



Preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje infektivnog endokarditisa (nova verzija 2009)

Preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje infektivnog endokarditisa

Evropskog udruženja kardiologa (ESC)

Podržano od Evropskog udruženja za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti i Internacionalnog udruženja za hemioterapiju (ISC) za infekciju i maligne bolesti



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567

doi:10.1093/eurheartj/ehs215

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)

The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

Authors/Task Force Members: Gilbert Habib (Chairperson) (France)*, Bruno Hoen (France), Pilar Tornos (Spain), Franck Thuny (France), Bernard Prendergast (UK), Isidre Vilacosta (Spain), Philippe Moreillon (Switzerland), Manuel de Jesus Antunes (Portugal), Ulf Thilen (Sweden), John Lekakis (Greece), Maria Lengyel (Hungary), Ludwig Müller (Austria), Christoph K. Naber (Germany), Petros Nihoyannopoulos (UK), Anton Moritz (Germany), Jose Luis Zamorano (Spain)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Bax (The Netherlands), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Panos Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic)

Document Reviewers: Alec Vahanian (CPG Review Coordinator) (France), Rio Aguilar (Spain), Maria Grazia Bongiorni (Italy), Michael Borger (Germany), Eric Butchart (UK), Nicolas Danchin (France), Francois Delahaye (France), Raimund Erbel (Germany), Damian Franzen (Germany), Kate Gould (UK), Roger Hall (UK), Christian Hassager (Denmark), Keld Kjeldsen (Denmark), Richard McManus (UK), José M. Miró (Spain), Ales Mokracek (Czech Republic), Raphael Rosenhek (Austria), José A. San Román Calvar (Spain), Petar Seferovic (Serbia), Christine Selton-Suty (France), Miguel Sousa Uva (Portugal), Rita Trinchero (Italy), Guy van Camp (Belgium)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

Sadržaj

A. Uvod

B. Opravdanost/obim problema

C. Epidemiologija

Promena epidemiologije

Učestalost infektivnog endokarditisa

Tipovi infektivnog endokarditisa

Mikrobiologija

D. Patofiziologija

Endotel valvule

Prolazna bakteriemija

Mikrobiološki patogeni i odbrana domaćina

E. Preventivne mere

Dokaz koji opravdava upotrebu antibiotske profilakse za infektivni endokarditis u prethodnim ESC preporukama.

Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC preporuka

Principi novih ESC preporuka

Ograničenja i posledice novih ESC preporuka

F. Dijagnoza

Kliničke karakteristike

Ehokardiografija

Mikrobiološka dijagnoza

Dijagnostički kriterijumi i njihova ograničenja

G. Prognostička procena na prijemu

H. Antimikrobna terapija: principi i metode

Opšti principi

Penicilin-osetljive oralne streptokoke i grupa D streptokoke

Oralne streptokoke rezistentne na penicilin i grupa D streptokoka

Streptokokna pneumonija, β-hemolitički streptokok (grupe A, B, C I G)

Nutritivne varijante streptokoka

Staphylococcus aureus i koagulaza negativne stafilocoke

Stafilokoke rezistentne na Methicilin i Vancomycin

Enterococcus vrste

Gram-negativne bakterije

Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama

Gljivice

Empirijska terapija

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa

I. Komplikacije i indikacije za operaciju infektivnog endokarditisa nativnih valvula levog srca

Deo 1. Indikacije i optimalno vreme za operaciju

Srčana insuficijencija

Nekontrolisana infekcija

Prevenција sistemske embolije

Deo 2. Principi, metode i neposredni rezultati hirurgije

Pre i perioperativni menadžment

Hirurški pristup i tehnike

Operativna smrtnost, morbiditet i post-operativne komplikacije

J. Druge komplikacije infektivnog endokarditisa

Deo 1. Neurološke komplikacije, antitrombotična terapija

Deo 2. Druge komplikacije (infektivne aneurizme, akutna renalna insuficijencija, reumatske komplikacije, apcesi slezine, miokarditis, perikarditis)

K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza

Recidivi: relapsi i reinfekcije

Srčana insuficijencija i potreba za operacijom valvule

Dugoročna smrtnost

Kontrola/Praćenje

L. Specifične situacije

Deo 1. Endokarditis veštačkih valvula

Deo 2. Infektivni endokarditis na pejsmejkerima i ugrađenim defibrilatorima

Deo 3. Infektivni endokarditis desnog srca

Deo 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana

Deo 5. Infektivni endokarditis kod starijih

Deo 6. Infektivni endokarditis za vreme trudnoće

M. Literatura

Skraćenice i Akronimi

BCNIE	hemokultura-negativan infektivni endocarditis
CD	srčani aparati
CDRIE	IE povezan sa srčanim aparatima
CHD	urođene srčane mane
CNS	kogulaza negativan stafilokok
CT	komputerizovana tomografija
ELISA	enzim-vezane imunosorbentske analize
HF	srčana insuficijencija
IA	infektivna aneurizma
ICD	implantibilni kardioverter defibrilator
ICE	Internacionalna saradnja na endokarditisu
IE	infektivni endokarditis
IVDA	intravenski korisnici droge
LDI	lokalna infekcija aparata

MBC	minimalna baktericidna koncentracija
MIC	minimalna inhibitorna koncentracija
MRI	magnetna rezonanca imaging
MRSA	methicillin-rezistentan Staphylococcus aureus
MSSA	methicillin-osetljiv Staphylococcus aureus
NBTE	nebakterijski trombocitni endokarditis
NVE	endokarditis nativnih valvula
OPAT	ambulantna parenteralna antibiotska terapija
PBP	plasma-vezan protein
PCR	polimeraza reakcija vezivanja
PET	pozitron emisija tomografija
PMP	trombocitni microbicidni protein
PPM	permanenti pejsmejker
PVE	endokarditis veštačke valvule
TEE	transezofagusna ehokardiografija
TTE	transtoraksna ehokardiografija
VISA	vankomicin-intermedijalni S. aureus

A. Uvod

Preporuke i usaglašena dokumenta eksperata sumiraju i ocenjuju sve trenutno raspoložive dokaze o određenom pitanju sa ciljem da pomognu lekarima u izboru najbolje strategije u individualnom lečenju svakog pacijenta u datom stanju, uzimajući u obzir uticaj na ishod, kao i odnos „rizik/korist“ pojedinih dijagnostičkih ili terapijskih procedura. Preporuke nisu zamene za udžbenike. O pravnim implikacijama medicinskih preporuka diskutovano je ranije.

Veliki broj „Uputstva i usaglašenih stručnih dokumenata“ izdato je u poslednjih nekoliko godina od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), kao i od strane drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu ustanovljeni su kriterijumi kvaliteta za razvoj preporuka kako bi sve odluke bile transparentne za korisnika. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na sajtu ESC <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>.

Ukratko, biraju se eksperti iz odgovarajućih oblasti koji su izvršili sveobuhvatni pregled objavljenih dokaza o dijagnostici i terapijskim procedurama za lečenje i/ili prevenciju datog stanja. Sprovedena je kritička evaluacija dijagnostičkih i terapijskih procedura koje se izvode, uključujući procenu odnosa „rizik/korist“. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije su bile uključene tamo gde postoje podaci. Nivo dokaza i snaga preporuka za konkretne terapijske opcije mereni su i ocenjivani prema predefinisanim skalama, kao što je navedeno u Tabelama 1 i 2.

Eksperti u pisanjima i odborima za reviziju izveštaja mogu imati realan ili potencijalni sukob interesa. Izveštaji o tome su prikupljeni i čuvaju se na fajlu u sedištu ESC. Sve promene u vezi sa sukobom interesa koje se javljaju tokom perioda pisanja moraju biti prijavljene ESC. Izveštaj Radne grupe je u celini finansijski podržan od ESC i izrađen je bez ikakvog učešća farmaceutskih firmi, proizvođača medicinske ili hirurške opreme.

ESC Odbor za lekarske vodiče (CPG) nadzire i koordinira pripremom novih Vodiča i Usaglašenih stručnih dokumenata od strane Radnih i ekspertskih grupa, ili komisija za usaglašavanje. Odbor je takođe odgovoran za proces usvajanja ovih Vodiča i Usaglašenih stručnih dokumenata ili saopštenja. Kada je dokument završen i odobren od strane svih stručnjaka koji su uključeni u radne grupe, dostavlja se spoljnim ekspertima na pregled. Nakon adekvatne revizije odobravaju ga svi eksperti uključeni u Radnu grupu.

Nakon objavljivanja, širenje preporuke je od izuzetnog značaja. Džepne verzije i lične digitalne (PDA) - verzije mogu biti preuzete i korišćene na mestu lečenja. Neke ankete su pokazale da korisnici, kojima su namenjene, ponekad nisu svesni postojanja preporuka, ili ih jednostavno ne sprovedu u praksi. Dakle, sprovođenje programa za nove preporuke formira važnu komponentu širenja znanja. Sastanci organizovani od strane ESC usmereni su ka članicama nacionalnih udruženja i ključnim liderima u Evropi. Sastanci o sprovođenju preporuka mogu biti organizovani na nacionalnom nivou, kada su smernice usvojene od strane članica ESC udruženja i

prevedene na nacionalni jezik. Programi sprovođenja preporuka su potrebni jer je dokazano da se na ishod bolesti može povoljno uticati temeljnom primenom kliničkih preporuka.

Dakle, zadatak pisanja „Preporuka i usaglašenih stručnih dokumenata“ obuhvata ne samo integraciju najnovijih istraživanja, već i stvaranje obrazovnih sredstava i programa za sprovođenje preporuka. Povezanost između kliničkog istraživanja, pisanja preporuka i njihove primene u kliničkoj praksi može biti kompletna samo onda ako su istraživanja (i baze podataka) sprovedena tako da dokažu da je svakodnevna praksa u skladu sa onim što je preporučeno u uputstvima. Takvi pregledi i baze podataka takođe omogućavaju da se proceni uticaj sprovođenja smernica na ishod lečenja pacijenata. Smernice i preporuke treba da pomognu lekarima pri donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačna presuda u vezi sa lečenjem pojedinačnog pacijenta mora se doneti od strane lekara zaduženog za njegovo/njeno lečenje.

Tabela 1. Klase Preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Dokazi i/ili opšta saglasnost da je dato lečenje ili procedura korisna i efikasna.
Klasa II	Protivurečni dokazi i/ili razlike u mišljenju o korisnosti/efikasnosti datog lečenja ili procedure
Klasa IIa	Procena dokaza/mišljenja je u prilog korisnosti/efikasnosti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije dovoljno dobro određena dokazima/mišljenjem
Klasa III	Dokaz ili opšta saglasnost da lečenje/procedura nije korisna, a u nekim slučajevima može biti i štetna.

Tabela 2. Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Podaci izvedeni iz multiplih randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Podaci izvedeni iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Saglasnost mišljenja stručnjaka i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

B. Opravdanost/obim problema

Infektivni endokarditis (IE) je specifična bolest iz bar tri razloga:

Prvo, ni učestalost ni smrtnost te bolesti nisu opali u poslednjih 30 godina.¹ Uprkos velikom napretku u dijagnostičkim i terapijskim procedurama, ova bolest još uvek ima lošu prognozu i visoku smrtnost.

Drugo, IE nije uniformna bolest, već se prezentuje u više različitih oblika, različitih po početnim kliničkim manifestacijama, pratećoj srčanoj bolesti (ako je ima), uključenim mikroorganizmima, prisustvu ili odsustvu komplikacija i osnovnim karakteristikama pacijenta. Iz tog razloga, IE zahteva zajednički pristup, uključujući

lekare primarne zaštite, kardiologe, hirurge, mikrobiologe i infektologe, a često i druge, poput neurologa, neurohirurga, radiologa i patologa.²

Treće, preporuke su često bazirane na ekspertskom mišljenju zbog male učestalosti bolesti, odsustva randomiziranih studija i ograničenog broja meta-analiza.^{3,4}

Nekoliko razloga opravdava odluku ESC da se ažuriraju prethodne preporuke objavljene u 2004.³ IE je jasno bolest koja evoluirala, sa promenama u njenom mikrobiološkom profilu, češća je učestalost u slučaju lošije zdravstvene nege, starijih pacijenata, kao i kod bolesnika sa intrakardijalnim uređajima ili protezama. Nasuprot tome, slučajevi vezani za reumatsku bolest su postali ređi u industrijalizovanim zemljama. Pored toga, poslednjih godina publikovano je nekoliko novih nacionalnih i međunarodnih preporuka, kao i radova eksperata.³⁻¹³ Nažalost, njihovi zaključci nisu ujednačeni, naročito u oblasti preventive, gde su formulisane protivurečne preporuke.^{3,4,6,8-13} Jasno, cilj u narednih nekoliko godina biće pokušaj da se usklade ove preporuke.

Glavni cilj aktuelne Radne grupe je bio da obezbedi jasne i jednostavne preporuke, koje će pomoći zdravstvenim radnicima u kliničkom odlučivanju. Ove preporuke su dobijene konsenzusom stručnjaka posle detaljnog razmatranja dostupne literature. Korišćen je sistem bodovanja na bazi dokaza, zasnovan na klasifikaciji jačine preporuka i nivoa dokaza.

C. Epidemiologija

Promena epidemiologije

Epidemiološki profil IE se značajno promenio u poslednjih nekoliko godina, posebno u industrijalizovanim zemljama.¹ Od bolesti koja je pogađala mlade sa prethodno dobro identifikovanim (uglavnom reumatskim) bolestima ventila, IE sada pogađa starije pacijente kod kojih se IE češće razvija kao rezultat procedura tokom lečenja, kako kod bolesnika bez ranije poznatih bolesti ventila¹⁴ tako i kod bolesnika sa veštačkim ventulama.¹⁵

Nedavno objavljena analiza 15 radova koja je obuhvatala 2371 slučaj IE iz sedam razvijenih zemalja (Danska, Francuska, Italija, Holandija, Švedska, Velika Britanija i SAD) pokazala je povećanu incidencu IE povezanog sa veštačkim ventulama i prolapsom mitralne ventile, a smanjenu kod onih sa prebolelom reumatskom bolesti srca.¹⁶

Pojavili su se i noviji predisponirajući faktori kao što su ventularne proteze, degenerativna skleroza ventila, intravenska narkomanija, povećano korišćenje invazivnih procedura sa rizikom za bakterijemiju, što je uslovalo IE udruženo sa bolničkim procedurama.¹⁷ U zbirnoj analizi 3784 slučajeva IE, pokazano je da su oralne streptokoke pale na drugo mesto iza stafilokoka kao vodećeg uzroka IE.¹ Međutim, ovaj očigledan privremeni pomak od pretežno streptokoknog do stafilokoknog IE može biti delimično i zbog sistematske greške regrutovanja/upućivanja u specijalizovane centre, jer ovaj trend nije dokazan epidemiološkim istraživanjima IE na bazi ispitivanja stanovništva.¹⁸ U zemljama u razvoju, postoje klasični obrasci. U Tunisu, na primer, većina slučajeva IE razvija se kod pacijenata sa reumatskim ventularnim manama, pretežno uzrokovan streptokokama, a do 50 % može biti

udruženo sa negativnim hemokulturama.¹⁹ U drugim afričkim zemljama, zbog perzistiranja visokog stepena reumatske groznice kao i reumatske ventularne bolesti srca, istaknut je, takođe i IE.²⁰

Pored toga, pokazale su se značajne geografske varijacije. Najveću stopu porasta stafilokoknog IE beleže SAD²¹, gde su hronična hemodijaliza, dijabetes melitus, i intravaskularni aparati tri glavna faktora u vezi sa razvojem *Staphylococcus aureus* endokarditisa.^{21,22} U drugim zemljama, glavni predisponirajući faktor za *S. aureus* IE može biti intravenska narkomanija.²³

Učestalost infektivnog endokarditisa

Učestalost IE od jedne do druge zemlje se menja u rasponu od 3–10 epizoda/100 000 osoba po godini.^{14,24-26} Ovo može pre da odražava metodološke razlike među istraživanjima nego prave varijacije. Važno je pomenuti da je u ovim istraživanjima učestalost IE veoma niska kod mladih pacijenata, ali se dramatično povećava sa starošću. Najveća učestalost bila je 14,5 epizoda/100 000 osoba po godini kod pacijenata između 70 i 80 godina starosti. U svim epidemiološkim studijama IE, odnos muškarci : žene je $\geq 2:1$, mada ovaj veći procenat muškaraca nije objašnjen. Štaviše, ženski pacijenti mogu imati lošiju prognozu i ređe se podvrgavaju operaciji za listaka od muškaraca.²⁷

Tipovi infektivnog endokarditisa

IE treba posmatrati kao skup kliničkih situacija koje se ponekad veoma razlikuju jedna od druge. Da bi se izbeglo preklapanje, sledeće četiri kategorije IE moraju biti odvojene, prema mestu infekcije i prisustvu ili odsustvu intrakardijalnog stranog materijala: IE nativnih ventila levog srca, IE veštačkih ventila levog srca, IE desnog srca i IE povezan sa intrakardijalnim aparatima (poslednji uključuje IE koja se razvija na žicama pejsmejkera ili defibrilatora sa ili bez učešća odgovarajuće ventile) (Tabela 3). U zavisnosti od načina dobijanja IE, mogu biti identifikovane sledeće situacije: IE stečen u životnoj sredini, IE stečen tokom lečenja (nosokomialni i nosenokomialni) i IE kod intravenskih narkomana (IVDAs).

Mikrobiologija

1. Infektivni endokarditis sa pozitivnim hemokulturama

Ovo je najvažnija kategorija koja predstavlja 85 % svih IE. Uzročni mikroorganizmi su najčešće: stafilokoke, streptokoke, i enterokoke.²⁸

a. Infektivni endokarditis uzrokovan streptokokama i enterokokama

Oralne (ranije viridans) streptokoke formiraju mešovitu grupu mikroorganizama, koja obuhvata vrste kao što su *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, i *Gemella morbillorum*. Mikroorganizmi ove grupe su skoro uvek osetljivi na penicilin G. Članovi grupa '*S. milleri*' ili '*S. anginosus*' (*S. anginosus*, *S. intermedius*, i *S. constellatus*) moraju se razlikovati, pošto oni teže da formiraju apscese i izazivaju hematogenu diseminaciju infekcije,

Tabela 3. Klasifikacija i definicije infektivnog endokarditisa

IE prema lokalizaciji infekcije i prisustva ili odsustva intrakardijalnog materijala	
- IE nativnih ventila levog srca - IE veštačkih ventila levog srca (PVE) - Rani PVE <1 godine posle operacije ventile - Kasni PVE >1 godine posle operacije ventile - IE desnog srca - IE povezan sa intrakardijalnim aparatima (stalni pejsmejker ili kardioverter-defibrilator)	
IE prema načinu dobijanja infekcije	
IE udružen sa zdravstvenom negom	
- Nosocomialna:	IE se razvija kod pacijenta koji je hospitalizovan >48 h nakon nastanka znakova/simptoma IE
- Ne nosocomialna:	Znaci i/ili simptomi IE počinju <48 h nakon prijema bolesnika sa kontaktom zdravstvene zaštite definisana kao: - kućnu negu ili intravenska terapija, hemodijaliza ili intravenska hemioterapija <30 dana pre početka IE; ili - hospitalizovan u intenzivnoj nezi < 90 dana pre nastanka IE; ili - leži u staračkom domu ili ustanovi dugotrajne nege
IE stečen u životnoj sredini	Znaci i/ili simptomi IE počinju < 48 h nakon prijema pacijenta koji ne ispunjava kriterijume za infekciju udruženu sa zdravstvenom negom
IE udružen sa intravenskom narkomanijom	IE kod aktivnog intravenskog korisnika droge, bez alternativnog izvora zaraze
Aktivni IE	
- IE sa perzistentnom temperaturom i pozitivnim hemokulturama ili - Pri hirurškoj intervenciji nađena aktivna inflamatorna morfologija ili - Pacijent još uvek pod antibiotskom terapijom ili - Histopatološki dokaz aktivnog IE	
Recidiv	
Pogoršanje (Relaps)	Ponovljene epizode izazvane istim mikroorganizmima <6 meseci od početne epizode
Reinfekcija	Infekcija sa drugim mikroorganizmima Ponovljene epizode izazvane istim mikroorganizmima >6 meseci od početne epizode

koja često zahteva duže trajanje terapije antibioticima. Isto tako, nutritivnu varijantu 'defektne' streptokoke, nedavno reklasifikovanu u druge vrste (*Abiotrophia* i *Granulicatella*), treba takođe razlikovati pošto su često otporne na penicilin [minimalna baktericidna koncentracija (*MBC*) je mnogo veća od minimalne inhibitorne koncentracije (*MIC*)]. Streptokoke grupe D formiraju 'Streptococcus bovis/Streptococcus equinus' kompleks, uključujući simbiozne vrste ljudskog crevnog trakta, koje su do nedavno bile okupljene pod imenom *Streptococcus bovis*. One su obično osetljive na penicilin G, kao što je oralna streptokoka. Među enterokokama, *E. faecalis*, *E. faecium*, i u manjoj meri *E. durans*, su tri vrste koje izazivaju IE.

b. Stafilokokni infektivni endokarditis

Tradicionalno, stafilokokni IE nativnih ventila je izazvan *S. aureusom*, koji je najčešće osetljiv na Oxacillin, bar u životnoj sredini stečenom IE. Nasuprot tome, stafilokokni IE veštačkih ventila je češće uzrokovan koagulaza-negativnim stafilokokama (CNS) koje su rezistentne na Oxacillin. Međutim, u nedavnoj studiji 1779 slučajeva IE, prospektivno prikupljenih u 16 zemalja, *S. aureus* je bio najčešći uzročnik ne samo IE, nego i IE veštačkih ventila.²² Obrnuto, CNS takođe mogu izazvati IE nativnih ventila,²⁹⁻³¹ naročito *S. lugdunensis*, koji često ima agresivan klinički tok.

2. Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama zbog prethodnog lečenja antibioticima

Ova situacija nastaje kod pacijenata koji su dobili antibiotike zbog neobjašnjive temperature pre uzimanja bilo kakve hemokulture, a kod kojih dijagnoza IE nije razmatrana; dijagnoza je eventualno razmatrana u slučaju povratnih febrilnih epizoda nakon prestanka terapije antibioticima. Hemokultura može ostati negativna po nekoliko dana nakon prestanka uzimanja antibiotika, a uzročni organizmi su najčešće oralne streptokoke ili CNS.

3. Infektivni endokarditis udružen sa često negativnim hemokulturama

One su obično posledica posebnih organizama kao što su nutritivne varijante streptokoka i posebni gram-negativni bacili HACEK grupe (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*), *Brucella* i gljivice.

4. Infektivni endokarditis udružen sa stalno negativnim hemokulturama

On je izazvan intracelularnim bakterijama kao što su *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*, i kao što je nedavno pokazano, *Tropheryma whippelii*, uzročnikom Whippleove bolesti.³² Sve u svemu, ovo objašnjava do 5 % svih IE. Dijagnoza se u takvim slučajevima oslanja na serološka testiranja, ćelijske kulture ili amplifikaciju gena.

D. Patofiziologija

Endotel valvule

Endotel normalne valvule je otporan na kolonizaciju i infekciju bakterijama koje kruže. Međutim, mehanički poremećaj endotela dovodi do izlaganja osnovnih ekstracelularnih proteina matriksa, proizvodnju tkivnih faktora i nakupljanje fibrina i trombocita kao normalan proces zarastanja. Takav nebakterijski trombotski endokarditis (NBTE) olakšava prijanjanje bakterija i infekcija. Povreda endotela može biti posledica mehaničke lezije izazvane burnim protokom krvi, elektrodama ili kateterima, zapaljenjem (kao kod reumatskog karditisa) ili degenerativnim promenama kod starijih osoba, a u vezi su sa upalom, mikroulceracijama i mikrotrombima. Degenerativne lezije valvula su otkrivene ehokardiografski kod 50 % asimptomatskih pacijenata preko 60 godina, ³³ i u sličnom odnosu kod starijih pacijenata sa IE. Ovo bi moglo objasniti povećani rizik od IE kod starijih.

Inflamacija endotela bez lezije valvula takođe može podpomognuti IE. Lokalno zapaljenje podstiče endotelne ćelije da ispolje integrine $\beta 1$ familije (vrlo kasni antigen). Integrini su transmembranski proteini koji mogu da povezuju ekstracelularne determinante za ćelijski citoskelet. Integrini $\beta 1$ porodice povezuju cirkulišući fibronektin za endotelnu površinu, dok *S. aureus* i neki drugi IE patogeni nose fibronektin vezujuće proteine na svojoj površini. Stoga, kada aktivirane endotelne ćelije vežu fibronektin i na taj način obezbeđuju adhezivnu površinu stafilokokama koje cirkulišu. Jednom vezan, *S. aureus* izaziva njihovo aktivno prodiranje u endotelne ćelije valvule, gde one ili opstaju i izbegavaju odbranu domaćina i antibiotike, ili se umnožavaju i šire do udaljenih organa. ³⁴ Dakle, postoje najmanje dva scenarija za primarnu infekciju valvula: jedan uključuje fizički oštećen endotel, favorizujući infekcije kod većine vrsta organizma, a jedan se javlja na fizički neoštećenom endotelu, koji je izazvan *S. aureusom* i drugim potencijalnim intracelularnim patogenima.

Prolazna bakterijemija

Uloga bakterijemije je ispitivana kod životinja sa NBTE indukovanim kateterom. Važni su i veličina bakterijemije i sposobnost patogena da se prikači na oštećene valvule. ³⁵ Važno je pomenuti da se bakterijemija ne javlja samo posle invazivnih intervencija, nego i kao posledica pranja zuba i žvakanja. Takva spontana bakterijemija je niskog stepena i kratkog trajanja [1–100 jedinica koje formiraju koloniju (cfu)/ml krvi za <10 min], ali njena visoka učestalost pojavljivanja može objasniti zašto većina slučajeva IE nisu u vezi sa invazivnim procedurama. ^{26,36}

Mikrobiološki patogeni i odbrana domaćina

Klasični patogeni IE (*S. aureus*, *Streptococcus* spp., i *Enterococcus* spp.) dele osobinu da adheriraju na oštećenim valvulama, započinju lokalnu prokoagulantnu aktivnost, i održavaju zaražene vegetacije u kojima mogu da opstanu. ³⁷ Patogeni su opremljeni brojnim površinskim faktorima koji podstiču prijanjanje na molekule matriksa

prisutnih na oštećenim valvulama (npr. fibrinogen, fibronektin, protein trombocita) i izazivaju aktiviranje trombocita. Nakon kolonizacije, bakterije moraju izbeći odbranu domaćina. Gram-pozitivne bakterije su otporne na komplement. Međutim, one mogu biti meta mikrobicidnim proteinima trombocita (PMPs), koji su proizvedeni od strane aktiviranih trombocita i ubijaju mikrobe remeteći njihove membrane plazme. Bakterije koje su se oporavile od ovog dejstva su stalno otporne na PMP-indukovano ubijanje. ³⁸ Tako, bežanje od PMP-indukovanog ubijanja je tipična karakteristika patogena koji izazivaju IE.

E. Preventivne mere

Dokaz koji opravdava upotrebu antibiotske profilakse za infektivni endokarditis u prethodnim ESC preporukama.

Princip profilakse za IE je razvijen na osnovu opservacionih studija u ranim godinama 20. veka. ³⁹ Osnovna hipoteza se zasniva na pretpostavci da bakterijemija posle medicinskih intervencija prouzrokuje IE, posebno kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima, i da profilaksa antibioticima može sprečiti IE kod ovih bolesnika minimizirajući ili sprečavajući bakterijemiju, ili promenom bakterijskih svojstva dovode do smanjenja bakterijske adhezije na površini endotela. Preporuke za profilaksu se delom zasnivaju na rezultatima istraživanja na životinjama koji pokazuju da antibiotici mogu sprečiti razvoj eksperimentalnog IE posle inokulacije bakterija. ⁴⁰

Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC Preporuka

Ovim Preporukama Radna grupa ima za cilj da se izbegne prekomerna upotreba antibiotika koja nije zasnovana na dokazima za sve rizične pacijente koji se izlažu interventnim procedurama, i da ograniči profilaksu na pacijente sa najvećim rizikom. Glavni razlozi koji opravdavaju reviziju ranijih preporuka su:

1. Učestalost bakterijemije posle stomatoloških intervencija i tokom svakodnevnih rutinskih aktivnosti

Objavljena učestalost kratkotrajne bakterijemije posle stomatoloških intervencija je veoma promenljiva i kreće se od 10 do 100 %. ⁴¹ Ovo može biti rezultat različitih analitičkih metoda i postupaka kod uzimanja uzoraka, i ove rezultate treba tumačiti sa oprezom. Učestalost posle drugih vrsta medicinskih procedura je još manje utvrđena. Nasuprot tome, objavljeno je da se kratkotrajna bakterijemija često javlja u kontekstu svakodnevnih rutinskih aktivnosti kao što su pranje zuba, korišćenje konca, ili žvakanja. ^{42,43} Stoga izgleda verovatno da veliki udeo IE izazvanog bakterijemijom može doći od ovih svakodnevnih rutinskih aktivnosti. Pored toga, kod pacijenata sa lošim zdravljem zuba, bakterijemija se može posmatrati nezavisno od stomatoloških intervencija. Stope posle proceduralnih bakterijemija su u ovoj grupi veće. Ovi rezultati naglašavaju važnost dobre oralne higijene i redovnih stomatoloških pregleda da bi se sprečio IE. ⁴⁴

2. Rizici i koristi od profilakse

Sledeći razlozi su značajni za pretpostavku da antibiotska profilaksa može efikasno da prevenira IE kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom bolesti:

(a) Povećan rizik od IE nije idealna mera stepena koristi koju pacijent može imati od antibiotske profilakse za različite intervencije. Bolji parametar, intervencija u vezi sa rizikom, kreće od 1:14 000 000 za stomatološke intervencije u prosečnoj populaciji do 1:95 000 kod bolesnika sa prethodnom IE.^{45, 46} Ove procene ukazuju na veliki broj pacijenata koji će zahtevati lečenje da bi sprečili jedan slučaj IE.

(b) U većine pacijenata nema potencijalne ulazne intervencije koja prethodi prvoj kliničkoj pojavi IE koja može biti identifikovana.²⁶ Čak i ako su predpostavljena efikasnost i komplijansa približno 100 %, ovo posmatranje dovodi do dva zaključka: (I) Profilaksa IE može u najboljem slučaju zaštititi samo mali procenat pacijenata,⁴⁷ i (II) bakteriemija koja izaziva IE kod većine bolesnika izgleda da potiče iz nekog drugog izvora.

(c) Primena antibiotika nosi mali rizik od anafilakse. Međutim, nijedan slučaj fatalne anafilakse nije prijavljen u literaturi posle oralne administracije amokicilina za profilaksu IE.⁴⁸

(d) Široko rasprostranjenost i često neodgovarajuća upotreba antibiotika može dovesti do pojave rezistentnih mikroorganizama. Međutim, nepoznata je mera u kojoj bi korišćenje antibiotika za profilaksu IE moglo uticati na opšti problem rezistencije.⁴⁴

3. Nedostatak naučnog dokaza efikasnosti profilakse IE

Objavljene studije o efikasnosti antibiotske profilakse u sprečavanju ili promeni bakteriemije kod ljudi posle stomatoloških intervencija su kontradiktorne,^{49,50} i za sada ne postoje podaci koji pokazuju da smanjenje trajanja ili učestalosti bakteriemije posle bilo kakvog medicinskog postupka dovodi do smanjenog rizika IE.

Slično tome, ne postoji dovoljno dokaza iz „case-control“ studija^{36,51,52} da podrži neophodnost profilakse IE. Čak i strogo pridržavanje opšte prihvaćenih preporuka za profilaksu mogu imati mali uticaj na ukupan broj pacijenata sa IE u životnoj sredini.⁵²

Konačno, koncept efikasnosti same antibiotske profilakse nikada nije ispitivan u prospektivnim randomizovanim studijama,⁵³ a pretpostavke o efikasnosti su zasnovane na nejedinstvenom mišljenju stručnjaka, podacima iz eksperimenata na životinjama, prikaza slučajeva i kontradiktornim opservacionim studijama.

Novije preporuke odbora nacionalnih kardiovaskularnih društava su ponovo vrednovala postojeće naučne dokaze u ovoj oblasti.^{6,9-11} Iako se pojedinačne preporuke ovih odbora razlikuju u nekim aspektima, oni su jednoobrazno i nezavisno izvukli četiri zaključka:

1. Postojeći dokazi ne podržavaju široku upotrebu antibiotske profilakse preporučene u prethodnim uputstvima.

2. Profilaksa bi trebalo da bude ograničena na najrizičnije pacijente (pacijenti sa najvećom učestalošću IE i / ili najvećim rizikom od neželjenih ishoda IE).

3. Indikacije za antibiotsku profilaksu za IE bi trebalo da budu smanjene prema prethodnim preporukama.

4. Dobra oralna higijena i redovan stomatološki pregled su od posebnog značaja za sprečavanje IE.

Principi novih ESC preporuka

Mada su novije preporuke predložile ograničenje profilakse na pacijente sa povećanim rizikom za nastajanje IE⁶ ili čak potpuni prestanak antibiotske profilakse u bilo kojoj grupi pacijenata,¹² Radna grupa je odlučila:

– održati princip antibiotske profilakse IE pri obavljanju intervencije kod bolesnika sa predisponirajućim srčanim stanjima, ali

– ograničiti indikacije na pacijente sa najvećim rizikom za IE (Tabela 4) koji se podvrgavaju rizičnim procedurama (Tabela 5).

1. Pacijenti sa najvećim rizikom za IE (Tabela 4)

Obuhvata tri kategorije pacijenata:

(a) Pacijenti sa veštačkom valvulom ili veštačkim materijalom za rekonstrukciju srčanog zaliska: ovi pacijenti imaju veći rizik za IE, veću smrtnost od IE i mnogo češće komplikacije bolesti nego pacijenti sa prirodnim valvulama i sa identičnom patogenom klicom.^{54,55}

(b) Pacijenti sa prethodnim IE: oni takođe imaju veći rizik novog IE, veću smrtnost i učestalost komplikacija nego pacijenti sa prvom epizodom IE.^{56,57}

(c) Pacijenti sa urođenim srčanim manama (CHD), posebno oni sa kompleksnim cijanogenim manama i oni koji imaju postoperativne palijativne šantove, konduite ili druge proteze.^{58,59} Posle hirurške rekonstrukcije bez zaostalih defekata, Radna grupa preporučuje profilaksu tokom prvih 6 meseci nakon postupka, dok ne dođe do endotelializacije veštačkog materijala.

Tabela 4. Srčana stanja sa najvećim rizikom od IE kod kojih se preporučuje profilaksa kada se preduzimaju intervencije sa visokim rizikom

Preporuke: profilaksa	Klasa*	Nivo**
Antibiotsku profilaksu treba razmotriti samo kod pacijenata sa najvišim rizikom od IE	Ila	C
1. Pacijenti sa veštačkom valvulom ili veštačkim materijalom za rekonstrukciju srčanog zaliska 2. Pacijenti sa prethodnim IE 3. Pacijenti sa urođenom srčanom manom a. cijanogena urođena srčana mana, bez hirurške rekonstrukcije, ili sa zaostalim defektima, palijativnim šantovima ili konduitema b. urođena srčana mana sa kompletnom rekonstrukcijom veštačkim materijalom postavljenim bilo hirurški ili perkutanom tehnikom, do 6 meseci posle intervencije c. kada rezidualni defekti perzistiraju na mestu implantacije veštačkog materijala ili uređaja od strane kardiohirurga ili perkutanom tehnikom		
Antibiotska profilaksa više se ne preporučuje kod drugih formi valvularnih ili urođenih srčanih mana	III	C

* Klasa preporuke, ** Nivo dokaza

Tabela 5. Preporuke za profilaksu IE kod najrizičnijih bolesnika prema vrsti rizične procedure

Preporuke: profilaksa	Klasa ^a	Nivo ^b
A – Stomatološke intervencije:		
Antibiotska profilaksa treba da se razmatra za stomatološke intervencije koje zahtevaju manipulaciju sa gingivom ili periapikalnim regionom zuba ili perforaciju oralne sluzokože.	IIa	C
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje kod davanja lokalne anestezije u neinficiranom tkivu, uklanjanja šavova, snimanja zuba, stavljanja ili prilagođavanja pokretnih prostodontskih ili ortodontskih aparata ili proteza. Profilaksa takođe nije preporučena nakon vađenja mlečnih zuba ili povreda usana i oralne sluzokože.	III	C
B – Intervencije respiratornog trakta*:		
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za intervencije respiratornog trakta, uključujući bronhoskopiju ili laringoskopiju, transnazalnu ili endotrahealnu intubaciju.	III	C
C – Gastrointestinalne ili urogenitalne intervencije*:		
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za gastroskopiju, kolonoskopiju, cistoskopiju ili transezofagealnu ehokardiografiju.	III	C
D – Koža i meko tkivo*:		
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za bilo koju intervenciju.	III	C

a Klasa preporuke

b Nivo dokaza

* Za preporuke kada je infekcija prisutna, molim da se pozovete na tekst

AHA Preporuke predlažu profilaksu kod pacijenata sa transplantiranim srcem koji razvijaju srčanu valvulopatiju, ⁶ što nije podržano jakim dokazima. Pored toga, iako je rizik od neželjenog ishoda visok kada se javi IE kod transplantiranih pacijenata, verovatnoća IE stomatološkog porekla je izuzetno mala kod ovih bolesnika. ⁶⁰ Radna grupa ESC ne preporučuje profilaksu u takvim situacijama.

Profilaksa se ne preporučuje za bilo koji drugi oblik native bolesti zaliska (uključujući najčešće identifikovana stanja: bikuspidnu aortnu valvulu, prolaps mitralne valvule i kalcifikovanu aortnu stenozu).

2. Intervencije najvišeg rizika (Tabela 5)

a. Stomatološke intervencije

Rizične intervencije podrazumevaju manipulaciju sa gingivom ili periapikalnim regionom zuba ili perforaciju oralne sluzokože (uključujući čišćenje kamenca i intervencije na kanalu korena). Profilaksu treba razmatrati samo za pacijente koji su opisani u Tabeli 4. koji se izlažu bilo kojem od ovih postupaka, i ne preporučivati u drugim situacijama. Glavni ciljevi za antibiotsku profilaksu kod ovih bolesnika su oralne streptokoke. Tabela 6 rezimira glavne principe antibiotske profilakse preporučene pre stomatoloških intervencija. Nejasan je uticaj povećanja rezistencije ovih patogena na efikasnost antibiotske profilakse.

Fluorohinoloni i glikopeptidi se ne preporučuju zbog njihove nejasne efikasnosti i potencijalnog indukovanja rezistencije.

b. Druge rizične intervencije

Ne postoji ubedljiv dokaz da bakteriemija koja nastaje posle intervencije bilo iz respiratornog trakta, gastro-intestinalne ili genitourinarne procedure, kožnih ili mišićno-skeletnih intervencija, izazva IE. Stoga se profilaksa ne preporučuje kod bolesnika koji se podvrgavaju ovakvim intervencijama.

I Intervencije na respiratornom sistemu. Pacijenti navedeni u Tabeli 4, koji se podvrgavaju invazivnoj intervenciji respiratornog trakta za lečenje utvrđene infekcije, npr. drenaža apscesa, treba da dobiju antibiotik koji sadrži anti-stafilokokni penicilin ili cefalosporin. Vankomicin treba dati pacijentima koji ne podnose β-laktame. Vankomicin ili drugo pogodno sredstvo treba primenjivati ako je infekcija poznata ili se sumnja da je izazvana metilicilin-rezistentnim sojom *S. aureus* (MRSA).

II Gastrointestinalne ili genitourinarne intervencije. U slučaju utvrđene infekcije ili ako je antibiotska terapija indikovana da spreči infekciju rane i sepsu u vezi sa intervencijom gastrointestinalnog trakta ili genitourinarnom intervencijom kod pacijenata koji su opisani u Tabeli 4, razumno je da izbor antibiotika obuhvata onaj koji je aktivan protiv enterokoka, npr. Ampicilin, Amoksisicilin ili Vankomicin. Vankomicin treba davati samo pacijentima koji ne mogu da tolerišu β-laktame. Ako je infekcija izazvana poznatim, ili se sumnja na rezistentan *Enterococcus*, preporučuje se konsultacija sa specijalistom za infektivne bolesti.

III Dermatološke ili mišićno-skeletne intervencije. Za pacijente koji su opisani u Tabeli 4. koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama koje obuhvataju infekciju kože (uključujući i oralne apscese), kožne strukture, ili mišićno-skeletno tkivo, razumljivo je da terapijski režim sadrži aktivno sredstvo protiv stafilokoka i β-hemolitičkog streptokoka, tj. anti-stafilokokni penicilin ili cefalosporin. Vankomicin ili Klindamicin mogu da se koriste kod pacijenata koji nisu u stanju da tolerišu β-laktame. Ukoliko je infekcija poznata ili se sumnja da je izazvana MRSA, treba primenjivati Vankomicin ili drugo odgovarajuće sredstvo.

IV Pirsing i tetoviranje. Ovi socijalni trendovi su rastući razlog za zabrinutost, posebno za one pojedince sa CHD koji imaju povećanu osetljivost za dobijanje IE. Prikazi slučajeva IE posle pirsinga i tetoviranja su u porastu, ⁶¹ naročito kada pirsing uključuje jezik, ^{62,63} iako pristrasnost publikacije može preceniti problem jer milioni ljudi su tetovirani i sa pirsingom širom sveta a CHD se tiče samo 1 % opšte populacije. Trenutno nema dostupnih podataka o (a) učestalosti IE posle takvih intervencija i (b) efikasnosti antibiotika za prevenciju. Edukacija pacijenata kod kojih postoji rizik od IE je najvažnija, i treba ih odvratiti od intervencija poput pirsinga i tetoviranja. Ako su preduzete, intervencije treba sprovoditi pod strogo sterilnim uslovima, dok se antibiotska profilaksa ne preporučuje.

V Srčana ili vaskularna hirurgija. Kod pacijenata koji se podvrgavaju implantaciji veštačke valvule ili intravaskularnog protetskog ili drugog stranog materijala, perioperativna antibiotska terapija treba da se uzme u obzir zbog povećanog rizika i lošeg ishoda infekcije. Najčešći mikroorganizmi koji izazivaju rane (<1 godine posle

operacije) infekcije veštačkih zalistaka su CNS i *S. aureus*. Sa terapijom treba početi odmah pre intervencije, ponaviti je ako je procedura produžena, i prekinuti je posle 48 sati. Preporučuje se da se potencijalni izvori sepse dentalnih uzroka eliminišu najmanje 2 nedelje pre implantacije veštačke valvule ili nekog drugog intrakardijalnog ili intravaskularnog stranog materijala, osim ako je hirurška intervencija hitna.

VI *Intervencije koji izazivaju IE tokom medicinske nege*. Oni predstavljaju do 30 % svih slučajeva IE koje karakteriše povećana incidenca i teška prognoza, tako da predstavljaju važan zdravstveni problem.⁶⁴ Iako se ne preporučuje rutinska antimikrobna profilaksa pre najinvazivnijih intervencija, aseptične mere su obavezne tokom ubacivanja i manipulacija venskim kateterima i tokom bilo koje invazivne procedure u cilju smanjenja učestalosti infekcije.

Tabela 6. Preporučena profilaksa za rizične stomatološke intervencije

		Pojedinačna doza 30-60 min pre intervencije	
Situacija	Antibiotik	Odrasli	Deca
Bez alergije na penicilin ili ampicilin	Amoxicillin ili ampicillin*	2gr p.o. ili i.v.	50 mg/kg p.o. ili i.v.
Alergičan na penicilin ili ampicilin	Clindamycin	600 mg p.o. ili i.v.	20 mg/kg p.o. ili i.v.

Cefalosporini se ne smeju koristiti kod pacijenata sa anafilaksom, angioedemom ili urtikarijom posle uzimanja penicilina i ampicilina

* Alternativno Cefaleksin 2gr i.v. ili 50mg/kg i.v. za decu, cefazolin ili ceftriaxone 1 gr i.v. za odrasle ili 50 mg/kg i.v. za decu.

Ograničenja i posledice novih ESC preporuka

Radna grupa razume da ove unapređene preporuke dramatično menjaju dugo ustanovljenu praksu za lekare, kardiologe, stomatologe, i njihove pacijente. Etički, ovi stručnjaci treba da prodiskutuju o potencijalnoj koristi i šteti od antibiotske terapije sa svojim pacijentima, pre nego što donesu konačnu odluku. Posle razmatranja i diskusije, mnogi bi možda želeli da nastave sa rutinskom terapijom i te stavove treba poštovati. Lekari takođe mogu imati razumljiv strah od sudskih sporova ako bi terapija bila povučena,⁶⁵ iako nepotrebno, jer pridržavanje priznatim Preporukama pruža snažnu pravnu zaštitu.⁶⁶

Konačno, aktuelne preporuke se ne zasnivaju na odgovarajućim dokazima, već odražavaju stručni konsenzus mišljenja. Kao ni prethodne preporuke ni aktuelne predložene modifikacije nisu zasnovane na čvrstim dokazima. Radna grupa preporučuje prospektivnu/očekivano vrednovanje/evaluaciju u svetlu ovih novih preporuka u cilju procene da li je primena smanjene terapije povezana sa promenom incidence IE.

Ukratko, Radna grupa predlaže ograničavanje antibiotske terapije na pacijente sa najvećim rizikom za IE koji se podvrgavaju najrizičnijim stomatološkim intervencijama. Dobra oralna higijena i redovni stomatološki pregledi imaju veoma važnu ulogu u smanjenju rizika od IE. Aseptične mere su obavezne tokom venskih manipulacija kateterom i tokom bilo kojih invazivnih procedura u cilju smanjenja stope IE izazvane medicinskom negom.

F. Dijagnoza

Kliničke karakteristike

Raznolika priroda i evolucija epidemiološkog profila IE predstavlja dijagnostički izazov.⁶⁷ Istorija bolesti IE je veoma promenljiva u zavisnosti od uzročnih mikroorganizama, prisustva ili odsustva već postojeće srčane bolesti, kao i načina prezentacije. Dakle, trebalo bi sumnjati na IE u nizu veoma različitih kliničkih situacija (Tabela 7). IE se može predstaviti kao akutna, brzo razvijajuća infekcija, ali i kao subakutno ili hronično obolenje sa niskim temperaturama i nespecifičnim simptomima koji mogu da zbune ili osujete početnu procenu. Pacijenti se mogu, dakle, pregledati kod različitih stručnjaka koji mogu da razmotre niz alternativnih dijagnoza uključujući hroničnu infekciju, reumatološke i autoimune bolesti, ili malignitet. Preporučuje se rano uključivanje kardiologa i specijaliste za infektivne bolesti u vođenju lečenja.

Tabela 7. Klinička prezentacija IE

U sledećim situacijama mora se sumnjati na IE

1. Novi regurgitirajući srčani šum
 2. Embolski događaj nepoznatog porekla
 3. Sepsa nepoznatog porekla (pogotovu ako je praćena organizmima koji izazivaju IE)
 4. Povišena temperatura: najčešći znak IE*
- Treba sumnjati na IE ako je povišena temperatura udružena sa:
- a. Intrakardialnim veštačkim materijalom (tj. veštačkom valvulom, pejsmejkerom, ugrađenim defibrilatorom, hirurškim pregradama/konduktima)
 - b. Prethodnom anamnezom o IE
 - c. Prethodne valvularne ili urođene srčane bolesti
 - d. Druge predispozicije za IE (tj. oslabljen imunitet, IVDA)
 - e. Predispozicija i skorašnja intervencija sa udruženom bakterijemijom
 - f. Dokaz o kongestivnoj srčanoj insuficijenciji
 - g. Novi poremećaji ritma
 - h. Pozitivne hemokulture sa tipičnim organizmima koji izazivaju IE ili pozitivna serologija za hroničnu Q groznicu (mikrobiloški nalazi mogu prethoditi srčanim manifestacijama)
 - i. Vaskularni ili imunološki fenomeni: emboliski događaj, Roth-ove mrlje, splinter hemoragija, Janeway lezije, Oslerovi čvorići
 - j. Fokalni ili nespecifični neurološki simptomi i znaci
 - k. Dokaz plućne embolije/infiltracije (IE desnog srca)
 - l. Periferni apcesi (renalni, splenčni, cerebralni, vertebralni) nepoznatog uzroka

* Napomena: Temperatura može izostati kod starijih, posle predhodnog lečenja antibioticima, kod imuno-kompromitovanih pacijenata i kod IE koji obuhvata manje virulentne ili atipične organizme.

Do 90 % pacijenata ima temperaturu, često povezanu sa sistemskim simptomima drhtavice, slabog apetita i gubitka težine. Srčani šumovi se nalaze u kod 85 % pacijenata. Uobičajeni školski primeri mogu i dalje da se vide u zemljama u razvoju, mada su periferni znaci IE retki bilo gde, pošto se pacijenti obično otkrivaju u ranoj fazi bolesti. Međutim, vaskularni i imunološki fenomeni

kao što su splinter hemoragije, Roth-ove mrlje i glomerulonefritis ostaju česti, dok se embolija mozga, pluća ili slezine javlja kod 30 % pacijenata i često je prisutna pojava.⁶⁸ Kod febrilnih pacijenata, dijagnostička sumnja može biti ojačana laboratorijskim znacima infekcije, kao što su povišen C-reaktivni protein ili sedimentacija, leukocitoza, anemija i mikroskopska hematurija.³ Međutim, oni su manje specifični i nisu integrisani u trenutne dijagnostičke kriterijume.⁷

Tabela 8. Uloga ehokardiografije kod IE

Preporuke: ehokardiografija	Klasa ^a	Nivo ^b
A – Dijagnoze:		
1. TTE se preporučuje kao primarni način imidžinga kada se sumnja na IE.	I	B
2. TEE se preporučuje kod pacijenata sa visokom kliničkom sumnjom na IE i normalnim TTE.	I	B
3. Preporučuje se ponavljanje TTE/ TEE u roku od 7–10 dana u slučaju negativnog početnog ispitivanja kada klinička sumnja na IE ostaje visoka.	I	B
4. TEE treba razmotriti kod većine odraslih pacijenata sa sumnjom na IE, čak i u slučajevima sa pozitivnim TTE, zbog njene bolje osetljivosti i specifičnosti, naročito za dijagnoze apscesa i merenje veličina vegetacije.	IIa	C
5. TEE nije indikovano kod pacijenata sa kvalitetnim negativnim TTE i niskim nivoom kliničke sumnje na IE.	III	C
B – Praćenje u toku medikamentne terapije		
1. Preporučuje se ponavljanje TTE i TEE pregleda čim se posumnja na novu komplikaciju IE (novi šum, embolija, perzistentna temperatura, srčani zastoj, apscesi, atrioventrikularni blok).	I	B
2. Treba razmotriti ponavljanje TTE i TEE u toku praćenja IE bez komplikacija, u cilju otkrivanja nove komplikacije i radi praćenja veličine vegetacije. Vreme i način (TTE ili TEE) ponovljenog ispitivanja zavisi od početnih nalaza, tipova mikroorganizama i početne reakcije na terapiju.	IIa	B
C – Intraoperativna ehokardiografija		
Intraoperativna ehokardiografija se preporučuje u svim slučajevima IE koji zahtevaju operaciju.	I	C
D – Nakon završetka terapije		
Preporučuje se TTE po završetku antibiotske terapije za procenu srčane i valvularne morfologije i funkcije.	I	C

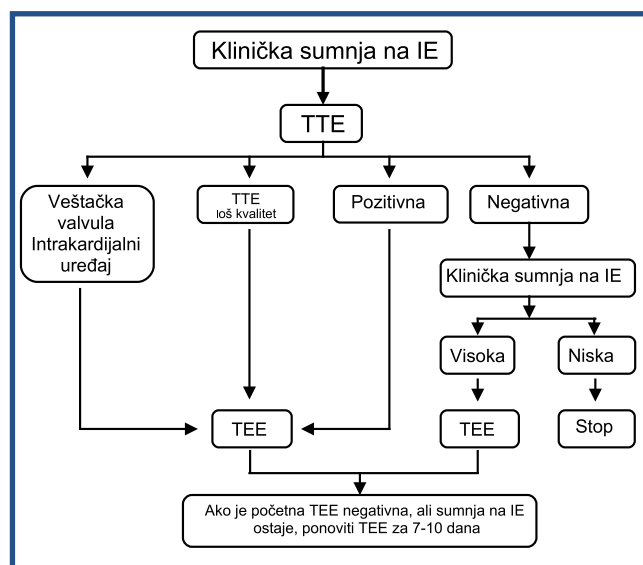
^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza, TEE transezofagealna ehokardiografija; TTE transtoraksna ehokardiografija

Atipična prezentacija je česta kod starijih ili imuno-kompromitovanih pacijenata,⁶⁹ kod kojih je visoka temperatura manje česta nego kod mlađih osoba. Visok stepen

sumnje i nizak prag za isključivanje IE su stoga od suštinskog značaja u ovim i drugim visokorizičnim grupama.

Ehokardiografija

Transtoraksna i transezofagusna ehokardiografija (TTE / TEE) imaju fundamentalni značaj u dijagnostici, rukovođenju i praćenju (Tabela 8) bolesnika sa IE, što je jasno prepoznato.⁷⁰ Čim se posumnja na IE, mora se odmah uraditi ehokardiografski pregled. Korist od oba načina ispitivanja je smanjena kada se primenjuje neselektivno, međutim, odgovarajuća primena u kontekstu jednostavnog kliničkog kriterijuma predstavlja značajan dijagnostički doprinos⁷¹ (slika 1). Izuzetak su pacijenti sa bakterijemijom izazvanom *S. aureus*-om, kod kojih je rutinska ehokardiografija opravdana s obzirom na učestalost IE u ovoj situaciji, na virulentnost ovog organizma, i njene razorne posledice kada se dogodila intrakardijalna infekcija.^{13, 72}



Slika 1. Indikacije za ehokardiografiju kod sumnje na infektivni endokarditis.

IE = infektivni endokarditis; TEE = transezofagusna ehokardiografija; TTE = transtoraksna ehokardiografija. TEE pregled nije neophodan kod izolovanog IE desnog srca ukoliko je TTE nalaz kvalitetan a ehokardiografski nalaz nedvosmislen.

Tri ehokardiografska nalaza su glavni kriterijumi za dijagnozu IE: vegetacija, apsces, i nova dehiscencija veštačke valvule (videti tabelu 9 za anatomske i ehokardiografske definicije).

Senzitivnost TTE pregleda se kreće od 40 do 63 %, a TEE pregleda od 90 do 100 %.⁷³ Međutim, dijagnoza može biti naročito teška kada IE zahvata intrakardijalne uređaje, čak i uz korišćenje TEE pristupa. Identifikacija vegetacija može biti teška u prisustvu postojećih težih lezija (prolaps mitralnog zaliska, degenerativne kalcifikovane lezije, veštačke valvule), ako su vegetacije veoma male (<2 mm), još uvek nisu prisutne (ili već embolizirane), i kod IE bez vegetacija. Pojave slične vegetacijama se mogu videti kod degenerativne ili miksomatozne bolesti zaliska, sistemskog lupusa (inflamatorne Libman-Sacks lezije), i reumatoidne bolesti, primarnog antifosfolipidnog sindroma, valvularnog tromba, uznapredovanog maligniteta (maranitični endokarditis), rupture horde, i udruženo sa malim intrakardijalnim tumorima (obično fibroelastomima).

Tabela 9. Anatomske i ehokardiografske definicije

	Hirurgija/necropsy	Ehokardiografija
Vegetacija	Infektivna masa prikačena na endokardnu strukturu ili na ugrađeni intrakardijalni materijal	Oscilirajuća ili neoscilirajuća intrakardijalna masa na zalisku ili na drugoj endokardnoj strukturi, ili na implantiranom intrakardijalnom materijalu
Apsces	Perivalvularna šupljina sa nekrozama i gnojnim materijalom koja ne komunicira sa kardiovaskularnim lumenom/ prostorom	Zgusnuta, nehomogena perivalvularna oblast sa neprovidnim i svetlim eho prikazom
Pseudoaneurizma	Perivalvularna šupljina u kontaktu sa kardiovaskularnim lumenom/ prostorom	Treperavi perivalvularni prostor bez eha, sa detektovanim kolor-Dopler protokom
Perforacija	Prekid u kontinuitetu endokardnog tkiva	Prekid u kontinuitetu endokardnog tkiva sa kolor-Dopler protokom
Fistula	Komunikacija između dve susedne šupljine kroz perforaciju	Kolor-Dopler komunikacija između dve susedne šupljine kroz perforaciju
Aneurizma valvule	Sakularno ispučenje valvularnog tkiva	Sakularno ispučenje valvularnog tkiva
Dehiscencija veštačke valvule	Dehiscencija proteze	Paravalvularna regurgitacija prepoznata pomoću TTE/TEE, sa ili bez klačenja proteze

Slično tome, mali apscesi se mogu teško identifikovati, naročito u najranijem stadijumu bolesti, u post-operativnom periodu, kao i u prisustvu uređaja od veštačkog materijala (posebno na mitralnoj poziciji).⁷⁴

U slučajevima sa početno negativnim nalazima, ponovljeni TTE / TEE pregledi moraju da se obave 7-10 dana kasnije ako je klinički nivo sumnje i dalje visok, ili čak i ranije u slučaju infekcije *S. aureus*-om. Dodatna ehokardiografska studija je retko od pomoći, uz malo dodatnih informacija dobijenih posle druge ili treće procene.⁷⁵ Ipak, ehokardiografsko praćenje u cilju kontrole komplikacija i odgovora na lečenje je obavezna (Tabela 8).

Druga tehnološka dostignuća u imiging tehnikama imala su minimalan uticaj u rutinskoj kliničkoj praksi. Upotreba harmonijskog prikaza je poboljšala kvalitet studije,⁷⁶ dok se uloga trodimenzionalne ehokardiografije i drugih alternativnih načina snimanja [kompjuterizovane tomografije (CT), magnetne rezonance (MRI), pozitron emisije tomografije (PET) i radionuklidnog skeniranja tek treba da budu procenjene u IE. Novije studije su pokazale da multislice CT, poređenjem sa TEE, može biti koristan u proceni IE udruženim sa valvularnim abnormalnostima, posebno za procenu prostranstva perivalvularnog apscesa i pseudoaneurizmi.⁷⁷

Mikrobiološka dijagnoza

1. Hemokulture

Pozitivne hemokulture ostaju osnova dijagnoze i obezbeđuju žive bakterije za testiranje osetljivosti. Tri seta (uključujući najmanje jedan aerobni i jedan anaerobni), svaki od 10 ml krvi dobijene iz periferne vene primenom sterilne tehnike, praktično je uvek dovoljno za identifikaciju uobičajenih mikroorganizama. Dijagnostički doprinos ponovljenih uzoraka nakon toga je nizak.⁷⁸ Uzorke iz centralnih venskih katetera treba izbegavati s obzirom na visok rizik od kontaminacije (lažno pozitivni, obično stafilokokni) što dovodi do greške u nalazima. Potreba za hemokulturom pre primene antibiotika je sama po sebi očigledna, iako istraživanja savremene prakse otkrivaju česte povrede ovog pravila.^{79, 80} Kod IE, bakterijemija je

gotovo konstantna, što ima dve implikacije: (1) ne postoji razlog za odlaganje uzimanja uzorka krvi sa skokom temperature, i (2) praktično sve hemokulture (ili većina njih) su pozitivne. Kao rezultat toga, jednu pozitivnu hemokulturu treba oprezno posmatrati pri postavljanju dijagnoze IE, posebno za potencijalne 'kontaminante' kao što su *CNS* ili *corynebacteria*.

Iako je IE izazvan anaerobima redak, kulture treba inkubirati i u aerobnoj i u anaerobnoj atmosferi da bi otkrili organizme kao što su vrste *Bakteroida* ili *Klostridija*. Kada kulture ostaju negativne 5 dana, supkultura na čokoladnim agar podlogama može dozvoliti identifikaciju probirljivih organizama. Prolongirana kultura je povezana sa većom verovatnoćom kontaminacije, i u toj fazi treba razmotriti alternativnu tehniku (ili alternativnu dijagnozu).⁸¹ Jedna predložena šema za identifikaciju mikroorganizama u kultura-pozitivnom i kultura-negativnom IE je data na slici 2.

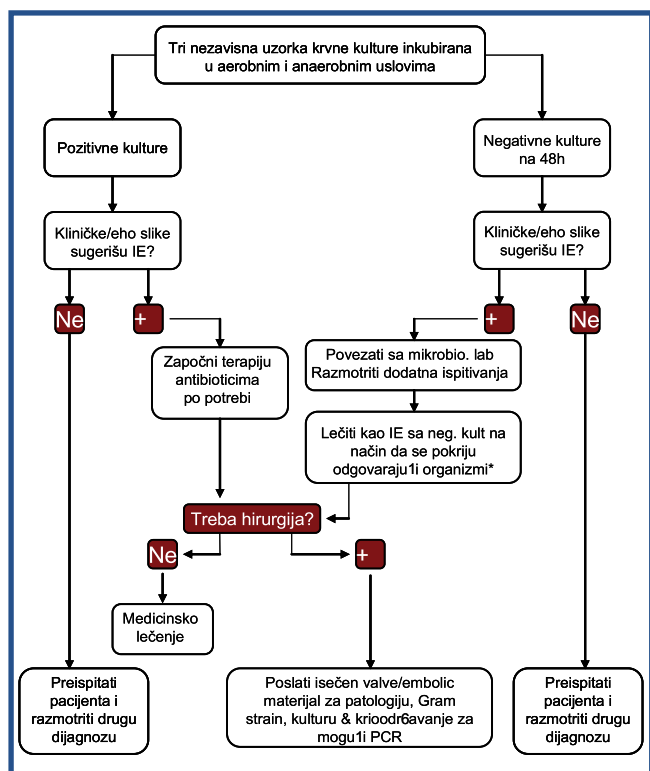
2. Kultura-negativni IE i atipični organizmi

IE sa negativnom hemokulturom (BCNIE) javlja se u 2.5–31 % svih slučajeva IE, često odlažući dijagnozu i početak lečenja, sa značajnim uticajem na klinički ishod.⁸² BCNIE se javlja najčešće kao posledica prethodne antibiotske terapije, što zahteva potrebu za isključivanjem antibiotika i ponavljanje hemokulture. Sve je češća situacija infekcija izbirljivim mikroorganizmima sa ograničenim rastom pod uobičajenim uslovima kulture, ili zahtevaju specijalizovane alate za identifikaciju (vidi odeljak C).⁸³ Ovi organizmi mogu biti naročito česti kod IE pacijenata sa veštačkim valvulama, venskim linijama, pejsmejkerima, bubrežnom insuficijencijom, i imunodeficientnim stanjima (tabela 10). Preporučuje se rana konsultacija sa specijalistom infektivnih bolesti.

3. Histološko/imunološke tehnike

Patohistološko ispitivanje reseciranog valvularnog tkiva ili embolijskih fragmenata ostaje zlatni standard za dijagnozu IE i može takođe usmeriti antimikrobnu terapiju ako se može identifikovati uzročnik pomoću posebnih bojenja ili imunohistoloških tehnika. Elektronska

mikroskopija ima visoku osetljivost i može da pomogne da se okarakterišu novi mikroorganizmi, ali je metoda skupa i zahteva puno vremena. *Coxiella burnetii* i *Bartonella* vrste se mogu lako otkriti serološkim testovima pomoću indirektna imunofluorescencije ili enzim-vezane imunosorbentske analize (ELISA), a najnoviji podaci pokazuju sličnu mogućnost i za stafilokoke.⁸⁴ Imunološka analiza mokraće može dozvoliti detekciju proizvoda degradacije mikroorganizama. Korišćenjem tehnike ELISA testa opisana je detekcija *Legionella* vrsta. Inkorporacija ovih metoda u već prihvaćene dijagnostičke kriterijume čeka potencijalnu proveru validnosti.



Slika 2. Mikrobiološke dijagnoze kod kultura-pozitivnog i kultura-negativnog IE

IE = infektivni endokarditis; PCR = Polimeraza lančana reakcija. * Ako mikroorganizam ostaje neidentifikovan i pacijent je stabilan, razmotriti isključivanje antibiotika i ponavljanje hemokultura.

Tabela 10. Ispitivanje retkih uzroka infektivnog endokarditisa sa negativnim hemokulturama

Patogen	Dijagnostička procedura
Brucella vrste	Hemokulture; serologija; kulture, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Coxiella burnetii	Serologija (IgG faza 1 > 1:800); kultura tkiva, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Bartonella vrste	Hemokulture; serologija; kulture, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Tropheryma whipplei	Histologija i PCR hirurškog materijala
Mycoplasma vrste	Serologija; kulture, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Legionella vrste	Hemokulture; serologija; kulture, imunohistologija i PCR hirurškog materijala

Tabela 11. Modifikovani Duke kriterijumi za dijagnozu infektivnog endokarditisa (adaptirano iz Li et al.⁹⁴)

MAJOR KRITERIJUM	
Hemokulture pozitivne na IE:	
▪ Tipični mikroorganizmi u skladu sa IE iz dve odvojene hemokulture:	
Sterptokoke viridans, Streptokoke bovis, HACEK grupa, Stafilokoke aureus; ili	
u zajednici stečene enterokoke, u odsustvu primarnog žarišta;	
ili	
▪ Mikroorganizmi u skladu sa IE iz perzistentno pozitivnih hemokultura:	
Najmanje dve pozitivne hemokulture uzoraka uzetih u periodu >12 h; ili	
Sve tri ili većina od najviše 4 različitih hemokultura (prvi i poslednji uzorak uzet sa razmakom bar od 1 sata)	
ili	
▪ Jedna pozitivna hemokultura za <i>Coxiella burnetii</i> ili faza I IgG titra antitela >1:800	
Dokaz o zahvatanju endokarda	
▪ Ehokardiografija pozitivna za IE	
Vegetacija – Apcesi – Nova parcijalna dehiscijacija veštačke valvule	
▪ Nova valvularna regurgitacija	
MINOR KRITERIJUMI	
▪ Predispozicija: predisponirajuća srčana stanja, iv uživaoci droge	
▪ Temperatura: temperatura >38°C	
▪ Vaskularne pojave: velike arterijske embolije, septički infarkt pluća, mikotična aneurizma, intrakranijalne hemoragije, konjunktivne hemoragije, Janeway lezije	
▪ Imunološke pojave: glomerulonefritis, Oslerovi čvorovi, Rotove mrlje, reumatoidni faktor	
▪ Mikrobiološki dokaz: pozitivna hemokultura ne ispunjava glavni kriterijum ili serološki dokaz aktivne infekcije sa mikroorganizmom u skladu sa IE	
Dijagnoza IE je konačna u prisustvu	Dijagnoza IE je moguća u prisustvu
2 major kriterijuma, ili	1 major i 1 minor kriterijuma,
1 major i 3 minor kriterijuma,	ili
ili	3 minor kriterijuma
5 minor kriterijuma	

4. Tehnike molekularne biologije

Polimeraza lančana reakcija (PCR) omogućava brzu i pouzdanu detekciju zahtevnih klica koja se ne može dobiti kulturama kod bolesnika sa IE.⁸⁵ Tehnika je proverena korišćenjem tkiva zaliska pacijenata koji su operisani zbog IE.⁸⁶ Iako postoji nekoliko prednosti, uključujući ekstremnu osetljivost, ograničenja uključuju nedostatak pouzdane primene na sve uzorke krvi, rizik od kontaminacije, lažno negativne nalaze zbog prisustva PCR inhibitora u kliničkim uzorcima, nesposobnost da pruži informacije o bakterijskoj osetljivosti na antimikrobne agente i perzistentna pozitivnost uprkos kliničkoj remisiji. Prisustvo pozitivnog PCR u vreme patološkog ispitivanja isečka valvule nije sinonim za neuspeh lečenja, osim ako su kulture zaliska pozitivne. Zaista, pozitivan PCR može trajati mesecima nakon uspešnog suzbijanja infekcije.^{87,88} Poboljšanja

(uključujući dostupnost PCR u realnom vremenu i šireg opsega sekvence gena komparatora)⁸⁹ i dostupnost drugih novih tehnologija⁹⁰ će rešiti mnoge od ovih nedostataka, ali rezultati još uvek zahtevaju pažljivo tumačenje stručnjaka. Iako je pozitivnost PCR predložena kao glavni dijagnostički kriterijum za IE,⁹¹ čini se malo verovatnim da tehnika zameni hemokulturu kao primarni dijagnostički alat. PCR metoda od isečka tkiva valvule ili embolijskog materijala treba da bude urađena kod pacijenata sa negativnom hemokulturom kod kojih je urađena hirurgija ili embolectomija.

Dijagnostički kriterijumi i njihova ograničenja

Duke kriterijumi,⁹² na osnovu kliničkih, ehokardiografskih i mikrobioloških nalaza obezbeđuju visoku osetljivost i specifičnost (~80 % ukupno) za dijagnozu IE. Nedavne izmene i dopune koje prepoznaju ulogu Q-groznice (svetska zoonoza uzrokovana Coxiellom burnetii), povećanu prevalencu stafilokoknih infekcija, i široku upotrebu TEE pregleda, a proistekli tzv. modifikovani Duke kriterijumi se sada preporučuju za dijagnostičku klasifikaciju (Tabela 11).^{93,94} Ipak, treba imati u vidu da ove izmene čekaju zvaničnu potvrdu i da su originalni kriterijumi prvobitno razvijeni da definišu slučajeve IE za epidemiološke studije i klinička ispitivanja. Očigledni nedostaci postoje, a klinička procena ostaje od suštinskog značaja, naročito u okolnostima gde je umanjena osetljivost modifikovanih kriterijuma, npr. kada su hemokulture negativne, kada infekcija zahvati veštačke valvule ili sonde pejsmejlera, i kada IE zahvati desno srce⁹⁵ (posebno u IVDAs).

Ukratko, ehokardiografija i hemokulture su temelj dijagnoze IE. Prvo mora biti urađen TTE pregled, ali oba, TTE i TEE bi trebalo da budu obavljene u većini slučajeva za koje se sumnja ili je nedvosmislen IE. Duke kriterijumi su korisni za klasifikaciju IE, ali ne zamenjuju kliničku procenu.

G. Prognostička procena na prijemu

Intrahospitalna smrtnost pacijenata sa IE varira između 9,6 i 26 %, ^{14,68,96-102} ali se značajno razlikuje od pacijenta do pacijenta. Brza identifikacija pacijenata sa najvećim smrtnim rizikom može dati mogućnost da se promeni tok bolesti i poboljša prognoza. Takođe može omogućiti identifikaciju pacijenata sa najgorim neposrednim ishodom, koji će imati koristi od pažljivog praćenja i agresivnije strategije lečenja (npr. hitne operacije).

Prognoza IE je pod uticajem četiri glavna faktora: karakteristika pacijenta, prisustva ili odsustva srčanih i nesrčanih komplikacija, infektivnih organizama i ehokardiografskih nalaza (Tabela 12). Rizik pacijenata sa IE levog srca je formalno ocenjen prema ovim varijablama.^{96,97} Pacijenti sa srčanom insuficijencijom (HF), perianularnim komplikacijama, i/ili S. aureus infekcijom su u najvećem riziku od smrti i zahtevaju hirurško lečenje u aktivnoj fazi bolesti.⁹⁶ Kada su tri od ovih faktora prisutni, rizik dostiže 79 %. ⁹⁶ Stoga bi ovi pacijenti trebalo da budu pažljivo praćeni i upućeni u tercijarne zdravstvene centre sa mogućnošću hirurškog lečenja.

Visok stepen komorbiditeta, insulin zavisni dijabetes, oslabljena funkcija leve komore i prisustvo moždanog udara su takođe predznaci lošeg bolničkog ishoda.^{97-99,102-104} Danas se ~50 % pacijenata operiše u toku hospitalizacije.^{14,100,105,106} Kod pacijenata kojima je potrebna hitna operacija, uporna infekcija i bubrežna insuficijencija su prediktori mortaliteta.¹⁰⁷ Pacijenti sa indikacijom za operaciju koja se ne može sprovesti zbog velikog hirurških rizika imaju najgoru prognozu.¹⁵

Ukratko, procena prognoze na prijemu se obavlja korišćenjem jednostavnih kliničkih, mikrobioloških i ehokardiografskih parametara i treba da se koristi za izbor najbolje terapijske opcije.

H. Antimikrobna terapija: principi i metode

Opšti principi

Uspešno lečenje IE oslanja se na uništavanje mikroba antimikrobnim lekovima. Hirurgija doprinosi izlečenju uklanjanjem inficiranog materijala i drenažom apscesa. Odbrana domaćina je od male pomoći. To objašnjava zašto su baktericidni režimi efikasniji od bakteriostatske terapije, kako u eksperimentima na životinjama tako i kod ljudi.^{108,109}

Tabela 12. Predviđanje lošeg ishoda kod bolesnika sa IE

Osobine pacijenta
• Starije životno doba • IE veštačke valvule • Insulin zavisni dijabetes • Komorbiditeti (tj. slabost, prethodna kardiovaskularna, bubrežna ili plućna oboljenja)
Prisustvo komplikacija IE
• Srčana insuficijencija • Bubrežna insuficijencija • Šlog • Septički šok • Perianularne komplikacije
Mikroorganizmi
• S. aureus • Gljivice • Gram-negativni bacili
Ehokardiografski nalazi
• Perianularne komplikacije • Značajna regurgitacija levostranih valvula • Niska ejekciona frakcija leve komore • Plućna hipertenzija • Velike vegetacije • Teška disfunkcija proteze • Prevremeno zatvaranje mitralne valvule i drugi znaci povećanog dijasolnog pritiska

Aminoglikozidi sinergišu sa inhibitorima ćelijskog zida (tj. β-laktamima i glikopeptidima) za baktericidno delovanje i korisni su da se skрати trajanje terapije (npr. oralne streptokoke) i iskorene problematični organizmi (npr. Enterococcus vrste).

Jedna od glavnih prepreka za baktericidno dejstvo lekova je bakterijska tolerancija na antibiotik. Tolerantni mikrobi nisu rezistentni, tj. oni su i dalje osetljivi na

rastuću inhibiciju lekovima, ali mogu izmaći uništenju izazvanom lekom i nastaviti rast posle prekida tretmana. Sporo rastući i uspavani mikrobi pokazuju fenotipsku toleranciju prema većini antibiotika (osim donekle na Rifampin). Oni su prisutni u vegetacijama i biofilmovima, npr. kod endokarditisa veštačke valvule (PVE) i opravdavaju potrebu za produženom terapijom (6 nedelja) da bi se u potpunosti sterilisale zaražene valvule srca. Neke bakterije nose mutacije koje ih čine tolerantnim tokom aktivnog rasta i mirne (uspavane) faze. Baktericidne kombinacije lekova su pogodnije u odnosu na monoterapiju za tolerantne mikroorganizme.

Lečenje PVE bi trebalo da traje duže (najmanje 6 nedelja) nego endokarditis nativnih valvula (NVE) (2–6 nedelja), koje je inače slično, osim za stafilokokni PVE gde lečenje treba da obuhvati rifampin kadgod je soj osetljiv.

Kod endokarditisa nativne valvule (NVE) koji zahteva zamenu valvule veštačkom tokom antibiotske terapije, postoperativno antibiotsko lečenje trebalo bi da bude preporučeno za NVE, a ne za PVE. U oba NVE i PVE, trajanje lečenja je od prvog dana efikasne antibiotske terapije, a ne od dana operacije. Posle operacije, nova puna kura lečenja treba da se započne samo ako su kulture valvule pozitivne,^{109a} izbor antibiotika se zasniva na osetljivosti poslednjih izolovanih bakterija.

Penicilin-osetljive oralne streptokoke i grupa D streptokoke

Preporučeni režimi protiv osetljivih streptokoka (penicilin MIC $\leq 0,125$ mg/l) su sažeti u Tabeli 13.^{3,7,110-112} Očekuje se da stepen izlečenja bude >95 %. U nekomplikovanim slučajevima, kratkoročna dvonedeljna terapija se može dati kombinovanjem penicilina ili ceftriaksona sa gentamicinom ili netilmicinom.^{113,114} Poslednje dve studije pokazale su da se gentamicin i netilmicin mogu dati jednom dnevno kod pacijenata sa IE, kod osetljivih streptokoka i normalne funkcije bubrega. Ceftriakson samostalno ili u kombinaciji sa gentamicinom ili netilmicinom dat jednom dnevno je posebno pogodan za ambulantnu terapiju.¹¹³⁻¹¹⁵ Pacijenti alergični na β -laktame treba da dobijaju vankomicin. Teicoplanin je predložen kao alternativa³ i zahteva maksimalnu dozu na kilogram težine (6 mg/kg/12 h tokom 3 dana), a zatim 6–10 mg/kg/dan. Inicijalna udarna doza je presudna jer se lek veoma vezuje za serumske proteine (≥ 98 %) i prodire polako u vegetacije.¹¹⁶ Međutim, samo ograničene retrospektivne studije su procenile njegovu efikasnost kod streptokoknog¹¹⁷ i enterokoknog¹¹⁸ IE.

Oralne streptokoke rezistentne na penicilin i grupa D streptokoka

Oralne streptokoke otporne na Penicilin su klasifikovane kao relativno rezistentne (MIC 0.125–2 mg/L) i potpuno rezistentne (MIC >2 mg/L). Međutim, neke preporuke uzimaju MIC $>0,5$ mg/l kao potpunu rezistenciju.^{3,7,110} Takve rezistentne streptokoke su u porastu. Nedavno objavljene velike kolekcije kultura, su pokazale da je >30 % *S. mitis* i *S. oralis* relativno i potpuno rezistentno na Penicilin.^{118,119} Obrnuto, >99 % grupe D streptokoka ostaju osetljive na Penicilin. Preporuke za

lečenje streptokoknog IE rezistentnog na penicilin oslanjaju se na retrospektivne serije. Sastavljanjem četiri od ovih serija, 47/60 (78%) bolesnika je lečeno penicilin G ili ceftriaksonom uglavnom u kombinaciji sa aminoglikozidima, a neki samo sa klindamicinom ili aminoglikozidima.¹²⁰⁻¹²³ Najčešće koncentracije penicilina su bile MIC ≥ 1 mg/L. Pedeset pacijenata (83 %) je izlečeno, a 10 (17 %) je umrlo. Smrt nije bila povezana sa rezistencijom, nego sa osnovnim stanjem pacijenata.¹²² Ishod lečenja je bio sličan u PVE i NVE.¹²¹ Stoga, antibiotska terapija za penicilin-rezistentne i za penicilin-osetljive oralne streptokoke je kvalitativno slična (Tabela 13). Međutim, u penicilin-rezistentnim slučajevima lečenje aminoglikozidom se može produžiti na 3–4 nedelje, dok se kratkoročna terapije ne preporučuje. Postoji malo iskustva sa visoko rezistentnim sojevima (MIC >4 mg/L) – vankomicin može biti lek izbora u takvim okolnostima.

Streptokokna pneumonija, β -hemolitički streptokok (grupe A, B, C i G)

IE zbog *S. pneumoniae* je postao retkost od uvođenja antibiotika. Povezan je sa meningitisom u do 30 % slučajeva,¹²⁴ što zahteva posebnu pažnju u slučajevima sa rezistencijom na penicilin. Lečenje penicilin-osetljivih sojeva (MIC $\leq 0,1$ mg/L) je slično onome za oralne streptokoke (Tabela 13), osim pri korišćenju kratkoročne, dvonedeljne terapije, koja nije formalno istraživana. Isto važi i za penicilin-otporne sojeve (MIC >1 mg/L) bez meningitisa. U slučajevima sa meningitisom, penicilin treba izbegavati, jer slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost, i treba da bude zamenjen ceftriaksonom ili cefotaksimom samostalno ili u kombinaciji sa vankomicinom.¹²⁵

IE zbog grupa A, B, C, ili G-streptokoka uključujući *S. milleri* grupe (*S. constellatus*, *S. anginosus* i *S. intermedius*) je relativno redak.¹²⁶ Grupe A streptokoka su ravnomerno osetljive na β -laktame, dok druge serogrupe mogu da pokažu rezistenciju. IE zbog grupe B streptokoka je ranije bio povezan sa peripartalnim periodom, ali se sada javlja i kod drugih odraslih, posebno starijih osoba. Grupe B, C i G streptokoke i *S. milleri* proizvode apscese i stoga mogu da zahtevaju dodatnu hirurgiju.¹²⁶ Smrtnost grupe B PVE je veoma visoka i preporučuje se kardiohirurgija.¹²⁷ Antibiotsko lečenje je slično onom kao kod oralnih streptokoka (Tabela 13), osim što se kratkoročna terapija ne preporučuje.

Nutritivne varijante streptokoka

One izazivaju IE sa produženim tokom, koji je povezan sa većim stepenom komplikacija i neuspešnog lečenja (do 40 %),¹²⁸ verovatno zbog zakasnele dijagnoze i lečenja. Jedna nedavna studija je prikazala osam slučajeva uspešnog lečenja penicilinom G ili ceftriaksonom sa Gentamicinom.¹²⁹ Sedam pacijenata je imalo veliku vegetaciju (>10 mm) i oni su operisani. Antibiotske preporuke uključuju penicilin G, ceftriakson ili vankomicin tokom 6 nedelja, u kombinaciji sa aminoglikozidom najmanje tokom prve 2 nedelje.

Tabela 13. Antibiotička terapija infektivnog endokarditisa izazvanog oralnim streptokokama i grupom D streptokoka^a

Antibiotik	Doziranje i način	Trajanje (nedelje)	Nivo dokaza
Sojevi potpuno osetljivi na penicilin (MIC<0.125mg/L)			
Standardno lečenje			
Penicilin G ^b ili Amoxicilin ^d ili Ceftriaxon ^e	12–18 milion U/dan i.v. u 6 doza 100–200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 doza 2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatrijske doze:^f Penicilin G 200.00 U/kg/dan i.v. u 4–6 podeljenih doza Amoxicilin 300 mg/kg/dan i.v. u 4–6 jednako podeljenih doza Ceftriaxon 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 ^c 4 ^c 4 ^c	IB IB IB
Dvonedeljno lečenje			
Penicilin G ili Amoxicilin ^d ili Ceftriaxon ^e sa Gentamicin ^h ili Netilmicin	12–18 milion U/dan i.v. u 6 doza 100–200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 doza 2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 4–5 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi Pedijatrijske doze:^f Penicilin, Amoxicilin i Ceftriaxon kao gore. Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi ili u 3 jednako podeljene doze	2 2 2 2 2	IB IB IB IB IB
Kod β-lactam alergičnih pacijenata			
Vancomycin ⁱ	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze Pedijatrijske doze:^f Vancomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2–3 jednako podeljene doze	4 ^c	IC

Sojevi relativno otporni na penicilin (MIC 0.125–2 mg/L)			
Standardno lečenje			
Penicilin G ili Amoxicilin ^d sa Gentamicin ^h	24 milion U/dan i.v. u 6 doza 200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 ^c 4 ^c 2	IB IB IB
Kod β-lactam alergičnih pacijenata			
Vancomycin ⁱ sa Gentamicin ^h	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze Pedijatrijske doze:^f kao gore 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 ^c 2	IC IC

^a Pogledaj tekst za druge vrste streptokoka, ^b Preporučuje se za pacijente > 65 godina ili sa smanjenom funkcijom bubrega, ^c 6-nedeljna terapija kod PVE, ^d Ili Ampicillin, ista doza kao Amoxicilin., ^e Preporučuje se za ambulantno lečenje, ^f Dečije doze ne smeju dostići doze za odrasle, ^g Samo ako je nativni valvularni IE bez komplikacija, ^h Funkciju bubrega i koncentraciju gentamicina u serumu treba pratiti jednom nedeljno. Kada se daje u jednoj dnevnoj dozi, koncentracija pred-doza treba da bude <1 mg/L, a post-doza (maksimalna; 1 h posle injekcije) serumska koncentracija treba da je ~ 10–12 mg/L ¹¹², ⁱ Serumski Vankomicin treba da postigne koncentraciju 10–15 mg/l od prethodne doze (zaostali nivo) i 30–45 mg/L u post-dozi (maksimalna, 1 h pošto je infuzija završena)

Staphylococcus aureus i koagulaza negativne stafiločke

Staphylococcus aureus je obično odgovoran za akutni i destruktivni IE, dok CNS više izaziva produžene valvularne infekcije (osim S. lugdunensis i nekih slučajeva S. capitis).^{130,131} Tabela 14 rezimira preporuke lečenja metilicilin osetljivih i metilicilin otpornih S. aureusa i CNS kako kod nativnih tako i kod IE sa veštačkim valvulama. Treba

napomenuti da korist od dodatnog aminoglikozida kod IE izazvanog S. aureusom nije zvanično dokazana.^{132,133}

Može se primeniti tokom prvih 3–5 dana terapije kod NVE, a preporučuje se tokom prve 2 nedelje u PVE. Kratkoročna terapija (2 nedelje) i oralna primena su predložene za nekomplikovane IE desnog srca (vidi takođe odeljak L), ali ovi režimi su nevažeci za IE levog srca.

Tabela 14. Antibiotička terapija infektivnog endokarditisa izazvanog *Staphylococcus* vrstama

Antibiotik	Doziranje i način	Trajanje (nedelje)	Nivo dokaza
Nativne valvule			
Meticillin osetljive stafilokoke:			
(Flu)cloxacillin ili Oxacillin sa Gentamicin ^a	12 g/dan i.v. u 4–6 doza	4–6	IB
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2–3 doze Pedijatrijske doze: ^b Oxacillin ili (Flu)cloxacillin 200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 pod. doza Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 3 jednako pod. doza	3–5 dana	IB
Pacijenti alergični na penicilin ili meticilin-rezistentne stafilokoke:			
Vancomycin ^c sa Gentamicin ^a	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	4–6	IB
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^b Vancomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2–3 jednako podeljene doze	3–5 dana	
Veštačke valvule			
Meticillin osetljive stafilokoke:			
(Flu)cloxacillin ili Oxacillin sa Rifampin ^d i Gentamicin ^a	12 g/dan i.v. u 4–6 doza	≥ 6	IB
	1200 mg/dan i.v. ili oralno u 2 doze	≥ 6	
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^b Oxacillin i (Flu)cloxacillin kao gore Rifampin 20 mg/kg/dan i.v. ili oralno u 3 jednako pod. doza	2	
Pacijenti alergični na penicilin i meticilin-rezistentne stafilokoke:			
Vancomycin ^c sa Rifampin ^d i Gentamicin ^e	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	≥ 6	IB
	1200 mg/kg/dan i.v. ili oralno u 2 doze	≥ 6	
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doz Pedijatrijske doze: ^b kao gore	2	

^a Klinička korist od dodavanja gentamicina nije formalno pokazana. Njegova upotreba je povezana sa povećanom toksičnošću i stoga je neoba-
vezan, ^b Pedijatrijske doze ne treba da prelaze doze odraslih, ^c Koncentracija serumskog Vankomicina treba da postigne (zaostali) nivo 25–30
mg/l od prethodne doze, ^d Rifampin povećava hepatični metabolizam varfarina i drugih lekova. Veruje se da Rifampin igra posebnu ulogu u
infekciji uređaja od veštačkih materijala, jer pomaže da se iskoreni bakterija priključena na stranom materijalu. ¹³⁵ Rifampin uvek treba koristiti
u kombinaciji sa drugim efikasnim antistafilokoknim lekom, kako bi se smanjio rizik od selekcije rezistentnih mutanata, ^e Iako nije pokazala
kliničku korist od Gentamicina, ostaje preporučen za PVE. Renalnu funkciju i koncentraciju seruma gentamicina treba pratiti jednom/nedeljno
(dva puta/nedeljno kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom). Kada je dat u tri podeljene doze, koncentracija prethodne doze (zaostala/
minimalna) treba da bude < 1 mg/l i koncentracija posle-doze (vršena; 1 h posle injekcije) treba da bude između 3–4 mg/l. ¹¹²

Staphylococcus aureus PVE nosi visok rizik od smrtnosti (> 45 %) ¹³⁴ i često zahteva ranu zamenu valvule. Ostale razlike u poređenju sa NVE obuhvataju ukupno trajanje terapije, produženo dodatno korišćenje amino-
glikozida, i dodavanje Rifampina. Korišćenje ovog poslednjeg se zasniva na njegovom uspehu u lečenju zara-
ženih ortopedskih proteza ¹³⁵ (u kombinaciji sa hinolinima), i u prevenciji ponovne infekcije vaskularnih
proteza. ¹³⁶ Iako je nivo dokaza mali, dodavanje Rifampina u lečenju stafilokoknog PVE je standardna praksa, mada lečenje može biti povezano sa rezistencijom mi-
kroba, hepatotoksičnošću i interakcijom lekova. ¹³⁷

Stafilokoke rezistentne na Methicilin i Vancomycin

MRSA proizvodi nisko-afinitetni plazma-vezivni pro-
tein (PBP) 2A, koji daje unakrsnu rezistenciju na većinu
β-laktama. Obično su otporni na više antibiotika,
ostavljajući samo Vankomicin za lečenje teških infekcija.
Međutim, Vankomicin-intermedijalni *S. aureus* (VISA)
(MIC 4–16 mg/L) i hetero-VISA (MIC ≤ 2 mg/l, ali sa ra-
stom subpopulacija u većim koncentracijama) pojavili su
se širom sveta, i povezani su sa neuspešnim lečenjem
IE. ¹³⁸ Štaviše, u poslednjih nekoliko godina, neki visoko
Vancomycin rezistentni sojevi *S. aureusa* su izolovani kod
inficiranih pacijenata, zahtevajući nove pristupe u

lečenju. Novi lipopeptid daptomicin (6 mg/kg/dan i.v.) je nedavno odobren za *S. aureus* bakteriemiju i IE desnog srca.¹³⁹ Opservacione studije sugerišu da se Daptomicin takođe može uzeti u razmatranje kod IE levog srca i može prevazići rezistenciju na Meticilin i Vankomicin.¹⁴⁰ Međutim, nedostaju definitivne studije. Značajno je da Daptomicin treba da se prepisuje u odgovarajućim dozama da bi se izbegla dalja rezistencija.^{139,141} Ostale opcije uključuju novije β -laktame sa relativno dobrim PBP 2A afinitetom, quinupristin-dalfopristin sa ili bez β -laktama,^{142,143} β -laktami plus okazolidinone,¹⁴⁴ i β -laktami plus Vankomicin.¹⁴⁵ Takvi slučajevi tokom lečenja zahtevaju saradnju sa specijalistom za infektivne bolesti.

Enterococcus vrste

Enterokokni IE je prvenstveno posledica enterococcus faecalis (90 % slučajeva), ili ređe, enterococcus faecium ili drugih vrsta. Oni predstavljaju dva glavna problema. Prvo, enterokoke su veoma tolerantne na terapiju antibioticima, i iskorenjivanje zahteva dugotrajno lečenje (do 6 nedelja) sinergističnim baktericidnim kombinacijama inhibitora ćelijskog zida sa aminoglikozidima (Tabela 15). Drugo, oni mogu biti otporni na više lekova, uključujući aminoglikozide, β -laktame (preko PBP5 izmena i ponekad β -laktamaze) i vankomicin.¹⁴⁶

Potpuno penicilin-osetljivi sojevi (penicilin MIC ≤ 8 mg/L) tretiraju se sa penicilinom G ili ampicilinom (ili amoksicilinom), u kombinaciji sa gentamicinom. Ampicilin (ili amoksicilin) može biti prednost jer su MIC 2-4 puta manji. Dugotrajna terapija gentamicinom zahteva redovno praćenje serumskog nivoa leka, kao i bubrežne i vestibularne funkcije. Jedna studija je prikazala uspeh sa kratkoročnom terapijom aminoglikozida (2–3 nedelje) u 74 (81 %) od 91 epizoda enterokoknog IE.¹⁴⁷ Ova opcija može biti razmatrana u slučajevima gde je produženo lečenje ograničeno toksičnošću.

Visok nivo rezistencije na gentamicin je čest i u slučaju *E. faecalis* i *E. faecium*.¹⁴⁶ Aminoglikozid MIC >500 mg/L je povezan sa gubitkom baktericidnog sinergizma sa inhibitorima ćelijskog zida, i aminoglikozide ne treba koristiti u takvim stanjima. Streptomycin može ostati aktivan u takvim slučajevima i to je korisna alternativa. Nedavno je opisana kombinacija ampicilina i ceftriaksona kao opcija za *E. faecalis* rezistentan na gentamicin,¹⁴⁸ koji sinergistički inhibira komplementarne PBPs. Takođe, treba razmotriti više prolongiranu terapiju β -laktama ili vankomicina.

Rezistencija na β -laktame i vankomicin uglavnom je observirana u *E. faecium* sojevima. Pošto je dvostruka rezistencija retka, β -laktam bi se mogao upotrebiti za Vankomicin rezistentne sojeve i obrnuto. Različiti

Tabela 15. Lečenje antibioticima IE izazvanog enterokoknim vrstama

Antibiotik	Doziranje i način	Trajanje (nedelje)	Nivo dokaza
Sojevi osetljivi na β -lactam i Gentamicin (za rezistentne sojeve vidi ^{a,b,c})			
Amoxicilin sa Gentamicin ^h	200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^f Amoxicilin 300 mg/kg/dan i.v. u 4–6 jednako pod. doza Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 3 jednako pod. doze	4–6 ^d 4–6	I B
ILI			
Ampicillin sa Gentamicin ^e	200 mg/kg/dan i.v. u 4–6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^f Ampicillin 300 mg/kg/dan i.v. u 4–6 jednako pod. doza Gentamicin kao gore	4–6 ^d 4–6	I B
Vancomycin ^g sa Gentamicin ^e	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^f Vancomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2–3 jednako pod. doza Gentamicin kao gore	6 6	I C

^a Visok nivo rezistencije na gentamicin (MIC > 500 mg/l): ako su osetljivi na streptomycin, gentamicin zameniti sa streptomycinom 15 mg/kg/dan u dve jednako podeljene doze (I,A). Inače, koristiti produženi tok β -laktamske terapije. Kombinacija ampicilina sa ceftriaksonom je nedavno predložna za gentamicin otporne *E. faecalis*¹⁴⁸ (IIa, B).

^b β -laktamska rezistencija: (I) ako zbog proizvodnje β -laktamaze zamenite ampicilin sa ampicilin-sulbaktam ili amoksicilin sa amoksicilin-Clavulanatom (I, C); (II) ako zbog promene PBP5 koristite vankomicin-bazirane terapije.

^c Multirezistencija na aminoglikozide, β -laktame i vankomicin: predložene alternative su (I) linezolid 2x600 mg/dan i.v. ili oralno ≥ 8 nedelja (IIa, C) (pratiti hematološku toksičnost), (ii) quinupristin - dafopristin 3 x 7,5 mg/kg/dan za ≥ 8 nedelja (IIa, C), (III) β -laktamske kombinacije uključujući imipenem i ampicilin ili ceftriakson i ampicilin za ≥ 8 nedelja (IIb, C).

^d Šestonedeljna terapija preporučena za pacijente sa simptomima >3 meseca i u PVE.

^e Pratiti serumске nivoе aminoglikozida i bubrežnu funkciju kao što je pokazano u Tab. 13.

^f Pedijatrijske doze ne smeju premašiti dozu za odrasle.

^g Kod β -laktam alergičnih pacijenata pratiti serumске koncentracije vancomycina kao što je pokazano u Tab. 13.

rezultati su bili prikazani sa quinupristin-dalfopristinom, linezolidom, daptomicinom i tigeciklinom. Ove situacije zahtevaju ekspertizu specijaliste za infektivne bolesti.

Gram-negativne bakterije

1. HACEK vrste

HACEK Gram-negativni bacili su zahtevni organizmi kojima je potrebno specijalizovano ispitivanje (vidi odeljak C). Pošto polako rastu, standardni MIC testovi mogu biti teško protumačeni. Neki bacili HACEK grupe proizvode β -laktamazu, i stoga Ampicilin nije više opcija "prve linije". Nasuprot tome, oni su osetljivi na Ceftriakson, na druge Cefalosporine treće generacije, i hinolone. Standardno lečenje je Ceftriakson 2g/dan za 4 nedelje. Ako oni ne proizvode β -laktamazu, opcija je Ampicilin intravenski (12 g/dan i.v. u četiri ili šest doza) i Gentamicin (3 mg/kg/dan podeljeno u dve ili tri doze) tokom 4 nedelje. Ciprofloksacin (2 x 400 mg/dan i.v. ili 1000 mg/dan oralno) je manje proverena opcija.^{149,150}

2. Ne-HACEK vrste

Međunarodni komitet za endokarditise (ICE) je izveštio o non-HACEK Gram negativnim bakterijama u 49/2761 (1,8 %) slučajeva IE.¹⁵¹ Preporučena terapija je

rana hirurgija, i dugotrajna terapija (≥ 6 nedelja) bakterioidnim kombinacijama β -laktama i aminoglikozida, ponekad sa dodatnim hinolonima ili cotrimoksazolom. In vitro mogu biti od pomoći bakterioidni testovi i praćenje serumskih koncentracija antibiotika. Zbog svoje retкости i ozbiljnosti ova stanja treba da se leče u saradnji sa specijalistom za infektivne bolesti.

Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama

Glavni uzroci BCNIE su rezimirani u odeljku F.¹⁵² Opcije lečenja su ukratko prikazane u Tabeli 16.¹⁵³

Gljivice

Gljivice su najčešće opservirane u PVE i IE kod IVDAs i imunokompromitovanih pacijenta. Preovlađuju candida i aspergillus vrste, poslednja daje negativne hemokulture. Smrtnost je veoma visoka ($> 50\%$), a lečenje zahteva kako antifungalnu terapiju tako i zamenu valvule.¹⁵⁴ Većina slučajeva je lečena sa raznim oblicima amfotericina B sa azolom ili bez njega, iako nedavni prikazi slučajeva opisuju uspešnu terapiju sa novim echinocandinom - caspofunginom.^{155, 156} Supresivno lečenje sa oralnim azolima često je dugotrajno, a ponekad i doživotno.

Tabela 16. Antibiotiska terapija infektivnog endokarditisa sa negativnim hemokulturama

Uzročnici	Predložena terapija ^a	Ishod lečenja
<i>Brucella</i> vrste	Doxycycline (200 mg/24 h) + Cotrimoxazole (960 mg/12 h) + Rifampin (300-600 mg/24 h) oralno za ≥ 3 meseca ^b	Uspeh lečenja definisan kao titar antitela $< 1:60$
<i>Coxiella burnetii</i> (izazivač Q groznice)	Doxycycline (200 mg/24 h) i Hydroxychloroquine (200-600 mg/24 h) ^c oralno ili Doxycycline (200 mg/24 h) i Quinolone (Ofloxacin, 400 mg/24 h) oralno (lečenje > 18 meseci)	Uspeh lečenja definisan kao antifaza i IgG titar $< 1:200$, i IgA i IgM titri $< 1:50$
<i>Bartonella</i> vrste	Ceftriaxone (2 g/24 h) ili Ampicilin (ili Amoxicillin) (12 g/24 h) i.v. ili Doxycycline (200 mg/24 h) oralno u toku 6 nedelja i Gentamicin (3 mg/24 h) ili Netilmicin intravenozno (u toku 3 nedelje) ^d	Očekivani uspeh lečenja u $> 90\%$
<i>Legionella</i> vrste	Erythromycin (3 g/24 h) i.v. u toku 2 nedelje, a onda oralno 4 nedelje i Rifampin (300-1200 mg/24 h) ili Ciprofloxacin (1.5 g/24 h) oralno u toku 6 nedelja	Optimalno lečenje je nepoznato. Zbog visoke osetljivosti, trebalo bi uključiti Hinolone.
<i>Mycoplasma</i> vrste	Novije Fluoroquinolone ^e (lečenje > 6 meseci)	Optimalno lečenje je nepoznato.
<i>Tropheryma whippelii</i> (uzročnik Whippleove bolesti)	Cotrimoxazole Penicillin G (1.2 MU/24 h) i Streptomycin (1 g/24 h) i.v. u toku 2 nedelje, a onda Cotrimoxazole oralno u toku 1 godine ili Doxycycline (200 mg/24 h) i Hydroxychloroquine (200-600 mg/24 h) ^c oralno u toku ≥ 18 meseci	Dugoročno lečenje, nepoznatog optimalnog trajanja.

Adaptirano iz Brouqui and Raoult.¹⁵³

^a Zbog nedostatka velikih serija optimalno trajanje lečenja IE zbog ovih patogena je nepoznato. Prikazano trajanje je zasnovano na odabranim prikazima slučajeva, ^b Dodatak streptomcina (15 mg/kg/24 h u dve doze) za prvih nekoliko nedelja je prepušteno slobodnom izboru, ^c Doxycycline i hydroxychloroquine (uz praćenje serumskih nivoa hydroxychloroquina) superiorniji je u odnosu na sam Doxycycline i Doxycycline+fluoroquinolon, ^d Predstavljeno je nekoliko terapijskih režima, uključujući aminopeniciline i cefalosporine u kombinaciji sa aminoglikozidima, doksiciklinom, vankomicinom i hinolonima. Doziranja su ista kao za streptokokni i enterokokni IE (Tabele 13 i 15).^{383,384}

^e Noviji Fluorohinoloni su moćniji od ciprofloksacina protiv intracelularnih patogena kao što su micoplasma vrste, legionella vrste i chlamidia vrste, ^f Lečenje IE izazvanog T Whipple je i dalje empirijsko. Uspesi su opisani sa dugotrajnom (> 1 god.) terapijom cotrimoksazola. γ -interferon igra zaštitnu ulogu u intracelularnim infekcijama i predložen je kao adjuvantna terapija Whippleove bolesti.^{385, 386}

Tabela 17. Predloženi antibiotski režimi za početno empirijsko lečenje infektivnog endokarditisa (pre ili bez identifikacije patogena)

Antibiotik	Doziranje i način	Trajanje (nedelje)	Nivo dokaza	Komentari
Nativne valvule				
Ampicillin – Sulbactam, ili Amoxicillin – Clavulanate sa Gentamicin ^a	12 g/dan i.v. u 4 doze	4–6	IIb C	Pacijenti sa IE sa negativnom hemokulturom treba da se leče uz konsultaciju specijaliste za infektivne bolesti.
	12 g/dan i.v. u 4 doze	4–6	IIb C	
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze	4–6		
Vancomycin ^b sa Gentamicin ^a sa Ciprofloxacina	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	4–6	IIb C	Za pacijente koji su alergični na β-laktame. Ciprofloxacina nije podjednako aktivan za Bartonella vrste. Dodavanje Doxycyclina (vidi Tab. 16) je opcija ako je Bartonella vrsta verovatna.
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze	4–6		
	1000 mg/dan oralno u 2 doze ili 800 mg/dan i.v. u 2 doze	4–6		

Veštačke valvule (rani IE, <12 meseci posle operacije)				
Vancomycin ^b	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	6	IIb C	Ako nema kliničke reakcije, mora se razmotriti hirurgija i možda proširenje antibiotskog spektra na gram-negativne patogene.
sa				
Gentamicin ^a	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze	2		
sa				
Rifampin	1200 mg/dan oralno u 2 doze			
Veštačke valvule (kasni, ≥ 12 meseci posle operacije)				
Isto kao za nativne valvule				

^{a, b} Praćenje doziranja gentamicina i vancomicina isto kao u Tab. 13 i 14

Empirijska terapija

Lečenje IE treba da započne odmah. Treba uraditi tri kompleta hemokultura u intervalima od po 30 min. pre početka terapije antibioticima.¹⁵⁷ Početni izbor empirijske terapije zavisi od nekoliko faktora:

(I) da li je pacijent imao prthodnu antibiotsku terapiju ili ne;

(II) da li je infekcija zahvatila nativnu ili veštačku valvulu (i, ako se radi o veštačkoj valvuli, kada je izvršena operacija (rani vs. kasni PVE)) i

(III) poznavanje lokalne epidemiologije, posebno za antibiotsku rezistenciju i specifične kultura-negativne patogene (Tabela 16).

Predloženi režimi lečenja su sumirani u tabeli 17. NVE i kasni PVE režimi treba da pokriju stafilokoke, streptokoke, HACEK vrste, i Bartonella vrste. Rani PVE režimi treba da pokriju meticilin-otporne stafilokoke i idealno non-HACEK gram-negativne patogene.

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija (OPAT) koristi se u >250 000 pacijenata/godišnje u SAD.¹⁵⁸ Za IE, ona treba da se koristi da bi se učvrstila antimikrobna terapija kada su kritične komplikacije zbog infekcije pod kontrolom (npr. perivalvularni apscesi, akutna srčana insuficijencija, septička embolija, moždani udar). Mogu se odvojiti dve različite faze u toku antibiotske terapije - prva kritična faza (prve 2 nedelje terapije) tokom koje OPAT ima ograničene indikacije, i druga faza nastavak

(nakon 2 nedelje terapije), gde OPAT može biti izvodljiva. Tabela 18 rezimira glavna pitanja koja treba rešiti prilikom razmatranja OPAT za IE.¹⁵⁹ Logistička razmatranja su od ključnog značaja i zahtevaju edukaciju pacijenata i osoblja u sprovođenju kompljanse, praćenju efikasnosti i neželjenih efekata, paramedicinske i socijalne podrške i lakom pristupu medicinskom savetu. Ako se problemi pojave, pacijent treba da bude usmeren ka informisanom medicinskom osoblju koje je upoznato sa slučajem, a ne prema anonimnim urgentnim odeljenjima. Pod ovim uslovima, primena OPAT deluje dobro nezavisno od vrste patogena i kliničkog konteksta.^{160,161}

Tabela 18. Kriterijumi koji određuju da je pacijent pogodan za ambulantnu parenteralnu antibiotsku terapiju (OPAT) IE

Faza lečenja	Smernice za upotrebu
Kritična faza (0-2 nedelje)	Komplikacije se dešavaju za vreme ove faze. Poželjno je strpljivo lečenje za vreme ove faze. <u>Razmotriti OPAT:</u> ako postoje oralne streptokoke, stabilan pacijent, bez komplikacija.
Faza nastavka (nakon 2 nedelje)	<u>Razmotriti OPAT:</u> ako je pacijent zdravstveno stabilan. <u>Ne razmatrati OPAT:</u> ako pacijent ima srčanu insuficijenciju, u zavisnosti od ehokardiografskog nalaza, neurološke znake ili bubrežnu insuficijenciju.
Neophodno za OPAT	Edukovati pacijenta i osoblje. Redovna procena posle otpuštanja (sestre 1/ dnevno, zaduženi lekari 1–2/ nedeljno) Prednost dati programu usmerenom od strane lekara, a ne modelu primanja kućne infuzije.

I. Komplikacije i indikacije za operaciju infektivnog endokarditisa nativnih valvula levog srca

Deo 1. Indikacije i optimalno vreme za operaciju

Hirurško lečenje se koristi kod oko polovine bolesnika sa IE zbog ozbiljnih komplikacija.⁷⁹ Razlozi za razmatranje rane hirurgije u aktivnoj fazi, odnosno dok pacijent i dalje prima terapiju antibioticima, jesu da se izbegne progresivna srčana insuficijencija, ireverzibilna strukturna oštećenja izazvana teškom infekcijom, kao i da se spreči sistemska embolizacija.^{7,98,162 - 165} S druge strane, hirurška terapija tokom aktivne faze bolesti je povezana sa značajnim rizikom. Hirurgija je opravdana kod bolesnika sa znacima visokog rizika kod kojih je mogućnost izlečenja antibioticima malo verovatna, a koji nemaju komorbiditete ili komplikacije koje čine izgled za oporavak malim. Godine po sebi nisu kontraindikacija za operaciju.¹⁶⁶

Preporučuje se rana konsultacija sa kardiohirurgom kako bi se odredio najbolji terapijski pristup. Identifikacija pacijenata koji zahtevaju ranu hirurgiju je često teška. Svak slučaj se mora individualizovati i moraju se prepoznati svi faktori povezani sa povećanim rizikom u trenutku postavljanja dijagnoze. Potreba za operacijom često će biti određena kombinacijom više visokorizičnih nalaza.¹⁶⁵

U nekim slučajevima operacija mora biti hitno izvedena (u toku 24 h) ili urgentno (u roku od nekoliko dana), bez obzira na trajanje terapije antibioticima. U drugim slučajevima operacija se može odložiti kako bi se omogućile 1 ili 2 nedelje terapije antibioticima pod pažljivom kliničkom i ehokardiografskom opservacijom pre nego što se izvede elektivna hirurška procedura.^{165,167}

Tri glavne indikacije za ranu hirurgiju kod IE su srčana insuficijencija, nekontrolisana infekcija i prevencija embolijskih događaja (Tabela 19).

Srčana insuficijencija

1. Srčana insuficijencija kod infektivnog endokarditisa

HF je najčešća komplikacija IE i predstavlja najčešću indikaciju za operaciju u IE.⁷⁹ HF se nalazi u 50–60 % slučajeva uopšte i mnogo češće je prisutna kod IE aortne (29 %) u odnosu na mitralnu valvulu (20 %).⁷ HF može biti izazvana teškom aortnom ili mitralnom insuficijencijom, intrakardijalnom fistulom, ili, mnogo ređe, opstrukcijom valvule, kada velika vegetacija delimično zatvara otvor zaliska.

Najkarakterističnija lezija koja dovodi do srčane insuficijencije u NVE je destrukcija valvule koja izaziva akutnu regurgitaciju,⁹² koji se može pojaviti kao rezultat rupture mitralne horde, rupture zaliska (mlateći zalistak), perforacije zaliska ili interferencije vegetacijske mase sa zatvaranjem zaliska. Posebna situacija je sekundarna infekcija¹⁶⁸ prednjeg mitralnog listića povezana sa primarnim aortnim IE i aortnom regurgitacijom. Formirana mikotična aneurizma na atrijalnoj strani mitralnog listića može kasnije da dovede do mitralne perforacije.

Klinička prezentacija srčane insuficijencije može uključiti tešku dispneu, edem pluća i kardiogeni šok. Pored kliničkog nalaza, TTE je od presudnog značaja za inicijalnu procenu i praćenje. Kod IE sa akutnom regurgitacijom, brzine regurgitirajućih protoka su često niske, sa kratkim vremenom deceleracije pošto se pritisci u levoj pretkomori (mitralna regurgitacija) ili levoj komori (aortna regurgitacija) brzo izjednače. Veličina komore je obično normalna. Perforacija valvule, sekundarne mitralne lezije i aneurizme se najbolje procenjuje korišćenjem TEE pregleda.^{169,170} Sumnja na opstrukciju valvule raste sa TTE nalazom povišenog transvalvularnog gradijenta.

Tabela 19. Indikacije i optimalno vreme za operaciju infektivnog endokarditisa levostranih nativnih valvula

Preporuke: hirurške indikacije	Rok*	Klasa ^a	Nivo ^b
A – SRČANA INUFICIJENCIJA			
Aortni ili mitralni IE sa teškom akutnom regurgitacijom ili opstrukcijom valvule koji izaziva persistentan pulmonalni edem ili kardiogeni šok	Vrlo hitno	I	B
Aortni ili mitralni IE sa fistulom u srčanoj komori ili perikardu koji izaziva persistentan pulmonalni edem ili šok	Vrlo hitno	I	B
Aortni ili mitralni IE sa teškom akutnom regurgitacijom ili opstrukcijom valvule i upornom srčanom insuficijencijom ili ehokardiografskim znacima loše hemodinamske tolerancije (rano mitralno zatvaranje ili plućna hipertenzija)	Urgentno	I	B
Aortni ili mitralni IE sa teškom regurgitacijom i bez srčane insuficijencije	elektivno	IIa	B
B – NEKONTROLISANA INFEKCIJA			
Lokalna nekontrolisana infekcija (abces, pseudoaneurizma, fistula, rastuća vegetacija)	Urgentno	I	B
Uporna temperatura i pozitivne hemokulture > 7–10 dana	Urgentno	I	B
Infekcija izazvana gljivicama ili multirezistentnim mikroorganizmima	Urgentno/elektivno	I	B
C - PREVENCIJA EMBOLIZMA			
Aortni ili mitralni IE sa velikim vegetacijama (> 10 mm) nakon jedne ili više embolijskih epizoda uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji	Urgentno	I	B
Aortni ili mitralni IE sa velikim vegetacijama (> 10 mm) i drugi predznaci komplikacija (srčana insuficijencija, uporna infekcija, abces)	Urgentno	I	C
Izolovane vrlo velike vegetacije (>15 mm) [#]	Urgentno	IIb	C

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza, * Vrlo hitna hirurgija – hirurgija sprovedena u toku 24h, urgentna hirurgija – u roku nekoliko dana, elektivna hirurgija – posle najmanje 1 do 2 nedelje od antibiotske terapije, [#] Hirurgija može biti poželjna ako je izvodljivo očuvanje prirodne valvule.

Ehokardiografija je takođe od značaj za hemodinamsku procenu valvularne disfunkcije, merenje plućnog arterijskog pritiska plućne, kao i procenu i monitoring sistolne funkcije leve komore, kao i pritiska punjenja levog i desnog srca.^{171,172} Moždani natriuretski peptid (NT proBNT) ima potencijalnu primenu u dijagnostici i praćenju srčane insuficijencije kod IE.¹⁷³

Srčana insuficijencija može napredovati od blage do teške tokom lečenja, a dve trećine tih slučajeva se javljaju tokom aktivne faze bolesti.⁷ Umereno do teška srčana insuficijencija je najvažniji prediktor intrahospitalnog i 6-mesečnog mortaliteta.^{7,68,98,174,175}

2. Indikacije i optimalno vreme za operacije u prisustvu srčane insuficijencije kod infektivnog endokarditisa (Tab. 19)

Prisustvo srčane insuficijencije je indikacija za hirurgiju kod većine bolesnika sa IE⁷ i glavni je pokazatelj za hitnu operaciju.^{107,165} Hirurgija je indikovana kod pacijenata sa HF izazvanom teškom aortnom ili mitralnom insuficijencijom, intrakardijalnom fistulom, ili opstrukcijom valvule izazvane vegetacijama. Hirurgija je takođe indikovana kod bolesnika sa teškom akutnom aortnom ili mitralnom regurgitacijom bez kliničkih znakova srčane insuficijencije, ali sa ehokardiografskim znacima povišenog enddiastolnog pritiska u levoj komori (prevremeno zatvaranje mitralne valvule), visokog pritiska u levoj pretkomori, ili umerene ili teške plućne hipertenzije.

Hirurgija mora da se obavi po hitnom postupku bez obzira na status infekcije kada su pacijenti u perzistentnom edemu pluća ili kardiogenom šoku i pored medikamentne terapije. Kada je HF manje teška, mora se izvršiti po urgentnoj osnovi. Kod bolesnika koji dobro podnose tešku valvularnu insuficijenciju i bez drugih razloga za operaciju, medikamentno lečenje antibioticima se preporučuje pod strogom kliničkom i ehokardiografskom opservacijom. Hirurgiju treba naknadno razmotriti posle izlečenja IE, u zavisnosti od tolerancije na valvularnu leziju, a prema ESC preporukama o lečenju valvularnih bolesti srca.¹⁷⁶

Ukratko, srčana insuficijencija je najčešća i teška komplikacija IE. Sem u slučaju postojanja teških komorbiditeta, prisustvo HF je indikacija za ranu operaciju kod pacijenata sa NVE.

Nekontrolisana infekcija

Nekontrolisana infekcija je drugi najčešći povod za operaciju⁷⁹ i obuhvata perzistentnu infekciju (> 7–10 dana), infekciju zbog rezistentnih mikroorganizama, kao i lokalno nekontrolisanu infekciju.

1. Perzistentna infekcija

Perzistentna temperatura je čest problem koji se sreće u toku lečenja IE. Obično se temperatura normalizuje u roku od 5 do 10 dana pod specifičnom antibiotskom terapijom. Perzistentna temperatura se može povezati sa nekoliko razloga, uključujući neadekvatnu terapiju antibioticima, otporne organizme, inficirane venske linije, lokalno nekontrolisane infekcije, embolijske komplikacije ili ekstrakardijalno mesto infekcije i neželjene reakcije na antibiotike.³ Lečenje perzistentne temperature podrazu-

meva zamenu intravenskih linija, ponavljanje laboratorijskih analiza, hemokultura i ehokardiograma, kao i istraživanja intrakardijalnih ili ekstrakardijalnih fokusa infekcije.

2. Perivalvularno proširenje infektivnog endokarditisa

Perivalvularno proširenje IE je najčešći uzrok nekontrolisane infekcije i povezano je sa lošom prognozom i visokom verovatnoćom potrebe za hirurgijom. Perivalvularne komplikacije obuhvataju formiranje apscesa, pseudoaneurizme i fistule (Tabela 9).^{177,178}

Perivalvularni apsces je mnogo češći kod aortnog IE (10–40 % kod IE nativne valvule)^{3,179-181} i vrlo je čest u PVE (56–100 %).^{3,7} U mitralnom IE perivalvularni apscesi se obično nalaze posteriorno ili lateralno.¹⁸² U aortnom IE perivalvularno proširenje se javlja najčešće u mitralno-aortnom intervalvularnom fibroznom tkivu.¹⁸³ Serija ehokardiografskih studija je pokazala da je apsesna formacija dinamičan proces koji počinje sa zadebljanjem zida korena aorte i daljim produbljivanjem do nastanka fistule.¹⁸⁴ U jednoj studiji najvažniji faktori rizika za perivalvularne komplikacije su veštačka valvula, aortna lokacija i infekcija sa CNS-om.¹⁸¹

Pseudoaneurizme i fistule su teške komplikacije IE i često su povezane sa veoma teškim valvularnim i perivalvularnim oštećenjima.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ Objavljena učestalost fistula kod IE je 1,6 %, *S. aureus* je najčešće udružen organizam (46 %).¹⁸⁸ Uprkos visokim stopama hirurgije u ovoj populaciji (87 %), bolnička smrtnost ostaje i dalje visoka (41%).¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Druge komplikacije usled velikog proširenja infekcije su ređe i mogu uključiti defekt komorskog septuma, AV blok trećeg stepena i akutni koronarni sindrom.^{177,178,189}

Na perivalvularno proširenje infekcije treba posumnjati u slučajevima sa upornom neobjašnjivom temperaturom ili novim AV blokom. EKG stoga treba često raditi tokom praćenja, posebno u aortnom IE. TEE je tehnika izbora za dijagnozu i praćenje svih perivalvularnih komplikacija dok je senzitivnost TTE <50 %¹⁷⁹⁻¹⁸³ (vidi odeljak F). Perivalvularno proširenje je zaista često otkriveno na sistematskom TEE pregledu. Međutim, mali apscesi se mogu prevideti, čak i ako se koristi TEE, posebno oni na mitralnoj poziciji kada postoji još i kalcifikacija anulusa.⁷⁴

3. Indikacije i optimalno vreme za hirurgiju u prisustvu nekontrolisane infekcije kod IE (Tabela 19)

Perzistentna infekcija

U nekim slučajevima IE antibiotici su sami po sebi nedovoljni da iskorene infekciju. Hirurgija je indikovana kada temperatura i pozitivne hemokulture traju nekoliko dana (> 7–10 dana) uprkos odgovarajućem režimu antibiotika i kada su isključeni ekstrakardijalni apscesi (slezine, kičme, mozga ili bubrega), kao i drugi uzroci temperature.

Znaci lokalne nekontrolisane infekcije

Ovo uključuje povećanje veličine vegetacije, formiranje apscesa, lažne aneurizme ili stvaranje fistule.^{186,190,191} Peristentna povišena temperatura je obično prisutna, a operacija se preporučuje što je pre moguće. Retko, kada ne postoje drugi razlozi za operaciju, a temperatura se

Iako kontroliše antibiotičima, mali apscesi ili lažne aneurizme mogu se konzervativno tretirati pod stalnim kliničkim i ehokardiografskim praćenjem.

Infekcija mikroorganizmima retko izlečena antimikrobnom terapijom

Hirurgija je indikovana kod gljivičnog IE.^{154,155} Hirurgija je indikovana kod IE zbog multirezistentnih organizama, npr. MRSA ili vankomicin-rezistentne enterokoke, a takođe i u retkim infekcijama izazvanim gram-negativnim bakterijama. Kod NVE uzrokovane *S. aureusom*, operacija je indikovana ako nije postignut povoljan rani odgovor na antibiotike.^{134,192,193}

Ukratko, nekontrolisana infekcija je najčešće povezana sa perivalvularnim širenjem ili sa organizmima koji se „teško leče“. Sem kod postojanja teškog komorbiditeta, prisustvo lokalne nekontrolisane infekcije indikacija je za ranu operaciju kod pacijenata sa NVE.

Prevenција sistemske embolije

1. Embolijski događaji kod IE

Embolijski događaji su česti i komplikacije opasne po život kod IE povezane su sa migracijom srčanih vegetacija. Mozak i slezina su najčešća mesta embolije kod IE levog srca, dok je plućna embolija česta kod IE nativnih ventila desnog srca i elektroda pejsmejke. Moždani udar je teška komplikacija i povezana je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.¹⁹⁴ Nasuprot tome, embolijski događaji mogu biti potpuno nemi u ~20 % pacijenata sa IE, posebno onih koji zahvataju cirkulaciju slezine ili mozga, i koje mogu da se dijagnostikuju neinvazivnim metodama.¹⁹⁵ Stoga, sistematski CT pregledi abdomena i mozga mogu da bude od pomoći. Međutim, kontrastna sredstva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili hemodinamskom nestabilnošću zbog rizika od pogoršanja bubrežnog oštećenja u kombinaciji sa nefrotoksičnošću antibiotika.

Generalno, embolijski rizik je veoma visok kod IE sa embolijskim događajima koji se nalaze u 20–50 % bolesnika.¹⁹⁵⁻²⁰³ Međutim, rizik od novih događaja (dešava se nakon započinjanja antibiotske terapije) je samo 6–21 %.^{68,196,200} Nedavna studija iz ICE grupe²⁰⁴ je pokazala da je učestalost moždanog udara kod pacijenata koji primaju odgovarajuću antimikrobnu terapiju 4.8/1000 pacijent dana u prvoj nedelji terapije, i pada na 1.7/1000 pacijent dana u drugoj nedelji i dalje nakon toga.

2. Predviđanje rizika za embolizaciju

Ehokardiografija igra ključnu ulogu u predviđanju embolijskih događaja,^{68,200-205} mada prognoza ostaje teška kod pojedinačnog pacijenta. Nekoliko faktora je udruženo sa povećanim rizikom od embolije, uključujući veličinu i mobilnost vegetacija,^{68,195,199-207} lokacija vegetacije na mitralnoj ventili,¹⁹⁹⁻²⁰³ povećanje ili smanjenje veličine vegetacije pod antibiotskom terapijom,^{200,207} pojedini mikroorganizmi (stafilokoke,²⁰⁰ streptococcus bovis,^{16,208} candida vrste), prethodna embolija,²⁰⁰ multivalvularni IE¹⁹⁹ i biološki markeri.²⁰⁹ Među ovima, veličina i pokretljivost vegetacija su najmoćniji nezavisni prediktori novog embolijskog događaja.⁶⁸ Pacijenti sa dužinom vegetacija

>10 mm su pod većim rizikom od embolije,^{68,195,203} i taj rizik je još veći kod pacijenata sa veoma velikim (>15 mm) i mobilnim vegetacijama, posebno kod stafilokoknog IE koji je zahvatio mitralnu ventulu.²⁰⁰

Mora se ponovo naglasiti da je rizik od nove embolije najveći tokom prvih dana posle započinjanja antibiotske terapije i brzo opada nakon toga, posebno posle 2. nedelje,^{196,200,204,210} mada izvestan rizik perzistira sve dok su vegetacije prisutne. Iz tog razloga korist od operacije u cilju sprečavanja embolije je najveća tokom prve nedelje antibiotske terapije kada embolijski rizik postiže svoj vrhunac.

3. Indikacije i vreme za hirurgiju u sprečavanju embolije kod IE (Tabela 19)

Izbegavanje embolijskih događaja je teško jer se većina javlja pre prijema.¹⁹⁵ Najbolji način da se smanji rizik od embolijskog događaja je brza primena odgovarajuće antibiotske terapije.¹⁹⁵ Iako obećavajuće,^{211,212} dodavanje antiagregacione terapije nije smanjilo rizik od embolije u jednoj objavljenoj randomizovanoj studiji.²¹³

Tačna uloga rane operacije u sprečavanju embolijskih događaja ostaje kontroverzna. U istraživanju Euro Heart Survey veličina vegetacije je bila jedan od razloga za operaciju u 54 % bolesnika sa NVE i 25 % onih sa PVE,⁷⁹ ali je retko jedini razlog. Značaj rane hirurgije u ovoj situaciji nikada nije dokazan. Dakle, odluka da se rano operiše radi prevencije embolije mora da uzme u obzir postojanje prethodnih embolijskih događaja, druge komplikacija IE, veličinu i pokretljivost vegetacije, verovatnoću konzervativne hirurgije, kao i trajanje antibiotske terapije.¹⁶⁵ Ukupne prednosti operacije treba meriti prema operativnom riziku i mora se uzeti u obzir klinički status i komorbiditet pacijenta.

Glavne indikacije i vreme operacije radi sprečavanja embolije u NVE dati su u Tabeli 19. Hirurgija je indikovana kod pacijenata sa velikim vegetacijama (>10 mm) nakon jednog ili više kliničkih ili nemih embolijskih događaja uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji.⁶⁸ U odsustvu embolije operacija je indikovana kod bolesnika sa velikim vegetacijama (>10 mm), i drugih prediktora komplikovanog toka (HF, stalna infekcija uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji, apscesi), posebno ako se vegetacija nalazi na mitralnoj ventili. U ovim situacijama prisustvo velikih vegetacija favorizuje ranu operaciju. Hirurgija se može razmatrati kod pacijenata sa veoma velikim (>15 mm) izolovanim vegetacijama na aortnoj ili mitralnoj ventili, iako je ova odluka mnogo teža i mora se vrlo pažljivo individualizovati prema verovatnoći konzervativne hirurgije.⁶⁸

Hirurgija preduzeta radi sprečavanja embolije mora se izvršiti veoma rano, u toku prvih nekoliko dana nakon započinjanja antibiotske terapije (urgentna hirurgija), pošto je rizik od embolije u tom periodu najviši.^{68,200}

Ukratko, embolija je veoma česta kod IE, komplikujući 20–50 % slučajeva IE, sa padom na 6–21 % nakon započinjanja antibiotske terapije. Rizik od embolije je najveći tokom prve 2 nedelje antibiotske terapije i jasno je povezan sa veličinom i pokretljivošću vegetacije. Rizik se povećava sa velikim (>10 mm) vegetacijama, a posebno je visok sa vrlo pokretnim i

većim (>15 mm) vegetacijama. Odluka da se radi rana operacija radi sprečavanja embolije je uvek teška i specifična za svakog pacijenta. Odlučujući faktori uključuju veličinu i pokretljivost vegetacije, prethodne embolije, vrstu mikroorganizama, kao i trajanje antibiotske terapije.

Deo 2. Principi, metode i neposredni rezultati hirurgije

Pre i perioperativni menadžment

1. Koronarna angiografija

Prema ESC preporukama o lečenju valvularnih obojenja srca, koronarografija se preporučuje kod muškaraca¹⁷⁶ starijih od 40 godina, kod žena u post-menopauzi, i kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika ili anamnezom o koronarnoj bolesti. Izuzeci su postojanje velikih aortalnih vegetacija koja se mogu otkinuti tokom kateterizacije, ili kada je neophodna hitna operacija. U ovim situacijama može da se koristi CT visoke rezolucije da bi se isključila značajna bolest koronarnih arterija.¹⁷⁶

2. Ekstrakardijalna infekcija

Ukoliko je otkriven primarni fokus infekcije koji je verovatno odgovoran za IE, mora biti iskorenjen pre kardiohirurške intervencije, osim ako je operacija valvule urgentna.

3. Intraoperativna ehokardiografija

Intraoperativna TEE je najkorisnija da odredi tačnu lokalizaciju i obim infekcije, da vodi operaciju, proceni rezultate i pomogne u ranom postoperativnom praćenju.²¹⁴

Hirurški pristup i tehnike

Dva osnovna cilja hirurgije su potpuno uklanjanje zaraženog tkiva i rekonstrukcija srčane morfologije, uključujući rekonstrukciju ili zamenu obolele(ih) valvule(a).

Kada je infekcija ograničena na listiće zaliska, može da se koristi bilo koji metod rekonstrukcije ili zamene valvule. Međutim, rekonstrukcija valvule ima prednost kada god je to moguće, naročito kada IE zahvata mitralnu ili trikuspidnu valvulu.^{215,216} Perforacija jednog listića može biti rekonstruisana autolognim perikardom tretiranim glutaraldehidom, ili parčetom goveđeg perikarda.

U složenim slučajevima sa lokalno nekontrolisanom infekcijom, posle totalne ekscizije inficiranog i devitalizovanog tkiva, sledi zamena valvule i rekonstrukcija pridruženih defekata kako bi se obezbedila fiksacija valvule. Mehaničke i biološke proteze imaju sličnu operativnu smrtnost.²¹⁷ Dakle, Radna grupa ne favorizuje bilo koju specifičnu valvulu za zamenu, ali preporučuje pristup prilagođen svakom pojedinačnom pacijentu i kliničkoj situaciji. Upotrebu stranog materijala treba svesti na minimum. Mali apscesi se mogu direktno zatvoriti, ali većim šupljinama treba dozvoliti da se izdreniraju u perikard ili cirkulaciju.

Uspešna rekonstrukcija valvule kod IE mitralne valvule, ukoliko je rade iskusni timovi, može se postići u do

80 % pacijenata, iako takvi odlični rezultati ne mogu biti dostignuti u nespecijalizovanim centrima.²¹⁸ Rezidualnu mitralnu regurgitaciju treba proceniti korišćenjem intraoperative TEE. Mitralni subanularni, anularni ili supraanularni tkivni defekti bolje se rekonstruišu sa autolognim ili goveđim perikardom, a ako je potrebno, veštačka valvula tada će se učvrstiti na rekonstruisani/ojačan anulus. Izbor tehnike zavisi od vertikalnog širenja lezije/tkivnog defekta.²¹⁹⁻²²¹ Predložena je upotreba mitralnih homograftova i pulmonalnih autograftova (Rossova procedura), ali je njihova primena^{222,223} ograničena zbog slabe dostupnosti i težine hirurške tehnike.

Kod aortnog IE zamena aortne valvule korišćenjem mehaničkih ili bioloških proteza je tehnika izbora. Predložena je upotreba homograftova sterilizovanih ili čuvanih na niskim temperaturama, da bi se smanjio rizik od perzistentne ili rekurentne infekcije.^{224,225} Međutim, mehaničke proteze i ksenograftovi se povoljno porede sa poboljšanom trajnošću.²²⁶⁻²²⁸ Homograftovi ili „stentless“ ksenograftovi mogu biti u prednosti kod PVE ili u slučajevima kada postoji ekstenzivna destrukcija korena aorte sa aortno-ventrikularnim diskontinuitetom.^{224,225,227,229} U iskusnim rukama Rosova procedura može da se koristi kod dece i adolescenata u cilju olakšavanja rasta i kod mladih odraslih osoba zbog produžene trajnosti.^{230,231}

Monoblok aortno-mitralni homograft je predložen kao hirurška opcija za ekstenzivni bivalvularni IE.²³² Transplantacija srca se može razmatrati u ekstremnim slučajevima gde ponovljene operativne procedure nisu uspele da iskorene perzistentni ili rekurentni PVE.²³³

Operativna smrtnost, morbiditet i postoperativne komplikacije

Perioperativna smrtnost i morbiditet variraju u zavisnosti od vrste infektivnog agensa, obima destrukcije srčanih struktura, stepena disfunkcije leve komore, kao i hemodinamskog stanja pacijenta u vreme operacije. Trenutno, operativna smrtnost kod IE je između 5 i 15 %.²³⁴⁻²³⁹ Nedavna studija je pokazala da je bolnička smrtnost 15 % kada je hirurško lečenje moralo biti obavljeno u prvoj nedelji antimikrobne terapije, sa rizicima recidiva i neinfektivnom postoperativnom valvularnom disfunkcijom od 12 i 7 %, respektivno.²³⁹ U manje složenim slučajevima, gde je bolest ograničena samo na valvularnim strukturama, omogućavajući potpunu eksciziju zaraženog tkiva, smrtnost bi trebalo da bude slična rutinskoj operaciji valvule. Uzrok smrti je često multifaktorijalan, ali glavni razlozi su multiorganska insuficijencija, HF, neizlečiva sepsa, koagulopatija i moždani udar.²³⁷

Neposredne postoperativne komplikacije su relativno česte. Među najčešćim su teška koagulopatija koja zahteva lečenje sa faktorima zgrušavanja, ponovna eksploracija grudnog koša zbog krvarenja ili tamponade, akutna bubrežna insuficijencija koja zahteva hemodijalizu, moždani udar, sindrom malog minutnog volumena, pneumonija i AV blok posle radikalne resekcije apscesa aortnog korena sa potrebom za ugradnju pejsmejke.^{235,237} Preoperativni EKG nalaz bloka leve grane predviđa postoperativnu potrebu za stalnim pejsmejkerom.¹⁰⁴

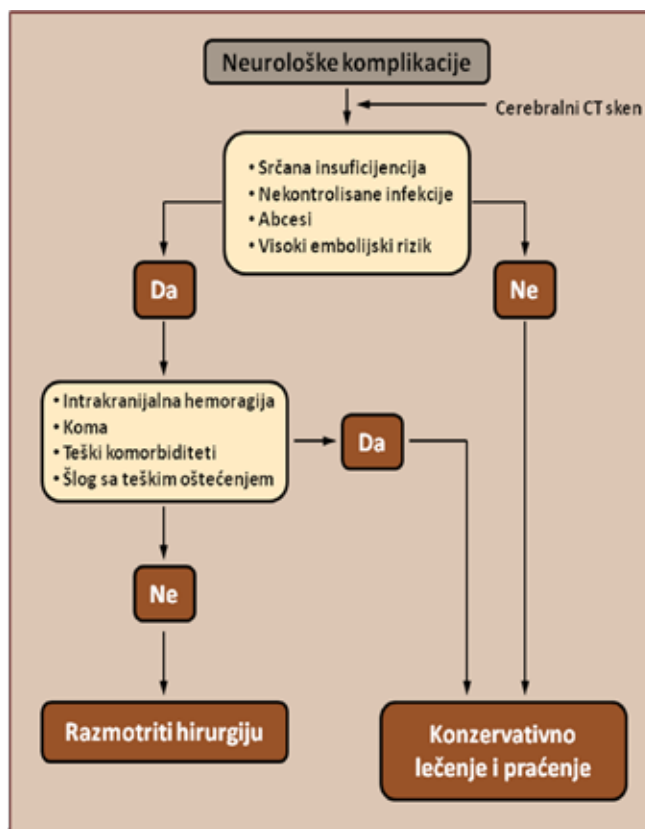
J. Druge komplikacije infektivnog endokarditisa

Deo 1. Neurološke komplikacije, antitrombotična terapija

Neurološke komplikacije

Neurološki događaji se razvijaju u 20–40 % svih pacijenata sa IE i uglavnom su posledica embolizacije vegetacijom.^{194,240,241} Klinički spektar ovih komplikacija je širok, uključujući ishemijski ili hemoragični moždani udar, tranzitorni ishemijski napad, nemu cerebralnu emboliju, simptomatsku ili asimptomatsku infektivnu aneurizmu, moždani apsces, meningitis, toksičnu encefalopatiju i oduzetost. Stafilokokus aureus izaziva veće ukupne stope neuroloških komplikacija.^{194,240} One su povezane sa povećanjem smrtnosti, posebno u slučaju šloga.^{98,194} Brza dijagnostika i započinjanje odgovarajućih antibiotika su od velikog značaja za sprečavanje prve ili rekurentnih neuroloških komplikacija. Neurolog/neurohirurg treba uvek da bude uključen u vođenje ovih bolesnika.

Posle neurološkog događaja, većina pacijenata još uvek ima najmanje jednu indikaciju za kardiohirurgiju.¹⁹⁴ Rizik od postoperativnog neurološkog pogoršanja je nizak posle neme cerebralne embolije ili kratkotrajnog ishemičnog napada,¹⁹⁴ i hirurrgija se preporučuje bez odlaganja ako indikacija ostaje. Posle ishemijskog šloga



Slika 3. Terapeutska strategija za pacijente sa IE i neurološkim komplikacijama.

Tabela 20. Vođenje neuroloških komplikacija

Preporuke: neurološke komplikacije	Klasa ^a	Nivo ^b
Posle neme cerebralne embolije i prolaznog ishemijskog napada preporučuje se operacija bez odlaganja ako indikacija ostaje.	I	B
Nakon intrakranijalne hemoragije operacija se mora odložiti za najmanje mesec dana.	I	C
Neurohirurgija ili endovaskularna terapija su indikovane za vrlo velike, uvećavajuće, ili rupturirane intrakranijalne aneurizme.	I	C
Nakon šloga operacija indikovana zbog srčane insuficijencije, nekontrolisane infekcije, apcesa, ili stalnog visokog embolijskog rizika, ne sme se odlagati. Operacija treba da se razmatra sve dok koma nije prisutna i kad je cerebralna hemoragija isključena kranijalnim CT-om.	Ila	B
Intrakranijalnu aneurizmu treba tražiti kod svakog pacijenta sa IE i neurološkim simptomima – CT ili MR angiografiju treba uzeti u razmatranje za dijagnozu.	Ila	B
Konvencionalnu angiografiju treba razmatrati kada su neinvazivne tehnike negativne i ostaje sumnja na intrakranijalnu aneurizmu.	Ila	B

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza, CT=kompjuterizovana tomografija, MR=magnetna rezonansa

Tabela 21. Vođenje antitrombotske terapije kod IE

Preporuke: antitrombotska terapija	Klasa ^a	Nivo ^b
Prekid antikoagulantne terapije je preporučen samo u prisustvu obilnog krvarenja.	I	B
Kod ishemijskog šloga bez cerebralne hemoragije zamena oralne antikoagulantne terapije nefrakcioniranim heparinom tokom 2 nedelje indikovana je sa čestim praćenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.	I	C
Kod intrakranijalne hemoragije preporučuje se prekid svih antikoagulanata.	I	C
Kod pacijenata sa intrakranijalnom hemoragijom i mehaničkom valvulom nefrakcionirani heparin treba ponovo započeti što pre (sa čestim praćenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena) prateći preporuke multidisciplinarnog tima	Ila	C
U odsustvu šloga može se razmotriti zamena oralne antikoagulantne terapije nefrakcioniranim heparinom tokom 2 nedelje u slučaju S. aureus IE sa čestim praćenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.	Ilb	C

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza

kardiohirurgija nije kontraindikovana, osim ako su neurološke prognoze suviše loše (slika 3). Dokaz o optimalnom vremenskom intervalu između šloga i srčane operacije je protivrečan zbog nedostatka kontrolisanih studija.^{194,242-246} Ako je cerebralna hemoragija isključena kranijalnim CT-om i neurološko oštećenje nije ozbiljno (tj. koma), a hirurgija je indikovana zbog HF, nekontrolisane infekcije, apscesa, ili perzistentno visokog embolijskog rizika, ne bi je trebalo odlagati i može se izvršiti uz relativno nizak neurološki rizik (3–6 %) i sa dobrom verovatnoćom potpunog neurološkog oporavka.^{246,247} Nasuprot tome, u slučajevima sa intrakranijalnom hemoragijom neurološka prognoza je lošija i operacija mora biti odložena za najmanje 1 mesec.²⁴² Ako je potrebna urgentna kardiohirurgija, bliska saradnja sa neurohirurškim timom je obavezna. Tabela 20 i slika 3 sumiraju preporučeno vođenje neuroloških komplikacija kod IE.

Ukratko, neurološki događaji razvijaju se u 20–40 % svih pacijenata sa IE i uglavnom su posledica embolije. Moždani udar je povezan sa povećanom smrtnosti. Brza dijagnostika i započinjanje odgovarajućih antibiotika su od velikog značaja za prevenciju prve ili ponavljane neurološke komplikacije. Posle prvog neurološkog događaja, većina pacijenata još uvek ima indikaciju za operaciju koja generalno nije kontraindikovana.

Antitrombotska terapija

Za vreme aktivne faze IE nema indikacija za započinjanje antitrombotičkih lekova (trombolitički lekovi, antikoagulantna ili antitromocitna terapija). Kod pacijenata koji već oralno uzimaju antikoagulate, postoji rizik od intrakranijalne hemoragije što je izgleda najviše izraženo kod pacijenata sa PVE izazvanog *S. aureus*, kao i onih sa prethodnim neurološkim događajem.²⁴⁸ Preporuke za upravljanje antikoagulantnom terapijom zasni-vaju se na niskom nivou dokaza (Tabela 21).

Iako su početne eksperimentalne studije pokazale blagotvoran uticaj terapije aspirinom na opasnost od embolijskog događaja kod *S. aureus* IE,²⁴⁹⁻²⁵¹ ne postoje jaki dokazi o tom blagotvornom efektu u kliničkoj praksi zbog kontraverznih podataka.^{212,213,252} Osim toga, neke studije su pokazale nesignifikantno povećanje epizoda major krvarenja.^{213,252}

Deo 2. Druge komplikacije (infektivne aneurizme, akutna renalna insuficijencija, reumatske komplikacije, apcesi slezine, miokarditis, perikarditis)

Infektivne aneurizme

Infektivne (mikotičke) aneurizme (IAS) nastaju iz septičke arterijske embolije u intraluminalni prostor ili vaza vasorum, ili iz kasnijeg širenja infekcije kroz intimu krvnih sudova.^{253,254}

Intrakranijalna lokacija je najčešća, i objavljena učestalost 2–4 % je verovatno potcenjena jer su neke IAS klinički neme.²⁵⁵ Klinička prezentacija je veoma promenljiva²⁵⁶ (fokalni neurološki deficit, glavobolja, konfuzija, oduzetost) i snimanje treba obaviti radi otkrivanja intrakranijalne IAS u bilo kom slučaju IE sa neurološkim simptomima. CT i MRI angiografija pouzdano dijagnostikuju

IAS sa visokom osetljivošću i specifičnošću.^{257,258} Međutim, konvencionalna angiografija ostaje zlatni standard i treba da bude obavljena u slučajevima kada su neinvazivne tehnike negativne, a sumnja postoji i dalje. Ne postoje randomizovane studije koje bi upravljale lečenjem, a terapija mora biti prilagođena pojedinačnom pacijentu. Rupturirana IAS ima veoma lošu prognozu, ali do sada nisu identifikovani predznaci ove komplikacije. Pošto se mnoge nerupturirane IAS mogu rešiti u toku antibiotske terapije,²⁵⁹ potrebno je serijsko snimanje. U slučajevima sa velikom, uvećavajućom ili rupturiranom IAS, indikovana je neurohirurgija ili endovaskularna terapija.^{255,260} Izbor između ovih opcija će zavisi od prisustva i veličine hematoma i iskustva medicinskog tima.

Akutna bubrežna insuficijencija

Akutna bubrežna insuficijencija je uobičajena komplikacija IE koja se javlja u ~30 % pacijenata i predviđa lošu prognozu.²⁶¹ Uzroci su često multifaktorijalni:²⁶²

- imuni kompleks i vaskulitis – glomerulonefritis;
- infarkt bubrega;
- hemodinamska nestabilnost u slučajevima sa HF ili teškom sepsom, ili posle kardiohirurgije;
- toksičnost antibiotika (akutni intersticijski nefritis), posebno u vezi sa aminoglikozidima, vankomicinom (sinergistička toksičnost sa aminoglikozidima), pa čak i visokim dozama penicilina;
- nefrotoksičnost kontrastnih sredstava koji se koriste za snimanje.

Kod nekih pacijenata može biti potrebna hemodijaliza,²⁶³ ali je akutna bubrežna insuficijencija često reverzibilna. Da bi se sprečila ova komplikacija, doze antibiotika treba da se prilagode klirensu kreatinina sa pažljivim praćenjem nivoa antibiotika u serumu (aminoglikozidi i vankomicin). Imaging sa nefrotoksičnim agensima treba izbegavati kod pacijenata sa hemodinamskim oštećenjem ili prethodnom bubrežnom insuficijencijom.

Reumatske komplikacije

Mišićnoskeletni simptomi (artralgija, mialgija, bol u leđima) česti su tokom IE, i reumatske komplikacije mogu biti prve manifestacije bolesti. Periferni artritis se javlja u ~14 % i spondilodiscitis u 3–15 % slučajeva.²⁶⁴⁻²⁶⁶ U jednoj studiji, IE je dijagnostikovano u 30,8 % bolesnika sa piogenim spondilodiscitisom i bio je češći u slučajevima streptokoknih infekcija i predisponirajućih srčanih stanja.²⁶⁷ MRI ili CT kičme treba da se obavlja kod IE bolesnika sa bolom u leđima. Nasuprot tome, ehokardiografija se može izvršiti kod pacijenata sa definitivnom dijagnozom piogenog spondilodiscitisa i pratećim srčanim stanjima koja predisponiraju nastanak endokarditisa. Produžena antibiotska terapija je obično neophodna u definitivnom spondilodiscitisu.

Apces slezine

Iako su embolije slezine česte, apscis slezine je redak. Stalna ili ponavljajuća temperatura i bakterijemija sugerišu dijagnozu, i ovi pacijenti bi trebalo da budu procenjeni abdominalnim CT, MRI ili ultrazvukom. Lečenje se sastoji od primene odgovarajućih antibiotika. Splenektomija se može razmatrati za rupturu slezine ili

velike apsceses koji reaguju slabo na antibiotike, i treba da se izvede pre valvularne operacije, osim ako je operacija hitna. Perkutana drenaža je alternativa za hirurške kandidate visokog rizika.^{268,269}

Miokarditis, perikarditis

Srčana insuficijencija takođe može biti posledica miokarditisa koji je često u vezi sa formiranjem apscesa. Regionalni infarkt miokarda može biti izazvan koronarnom embolijom ili kompresijom. Ventrikularne aritmije mogu da ukažu na zahvatanje miokarda i ukazuju na lošu prognozu.³ Zahvatanje miokarda se najbolje procenjuje korišćenjem TTE.³

Perikarditis može biti povezan sa apscesom, miokarditisom, ili bakterijemijom, često kao rezultat infekcije *S. aureus*om. Gnojni perikarditis je redak i može zahtevati hiruršku drenažu.^{270,271} Ređe, rupturirana pseudoaneurizma ili fistula može da komunicira sa perikardom, sa dramatičnim i često fatalnim posledicama.

K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza

Kasne komplikacije koje nastaju posle inicijalne infekcije doprinose lošoj prognozi IE. Nakon bolničkog lečenja, glavne komplikacije uključuju ponavljanje infekcije, HF, potrebu za operacijom valvule i smrt.^{272,273}

Recidivi: relapsi i reinfekcije

Rizik od recidiva među preživelim IE varira između 2,7 i 22,5 %.^{57,105,235–237,273–275} U nedavnoj velikoj seriji sa prosečnim petogodišnjim praćenjem stopa recidiva u ne-IVDAs iznosila je 1,3 % po pacijentu/godine.²⁷²

Iako nije sistematski diferencirano u literaturi, postoje dve vrste recidiva: relaps i reinfekcija. Termin "relaps" se odnosi na ponovljenu epizodu IE izazvanu istim mikroorganizmom kao i prethodna epizoda.⁵⁶ Nasuprot tome, "reinfekcija" se prvenstveno koristi za opisivanje infekcije sa različitim mikroorganizmom.⁵⁶ Kada je ista vrsta izolovana u toku naredne epizode IE, često postoji neizvesnost da li je ponovna infekcija recidiv od početne infekcije ili nova infekcija (reinfekcija). U ovim slučajevima treba da budu angažovane molekularne metode.^{3,56} Kada su ove tehnike ili identitet oba izolata nedostupni, vreme pojavljivanja druge epizode IE može da se koristi za razlikovanje relapsa od reinfekcije. Iako promenljivo, vreme između epizoda je obično kraće za relaps nego za reinfekciju. U širem smislu, epizoda IE izazvana istom vrstom mikroorganizma u roku od 6 meseci od početne epizode predstavlja relaps, dok kasniji događaji ukazuju na reinfekciju.^{56,275} Za ove svrhe preporučuje se skladištenje uzoraka endokarditisa najmanje 1 godinu.^{3,56}

Faktori povezani sa povećanom stopom relapsa su navedeni u Tabeli 22. Relapsi najčešće nastaju zbog nedovoljnog trajanja prvobitnog lečenja, suboptimalnog izbora početnih antibiotika, kao i upornog žarišta infekcije (npr. periprostetični apsces). Kada je trajanje terapije bilo nedovoljno ili izbor antibiotika pogrešan, relaps treba da se tretira za još 4–6 nedelja u zavisnosti od uzročnog mikroorganizma i njegove osetljivosti (podsetiti se da mogu da razviju otpornost u međuvremenu).

Pacijenti sa prethodnim IE su u riziku od reinfekcije²⁷⁴ i profilaktičke mere treba da budu veoma stroge. Reinfekcija je češća kod IVDAs (posebno u godini nakon početne epizode),^{236,276} kod PVE,^{57,235,275,277} kod pacijenata koji su na hroničnoj dijalizi²⁷³ i kod onih sa višestrukim faktorima rizika za IE.³ Pacijenti sa reinfekcijom su pod većim smrtnim rizikom i potrebom za zamenu valvule.²⁷⁵

Tip implantirane valvule nema uticaja na rizik od rekurentnog IE.^{57,237} Zamena aortne valvule i korena sa veštačkom konduktom daje rezultate uporedive sa zamenom korena homograftom.^{225,278}

Tabela 22. Faktori povezani sa povećanom stopom relapsa

- Neadekvatno lečenje antibioticima (agent, doza, trajanje)
- Resistentni mikroorganizmi, tj. *Brucella* vrste, *Legionella* vrste, *Chlamydia* vrste, *Mycoplasma* vrste, *Mycobacterium* vrste, *Bartonella* vrste, *Coxiella Burnetii*, gljivice
- Polimikrobna infekcija kod IVDA
- Empirijska antimikrobna terapija IE sa negativnim kulturama
- Perianularno širenje
- Endokarditis veštačke valvule
- Perzistentna metastatska žarišta infekcije (apcesi)
- Otpornost na konvencionalan tretman antibioticima
- Pozitivne kulture valvule
- Održavanje temperature u 7. postoperativnom danu

Srčana insuficijencija i potreba za operacijom valvule

Progresivna HF se može javiti kao posledica oštećenja valvule, čak i kada je infekcija izlečena. Nakon završetka lečenja, preporuke za operaciju prate konvencionalne smernice.¹⁷⁶ Kao posledica povećanja stope operacija tokom aktivne faze infekcije, potreba za kasnijom operacijom valvule je mala, u rasponu od 3 do 7 % u najnovijim serijama.^{272,273}

Dugoročna smrtnost

Dugoročno preživljavanje kod IE je 60–90 % na 10 godina.^{101,105,235,236,273,274} Informacije koje se odnose na duže praćenje su oskudne. Saopšteno preživljavanje od 15–20 godina je ~50 %.^{235,236,273} Nakon intrahospitalne faze, glavni faktori koji određuju dugoročni mortalitet su starost, komorbiditet i HF, posebno kada operacija nije izvršena, što ukazuje da je dugoročna smrtnost u vezi sa osnovnim stanjem pre nego samom IE.^{272,273} U nedavnoj seriji IE je uzrok kasnije smrtnosti u samo 6,5 % pacijenata koji su umrli.²⁷²

Kontrola/Praćenje

Pacijenti bi trebalo da se edukuju o znacima i simptomima IE posle otpuštanja. Oni treba da budu svesni da se kod IE može javiti recidiv i da nova pojava temperature, drhtavice ili drugih znakova infekcije zahteva brzu procenu, uključujući i pribavljanje hemokultura pre empirijske upotrebe antibiotika.

Kod ovih pacijenata koji su visoko rizična grupa treba primeniti preventivne mere (vidi odeljak E).

Da bi se pratio razvoj sekundarne HF, inicijalna klinička evaluacija i osnovni TTE treba da se obave po završetku antimikrobne terapije i ponavljaju serijski, naročito tokom prve godine praćenja. Ne postoje pravila zasnovana na dokazima kojima bi se optimalno pratili ovi pacijenti, ali je Radna grupa preporučila kliničku evaluaciju, uzorke krvi (broj leukocita, C-reaktivni protein) i TTE na 1, 3, 6 i 12 meseci tokom prve godine posle završetka lečenja.

Ukratko, relaps i reinfekcija su retki posle IE, ali mogu biti izazvani neadekvatnom inicijalnom antibiotskom terapijom, otpornim mikroorganizmima, perzistentnim žarištem infekcije, ili zloupotrebom intravenske droge. Posle otpusta pacijenti sa IE moraju biti obavešteni o riziku od recidiva i edukovani o tome kako da dijagnostikuju i spreče novu epizodu IE.

L. Specifične situacije

Deo 1. Endokarditis veštačkih valvula

PVE je najteži oblik IE i javlja se u 1–6 % bolesnika sa veštačkim valvulama²⁷⁹ – učestalost 0.3–1.2 % po pacijent/godini.^{1,3,106,188,253,280-284} To čini 10–30 % svih slučajeva IE²⁸⁰ i zahvata podjednako mehaničke i biološke valvule. PVE je uočen u 16 % slučajeva u francuskom istraživanju,¹⁴ u 26 % slučajeva u Euro Heart istraživanju⁷⁹ i 20 % od 2670 pacijenata sa nedvosmislenim IE u ICE prospektivnoj kohort studiji.¹⁰⁶ PVE je i dalje povezan sa teškoćama u dijagnostici, određivanju optimalne terapijske strategije, kao i lošom prognozom.

Definicija i patofiziologija

Rani PVE je definisan kao dešavanje u toku prve godine od operacije, a kasni PVE posle prve godine, zbog značajnih razlika između mikrobioloških profila primećenih pre i posle ove vremenske tačke.^{3,284} Međutim, ovo je veštačko razlikovanje. Ono što je važno nije vreme od hirurške procedure do početka IE, nego da li je IE stečen peri-operativno ili ne i koji je mikroorganizam uključen. Nedavno je veliki prospektivni međunarodni multicentrični registar našao da je 37 % PVE povezano sa bolničkom infekcijom ili nebolničkom infekcijom ambulantnih bolesnika sa velikim brojem kontakata u procesu zdravstvene zaštite.¹⁰⁶

Patogeneza PVE se razlikuje u zavisnosti od vrste kontaminacije i tipa veštačke valvule. U slučajevima sa perioperativnom kontaminacijom, infekcija obično zahvata spoj između ušivenog prstena i anulusa, što dovodi do perivalvularnog apscesa, dehiscencije, pseudoaneurizme i fistule.^{1,281,282} U kasnom PVE isti i drugi mehanizmi mogu postojati. Na primer, u kasnom PVE biološke valvule, infekcija se često nalazi na listićima proteze, što dovodi do stvaranja vegetacija, rupture kuspisa i perforacije. Posledica PVE je obično nova regurgitacija na veštačkoj valvuli. Ređe, velike vegetacije mogu izazvati opstrukcije veštačke valvule, što se može dijagnostikovati fluoroskopijom i/ili TEE pregledom.

Dijagnoza

Dijagnoza je teža kod PVE nego kod NVE. Klinička prezentacija je često atipična, posebno u ranom postoperativnom periodu, u kojem su temperatura i zapaljenjski sindrom uobičajeni u odsustvu IE. Kao kod NVE, dijagnoza

PVE se uglavnom zasniva na rezultatima ehokardiografije i hemokultura. Ipak, obe su češće negativne kod PVE.²⁸⁵ Iako je TEE obavezna kod sumnjivog PVE (Slika 1), njegova dijagnostička vrednost je niža nego kod NVE. Negativan ehokardiogram se često nalazi kod PVE² i ne isključuje dijagnozu. Slično tome, hemokulture su češće negativne kod PVE, u poređenju sa NVE.

Kod PVE, stafilokokne i gljivične infekcije su češće, a streptokokna infekcija ređa nego kod NVE. Stafilokoke, gljivice i gram-negativni bacili su glavni uzročnici ranog PVE, dok je mikrobiologija kasnog PVE ogledalo NVE, sa stafilokokama, oralnim streptokokama, streptococcus bovis, i enterokokama kao najčešćim organizmima, verovatno zbog stečene infekcije u životnom okruženju.

Duke kriterijumi su se pokazali korisnim za dijagnozu NVE, sa osetljivošću od 70–80 %, ^{92,285} ali su manje korisni kod PVE zbog njegove niže osetljivosti u ovim okolnostima.^{286,287}

Prognoza i lečenje

Saopštena je veoma visoka bolnička stopa smrtnosti od 20–40 % kod PVE.^{279,280} Kao i kod NVE, prognostička procena je od presudnog značaja kod PVE jer omogućava identifikaciju visokorizičnih podgrupa bolesnika kod kojih može biti neophodna agresivna strategija. Nekoliko faktora je povezano sa lošom prognozom kod PVE,^{134,263,288-290} uključujući starost, stafilokoknu infekciju, rani PVE, HF, šlog i intrakardijalne apscese. Među njima, komplikovan PVE i stafilokokna infekcija su najmoćniji markeri, i ovi pacijenti zahtevaju agresivno vođenje.

Antimikrobna terapija za PVE je slična onoj za NVE. Izuzetak je *S. aureus* PVE koji zahteva više produženu antibiotsku terapiju (posebno aminoglikozidima) i čestu upotrebu rifampina (vidi odeljak H).

Hirurgija kod PVE sledi opšte principe navedene za NVE. Po definiciji, većina slučajeva upućenih na operaciju predstavlja nekontrolisan PVE i tretiraju se na odgovarajući način. Radikalni debridman u ovim slučajevima znači uklanjanje svih stranih materijala, uključujući i originalne proteze, kao i bilo koji preostali kalcijum iz prethodne operacije. Homograftovi, ksenograftovi ili autograftovi se mogu uzeti u obzir kod aortnog PVE i zamena korena homograftom ili ksenograftom je indikovana za bilo koju abnormalnost aortnog korena koja pravi distorziju aortnih sinusa. Alternativno se može koristiti dacron konduit sa valvulom²⁷⁸.

Iako je hirurško lečenje često neophodno kod PVE, o najboljoj terapijskoj opciji se i dalje raspravlja.^{13,283,291-295} Mada se operacija generalno smatra kao najbolja opcija kada PVE izaziva ozbiljnu valvularnu disfunkciju ili HF, izvedena je kod samo 50 % pacijenata sa PVE u Euro Heart Survey studiji,⁷⁹ slično kao kod bolesnika sa NVE. Slične podatke su referisali i drugi.^{106,283} Iako ne postoje podaci bazirani na dokazima, hirurška strategija se preporučuje za PVE kod visoko rizičnih podgrupa identifikovanih prognostičkom procenom, odnosno PVE komplikovan sa HF, teškom disfunkcijom proteze, apscesom ili upornom temperaturom. Slično tome, rana hirurgija je često potrebna u ranom stafilokoknom PVE^{134,290} ili PVE izazvanog gljivicama i drugim visoko otpornim organizmima. Potrebu za operaciju treba

Tabela 23. Indikacije i optimalno vreme za operaciju kod infektivnog endokarditisa veštačke valvule (PVE)

Indikacije za operaciju kod PVE	Rok*	Klasa ^a	Nivo ^b
A – SRČANA INUFICIJENCIJA			
PVE sa teškom disfunkcijom proteze (dehiscencija ili opstrukcija) koji izaziva refraktorni pulmonalni edem ili kardiogeni šok	Vrlo hitno	I	B
PVE sa fistulom u srčanoj šupljini ili perikardu koji izaziva refraktorni pulmonalni edem ili kardiogeni šok	Vrlo hitno	I	B
PVE sa teškom disfunkcijom proteze i perzistentnom srčanom insuficijencijom	Urgentno	I	B
Teška dehiscencija proteze bez srčane insuficijencije	Elektivno	I	B
B – NEKONTROLISANA INFEKCIJA			
Lokalna nekontrolisana infekcija (abces, lažna aneurizma, fistula, vegetacija u porastu)	Urgentno	I	B
PVE izazvan gljivicama ili multirezistentnim organizmima	Urgentno/elektivno	I	B
PVE sa stalnom temperaturom i pozitivnim hemokulturama >7–10 dana	Urgentno	I	B
PVE izazvan stafilokokom ili gram negativnom bakterijom (najčešći slučajevi ranog PVE)	Urgentno/elektivno	Ila	C
C - PREVENCIJA EMBOLIJE			
PVE sa ponavljanim embolijama uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji	Urgentno	I	B
PVE sa velikim vegetacijama (> 10 mm) i drugim predznacima komplikacija (srčana insuficijencija, uporna infekcija, abces)	Urgentno	I	C
PVE sa izolovanim vrlo velikim vegetacijama (>15 mm)	Urgentno	Ila	C

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, * Vrlo hitna hirurgija – hirurgija sprovedena u toku 24 h, urgentna hirurgija – u roku nekoliko dana, elektivna hirurgija – posle najmanje 1 do 2 nedelje od antibiotske terapije.

posmatrati u svim slučajevima ranog PVE jer je većina izazvana stafilokokama ili drugim agresivnim organizmima.^{283,291} Nasuprot tome, pacijenti sa nekomplikovanim ne-stafilokoknim i ne-gljivičnim kasnim PVE mogu se lečiti konzervativno.^{288,294,295} Međutim, pacijenti koji su lečeni u početku medikamentno zahtevaju pažljivo praćenje zbog opasnosti od kasnih događaja. Tabela 23 rezimira glavne indikacije i predloženo optimalno vreme za operaciju kod PVE.

Ukratko, PVE predstavlja 20 % svih slučajeva IE sa povećavanjem učestalosti. Dijagnoza je teža nego kod NVE. Komplikovani PVE, stafilokokni PVE i rani PVE su udruženi sa lošom prognozom, ako su lečeni bez operacije i moraju da se leče agresivno. Pacijenti sa nekomplikovanim, ne-stafilokoknim, kasnim PVE mogu se lečiti konzervativno sa stalnim praćenjem.

Deo 2. Infektivni endokarditis na pejsmejkerima i ugrađenim defibrilatorima

Infekcija srčanih uređaja (CDs), uključujući stalne pejsmekere (PPMs) i implantirane intrakardijalne defibrilatore (ICD), teška je bolest povezana sa visokom stopom smrtnosti.²⁹⁶ Rastući broj pacijenata sa implantiranim CD objašnjava sve veću učestalost IE kod ovih pacijenata. Prijavljena učestalost PPM infekcije varira značajno među studijama.²⁹⁷ Nedavna populaciona studija našla je učestalost CD infekcije od 1,9 na 1000 uređaj/godina i veću verovatnoću infekcije posle ICD u poređenju sa PPM.²⁹⁸ Ukupna učestalost leži između one od NVE u opštoj populaciji i one od PVE.^{297,299} Dijagnoze, kao i strategija lečenja, naročito su teške kod ovih pacijenata.

Definicija i patofiziologija infekcija srčanih uređaja

Treba praviti razliku između infekcije lokalnog uređaja (LDI) i IE srčanog uređaja (CDRIE). LDI se definiše kao infekcija ograničena na džep CD i klinički je suspektna infekcija u prisustvu lokalnih znakova zapaljenja na džepu generatora, uključujući eritem, toplinu, fluktuaciju, dehiscenciju rane, eroziju, mekoću ili drenažu gnoja.³⁰⁰ CDRIE se definiše kao infekcija koja se nalazi na elektrodama, listićima srčane valvule ili endokardne površine. Međutim, razlikovanje LDI i CDRIE je često teško. U jednoj studiji,³⁰¹ kultura intravaskularnih segmenata elektroda bila je pozitivna kod 72 % od 50 pacijenata sa manifestacijama striktno ograničenim na mesto implantacije. Međutim, mogućnost unutar operativne kontaminacije vrha elektrode ne može se isključiti kod ovih pacijenata.³⁰² Nedavno je predloženo da se pozitivne kulture elektroda koriste kao znak CDRIE samo u odsustvu infekcije u džepu ili kada su elektrode uklonjene pomoću udaljenog reza od džepa ili su hirurški izvađene.³⁰²

Glavni mehanizam CDRIE je kontaminacija od strane lokalne bakteriološke flore u periodu implantacije uređaja.³⁰³ Zatim, infekcija se može proširiti duž elektrode na endokard i vrh elektrode.²⁹⁷ Posledica može biti formiranje vegetacija koje se mogu naći bilo gde od vene subklavije do vene cave superior,³ na elektrodi, na trikuspidnoj valvuli, ali i na zidu endocardia desne pretkomore i desne komore. Septička plućna embolija je veoma česta komplikacija CDRIE. Drugi mogući mehanizmi CDRIE uključuju haematogeno širenje iz udaljenog žarišta infekcije. Nekoliko faktora je povezano sa CD infekcijama, uključujući temperaturu 24 h pre implantacije, upotrebu privremenog pejsmekera pre implantacije i ranu reimplantaciju. Antibiotiska profilaksa je protektivna u ovoj indikaciji.³⁰⁴

Dijagnoza

CDRIE je jedan od najtežih oblika IE za dijagnozu. Klinička prezentacija je često pogrešna, sa predominantno respiratornim ili reumatološkim simptomima,³⁰⁵ kao i lokalnim znacima infekcije. Na CDRIE se mora sumnjati u prisustvu neobjašnjive temperature kod bolesnika sa CD-om. Temperatura je često niska, naročito kod starijih pacijenata.

Kao i u drugim oblicima IE, ehokardiografija i hemokulture su temelj dijagnoze. Ehokardiografija igra ključnu ulogu u CDRIE i korisna je za postavljanje dijagnoze kako vegetacija elektroda tako i zahvatanja trikuspidnog zaliska, kvantifikacije trikuspidne regurgitacije, proceni veličine vegetacija i praćenja nakon vađenja elektroda. Iako TEE ima superiornu senzitivnost i specifičnost u odnosu na TTE,³⁰⁵⁻³⁰⁸ i isplativ je, preporučuje se da se primene obe metode kod sumnjivog CDRIE. Međutim, i TTE i TEE mogu biti lažno negativni kod CDRIE i normalan ehokardiografski nalaz ne isključuje CDRIE. Nedavno je objavljeno preliminarno iskustvo sa intrakardijalnom ehokardiografijom.³⁰⁹ Hemokulture su pozitivne u 77 % slučajeva CDRIE.³⁰² Stafilokoke su najčešći uzročnici, pri čemu je *S. aureus* dominantan u akutnim oblicima PPM infekcije.³⁰⁵

Duke kriterijumi su teško primenljivi kod ovih pacijenata zbog niže senzitivnosti. Predložene su modifikacije Duke kriterijuma^{302,305} s namerom da kao glavni kriterijum uključe i lokalne znake infekcije i plućne embolije.³⁰⁵

Konačno, CT i scintigrafija pluća su korisni za otkrivanje septičke plućne embolije.

Lečenje (Tabela 24)

Kod većine pacijenata, CDRIE mora da se leči produženom antibiotskom terapijom udruženom sa uklanjanjem uređaja.^{296,302,310}

Antimikrobna terapija za PPM infekcije treba da bude individualizovana, bazirana na rezultatima kulture i osetljivosti ako je moguće. Trajanje terapije treba da bude 4–6 nedelja u većini slučajeva. Pokušaji da se ovi pacijenti leče samo sa antibiotikom su predloženi u slučaju negativnog TEE.³¹¹ Međutim, u slučaju definitivnog CDRIE, sama medikamentna terapija je povezana sa visokom stopom smrtnosti i rizikom od recidiva.^{296,302} Iz tog razloga se preporučuje uklanjanje CD-a u svim slučajevima dokazane CDRIE, a takođe treba uzeti u razmatranje i ako se samo sumnja na CDRIE, u slučaju okultne infekcije bez bilo kakvog drugog izvora osim uređaja.³¹²

Vađenje CD-a može da se obavlja perkutano bez potrebe za hirurškom intervencijom u većine bolesnika. Međutim, perkutana ekstrakcija može biti teža kada je CD implantiran pre više godina. Plućna embolija kao rezultat odkidanja vegetacija prilikom vađenja elektroda se javlja često, posebno kada su vegetacije velike.^{305,313} Međutim, ove epizode su najčešće asimptomatske i perkutano vađenje ostaje preporučeni način, čak i u slučajevima velikih vegetacija,^{296,302,313} jer su ukupni rizici čak i veći sa hirurškom ekstrakcijom.³⁰⁵

Neki autori preporučuju obavljanje operacije kod pacijenata sa veoma velikim vegetacijama,^{302,314} kada je perkutana ekstrakcija tehnički nemoguća, ili kada je prisutan težak IE trikuspidne valvule. Kada je izvršena, operacija zahteva dobru vidljivost pod ekstrakorporalnom cirkulacijom kako bi se omogućilo kompletno uklanjanje svih stranih materijala. Ekscizija svih zaraženih kontakt lezija na nivou trikuspidne valvule, desne pretkomore, slobodnog zida desne komore i distalne vene cave superior od suštinskog je značaja. Međutim, smrtnost povezana sa hirurškim uklanjanjem je visoka³¹⁵ kod ovih često starijih pacijenata sa pratećim komorbiditetom.

Tabela 24. IE povezan sa intrakardijalnim aparatima (CDRIE): lečenje i prevencija

Preporuke: IE na pejsmejkerima i ugrađenim defibrilatorima	Klasa ^a	Nivo ^b
A – PRINCIPI LEČENJA		
Preporučuje se produžena antibiotska terapija i uklanjanje uređaja kod određenog CDRIE.	I	B
Uklanjanje uređaja treba razmotriti kada se sumnja na CDRIE na osnovu skrivene infekcije bez drugog očiglednog izvora infekcije.	IIa	C
Uklanjanje uređaja treba razmotriti kod pacijenata sa endokarditisom nativne ili veštačke valvule i intrakardijalnim uređajem bez znakova infekcije uređaja.	IIb	C
B – NAČIN UKLANJANJA UREĐAJA:		
Preporučuje se perkutana ekstrakcija kod većine pacijenata sa CDRIE, čak i kod onih sa velikim vegetacijama (>10 mm).	I	B
Hiruršku ekstrakciju treba razmotriti ako je perkutana ekstrakcija nepotpuna ili nemoguća ili kada je pridružen IE sa teškim trikuspidnim oštećenjem.	IIa	C
Hirurška ekstrakcija se može razmotriti kod pacijenata sa vrlo velikim vegetacijama (>25 mm).	IIb	C
C – REIMPLANTACIJA:		
Posle vađenja uređaja preporučuje se ponovna procena potrebe za reimplantacijom.	I	B
Kada je indikovana, reimplantacija treba da se odloži ako je moguće, kako bi se omogućilo nekoliko dana ili nedelja antibiotske terapije.	IIa	B
Privremeni pejsing se ne preporučuje.	III	C
D – PROFILAKSA		
Rutinska antibiotska profilaksa se preporučuje pre implantacije uređaja.	I	B

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza

Ne postoji jasna preporuka u vezi optimalnog vremena i mesta reimplantacije, i ta odluka mora biti prilagođena pojedinačnom pacijentu. Reimplantaciju bez odlaganja treba izbegavati zbog rizika od nove infekcije. Privremeni pejsing se ne preporučuje jer se pokazalo da je faktor rizika za kasniju infekciju CD-a.³⁰⁴ Ako se reimplantacija obavlja, obično se implantira novi transvenozni sistem na kontralateralnoj strani. Ako je neophodna reimplantacija bez odlaganja, epikardialna implantacija je moguća alternativa. Kod drugih pacijenata, reimplantacija može biti odložena za nekoliko dana ili nedelja, sa smanjenim rizikom infekcije. Konačno, ponovna procedura može dovesti do zaključka da je reimplantacija nepotrebna kod nekih pacijenata.^{300,306,310,316} Kod pacijenata sa NVE ili PVE i očigledno nezaraženog PPM može biti razmatrana ekstrakcija uređaja.³¹⁷

Iako ne postoje velike kontrolisane studije na ovu temu, antibiotska profilaksa se obično preporučuje pre implantacije.³¹⁸

Ukratko, CDRIE je za dijagnozu jedan od najtežih oblika IE i mora da postoji sumnja u prisustvu često obmanjujućih simptoma, naročito kod starijih pacijenata. Prognoza je loša, ne samo zato što se često nalazi kod starijih pacijenata sa pratećim komorbiditetima. Kod većine pacijenata, CDRIE mora da se leči produženom antibiotskom terapijom i uklanjanjem uređaja.

Deo 3. Infektivni endokarditis desnog srca

Epidemiologija

Procenjuje se da se IE desnog srca nalazi u 5–10 % slučajeva IE.^{14,319,320} Iako se može javiti kod pacijenata sa PPM, ICD, centralnim venskim kateterom ili SHD, ova situacija se najčešće opaža kod IVDAs. Tačna učestalost IE kod IVDAs je nepoznata, ali neki najnoviji podaci pokazuju sve veći broj hospitalizacija zbog IE u vezi zloupotrebe intravenske droge.³²¹ Ova bolest se javlja češće kod IVDAs koji su HIV seropozitivni, posebno onih sa uznapredovalom imunosupresijom.^{320,322} Oštećenje valvula desnog srca od ubrizganih čestica supstance udružene sa lošom higijenom ubrizgavanja, kontaminiranim rastvorima droge i abnormalnostima imune funkcije neki su od patofizioloških hipoteza koje podstiču IE desnog srca kod IVDAs.³²³ Dok je trikuspidna valvula uobičajeno mesto infekcije kod IVDAs, infekcija plućne i eustahijeve valvule se takođe može videti, a i IE leve strane nije redak u ovoj grupi.^{324–326} *Staphylococcus aureus* je dominantan mikroorganizam (60–90 %),³²⁷ a takođe se ređe javljaju i *Pseudomonas aeruginosa*, drugi gram-negativni organizmi, gljivice, enterokoke, streptokoke i polimikrobne infekcije.

Dijagnoza i komplikacije

Uobičajene manifestacije IE desne strane su uporna temperatura, bakteriemija i višestruka septička plućna embolija koja se može manifestovati sa bolom u grudima, kašljem ili hemoptizijama. Kada se pojavi sistemska embolija, treba uzeti u obzir paradoksnu emboliju ili pridruženi IE leve strane. Plućna septička embolija može biti komplikovana plućnim infarkt, apscesom, pneumotorakom i gnojnim plućnim izlivom.^{327,328} Desna HF je retka, ali može biti izazvana porastom plućnog pritiska

ili teškom valvularnom regurgitacijom ili opstrukcijom desne strane.

TTE obično omogućava procenu trikuspidnog učešća zbog prednje lokacije ove valvule i obično velikih vegetacija.^{329–331} Međutim, TEE je osetljivija u otkrivanju plućnih vegetacija³³² i apscesa (posebno onih koja se graniče sa membranoznim septumom) i pridruženim zahvatanjem leve strane.

Prognoza i lečenje

Prognoza za NVE desnog srca je relativno dobra sa stopom bolničkog mortaliteta <10 %.^{333–335} Dužina vegetacije >20 mm i gljivična etiologija bili su glavni prediktori smrti u nedavnoj velikoj retrospektivnoj kohorti o IE desne strane kod IVDAs.³³⁵ Kod pacijenata inficiranih HIV-om, CD4 odbrojan <200 ćelija/ μ L ima visoku prognostičku vrednost.^{320,322}

1. Antimikrobna terapija

Izbor početne empirijske antimikrobne terapije na prijemu zavisi od mikroorganizma na koji se sumnja, tipa droge i rastvora koji koristi zavisnik, kao i lokacije srčanog zahvatanja.^{333,334} Kod NVE desne strane *S. aureus* uvek mora biti pokriven, posebno kod IVDAs ili infekcije zbog venskog katetera. Lečenje će uključivati bilo peniciline rezistentne na penicilinazu ili vankomicin, u zavisnosti od lokalne rasprostranjenosti MRSA.^{336,337} Ukoliko je pacijent pentazocin zavisnik, treba da se doda antipseudomonasni antibiotik.³³⁸ Ako IVDA koristi braon heroin rastvoren u limunovom soku, treba razmotriti kandida vrste (ne *C. albicans*) i dodati antifungalno lečenje.³³⁹ Više konvencionalno, kod IVDAs sa pratećim lezijama valvule i/ili uključenjem leve strane, antibiotska terapija treba da obuhvati i pokrivanje streptokoka i enterokoka.^{333,334} Čim se izoluju uzročni organizmi, terapija mora da se prilagodi antibiogramu.

Kod IVDAs standardna terapija za IE zbog MSSA je odgovarajuća, sa jasnim podacima koji pokazuju da je primena penicilina otpornog na penicilinazu superiorniji u odnosu na režime lečenja koji sadrže glikopeptid.^{340,341}

Postoje konzistentni podaci koji pokazuju da je dvonedeljno lečenje dovoljno^{341–343} i da dodavanje jednog aminoglikozida može biti nepotrebno.³⁴¹ Dvonedeljni tretman oxacilinom (ili kKloxacilinom) sa gentamicinom ili bez njega je moguć ako su svi sledeći kriterijumi ispunjeni:

- ✓ Methicillin osetljivi *S. aureus* i
- ✓ Dobra reakcija na lečenje i
- ✓ Odsustvo metastatskih žarišta infekcije ili empijema i
- ✓ Odsustvo srčanih i ekstrakardijalnih komplikacija i
- ✓ Odsustvo infekcije pripadajuće veštačke valvule i infekcije valvula leve strane i
- ✓ <20 mm vegetacije i
- ✓ Odsustvo teške imunosupresije (<200 CD4 ćelija/ mm^3) sa AIDS-om ili bez njega.

Zbog ograničenog bakterioidnog delovanja, slabog prodiranja u vegetacije i povećanog klirensa droge kod IVDAs, glikopeptide ne treba koristiti u dvonedeljnom tretmanu.

Standardni 4–6 nedeljni režim mora se koristiti u sledećim situacijama:

a. spor klinički i mikrobiološki odgovor (>96 h) na antibiotsku terapiju;^{343,344}

b. IE desnog srca komplikovan sa HF desnog srca, vegetacije > 20 mm, akutna respiratorna insuficijencija, septička metastatska žarišta van pluća (uključujući empijem), ili ekstrakardijalne komplikacije, npr. akutna bubrežna insuficijencija;^{344,345}

c. terapija drugim antibioticima osim penicilina rezistentnim na penicilinazu;^{342,343,346,347}

d. IVDA sa teškom imunosupresijom (CD4 <200 ćelija/ μ l) sa ili bez AIDS;^{348,349}

e. pridruženi IE leve strane srca.

IE desnog srca izazvan *S. aureusom* kod IVDAs takođe može biti uspešno lečen oralnim ciprofloksacinom (750 mg b.i.d.) plus rifampicinom (300 mg b.i.d.) pod uslovom da je soj u potpunosti osetljiv na oba leka i da se pridržavanje pacijenta pažljivo prati.³⁵⁰ Za sve organizme osim MSSA terapija kod IVDAs se ne razlikuje od one kod nezavisnika.^{344,351}

2. Hirurgija

Hirurško lečenje treba generalno izbegavati kod nativnog IE desnog srca, ali ga treba uzeti u razmatranje u sledećim situacijama (Tabela 25):

a. HF desnog srca sekundarno zbog teške trikuspidne regurgitacije sa lošim odgovorom na terapiju diureticima;

b. IE izazvan organizmima koje je teško iskoreniti (npr. perzistentna gljivica), ili bakterijemija najmanje 7 dana (tj. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) uprkos adekvatnoj antimikrobnoj terapiji;³⁵²

c. vegetacije trikuspidne valvule >20 mm koje perzistiraju posle rekurentne plućne embolije sa ili bez udružene HF desnog srca.^{335,345}

Indikacije za operaciju i perioperativni pristup kod IVDAs su isti kao i za pacijente koji nisu narkomani, ali bi trebalo u celini da bude više konzervativna jer IVDAs imaju mnogo veću učestalost rekurentnog IE,^{352,353} obično zbog kontinuirane upotrebe droge. Iako potpune implikacije HIV infekcije na medikamentnu i hiruršku terapiju IE kod IVDAs još uvek nisu u potpunosti poznate, dvonedeljna antimikrobna terapija je neodgovarajuća. Kardiohirurgija kod HIV inficiranih IVDAs sa IE ne pogoršava prognozu ni IE ni HIV.^{354,355}

Trenutna strategija za hirurgiju IE trikuspidne valvule treba da se zasniva na tri principa: (1) otklanjanje inficirane površine ili „vegetektomija“, (2) rekonstrukcija valvule kada god je to moguće, izbegavajući veštački materijal;³⁵⁶ i (3) ako se zamena valvule ne može izbeći, ekscizija trikuspidne valvule sa implantacijom veštačke valvule.³⁵⁷ Zagovarana valvulektomija bez implantacije veštačke valvule, može biti povezana sa teškom postoperativnom HF desnog srca, naročito kod bolesnika sa povišenim arterijskim plućnim pritiskom npr. posle višestruke plućne embolije. Valvulektomija se može izvršiti u ekstremnim slučajevima, ali valvulu treba naknadno ugraditi čim je postignuto izlečenje infekcije.³⁵⁸ Mitralni homografitovi, čuvani na niskim temperaturama, korišćeni su za lečenje perzistentnog trikuspidnog endokarditisa.^{359,360} Zamenu plućne valvule je najbolje izbegavati ako je procenjeno da je neophodna, poželjno je

korišćenje plućnog homografit (ili, ako je nedostupan, ksenograft valvula).

Ukratko, IE desnog srca se najčešće nalazi kod IVDAs i CHD. Dijagnostički nalazi uključuju respiratorne simptome i povišenu telesnu temperaturu. TTE je od velikog značaja kod ovih bolesnika. Uprkos relativno niskoj bolničkoj smrtnosti, IE desnog srca kod IVDAs, je visoko rizičan za recidive i preporučuje se konzervativni pristup hirurgiji u ovoj grupi.

Tabela 25. Indikacije za hirurško lečenje IE desnog srca

Preporuke: IE desnog srca	Klasa ^a	Nivo ^b
Hirurško lečenje treba da se razmatra u sledećim situacijama:		
- Mikroorganizmi koje je teško iskoreniti (npr. otporne gljivice) ili bakterijemija u >7 dana (npr. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) uprkos odgovarajućoj antimikrobnoj terapiji ili - Perzistentne vegetacije na trikuspidnoj valvuli >20 mm posle rekurentne embolije pluća sa udruženom srčanom insuficijencijom ili bez nje ili - HF desne komore kao posledica trikuspidne regurgitacije sa slabim odgovorom na terapiju diureticima	Ila	G

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza.

Deo 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana

Populacija dece i odraslih sa CHD je u ekspanziji, a to je glavni supstrat za IE kod mlađih pacijenata. Međutim, naše znanje o IE u ovom okruženju je ograničeno jer je malo sistematskih istraživanja i često su retrospektivna. I sistematske greške u selekciji udružene sa studijama iz visoko specijalizovanih centara otežavaju sveukupnu primenu.

Objavljena učestalost IE kod CHD je 15–140 puta viša nego u opštoj populaciji (najviša procena poreklom iz visoko specijalizovane jedinice).^{361,362} Prijavljen procenat CHD kod pacijenata sa IE varira, verovatno zbog sistematske greške u selekciji, između 2 i 18 %, ³⁶³⁻³⁶⁵ sa konzistentno manjom muškom dominacijom.^{58,362,366}

Neke jednostavne lezije, kao što su defekt pretkorskog septuma tipa secundum i bolesti pulmonalne valvule, nose mali rizik od IE. Međutim, CHD se često sastoji od višestrukih srčanih lezija, doprinoseći ukupnom riziku IE. Na primer, učestalost IE je znatno viša kod pacijenata sa defektom ventrikularnog septuma kada postoji pridružena aortna regurgitacija.³⁶⁷

Distribucija uzročnih organizama se ne razlikuje od nalaza nađenih u stečenim srčanim manama, streptokoke i stafilokoke su najčešći sojevi.^{58,362,366}

Glavni simptomi, komplikacije i baza za postavljanje dijagnoze uopšte se ne razlikuju od IE. Međutim, IE desnog srca je mnogo češći kod CHD nego u stečenoj srčanoj bolesti. Prednost TEE nad TTE nije sistematski proučavana u ovim stanjima. Međutim, složena anatomija i prisustvo veštačkog materijala mogu da smanje

moгуćnost otkrivanja vegetacija i drugih nalaza IE, što favorizuje dodatni TEE, posebno u grupi odraslih.³⁶² Međutim, negativna studija ne isključuje dijagnozu.

Lečenje IE kod CHD prati opšte principe. Kardiohirurgija je svrsishodna kada je medikamentna terapija neuspešna, kada nastanu ozbiljne hemodinamske komplikacije, i kada postoji visok rizik od razorne septičke embolije.

IE kod CHD nosi smrtnost 4–10 %.^{58,62,362,366} Ova bolja prognoza u poređenju sa stečenom srčanim manama mogu ukazivati na veći udeo IE desnog srca.

Primarna prevencija je od vitalnog značaja.³⁶⁸ Značaj dobre oralne, stomatološke i kožne higijene je već naglašen i antibiotska profilaksa je indikovana u visoko rizičnim grupama kao što je definisano u odeljku E. Međutim, postoji takođe problem edukacije i svest o riziku od IE, a potreba za sprovođenjem preventivnih mera nije zadovoljavajuće raširena u populaciji sa CHD.³⁶⁹ Ovu grupu pacijenata treba odvratiti od kozmetičkog pirsinga, makar jezika i sluzokože.

Hirurška rekonstrukcija CHD često smanjuje rizik od IE, pod uslovom da ne postoji rezidualna lezija.^{364,370} Međutim, u drugim slučajevima kada su implantirane veštačke valvule, procedura može da poveća ukupni rizik od IE. Ne postoje naučni podaci koji opravdavaju kardiohirurške ili perkutane intervencije (npr. zatvaranje duktus arteriosusa) sa ciljem eliminisanja rizika od IE.³⁷¹ Srčane rekonstrukcije kao sekundarne preventivne mere da se smanji rizik od rekurentnog IE su opisivane, ali nesistematski proučavane.

Ukratko, IE kod CHD je redak i češće pogađa desno srce. Kompleksna anatomija otežava ehokardiografsku procenu. Prognoza je bolja nego u drugim oblicima IE, sa stopom mortaliteta <10 %. Preventivne mere i edukacija pacijenta su od posebnog značaja u ovoj populaciji.

Deo 5. Infektivni endokarditis kod starijih

IE kod starijih (>70 godina) je sve češći i povezan je sa određenim specifičnim karakteristikama.³⁷² Relativna učestalost IE kod starijih je 26 % u Euro Heart Survey studiji,³⁷³ a 33 % pacijenata je bilo starije od 67 godina u francuskom registru.⁸⁰ U francuskim istraživanjima učestalost IE porasla je između 1991. i 1999. kod pacijenata >50 godina i dostigla 145 slučajeva na milion između 70 i 80 godina starosti.¹⁴

Prethodni izveštaji su pokazali, mada ne konzistentno, da je IE u poodmaklom dobu povezan sa lošom prognozom i sa visokim stepenom komplikacija.^{166,372,374,375} Ovaj mnogo teži klinički tok je vezan za podmluke početne simptome i zakasnelu dijagnozu kod starih ljudi, kao i za veću učestalost agresivnijih patogena u ovoj kohorti.^{166,374,375}

Gastrointestinalni izvor infekcije je opisan češće kod starijih pacijenata. Grupa D streptokoka (*S. bovis*) su sve češći uzrok IE, naročito kod starijih^{208,376} i povezani su sa bolešću kolona, višestrukim zahvatanjem valvula i visokim embolijskim rizikom.²⁰⁸ Enterokokni IE je takođe sve češći kod starijih pacijenata.³⁷⁷

Temperatura je manje česta³⁷⁴ dok je anemija češća kod starijih pacijenata, verovatno u vezi sa visokim procentom *S. bovis* IE, u kome su lezije kolona česte i mogu izazvati skriveno krvarenje.²⁰⁸ U nekim studijama je prijavljeno da su vegetacije kod starijih manje³⁷⁵ i da nose

manji embolijski rizik.³⁷² U nedavnim studijama negativne hemokulture su se nalazile kod 16,7 % starijih pacijenata sa IE.⁶⁹

Konačno, stariji uzrast je povezan sa lošom prognozom u većini nedavnih studija.^{166,372,374,375} Manje stariji pacijenti su lečeni hirurški, verovatno u vezi sa višim operativnim rizikom u vezi sa poodmaklim godinama i čestim komorbiditetom.³⁷⁸ Ipak, hirurško lečenje se pojavljuje kao razumna opcija kod starijih, sa istim indikacijama kao i za mlađe pacijente.³⁷⁹

Deo 6. Infektivni endokarditis za vreme trudnoće

Izazov za lekara tokom trudnoće kod srčanog bolesnika je promena kardiovaskularne fiziologije, koja može imitirati srčanu bolest i dovesti do konfuzije kod interpretacije kliničke slike.^{380,381}

Učestalost IE tokom trudnoće je 0,006 %.³⁸² Dakle, IE u trudnoći je krajnje redak, i on je posledica bilo komplikacija već postojeće srčane lezije ili rezultat intravenske upotrebe droga. Materinska stopa smrtnosti približava se 33 %. Većina smrtnih slučajeva odnosi se na HF ili embolijski događaj, dok je fetalna smrtnost 29 %.³⁸² Treba naročito obratiti pažnju na bilo koju trudnicu sa neobjašnjivom temperaturom i srčanim šumom. Brzo otkrivanje IE i odgovarajuće lečenje je važno za smanjenje rizika smrtnosti kako majke tako i fetusa.³⁸²

M Literatura

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–149.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–276.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29: 615–616.
5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;189:301–302.
6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–1754.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals

- from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–e434.
8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;118:887–896.
 9. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–718.
 10. Gould FK, Elliott TS, Fowleraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1035–1042.
 11. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluückiger U, Franzen D, Gohlke-Baärwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007;1:243–250.
 12. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770–771.
 13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1–e142.
 14. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81.
 15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196–203.
 16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025–1035.
 17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791–797.
 18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022–3028.
 19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, Jemaa MB, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007;11:230–233.
 20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;93:1510–1519.
 21. Cabell CH Jr, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90–94.
 22. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012–3021.
 23. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, Planes A, Pare JC, Moreno A, Ocana I, Gatell JM, Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043–2050.
 24. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324–339.
 25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933–936.
 26. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863–1868.
 27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and comorbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007;39:101–107.
 28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169: 463–473.
 29. Chu VH Jr, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Etkyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004;39:1527–1530.
 30. Chu VH Jr, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:232–242.
 31. Revilla A, San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Fernandez-Aviles F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:749–752.
 32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, Conly JM. Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;47:170–173.
 33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol* 2004;94:386–389.
 34. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;201:1627–1635.
 35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988;157:990–995.
 36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129: 761–769.
 37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:297–318.

38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;182:1251–1254.
39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935;226:869–872.
40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;147:568–575.
41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology* 2000;23: 127–135.
42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteraemia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401–407.
43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20: 317–325.
44. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225–232.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9–19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003;47:665–679.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Lepout C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102–e107.
48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:191–199.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993;17:188–194.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118–3125.
51. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968–1974.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135–139.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:665–670.
55. Lalani T Jr., Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:365–368.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406–409.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:39–43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166–173.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005;47:392–396.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;6:165–170.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:123–126.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:114–118.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:300–306.
64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287–1297.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002;34: 1621–1626.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007;203:E1; discussion 38–39.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92: 879–885.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvenet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75.
69. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245–249.
70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:319–337, ix.
71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273–275.
72. Petti CA Jr., Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:219–233, vii.
73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614–617.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923–928.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020–1024.
76. Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Sritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005;91:329–333.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436–444.
78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovero C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238–5242.
79. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.

80. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:788–793.
81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:1677–1680.
82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258–262.
83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:1–13.
84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006;53:301–307.
85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:353–365.
86. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005;111:1415–1421.
87. Röver G, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:163–167.
88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol* 2003;41:4435–4437.
89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S7–S15.
90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, Raoult D. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis* 2006;194:1356–1366.
91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis—a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001;33:673–680.
92. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200–209.
93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100:629–633.
94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638.
95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:611–613.
96. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369 e1–e7.
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–1749.
98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933–1940.
99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:2–10.
100. Wallace SM, Walton BI, Kharbada RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88: 53–60.
101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61–66.
102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849–857.
103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Leport C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;28: 59–64.
104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, Picard MH. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006;82:524–529.
105. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Munoz I, Concha M, Valles F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83:525–530.
106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattavin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297: 1354–1361.
107. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71.
108. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;53:829–833.
109. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;57:1158–1161.
- 109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005;41:187–194.
110. Elliott TS, Fowleraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:971–981.
111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalmé A, Werner M, Hogevis H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929–946.
112. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–655.
113. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406–1410.
114. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264–267.
115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470–1474.
116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938–944.
117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507–521.
118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal en-

- docarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449–452.
119. Moet GJ, Dowdzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:333–336.
 120. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:577–579.
 121. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1585–1592.
 122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;105: 234–239.
 123. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54:e99–101.
 124. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130–139.
 125. Friedland IR Jr., McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331: 377–382.
 126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450–2456.
 127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576–1584.
 128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987;9:908–916.
 129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007;334:235–239.
 130. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;9:335–339.
 131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;82:e1.
 132. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496–503.
 133. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–721.
 134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323–1327.
 135. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998;279: 1537–1541.
 136. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006;44:38–45.
 137. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463–2467.
 138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3039–3047.
 139. Fowler VG Jr, Boucher H W, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–665.
 140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120:S28–S33.
 141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:831–836.
 142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:479–489.
 143. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin–dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide–lincosamide–streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1789–1795.
 144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville AF, Le Mabecque V, Kergueris MF, Bugnon D, Potel G, Caillon J. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:45–51.
 145. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 3622–3630.
 146. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018–1032.
 147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–166.
 148. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574–579.
 149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33.
 150. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118.
 151. Morpeth S Jr., Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattavin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–835.
 152. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162–173.
 153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–207.
 154. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50–62.
 155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:915–926.

156. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:753–755.
157. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45: 3546–3548.
158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651–1672.
159. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203–209.
160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:319–327.
161. Hummer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:330–334.
162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364–372.
163. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207–3214.
164. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:618–620.
165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafaelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2009; in press.
166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24:1576–1583.
167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:77–83.
168. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;23:79–86.
169. De Castro S, d'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, Beni S, Fiorelli M, Fedele F, Pandian NG. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;134:656–664.
170. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Battie E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999;84:110–113, A119.
171. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 954–970.
173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;99: 1429–1433.
174. Miro JM Jr, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41: 507–514.
175. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vassallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:298–307.
176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
177. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1254–1260.
178. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1261–1268.
179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Luüschner TF, Serruys PW, eds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p671–684.
180. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175–181.
181. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204–1211.
182. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;6:204–211.
183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;86:353–362.
184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19–24.
185. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93–100.
186. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26:288–297.
187. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005;26:213–214.

188. Bashore TM Jr, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274–352.
189. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:24–31.
190. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177–1182.
191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;21: 490–497.
192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroschnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636–1643.
193. Remadi JP, Habib G, Nadjji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295–1302.
194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadjji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155–1161.
195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069–1076.
196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635–640.
197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030–1034.
198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;74: 799–801.
199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13: 446–452.
200. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1489–1495.
201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588–602.
202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191–1199.
203. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:631–638.
204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086–1094.
205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75–80.
206. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 562–568.
207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:465–474.
208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871–875.
209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for ‘major’ embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146:311–316.
210. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Timerelated distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006;110:334–339.
211. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1365–1371.
212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1180–1186.
213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775–780.
214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;9:299–302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:947; author reply 948.
216. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:592–599.
217. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:156–164.
218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49: 706–711; discussion 712–703.
219. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:43–48.
220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:99–102.
221. Vistarini N, d’Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;16:611–616.
222. Ali M, Iung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:529–534.
223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:902–908.
224. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:126–130; discussion 131–132.

225. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:650–659; discussion 659.
226. Avierinos JF, Thuny F, Chavagnac V, Giorgi R, Tafaneli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1935–1942.
227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:3–7.
228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miranda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63–68.
229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:851–859.
230. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;65: 1450–1452.
231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:36–39.
232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raissy O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:243–245.
233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:100–105.
234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1219–1223.
235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448–1454.
236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:30–35.
237. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:144–149.
238. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:765–771.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouret F, Tafaneli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:687–695.
240. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781–2787.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003;61:1341–1346.
242. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110: 1745–1755.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125–1129; discussion 1130.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737–1741.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703–711.
246. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094–2099.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004;251:1220–1226.
248. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473–475.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791–2797.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;112:222–233.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:159–161.
252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:37–41.
253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318–1330.
254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 742–748.
255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745–748.
256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:329–343.
257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1607–1614.
258. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739–749.
259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993;32:45–49; discussion 49–50.
260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, Merland JJ. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002;222:389–396.
261. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96–101.
262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782–1787.
263. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688–694.

264. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:9–19.
265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine* 2001;26:499–500.
266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21: 671–675.
267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287.
268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984; 153:643–645.
269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262–266.
270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:507–521.
271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p435–453.
272. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213–1217.
273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;8:49.
274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567–572.
275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78–86.
276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988;10:1163–1170.
277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;92:1457–1462.
278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1781–S1785; discussion S1792–S1799.
279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407–416.
280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–281.
281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85: 590–593.
282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151–1158.
283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Caviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954–959.
284. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760–765.
285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023–2029.
286. Lamas CC, Etkyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:713–719.
287. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160: 1185–1191.
288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381–386.
289. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;89:269–272.
290. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302–1309.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388–1392.
292. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;119:147–154.
293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086–1091.
294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;82:714–720.
295. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101: 1174–1178.
296. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevis H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674–679.
297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015–2031.
298. Usan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Lepout C. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004;39: 68–74.
300. Sohail MR, Usan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851–1859.
301. Klug D, Walleit F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004;90:882–886.
302. Sohail MR, Usan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:46–53.

303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998;97:1791–1795.
304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349–1355.
305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098–2107.
306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82:480–484.
307. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez Elbal L. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684–2687.
308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82–87.
309. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1027–1028.
310. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;133:604–608.
311. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J* 2003; 24:1779–1787.
312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, Friedman RA, Furman S, Goode LB, Hayes DL, Kawanishi DT, Parsonnet V, Reiser C, Van Zandt HJ. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:544–551.
313. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;146:339–344.
314. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:231–236.
315. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003;124:1451–1459.
316. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? *Heart* 2001;85:254–259.
317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1279–1283.
318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:1796–1801.
319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374–379.
320. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185:1761–1766.
321. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1200–1203.
322. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:426–432.
323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;89: 577–581.
324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995;155:1641–1648.
325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J* 1992;85:378–380.
326. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? *Am Heart J* 2001;142: 1037–1040.
327. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;21: 167–184, v–vi.
328. Chambers HF, Korzenowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and non-addicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;62: 170–177.
329. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226–1230.
330. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in rightsided endocarditis. *Echocardiography* 1995;12:669–672.
331. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992;70:964–966.
332. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:206–210.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017–1028.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;161:894–902.
335. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Queda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;150:1099–1106.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986;8:364–373.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986;8:374–396.
338. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in penicillin and tripeptenamide of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;151:209–216.
339. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910–923.
340. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33:120–125.
341. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahisa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969–974.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619–624.

343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;121: 873–876.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis—recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S27–S33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560–566.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227–1231.
347. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:525–528.
348. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22: 40–45.
349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 1990;162:967–970.
350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68–76.
351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart* 1998;79:207–210.
352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S34–S46.
353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p2696–2709.
354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:279–282.
355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1104–1107; discussion 1107–1108.
356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1943–1948.
357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:118–125.
358. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2: 129–137; discussion 138–139.
359. Miyagishi RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 2000;9:805–808; discussion 808–809.
360. Mestres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. *J Heart Valve Dis* 1999;8:575–577.
361. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;70:661–667.
362. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91: 795–800.
363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:2–6.
364. de Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B: 7–14.
365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;102:379–386.
366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490–1495.
367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1066–1071.
368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1–e121.
369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart* 2001;86:74–80.
370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;87:1121–1126.
371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;18:503–506.
372. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260–263.
373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1243.
374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;83:626–634.
375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90–97.
376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Bernard Y, Marco F, Corey GR. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:12–16.
377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005;118:759–766.

378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattavin P, Miro JM, van der Meer JT, Utili R. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095–2103.
379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedí M, Sanchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:702–707.
380. Foley MR. Cardiac disease. In: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark SL eds. *Critical care obstetrics*. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2004. p252–274.
381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;96:1156–1157.
382. Dajani AS Jr, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794–1801.
383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemerrier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;163:226–230.
384. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1921–1933.
385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of Tropheryma whipplei, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;70:1501–1506.
386. Boullos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:747–752.