

Antimikrobna terapija infektivnog endokarditisa

Jozef Glasnović, Sonja Dakić, Milan Pavlović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak Antibiotici predstavljaju osnov lečenja bakterijskog endokarditisa. Do otkrivanja i primene antibiotika smrtnost od ove bolesti bila je 100%, a sa primenom antibiotika mortalitet je smanjen na ispod 30%. Antibiotikom terapijom vrši se eradicacija svih mikroba iz vegetacija. Antibiotik koji se primenjuje mora biti baktericidni agens, u skladu sa antibiogramom, da se primenjuje u maksimalnoj dozi, da ima sposobnost penetracije u vegetaciju i da se primenjuje dovoljno dugo. Kod vitalno ugroženih bolesnika treba započeti primenu antibiotika odmah po uzimanju hemokultura, a kod lakših bolesnika sačekati nalaz hemokultura i antibiogram. Ovakvi bolesnici se leče u jedinicama intenzivne nege i treba da budu pod stalnom opservacijom. Kod bolesnika koji su dobro reagovali na inicijalno lečenje, ukoliko nisu febrilni i nemaju komplikacije, treba razmotriti mogućnost nastavka lečenja u kućnim uslovima. Eradicacija lečenja se verifikuje hemokulturama, 2-8 nedelja nakon završenog antibiotskog lečenja.

Cljučne reči antibiotici, bakterijski endokarditis.

Antibiotici su jedinjenja nastala kao metabološki proizvod različitih mikroorganizama, ili farmakološki agensi nastali polusintetskim ili sintetskim putem, koja imaju sposobnost da spreče rast drugih mikroorganizama ili da ih potpuno unište (bakteriostatski ili baktericidni efekat). Oni imaju selektivnu toksičnost, relativnu bezbednost po domaćina i strukturnu stabilnost da u telu ostanu dovoljno dugo da proizvedu željene efekte.

Do pronalaska i primene antibiotika smrtnost od infektivnog endokarditisa (IE) je bila 100%, a sa primenom antibiotika preživljavanje je preko 65%, dok je u kombinaciji sa hirurzijom i preko 80%.¹⁻⁷

Antibiotskom terapijom vrši se eradicacija svih mikroorganizama iz vegetacija, te stoga antibiotik u terapiji IE mora biti baktericidni agens, da ima sposobnost penetracije u vegetaciju, da se dovoljno dugo primenjuje u gotovo maksimalnoj baktericidnoj koncentraciji do potpune sterilizacije vegetacija.¹⁻⁷

Terapija antibiotikom može biti *empirijska*, pre identifikacije uzročnika ili na osnovu *antibiograma*. Kod vitalno ugroženih bolesnika primena antibiotika mora se započeti neposredno po uzimanju hemokultura, a kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa suspektim IE brzo uvođenje antibiotika ne prevenira kasnu pojavu komplikacija, te je bolje na kratko odložiti antibiotsku terapiju, dok se ne dobiju inicijalni rezultati hemokultura, pa ukoliko nisu pozitivni moguće ih je ponoviti.⁸⁻¹⁰

Određivanje *serumske koncentracije antibiotika* je korisno u cilju pravilnog doziranja leka, kao i sprečavanja njegovih toksičnih efekata, naročito kada su u pitanju vankomicin i aminoglikozidi. Aminoglikozidi imaju sinergističko baktericidno dejstvo sa inhibitorima čelijskog

zida (β -laktamima i glikopeptidima), a i korisni su jer skraćuju vreme trajanja antibiotske terapije.⁸⁻¹⁰

Jedna od glavnih prepreka za baktericidno dejstvo antibiotika je **bakterijska tolerancija na antibiotik**. Tolerantni mikrobi nisu rezistentni na antibiotik, oni su i dalje osetljivi na antibiotik, ali na rastuću inhibicijsku dozu leka. Sporo rastući i uspavani mikrobi pokazuju fenotipsku toleranciju prema većini antibiotika, te zbog toga postoji opravdanost za produžavanjem antibiotske terapije, kako bi se potpuno sterilisale inficirane valvule i drugi materijal.⁸⁻¹⁰

Lečenje IE veštačke valvule (PVE) bi trebalo da traje duže (6 nedelja) od IE nativne valvule (NVE) koje traje od 2 do 6 nedelja. Principi lečenja su slični, osim kod stafilokoknog PVE kada terapijski režim podrazumeva i primenu rifampina. Kada je potrebna zamena nativne valvule veštačkom, tokom trajanja antibiotske terapije, postoperativno se nastavlja antibiotski režim koji je započeo za NVE, a trajanje terapije podrazumeva period od prvog dana efektivne antibiotske terapije a ne od dana hirurije. Nakon operacije, nova puna kura lečenja se preporučuje samo ukoliko su kulture valvula pozitivne, a izbor antibiotika se zasniva na osetljivosti bakterija koje su posledenje izolovane.¹⁰

Praćenje i procena efekta antibiotskog lečenja vrši se svakodnevnim kliničkim pregledom, laboratorijskim ispitivanjima i ponavljanim hemokulturama u prvim danima lečenja.

Eradicacija lečenja se verifikuje hemokulturama 2-8 nedelja nakon završenog antibiotskog lečenja. Kod bolesnika, kod kojih posle lečenja dođe do novog povišenja telesne temperature, bez odlaganja treba ponovo uzeti hemokulture.

Bolesnike sa IE u principu treba lečiti u bolničkim uslovima, u jedinicama intenzivne nege, a po mogućstvu i u centrima koji imaju kardiohirurgiju zbog mogućih iznenadnih komplikacija. Kod bolesnika koji su dobro reagovali na inicijalno lečenje, a koji nemaju povišenu telesnu temperaturu ili komplikacije, može se razmotriti lečenje u kućnim uslovima.

Prognoza IE zavisi od četiri glavna faktora: *karakteristika pacijenata, prisustva kardijalnih i nekardijalnih komplikacija, vrste mikroorganizma i ehokardiografskog nalaza*.^{1,2,3} Neki prediktori lošeg ishoda lečenja kod bolesnika sa IE dati su u Tabeli 1.

Tabela 1. Prediktori lošeg ishoda kod IE

Osobine pacijenata
<ul style="list-style-type: none"> • Starije životno doba • IE veštačke valvule • Insulin zavistan dijabetes • Komorbiditeti (tj. slabost, prethodna kardiovaskularna, bubrežna ili plućna oboljenja)
Prisustvo komplikacija IE
<ul style="list-style-type: none"> • Srčana insuficijencija • Bubrežna insuficijencija • Šlog • Septički šok • Perianularne komplikacije
Mikroorganizmi
<ul style="list-style-type: none"> • S.aureus • Gljivice • Gram-negativni bacili
Ehokardiografski nalazi
<ul style="list-style-type: none"> • Perianularne komplikacije • Značajna regurgitacija levostranih valvula • Niska ejakciona frakcija leve komore • Plućna hipertenzija • Velike vegetacije • Teška disfunkcija proteze • Prevremeno zatvaranje mitralne valvule i drugi znaci povećanog dijastolnog pritiska

Novе preporuke *Evropskog udruženja kardiologa* (2015) za lečenje pacijenata sa IE odnose se na sledeća razmatranja:

- Primena aminoglikozida se više ne preporučuje u stafilokoknom NVE, jer klinički benefit nije dokazan, a postoji povećani rizik od bubrežne toksičnosti. Kada su indikovani, treba ih davati u jednoj dozi da bi se redukovala nefrotoksičnost.¹¹⁻¹²
- Rifampin jedino treba primenjivati kod PVE, i to 3 - 5 dana nakon efektivne antibiotske terapije, jer postoji verovatnoća antagonističkog dejstva sa antibioticima na replikaciju bakterije, a sinergizam je viđen u dejstvu protiv uspavanih mikroba kod PVE.¹³⁻¹⁴
- Daptomicin i fosfomicin se preporučuju u terapiji stafilokoknog IE, a netilmicin u terapiji IE izazvanog oralnim i digestivnim sojevima streptokoka, ali se razmatraju kao alternativna terapija u ovim preporukama jer nisu dostupni u evropskim zemljama. Kada se daje daptomicin, mora se davati u visokim dozama (preko 10 mg/kg TT jednom dnevno), i u kombinaciji sa drugim antibioticima da bi se povećala aktivnost i izbegao razvoj rezistencije.¹⁵⁻¹⁶
- Optimalna empirijska terapija za stafilokokni IE je još uvek predmet debate.¹⁷

Antibiotska terapija IE u zavisnosti od uzročnika

Ukoliko je potrebno, lečenje IE treba započeti odmah. Pre započinjanja antibiotske terapije potrebno je uraditi tri kompleta hemokulture od razmaku od 30 minuta, a empirijski izbor antibiotika će zavisi od nekoliko faktora:

- Da li je pacijent prethodno bio na antibiotskoj terapiji ili ne;
- Da li je infekcija zahvatila nativnu ili veštačku valvulu (i kada je izvršena operacija);
- Poznavanje lokalne epidemiološke situacije;
- Primena kloksacilina/cefazolina je povezana sa nižim mortalitetom u odnosu na druge β -laktame, uključujući amoksicilin/klavulonska kiselina ili ampicilin/sulbaktam i vankomicin za empirijsku terapiju meticilin-senzitivne *Staphylococcus aureus* (MSSA) bakterijemije/endokarditisa. (18,19)

U Tabeli 2 su dati predloženi režimi za početno empirijsko lečenje IE.

Tabela 2. Predloženi režimi za početno empirijsko lečenje IE

Antibiotik	Doziranje	Klasa	Nivo	Komentar
NVE ili PVE (12 meseci nakon hirurgije) stečen u životnoj sredini				
Ampicilin sa (Flu)cloxacilin ili Oxacilin	12 g/dan i.v. u 4-6 doza 12 g/dan i.v. u 4-6 doza	IIa	C	Kod pacijenata sa IE sa negativnim hemokulturama treba konsultovati infektologa
Gentamicin	3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi			
Vankomicin ili Gentamicin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi	IIb	C	Za pacijente koji su alergični na penicilin
Rani PVE (12 meseci od hirurgije) nosocomialni ili ne-nosocomialni udružen sa zdravstvenom negom				
Vanomycin sa Gentamicin i Rifampin	30 mg/kg/dan i.v. dve doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi 900-1200 mg i.v ili per os u 2-3 doze	IIb	C	Rifampin se jedino preporučuje kod PVE i treba ga započeti 3-5 dana nakon terapije Gentamicinom i Vankomicinom*

*Kod NVE druženog sa zdravstvenom negom, neki eksperti preporučuju na početku (kada je prevalenca MRSA 5%) kombinaciju Cloxacilin-a i Vankomicina dok se ne izluje S.aureus.

Antibiotska terapija IE izazvanog oralnim streptokokama i grupom D Streptokoka

Kod sojeva potpuno osjetljivih na penicilin (MIC 0,125 mg/L), očekuje se da izlječenje bude preko 95%. Primenjuje se standardno četvonedeljno lečenje, ili dvonedeljno u kombinaciji sa aminoglikozidima. Kod bolesnika koji su alergični na β -laktame primenjuje se vankomicin. Kao alternativa vancomycinu, može se primeniti teikoplanin u maksimalnoj dozi (6 mg/kgTT/12h tri dana, a zatim 6–10 mg/kgTT na dan). Ovde je potrebna inicijalno visoka doza, jer se lek u visokom procentu vezuje za serumske proteine i polako prodire u vegetacije.²⁰⁻²⁷ Preporučeni režimi kod penicilin-osetljivih streptokoka su dati u Tabeli 3, a kod pacijenata alergičnih na penicilin (sa IE izazvanim oralnim streptokokama ili grupom S.bovis) u Tabeli 4.

Tabela 4. Terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili grupom S.bovis, kod pacijenata alergičnih na penicilin

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Vanko-mycin	30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 doze	4	I	C	6-nedeljna terapija se preporučuje kod PVE
	Pedijatrijske doze: Vankomicin 40 mg/kg/dan i.v. ili u 2-3 podeljene doze				

Tabela 3. Antibotska terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili S.bovis grupom

Antiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Sojevi osjetljiv na penicilin (MIC 0.125 mg/L) oralni ili digestivni streptokoki					
Standardna terapija u trajanju od 4 nedelje					
Penicilin G ili Amoxicilin ili Cefriaxon	12-18 miliona IJ/dan i.v. kontinuirano ili u 4-6 doza	4	I	B	Preferira se za pacijente 65 godina ili za pacijente sa narušenom bubrežnom ili funkcijom VIII kranijalnog nerva
	100-200mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza				
	2g/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi				
	Pedijatrijske doze: Penicilin G 200000 IJ/kgTT i.v./ 4-6 doza Amoksicilin 300 mg/kg/dan i.v./4-6 doza Ceftriakson 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi				
	4	I	B		
	4	I	B		
					Za PVE se preporučuje 6-nedeljni režim
Standardna terapija u trajanju od 2 nedelje					
Penicilin G ili Amoxicilin ili Cefriaxon sa Gentamicin ili Netilmicinom*	12-18 miliona IJ/dan i.v. kontinuirano ili u 4-6 doza	2	I	B	Preporučuje se samo kod NVE pacijenata bez komplikacija sa normalnom bubrežnom funkcijom.
	100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza				
	2g/dan i.v./i.m. u jednoj dozi				
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi				
	4-5 mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi				
Pedijatrijske doze: Penicilin G, Amoxicilin i Cefriaxon Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi ili u 3 podeljene doze					
	2	I	B		
	2	I	B		
	2	I	B		
	2	I	B		

*Netilmicin nije dostupan u svim Evropskim zemljama

Antibiotska terapija IE izazvanog sojevima streptokoka otpornim na penicilin

Sojevi su klasifikovani kao relativno rezistentni (MIC 0,125 - 2,0 mg/L) i potpuno rezistentni sojevi (MIC 2,0 mg/L) a neke preporuke uzimaju MIC preko 0,5 mg/L kao potpunu rezistenciju. U slučaju penicilin-rezistentnih streptokoka, terapija aminoglikozidima mora trajati najmanje 2 nedelje, a kratkotrajni terapijski režimi nisu preporučljivi.²⁰⁻²¹ Za visoko rezistentne sojeve (MIC 4,0 mg/L) lek izbora može biti vancomicin.²⁸⁻³² Preporučeni režimi lečenja sažeti su u Tabeli 5.

Terapija IE izazvanog Streptococcus-om pneumoniae i β-hemolitičkim streptokokom - grupe A,B,C i G

Streptococcus pneumoniae je redak uzročnik IE, i u 30% slučajeva je povezan sa meningitisom. Lečenje IE izazvanog penicilin-osetljivim sojevima (MIC 0.06 mg/L) je slično lečenju IE uzrokovanog oralnim streptokokama (sa izuzećem dvonedeljnog kratkotrajnog režima), što važi i za sojeve koji su delimično (MIC 0,125- 2,0 mg/L) ili potpuno rezistentni na penicilin (MIC 4 mg/L), ukoliko nema meningitisa. Neki autori predlažu visoke doze cefalosporina ili vancomicina (MIC 1 mg/L).³³⁻³⁶

U slučajevima IE sa meningitisom, penicilin ne treba primenjivati jer slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost. Potrebno ga je zameniti ceftriaksonom ili cefotaksimom, samostalno ili u kombinaciji sa vankomicinom.

IE izazvan sojevima A,B,C i G (uključujući i Streptococcus anginosus grupu) je relativno redak, a antibiotsko lečenje je slično onom kod oralnih streptokoka, osim što se kratkoročna terapija ne preporučuje, a gentamicin treba da se daje 2 nedelje. IE izazvan ovim uzročnikom često je udružen sa apscesima i može zahtevati dodatnu hirurgiju.³⁵

Smrtnost IE izazvanog Streptokokom grupe B je veoma visoka, te se zato preporučuje lečenje u kombinaciji sa kardiohirurgijom.

Grupa A streptoka je osetljiva na penicilin, dok druge grupe mogu pokazivati rezistenciju.³³⁻³⁶

Lečenje IE izazvanog nutritivnim varijantama streptokoka

One dovode do IE sa protrahovanim tokom, koji je povezan sa većim stepenom komplikacija i neuspešnim lečenjem. Preporuke za lečenje uljučuju penicilin G, ceftriakson ili vankomicin tokom 6 nedelja, u kombinaciji sa aminoglikozidima tokom prve dve nedelje. (37,38)

Terapija Staphylococcus aureus i koagulaza-negativnog stafilokoknog IE

Stafilococcus aureus je odgovoran za akutni i destruktivni IE, dok koagulaza-negativni sojevi stafilokoka (CoNS) uzrokuju protrahovanu infekciju valvula. Terapijska šema se razlikuje u zavisnosti od toga da li se radi o meticillin-rezistentnom ili meticillin-osetljivom soju, CoNS nativne ili veštačke valvule. Od značaja je podatak da se više ne preporučuje dodatak aminoglikozida kod stafilokoknog IE nativne valvule, zbog velike bubrežne toksičnosti.¹⁷

Tabela 6 rezimira preporuke lečenja stafilokoknog NVE.

Kod IE desnog srca, bez komplikacija, može se primeniti kratkoročna (dvonedeljna) terapija uz oralni antibiotik. Taj režim se ne može primeniti na stafilokokni IE levog srca. Kod osoba sa MSSA IE koji su alergični na penicilin, ukoliko su stabilni preporučuje se penicilin desenzitacija, jer je vankomicin inferioran u odnosu na β-laktame. Ako se β-laktami ne mogu dati, treba dati daptomicin (ako je dostupan) u kombinaciji sa nekim drugim antistafilokoknim antibiotikom. Neki autori kao alternativu preporučuju kombinaciju visokih doza kotrimoksazola sa klindamicinom.³⁹⁻⁴⁴

PVE izazvan S.aureusom, nosi visok rizik od mortaliteta (preko 45%) i često zahteva ranu zamenu valvule. Ostale karakteristike antibiotske terapije ovog IE su: ukupna dužina terapije, produženo dodatno korišćenje aminoglikozida i dodavanje rifampina nakon tri do pet dana efektivne antibiotske terapije, kada više ne postoji bakteriemija. Ovakav način primene podržan je činjenicom da postoji antagonistički efekat pri kombinaciji antibiotika sa rifampinom na replikujuće bakterije, a sinergistički efekat na uspavane mikroorganizme u biofilmovima veštačke valvule. Iako je nizak nivo dokaza, dodavanje rifampina stafilokoknom PVE je standard, iako može biti udružen sa rezistencijom mikroba, hepatotoksičnošću i interakcijama lekova. (39-44) U Tabeli 7 date su preporuke za lečenje stafilokoknog PVE.

Tabela 5. Terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili grupom S.bovis, kod sojeva koji su relativno rezistentni na penicilin (MIC 0.250- 2 mg/L)

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Penicilin G ili	24 miliona IJ/dan i.v. kontinuirano ili podeljeno 4-6 doza	4	I	B	Terapija u trajanju od 6 nedelja se preporučuje kod PVE
Amoxicilin ili	200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza	4	I	B	
Ceftriakson sa	2g/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	4	I	B	
Gentamicin	3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	2	I	B	
Terapija kod pacijenata koji su alergični na β-laktame					
Vankomicin sa	30 mg/kg/dan i.v u dve doze	4	I	C	
Gentamicin	3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	2	I	C	

Tabela 6. Antibiotička terapija stafilokoknog NVE

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Meticilin-osetljivi sojevi					
(Flu)cloksacilin ili Oxacilin	12 g/dan i.v. podijeljeno u 4-6 doza Pedijatrijske doze: 200-300 mg/kg/dan i.v. podijeljeno u 4-6 doza	4-6	I	B	Dodavanje gentamicina se ne preporučuje jer nije dokazan benefit a povećana je bubrežna toksičnost *Za S.aureus
Alternativna terapija* Cotrimoxazol sa Clindamycin	Sulfametoxazol 4800 mg/dan Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. u 4-6 doza) 1800 mg/dan i.v. podijeljeno u 3 doze Pedijatrijske doze: Sulfometoxazol 60 mg/kg/dan Trimetoprim 12 mg/kg/dan (i.v. u 2 doze) Clindamycin 40 mg/kg/dan (i.v. u 3 doze)	1 i.v.+5 per os	IIb	C	
		1	IIb	C	
Pacijenti alergični na penicilin ili meticilin rezistentni stafilokoki					
Vankomicin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze Pedijatrijske doze: 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 podijeljene doze	4-6	I	B	Cefalosporini (cefazolin 6 g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuje za pacijente koji su alergični na penicilin, sa meticilin-osetljivim IE. Daptomicin je superiorniji u odnosu na Vankomicin za MSSA i MRSA bakterijemiju sa vankomicinom MIC1 mg/L
Alternativna terapija* Daptomicin	10 mg/kg/dan i.v. jednom dnevno Pedijatrijske doze: 10 mg/kg/dan i.v. jednom dnevno	4-6	IIa	C	
Alternativna terapija:* Cotrimoxazol sa Clindamycin	Sulfometoksazol 4800 mg/dan Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. podijeljeno u 4-6 doza) 1800 mg/dan i.v. u 3 doze 1	1 i.v. +5 per os	IIb	C	
		IIb	C		

Terapija stafilokoknog IE sojevima rezistentnim na meticilin i vankomicin

Meticilin rezistentni S.aures (MRSA) proizvodi nisko-afinitetni plazma-vezivni protein (PBP/2A), koji daje unakrsnu rezistenciju sa većinom β -laktama, i obično su

rezistentni na više antibiotika. Izbor antibiotika za liječenje teških infekcija izazvanih ovim sojevima su vankomicin ili daptomicin. (16, 45-57)

Vankomicin-intermedijalni S.aureus (VISA) sojevi (MIC 4- 8 mg/L) i hetero-VISA (MIC 2 mg/L), povezani su sa neuspješnim liječenjem.

Tabela 7. Antibiotička terapija PVE uzrokovanog stafilokokama

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	
Meticilin-osetljivi stafilokoki					
(Flu)cloxacilin ili Oxacilin sa Rifampin i Gentamicin	12 g/dan i.v. u 4-6 doza 900-1200 mg i.v. ili per os u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m u 1-2 doze Pedijatrijske doze: Oxacilin i (Flu)cloxacilin kao i za odrasle Rifampin 20 mg/kg/dan i.v. ili per os podijeljen u 3 doze	6	I	B	Na osnovu mišljenja nekih eksperata Rifampin treba početi 3-5 dana nakon terapije Vancomycin-om i Gentamicin-om. Gentamicin se može dati u jednodnevnoj dozi, kako bi se smanjila bubrežna toksičnost.
		2	I	B	
Pacijenti alergični na penicilin i meticilin-rezistentni stafilokoki					
Vankomicin sa Rifampin i Gentamicin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze 900-1200 mg i.v. ili per os u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m u 1-2 doze		I	B	Cefalosporini (cefazolin 6g/dan ili cefotaksim 6g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuju za penicilin-alergične pacijente bez anafilaktičke reakcije sa meticilin-osetljivim IE.
			I	B	
		2	I	B	

Novi lipopeptid- daptomicin je odobren za *S. aureus* bakteriemiju i IE desnog srca, a može se razmatrati njegova upotreba i u IE levog srca. Kohortne studije sa *S. Aureus* i CoNS IE su pokazale da je daptomicin efikasan najmanje koliko i vankomicin, a u dve kohortne studije sa MRSA bakteriemijom sa visokom vankomicin MIC (1mg/l), daptomicin je bio udružen sa boljim ishodom (uključujući i preživljavanje) u odnosu na vankomicin. Treba ga davati u maksimalnim dozama (10mg/kgTT/24h), a sve više se preporučuje njegova kombinacija sa β -laktamima ili fosfomicinom.

Ostale opcije uključuju fosfomicin sa imipenemom, novije β -laktame kao što je ceftarolin, kvinupristin-dalfopristin sa ili bez β -laktama, β -laktame sa oksazolidinima (linezolid), β -laktame sa vankomicinom i visoke doze trimetoprim-sulfometoksazola sa klindamicinom.^{17,48,50,51,52,53,57}

Antibiotska terapija IE izazvana Enterococcus vrstama

IE izazvana Enterococcus vrstama, posledica je pre svega Enterococcus faecalis a ređe Enterococcus faecium ili drugih vrsta. Glavni problemi u lečenju IE izazvanog ovim uzročnicima su sledeći:

- Vrlo su tolerantni na antibiotsku terapiju, pa eradikacija zahteva dugotrajno lečenje (do 6 nedelja), sinergističnim baktericidnim kombinacijama dva inhibitora ćelijskog zida (ampicilin i ceftriakson) ili inhibitora ćelijskog zida sa aminoglikozidima;
- Mogu biti otporni na više lekova uključujući i aminoglikozide, β -laktame i vancomicin.

Potpuno penicilin-osetljivi sojevi (MIC 8 mg/L), tretiraju se penicilinom G ili ampicilinom u kombinaciji sa gentamicinom.^{17,58-64}

U poslednjih par godina ističu se dve novine u terapiji IE izazvanog ovim uzročnicima. Najpre, u par kohortnih studija sa *E. Faecalis* IE se pokazalo, da je kombinacija ampicilina i ceftriaksona efikasna isto kao i kombinacija ampicilina i gentamicina, s tim što je bezbednija zbog nefrotoksičnosti gentamicina.^{17,58-64}

Druga novina je ta da ukupna dnevna doza gentamicina može biti data kao jedna doza, umesto dve ili tri podeljene doze, a trajanje terapije se bezbedno može skratiti sa 4-6 nedelja na 2 nedelje, redukujući nefrotoksičnost na najmanji nivo.¹⁷

Dvojna rezistencija na β -laktame i vancomicin je retka, pa se kod rezistencije na β -laktame može upotrebiti vancomicin i obrnuto.^{17,58-64} Preporuke za lečenje IE uzrokovanog enterokokama date su u Tabeli 8.

Lečenje IE izazvanog gram-negativnim bakterijama

U terapiji IE uzrokovanog gram-negativnim bakterijama, primenjuju se različiti terapijski režimi za HACEK grupu (*Haemophilus parainfluezae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. Influezae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Corynebacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*) i ne-HACEK grupu.

Terapija IE uzrokovanog bakterijama HACEK grupe

Zbog sporog rasta mikroba, standardni MIC testovi se teško interpretiraju. Neki bacili HACEK grupe proizvode β -laktamazu, pa ampicilin više nije opcija prve linije. Oni su osetljivi na ceftriakson, cefalosporine treće generacije i na hinolone.^{65,66}

Standardno lečenje podrazumeva primenu ceftriaksona 2 gr/dan u trajanju od 4 nedelje. Ako ne proizvode β -laktamazu opcija je ampicilin (12gr/dan i.v. podeljen u 4 ili 6 doza) uz gentamicin (3 mg/kgTT na 8 ili 12h), tokom 4 nedelje. Ciprofloksacin je manje pouzdana opcija 400 mg/12h i.v. ili 1000 mg per os.^{65,66}

Antibiotsko lečenje IE izazvanog ne-HACEK gram-negativnim bakterijama

Terapija podrazumeva ranu hirurgiju i dugotrajnu terapiju baktericidnim kombinacijama β -laktama uz

Tabela 8. Antibiotska terapija IE uzrokovanog enterokokus vrstama

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Nivo	Klasa	Komentari
β -laktam i gentamicin osetljivi organizmi					
Amoxicilin* sa Gentamicin	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 3 mg/kg/dan i.v ili i.m 1 doza	4-6	I	B	6-nedeljni režim se preporučuje za pacijente sa simptomima PVE koji traju 3 meseca
	Pedijatrijske doze: Ampicilin 300 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza Gentamicin 3 mg/kgdan i.v. ili i.m. u 3 doze	2-6	I	B	
Ampicilin sa Ceftriaxon	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 4g/dan i.v. ili i.m. u 2 doze	6	I	B	Ova kombinacija je efikasna kod IE izazvanog <i>E. faecalis</i> (sa/bez rezistencije na aminoglikozide), a nije efikasna kod <i>E. faecium</i> IE.
	Pedijatrijske doze: Ampicilin- kao što je navedeno iznad Ceftriaxon 100 mg/kg/12 h i.v. ili i.m.	6	I	B	
Vankomycin sa Gentamicin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	6	I	C	
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatrijske doze: Vankomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze	6	I	C	

aminoglikozide, ponekad sa dodatkom hinolona ili ceftriaksona.⁶⁷

Antimikrobno lečenje IE izazvanog gljivicama

Kao uzročnici preovladavaju Candida i Asprgilus vrste. Lečenje zahteva antifungalnu terapiju (Amfotericin B sa azolom ili bez njega, novi ehinokandin, kaspofungin) i zamenu valvule.^{28,68-70}

Terapija IE sa negativnim hemokulturama

IE sa negativnim hemokulturama se javlja u 2.5-31% svih slučajeva IE i često odlaže dijagnozu i početak lečenja, što se odražava i na prognozu. U poslednje vreme se beleži porast IE koji je uzrokovan mikroorganizmima sa ograničenim rastom pod uobičajenim uslovima, ili koji zahtevaju specijalizovane metode za identifikaciju. Ovi mikroorganizmi su česti kod IE pacijenata sa veštačkom valvulom, pejsmejkerom, venskim linijama, bubrežnom deficijencijom i kod imunodeficientnih stanja.⁷¹⁻⁷⁵ Preporuke za lečenje IE izazvanog ovim mikroorganizmima je prikazano u Tabeli 9.

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija IE

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija (OPAT) se može koristiti da bi se antibiotska terapija učvrstila, kada su kritične komplikacije zbog infekcije pod kontrolom (perivalvularni apscesi, akutna srčana insuficijencija, septička embolizacija, moždani udar). Obično se primenjuje u drugoj fazi antibiotske terapije, nakon dve nedelje sprovedene antibiotske terapije. (76-79) Kriterijumi na osnovu kojih se određuje da li su pacijenti podobni za OPAT su dati u Tabeli 10.

Terapija IE u pojedinim populacijama

Antibiotsko lečenje PVE

Antimikrobna terapija je slična onoj za NVE. Izuzetak je PVE izazvan S.aureus-om koji zahteva produženu

Tabela 10. Kriterijumi koji određuju da je pacijent pogodan za ambulantnu parenteralnu antibiotsku terapiju (OPAT) IE

Faza terapije	Peoporuke za primenu
Kritična faza (0-2 nedelje)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikacije se javljaju za vreme ove faze • Za vreme ove faze se preferira bolničko lečenje • Razmotriti OPAT u slučaju: oralnih stepokoka ili Streptococcus bovis sojeva, IE nativne valvule, ada su pacijenti stabilni, bez komplikacija
Faza nastavka (nakn 2 nedelje)	<ul style="list-style-type: none"> • Razmoriti OPAT ako su pacijenti stabilni • Ne razmšjati o OPAT ako postoji: srčana insuficijencija, zabrinjavajući ehokardiografski nalaz, neurološki znaci ili bubrežno oštećenje
Bitno za OPAT	<ul style="list-style-type: none"> • Edukacija pacijenata i osoblja • Redovno praćenje nakon otpusta (svakodnevno od strane sestara, od strane zaduženog lekara 1-2 puta nedeljno) • Prednost dati programu usmerenom od strane lekara, a ne modelu primanja kućne infuzije

antibiotsku terapiju (posebno aminoglikozidima), kao i čestu upotrebu rifampina.^{17,39-44}

Antibiotsko lečenje IE kod urođenih srčanih mana

IE kod urođenih srčanih mana je redak i češće pogađa desno srce. Ehokardiografska dijagnostika je nekada otežana zbog kompleksne anatomije. Kod pacijenata sa urođenim srčanim manama sa infekcijom i temperaturom uvek treba razmiljati o postojanju IE. Prognoza je bolja nego kod drugih formi IE, sa mortalitetom manjim od 10%. Lečenje IE urođenih srčanih mana prati sve opšte principe lečenja IE, pa samim tim i upotrebu antibiotika.⁸¹⁻⁸⁴

Tabela 9. Preporuke za lečenje IE sa negativnim hemokulturama

Patogen	Preporučena terapija	Ishod terapije
Brucella spp.	Doxycyclin (200mg/24h) plus Cotrimoxazol (960 mg/24h) plus Rifampin (300-600 mg/24h) 3-6 meseci	Terapijski uspeh se definiše kao titar anitela 1:60. Neki autori preporučuju dodavanje gentamicina za prve 3 nedelje.
C.burnetii	Doxycyclin (200 mg/24h) plus Hidroxychloroquin (200-600mg/24h) per os (18 meseci)	Terapijski uspeh se definiše kao titar anti-faze IgG titra 1:200, i IgA i IgM titar 1:50
Bartonella spp.	Doxycyclin 100mg/12h per os 4 nedelje plus Gentamicin(3m/24h) i.v. 2 nedelje	Terapijski uspeh se očekuje u 90%
Legionella spp.	Levofloxacin (500mg /12h) i.v. ili per os 6 nedelja ili Clarithromycin(500mg/12h) i.v. 2 nedelje a zatim per os 4 nedelje plus Rifampin (300-1200 mg/24h)	Optimalna terapija nije definisana.
Mycoplasma spp.	Levofloxacin (500mg/12h) i.v. ili per os 6 meseci	Optimana terapija nije definisana.
T.whipplei	Doxycyclin (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquin (200-600 mg/24h) per os 18 meseci	Optimalno vreme dugotrajne terapije nije poznato.

Antibiotski lečenje IE desnog srca

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. Lečenje uključuje bilo peniciline rezistentne na penicilinazu ili vankomicin. Postoje konzistentni podaci koji pokazuju da je dvonedeljno lečenje dovoljno i da davanje aminoglikozida može biti nepotrebno.⁸⁵⁻⁸⁸

Antibiotsko lečenje IE u trudnoći

IE u trudnoći bi trebalo lečiti na isti način kao i kod drugih pacijenata imajući u vidu fetotoksične efekte antibiotika. Antibiotici koji se mogu upotrebljavati tokom cele trudnoće su *penicilin*, *ampicilin*, *amoksicilin*, *mezlocilin*, *eritromicin* i *cefalosporini*. Svi oni spadaju u grupu B po FDA klasifikaciji. *Vancomycin*, *imipenem*, *rifampicin* i *teikoplanin* spadaju u grupu C, što znači da se rizik ne može isključiti, pa je neophodno pažljivo razmotriti odnos korist-rizik. Siguran rizik po plod tokom cele trudnoće postoji sa lekovima grupe D: *aminoglikozidi*, *hinoloni*, *tetraciklini*. Njihova primena je opravdana jedino u vitalnim indikacijama.^{89,90}

Antibiotsko lečenje IE kod starijih osoba

Gastrointestinalni trakt je čest izvor infekcije kod starijih pacijenata, a grupa D Streptokoka (*S.bovis*), kao i enterokoke su sve češći uzrok IE, pa bi antibiotska terapija trebala da bude usmerena pre svega na ove uzročnike. Neke skorije studije su pokazale da su se negativne hemokulture nalazile kod 16.7% starijih pacijenata sa IE.⁹¹⁻⁹³

Na osnovu svega iznetog zaključuje se da se uspešna terapija subakutnog infektivnog endokarditisa oslanja na uništavanje bakterija baktericidnim antibioticima, a hirurgija doprinosi izlečenju uklanjanjem inficiranog materijala i drenažom apscesa. Odbrana domaćina je u ovom slučaju od male pomoći.

Literatura

- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75–81
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75
- San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007; 120:369 e1–e7
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88: 53–60
- Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 849–857
- Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 274–281
- Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407–416
- 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
- 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
- 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
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713–721
- Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;127:1810–1817
- Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4172–4177
- Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 606–610
- Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;53:158–163
- Miro JM, Entenza JM, del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4511–4515
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart J* 2015; 36: 3075–3123
- 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
- Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamicin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levinson ME, et al. 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
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. 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 the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30: 2369–2413
- Francioli P, Ruch W, Stamboulian 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
- 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
24. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. 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
 25. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938–944
 26. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507–521
 27. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449–452
 28. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269–289
 29. 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
 30. 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
 31. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;105: 234–239
 32. Shelburne SA III, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54:e99–e101
 33. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, et al. 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
 34. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377–382
 35. 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
 36. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576–1584
 37. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;20:67–74
 38. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56–58
 39. 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
 40. Cosgrove SE, Vigilani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–721
 41. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamicin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210
 42. Anguera I, del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005;91:e10
 43. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. 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
 44. 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
 45. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755–771
 46. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009;200:1355–1366
 47. 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
 48. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–665
 49. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):S28–S33
 50. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54:51–58
 51. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration .1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:1562–1569
 52. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:202–210
 53. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. 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
 54. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395–401
 55. 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
 56. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2921–2926
 57. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;53:158–163
 58. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1140–1147
 59. 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
60. Gavaldà J, Len O, Miro JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574–579
 61. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261–1268
 62. Pericas JM, Cervera C, del Río A, Moreno A, García de la María C, Almela M, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1075–O1083
 63. Olaison L, Schädewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–166.
 64. Miro JM, Pericas JM, del Río A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation* 2013;127:1763–1766
 65. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33
 66. Patruel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118
 67. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–835
 68. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:290–294
 69. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:237–249
 70. 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
 71. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162–173
 72. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect* 2015;45:1–8
 73. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–207
 74. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;70:1501–1506
 75. 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
 76. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651–1672
 77. 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
 78. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:587–592
 79. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1650–1654
 80. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258–262
 81. 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
 82. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490–1495
 83. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166–173
 84. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:114–118
 85. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31: 2905–2910
 86. Martín-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, et al. 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
 87. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolós J, Gatell JM, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910–923
 88. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, González-Alujas T, et al. 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
 89. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358–366
 90. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Ferreira JM, et al. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). *European Heart J* 2011; 32: 3147–3197
 91. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871–875
 92. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, et al. 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
 93. Pérez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245–249

Abstract

Antibiotics are the basis of treatment of bacterial endocarditis. Until the discovery and use of antibiotics, the mortality from this disease was 100%. The use of antibiotics has reduced mortality to below 30%. Antibiotic therapy eradicates all microbes from vegetation. The antibiotic in therapy of infective endocarditis has to be bactericidal agent, in accordance with the antibiogram, applied to a maximum dose that penetrates the vegetation, and has to be applied long enough. In critically ill patients antibiotic therapy should be started immediately after taking blood cultures, but in stable patients it is better to wait for blood culture results and antibiogram. These patients should be treated in intensive care units and should be under constant observation. In patients who respond well to initial treatment, if they are not febrile and have no complications, the possibility of continuing treatment at home should be considered. Eradication of the microorganisms is verified by blood cultures, 2–8 weeks after completion of antibiotic treatment.