

Grzegorz Sławiński

ROZPRAWA DOKTORSKA

Białko C-reaktywne i inne czynniki w przewidywaniu ryzyka wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza lub infekcji loży implantowanego urządzenia wśród pacjentów z wszczepialnymi urządzeniami kardiologicznymi

C-reactive protein and other factors in prediction of infective endocarditis or pocket infection among patients with cardiac implantable electronic devices

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ewa Lewicka

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdański Uniwersytet Medyczny

GDAŃSK 2019

*Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi
Pani prof. dr hab. n. med. Ewie Lewickiej za udzielone wsparcie,
życzliwość oraz nieocenioną pomoc merytoryczną
w czasie powstawania rozprawy doktorskiej.*

*Dziękuję za pomoc Współautorom i wszystkim osobom,
dzięki którym ta rozprawa powstała.*

*Rozprawę dedykuję oraz składam szczególne słowa
podziękowania mojej żonie Martynie za okazaną cierpliwość,
wyrozumiałość i wsparcie w każdej chwili zwątpienia.*

SPIS TREŚCI:

1. Wprowadzenie.....	4
2. Wykaz skrótów.....	5
3. Wstęp.....	6
4. Cele pracy.....	9
5. Materiał i metody.....	10
6. Podsumowanie wyników i wnioski.....	12
7. Streszczenie w języku polskim.....	20
8. Streszczenie w języku angielskim.....	23
9. Piśmiennictwo.....	26
10. Opublikowane artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	30
11. Publikacje nie wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	31

1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska „Białko C-reaktywne i inne czynniki w przewidywaniu ryzyka wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza lub infekcji łoży implantowanego urządzenia wśród pacjentów z wszczepialnymi urządzeniami kardiologicznymi” powstała w oparciu o monotematyczny cykl publikacji:

1) Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz. *Elevated C- reactive protein levels during cardiac implantations may increase the risk of early complications requiring transvenous lead removal: a preliminary report*. Polish Archives of Internal Medicine. 2018; 128: 138-40.

(punkty: Impact Factor – 2,658, MNiSW – 30)

2) Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz: *Implantable cardiac electronic device infections: single center study*. European Journal of Translational and Clinical Medicine. 2018; 1: 55-60.

3) Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Dąbrowska-Kugacka Alicja, Romanowicz Grzegorz, Raczak Grzegorz: *The 18-fluorine-fluorodeoxyglucose positron-emission-tomography/computed tomography-guided treatment of prosthetic valve endocarditis*. Cardiology Journal. 2019; DOI: 10.5603/CJ.2019.0017

(punkty: Impact Factor – 1,339, MNiSW – 20)

4) Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis*. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; DOI: 10.17219/acem/80665.

(punkty: Impact Factor – 1,262, MNiSW – 15)

Suma punktów: Impact Factor – 5,259, MNiSW – 65

2. Wykaz skrótów

18F-FDG-PET/CT - pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa z użyciem radioznacznika 18F-fluorodeoksyglukozy

CIED - kardiologiczne urządzenie wszczepialne

CDI – infekcje dotyczące kardiologicznych urządzeń wszczepialnych

CRT-P – stymulator z funkcją resynchronizującej stymulacji dwukomorowej

CRT-D– kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującej stymulacji dwukomorowej

CRP – białko C-reaktywne

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa

ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia

S-ICD - wszczepialny podskórny kardiowerter-defibrylator

TLE – zabieg przezżylnego usunięcia elektrod

3. Wstęp

Kardiologiczne urządzenia wszczepialne (CIEDs) to stymulatory serca, kardiowertery-defibrylatory serca (ICD) oraz urządzenia z funkcją resynchronizującej stymulacji dwukomorowej: CRT-P i CRT-D. W związku ze wzrastającą liczbą pacjentów kwalifikowanych do implantacji CIED i rosnącą liczbą ośrodków, w których przeprowadza się te zabiegi, wzrasta również bezwzględna liczba osób z powikłaniami tego rodzaju terapii. Do najpoważniejszych należą powikłania infekcyjne (CDI) wymagające usunięcia implantowanego układu oraz długotrwałej antybiotykoterapii. W zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych częstość występowania powikłań infekcyjnych szacuje się na 0,5-2,2% wśród wszystkich pacjentów z CIED [1]. Powikłania infekcyjne występują 2-5-krotnie częściej u pacjentów poddawanych kolejnym rewizjom CIED (1-4%), w porównaniu do chorych, u których przeprowadzono zabieg implantacji CIED *de novo* (0,5-0,8%) [2-4]. Pomimo leczenia, rokowanie co do przeżycia oraz nawrotu infekcji pozostaje niepomyślne. Śmiertelność wśród pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi wynosi od 2-15% w obserwacji miesięcznej [5-9] oraz 6-35% dla co najmniej 2-letniego okresu obserwacji [10-14]. Powyższe dane pochodzą z heterogennych kohort pacjentów, z różnymi manifestacjami klinicznymi CDI. Dane z piśmiennictwa wskazują na istotnie wyższą śmiertelność wśród pacjentów z systemową postacią CDI (24,5-29% w rocznej obserwacji) [5-7], w porównaniu do chorych z infekcją ograniczoną tylko do łoży CIED (6% w obserwacji 2-letniej) [11].

W celu ograniczenia częstości występowania CDI istotne jest zidentyfikowanie czynników ryzyka tych powikłań. Najlepiej udokumentowanymi czynnikami ryzyka CDI jest liczba uprzednio wykonanych zabiegów dotyczących CIED u danego pacjenta [2,15-17], złożoność tych procedur [3,18-20] i brak okołozabiegowej profilaktyki antybiotykowej [2,16,20,21]. Wśród innych (potwierdzonych co najmniej w dwóch badaniach) czynników ryzyka CDI wymienia się płeć męską [16,22], młodszy wiek [16,19], konieczność stosowania antykoagulacji okołozabiegowo [15,22], współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [17,23] oraz przewlekłą chorobę nerek [15,22] i konieczność reoperacji w czasie tej samej hospitalizacji [4,18]. Do słabiej udokumentowanych czynników ryzyka CDI zaliczyć można: zabieg przeprowadzany przed 1985 r. [16], gorączkę w czasie 24 godzin poprzedzających zabieg [2], konieczność stosowania czasowej przerywanej stymulacji serca [2], współistniejącą przewlekłą niewydolność serca [22],

stosowanie doustnych glikokortykosteroidów [20], konieczność hemodializoterapii [18], dłuższy czas trwania zabiegu [18] oraz zabieg powikłany krwiakiem w okolicy łoży implantowanego CIED [21].

W ostatnich latach zaproponowano kilka klasyfikacji infekcji dotyczących CIED. Aktualnie wydaje się, iż najbardziej przydatny w codziennej praktyce jest podział zaproponowany przez Sandoe [1]. Autorzy wyodrębniają cztery podstawowe manifestacje kliniczne infekcji dotyczących kardiologicznych urządzeń wszczepialnych:

- niepowikłane zakażenie generatora impulsów,
- powikłane zakażenie generatora impulsów,
- zakażenie elektrod układu stymulującego oraz
- infekcyjne zapalenie wsierdza u pacjenta z implantowanym urządzeniem stymulującym serce.

W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania nierzadko konieczne jest wykonanie szeregu badań dodatkowych. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczny jest wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP), obserwowany nawet u 96% pacjentów, jednak nie pozwala to na odróżnienie infekcji miejscowej od uogólnionej [7,20,24,25]. Białko C-reaktywne jest glikoproteiną syntetyzowaną w wątrobie pod wpływem cytokin zapalnych i jest markerem toczącego się aktualnie ostrego procesu zapalnego. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających wartość predykcyjną stężenia białka C-reaktywnego w określeniu ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych związanych z wszczepialnymi urządzeniami kardiologicznymi.

Nieodzownym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce CDI jest echokardiografia. Umożliwia ona wykrywanie objęcia przez proces infekcyjny implantowanych elektrod. Echokardiografia przezklatkowa umożliwia takie rozpoznanie w 22–43% przypadków, natomiast przy zastosowaniu echokardiografii przezprzelykowej częstość takiego rozpoznania zwiększa się do 90-96% [6,24-26]. Dodatkowymi badaniami obrazowymi wykorzystywanymi w przypadkach wątpliwych są pozytonowa tomografia emisyjna i tomografia komputerowa z użyciem radioznacznika 18F-fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG-PET/CT) oraz scyntygrafia leukocytami znakowanymi [27-30].

W leczeniu pacjentów z rozpoznaniem CDI podstawowe znaczenie ma antybiotykoterapia (początkowo empiryczna, następnie celowana na podstawie wyników posiewów) oraz zabieg przezżylnego usunięcia elektrod (TLE) i generatora impulsów.

Zabieg przezżylnego usunięcia elektrod i generatora impulsów według danych brytyjskich udaje się skutecznie przeprowadzić u 98% pacjentów [31]. W okresie kwalifikacji do takiego zabiegu należy ocenić aktualne wskazania pacjenta do elektroterapii serca. Wykazano bowiem, że nawet 33% pacjentów nie wymaga w takiej sytuacji ponownej implantacji urządzenia stymulującego serce [31].

4. Cele pracy

1. Określenie czynników ryzyka wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza lub infekcji łoży u pacjentów z implantowanymi urządzeniem kardiologicznym oraz przydatności oznaczania stężenia CRP w przewidywaniu wystąpienia tych powikłań.
2. Ocena wpływu chorób współistniejących na wystąpienie CDI.
3. Ocena chorych z CDI powikłanym wstrząsem septycznym.
4. Określenie przydatności nowoczesnych badań obrazowych w diagnostyce infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów z implantowanym CIED.

5. Materiał i metody

W badaniach przeanalizowano dane pacjentów leczonych w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, u których w okresie od 1 stycznia 2012 do 28 lutego 2018 roku przeprowadzono zabieg przezżylnego usunięcia elektrod. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia w poszczególnych analizach przedstawiono w prezentowanych publikacjach.

W cyklu publikacji uwzględniono dane demograficzne pacjentów, rodzaj implantowanego CIED (stymulator serca lub ICD), rodzaj zabiegu (implantacja *de novo*, wymiana CIED, rozbudowa układu) i stosowane w tym czasie leczenie farmakologiczne (glikokortykosteroidy, leki przeciwkrzepliwe), choroby współistniejące (przewlekła niewydolność serca, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, przewlekła choroba nerek), Indeks Charlsona oraz wybrane parametry laboratoryjne (białko C-reaktywne, prokalcytonina, liczba leukocytów, neutrofilów, stężenie hemoglobiny, kreatyniny, peptydu natriuretycznego typu B). Indeks Charlsona, wyrażony w punktach, dotyczy występowania określonych schorzeń układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, cukrzycy, nowotworów oraz AIDS, którym w zależności od istotności klinicznej przypisuje się wartość punktową (od 1 do 6 punktów). Po zsumowaniu tych punktów uzyskuje się wartość Indeksu Charlsona, który jest stosowany przy ocenie rokowania krótkoterminowego oraz długoterminowego [32]. W analizie pacjentów z CDI powikłanym wstrząsem septycznym zastosowano definicję wstrząsu septycznego według SEPSIS-3 [33].

Dla wszystkich przeprowadzonych obliczeń statystycznych przyjęto wartość $p < 0,05$ jako wartość pozwalającą odrzucić hipotezę zerową. Do ustalenia istnienia zależności pomiędzy dwiema zmiennymi kategoryjnymi stosowano test chi-kwadrat. W celu sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych losowych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Celem porównania zmiennych ilościowych w dwóch grupach, przy niespełnieniu kryterium rozkładu normalnego lub w przypadku porównywania dwóch grup pod kątem zmiennej mierzonych na skali porządkowej, do analizy wykorzystywano test U Manna-Whitneya. Do oceny potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia CDI posłużono się metodą regresji logistycznej. Do modelu analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej uzyskano wartość $p \leq 0,1$. W modelu analizy wieloczynnikowej,

celem zidentyfikowania niezależnych czynników ryzyka, posłużono się metodą krokowej wstecznej. Dane przeanalizowano przy użyciu oprogramowania STATISTICA 12.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym: NKBBN/351/2016.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

Artykuł nr 1

Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz. *Elevated C- reactive protein levels during cardiac implantations may increase the risk of early complications requiring transvenous lead removal: a preliminary report*. Polish Archives of Internal Medicine. 2018; 128: 138-40.

(punkty: Impact Factor – 2,658, MNiSW – 30)

Pierwszy artykuł wchodzący w skład rozprawy doktorskiej koncentruje się na określeniu czynników ryzyka wystąpienia wczesnych (≤ 6 miesięcy od zabiegu) oraz późnych (> 6 miesięcy od zabiegu) powikłań po zabiegach dotyczących CIED, które wymagały wykonania TLE. Badaniem objęto 121 pacjentów u których wykonano zabieg TLE, spośród których u 42% jego przyczyną były powikłania infekcyjne. Do analizy włączono chorych, u których od pierwotnego zabiegu do TLE minęły nie więcej niż 2 lata, gdyż w mojej opinii oceniane czynniki okołozabiegowe skutkują rozwojem CDI w stosunkowo krótkim czasie. Wczesny zabieg TLE (tj. ≤ 6 miesięcy od pierwotnego zabiegu) wykonano u 60 pacjentów, natomiast późny (tj. w okresie od 6 miesięcy do 2 lat) u 61 chorych. Najczęstszym wczesnym powikłaniem w analizowanej populacji były powikłania infekcyjne w obrębie łoża CIED (32%), natomiast późny zabieg TLE wykonywano najczęściej z powodu uszkodzenia co najmniej jednej z elektrod (38%). Perforacja jam serca znamienne częściej stwierdzana była w czasie pierwszych sześciu miesięcy od zabiegu (28% vs 2%; $p=0,01$). Obserwowano trend częstszego występowania uszkodzenia elektrod w okresie powyżej 6 miesięcy od zabiegu, w porównaniu z okresem wcześniejszym (37,7% vs 20,0%; $p=0,09$). Spośród powikłań infekcyjnych ponad dwukrotnie częściej wskazaniem do TLE była infekcja łoża implantowanego CIED, w porównaniu z infekcjami uogólnionymi (35 vs 16 chorych). Oceniane przed pierwotnym zabiegiem stężenie CRP było istotnie wyższe wśród osób z wczesnymi powikłaniami wymagającymi TLE ($13,5 \pm 22,8$ mg/l vs $3,45 \pm 4,8$ mg/l; $p=0,03$). Na podstawie analizy krzywej ROC wykazano, że $CRP \geq 8,1$ mg/l z czułością 48% i specyficznością 91% różnicowało chorych, u których wykonano wczesny zabieg TLE, pole pod krzywą (AUC) 0,69, $p=0,02$. W analizie metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej stwierdzono, iż płeć żeńska (OR 3,16; 95% CI 1,49-

6,74; $p=0,01$), oraz podwyższone stężenie CRP (OR 5,81, 95% CI 1,34-25,17; $p=0,02$) wskazują na ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań wymagających TLE. Obserwowano ponadto trend częstszego występowania powikłań wymagających wczesnego TLE w przypadku zabiegów implantacji układów CRT-D (OR 3,97; 95% CI 0,79-19,97; $p=0,09$). W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej stężenie CRP było jedynym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym konieczności wykonania TLE w okresie pierwszych 6 miesięcy po pierwotnym zabiegu dotyczącym CIED (OR 6,33; 95% CI 1,41-28,39; $p=0,016$). Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa na temat najczęstszych przyczyn TLE, wskazując na powikłania infekcyjne oraz uszkodzenie elektrod [14, 34-36]. Wśród powikłań infekcyjnych, co również jest zgodnie z wynikami innych autorów wykazano, iż wśród pacjentów poddawanych TLE dominują pacjenci z infekcją łoży [14, 37].

Prezentowane badanie jest pierwszym w literaturze wskazującym na rolę białka C-reaktywnego w przewidywaniu wystąpienia powikłań zabiegów dotyczących CIED. Oznaczenie stężenia CRP jest powszechnie dostępnym, tanim badaniem i kontrola tego parametru przed zabiegami z zakresu CIED pozwoli wykonać zabieg w optymalnym czasie, przy zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia wczesnych powikłań. Uzyskane wyniki przyczyniły się do wdrożenia takiego postępowania w praktyce klinicznej w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Artykuł nr 2

Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz: *Implantable cardiac electronic device infections: single center study*. European Journal of Translational and Clinical Medicine. 2018; 1 :55-60.

W drugim artykule wchodzącym w skład rozprawy doktorskiej przeprowadzono szczegółową analizę grupy pacjentów z CDI powikłanym wystąpieniem wstrząsu septycznego. Przeanalizowano najczęstsze patogeny odpowiedzialne za CDI w ośrodku gdańskim i oceniono wpływ chorób współistniejących na ryzyko CDI.

Badaniem objęto 59 chorych z potwierdzonym CDI. W grupie tej dominowali pacjenci z infekcją łoża CIED (61%), natomiast u 17% rozpoznano wstrząs septyczny. Obserwowano trend młodszego wieku w tej podgrupie pacjentów, w porównaniu z chorymi z CDI o lżejszym przebiegu (mediana wieku 70 vs 74 lata; $p=0,09$). U wszystkich chorych z CDI o ciężkim przebiegu stwierdzono zakażenie elektrod układu stymulującego ($n=10$, $p<0,001$). Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej podgrupie chorych wyniosła 50% (8,5% w całej badanej grupie).

Analizując wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przed zabiegiem, którego powikłaniem było CDI stwierdzono, że wykonywano je przy stężeniu CRP prawie 3-krotnie przekraczającym górną granicę normy ($13,8\pm 27,2$ mg/l). Ponadto, 28,8% chorych uzyskało ≥ 4 punkty wg Indeksu Charlsona, co wskazuje na wysoką współchorobowość.

W całej grupie chorych u 30,5% pacjentów uzyskano dodatnie wyniki posiewów krwi lub posiewów z usuniętych elektrod układu CIED. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami były *Staphylococcus aureus* ($n=7$) oraz *Staphylococcus epidermidis* ($n=6$). Spośród pacjentów z CDI o ciężkim przebiegu dodatnie posiewy uzyskano u 50% pacjentów, u wszystkich był to *Staphylococcus aureus*.

Pacjenci z ciężkim przebiegiem CDI istotnie częściej mieli implantowany CIED *de novo* (80% vs 40,8%, $p=0,02$). Ponadto istotnie częściej w okresie okołozabiegowym stosowano u nich terapię pomostową z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH): 60% vs 20,4%; $p=0,04$.

Podsumowując, w analizowanym materiale najczęstszą postacią CDI były infekcje łoża CIED, a najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za CDI były *S. aureus* oraz *S. epidermidis*. Pacjenci z CDI powikłanym wstrząsem septycznym stanowią grupę o bardzo

niekorzystnym rokowaniu, obarczoną wysoką (50%) śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów z CDI w naszym materiale była blisko 2-krotnie wyższa w porównaniu z danymi dostępnymi w piśmiennictwie, co najpewniej wynika ze stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów z CDI powikłanym wstrząsem septycznym. Istotne znaczenie ma również występowanie innych chorób przewlekłych. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy wskazują, iż Indeks Charlsona koreluje dodatnio z ryzykiem rozwoju CDI [23]. W badaniu wykazano ponadto, iż istotnie częściej pacjenci z ciężką postacią CDI byli leczeni okołozabiegowo heparyną drobnocząsteczkową. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż terapia pomostowa z wykorzystaniem LMWH stanowi czynnik ryzyka rozwoju krwiaków łoży, które z kolei stanowią czynnik ryzyka wystąpienia CDI.

Artykuł nr 3

Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Dąbrowska-Kugacka Alicja, Romanowicz Grzegorz, Raczak Grzegorz: *The 18-fluorine-fluorodeoxyglucose positron-emission-tomography/computed tomography-guided treatment of prosthetic valve endocarditis*. *Cardiology Journal*. 2019; DOI: 10.5603/CJ.2019.0017

(punkty: Impact Factor – 1,339, MNiSW – 20)

Trzeci artykuł jest opisem przebiegu choroby i leczenia pacjenta z napadowym blokiem przedsionkowo-komorowym III stopnia z napadami Morgagniego-Adamsa-Stokesa (MAS), który wystąpił najprawdopodobniej w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) obejmującego bioprotezę zastawki aortalnej. Wobec wątpliwości co do wyleczenia IZW oprócz standardowego postępowania obejmującego ocenę markerów stanu zapalnego (prokalcytonina, białko C-reaktywne) oraz badanie echokardiograficzne (przezskłatkowe oraz przezprzełykowe) w celu ostatecznego wykluczenia lub potwierdzenia IZW wykonano pozytonową tomografię emisyjną i tomografię komputerową z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG-PET/CT). W badaniu tym wykazano wzmożony wychwyty znacznika w okolicy bioprotezy zastawki aortalnej. Zdecydowano o implantacji epikardialnego układu stymulującego serce. W kolejnych dobach obserwowano epizody niestabilnego hemodynamicznie częstoskurczu komorowego. Po kolejnym badaniu ¹⁸F-FDG-PET/CT, w którym stwierdzono redukcję wychwyty znacznika (ale jednak niecałkowitą normalizację) wokół bioprotezy aortalnej zdecydowano o implantacji podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD). Po zakończeniu antybiotykoterapii dożylniej pacjent kontynuował ambulatoryjnie terapię doustnym linezolidem. Po miesiącu chory był rehospitalizowany z powodu objawów niewydolności serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono progresję stwierdzanego wcześniej przecieku okołozastawkowego i istotne pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory. Wykonano kolejne badanie ¹⁸F-FDG-PET/CT, w którym stwierdzono istotną progresję IZW wokół bioprotezy zastawki aortalnej. Pacjenta zakwalifikowano do pilnego zabiegu kardiochirurgicznego wymiany bioprotezy. Po zabiegu kontynuowano antybiotykoterapię przez okres 6 tygodni. W kontrolnych badaniach echokardiograficznych stwierdzono prawidłową funkcję protezy aortalnej i poprawę kurczliwości globalnej lewej komory.

Opisany przypadek kliniczny wskazuje, iż badanie ^{18}F -FDG-PET/CT jest bardzo przydatne zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu terapii IZW, co stanowi uzupełnienie literatury na ten temat [38]. Dodatkowo opisaliśmy stosunkowo rzadkie powikłanie leczenia przy pomocy S-ICD, jakim jest wystąpienie nieadekwatnej interwencji ICD spowodowanej obecnością powietrza w miejscu styku elektrody z korpusem ICD [39-40].

Artykuł nr 4

Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis*. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018; doi: 10.17219/acem/80665.

(punkty: Impact Factor – 1,262, MNiSW – 15)

Czwarty artykuł jest pracą poglądową, która prezentuje dotychczasowy stan wiedzy na temat epidemiologii, klasyfikacji, leczenia oraz rokowania u pacjentów z CDI. W pracy podkreślono istotność omawianego problemu klinicznego, bowiem CDI dotyczyć może do 2,2% pacjentów z implantowanymi CIED, a przy tym obarczony jest wysoką (nawet 35%) śmiertelnością. W pracy omówiono zaproponowany przez Sandoe i wsp. podział CDI na:

- niepowikłane zakażenie generatora impulsów,
- powikłane zakażenie generatora impulsów,
- zakażenie elektrod układu stymulującego oraz
- infekcyjne zapalenie wsierdza u pacjenta z implantowanym urządzeniem stymulującym serca.

Szczegółowo omówiono czynniki ryzyka wystąpienia CDI, metody diagnostyczne oraz zalecane sposoby postępowania. Czynniki ryzyka podzielono na zależne od pacjenta (młodszy wiek, płeć męska, choroby współistniejące, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca), czynniki zależne od ośrodka, w którym wykonano zabieg dotyczący CIED (doświadczenie operatora, liczbę wykonywanych w ośrodku procedur rocznie) oraz czynniki zależne od samego zabiegu (zabieg *de novo* lub kolejny zabieg dotyczący CIED u danego pacjenta, rodzaj implantowanego układu).

Przy ocenie metod diagnostycznych podkreślono rolę badań bakteriologicznych, badań laboratoryjnych (białko C-reaktywne) oraz badań obrazowych. Wśród badań obrazowych oprócz badania echokardiograficznego (przezklatkowego i przezprzełykowego) wskazuje się (zwłaszcza w przypadkach wątpliwych) na nowoczesne metody obrazowania, takie jak:

pozytonowa tomografia emisyjna i tomografia komputerowa z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG-PET/CT) oraz scyntygrafia znakowanymi leukocytami.

W leczeniu CDI podstawowe znaczenie ma antybiotykoterapia (optymalnie celowana, o różnym czasie trwania co zależy od typu klinicznego CDI) oraz zabieg przezżylnego usunięcia elektrod oraz generatora impulsów. Skuteczność wykonania zabiegu TLE maleje wraz z czasem jaki upłynął od ich implantacji. Dla elektrod implantowanych do 3 lat wstecz ryzyko niepowodzenia TLE wynosi 5%, podczas gdy dla elektrod implantowanych 9-12 lat wcześniej ryzyko niepowodzenia takiego zabiegu wynosi 20%. W przypadku TLE należy każdorazowo rozważyć wskazania do ponownej implantacji układu, gdyż szacuje się, że nawet 33% pacjentów nie ma już wskazań do leczenia elektroterapią serca.

W prewencji CDI istotne znaczenie ma odroczenie zabiegu w przypadku stwierdzenia cech infekcji – przede wszystkim gorączki w okresie 24 godzin poprzedzających zabieg. Istotną rolę odgrywa również profilaktyczna antybiotykoterapia okołozabiegowa, której skuteczność potwierdzono w kilku badaniach. Antybiotykiem najczęściej zalecanym w profilaktyce okołozabiegowej jest cefalosporyna I generacji - cefazolina. Warto podkreślić, że w dostępnej literaturze na ten temat brakuje prac, w których analizowano znaczenie badania stężenia CRP przed zabiegiem dotyczącym CIED w zapobieganiu wystąpienia CDI.

7. Streszczenie w języku polskim

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi trzy prace oryginalne oraz jedna praca pogładowa.

W pracy pogładowej przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat powikłań infekcyjnych u pacjentów z implantowanymi CIED. Analizowane zagadnienie stanowi istotny problem kliniczny wobec bardzo dynamicznie rozwijającej się elektroterapii serca. Zidentyfikowanie czynników ryzyka CDI ma istotne znaczenie dla zapobiegania tym powikłaniom, wcześniejszego ich wykrywania oraz skuteczniejszej terapii. W pracy podkreślono rolę nowoczesnych badań obrazowych w diagnostyce CDI, zwłaszcza w przypadku wątpliwości diagnostycznych.

Badania stanowiące temat trzech prac oryginalnych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej przeprowadzono w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Klinika jest ośrodkiem referencyjnym w zakresie przeprowadzania zabiegów przezżylnego usuwania elektrod. Od stycznia 2012 r. do lutego 2018 r. w Klinice wykonano 467 zabiegów TLE z różnych wskazań (część z nich we współpracy z Kliniką Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). W cyklu publikacji uwzględniono dane demograficzne pacjentów, rodzaj implantowanego CIED (stymulator serca lub ICD), rodzaj zabiegu (implantacja *de novo*, wymiana CIED, rozbudowa układu) i stosowane w tym czasie leczenie farmakologiczne (glikokortykosteroidy, leki przeciwkrzepliwne), choroby współistniejące (przewlekła niewydolność serca, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, przewlekła choroba nerek), Indeks Charlsona oraz wybrane parametry laboratoryjne (białko C-reaktywne, prokalcytonina, liczba leukocytów, neutrofilów, stężenie hemoglobiny, kreatyniny, peptydu natriuretycznego typu B). Indeks Charlsona, wyrażony w punktach, dotyczy występowania określonych schorzeń układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, cukrzycy, nowotworów oraz AIDS, którym w zależności od istotności klinicznej przypisuje się wartość punktową (od 1 do 6 punktów). Po zsumowaniu tych punktów uzyskuje się wartość Indeksu Charlsona. Jest on stosowany przy ocenie rokowania krótkoterminowego oraz długoterminowego.

W pierwszej pracy oryginalnej wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, celem określenia czynników ryzyka wczesnych oraz późnych powikłań infekcyjnych, zidentyfikowano zabieg dotyczący CIED, który był wykonywany u danego pacjenta do 2

lat przed TLE z powodu CDI. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których TLE przeprowadzono z przyczyn nieinfekcyjnych. Najczęstszym wczesnym powikłaniem w analizowanej populacji były powikłania infekcyjne dotyczące łoża CIED. Na podstawie analizy krzywej ROC wykazano, że $CRP \geq 8,1$ mg/l z czułością 48% i specyficznością 91% różnicowało chorych, u których wykonano wczesny zabieg TLE, pole pod krzywą (AUC) 0,69, $p=0,02$. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej stężenie CRP było jedynym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym konieczności wykonania TLE w okresie pierwszych 6 miesięcy po pierwotnym zabiegu dotyczącym CIED (OR 6,33; 95% CI 1,41-28,39; $p=0,016$).

W drugiej pracy oryginalnej zidentyfikowano *Staphylococcus aureus* oraz *Staphylococcus epidermidis* jako najczęstsze patogeny odpowiedzialne za CDI. Ponadto, 28,8% chorych uzyskało ≥ 4 punkty wg Indeksu Charlsona, co wskazuje na wysoką współchorobowość. Pacjenci z CDI powikłanym wstrząsem septycznym stanowią grupę o bardzo niekorzystnym rokowaniu, obarczoną 50% śmiertelnością wewnątrzszpitalną. U 50% tych chorych uzyskano dodatnie wyniki posiewów krwi, we wszystkich przypadkach był to *Staphylococcus aureus*.

W badaniu wykazano ponadto, iż istotnie częściej pacjenci z ciężką postacią CDI byli leczeni okołozabiegowo heparyną drobnocząsteczkową (60% vs 20,4%; $p=0,04$). Jak wiadomo takie leczenie sprzyja wystąpieniu krwika łoża CIED, co z kolei jest czynnikiem ryzyka wystąpienia CDI.

Dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju CDI jest przebyte infekcyjne zapalenia wsierdzia (IZW). U osób z CIED rozpoznanie nawrotu IZW na podstawie standardowych badań diagnostycznych nierzadko stanowi wyzwanie. Postawienie ostatecznej diagnozy ułatwiają nowoczesne techniki obrazowania, w tym pozytonowa tomografia emisyjna i tomografia komputerowa z użyciem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy. Badanie to pozwala nie tylko na rozstrzygnięcie wątpliwości co do rozpoznania CDI, ale może być wykorzystane w monitorowaniu skuteczności leczenia, co przedstawiono w trzeciej pracy oryginalnej wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej. Podkreślono w niej również istotną rolę stosowania epikardialnych układów stymulujących serce oraz podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów (S-ICD), jako preferowanych u pacjentów z tłącym się lub nawracającym CDI. Dodatkowo opisaliśmy stosunkowo rzadkie powikłanie leczenia przy pomocy S-ICD, jakim jest wystąpienie nieadekwatnej interwencji ICD spowodowanej obecnością powietrza w miejscu styku elektrody z korpusem ICD.

Istotne uzupełnienie powyższych badań stanowi praca nie wchodząca w skład rozprawy doktorskiej (*Risk factors for cardiac device-related infection during two-year follow-up: a retrospective analysis*) opublikowana na łamach Kardiologii Polskiej. Na podstawie analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano w niej, iż stosowanie terapii pomostowej z wykorzystaniem heparyny drobnocząsteczkowej, przebyty zabieg rozbudowy CIED oraz implantacja stymulatora serca (vs. kardiowertera-defibrylatora serca) są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju CDI.

Ograniczeniem badań stanowiących temat rozprawy doktorskiej jest stosunkowo niewielka liczebność badanych populacji oraz częściowo retrospektywny charakter badań. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż dane dotyczące ostatniego zabiegu poprzedzającego TLE – a więc niejako związanego z CDI – uzyskiwano z kilkunastu różnych ośrodków zajmujących się elektroterapią serca, co wiązało się nierzadko z uzyskaniem niekompletnych danych.

Niemniej należy podkreślić wartość praktyczną prowadzonych badań, które są reprezentatywne dla polskiej populacji leczonej elektroterapią serca. Przy tym stwierdzone znaczenie prawidłowego stężenia CRP w okresie zabiegu dotyczącego CIED dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia CDI znalazło zastosowanie w praktyce klinicznej. Uzyskane wyniki przyczyniły się do wdrożenia takiego postępowania i rutynowego oznaczania stężenia CRP u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu związanego z CIED.

8. Streszczenie w języku angielskim

The three original articles and one review article make up this doctoral dissertation.

The review article presents the current knowledge of infectious complications in patients with implanted cardiac implantable electronic devices (CIEDs). This issue constitutes a serious and growing clinical problem because of significant and dynamic progress observed in the cardiac electrotherapy. Identification of risk factors of cardiac device infections (CDIs) is important for CDIs prevention, earlier diagnosis and effective treatment. In the review article a role of modern imaging techniques for CDI diagnosis was also underlined, particularly in challenging cases.

The studies which resulted in the three original articles were performed in the Department of Cardiology and Electrotherapy of the Medical University of Gdańsk. The Department is a referral center regarding transvenous lead extraction (TLE) procedures. From January 2012 to February 2018, 467 TLE procedures were performed because of various indications. Some of them were performed in cooperation with the Department of Cardiac and Vascular Surgery of the Medical University of Gdańsk. The following data was collected: demographics of patients, type of implanted CIED (pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator), type of the procedure (*de novo* implantation, generator replacement or upgrade procedure), pharmacological treatment used at that time (especially with glucocorticosteroids and anticoagulants), comorbidities (heart failure, coronary artery disease, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, chronic kidney disease), Charlson Comorbidity Index and laboratory tests results (C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes and neutrophils count, haemoglobin, creatinine and B-type natriuretic peptide level). Charlson Comorbidity Index, expressed in points, takes into consideration cardiovascular, respiratory, neurological, gastric, oncological conditions, diabetes and AIDS, weighted depending on their clinical significance from one to six points. The sum of all the weights represents the Charlson Comorbidity Index. The Index can be used for short-term and long-term outcome prognosis.

In the first original article, which is part of this doctoral dissertation, the CIED-related procedure, performed up to two years before the TLE, was identified to assess early and late risk factors of infectious complications. A control group included patients with non-infectious complications requiring TLE. The most common complication observed in the whole study group was pocket infections. On the basis of ROC curves analysis, it was found that concentration of CRP ≥ 8.1 mg/l indicated patients who required early TLE, with a

sensitivity of 48% and specificity of 91%, area under curve (AUC) 0.69, ($p=0.02$). Multiple factor analysis identified the elevated CRP concentration at the time of CIED-related procedure as the only independent risk factor of TLE during subsequent 6 months (OR 6.33; 95% CI 1.41-28.39; $p=0.016$).

The second original article presented *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* as the most common pathogens responsible for CDI. Furthermore, comorbidities were common in patients with CDI: 28.8% of patients with Charlson Comorbidity Index ≥ 4 . Patients with CDI and septic shock represent the group associated with very poor prognosis, as indicated by 50% in-hospital mortality rate. Among patients with CDI and concomitant septic shock, 50% had positive blood cultures and the pathogen was always *Staphylococcus aureus*. Moreover, the study showed that the so-called bridge therapy, using low molecular weight heparin (LMWH), was administered more frequently in patients with clinically severe CDI (60% vs 20.4%; $p=0.04$). According to literature, such a therapy is a risk factor for pocket hematoma, which in turn can be a risk factor for CDI.

Infective endocarditis is a well-known risk factor for CDI. However, in patients with CIED the diagnosis of infective endocarditis using only the conventional diagnostic tools may be still challenging. In difficult cases, novel imaging techniques, for instance, the (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can be very useful. This imaging technique not only helps to make the final diagnosis, but also represents an useful tool for monitoring treatment efficiency, what was presented in the third original study making up this doctoral dissertation. The presented case study also put emphasis on the use of epicardial pacemakers and subcutaneous implantable cardioverter defibrillators (S-ICDs), as preferred in patients with latent or recurrent CDI. In addition, in this study a relatively rare complication related to treatment with S-ICD was described, which was an inappropriate shock due to the air being released in the connector area.

The study “*Risk factors for cardiac device-related infection during two-year follow-up: a retrospective analysis*”, which was published in Polish Heart Journal in 2018, is an important supplement for the mentioned articles. On the basis of multiple factor analysis, it was shown that the bridge therapy with low molecular weight heparin, the history of CIED upgrade, and pacemaker implantation (when compared with ICD) were independent risk factors for subsequent CDI.

Limitation of the presented studies is relatively small sample size and their partly retrospective character. Furthermore data concerning the last CIED-related procedure

(therefore related with CDI) was obtained from different electrotherapy centres, what resulted in incomplete data in some cases.

However, what needs underlining is the clinical value of the studies, which are representative of Polish population treated with CIEDs. In addition, the revealed importance of normal C-reactive protein level at the time of the CIED-related procedure for reducing the risk for subsequent CDI – was incorporated in clinical practice. These findings contributed to implementation of routine C-reactive protein measurement in patients qualified for CIED-related procedure in our Department.

9. Piśmiennictwo

1. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB i wsp. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE).* J Antimicrob Chemother. 2015;70:325-359.
2. Klug D, Balde M, Pavin D i wsp. *Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study.* Circulation. 2007;116:1349-1355.
3. Nery PB, Fernandes R, Nair GM i wsp. *Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21:786-790.
4. Catanchin A, Murdock CJ, Athan E. *Pacemaker infections: a 10-year experience.* Heart Lung Circ. 2007;16:434-439.
5. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M i wsp. *Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram.* J Am Coll Cardiol. 2010;55:886-894.
6. Greenspon AJ, Prutkin JM, Sohail MR i wsp. *Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort).* J Am Coll Cardiol. 2012;59:681-687.
7. Athan E, Chu VH, Tattevin P i wsp. *Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices.* JAMA. 2012;307:1727-1735.
8. Corman LC, Levison ME. *Sustained bacteremia and transvenous cardiac pacemakers.* JAMA. 1975;233:264-266.
9. Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ i wsp. *Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections.* Arch Intern Med. 2011;171:1821-1828.
10. Knigina L, Kühn C, Kutschka I i wsp. *Treatment of patients with recurrent or persistent infection of cardiac implantable electronic devices.* Europace. 2010;12:1275-1281.

11. Klug D, Wallet F, Lacroix D i wsp. *Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection.* Heart. 2004;90:882-886.
12. Deharo JC, Quatre A, Mancini J i wsp. *Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study.* Heart. 2012;98:724-731.
13. Le KY, Sohail MR, Friedman PA i wsp. *Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections.* Heart Rhythm. 2011;8:1678-1685.
14. Kempa M, Budrejko S, Piepiorka-Broniecka M i wsp. *One-Year Follow-Up of Patients Undergoing Transvenous Extraction of Pacemaker and Defibrillator Leads.* PLoS One. 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144915.
15. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA i wsp. *Heart rhythm disorders and pacemakers: Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry.* Heart. 2009;95:715-720.
16. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M i wsp. *Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients.* Eur Heart J. 2011;32:991-998.
17. Landolina M, Gasparini M, Lunati M i wsp. *Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database.* Circulation. 2011;123:2526-2535.
18. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V i wsp. *Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices.* Eur Heart J. 2010;31:203-210.
19. Margey R, McCann H, Blake G i wsp. *Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections.* Europace. 2010;12:64-70.
20. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH i wsp. *Risk factor analysis of permanent pacemaker infection.* Clin Infect Dis. 2007;45:166-173.
21. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA i wsp. *Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverterdefibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.* Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:29-34.

22. Bloom H, Heeke B, Leon A i wsp. *Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery*. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29:142-145.
23. Sohail MR, Hussain S, Le KY i wsp. *Risk factors associated with early- versus late-onset implantable cardioverter-defibrillator infections*. J Interv Card Electrophysiol. 2011;31:171-183.
24. Massoure PL, Reuter S, Lafitte S i wsp. *Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases*. Pacing Clin Electrophysiol. 2007;30:12-19.
25. Klug D, Lacroix D, Savoye C i wsp. *Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management*. Circulation. 1997;95:2098-2107.
26. Cacoub P, Leprince P, Nataf P i wsp. *Pacemaker infective endocarditis*. Am J Cardiol. 1998;82:480-484.
27. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F i wsp. *Whole body [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study*. Clin Microbiol Infect. 2011;17:836-844.
28. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC i wsp. *Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:2401-2412.
29. Juneau D, Golfam M, Hazra S i wsp. *Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Circ Cardiovasc Imaging. 2017; doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005772.
30. Granados U, Fuster D, Pericas JM i wsp. *Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study*. J Nucl Med. 2016;57:1726-1732.
31. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH i wsp. *Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections*. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1851-1859.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL i wsp. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis. 1987;30:373-383.

33. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i wsp. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016;315:801-810.
34. Jones SO, Eckart RE, Albert CM i wsp. *Large, single-center, single-operator experience with transvenous lead extraction: outcomes and changing indications*. Heart Rhythm. 2008;5:520-525.
35. Ribeiro S, Leite L, Oliveira J i wsp. *Transvenous removal of cardiac implantable electronic device leads*. Rev Port Cardiol. 2015;34:739-744.
36. Zabek A, Malecka B, Haberka K i wsp. *The analysis of indications and early results of transvenous lead extraction in patients with a pacemaker, ICD and CRT – single-center experience*. Acta Cardiol. 2015;70:685-692.
37. Gomes S, Cranney G, Bennett M i wsp. *Twenty-year experience of transvenous lead extraction at a single centre*. Europace. 2014;16:1350-1355.
38. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S i wsp. *Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis*. J Nucl Cardiol. 2017. doi: 10.1007/s12350-017-1092-8.
39. Lee S, Souvaliotis N, Mehta D i wsp. *Inappropriate shock in a subcutaneous cardiac defibrillator due to residual air*. Clinical Case Reports. 2017;5:1203-1206.
40. Zipse MM, Sauer WH, Varosy PD i wsp. *Inappropriate shocks due to subcutaneous air in a patient with a subcutaneous cardiac defibrillator*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:768-70.

10. Opublikowane artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

1) Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz. *Elevated C- reactive protein levels during cardiac implantations may increase the risk of early complications requiring transvenous lead removal: a preliminary report*. Polish Archives of Internal Medicine. 2018; 128: 138-40.

(punkty: Impact Factor – 2,658, MNiSW – 30)

<https://www.mp.pl/paim/issue/article/4217>

2) Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz: *Implantable cardiac electronic device infections: single center study*. European Journal of Translational and Clinical Medicine. 2018; 1: 55-60.

<https://ejtcm.gumed.edu.pl/articles/12>

3) Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Dąbrowska-Kugacka Alicja, Romanowicz Grzegorz, Raczak Grzegorz: *The 18-fluorine-fluorodeoxyglucose positron-emission-tomography/computed tomography-guided treatment of prosthetic valve endocarditis*. Cardiology Journal. 2019; DOI:10.5603/CJ.2019.0017

(punkty: Impact Factor – 1,339, MNiSW – 20)

https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/62047

4) Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis*. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; DOI:10.17219/acem/80665.

(punkty: Impact Factor – 1,262, MNiSW – 15)

<http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2019/28/2/263/>

11. Publikacje nie wchodzące w skład prezentowanej rozprawy doktorskiej

Artykuły

1/ Kempa Maciej, Sławiński Grzegorz, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Risk factors for cardiac device-related infection during two-year follow-up: a retrospective analysis*. *Kardiologia Polska* 2018; 76: 800-801.

(punkty: Impact Factor – 1,227, MNiSW – 15)

2/ Kempa Maciej, Budrejko Szymon, Sławiński Grzegorz, Królak Tomasz, Lewicka Ewa, Raczak Grzegorz: *Polish single-centre follow-up of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD) systems implanted for the prevention of sudden cardiac death*. *Kardiologia Polska* 2018; 76: 452-458.

(punkty: Impact Factor – 1,227, MNiSW – 15)

Streszczenia

3/ Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Risk factors for cardiac device related infective endocarditis – retrospective study*. W *Dobrym Rytmie - Suplement nr 1 2017, s. 22*. XXVIII Konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Rzeszów, 25-27 maja 2017 r.: program i streszczenia.

4/ Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Early and late eletrotherapy complications requiring transvenous lead extraction*. W *Dobrym Rytmie - Suplement nr 1 2017, s. 23*. XXVIII Konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Rzeszów, 25-27 maja 2017 r.: program i streszczenia.

5/ Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Raczak Grzegorz: *Predictors of length of hospitalization following cardiac electrotherapy procedures*. W *Dobrym Rytmie - Suplement nr 1 2017, s. 25*. XXVIII Konferencja Sekcji Rytmu Serca

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Rzeszów, 25-27 maja 2017 r.: program i streszczenia.

6/ Sławiński Grzegorz, Kempa Maciej, Lewicka Ewa, Budrejko Szymon, Królak Tomasz, Raczak Grzegorz: *Evaluation of screening S-ICD results in patients with temporary pacing: preliminary report*. POLSTIM 2018 : XXIX Konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 17-19 maja 2018 r.: program i streszczenia.

(Łączna suma punktów: Impact Factor – 2,454; MNiSW – 30)