



2015 ESC preporuke za lečenje infektivnog endokarditisa

Radna grupa za lečenje infektivnog endokarditisa Evropskog udruženja kardiologa (ESC)
Prihvaćene od strane Evropske asocijacije za kardio-torakalnu hirurgiju (EACTS) i Evropske asocijacije nuklearne medicine (EANM)

Autori/članovi radne grupe: Gilbert Habib (Chairperson) (France), Patrizio Lancellotti* (co-Chairperson) (Belgium), Manuel J. Antunes (Portugal), Maria Grazia Bongioni (Italy), Jean-Paul Casalta (France), Francesco Del Zotti (Italy), Raluca Dulgheru (Belgium), Gebrine El Khoury (Belgium), Paola Anna Erba^a (Italy), Bernard Jung (France), Jose M. Miro^b (Spain), Barbara J. Mulder (The Netherlands), Edyta Plonska-Gosci-niak (Poland), Susanna Price (UK), Jolien Roos-Hesselink (The Netherlands), Ulrika Snygg-Martin (Sweden), Franck Thuny (France), Pilar Tornos Mas (Spain), Isidre Vilacosta (Spain), and Jose Luis Zamorano (Spain)*

Document Reviewers: Çetin Erol (CPG Review Coordinator) (Turkey), Petros Nihoyannopoulos (CPG Review Coordinator) (UK), Victor Aboyans (France), Stefan Agewall (Norway), George Athanassopoulos (Greece), Saide Aytakin (Turkey), Werner Benzer (Austria), He'ctor Bueno (Spain), Lidewij Broekhuizen (The Netherlands), Scipione Carerj (Italy), Bernard Cosyns (Belgium), Julie De Backer (Belgium), Michele De Bonis (Italy), Konstantinos Dimopoulos (UK), Erwan Donal (France), Heinz Drexel (Austria), Frank Arnold Flachskampf (Sweden), Roger Hall (UK), Sigrun Halvorsen (Norway), Bruno Hoen^b (France), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Patrizio Lancellotti, University of Lie'ge Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Lie'ge, Belgium – GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo (RA), Italy, Tel: +3243667196, Fax: +3243667194, Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies document reviewers: listed in the Appendix

ESC entities having participated in the development of this document:

ESC Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

ESC Councils: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

ESC Working Groups: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

Disclaimer. The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy and/or ambiguity between the ESC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies; however, the ESC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology 2015. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

ESC Guidelines

Mitja Lainscak (Slovenia), Adelino F. Leite-Moreira (Portugal), Gregory Y.H. Lip (UK), Carlos A. Mestres^c (Spain/United Arab Emirates), Massimo F. Piepoli (Italy), Prakash P. Punjabi (UK), Claudio Rapezzi (Italy), Raphael Rosenhek (Austria), Kaat Siebens (Belgium), Juan Tamargo (Spain), and David M. Walker (UK)

The disclosure forms of all experts involved in the development of these guidelines are available on the ESC website <http://www.escardio.org/guidelines>.

^aRepresenting the European Association of Nuclear Medicine (EANM); ^bRepresenting the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); and ^cRepresenting the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

Online publish-ahead-of-print 29 August 2015

Prevod pripremili: dr Obrad Đurić, dr Dragana Malović, dr Mirjana Stanić, dr Anđelko Hladiš, Vojnomedicinska akademija, Beograd

SADRŽAJ

Skraćenice i akronimi

1. Uvod

2. Opravdanost pisanja preporuka/značaj problema

3. Prevencija

3.1 Obrazloženje

3.2 Rizična populacija

3.3 Rizične situacije i procedure

3.3.1 Stomatološke intervencije

3.3.2 Druge rizične intervencije

3.4 Profilaksa za stomatološke intervencije

3.5 Profilaksa za ne-stomatološke intervencije

3.5.1 Intervencije vezane za respiratorni trakt

3.5.2 Gastrointestinalne i genitourinarne procedure

3.5.3 Dermatološke i mišićnoskeletne intervencije

3.5.4. Pirsing i tetoviranje

3.5.5 Intervencije na srcu ili krvnim sudovima

3.5.6 Infektivni endokarditis povezan sa zdravstvenom negom

4. „Tim za endokarditis“

5. Dijagnoza infektivnog endokarditisa

5.1 Klinička slika

5.2 Laboratorijski nalazi

5.3 Vizualizacijske metode

5.3.1 Ehokardiografija

5.3.2 Multislasna kompjuterizovana tomografija

5.3.3 Magnetna rezonanca

5.3.4 Snimanje metodama nuklearne medicine

5.4 Mikrobiološka dijagnostika

5.4.1 Hemokultura-pozitivni infektivni endokarditis

5.4.2 Hemokultura-negativni infektivni endokarditis

5.4.3 Histološka dijagnostika infektivnog endokarditisa

5.4.4 Predloženi algoritam mikrobiološke dijagnostike kod sumnje na infektivni endokarditis

5.5 Dijagnostički kriterijumi

6. Prognostička procena na prijemu

7. Antimikrobna terapija: načela i metode

7.1 Opšti principi

7.2 Penicilin-senzitivne oralne streptokoke i *Streptococcus bovis* grupa

7.3 Penicilin-rezistentne oralne streptokoke i *Streptococcus bovis* grupa

7.4 *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičke streptokoke (grupe A, B, C i G)

7.5 *Granulicatella* i *Abiotrophia* (ranije poznate kao nutritivna varijanta streptokoka)

7.6 *Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativne stafilokoke

7.7 Meticilin-rezistentne i vankomicin-rezistentne stafilokoke

7.8 *Enterococcus* spp.

7.9 Gram-negativne bakterije

7.9.1 HACEK-povezane vrste

7.9.2 Ne-HACEK vrste

7.10 Hemokultura-negativni infektivni endokarditis

7.11 Gljivice

7.12 Empirijska terapija

7.13 Parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa ambulantnih pacijenata

8. Glavne komplikacije infektivnog endokarditisa levostranih ventila i lečenje

8.1 Srčana slabost

8.1.1 Srčana slabost u sklopu infektivnog endokarditisa

8.1.2 Indikacije i izbor trenutka za hirurgiju u srčanoj slabosti u sklopu infektivnog endokarditisa

8.2 Nekompatibilna infekcija

8.2.1 Perzistirajuća infekcija

8.2.2 Perivalvularno širenje u infektivnom endokarditisu

8.2.3 Indikacije i izbor trenutka za hirurgiju kod prisustva nekontrolisane infekcije u sklopu infektivnog endokarditisa

8.2.3.1 Perzistentna infekcija

8.2.3.2 Znaci lokalno nekontrolisane infekcije

8.2.3.3 Infekcija mikroorganizmima sa malom verovatnoćom stavljanja pod kontrolu putem antimikrobne terapije

8.3 Prevencija sistemske embolizacije

8.3.1 Embolijski događaji u infektivnom endokarditisu

8.3.2 Predviđanje rizika od embolizacija

8.3. Indikacije i izbor trenutka za hirurgiju radi prevencije embolizma u infektivnom endokarditisu

9. Ostale komplikacije infektivnog endokarditisa

9.1 Neurološke komplikacije

9.2 Infektivne aneurizme

9.3 Komplikacije koje zahvataju slezinu

9.4 Miokarditis i perikarditis

9.5 Aritmije i poremećaji sprovođenja

9.6 Mišićnoskeletne komplikacije

9.7 Akutna bubrežna slabost

10. Hirurško lečenje: načela i metode

10.1 Procena operativnog rizika

10.2 Preoperativna priprema i postoperativno lečenje

10.2.1 Koronarografija

10.2.2 Vansrčane infekcije

10.2.3 Intraoperativna ehokardiografija

10.3 Hirurški pristup i tehnike

10.4 Postoperativne komplikacije

11. Ishod nakon otpusta: praćenje i dugoročna prognoza

11.1 Recidivi: relapsi i reinfekcije

11.2 Kratkoročno praćenje

11.3 Dugoročna prognoza

12. Postupci u specifičnim situacijama

12.1 Endokarditis veštačkih ventila

12.1.1 Definicija i patofiziologija

12.1.2 Dijagnoza

12.1.2 Prognoza i lečenje

12.2 Infektivni endokarditis srčanih implantabilnih elektronskih uređaja

12.2.1 Uvod

12.2.2 Definicija infekcije implantabilnih srčanih uređaja

12.2.3 Patofiziologija

12.2.4 Faktori rizika

12.2.5 Mikrobiologija

12.2.6 Dijagnoza

12.2.7 Lečenje

12.2.8 Antimikrobna terapije

12.2.9 Potpuno uklanjanje implantabilnih uređaja i elektroda

12.2.10 Reimplantacija

12.2.11 Profilaksa

12.3 Infektivni endokarditis u jedinicama intenzivne nege

12.3.1 Uzročnici

12.3.2 Dijagnoza

12.3.3 Lečenje

12.4 Infektivni endokarditis desnog srca

12.4.1 Dijagnoza i komplikacije

12.4.2 Prognoza i lečenje

12.4.2.1 Antimikrobna terapija

12.4.2.2 Hirurgija

12.5 Infektivni endokarditis u urođenim srčanim bolestima

12.6 Infektivni endokarditis u trudnoći

12.7 Antitrombotska terapija u infektivnom endokarditisu

12.8 Ne-bakterijski trombotski endokarditis i endokarditis povezan sa kancerima

12.8.1 Ne-bakterijski trombotski endokarditis

12.8.2 Infektivni endokarditis povezan sa kancerima

13. Glavne poruke iz preporuka

14. Dodatak

15. Reference

SKRAĆENICE I AKRONIMI

3D	trodimenzionalno
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije
b.i.d.	bis in die (dva puta dnevno)
HKNIE	hemokultura-negativan infektivni endokarditis
CDRIE	infektivni endokarditis povezan sa implantiranim srčanim uređajima
CHD	urođene srčane mane
CIED	srčani implantabilni elektronski uređaj
CoNS	koagulaza-negativan stafilokok
CPG	komitet za izradu vodiča za praksu
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjuterizovana tomografija
E.	Enterokok
ESC	Evropsko kardiološko društvo
ESR	sedimentacija eritrocita
EuroSCORE	Evropski sistem za procenu rizika srčanih operacija
FDG	fluorodezoksiglukoza
SS	srčana slabost
HIV	virus humane imunodeficijencije
HLAR	rezistencija na aminoglikozide visokog nivoa
i.m.	intramuskularno
i.v.	intravenski
ICE	International Collaboration on Endocarditis

ICU	jedinica intenzivne nege
ID	infektivna bolest
IE	infektivni endokarditis
Ig	imunoglobulin
IVDA	intravenski zavisnik od narkotika
MIC	minimalna inhibitorna koncentracija
MR	magnetna rezonanca
MRI	snimanje magnetnom rezonancom
MRSA	meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus Aureus</i>
MSSA	meticilin-senzitivni <i>Staphylococcus Aureus</i>
NBTE	nebakterijski trombotski endokarditis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVE	endokarditis nativnih valvula
OPAT	parenteralna antibiotska terapija ambulantnih pacijenata
PBP	penicilin vezujući protein
PCR	polimerazna lančana reakcija
PET	pozitronska emisiona tomografija
PVE	endokarditis veštačkih valvula
SOFA	skor procene insuficijencije organa u sepsi
SPECT	emisiona kompjuterska tomografija pojedinačnim fotonima
TOE	transezofagealna ehokardiografija
TTE	transtorakalna ehokardiografija
WBC	leukociti

1. Predgovor

Vodiči sumiraju i vrše procenu svih trenutno dostupnih dokaza o određenoj oblasti sa ciljem da pomognu lekarima u odabiru najboljeg načina lečenja za svakog pacijenta pojedinačno, uzimajući u obzir uticaj na prognozu kao i odnos između rizika i koristi određene dijagnostičke ili terapijske procedure. Vodiči nisu zamena, ali su komplementarni knjigama i pokrivaju sve teme iz kardiologije u ESC priručnicima. Vodiči i preporuke treba da pomognu lekarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačnu odluku za svakog pacijenta individualno treba da donese odgovorni lekar(i).

Veliki broj vodiča razmatran je poslednjih godina od strane Evropskog društva kardiologa (ESC), kao i drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu, ustanovljeni su kvalitativni kriterijumi za razvoj vodiča u cilju da sve odluke budu dostupne korisnicima. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na ESC sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-&-education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). ESC vodiči predstavljaju zvanično mišljenje ESC o datim temama i redovno se osavremenjuju. Članovi radne grupe su provereni profesionalci koji se ozbiljno bave ovom patologijom. Izabrani eksperti iz određene oblasti publikuju revijalni prikaz objavljenih dokaza za dijagnostiku, lečenje i/ili prevenciju datih stanja prema ESC propozicijama za izradu praktičnih vodiča. Pravi se kritična procena dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući odnos rizika i koristi. Tamo gde postoje podaci, uključena je i procena očekivanih zdravstvenih rezultata za veću populaciju. Nivo dokaza i jačina preporuka za određenu opciju lečenja su procenjeni i gradirani prema postojećim definisanim skalama kao što je prikazano u tabelama 1 i 2.

Stručnjaci koji su učestvovali u pisanju i revidiranju preporuka su zvanično potvrdili sve o realnim ali i mogućim konfliktima interesa. Ova dokumenta se nalaze u arhivi na zvaničnom sajtu ESC. Svaka promena u odnosu na konflikt interesa koja se pojavljuje tokom perioda pisanja preporuka mora se notirati i obnoviti. Naučni odbor je u potpunosti finansiran od strane ESC bez učešća zdravstvene industrije.

Komitet za praktične preporuke CPG u okviru ESC je bio koordinator i supervizor pripreme novih preporuka koje su predložile ekspertske grupe i konsultativni odbori. Komitet je takođe odgovoran za sprovođenje (usvajanje) preporuka. CPG i spoljni saradnici, eksperti, su detaljno revidirali ESC preporuke. Posle adekvatne revizije preporuke su odobrene od strane eksperata i članova naučnog odbora. Finalni dokument je odobren za štampu u *European Heart Journal*.

Cilj obnovljenih preporuka nije bio samo integracija najnovijih istraživanja, nego i stvaranje planova za edukaciju i implementaciju preporučenih programa. Za implementaciju preporuka su pripremljene skraćene (džepne) verzije preporuka, jezgroviti slajdovi, priručnici sa ključnim porukama iz preporuka i elektronske verzije za digitalne aplikacije (pametni telefoni). Ove verzije su skraćene tako da, ukoliko je potrebno, pojedinac se može nadovezati na celovitu tekstualnu verziju koja je slobodno dostupna na ESC sajtu. Nacionalna ESC društva su ohrabrena da prihvate, prevode i implementiraju sve ESC preporuke. Implementacioni programi su potrebni zato što je dokazano da se na ishod bolesti može povoljno uticati primenom kliničkih preporuka.

Ispitivanja i registri su neophodni da bi se potvrdilo da je svakodnevna praksa usklađena sa preporukama u vodičima, te je tako ispunjen krug između kliničkog istra-

živanja, pisanja i širenja preporuka i njihove implementacije u kliničku praksu.

Zdravstveni profesionalci se ohrabruju da pri donošenju kliničkih odluka uzmu u razmatranje ESC vodiče, kao i pri određivanju preventivne, dijagnostičke i terapijske strategije. Ipak, ESC vodiči ne mogu zaobići individualnu odgovornost zdravstvenih profesionalaca da donose precizne i tačne odluke vezane za zdravstveno stanje pacijenta. Takođe, odgovornost je zdravstvenog radnika da proveri pravila i propise koji se odnose na lekove i uređaje u trenutku njihovog propisivanja.

Tabela 1. Klase preporuka

Klase preporuka	Definicija	Izražava se kao
klasa I	dokazano/zajednički stav je da lečenje ili procedura delotvorna, korisna i efikasna	Preporučuje se/indikovano je
klasa II	postoje protivrečni dokazi/različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti tretmana ili procedure	
klasa IIa	najveći broj dokaza/stavova govori u prilog korisnosti/efikasnosti	Treba razmotriti
klasa IIb	korisnost/efikasnost je slabije utemeljena dokazima/mišljenjem	Može se razmotriti
klasa III	dokazano/zajednički stav je da lečenje ili procedura nije delotvorna, korisna i efikasna, da u nekim slučajevima može biti štetna	Ne preporučuje se

Tabela 2. Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

2. Opravdanost pisanja preporuka/ značaj problema

Infektivni endokarditis (IE) je smrtonosna bolest.^{1,2} Uprkos napretku u lečenju, IE je i dalje povezan sa visokim mortalitetom i teškim komplikacijama. Sve do nedavno vodiči za IE bili su uglavnom bazirani na mišljenju eksperata zbog niske incidence bolesti, odsustva randomizovanih studija i ograničenog broja meta-analiza.³⁻⁷

ESC vodič iz 2009. godine o prevenciji, dijagnozi i lečenju IE⁸ uveo je više inovativnih koncepata, uključujući i ograničavanje antibiotske prakse samo za pacijente sa najvećim rizikom, fokusiranje na IE povezan sa zdravstvenom zaštitom i utvrđivanje optimalnog vremena za hi-

rurgiju. Ipak, više razloga opravdava odluku ESC da se osavremene prethodni vodiči: publikacija novih, velikih studija o IE, uključivši i prvu randomizovanu studiju u vezi hirurškog lečenja;⁹ značajan napredak vizualizacionih metoda¹⁰, posebno u oblasti nuklearne medicine, kao i neslaganja između prethodnih vodiča.⁵⁻⁸ Zatim, potreba za saradnjom više stručnjaka kao što su lekari primarne zdravstvene zaštite, kardiolozi, hirurzi, mikrobiolozi, specijalisti infektivne medicine, a često i drugi stručnjaci koji čine „Tim za endokarditis“, bila je nedavno naglašena^{11,12} i biće razvijena u novim vodičima.

Glavni cilj aktuelne radne grupe bio je pružanje jasnih i jednostavnih preporuka i pomoć zdravstvenim radnicima u donošenju kliničkih odluka. Ove preporuke dobijene su konsenzusom stručnjaka nakon temeljnog pregleda dostupne literature. Korišćeno je bodovanje zasnovano na dokazima, bazirano na klasifikaciji snage preporuka i nivou dokaza.

3. Prevencija

3.1 Obrazloženje

Principi antibiotske profilakse IE razvijeni su na osnovu opservacionih studija i animalnih modela sa ciljem da preveniraju vezivanje bakterija za endokard nakon tranzitorne bakterijemije koja prati invazivne procedure. Ovakav koncept doveo je do preporuka za primenom antibiotske profilakse kod velikog broja pacijenata sa predisponirajućim srčanim oboljenjem koji se podvrgavaju širokom spektru procedura¹³.

Ograničenje indikacija za primenu antibiotske profilakse inicirano je 2002. godine usled promene patofiziološkog koncepta, kao i analize rizika i koristi, na sledeći način:¹⁴

- Kod pacijenata sa lošom oralnom higijenom svakodnevne aktivnosti poput pranja zuba, korišćenja zubnog konca i žvakanja često dovode do bakterijemije niskog stepena¹⁵. Odgovornost bakterijemije niskog stepena dokazana je na animalnim modelima¹⁶. Zato, rizik od IE može više biti povezan sa kumulativnom bakterijemijom niskog stepena tokom svakodневnih aktivnosti, nego sa sporadičnom bakterijemijom visokog stepena nastaloj nakon stomatološke intervencije.

- Većina studija parova (case-control) nije izvestila o povezanosti između invazivnih stomatoloških intervencija i pojave IE¹⁷⁻¹⁹.

- Procenjeni rizik od IE nakon stomatološke intervencije je veoma mali. Zato se antibiotskom profilaksom može izbeći samo mali broj slučajeva IE, 1 slučaj IE na 150 000 stomatoloških intervencija sa antibioticima u odnosu na 1 na 46 000 za intervencije bez antibiotika²⁰.

- Upotreba antibiotika nosi sa sobom mali rizik od anafilakse, ali on može biti značajan u slučaju rasprostranjene primene. Ipak, rizik od letalne anafilakse je veoma mali pri oralnoj primeni amoksicilina²¹.

- Rasprostranjena primena antibiotika može imati za posledicu porast otpornosti mikroorganizama¹³.

- Efikasnost antibiotske profilakse bakterijemije i pojave IE dokazana je samo na animalnim modelima. Efekat na bakterijemiju kod ljudi je kontroverzan¹⁵.

• Nema prospektivne randomizovane kontrolisane studije koja istražuje efikasnost antibiotske profilakse IE i malo je verovatno da će takvo istraživanje biti sprovedeno uzimajući u obzir broj potrebnih subjekata²².

Ovi zaključci su postupno razmatrani u većini vodiča, uključivši i ESC vodič iz 2009. godine,^{5,8,23-26} i doveli su do ograničenja antibiotske profilakse na najrizičnije pacijente (pacijente sa najvišom incidencom IE i/ili najvećim rizikom neželjenog ishoda zbog IE).

NICE preporuke iz 2008. godine otišle su korak dalje i savetovale izbegavanje bilo kakve antibiotske profilakse za stomatološke i ne-stomatološke intervencije bez obzira na rizik po pacijenta²⁷. Autori su zaključili da nema koristi od antibiotske profilakse i da je neisplativa. Ovi zaključci su stavljeni na probu jer je procena rizika od IE zasnovana niskom nivou dokaza usled višestruke ekstrapolacije.²⁸⁻²⁹

Četiri epidemiološke studije analizirale su incidencu IE nakon ograničenja indikacija za antibiotsku profilaksu. Analizom dijagnoza pri otpustu iz bolnica u periodu između 2000.-2010. godine u Velikoj Britaniji, a nakon publikovanja NICE vodiča 2008. godine, nije pokazan porast streptokoknog IE³⁰. Ograničenje antibiotske profilakse ogledalo se u 78% smanjenju propisanih antibiotika pre stomatoloških intervencija. Međutim, i preostali procenat je izazivao zabrinutost zbog perzistentne upotrebe antibiotske profilakse. Istraživanje sprovedeno 2012. godine u Velikoj Britaniji pokazalo je da većina kardiologa i kardiohirurga veruje da je antibiotska profilaksa neophodna kod pacijenata sa veštačkim valvulama ili nakon IE.³¹ Nedavno, analiza podataka iz Velike Britanije prikupljenih između 2000. i 2013. godine pokazala je značajan porast incidence IE i u grupi visokorizičnih i nisko-rizičnih pacijenata počevši od 2008. godine.³² Ipak, ovu vremensku povezanost ne treba tumačiti kao direktnu posledicu NICE vodiča. Na ove nalaze može uticati niz promenljivih faktora, posebno promena broja pacijenata sa rizikom za hospitalizaciju i IE povezan sa zdravstvenim uslugama. Štaviše, mikrobiološki podaci nisu bili dostupni. Zato, ne možemo znati da li je taj porast povezan sa vrstom mikroorganizama pokrivenih antibiotskom profilaksom.

Ponovljeno jednogodišnje prospektivno populaciono istraživanje nije pokazalo porast incidence IE, posebno streptokoknog IE u periodu od 1999. do 2008. godine, dok je antibiotska profilaksa ograničena za bolest nativnih valvula od 2002. godine.³³

Dve američke studije nisu utvrdile negativan uticaj odustajanja od antibiotske profilakse kod bolesti nativnih valvula u AHA vodiču iz 2007. godine.³⁶ Skorašnja analiza administrativne baze podataka pokazala je porast incidence hospitalizacija zbog IE između 2000. i 2011. godine, ali bez značajne promene nakon izmene Američkih vodiča iz 2007. godine.³⁶ Nije ispitivano da li je podatak u vezi sa oralnim streptokokama i da li su uključeni srednje i visoko-rizični pacijenti.

Sadašnji vodiči zadržali su princip antibiotske profilakse kod pacijenata sa visokim rizikom iz sledećih razloga:

- I dalje postoje nejasnoće u vezi procene rizika od IE, što ima značajnu ulogu u objašnjenju NICE vodiča
- Goru prognozu IE kod pacijenata sa visokim rizikom, posebno onih sa IE veštačkih valvula

• Činjenice da je visoko-rizičnih pacijenata značajno manje u odnosu na pacijente sa srednjim rizikom, čime se smanjuje potencijalna šteta nastala neželjenim dejstvom antibiotika u profilaksi.

3.2 Rizična populacija

Pacijenti sa najvećim rizikom mogu se razvrstati u tri kategorije (tabela 3):

1. Pacijenti sa veštačkim valvulama ili veštačkim materijalima korišćenim za rekonstrukciju valvule: ovi pacijenti imaju najveći rizik za IE, najviši mortalitet od IE i češće razvijaju komplikacije u odnosu na obolele sa nativnim valvulama i istim patogenom.³⁷ Ovo se odnosi i na transkateterski implantirane proteze i homografove.

2. Pacijenti koji su preboleli IE: takođe, imaju veći rizik od novog IE, viši mortalitet i veću incidencu komplikacija u poređenju sa pacijentima sa prvom epizodom IE.³⁸

3. Pacijenti sa nelečenim urođenim srčanim manama (CHD) i oni sa CHD i postoperativnim palijativnim šantovima, konduktima ili drugim veštačkim materijalima.^{39,40} Nakon hirurške rekonstrukcije bez zaostalih defekata Radna grupa preporučuje profilaksu tokom prvih 6 meseci nakon procedure do endotelizacije veštačkog materijala.

Tabela 3. Srčane bolesti sa najvećim rizikom od IE za koje treba razmotriti profilaksu pri izvođenju visokorizičnih procedura

Preporuke	klasa ^a	nivo ^b
Antibiotsku profilaksu treba razmotriti za pacijente sa najvećim rizikom za IE: 1. Pacijenti sa veštačkim valvulama uključujući i transkateterske valvule, ili oni kod kojih je bilo koji veštački materijal za rekonstrukciju valvula. 2. Pacijenti sa prethodnom epizodom IE 3. Pacijenti sa CHD: a) Bilo koja cijanogena CHD b) Bilo koja CHD rekonstruisana veštačkim materijalom putem hirurgije ili perkutanim tehnikama, do 6 meseci nakon procedure ili doživotno u slučaju zaostatka rezidualnog šanta ili regurgitacije	IIa	C
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za druge valvularne bolesti ili CHD	III	C

CHD = urođene srčane mane, IE = infektivni endokarditis

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza

Iako vodiči AHA/ACC preporučuju profilaksu za pacijente sa transplantiranim srcem ako razviju valvulopatiju, to nije podržano snažnim dokazima^{5,25,41} i nije preporučeno od strane ESC radne grupe.

Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za pacijente sa intermedijarnim rizikom za IE, odnosno za bilo koji drugi oblik bolesti nativnih valvula (uključujući i najčešća stanja: bikuspidnu aortnu valvulu, prolaps mitralne valvule i kalcifikovanu aortnu stenozu). Uprkos tome, i in-

termedijarni i visoko-rizični pacijenti treba da dobiju savet o oralnoj i higijeni kože¹³ (tabela 4). Ove mere opšte higijene primenjuju se kod pacijenata i zdravstvenih radnika, a odnose se i na opštu populaciju, jer IE se javlja i bez poznatog srčanog oboljenja.

Tabela 4. Nespecifične mere prevencije za pacijente sa visokim i intermedijarnim rizikom

Ove mere primeniti na opštu populaciju, a pojačati kod pacijenata sa visokim rizikom
• Stroga oralna i higijena kože. Stomatološke kontrole dva puta godišnje kod visoko-rizičnih, a godišnje kod ostalih.
• Dezinfekcija rana
• Eradikacija ili smanjenje hroničnog kliconoštva: koža, urin
• Antibiotско lečenje svake bakterijske fokalne infekcije
• Bez samolečenja antibioticima
• Mere stroge kontrole infekcije za svaku rizičnu proceduru
• Odgovarati pacijenta od pirsinga i tetovaža
• Ograničiti upotrebu infuzionih katetera i invazivnih procedura kada je moguće. Favorizovati periferne u odnosu na centralne katetere, menjati periferne katetere svaka 3-4 dana. Sprovoditi striktnu zaštitu linija centralnih i perifernih kanila.

3.3 Rizične situacije i procedure

3.3.1 Stomatološke intervencije

Rizične intervencije uključuju manipulaciju gingivalnim i periapikalnim regionom zuba ili cepanje oralne sluznice (uključujući i uklanjanje plaka i procedure sa kanalom korena zuba) (tabela 5).^{15, 20} Upotreba zubnih implantata zabrinjava zbog potencijalnog rizika vezanog za strani materijal na mestu kontakta bukalne šupljine i krvi. Malo podataka je dostupno.⁴² Mišljenje radne grupe je da nema dokaza koji bi kontraindikovali implantate kod svih pacijenata sa rizikom. Indikacije treba razmatrati od slučaja do slučaja. Pacijent treba da bude informisan o nejasnoćama i o potrebi čestih kontrola.

3.3.2 Druge rizične procedure

Nema ubedljivih dokaza da bakterijemija nastala nakon intervencija na respiratornom, gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu, uključujući vaginalni i porođaj carskim rezom uzrokuje IE (tabela 5).

3.4 Profilaksa za stomatološke intervencije

Antibiotsku profilaksu treba uzeti u obzir samo kod pacijenata sa najvišim rizikom za endokarditis, kao što je opisano u Tabeli 3, koji se podvrgavaju rizičnim stomatološkim intervencijama pobrojanim u Tabeli 5 i ne preporučuje se u drugim situacijama. Glavna meta antibiotske profilakse kod ovih pacijenata su oralne streptokoke. Tabela 6 sažima glavne načine antibiotske profilakse pre stomatološke intervencije. Fluorohinoloni i glikopeptidi se ne preporučuju zbog nejasne efikasnosti i potencijalnog indukovanja rezistencije.

Tabela 5. Preporuke za profilaksu infektivnog endokarditisa kod pacijenata sa visokim rizikom u odnosu na vrstu rizične procedure

Preporuke	klasa ^a	nivo ^b
A. Stomatološke procedure		
• Antibiotsku profilaksu treba razmatrati samo za stomatološke intervencije koje zahtevaju manipulaciju gingivalnim ili periapikalnim regionom zuba ili kod cepanja oralne sluznice	Ila	C
• Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za injekciju lokalnog anestetika u neinficirano tkivo, lečenje površinskog karijesa, uklanjanje šavova, snimanje 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 na respiratornom traktu^c		
• Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za procedure na respiratornom traktu uključujući bronhoskopiju, laringoskopiju, tansnazalnu i endotrahealnu intubaciju	III	C
C. Gastrointestinalne, urogenitalne procedure i TOE^c		
• Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za gastroskopiju, kolonoskopiju, cistoskopiju, vaginalni ili porođaj carskim rezom i TOE	III	C
D. Intervencije na koži i mekom tkivu^c		
• Antibiotska profilaksa se ne preporučuje	III	C

TOE = transezofagealna ehokardiografija, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cZa postupak u slučaju prisustva infekcije vidi deo 3.5.3.

Tabela 6. Preporučena profilaksa za visoko-rizične stomatološke intervencije kod visoko-rizičnih pacijenata

Situacija	Antibiotik	Pojedinačna doza 30-60 minuta pre intervencije	
		Odrasli	Deca
Nema alergije na penicilin ili ampicilin	Amoksisicilin ili ampicilin ^a	2 g oralno ili i.v.	50 mg/kg oralno ili i.v.
Alergija na penicilin ili ampicilin	Klindamicin	600 mg oralno ili i.v.	20 mg/kg oralno ili i.v.

^aAlternativno, cefaleksin 2 g i.v. za odrasle ili 50 mg/kg i.v. za decu, cefazolin ili ceftriakson 1 g i.v. za odrasle ili 50 mg/kg i.v. za decu.

Cefalosporine ne treba koristiti kod pacijenata sa anafilaksom, angioedemom ili urtikarijom nakon uzimanja penicilina ili ampicilina zbog ukrštene senzitivnosti.

3.5 Profilaksa za ne-stomatološke intervencije

Sistemska antibiotska profilaksa se ne preporučuje za ne-stomatološke intervencije. Antibiotska terapija je jedino potrebna kada se invazivna intervencija vrši u prisustvu infekcije.

3.5.1 Intervencije respiratornog trakta

Pacijenti navedeni u Tabeli 3 koji se podvrgnu invazivnoj intervenciji respiratornog trakta sa ciljem lečenja utvrđene infekcije (kao što je drenaža apscesa) treba da prime antibiotike po režimu koji sadrži antistafilokokni lek.

3.5.2 Gastrointestinalne i genitourinarne intervencije

U slučaju utvrđene infekcije ili ako je antibiotska terapija indikovana u cilju prevencije infekcije rane ili sepse povezane sa gastrointestinalnom ili genitourinarnom intervencijom kod pacijenata opisanih u Tabeli 3, opravdano je da se u antibiotski režim uključe lekovi koji deluju protiv enterokoka (ampicilin, amoksicilin, vankomicin; jedino za pacijente koji ne tolerišu beta-laktame). Upotreba kontraceptivnih spirala se smatra kontraindиковanom, ali je bilo zasnovano na niskom nivou dokaza. Upotreba kontraceptivnih spirala se sada smatra prihvatljivom, posebno ako druge kontraceptivne metode nisu moguće i kod žena sa niskim rizikom od genitalnih infekcija.⁴³

3.5.3 Dermatološke i mišićnoskeletne procedure

Za pacijente opisane u Tabeli 3 koji su hirurškoj proceduri koja zahvata inficiranu kožu (uključujući oralne apscese), strukture kože ili mišićnoskeletnog tkiva, opravdano je da terapijski režim sadrži lek koji deluje protiv stafilokoka i beta-hemolitičkog streptokoka.

3.5.4 Pirsing i tetovaže

Ovaj rastući društveni trend je razlog za zabrinutost, posebno kod pojedinaca sa CHD koji su podložniji razvoju IE. Prikazi slučajeva IE nakon pirsinga i tetovaža su u porastu, posebno nakon pirsinga jezika,⁴⁴ iako pristrasnost publikacija može preceniti ili potceniti ovaj problem. Trenutno nisu dostupni podaci o incidenci IE nakon takve intervencije, niti o efikasnosti antibiotika. Edukacija pacijenata sa rizikom za IE je od najvećeg značaja. Oni treba da budu informisani o riziku pirsinga i tetovaža i odgovarati, ne samo pacijenti sa najvećim rizikom, već i oni sa nativnim valvulama. Ako se podvrgnu ovim procedurama, one se moraju izvoditi pod strogo sterilnim uslovima, dok se antibiotska profilaksa ne preporučuje.

3.5.5 Srčane i vaskularne intervencije

Kod pacijenata koji se podvrgavaju implantaciji veštačkih valvula, i intravaskularnog protetskog ili drugog stranog materijala, perioperativna antibiotska terapija treba da se uzme u obzir zbog povećanog rizika i lošeg ishoda infekcije⁴⁵⁻⁴⁹ (Tabela 7). Najčešći mikroorganizmi izazivači ranih (1 godina nakon hirurgije) infekcija veštačkih valvula su koagulaza-negativne stafilokoke (CoNS) i *Staphylococcus aureus*. Profilaksu treba započeti neposredno pre

procedure, ponavljati ako je intervencija produžena i okončati 48 sati po završetku. Randomizovane studije pokazale su efikasnost 1 g intravenskog (i.v.) cefazolina pre implantacije pejsmejke u prevenciji lokalne i sistemske infekcije.⁴⁵ Preoperativni skrining na nazalno kliconoštvo *S. aureus* se preporučuje pre elektivne kardiohirurgije sa ciljem lečenja kliconoša lokalnom primenom mupirocina i hlorheksidina.^{46,47} Brze tehnike identifikacije putem amplifikacije gena korisne su za izbegavanje urgentne hirurgije. Sistematsko lokalno lečenje se ne preporučuje. Preporučuje se da se potencijalni izvor oralne infekcije eliminiše najmanje dve nedelje pre implantacije veštačkih valvula ili drugog intrakardijalnog ili intravaskularnog stranog materijala, izuzev ako je procedura urgentna.⁴⁸

Tabela 7. Preporuke za antibiotsku profilaksu u prevenciji lokalnih i sistemskih infekcija pre srčanih ili vaskularnih intervencija

Preporuke	klasa ^a	nivo ^b	ref. ^c
Preoperativni skrining nazalnog kliconoštva na <i>S. aureus</i> se preporučuje pre elektivne kardiohirurgije da bi se lečile kliconoše	I	A	46, 47
Perioperativna profilaksa se preporučuje pre implantacije pejsmejke ili ICD-a	I	B	45
Eliminisati potencijalne izvore sepse ≥ 2 nedelje pre implantacije veštačke valvule ili drugog stranog materijala, sem u urgentnim situacijama	IIa	C	
Treba razmotriti perioperativnu antibiotsku profilaksu koji se podvrgavaju hirurgiji ili transkateterskoj implantaciji veštačke valvule ili drugog stranog materijala	IIa	C	
Sistematsko lokalno lečenje bez skrininga na <i>S. aureus</i> se ne preporučuje	III	C	

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

3.5.6 Infektivni endokarditis povezan sa zdravstvenom negom

IE povezan sa zdravstvenom negom čini oko 30% svih slučajeva IE i karakteriše se porastom incidence i ozbiljnom prognozom i zato predstavlja značajan zdravstveni problem.^{50,51} Iako se ne preporučuje rutinska antibiotska profilaksa ordinirana pre većine invazivnih intervencija, mere asepsa tokom plasiranja i manipulacije venskim kateterom ili tokom bilo koje invazivne procedure, uključujući i ambulantne pacijente, su obavezne u cilju smanjenja IE povezanog sa zdravstvenom negom.⁵²

Ukratko, ovi vodiči predlažu nastavak ograničenja antibiotske profilakse na visoko-rizične pacijente za IE koji se podvrgavaju najrizičnijim stomatološkim intervencijama. One ističu značaj higijenskih mera, naročito higijene kože i usne duplje. epidemiološke promene obeležene su porastom IE uzrokovanih stafilokokom, kao i IE povezanog sa zdravstvenom negom, čime se ističe značaj nespecifičnih mera za kontrolu infekcije.^{51,53} Ovo se tiče ne samo visoko-rizičnih pacijenata, već treba da je deo rutinske nege svih pacijenata jer je pojava IE bez prethodnog srčanog oboljenja sada značajna i njena incidenca je u porastu. To znači da se an-

tibiotska profilaksa ograničava na najrizičnije pacijente, a preventivne mere na sve sa srčanim oboljenjem.

Iako je ovaj deo vodiča o profilaksi IE baziran na slabim dokazima, oni su ojačani nedavnim epidemiološkim istraživanjima od kojih većina nije pokazala porast incidence IE uzrokovanog oralnim streptokokima.³¹⁻³⁵ Njihovu primenu od strane pacijenata treba da prati proces zajedničkog donošenja odluka. Budući izazovi su bolje razumevanje mehanizama infekcije valvula, prilagođavanje profilakse tekućim epidemiološkim promenama i sprovođenje specifičnih prospektivnih studija o incidenci i karakteristikama IE.

4. „Tim za endokarditis“

IE je bolest koja zahteva saradnju više stručnjaka iz sledećih razloga:

- Prvo, IE nije jedna bolest, već se češće prezentuje vrlo različito zavisno od organa koji prvo zahvati, osnovne bolesti srca (ako je ima), mikroorganizma uzročnika, prisustva ili odsustva komplikacija i karakteristika pacijenta.⁸ Ni jedan lekar pojedinac nije u stanju da vodi i leči pacijenta kod koga glavni klinički simptomi mogu biti kardiološki, reumatološki, infektivni, neurološki i drugi.

- Drugo, visok nivo stručnosti se traži od lekara različitih specijalnosti: kardiologa, kardiohirurga, infektologa, mikrobiologa, neurologa, neurohirurga, stručnjaka za CHD i drugih. Poznato je da ehokardiografija ima ogroman značaj za dijagnozu i lečenje IE. Međutim, i druge vizualizacione tehnike, kao što je snimanje magnetnom rezonancom (MRI), multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) i slikanje metodama nuklearne medicine, takođe je korisno za dijagnozu, praćenje i donošenje odluka kod pacijenata sa IE.¹⁰ Uključivanje nabrojanih specijalnosti u tim postalo je veoma značajno.

- Konačno, oko polovine pacijenata sa IE biće operisano tokom trajanja bolesti.⁵⁴ Blagovremeno razmatranje sa hirurškim timom je značajno i smatra se obaveznom u svim slučajevima komplikovanog IE (tj. endokarditisa sa srčanom slabošću (HF), apscedom, embolijama ili neurološkim komplikacijama).

Zato je postojanje Tima za endokarditis ključno. Multidisciplinarni pristup se već pokazao korisnim u lečenju valvularnih bolesti¹¹ (the 'Heart Valve Clinic'), posebno pri odabiru pacijenata za procedure transkateterske implantacije aortne valvule (Tim za srce).⁵⁵ Kada je u pitanju IE, timski pristup usvojen u Francuskoj, uključujući standardnu medicinsku terapiju, hirurške indikacije prema preporukama vodiča i 1 godinu čestih kontrola, doveo je do signifikantne redukcije mortaliteta u prvoj godini, sa 18,5% na 8,2%.¹² Drugi autori su nedavno objavili slične rezultate.⁵⁶ Razmatrajući sve ove rezultate, timski pristup je nedavno preporučen kao Ib klasa u vodičima AHA/ACC iz 2014. godine za lečenje pacijenata sa valvularnom bolešću srca.²⁵

Aktuelna radna grupa za lečenje IE pri ESC snažno podržava lečenje pacijenata sa IE u referentnim centrima, od strane tima specijalista („Tim za endokarditis“). Glavne karakteristike Tima za endokarditis i indikacija za upućivanje Timu sažete su u Tabelama 8 i 9.

Tabela 8. Karakteristike „Tima za endokarditis“

Kada uputiti pacijenta sa IE „Timu za endokarditis“ u referentnom centru

1. Pacijente sa komplikovanim IE (endokarditis sa HF, apsces, neurološke komplikacije ili CHD) treba rano uputiti i lečiti u referentnom centru sa dostupnom hirurgijom
2. Pacijenti sa nekomplikovanim IE mogu se inicijalno lečiti u ne-referentnom centru, ali sa redovnom komunikacijom sa referentnim centrom, konsultacijama sa Timom za endokarditis i posetama referentnom centru

Karakteristike referentnog centra

1. Trenutni pristup dijagnostici: TTE, TOE, MSCT, MRI, nuklearne metode snimanja
2. Omogućen trenutni pristup kardiohirurgiji tokom rane faze bolesti, posebno kod komplikovanog IE (HF, apsces, velike vegetacije, neurološke i embolijske komplikacije).
3. Neophodno je više specijalnosti u centru („Tim za endokarditis“), uključujući barem kardiohirurga, kardiologa, anesteziologa, infektologa, mikrobiologa i, ako je dostupno, specijalisti za valvularne bolesti, CHD, ekstrakciju pejsmejlera, ehokardiografiju i druge metode vizualizacije srca, neurologe i uslove za neurohirurgiju i interventnu neuroradiologiju.

Uloga „Tima za endokarditis“

1. „Tim za endokarditis“ treba da ima redovne sastanke, da diskutuje o pacijentima, donosi indikacije o hirurgiji i određuje način daljih kontrola.
2. „Tim za endokarditis“ odabira vrstu, trajanje i način praćenja antibiotske terapije, shodno protokolima i vodičima.
3. „Tim za endokarditis“ treba da učestvuje u nacionalnim i internacionalnim registrima, da publikuje rezultate mortaliteta i morbiditeta svog centra, te da bude uključena u program unapređenja kvaliteta, kao i u edukativne programe za pacijente
4. Kontrole treba organizovati ambulantno, sa učestalošću koja zavisi od kliničkog statusa pacijenta (najbolje, na 1, 3, 6, i 12 meseci nakon otpusta iz bolnice, znajući da se većina komplikacija odigra u tom periodu⁵⁷)

CHD = Urođene srčane mane; CT = kompjuterizovana tomografija; HF = srčana slabost; IE = infektivni endokarditis; MRI = snimanje magnetnom rezonancom; TOE = transezofagealna ehokardiografija; TTE = transtorakalna ehokardiografija.

Tabela 9. Preporuke za upućivanje pacijenta u referentni centar

Preporuke	klasa ^a	nivo ^b	ref. ^c
Pacijenti sa komplikovanim IE treba da bude procenjeni i lečeni u ranim stadijumima u referentnom centru, sa trenutno dostupnom hirurgijom i prisustvom multidisciplinarnog „Tima za endokarditis“ koji uključuje mikrobiologa, kardiologa, radiologa, kardiohirurga i po potrebi specijalistu za CHD	Ila	B	12, 56
Za pacijente sa nekomplikovanim IE lečenim u nereferentnom centru, potrebne su rana i redovna komunikacija sa referentnim centrom, i eventualna poseta centru	Ila	B	12, 56

CHD=urođene srčane mane, IE=infektivni endokarditis, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

5. Dijagnoza

5.1 Klinička slika

Raznolika priroda kao i promjenjiv epidemiološki profil učinili su da IE ostane dijagnostički izazov. Klinički tok IE umnogome zavisi od mikrobiološkog uzročnika, prisustva ili odsustva prethodne kardiološke bolesti, prisustva ili odsustva veštačkih valvula ili implantabilnih srčanih uređaja i načina prezentacije. Zato, na IE treba sumnjati u brojnim i raznovrsnim kliničkim situacijama. IE se može prezentovati kao akutna, rapidno progresivna infekcija, ali i kao subakutna ili hronična bolest, sa subfebrilnošću i nespecifičnim simptomima koji mogu zbuniti i zavesti pri inicijalnoj proceni. Zbog toga se pacijent može javiti različitim specijalistima koji mogu razmatrati široki spektar alternativnih dijagnoza uključujući hronične infekcije, reumatološke, neurološke, autoimune bolesti i malignitete. Snažno se preporučuje rano uključivanje kardiologa i infektologa u lečenje pacijenta.

Do 90% pacijenata je febrilno, često sa pratećim opštim simptomima: ježom, slabim apetitom i gubitkom telesne težine. Srčani šum se otkriva kod 85% pacijenata. Do 25% pacijenata ima embolijske komplikacije u trenutku postavljanja dijagnoze. Zato, na IE treba posumnjati kod svakog febrilnog pacijenta sa embolijskim događajima. Klasični znaci se još uvek mogu videti u zemljama u razvoju u subakutnoj formi, iako se periferne stigmatе bolesti sve ređe viđaju, jer se pacijenti javljaju u ranoj fazi bolesti. Ipak, vaskularni i imunološki fenomeni poput splinter hemoragija, Rothovih pega i glomerulonefritisa su i dalje česti. Embolizacija u mozak, pluća i slezinu dešava se kod 30% pacijenata i često je vodeći znak.⁵⁸ Kod febrilnog pacijenta, dijagnostičku sumnju mogu pojačati laboratorijski znaci infekcije: povišen C-reaktivni protein (CRP), ubrazana sedimentacija eritrocita (ESR), leukocitoza, anemija i mikrohematurija. Međutim, ovim znaci nisu specifični, te nisu integrisani u aktuelne dijagnostičke kriterijume. Atipična prezentacija je česta kod starijih i imunokompromitovanim pacijenata⁵⁹ i kod njih je febrilnost ređe prisutna u odnosu na mlađe pacijente. Visok stepen sumnje i nizak prag za otpočinjanje ispitivanja su zato ključni kod ovih, ali i drugih visoko-rizičnih grupa, poput CHD, veštačkih valvula, sa ciljem da se isključi IE i odlaganje dijagnoze.

5.2 Laboratorijski nalazi

Pored specijalizovanih mikrobioloških i vizualizacionih metoda ispitivanja, brojne laboratorijske analize i biomarkeri su procenjivani u sepsi/septičnom sindromu i endokarditisu. Veliki broj predloženih potencijalnih biomarkera odražava složenu patofiziologiju toka bolesti, uključujući pro i anti-inflamatorne procese, humoralne i celularne reakcije, kao i cirkulatorne poremećaje i poremećaje ciljnih organa.⁶⁰ Ipak, zbog činjenice da imaju lošu pozitivnu prediktivnu vrednost za dijagnozu sepse i nedostatak specifičnosti za endokarditis, ovi biomarkeri su isključeni kao glavni kriterijumi, a mogu poslužiti jedino da olakšaju stratifikaciju rizika.

Na težinu sepse mogu ukazati brojna laboratorijska ispitivanja poput stepena leukocitoze/leukopenije, bro-

ja nezrelih oblika leukocita, koncentracije CRP i prokalcitonina, ESR i markera disfunkcije ciljnih organa (povišeni laktati i bilirubin, trombocitopenija, povišena koncentracija kreatinina); međutim, nijedan od njih nije dijagnostički test za IE.⁶¹ Određeni laboratorijski nalazi koriste se u hirurškim skorovima koji su relevantni i za stratifikaciju rizika obolelih od IE, kao što je bilirubin, kreatinin, broj trombocita (SOFA skor) i klirens kreatinina (EuroSCORE II). Konačno, porast inflamatornih medijatora ili imunih kompleksa podržava, ali ne dokazuje IE, kao što je slučaj sa hipokomplementemijom zajedno sa povišenim antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima u endokarditisu povezanim sa vaskulitisom, ili u slučaju kada postoji klinička sumnja na infekciju elektroda sa normalnim prokalcitoninom i leukocitarnom formulom uz značajno povišen CRP i ubrzanu ESR.⁶²

5.3 Vizualizacione metode

Metode vizualizacije, posebno ehokardiografija, igra ključnu ulogu i u dijagnostici, kao i u lečenju IE. Ehokardiografija je takođe korisna za procenu prognoze pacijenata sa IE, za praćenje pacijenata tokom lečenja, ako i posle hirurgije.⁶³ Ehokardiografija je posebno korisna za inicijalnu procenu embolijskog rizika i za donošenje odluka o lečenju IE. Transezofagealna ehokardiografija (TOE) ima glavnu ulogu pre i tokom hirurgije (intraoperativna ehokardiografija). Ipak, procena pacijenata sa IE nije više ograničena na konvencionalnu ehokardiografiju, već treba da uključuje i druge tehnike, poput MSCT, MRI, ¹⁸F-fluorodezoksiglukoza (FDG) pozitronska emisija tomografija (PET)/kompjuterizovana tomografija (CT) ili druge funkcionalne vizualizacione metode.

5.3.1 Ehokardiografija

Ehokardiografija, bilo transtorakalna ehokardiografija (TTE) ili TOE, je metoda izbora za dijagnozu IE, i igra ključnu ulogu u lečenju i praćenju ovih pacijenata.^{64,65} Ehokardiografiju treba učiniti čim se posumnja na IE. TOE treba uraditi u slučaju negativnog TTE, a ako postoji visok stepen sumnje na IE, posebno ako je TTE suboptimalnog kvaliteta. Takođe, TOE treba uraditi pacijentima sa pozitivnim TTE sa ciljem isključivanja lokalnih komplikacija. Indikacije za ehokardiografiju u cilju dijagnostike i praćenja sa suspektnim IE sažete su u Tabeli 10 i Slici 1. Pacijenti sa bakterijemijom izazvanom *S. aureus*-om, kod kojih je ehokardiografija opravdana s obzirom na učestalost IE u ovoj situaciji, virulentnost ovog organizma, i njene razorne posledice u slučaju da dođe do intrakardijalne infekcije.^{66,67} Kod ovih pacijenata, treba razmotriti TTE ili TOE u odnosu na faktore rizika svakog pacijenta i načinu nastanka *S. aureus* bakterijemije.^{66,67}

Tri vrste nalaza pri ehokardiografiji su glavni kriterijumi za dijagnozu IE: vegetacije, apsces ili pseudoaneurizma i nova dehiscencija veštačke valvule.^{8,64,65} (vidi Tabelu 11 za ehokardiografske definicije). Danas, senzitivnost za dijagnozu vegetacija nativnih valvula putem TTE iznosi 70%, a veštačkih 50%, a pomoću TOE 96% i 92%.^{64,65} Specifičnost je opisana kao 90% i za TTE i za TOE. Identifikacija vegetacija može biti teška u slučaju od pre postojećih valvularnih lezija (prolaps mitralne valvule, degenerativne kalcifikujuće lezije), veštačkih

Tabela 10. Uloga ehokardiografije u IE

Preporuke	klasa ^a	nivo ^b	Ref. ^c
A. Dijagnoza			
• TTE se preporučuje kao prva metoda vizualizacije kod sumnje na IE.	I	B	64, 65
• TEE se preporučuje kod svih pacijenata sa kliničkom sumnjom na IE i negativnim ili nedijagnostičkim TTE.	I	B	64, 68-71
• TEE se preporučuje pacijentima sa kliničkom sumnjom na IE, a u prisustvu veštačkih valvula ili CIED.	I	B	64, 71
• Preporučuje se ponavljanje TTE i/ili TEE posle 5-7 dana ako je inicijalni pregled negativan, a i dalje postoji visoka klinička sumnja na IE.	I	C	
• Ehokardiografiju treba razmotriti kod bakterijemije sa <i>S. aureusom</i> .	Ila	B	66, 67
• TOE treba razmotriti kod sumnje na IE, i kada je TTE pozitivan, izuzev kod IE nativnih desnostranih valvula sa kvalitetnim TTE pregledom i nedvosmislenim nalazom.	Ila	C	
B. Praćenje u toku lečenja			
• Preporučuje se ponavljanje TTE i/ili TOE čim se posumnja na novu komplikaciju (novi šum, embolija, perzistirajuća febrilnost, HF, apsces, AV blok).	I	B	64, 72
• Razmotriti ponavljanje TTE i/ili TOE pri praćenju nekomplikovanog IE da bi se detektovale nove komplikacije i pratila veličina vegetacija. Vreme i vrsta ponovljenog pregleda zavisi od inicijalnog nalaza, vrste mikroorganizma i inicijalnog odgovora na terapiju.	Ila	B	64, 72
C. Intraoperativna ehokardiografija			
• Intraoperativna ehokardiografija se preporučuje u svim slučajevima IE koji zahtevaju hirurgiju.	I	B	64, 73
D. Praćenje po završetku terapije			
• Preporučuje se TTE na kraju antibiotske terapije radi procene morfologije i funkcije srca i valvula.	I	C	

HF = srčana slabost, TOE = transezofagealna ehokardiografija, TTE = transtorakalna ehokardiografija. ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

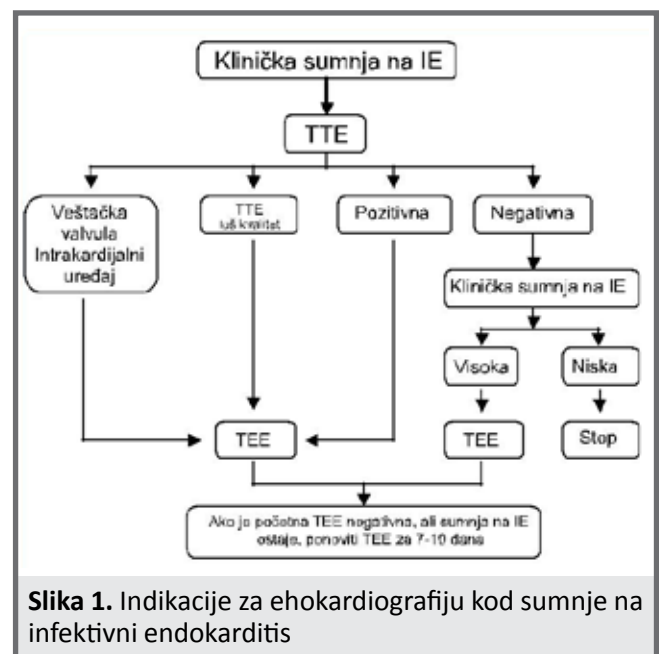
valvula, malih vegetacija (< 2-3 mm), nedavne embolizacije i kod nevegetantnih IE. Dijagnoza može biti posebno teška kod IE koji zahvata intrakardijalne uređaje, čak i kada se koristi TEE.

Lažna dijagnoza IE je moguća i ponekad je teško razgraničiti vegetacije od tromba, Lamblovih izraslina, prolapsa kuspisa, rupture hordi, fibroelastoma valvula, degenerativne ili miksomatozne bolesti valvula, nakupine vlakana, lezije u sklopu sistemskog lupusa (Libman-Sacks), primarni fosfolipidni sindrom, reumatoidne lezije ili marantičke vegetacije.⁷⁴ Zato, ehokardiografski nalazi se tumače oprezno, uzimajući u obzir kliničku sliku i verovatnoću IE.

Senzitivnost TTE za dijagnozu apscesa iznosi oko 50% u odnosu na 90% sa TEE. Specifičnost veća od 90% opisana je i za TTE i TEE.^{64,65} Mali apscesi mogu biti teški za identifikaciju, osobito u najranijim stadijumima bolesti, u postoperativnom periodu, kao i kod prisustva veštačkih valvula. Na IE se uvek mora sumnjati kod pacijenata sa novom perivalvularnom regurgitacijom, čak i pri odsustvu drugih ehokardiografskih nalaza IE.⁶⁴

U slučajevima sa inicijalno negativnim nalazom, mora se ponoviti TTE/TOE 5-7 dana kasnije, ako je klinički nivo sumnje još visok, a čak i ranije ako se radi o infekciji *S. aureusom*.⁷⁵ I druge vizualizacione metode treba takođe koristiti u ovoj situaciji (vidi deo 5.5). Konačno, obavezne su kontrolne ehokardiografije u cilju otkrivanja komplikacija i odgovora na terapiju (Slika 1).

Real-time trodimenzionalni (3D) TEE omogućava analizu 3D volumena srčanih struktura u bilo kojoj ravni.



Slika 1. Indikacije za ehokardiografiju kod sumnje na infektivni endokarditis

Ako je inicijalna TOE negativna, ali ostaje visoka sumnja za IE, ponoviti TTE i/ili TEE unutar 5-7 dana

Nedavne studije pokazale su da konvencionalna TEE umanjuje veličinu vegetacija i da je 3D TEE tehnika koja omogućava analizu morfologije i veličine vegetacija kojom se mogu prevazići nedostaci konvencionalne TEE, što omogućava bolju predikciju embolijskog rizika u IE.⁷⁶ 3D TEE je posebno korisna kod procene perivalvularnog širenja infekcije, dehiscencije veštačkih valvula i perfo-

Tabela 11. Anatomske i ehokardiografske definicije

	Hirurgija/autopsija	Ehokardiografija
Vegetacije	Infektivna masa povezana sa endokardijalnim strukturama ili intrakardijalnim materijalom.	Oscilirajuća ili neoscilirajuća intrakardijalna masa na valvulama ili drugim endokardijalnim strukturama ili na implantiranom intrakardijalnom materijalu.
Apsces	Perivalvularna šupljina sa nekrozom i gnojnim materijalom koji ne komunicira sa kardiovaskularnim lumenom.	Gusta, nehomogena perivalvularna regija sa ehodensnim ili eholucentnim izgledom.
Pseudo-aneurizme	Perivalvularna šupljina u komunikaciji sa kardiovaskularnim lumenom.	Pulsatilni perivalvularni anehogeni prostor, sa detektovanim color-Doppler protokom
Perforacija	Prekid kontinuiteta endokardijalnog 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 identifikovana putem TTE/TEE, sa ili bez klaćenja proteze

racije valvula.⁷⁷ Iako je u kliničkoj praksi izvođenje 3D TEE u porastu zajedno sa konvencionalnom TEE u mnogim centrima, trenutno 3D TEE i dalje treba smatrati dopunom standardnoj ehokardiografiji.

5.3.2 Multislajсна kompjuterizovana tomografija

Potencijalni rizik od embolizacije vegetacijama i/ili hemodinamske dekompenzacije tokom koronarne angiografije (kada je indikovana) dovele su do predloga da se MSCT koronarna angiografija razmatra kao alternativna tehnika za pojedine pacijente sa endokarditisom.⁷⁸

MSCT se može koristiti za detekciju apscesa/pseudo-aneurizme sa dijagnostičkom preciznošću sličnom TEE, a verovatno je superiornija u dobijanju informacija u vezi proširenosti i posledica bilo kakvog perivalvularnog širenja, uključujući anatomiju pseudoaneurizme, apscesa i fistule.⁷⁹ U aortnom IE, CT može biti dodatno koristan za definisanje veličine, anatomije i kalcifikacija aortne valvule, korena i ascendentne aorte, što može biti korisno za pripremu hirurškog plana. U pulmonarnom/desnostranom endokarditisu, CT može otkriti istovremeno prisutno plućno oboljenje, poput apscesa ili infarkta.

U proceni disfunkcije veštačke valvule, jedna nedavna studija je sugerisala da MSCT ravnopravna ili nadmoćna u dokazivanju vegetacija veštačkih valvula, pseudoaneurizmi i dehiscencija u odnosu na ehokardiografiju.⁸⁰ Ipak, velike komparativne studije ove dve tehnike nedostaju i uvek treba prvo raditi ehokardiografiju.

Veća senzitivnost MRI u poređenju sa CT pri detekciji cerebralnih lezija je dobro poznata i potvrđena je u kontekstu endokarditisa. Međutim, kod kritično obolelih, CT je lakše izvodljiv i praktičniji i predstavlja prihvatljivu alternativu kada MRI nije dostupna. MSCT angiografija omogućava kompletnu vizualizaciju intrakranijalnog vaskularnog stabla i ima malo opterećenje kontrastom i rizik od trajnog neurološkog oštećenja u odnosu na konvencionalnu digitalnu subtrakcionu angiografiju, sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću 86%.⁸¹ Pri detekciji subarahnoidnog i/ili intraparenhimnog krvarenja, druge metode vaskularne vizualizacije (to jest angiografije) su neophodne za postavljanje ili isključivanje dijagnoze mikotičke aneurizme, ako nije detektovana CT-om.

Kontrastna MSCT ima visoku senzitivnost i specifičnost za dijagnostiku apscesa slezine ili drugih apscesa; ipak, diferencijacija prema infarktu može biti izazov. MSCT angiografija pruža brzu i sveobuhvatnu eksploraciju sistemskog vaskularnog korita. Detaljna multiplanarna i 3D kontrastna angiografska rekonstrukcija omogućava vaskularni mapping sa identifikacijom i karakterizacijom perifernih vaskularnih komplikacija IE, kao i njihovo praćenje.⁸²

5.3.3 Snimanje magnetnom rezonancom

Zbog veće senzitivnosti u odnosu na CT, MRI povećava verovatnoću otkrivanja moždanih posledica IE. Različite studije, uključujući i sistematski MRI mozga tokom akutnog IE, dosledno su prijavljivali česte lezije, kod 60-80% pacijenata.⁸³ Bez obzira na neurološke simptome, najviše poremećaja bile su ishemijske lezije (kod 50-80% pacijenata), sa češćim malim ishemijskim lezijama u odnosu na infarkte većih teritorija.⁸⁴ Ostale se lezije nalaze u < od 10% pacijenata, a predstavljaju parenhimalna ili subarahnoidalna krvarenja, apscese ili mikotičke aneurizme.⁸³⁻⁸⁶

Sistematski moždani MRI ima uticaj na dijagnozu IE jer čini jedan od minor Duke kriterijuma⁸⁷ kod pacijenata sa cerebralnim lezijama i bez neuroloških simptoma. U jednoj studiji, nalaz cerebralnog MRI je poboljšao dijagnozu IE kod 25% pacijenata koji su se inicijalno prezentovali sa neutvrđenim IE, i tako dovodeći do ranije dijagnoze.⁸⁵

Cerebralna mikrovarenja detektuju se jedino pri korišćenju eho gradijentne T2 sekvence i to kod 50-60% pacijenata.⁸⁵ Mikrovarenja predstavljaju mala područja hemosiderinskih depozita i smatraju se pokazateljem bolesti malih krvnih sudova. Izostanak podudarnosti između ishemijskih lezija i mikrovarenja i razlike u njihovom prediktivnom značaju govore u prilog tome da mikrovarenja nisu embolijskog porekla.^{86,88} Zato, iako su IE i prisustvo mikrovarenja snažno povezani, mikrovarenja se ne ubrajaju u minor kriterijume Duke klasifikacije.⁸⁷

Cerebralni MRI je, u većini slučajeva abnormalan kod pacijenata sa IE i neurološkim simptomima.⁸⁹ Posедује veću senzitivnost od CT-a u dijagnozi uzročne lezije, posebno kod šloga, tranzitornog ishemijskog ataka i encefala.

lopatije. MRI takođe može dijagnostikovati dodatne kliničke lezije koje nisu povezane sa simptomima. Moždani MRI nema uticaj na dijagnozu IE kod pacijenata sa neurološkim simptomima, jer oni već imaju jedan minor kriterijum po Duke-u, ali MRI može uticati na terapijsku strategiju, posebno izbor vremena za hirurgiju.⁸⁹ Kod pacijenata bez neuroloških simptoma, MRI prikazuje cerebralne lezije u najmanje pola pacijenata, najčešće ishemijske.⁹⁰ Sistematski MRI abdomena detektuje lezije kod svakog trećeg pacijenta, najčešće pogađajući slezinu.⁹¹ Najčešće su ishemijske lezije, zatim apscesi i hemoragijske lezije. Nalazi abdominalnog MRI nemaju dodatni uticaj na dijagnozu IE, ako uzmemo u obzir nalaz cerebralnog MRI.

Sažeto, cerebralni MRI omogućava bolju karakterizaciju lezija kod pacijenata sa IE i neurološkim simptomima, dok je njen uticaj značajan na dijagnozu IE kod pacijenata sa neutvrđenim IE i bez neuroloških simptoma.

5.3.4 Snimanje metodama nuklearne medicine

Sa uvođenjem hibridne opreme za konvencionalnu nuklearnu medicinu (CT emisijom pojedinačnih fotona (SPECT)/CT) i PET (PET/CT), tehnike nuklearne medicine su napredovale u važne dodatne metode za pacijente sa sumnjivim IE i dijagnostičkim poteškoćama. SPECT/CT snimanje oslanja se na primenu autologih radioobeleženih leukocita (¹¹¹In-oxine ili ^{99m}Tc-heksametilpropilamin oksim) koji se akumulira po vremenski-zavisnom obrascu u kasnim slikama u odnosu na rane slike,⁹² dok se PET/CT generalno izvodi korišćenjem jedne vremenske tačke nakupljanja (uopšteno 1 h) nakon administracije ¹⁸F-FDG, koji je *in vivo* aktivno inkorporiran u aktivirane leukocyte, monocite, makrofage i CD4⁺ T-limfocite koji se nakupljaju na mestu infekcije.

Nekoliko radova je pokazalo obećavajuće rezultate vezane sa metodama sa radioobeleženim leukocitima SPECT/CT i ¹⁸F-FDG PET/CT snimanjima u IE. Glavna dodatna vrednost od korišćenja ovih tehnika je smanjenje stepena pogrešnodijagnostikovanih IE, klasifikovanih u kategoriju „Mogući IE” korišćenjem kriterijuma po Duke-u, kao i detekcijom perifernih embolijskih i metastatskih infektivnih događaja.⁹³ Ograničenja upotrebe ¹⁸F-FDG PET/CT se ogleda u lokalizaciji septičkih embolusa u mozgu, a zbog visokog fiziološkog preuzimanja ovog obeleživača u koru mozga, kao i činjenici da su na ovom mestu metastatske infekcije uglavnom < 5 mm, što je prag prostorne rezolucije aktuelnih PET/CT skenera.

Potreban je oprez pri interpretaciji nalaza ¹⁸F-FDG PET/CT kod pacijenata koji su nedavno bili podvrgnuti kardiohirurgiji, jer postoperativni inflamatorni odgovor može imati za rezultat nespecifično nakupljanje ¹⁸F-FDG u neposrednom postoperativnom periodu. Štaviše, brojna patološka stanja mogu rezultirati fokalnim nakupljanjem ¹⁸F-FDG kakvo se tipično viđa u IE, kao što su aktivni tromb, mekani aterosklerotski plak, vaskulitis, primarni srčani tumori, metastaze ne-srčanih tumora, postoperativna inflamacija i reakcija na strana tela.⁹⁴

SPECT/CT sa radioobeleženim leukocitima je više specifičan za detekciju IE i infektivnih fokusa, nego ¹⁸F-FDG PET/CT i treba da bude metod izbora u svim situacijama koje zahtevaju dodatnu specifičnost.⁹⁵ Nedostaci scintigrafije radioobeleženim leukocitima su potreba za

rukovanje krvlju u radiofarmaceutskoj pripremi, trajanje procedure i nešto niža prostorna rezolucija i detekcija fotona u odnosu na PET/CT.

Dodatna moguća uloga ¹⁸F-FDG PET/CT može biti kod pacijenata sa utvrđenim IE kod kojih se scintigrafija može koristiti u praćenju odgovora na antimikrobno lečenje. Ipak, trenutno nema dovoljno podataka da bi ovo bila opšta preporuka.

5.4 Mikrobiološka dijagnoza

5.4.1 Hemokultura-pozitivni IE

Pozitivne hemokulture ostaju temelj dijagnoze IE i obezbeđuju dostupnim bakterije i za identifikaciju i za određivanje osetljivosti. Potrebno je uzeti najmanje tri uzorka, u intervalima od 30 minuta, svaki treba da sadrži 10 ml krvi i uzorak treba inkubirati u anaerobnim uslovima. pri uzorkovanju, treba koristiti periferne vene pre nego centralni venski kateter (zbog rizika od kontaminacije i pogrešnih rezultata), strogo se pridržavajući sterilnih uslova. Tako se u praktično svim slučajevima identifikuje mikrobiološki uzročnik. Neophodnost uzimanja uzoraka za hemokulturu pre upotrebe antibiotika je očigledna. U IE bakterijemija je praktično neprekidna, a to ima dve implikacije: 1) nema smisla odlagati uzorkovanje krvi da bi se čekali skokovi temperature 2) praktično svi uzorci krvi su pozitivni. Zato, jednom pozitivna hemokultura mora se uzeti sa rezervom pri utvrđivanju dijagnoze IE. Mikrobiološka laboratorija treba da bude upoznata sa kliničkom sumnjom na IE u vreme uzorkovanja krvi. Nakon identifikacije mikroorganizma, hemokulture treba ponoviti za 48-72 sata da bi se proverila efikasnost lečenja. automatizovani aparati vrše kontinuirani monitoring bakterijskog rasta, što omogućava brzo dobijanje izveštaja lekaru. Kada se identifikuje pozitivni uzorak hemokulture, identifikacija očekivanog uzročnika zasniva se na bojenju po Gramu. Ova se informacija odmah prosleđuje kliničaru sa ciljem adaptacije antibiotske terapije. Kompletna identifikacija se rutinski postiže za dva dana, ali može trajati i duže u slučaju izbirljivih ili atipičnih mikroorganizama. Imajući u vidu dužinu odlaganja između uzorkovanja krvi, definitivne identifikacije uzročnika bakterijemije i utvrđivanja osetljivosti na antibiotike, predloženo je više postupaka za ubrzanje detekcije i identifikacije. Jedna od nedavno predloženih procedura za brzu identifikaciju bakterijazasniva se na peptidnom spektru dobijenom matriks-posredovanom laserskom desorpcijom jonizacije metodom time-of-flight masene spektrometrije (TOFMS). Ova se tehnika nedavno pokazala korisnom u mikrobiologiji; poseduje mogućnost direktne identifikacije bakterijskih kolonija u supernatantu uzorka krvi.⁹⁶

5.4.2 Hemokultura-negativni IE

Hemokultura-negativni IE (HKNIE) odnosi se na IE kod koga uzročni mikroorganizam ne može porasti korišćenjem standardnih metoda. HKNIE može činiti i do 31% svih IE i predstavlja ozbiljnu dijagnostičku i terapijsku dilemu. HKNIE je najčešće posledica prethodne upotrebe antibiotika, što zahteva prekid upotrebe antibiotika i ponavljanje hemokultura. HKNIE mogu biti uzrokovani gljivicama ili izbirljivim bakterijama, često obli-

tornim intracelularnim bakterijama. Izolacija ovih mikroorganizama zahteva uzgajanje na specijalnim sredinama, a njihov rast je relativno spor. u zavisnosti od lokalne epidemiologije, predlaže se sistematsko serološko testiranje uzoraka na *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumonia*, *Brucella* spp. i *Legionella pneumophila*, zatim PCR esej na *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. i gljivice (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.).⁹⁷ (Tabela 12). Većina studija koje su koristile PCR za dijagnozu HKNIE ukazale su na značaj *Streptococcus galolyticus* i *Streptococcus mitis*, enterokoke, *S. aureus*, *E. coli* i probirljive bakterije čija prevalenca varira u zavisnosti od stanja pacijenta.⁹⁸

Tabela 12. Ispitivanje retkih uzročnika infektivnog endokarditisa sa negativnim hemokulturama

Uzročnik	Dijagnostička procedura
<i>Brucella</i> spp.	Hemokultura, serologija, kultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala.
<i>Coxiella burnetii</i>	Serologija (IgG faza 1>1:800), kultura tkiva, imunohistologija i PCR hirurškog materijala.
<i>Bartonella</i> spp.	Hemokultura, serologija, kultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histologija i PCR hirurškog materijala
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serologija, kultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala.
<i>Legionella</i> spp.	Hemokultura, serologija, kultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala.
Gljivice	Hemokulture, serologija i PCR hirurškog materijala

Ig = imunoglobulin, PCR = polimerazna lančana reakcija

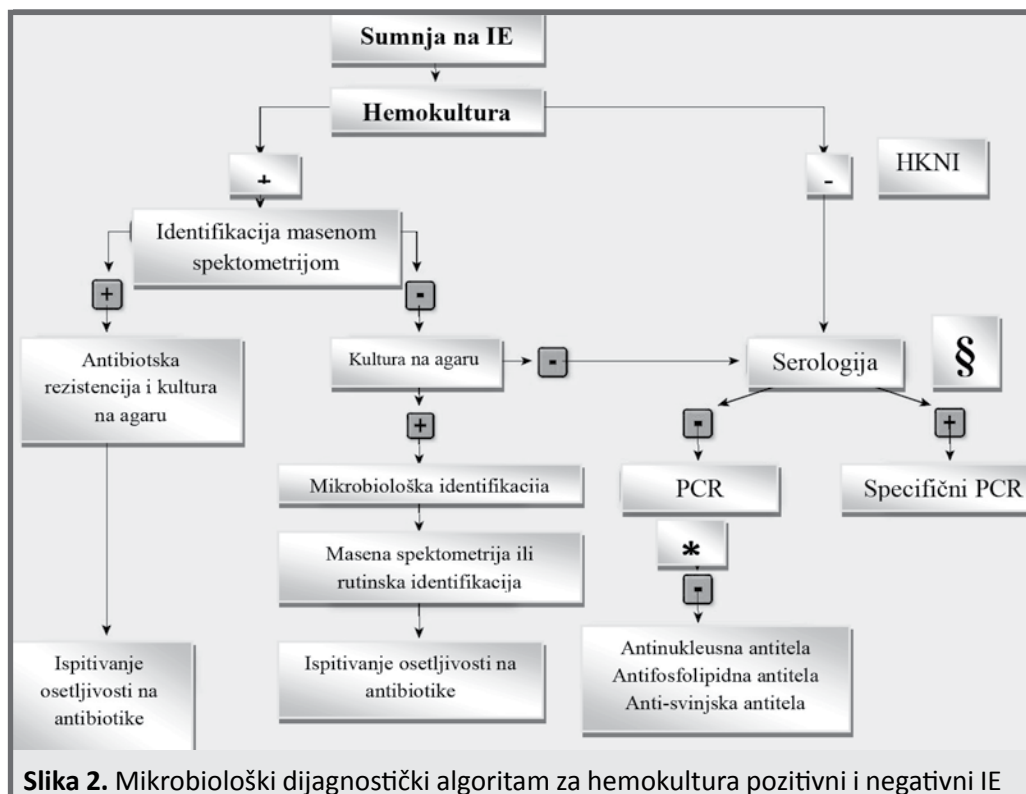
Kada su svi mikrobiološki eseji negativni, treba razmotriti dijagnozu neinfektivnog endokarditisa i analizirati postojanje antinuklearna antitela i antifosfolipidni sindrom (antikardiolipinska antitela [imunoglobulin G] i anti- β_2 -glikoprotein 1 antitela [IgG i IgM]). Kada su svi drugi testovi negativni, a pacijent ima svinjsku bioprotezu, potrebno je utvrditi pokazatelje alergijskog odgovora i anti-svinjska antitela.⁹⁹

5.4.3 Histološka dijagnoza IE

Patohistološki pregled resećiranog tkiva valvula ili embolijskih fragmenata ostaje zlatni standard dijagnoze IE. Svi tkivni uzorci prikupljeni tokom hirurškog uklanjanja srčanih valvula prikupljaju se u sterilni kontejner, bez fiksativa i podloga za kulture. Ceo uzorak treba odneti u mikrobiološku laboratoriju radi identifikacije mikroorganizma.

5.4.4 Predloženi mikrobiološki dijagnostički algoritam kod sumnje na IE

Predloženi dijagnostička šema prikazana je na Slici 2. Kada postoji klinička sumnja na IE, a hemokulture ostaju negativne 48 sati, neophodna je komunikacija sa mikrobiologom. Savetuje se strategija sa upotrebom dijagnostičkih baterija koje uključuju hemokulture i sistematsko testiranje na *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Brucella* spp., *M. pneumonia*, kao i reumatoidni faktor, testiranje na antifosfolipidni sindrom [antikardiolipinska (IgG) i anti- β_2 -glikoprotein 1 (IgG i IgM)], antinuklearna antitela i anti-svinjska antitela. Materijal srčanih valvula dobijenih tokom hirurgije daje se za kulturu, patohistološki pregled i PCR sa ciljem dokazivanja prisustva izbirljivih organizama.



§: *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella Quintana*, *Legionella Pneumophila*, *Brucella* spp., *Mycoplasma* spp., *Aspergillus* spp., *: *Staphylococcus aureus*, *Tropheryma whipplei*, gljivice, *Escherichia coli*, *Streptococcus galolyticus*, *Streptococcus mitis*, Enterococci, HKNI = Hemokultura negativni infektivni endokarditis

5.5 Dijagnostički kriterijumi

Pored patohistološkog materijala dobijenog valvularnom hirurijom, u kliničkoj praksi dijagnoza IE počiva na povezanosti infektivnog sindroma i nedavnih endokardijalnih događaja. Ovo je osnova brojnih kriterijuma predloženih sa ciljem da olakša dolazak do dijagnoze. Zato, tokom 2000-tih za dijagnostičku klasifikaciju su preporučeni modifikovani Duke-ovi kriterijumi (Tabela 13). Ovi se kriterijumi temelje na kliničkim, ehokardiografskim i biološkim nalazima, kao i na nalazima hemokulture i serologije.⁸⁷ Ova klasifikacija ima senzitivnost od približno 80% kada se kriterijumi procenjuju na kraju praćenja pacijenata u epidemiološkim studijama.¹⁰⁰ Ipak, dijagnostička preciznost Dukeovih kriterijuma je manja za ranu dijagnozu u kliničkoj praksi, osobito kod endokarditisa veštačke valvule (PVE) i IE elektroda pejsmekera i defibrilatora kod kojih je ehokardiografija normalna ili nejasna u do 30% slučajeva.^{101,102} Skorašnji napredak u vizualizacionim tehnikama rezultirao je poboljšanjem identifikacije endokardijalnog zahvatanja i ekstrakardijalnih komplikacija IE.^{10,103}

Nedavni radovi su dokazali da CT sken srca/celog tela, MRI mozga, ¹⁸F-FDG PET/CT i SPECT/CT radioobeleženim leukocitima mogu poboljšati otkrivanje klinički nemih valkularnih događaja (embolijski događaji ili infektivne aneurizme) kao i lezije endokarda.^{79,80,83-85,93,94,104-108} Dodavanje rezultata ovih metoda može unaprediti senzitivnost modifikovanih Dukeovih kriterijuma kod složenih slučajeva.

Tabela 13. Definicija infektivnog endokarditisa prema modifikovanim Dukeovim kriterijumima (adaptirano prema Li et al.⁸⁷)

Potvrđeni IE
Patohistološki kriterijumi
• Mikroorganizmi dokazani kulturom ili histološkim pregledom vegetacija, vegetacija koje su embolizirale ili uzorkom intrakardijalnog apscesa; ili
• Patoanatomske lezije; vegetacije ili intrakardijalni apscesi potvrđeni patohistologijom koja dokazuje aktivni endokarditis
Klinički kriterijumi
• 2 velika kriterijuma; ili
• 1 veliki kriterijum i 3 mala kriterijuma; ili
• 5 malih kriterijuma
Mogući IE
• 1 veliki i 1 mali kriterijum; ili
• 3 mala kriterijuma
Odbačen IE
• Druga dijagnoza sigurna
• Povlačenje simptoma koji idu u prilog IE pod antibiotskom terapijom ≤ 4 dana; ili
• Bez patoanatomskog dokaza IE pri hiruriji ili autopsiji, sa antibiotskom terapijom ≤ 4 dana; ili
• Nema dovoljno kriterijuma za mogući IE, kako je navedeno

Imajući u vidu nedavno publikovane podatke, Radna grupa predlaže dodavanje tri dopunska dijagnostička kriterijuma (Tabela 14):

1) Identifikacija paravalvularnih lezija pomoću CT-a srca treba razmotriti kao veliki kriterijum.

2) U uslovima kada se sumnja na endokarditis veštačkih valvula, patološku aktivnost oko mesta implantacije

detektovana putem ¹⁸F-FDG PET/CT (u slučaju kada su valvule implantirane pre > 3 meseca) ili SPECT/CT radioobeleženim leukocitima treba smatrati velikim kriterijumom..

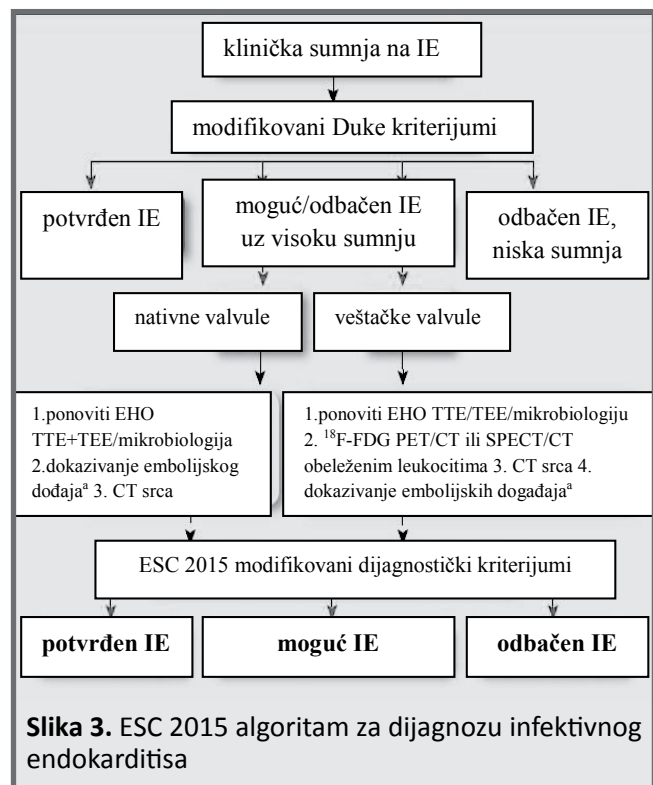
3) Utvrđivanje nedavnih embolijskih događaja ili infektivne aneurizme jedino vizualizacionim metodama (klinički nemi događaji) treba smatrati malim kriterijumom.

Tabela 14. Definicije termina koji se koriste u modifikovanim kriterijumima za dijagnozu infektivnog endokarditisa Evropskog kardiološkog društva iz 2015. godine

Veliki kriterijumi
I. Hemokulture pozitivne za IE
a) Tipični mikroorganizmi u skladu sa IE iz dve odvojene hemokulture:
• <i>Viridans streptococci</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK grupa</i> , <i>S. aureus</i> ; ili
• Vanbolničke enterokoke, u odsustvu primarnog fokusa; ili
b) Mikroorganizmi u skladu sa IE iz perzistentno pozitivnih hemokultura:
• ≥ 2 pozitivnih hemokultura iz uzoraka krvi dobijenih sa razmakom > 12 sati; ili
• Sva tri ili većina od ≥ 4 odvojenih uzoraka krvi (prvi i poslednji uzorak dobijeni sa razmakom ≥ 1sata); ili
c) Jedna pozitivna hemokultura na <i>Coxiella burnetii</i> ili I faza IgG titra antitela > 1:800
II. Vizualizacione metode pozitivne za IE
a) Ehokardiogram pozitivan za IE:
• Vegetacije
• Apsces, pseudoaneurizma, intrakardijalna fistula
• Perforacija valvula ili aneurizma
• Nova parcijalna dehiscencija veštačke valvule
b) Patološka aktivnost oko mesta implantacije veštačke valvule detektovana pomoću ¹⁸ F-FDG PET/CT (samo ako je valvula implantirana pre > 3 meseca) ili radioobeleženim leukocitima
c) Paravalvularna lezija potvrđena CT-om srca
Mali kriterijumi
1. Predispozicija, kao što je predisponirajuće srčano oboljenje ili injekciona upotreba droga
2. Febrilnost > 38 C
3. Vaskularni događaji (uključujući one detektovane samo vizualizacionim metodama): veliki arterijski embolusi, septički plućni infarkt, infektivna (mikotička) aneurizma, intrakranijalno krvarenje, konjuktivalna krvarenja, Janeway-s lezije
4. Imunološki događaji: glomerulonefritis, Oslerovi čvorovi, Rotove pege, reumatoidni faktor
5. Mikrobiološki dokaz: pozitivne hemokulture, ali ne u smislu velikog kriterijuma kako je opisano ili serološkog dokaza aktivne infekcije organizmom u skladu sa IE

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraprophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*.

Slika 3 predstavlja predloženi ESC dijagnostički algoritam uključujući ESC 2015 modifikovane dijagnostičke kriterijume. Dijagnoza IE i dalje se zasniva na Duke kriterijumima, sa ehokardiografijom i hemokulturama kao najznačajnijim. Kad je samo moguća ili čak odbačena, ali sa perzistirajućom visokom kliničkom sumnjom, ehokardiografiju i hemokulturu treba ponoviti, a i druge vizualizacione tehnike treba koristiti za dijagnozu srčanog zahvatanja (CT srca, ¹⁸F-FDG PET/CT ili SPECT/CT radioobeleženim leukocitima) ili za vizualizaciju embolijskih događaja (MRI mozga, CT celog tela i/ili PET/CT). Rezultati ovih novih istraživanja treba da se integrišu u ESC 2015 modifikovane dijagnostičke kriterijume.



Slika 3. ESC 2015 algoritam za dijagnozu infektivnog endokarditisa

FDG-fluorodezoksiglukoza, ^aMRI mozga, CT celog tela i/ili PET/CT

Sažeto, ehokardiografija (TTE i TOE), pozitivne hemokulture i klinička slika ostaju snova dijagnoze IE. Kada su hemokulture negativne, potrebne su dodatne mikrobiološke pretrage. Senzitivnost kriterijuma po Duke-u može se unaprediti novim vizualizacionim metodama (MRI, CT, PET/CT) koje omogućavaju dijagnozu embolijskih događaja i zahvatanja srca u slučaju kada su nalazi TTE/TEE negativni ili nejasni. Kriterijumi su korisni, ali ne mogu zameniti kliničku procenu Tima za endokarditis.

6. Prognoistička procena na prijemu

Stopa unutarbolničkog mortaliteta od IE iznosi između 15-30%. Brza identifikacija pacijenata sa najvećim rizikom od umiranja pruža mogućnost da se utiče na tok bolesti (npr. hitna ili urgentna hirurška intervencija) i da se popravi prognoza. Na prognozu IE utiču četiri faktora: karakteristike pacijenta, prisustvo ili odsustvo kardioloških i nekardioloških komplikacija, vrsta infektivnog uzročnika i ehokardiografski nalaz. Procena rizika za pacijente sa levostranim IE se vrši na osnovu ovih varija-

bli.^{116,117} Pacijenti sa srčanom slabošću, perianularnim komplikacijama i/ili infekcijom uzrokovanom *S. aureusom* su u najvećem riziku od umiranja i od potrebe za operacijom u aktivnoj fazi bolesti.¹¹⁷ Kada su prisutna tri faktora od navedenih rizik je 79%.¹¹⁷ Stoga bi pacijente sa komplikovanim IE trebalo rano uputiti u referentne centre sa mogućnošću hirurškog lečenja i sa Timom za lečenje endokarditisa.¹¹⁸ Visoka stopa komorbiditeta, dijabetes, septički šok, srednji do ozbiljan ishemijski moždani udar, moždano krvarenje ili potreba za hemodijalizom su takođe loši prognoistički faktori unutarbolničkog ishoda.^{111-115, 119-122} Održavanje pozitivnog nalaza hemokulture i 48-72 časa nakon započinjanja antibiot-ske terapije ukazuje na lošu kontrolu infekcije i nezavisan je faktor rizika unutarbolničkog mortaliteta.¹²³

Danas 40-50% pacijenata bude podvrgnuto kardiohirurškom lečenju tokom hospitalizacije.^{37, 109-114} Mortalitet od operacije najviše zavisi od postavljenih indikacija za operativno lečenje IE. Septički šok, stalno prisutni znaci infekcije i bubrežna insuficijencija su prediktori umiranja kod pacijenata kod kojih je potrebna hitna ili urgentna operacija.^{112,120-124} Shodno tome, pacijenti koji ne mogu biti operisani zbog neprihvatljivo visokog rizika imaju najgoru prognozu.¹²⁵

Ukratko, moguće je učiniti prognoističku procenu na prijemu koristeći jednostavne kliničke, mikrobiološke i ehokardiografske parametre trešto bi trebalo koristiti u cilju izbora najboljeg pristupa lečenju. Pacijenti sa pozitivnom hemokulturom i 48-72h nakon započinjanja antibiot-ske terapije imaju lošiju prognozu.

Tabela 15. Prediktori loše prognoze kod pacijenata sa infektivnim endokarditisom

Karakteristike pacijenta • Starija životna dob • IE veštačkih valvula • Diabetes mellitus • Komorbiditeti (npr. slabost, imunosupresija, bolest pluća ili bubrega)
Kliničke komplikacije IE • Srčana slabost • Bubrežna slabost • > srednje površine ishemijskog moždanog udara • Moždano krvarenje • Septički šok
Uzročni mikroorganizmi • <i>Staphylococcus aureus</i> • Gljivice • Ne-HACEK Gram-negativni bacili
Ehokardiografski nalaz • Perianularne komplikacije • Značajna levostrana valvularna regurgitacija • Mala EF leve komore • Plućna hipertenzija • Velike vegetacije • Značajna disfunkcija veštačke valvule • Prerano zatvaranje mitralne valvule ili drugi znaci povećanog dijastolnog pritiska

HACEK=Haemophilus parainfluenzar, H. aphrophilus, H. paraprophylos, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, i K. denitrificans; IE= infektivni endokarditis

7. Antimikrobna terapija: principi i postupci

7.1. Osnovni principi

Uspešno lečenje IE se zasniva na eliminaciji uzročnika primenom antimikrobnih lekova. Hirurško lečenje pomaže uklanjanjem infektivnog materijala i drenažom apscesa. Odbrana domaćina u tome igra malu ulogu. To je i razlog zašto je efikasnija baktericidna od bakteriostatske terapije, kako u eksperimentima sa životinjama tako i kod ljudi.^{126,127} Aminoglikozidi deluju sinergistički sa inhibitorima sinteze ćelijskog zida (npr. beta-laktami i glikopeptidi) u postizanju baktericidne aktivnosti i korisni su u cilju skraćivanja lečenja (npr. oralni streptokoki) i eradikacije uzročnika (npr. *Enterococcus spp.*).

Glavna prepreka za eliminaciju uzročnika je tolerancija bakterija na antibiotike. Mikroorganizmi sa tolerancijom na antibiotike nisu rezistentni na iste (npr. lekovi i dalje inhibiraju njihov rast), ali ne bivaju ubijene i mogu nastaviti da rastu nakon prekida terapije. Spororastući i mikroorganizmi u hibernaciji su tolerantni prema većini antimikrobnih lekova (osim prema rifampicinu do određenog stepena). Oni su prisutni u vegetacijama i biofilmovima (npr. kod PVE) i opravdavaju potrebu za produženom terapijom (6 nedelja), do potpune sterilizacije inficiranih srčanih zalistaka. Neke bakterije su nosioci mutacija koje ih čine tolerantnim i u fazi rasta i u fazi mirovanja. Kombinacija lekova sa baktericidnim dejstvom ima prednost u odnosu na monoterapiju u slučaju tolerantnih uzročnika.

Lečenje PVE bi trebalo da traje duže (6 nedelja) od lečenja IE nativnih valvula (NVE) (2-6 nedelja). Lečenje je u oba slučaja slično, osim kada je u pitanju stafilokokni PVE, kada bi terapijski protokol trebalo da sadrži i rifampicin kad god postoji uzročnik osetljiv na njega.

U slučaju NVE, kada je potrebna zamena prirodne valvule veštačkom u toku antibiotskog lečenja, postoperativno bi trebalo primenjivati antibiotski protokol preporučen za lečenje NVE a ne PVE. U slučaju i PVE i NVE, trajanje terapije se meri od prvog dana primene efikasnog antibiotskog protokola (negativan nalaz inicijalno pozitivne hemokulture), a ne od dana operacije. Novi protokol lečenja bi trebalo započeti samo u slučaju pozitivne kulture zaliska, kada se biraju antibiotici na koje je osetljiv tako izolovan uzročnik.

Konačno, ima šest značajnih razmatranja u važećim preporukama:

(1) Promenjenje su indikacije i obrazac primene aminoglikozida. Više se ne preporučuju zalečenje stafilokoknog NVE zbog još uvek nedokazane koristi od njihove primene, kao i zbog renalne toksičnosti;¹²⁸ kada su indikovani u drugim slučajevima, trebalo bi ih davati u jednoj dnevnoj dozi u cilju smanjenja nefrotoksičnosti.¹²⁹

(2) Rifampicin bi trebalo primenjivati samo u slučaju inficiranosti stranih tela kao kod PVE, posle 3-5 dana efikasne antibiotske terapije, kada je došlo do nestanka bakterijemije. U prilog tome ide verovatno antagonistički efekat antibiotske kombinacije sa rifampicinom protiv plantonskih/ replikantnih bakterija,¹³⁰ sinergistički efekat na bakterije u mirovanju u biofilmovima i prevencija nastanka rifampicin-rezistentnih sojeva.¹³¹

(3) Daptomicin i fosfomicin su preporučeni za lečenje stafilokoknog endokarditisa, a netilmicin za lečenje IE uzrokovanog oralnim i digestivnim streptokokamaosetljivim na penicilin, ali su u ovom vodiču razmatrani kao alternativna terapija zbog toga što nisu dostupni u svim evropskim zemljama. Kada je daptomicin indikovao, mora se dati u visokim dozama (≥ 10 mg/kg jednom dnevno¹³²) i kombinovati sa drugim antibiotikom u cilju povećanja aktivnosti i sprečavanja razvoja rezistencije.^{133,134}

(4) U ovom vodiču razmatrani su samo antibiotici čija je efikasnost dokazana u kliničkim i kohortnim studijama sa pacijentima sa IE. Podaci iz studija sa eksperimentalnim modelima u većini slučajeva nisu uzimani u obzir.

(5) Još uvek se koriste minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) određene onako kako preporučuje Institut za kliničke i laboratorijske standarde, a ne Evropski komitet za testiranje antimikrobne osetljivosti, iz razloga što su upravo one primenjivane u studijama iz kojih potiče najviše podataka za IE.

(6) Iako je postignut konsenzus za većinu antibiotskih protokola, još uvek se razmatra optimalan protokol za stafilokokni IE, kao i za empirijsko lečenje.

7.2 Oralne streptokoke osetljive na penicilin i *Streptococcus bovis* grupa

Protokoli preporučeni za osetljive streptokoke (penicilin MIC ≤ 0.125 mg/L) su prikazani u tabeli 16.^{6,8,135,136} Očekivana stopa izlečenja je veća od 95%. U nekomplikovanim slučajevima može se primeniti kratkotrajna dvonedeljna terapija koju čine penicilin ili ceftriakson i gentamicin ili netilmicin.^{137,138} U slučaju osetljivih streptokoka i normalne bubrežne funkcije, gentamicini netilmicin se mogu dati jednom dnevno. Ceftriakson sam ili u kombinaciji sa gentamicinom ili netilmicinom dat jednom dnevno je posebno pogodan za ambulantno lečenje.¹³⁷⁻¹³⁹ Kod pacijenata alergičnih na beta-laktame, u slučaju da nije moguće sprovesti desenzitizaciju, trebalo bi dati vankomicin. Kao alternativa je predložen teikoplanin,⁸ koji zahteva loading dozu (6 mg/kg/12h tokom 3 dana), a potom dozu od 6-10 mg/kg/dan. Loading doza je od ključnog značaja zato što se lek u visokom procentu vezuje za proteine plazme ($\geq 98\%$) i slabo prodiire u vegetacije.¹⁴⁰ U svakom slučaju, samo su ograničene retrospektivne studije procenjivale njegovu efikasnost u slučaju streptokoknog¹⁴¹ i enterokoknog¹⁴² IE.

7.3 Oralne streptokoke rezistentne na penicilin i *Streptococcus bovis* grupa

Oralne streptokoke rezistentne na penicilin se dele na intermedijarno (MIC 0.25-2 mg/L) i potpuno rezistentne (MIC ≥ 4 mg/L). Međutim, neki vodiči uzimaju MIC ≥ 0.5 mg/L kao granicu za potpunu rezistenciju.^{6,8,135} Ovako rezistentne streptokoke su sve više pristne. U velikom uzorku je registrovano više od 30% intermedijarno i potpuno rezistentnih *Streptococcus mitis* i *Streptococcus oralis*.^{142,143} Nasuprot tome, više od 99% digestivnih streptokoka su i dalje osetljivi na penicilin.

Terapijski vodiči za penicilin-rezistentne streptokoke se zasnivaju na retrospektivnim studijama. U četiri takve

Tabela 16. Antibiotika terapija IE izazvanog oralnim streptokokama i Streptococcus bovis grupom^a

Antibiotik	Doza i put primene	Trajanje (ned.)	Klasa ^b	Nivo ^c	Ref ^d .	Komentar
Sojevi penicilin-senzitivnih (MIC ≤0.125 mg/L) oralnih i digestivnih streptokoka						
Standardni tretman: trajanje 4 nedelje						
Penicilin G ili Amoksisilin ^e ili Ceftriakson ^f	12-18 miliona U/dan i.v. u 4-6 doza ili kontinuirano	4	I	B	6,8, 135-139	Preporučuje se za pacijente >65 godina ili sa oštećenom funkcijom bubrega ili VIII kranijalnog nerva. 6-nedeljna terapija se preporučuje za pacijente sa PVE.
	100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	4	I	B		
	2g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4	I	B		
	Pedijatrijske doze: ^g Penicilin G 200000 U/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 podeljenih doza Amoksisilin 300 mg/kg/dan i.v. podejeno u 4-6 jednakih doza Ceftriakson 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi					
Standardni tretman: trajanje 2 nedelje						
Penicilin G ili Amoksisilin ^e ili Ceftriakson ^f u kombinaciji sa Gentamicin ^h ili Netilmicin	12-18 miliona U /dan i.v. u 4-6 doza ili kontinuirano	2	I	B	6,8, 127, 135-138	Preporučeno samo za pacijente sa nekomplikovanim NVE i normalnom bubrežnom funkcijom. Netilimicin nije dostupan u svim evropskim zemljama.
	100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	2	I	B		
	2g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	I	B		
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	I	B		
	4-5mg/kg/dan i.v. u 1 dozi	2	I	B		
	Pedijatrijske doze: ^g Penicilin G, amoksisilin i ceftriakson kao gore navedeno Gentamicin 3mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi ili u 3 jednake doze					
Kod pacijenata alergičnih na beta-laktame ⁱ						
Vankomicin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	4	I	C		6-nedeljna terapija preporučena za pacijente sa PVE.
	Pedijatrijske doze: ^g Vankomicin 40 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 ili 3 jednake doze					
Sojevi relativno rezistentni na penicilin (MIC0.250-2 mg/L) ^k						
Standardna terapija						
Penicilin G ili Amoksisilin ^e ili Ceftriakson ^f u kombinaciji sa Gentamicin ^h	24 miliona U/dana i.v. u 4-6 doza ili kontinuirano	4	I	B	6,8, 135, 136	6-nedeljna terapija je preporučena za pacijente sa PVE.
	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	4	I	B		
	2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4	I	B		
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	I	B		
Kod pacijenata alergičnih na beta-laktame ⁱ						
Vankomicin ^j sa Gentamicin ^k	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	4	I	C		6-nedeljna terapija Je preporučena za pacijente sa PVE.
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	I	C		
	Pedijatrijske doze: ^g Kao gore navedeno					

Cmin=minimalna koncentracija; IE=infektivni endokarditis; i.m.=intramuskularno; i.v.=intravenski; MIC=minimalna inhibitorna koncentracija; U= jedinica. ^aOdnosi se na tekst za druge vrste streptokoka; ^bKlasa preporuka; ^cNivo dokaza; ^dReference koje podržavaju preporuke; ^eili ampicilin u istim dozama kao amoksisilin; ^fPreferira se za ambulantno lečenje; ^gPedijatrijske doze ne bi trebalo da dostignu doze za odrasle; ^hTrebalo bi jednom nedeljno kontrolisati bubrežnu funkciju i serumske koncentracije gentamicina. Kada se daje u jednoj dozi, koncentracija pre doze bi trebala da bude <1mg/L, a posle doze (pik, 1 sat posle injekcije) oko 10-12 mg/L¹⁴⁸; ⁱKod stabilnih pacijenata bi se mogla uraditi desenzitizacija na penicilin; ^jSerumske koncentracije vankomicina bi trebale da dostignu vrednost 10-15 mg/L pre-doze, mada neki eksperti preporučuju da se doze vankomicina povećaju na 45-60 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 ili 3 doze, da bi se dostigle minimalne serumske koncentracije (Cmin) od 15-20 mg/L, kao kod stafilokoknog endokarditisa. Ipak, doze vankomicina ne bi trebalo da dostignu vrednost od 2g/dan, osim ukoliko se ne prate serumske koncentracije tako da se mogu prilagoditi da maksimalna koncentracija bude 30-45 µg/mL jedan sat po završetku i.v. infuzije; ^kPenicilin-rezistentni pacijenti (MIC>2mg/L) se leče kao u slučaju enterokoknog endokarditisa (videti Tabelu 18).

Tabela 17. Antibiotička terapija infektivnog endokarditisa izazvanog *Staphylococcus spp.*

Antibiotik	Doza i put primene	Trajanje (nedelje)	Klasa ^l	Nivo ^l	Ref. ^k	Komentar
Nativne valvule						
Meticilin-senzitivne stafiloške						
(Flu)kloksacilin ili oksacilin	12 g/dan i.v. u 4-6 doza	4-6	I	B	6,8,128, 135,136 158	Ne preporučuje se dodavanje gentamicina zbog nedokazane kliničke koristi i zbog velike nefrotoksičnosti. <i>*za Staphylococcus aureus</i>
	Pedijatrijske doze: ^g 200-300 mg/kg/dan i.v. u 4-6 jednakih podeljenih doza					
Alternativna terapija* Kotrimoksazol sa	Sulfametoksazol 4800mg/dan i Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. u 4-6 doza) 1800 mg/dan i.v. u 3 doze Pedijatrijske doze: ^g	1 i.v. + 5 oralno	IIb	C		
Klindamicin	Sulfametoksazol 60mg/kg/dan i Trimetoprim 12mg/kg/dan (i.v. u 2 doze) Klindamicin 40 mg/kg/dan (i.v. u 3 doze)	1	IIb	C		
Pacijenti alergični na penicilin ^h ili sa meticilin-rezistentnim stafilokokama						
Vankomicin ^{b,**}	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze	4-6	I	B	6,8, 135,136	Cefalosporini (cefazolin 6g/dan ili cefotaksim 6g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuju kod pacijenata sa meticilin-senzitivnim IE koji su alergični na penicilin bez anafilaktičke reakcije.
	Pedijatrijske doze: ^g 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 jednako podeljene doze					
Alternativna terapija** Daptomicin ^{c,d}	10 mg/kg/dan i.v. 1 dnevno					Daptomicin je superiorniji od vankomicina kod MSSA i MRSA bakterijemije sa MIC za vankomicin >1mg/L.
	Pedijatrijska doza: ^g 10mg/kg/dan i.v. 1 dnevno	4-6	IIa	C		
Alternativna terapija* Kotrimoksazol sa Klindamicin	Sulfametoksazol 4800mg/dan i Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. u 4-6 doza)	1 i.v. + 5 oralno	IIb	C		<i>*Za Staphylococcus aureus</i>
	1800mg/dan i.v. u 3 doze	1	IIb	C		
Veštačke valvule						
Meticilin-senzitivne stafiloške						
(Flu)kloksacilin ili Oksacilin sa Rifampicin ^e i Gentamicin ^f	12 g/dan i.v. u 4-6 doza				6,8, 135, 136	Započeti rifampicin 3-5 dana nakon vankomicina i gentamicina po preporuci nekih eksperata. Gentamicin se može dati u jednoj dnevnoj dozi u cilju smanjenja nefrotoksičnosti.
	900-1200 mg i.v. ili oralno u 2 ili 3 odvojene doze	≥6	I	B		
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 ili 2 doze Pedijatrijske doze: ^g	≥6	I	B		
	Oksacilin i (flu)kloksacilin kao gore navedeno. Rifampicin 20 mg/kg/dan i.v. ili oralno podeljeno u 3 jednake doze	2	I	B		
Pacijenti alergični na penicilin ^h i meticilin rezistentne stafiloške						
Vankomicin ^b sa Rifampicin ^e i Gentamicin ^f	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze	≥6	I	B	6,8, 135, 136	Cefalosporini (cefazolin 6 g/dan ili cefotaksim 6g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuju kod pacijenata sa meticilin-senzitivnim endokarditisom, koji su alergični na penicilin, bez anafilaktičke reakcije. Neki eksperti preporučuju da se započne davanje rifampicina 3-5 dana nakon vankomicina i gentamicina. Gentamicin se može dati u jednoj dnevnoj dozi u cilju smanjenja nefrotoksičnosti.
	900-1200 mg i.v. ili oralno podeljeno u 2 ili 3 doze	≥6	I	B		
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 ili 2 doze Pedijatrijske doze: ^g Kao gore navedene	2	I	B		

AUC=površina ispod krive; Cmin=minimalna koncentracija; IE=infektivni endokarditis; MIC=minimalna inhibitorna koncentracija; MRSA=metilicilin-rezistentan *Staphylococcus aureus*; MSSA= metilicilin-senzitivan *S. aureus*; PVE=endokarditis veštačkih valvula. ^aBubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju kotrimoksazola bi trebalo meriti jednom nedeljno (dva puta nedeljno kod pacijenata sa bubrežnom slabošću); ^bMinimalna serumska koncentracija vankomicina (Cmin) trebala bi da bude ≥20mg/L. Kod MRSA infekcije preporučeno je da AUC/MIC za vankomicin bude >400; ^cMeriti CPK nivo najmanje jednom nedeljno. Neki eksperti predlažu dodavanje kloksacilina (2g/4h i.v.) ili fosfomicina (2g/6h i.v.) daptomicinu u cilju povećanja aktivnosti i srećavanja razvoja rezistencije na daptomicin; ^d Daptomicin i fosfomicin nisu dostupni u nekim evropskim zemljama; ^eVeruje se da rifampicin igra značajnu ulogu kod infekcije veštačkih materijala jer pomeže eradikaciju bakterija koje se nalaze na površini materijala.¹⁵⁷ Monoterapija rifampicinom nije preporučljiva jer je povezana sa visokom učestalošću rezistencije. Rifampicin ubrzava metabolizam varfarina i drugih lekova u jetri; ^fBubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju gentamicina bi trebalo meriti jednom nedeljno (dva puta kod pacijenata sa bubrežnom slabošću); ^gPedijatrijske doze ne bi trebalo da dostignu doze za odrasle; ^hKod stabilnih pacijenata se može sprovesti desenzitizacija na penicilin; ⁱKlasa preporuka; ^jNivo dokaza; ^kReference koje podžavaju preporuke. ^{**}Nema kliničke koristi od dodavanja rifampicina ili gentamicina.

studije, 47 od 60 pacijenata (78%) je bilo lečeno penicilinom ili ceftriaksonom, najčešće u kombinaciji sa aminoglikozidima, dok su neki lečeni samo klindamicinom ili aminoglikozidom.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Kod većine je MIC za penicilin iznosila ≥ 1 mg/L. Pedeset pacijenata (83%) je bilo izlečeno, a deset (17%) je umrlo. Smrt nije bila posledica rezistencije na antibiotike, već stanja pacijenata.¹⁴⁶ Ishod lečenja je bio sličan u slučaju PVE i NVE.¹⁴⁵ Stoga je antibiotska terapija za oralne streptokoke osetljive i rezistentne na penicilin kvalitativno slična (Tabela 16). Ipak, u slučaju rezistencije na penicilin, aminoglikozidi se moraju primeniti najmanje dve nedelje, a kratkotrajno lečenje se ne preporučuje. Malo je iskustva sa visoko rezistentnim sojevima (MIC ≥ 4 mg/L), ali bi vankomicini mogao imati prednost u takvim situacijama (u kombinaciji sa aminoglikozidima). Jako je oskudno iskustvo sa lečenjem daptomicinom.

7.4 *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitički streptokok (grupa A, B, C, i G)

IE izazvan *S. pneumoniae* je postao redak nakon uvođenja antibiotika. On je povezan sa meningitisom u do 30% slučajeva,¹⁴⁹ što zahteva poseban pristup u slučaju rezistencije na penicilin. Lečenje penicilin-senzitivnih sojeva (MIC ≤ 0.06 mg/L) je slično lečenju oralnih streptokoka (Tabela 16), osim u slučaju primene kratkotrajne dvonedeljne terapije, koja nije zvanično ispitivana. Isto važi za intermedijarno (MIC 0.125-2 mg/L) i potpuno rezistentne (MIC ≥ 4 mg/L) sojeve, bez meningitisa, mada neki autori za rezistentne sojeve preporučuju visoke doze cefalosporina (npr. cefotaksim ili ceftriakson) ili vankomicin. U slučajevima sa meningitisom, penicilin se mora izbegavati zbog slabog prolaska kroz cerebrovaskularnu barijeru, i trebalo bi umesto njega primeniti ceftriakson ili cefotaksim kao monoterapiju ili u kombinaciji sa vankomicinom,¹⁵⁰ u zavisnosti od antibiograma.

IE izazvan streptokokama grupa A, B, C ili G- uključujući grupu *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, i *S. intermedius*) je relativno redak.¹⁵¹ Svestreptokoke grupe A su slično osetljive na beta-laktame (MIC ≤ 0.12 mg/L), dok druge grupe mogu biti u određenoj meri rezistentne. IE izazvan streptokokama grupe B je nekada bio povezan sa peripartalnim periodom, dok se sada javlja kod drugih grupa odraslih, uglavnom kod starijih. Streptokoke grupe B, C i G *S. anginosus* stvaraju abscese, što zahteva dopunsko hirurško lečenje.¹⁵¹ Smrtnost u slučaju NVE uzrokovanog streptokokama grupe B je velika i preporučuje se kardiohirurško lečenje.¹⁵² Antibiotško lečenje je slično kao i kod oralnih streptokoka (Tabela 16), osim što kratkotrajna terapija nije preporučena. Gentamicin bi trebalo dati dve nedelje.

7.5. *Granulicatella* i *Abiotrophia* (ranije nutritivne varijante streptokoka)

Granulicatella i *Abiotrophia* uzrokuju IE produženog toka, što je u vezi sa nastankom velikih vegetacija (>10 mm), visokom stopom komplikacija i zamane valvula (oko 50%),^{153,154} što je verovatno posledica kasnog postavljanja dijagnoze i otpočinjanja lečenja. Za lečenje se

preporučuju penicilin G, ceftriakson ili vankomicin tokom 6 nedelja, u kombinaciji sa aminoglikozidom tokom najmanje prve dve nedelje.^{153,154}

7.6 *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativne stafilokoke

Staphylococcus aureus obično uzrokuje akutni i razarajući IE, dok CoNS izaziva infekciju valvula produženog toka (izuzev *S. lugdunensis* i nekih sojeva *S. capitis*).^{156,157} U Tabeli 17 su sumirane preporuke za lečenje PVE i NVE izazvanih meticilin-senzitivnim i meticilin-rezistentnim *S. aureus* i CoNS. Aminoglikozidi više nisu preporučeni kao dodatak lečenju stafilokoknog NVE jer povećavaju nefrotoksičnost.^{128,158} Za lečenje nekomplikovanog desnostranog NVE izazvanog meticilin-senzitivnim *S. aureus* (MSSA) preporučuje se kratkotrajno (dvo-nedeljno) iperoralno lečenje (videti poglavlje 12.4.2), s tim što se ove preporuke ne mogu primeniti i za levostrani IE. U slučaju IE MSSA kod pacijenata alergičnih na penicilin, može se pokušati sa desenzitizacijom na penicilin, jer ne bi trebalo primeniti vankomicin zbog njegove inferiornosti u odnosu na beta-laktame.¹⁵⁹ Ukoliko se ne mogu dati beta-laktami, trebalo bi dati daptomicin tamo gde je dostupan, i to u kombinaciji sa drugim efikasnim antistafilokoknim lekom u cilju povećanja aktivnosti i izbegavanja nastanka rezistencije. Neki eksperti preporučuju kombinaciju visokih doza kotromoksazola i klindamicina kao alternativu za lečenje *S. aureus* IE.¹⁶⁰ *S. lugdunensis* je uvek meticilin-senzitivan zbog čega bi trebalo dati kloksacilin.¹⁵⁵

PVE izazvan *S. aureus* nosi veliki rizik od smrtnosti ($>45\%$)¹⁶¹ i često zahteva ranu zamenu valvula. Ostale razlike u odnosu na NVE su dužina trajanja terapije, primena aminoglikozida i dodatak rifampicina nakon 3-5 dana uspešnog antibiotskog lečenja, a po nestanku bakterijemije. Ove preporuke se zasnivaju na antagonističkom efektu kombinacije antibiotika sa rifampicinom na planktonske/replikantne bakterije i njihovom sinergizmu protiv uspavanih bakterija u biofilmovima, što je demonstrirano u eksperimentalnim modelima infekcije stranih tela, i klinički kod infekcija vaskularnih i ortopedskih proteza. I pored malog nivoa dokaza, dodavanje rifampicina u lečenje stafilokoknog PVE je standardna praksa, iako ono može biti povezano sa rezistencijom mikroorganizama, hepatotoksičnošću i interakcijama sa drugim lekovima.¹

7.7. Meticilin-rezistentne i vankomicin-rezistentne stafilokoke

Meticilin-rezistentan *S. aureus* (MRSA) stvara penicilin vezujući protein 2a (PBP2a) malog afiniteta, koji uzrokuje unakrsnu rezistenciju na većinu beta-laktama. MRSA su obično rezistentne na veliki broj antibiotika, što ostavlja vankomicin i daptomicin kao jedini izbor za lečenje ozbiljnih infekcija. Međutim, pojava *S. aureus* intermedijarne (MIC 4-8 mg/L) i hetero-intermedijarne (MIC ≤ 2 mg/L, ali sa subpopulacijama koje rastu pri višim koncentracijama) osetljivosti na vankomicin je izazvala veliku zabrinutost zbog povezanosti sa neuspešnim

lečenjem IE.^{165,166} Šta više, u skorije vreme su kod inficiranih pacijenata izolovani visoko vankomicin-rezistentni sojevi *S. aureus*, što zahteva novi pristup lečenju. Sistemski pregled i meta analiza studija objavljenih u period između 1996-2011. godine, sa pacijentima kod kojih je bakterijemija MRSA bila uzrokovana sojevima osetljivim na vankomicin ($MIC \leq 2 \text{ mg/L}$)¹⁶⁷, su pokazale da su veće vrednosti MIC za vankomicin ($MIC \geq 1.5 \text{ mg/L}$) bile povezane sa većom smrtnošću. Daptomicin je lipopeptidni antibiotik koji je odobren za lečenje *S. aureus* bakterijemije i desnostranog IE.¹⁶⁸ Kohortne studije sa *S. aureus* i CoNS IE^{132,168-170} su pokazale da je daptomicin efikasan bar koliko i vankomicin, a u dve kohortne studije sa MRSA bakterijemijom sa visokom MIC za vankomicin ($>1 \text{ mg/L}$),^{171,172} daptomicin je u poređenju sa vankomicinom bio povezan sa boljim ishodom (uključujući i preživljavanje). Veoma je važno da se daptomicin da u odgovarajućoj dozi i u kombinaciji sa drugim antibioticima da bi se izbegla rezistencija.^{168,173} Zbog toga bi trebalo dati daptomicin u visokim dozama ($\geq 10 \text{ mg/kg}$), a najveći broj eksperata preporučuje kombinaciju sa beta-laktamima¹³³ ili fosfomicinom¹³⁴ [beta-laktami (verovatno i fosfomicin) povećavaju vezivanje daptomicina za membranu smanjujući pozitivni naboj na površini] za NVE i sa gentamicinom ili rifampicinom za PVE.^{168,173,174}

Alternativne kombinacije su fosfomicin sa imipenemom,¹⁷⁵ noviji beta-laktami sa relativno dobrim afinitetom ka PBP2a poput ceftarolina,¹⁷⁶ quinupristin-dalfopristin sa ili bez beta-laktama,^{177,178} beta laktami sa oksazolidinom (linezolidom),¹⁷⁹ beta laktami sa vankomicinom¹⁸⁰ i visoke doze trimetoprim/sulfametaksosola i klindamicina.¹⁶⁰ U takvim slučajevima je potrebna saradnja sa infektologom.

7.8 Enterococcus spp.

Enterokokni IE je primarno uzrokovan sa *Enterococcus faecalis* (u više od 90% slučajeva), a ređe sa *Enterococcus faecium* (5% slučajeva) ili sa dugim vrstama.¹⁸¹ Oni uzrokuju dva velika problema. Prvi je taj što su enterokoke visoko rezistentne na antibioticima uzrokovano ubijanje i njihova eradikacija zahteva produženu primenu (do 6 nedelja) sinergističke baktericidne kombinacije dva inhibitora sinteze ćelijskog zida (ampicilin i ceftriakson, čiji sinergizam se ogleda u inhibiciji komplementarnog PBP) ili jednog inhibitora sinteze ćelijskog zida i aminoglikozida (Tabela 18). Drugi problem je što enterokoke mogu biti rezistentne na veliki broj antibiotika, uključujući i aminoglikozide [rezistencija na aminoglikozide visokog nivoa, HLAR], beta-laktame (preko modifikacije PBP5 a ponekad i beta-laktamaza) i vankomicin.¹⁸²

Tabela 18. Antibiotička terapija IE izazvanog *Enterococcus* spp.

Antibiotik	Doza i put primene	Trajanje (nedelje)	Klasa ^a		Ref. ⁱ	Komentar
Sojevi osetljivi na beta-laktame i gentamicin (za rezistentne sojeve vidi ^{a,b,s})						
Amoksicilin* sa Gentamicin ^d	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	4-6	I	B	6,8,129, 135,136, 186	6-nedeljna terapija je preporučena kod pacijenata sa >3 meseca simptoma ili sa PVE.
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2-6**	I	B		
	Pedijatrijske doze: ^e Ampicilin 300mg/kg/dan i.v. u 4-6 jednakih odvojenih doza Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 3 jednake odvojene doze					
Ampicilin sa Ceftriakson	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	6	I	B	183-185	Ova kombinacija je aktívna protiv <i>E. faecalis</i> sojeva sa ili bez HLAR, i kombinacija je izbora za HLAR <i>E. faecalis</i> IE. Ova kombinacija ne deluje na <i>E. faecium</i> .
	4 g/dan i.v. ili i.m. u 2 doze	6	I	B		
	Pedijatrijske doze: ^e Amoksicilin kao gore navedeno Ceftriakson 100 mg/kg/12h i.v. ili i.m.					
Vankomicin ^f sa Gentamicin ^d	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	6	I	C		
	3mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2-3 doze	6	I	C		
	Pedijatrijske doze: ^e Vankomicin 40mg/kg/dan i.v. u 2-3 jednake odvojene doze. Gentamicin kao gore navedeno					

HLAR=rezistencija na aminoglikozide visokog nivoa; IE=infektivni endokarditis; MIC=minimalna inhibitorna koncentracija; PBP=penicilin vezujući protein; PVE= endokarditis veštačkih valvula. ^aRezistencija na gentamicin visokog nivoa ($MIC > 500 \text{ mg/L}$): ako postoji osetljivost na streptomycin, zameniti gentamicin streptomycinom u dozi od 15 mg/kg/dan podeljeno u dve jednake doze. ^bRezistencija na beta-laktame: (i) ako je zbog sinteze beta-laktamaze, zameniti ampicilin sa ampicilin-sulbaktam i amoksicilin sa amoksicilin-klavulonska kiselina; (ii) ako je zbog izmene u PBP5, primeniti protokol sa vankomicinom. ^cMultirezistencija na aminoglikozide, beta-laktame i vankomicin: predložene opcije su (i) daptomicin 10 mg/kg/dan plus ampicilin 200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza; (ii) linezolid $2 \times 600 \text{ mg/dan}$ i.v. ili oralno tokom ≥ 8 nedelja (IIa,C) (pratiti hematotoksičnost); (iii) kvinpristin-dalfopristin nisu aktivni protiv *E. faecalis*; (iv) za druge kombinacije (daptomicin plus ertapenem ili ceftarolin) konsultovati infektologa. ^dPratiti serumske koncentracije aminoglikozida i burežnu funkciju kao što je navedeno u Tabeli 16. ^ePedijatrijske doze ne bi trebale dostići doze za odrasle. ^fPratiti serumske koncentracije vankomicina kao što je navedeno u Tabeli 16. ^gKlasa preporuka. ^hNivo dokaza. ⁱReference koje podržavaju preporuke. ^jili ampicilin u istim dozama kao i amoksicilin. ^kNeki eksperti preporučuju primenu gentamicina samo dve nedelje (IIa, B).

Potpuno penicilin-senzitivni sojevi (penicilin MIC ≤ 8 mg/L) se leče penicilinom G ili ampicilinom (ili amoksicilinom) u kombinaciji sa gentamicinom. Ampicilin (ili amoksicilin) mogli bi imati prednost jer su njihove MIC dva do četiri puta niže. Rezistencija na gentamicin je česta u slučaju i *E. faecalis* i *E. faecium*.¹⁸² Vrednost aminoglikozidne MIC veće od 500 mg/L (HLAR) je povezana sa gubitkom baktericidnog sinergističkog efekta njihove kombinacije sa inhibitorima sinteze ćelijskog zida, te u tom slučaju aminoglikozide ne bi trebalo primenjivati. Streptomycin mi mogao delovati u takvim situacijama, zbog čega predstavlja korisnu alternativu.

U skorije vreme su zabeležena dva velika napretka u lečenju. Prvo, nekoliko kohortnih studija sa stotinama pacijenata obolelih od *E. faecalis* IE su pokazale da je kombinacija ampicilina sa ceftriaksonom jednako efikasna kao kombinacija ampicilina sa gentamicinom u slučaju ne-HLAR *E. faecalis* IE. Ta kombinacija je bezbednija, bez nefrotoksičnog efekta.¹⁸³⁻¹⁸⁵ To je kombinacija izbora za lečenje *E. faecalis* IE. Drugo, ukupna dnevna doza gentamicina se može dati odjednom umesto kao što je do sada bilo preporučeno u dve ili tri podeljene doze, i dužina lečenja ne-HLAR *E. faecalis* IE može biti bezbedno skraćena sa 4-6 na 2 nedelje, smanjujući tako stopu nefrotoksičnosti na nizak nivo.^{126,186,187}

Rezistencija na beta-laktame i vankomicin je uglavnom uočena kod *E. faecium*. Pošto je dvostruka rezistencija retka, beta-laktami bi se mogli koristiti protiv vankomicin-rezistentnih sojeva i obrnuto. Objavljeni su različiti rezultati za quinupristin-dalfopristin (nisu aktivni protiv *E. faecalis*), linezolid, daptomicin (u kombinaciji sa ampicilinom, ertapenemom ili ceftarolinom) i tigacilin. I ovde je potrebna saradnja sa infektologom.

7.9 Gram-negativne bakterije

7.9.1 HACEK sojevi

HACEK Gram-negativni bacilli su probirljivi organizmi i laboratorije bi trebalo da uzimaju u obzir infekciju ovim uzročnicima, jer to zahteva posebna istraživanja (videti poglavlje 5). Zbog toga što sporo rastu, standardni MIC testovi mogu biti teški za interpretaciju. Neki bacilli iz HACEK grupe stvaraju beta-laktamaze zbog čega ampicilin više nije lek prvog izbora. Nasuprot tome, osetljivi su na ceftriakson, druge cefalosporine treće generacije i hinolone; standardna terapija je ceftriakson u dozi od 2g/dan tokom 4 nedelje za NVE i tokom 6 nedelja za PVE. Ukoliko ne sintetišu beta-laktamaze, drugi izbor su ampicilin (12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza) i gentamicin (3mg/kg/dan podeljeno u dve ili tri doze) tokom 4-6 nedelja. Cipofloksacin (400mg/8-12h i.v. ili 750 mg/12h peroralno) je najmanje opravdan izbor.

7.9.2 Ne-HACEK sojevi

The International Collaboration on Endocarditis (ICE) je objavila da je kod 49 od 2761 (1.8%) slučajeva IE u pitanju bila bakterijemija sa ne-HACEK Gram-negativnim bacilima.¹⁹⁰ Preporučena terapija je rano hirurško lečenje uz dugotrajnu (najmanje 6 nedelja) terapiju baktericidnom kombinacijom beta-laktamima i aminoglikozidima, nekad uz dodatak hinolona ili kotrimoksazola. Od pomoći bi mogli biti *in vitro* baktericidni testovi i praćenje serumskih koncentracija antibiotika. Ovakvi slučajevi bi zbog ozbiljnosti i male učestalosti trebali biti razmatrani od strane Tima za endokarditis i infektologa.

Tabela 19. Antibiotičko lečenje infektivnog endokarditisa sa negativnom hemokulturom (preuzeto od Brouqui i sar.¹⁹³)

Patogeni	Predložena terapija ^a	Ishod lečenja
<i>Brucella spp.</i>	Doksiciklin (200mg/24h) plus kotrimoksazol (960 mg/12h) plus rifampicin (300-600/24h) per os tokom 3-6 meseci ^b	Lečenje je uspešno ako je titar antitela <1:60. Neki autori predlažu i dodavanje gentamicin tokom prve 3 nedelje.
<i>C. burnetii</i> (uzročnik Q groznice)	Doksiciklin (200 mg/24h) plus hidroksihlorohin (200-600 mg/24h) ^c per os (>18 meseci lečenja)	Lečenje je uspešno ako je anti-fazni IgG titar < 1:200 i IgA i IgM titar <1:50.
<i>Bartonella spp.</i> ^d	Doksiciklin 100 mg/12h per os 4 nedelje plus gentamicin (3 mg/24h) i.v. 2 nedelje	Uspešno lečenje se očekuje kod $\geq 90\%$.
<i>Legionella spp.</i>	Levofloksacin (500mg/12h) i.v. ili per os ≥ 6 nedelja ili klaritromicin (500mg/12h) i.v. 2 nedelje, zatim per os 4 nedelje plus rifampicin (300-1200mg/24h)	Optimalno lečenje nije poznato.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Levofloksacin (500mg/12h) i.v. ili per os ≥ 6 meseci ^e	Optimalno lečenje nije poznato.
<i>T. whipplei</i> (uzročnik Whippleove bolesti)	Doksiciklin (200mg/24h) plus hidroksihlorohin (200-600mg/24h) ^c per os ≥ 18 meseci.	Dugotrajno lečenje, optimalna dužina nije poznata.

ID=infektivne bolesti; IE=infektivni endokarditis; IgG=Imunoglobulin; i.v.=intravenski; U=jedinica. ^aU nedostatku velikih serija, optimalna dužina lečenja u slučaju IE izazvanog navedenim patogenima je nepoznata. Navedeno trajanje se zasniva na odabranim prikazima slučajeva. Predlaže se konsultacija sa infektologom. ^bDodavanje streptomycina (15mg/kg/24h u dve doze) tokom nekoliko prvih nedelja je moguć izbor.

^cDoksiciklin sa hidroksihlorohinom (uz praćenje serumskih koncentracija hidroksihlorohina) je značajno superiornija u odnosu na monoterapiju doksiciklinom.¹⁹⁴ ^dPredloženo je nekoliko terapijskih opcija uključujući aminopeniciline (ampicilin ili amoksicilin, 12g/24h i.v.) ili cefalosporine (ceftriakson, 2g/24h i.v.) u kombinaciji sa aminoglikozidima (gentamicin ili netilmicin).¹⁹⁵ Doze su iste kao i za streptokokni i enterokokni IE (Tabela 16 i 18).^{196,197} ^eNoviji fluorohinoloni (levofloksacin, moksifloksacin) su potentniji od ciprofloksacina protiv intracelularnih patogena poput *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.* Lečenje Whippleovog IE je i dalje najvećoj meri empirijsko. U slučaju zahvaćenosti centralnog nervnog sistema, sulfadiazine u dozi 1.5g/h oralno se mora dodati doksiciklinu. Alternativna terapija je ceftriakson (2g/24h i.v.) tokom 2-4 nedelje ili penicilina G (2 miliona U/24h) i streptomycin (1g/24h) i.v. tokom 2-4 nedelje, a potom kotrimoksazolom (800mg/12h) per os. Trimetoprim ne deluje na *T. whipplei*. Ima izveštaja o uspehu dugotrajne terapije (>1 godine).

7.10 Hemokultura negativni IE

Glavni uzroci BCNIE su sumirani u poglavlju 5.4.2.^{191,192} Mogućnosti lečenja su navedene u tabeli 19.^{192,193} Predlaže se savetovanje sa Timom za endokarditis ili specijalistom za ID.

7.11 Gljivice

Gljivice su najčešće uzročnik PVE, IE koji se javlja kod intravaskularnih zavisnika od narkotika (IVDAs) i kod imunokompromitovanih pacijenata.¹⁹⁸ Preovlađuju *Candida* i *Aspergillus* spp. što za posledicu ima BCNIE.^{199,200} Smrtnost je velika (>50%), a za lečenje je neophodna primena antimikotika uz hiruršku zamenu valvule.^{135,198-200} Antimikotici koji se primenjuju za lečenje *Candida* IE su liposomalni amfotericin B (ili neka druga lipidna formulacija) sa ili bez flucitozina ili ehinokandina u visokim dozama; a za *Aspergillus* IE vorikonazol je lek izbora uz, kako preporučuju pojedini eksperti, dodatak ehinokandina ili amfotericina B.^{135,198,200,201} Preporučuje se dugotrajna supresivna terapija azolima (flukonazol za kandidu i vorikonazol za aspergilus), nekad i doživotno.^{135,198,201} Preporučuje se saradnja sa infektologom iz Tima za endokarditis.

7.12 Empirijska terapija

(1) Lečenje IE bi trebalo započeti brzo. Pre započinjanja antibiotske terapije trebalo bi uzeti tri hemokulture u razmacima od 30 minuta.²⁰² Kod empirijskog lečenja, inicijalni izbor zavisi od nekoliko stvari:

(2) Da li je pacijent prethodno primao antibiotsku terapiju.

(3) Da li je reč o infekciji nativnih ili veštačkih valvula [ako jeste, kada je bila operacija (rani ili kasni PVE)].

(4) Mesto inficiranja (vanbolnički, bolnički ili nebolnički IE povezan sa zdravstvenom negom) i poznavanje lokalne epidemiološke situacije, posebno antibiotske rezistencije lokalno zastupljenih kultura-negativnih patogena (Tabela 19).

Primena kloksacilina sa cefazolinom je povezana sa nižom stopom mortaliteta u odnosu na druge beta-laktame uključujući i amoksicilin sa klavulonskom kiselinom ili ampicilin sa sulbaktamom,²⁰³ i vankomicin za empirijsko lečenje MRSA bakterijemije/endokarditisa.¹⁵⁹

Protokoli za empirijsko lečenje pacijenata u akutnoj fazi su navedeni u Tabeli 20. Terapija za NVE i kasni PVE bi trebalo da deluje na stafilokoke, streptokoke i enterokoke. Protokoli za lečenje ranog PVE i IE povezanog sa zdravstvenom negom bi trebalo da deluju na meticilin-rezistentne stafilokoke, enterokoke, a idealno i na ne-HACEK Gram-negativne patogene. Kada se patogeni uzročnik izoluje (obično za manje od 48h), antibiotska terapija se prilagođava antibiogramu.

7.13 Parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa ambulantnih pacijenata

Parenteralna antibiotska terapija ambulantnih pacijenata (OPAT) primenjuje se radi učvršćivanja efekta antimikrobne terapije kojom je infekcija praćena komplikacijama stavljena pod kontrolu (npr. perivalvularni absces, akutna HF, septička embolija i šok).²⁰⁴⁻²⁰⁷ Tokom trajanja antibiotske terapije mogu se razlikovati dve faze: (i) prva, kritična faza (prve dve nedelje lečenja), tokom koje OPAT ima ograničene indikacije; i (ii) druga, kontinuirana faza (posle dve nedelje lečenja), kada se može primeniti OPAT. U tabeli 21 sumirana su suštinska pitanja koja treba postaviti kada se razmatra OPAT za IE.²⁰⁵

Tabela 20. Preporučeni antibiotski protokoli za inicijalno empirijsko lečenje IE kod akutno ozbiljno bolesnih pacijenata (pre identifikacije patogenog uzročnika)^a

Antibiotik	Doza i put primene	Klasa ^b	Nivo ^c	Komentari
Vanbolnički endokarditis nativnih valvula ili kasni (≥12 meseci od operacije) endokarditis veštačkih valvula				
Ampicilin sa (Flu)kloksacilinom ili Oksacilinom sa Gentamicin ^d	12 g/dan i.v. u 4-6 doza 12 g/dan i.v. u 4-6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	IIa	C	Pacijente sa BCNIE bi trebalo lečiti u konsultaciji sa infektologom.
Vankomicin ^d sa Gentamicin ^d	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi			
Rani PVE (<12 meseci od operacije) ili bolnički IE i vanbolnički IE u vezi sa zdravstvenom negom				
Vankomicin ^d sa Gentamicin ^d sa Rifampicin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 900-1200 mg i.v. ili per os u 2 ili 3 odvojene doze	IIb	C	Rifampicin je preporučen samo za PVE i po nekim ekspertima trebalo bi ga dati 3-5 dana nakon vankomicina i gentamicina. Za NVE koje u vezi sa zdravstvenom negom, a u skladu sa prevalencom MRSA infekcije većom od 5%, neki eksperti predlažu kombinaciju kloksacilina i vankomicina do dobijanja konačne identifikacije S. aureus.

BCNIE=infektivni endokarditis sa negativnom hemokulturom; ID=infektivna bolest; i.m.=intramuskularno; i.v.=intravenski; PVE=endokarditis veštačkih valvula. ^aAko je inicijalna hemokultura negativna i nema kliničkog odgovora, razmotriti etiologiju BCNIE (videte poglavlje 7.10), možda i operaciju u cilju postavljanja molekularne dijagnoze i lečenja, a moralo bi se razmotriti proširenje spektra antibiotika na hemokultura-negativne patogene (doksiciklin, hinolonij). ^bKlasa preporuke. ^cNivo dokaza. ^dPraćenje doziranja gentamicina ili vankomicina je kao što je opisano u Tabelama 16 i 17.

8. Glavne komplikacije infektivnih endokarditisa levostranih ventila

Zbog teških komplikacija kod približno polovine obolelih od IE neophodno je hirurško lečenje.⁵⁴ Razlozi za razmatranje hirurškog lečenja u aktivnoj fazi (dok pacijent još dobija antibiotike) su izbegavanje napredovanja SS i ireverzibilnih strukturnih oštećenja izazvanih teškom infekcijom, kao i prevencija sistemskih embolizacija.^{6,54,115,208-210}

S druge strane, hirurško lečenje tokom aktivne faze bolesti povezano je sa značajnim rizikom. Hirurgija je opravdana kod pacijenata sa visokim rizikom kod kojih je izlečenje antibioticima malo verovatno i koji su bez komorbiditeta ili komplikacija koje oporavak čine malo izvesnim. Godine, same po sebi nisu kontraindikacija za hirurgiju.²¹¹ Rano konsultovanje kardiologa se preporučuje sa ciljem određivanja najboljeg terapijskog pristupa. prepoznavanje pacijenata koji zahtevaju rani hirurški pristup je često teško i to je važan zadatak „Tima za srce“. Svaki

Tabela 21. Kriterijumi koji određuju mogućnost ambulantnog lečenja infektivnog endokarditisa (preuzeto od Andrews i sar.²⁰⁵)

Faza lečenja	
Kritična faza (0-2 nedelje)	• Komplikacije se javljaju tokom ove faze • Preporučuje se bolničko lečenje pacijenata u ovoj fazi • Razmatrati OPAT: u slučaju da su uzročnici oralni streptokoki ili <i>Streptococcus bovis</i>,^a nativnih ventila,^b da je pacijent stabilan, i da nema komplikacija
Kontinuirana faza (posle 2 nedelje)	• Razmatrati OPAT ukoliko je medicinski stabilno • Ne razmatrati OPAT u slučaju: srčane slabosti, zabrinjavajućeg ehokardiografskog nalaza, neuroloških znakova ili bubrežne slabosti
Od suštinskog značaja za OPAT	• Edukacija pacijenta i osoblja • Redovno praćenje pacijenta nakon otpusta (sestre 1/dan, nadležni lekar 1 ili 2/nedeljno) • Dati prednost lečenju kod nadležnog lekara, ne kod kuće

HF=srčana slabost; ID=Infektivne bolesti; IE=infektivni endokarditis; OPAT=ambulantno lečenje parenteralnom antibiotskom terapijom; PVE=endokarditis veštačkih ventila. ^aPredlaže se konsultacija sa infektologom u slučaju drugih uzročnika. ^bPredlaže se konsultacija sa infektologom u slučaju PVE. ^cPoželjno iz Tima za endokarditis. ^dAko je potrebno, lekar opšte prakse može videti pacijenta jednom nedeljno.

Tabela 22. Indikacije i izbor trenutka za hirurgiju kod IE levostranih ventila (IE nativnih i veštačkih ventila)

Indikacije za hirurgiju	odabir trenutka ^a	Klasa ^b	Nivo ^c	Ref ^d
1. Srčana slabost				
NVE ili PVE aortne ili mitralne ventile sa teškom aortnom regurgitacijom, opstrukcijom ili fistulom koja uzrokuje refraktorni edem pluća ili kardiogeni šok	Hitno	I	B	111,115 213,216
NVE ili PVE aortne ili mitralne ventile sa teškom regurgitacijom ili opstrukcijom koji uzrokuje simptome SS ili ehokardiografski znaci lošeg hemodinamskog podnošenja	Urgentno	I	B	37,115, 209,216, 220,221
2. Nekompatibilna infekcija				
Lokalna nekontrolisana infekcija (apsces, lažna aneurizma, uvećanje vegetacija)	Urgentno	I	B	37,209, 216
Infekcija uzrokovana gljivicama ili multirezistentnim organizmima	Urgentno/ elektivno	I	C	
Održavanje pozitivnih HK uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji i adekvatnoj kontroli septičkih metastatskih fokusa	Urgentno	IIa	B	123
PVE uzrokovan stafilokokama ili ne-HACEK gram negativnim bakterijama	Urgentno/ elektivno	IIa	C	
3. Prevencija embolizma				
NVE ili PVE aortne ili mitralne ventile sa održavanjem vegetacijama >10 mm nakon jedne ili dve embolijske epizode uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji	Urgentno	I	B	9,58,72 113,222
NVE aortne ili mitralne ventile sa vegetacijama >10 mm zajedno sa teškom stenozom ventile ili regurgitacijom i niskim operativnim rizikom	Urgentno	IIa	B	9
NVE ili PVE aortne ili mitralne ventile sa vegetacijama >30 mm	Urgentno	IIa	B	113
NVE ili PVE aortne ili mitralne ventile sa vegetacijama >15 mm i bez drugih indikacija za hirurgiju ^e	Urgentno	IIb	C	

HACEK=Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, i K. denitrificans; SS = srčana slabost; NVE = endokarditis nativnih ventila; PVE = endokarditis veštačkih ventila; ^aHitna hirurgija = unutar 24 h; urgentna = unutar par dana; elektivna hirurgija = posle najmanje 1-2 nedelje antibiotske terapije, ^eHirurgija može biti izbor ako se izvodljivo čuvanje nativnih ventila tokom intervencije

slučaj zahteva individualni pristup i utvrđivanje svih faktora povezanih sa povišenim rizikom u vreme postavljanja dijagnoze. Često se potreba za hirurijom određuje utvrđivanjem postojanja više faktora rizika.²¹¹

U nekim slučajevima, hirurška intervencija je neophodna hitno (unutar 24 sata) ili urgentno (unutar nekoliko dana, <7), nezavisno od trajanja antibiotskog lečenja. Kod drugih, hirurgija se može odložiti i omogućiti 1 ili 2 nedeljni antibiotski tretman pod pažljivom kliničkom i ehokardiografskom opservacijom pre izvođenja elektivne hirurgije.^{63,115} tri glavne indikacije za rani hirurški pristup u IE su: SS, nekontrolisana infekcija i prevencija embolijskih događaja²¹²⁻²¹⁶ (Tabela 22).

8.1 Srčana slabost

8.1.1 Srčana slabost u infektivnom endokarditisu

SS je najčešća komplikacija IE i najčešća indikacija za hirurgiju u IE.⁵⁴ SS se viđa kod 42-60% slučajeva NVE i češće je prisutan kod IE koji zahvata aortnu u odnosu na mitralnu valvulu.^{111,208,212} SS je najviše uzrokovana novim ili pogoršanjem postojeće teške aortne ili mitralne regurgitacije, iako i intrakardijalne fistule i ređe, opstrukcije valvula mogu dovesti do SS.

Valvularna regurgitacija u IE nativnih valvula može nastati kao rezultat rupture mitralnih hordi, rupture kuspisa (klateći kuspis), perforacija kuspisa ili umetanje vegetacija u zatvaranje kuspisa. Posebna situacija je infekcija prednjeg mitralnog kuspisa kao posledica primarnog aortnog IE sa regurgitacionim mlazom.²¹⁴ Posledično stvaranje aneurizme atrijske strane mitralnog listića kasnije može dovesti do mitralne perforacije.²¹⁵

Klinička slika SS može obuhvatati dispneu, edem pluća i kardiogeni šok.^{111,120} Kod pacijenata sa IE i SS u velikoj studiji ICE Prospective Cohort Study, 66% je imalo NYHA III ili IV stadijum.²¹⁶ Uz klinički nalaz, TTE je od ključnog značaja za inicijalnu prezentaciju i praćenje.⁶⁴ Perforacija valvula kao posledica mitralne lezije i aneurizme najbolje se procenjuju pomoću TEE.^{64,65,214} Ehokardiografija je takođe od koristi u proceni hemodinamskih posledica valvularnih disfunkcija, merenje plućnog arterijskog pritiska, otkrivanje perikardnog izliva i procenu i monitoring sistolne funkcije leve komore i pritiske punjenja levog i desnog srca.⁶⁴ BNP ima potencijalnu ulogu u dijagnostici i praćenju SS u IE.²¹⁷ Povišeni nivoi srčanih troponina i BNP su povezani sa nepovoljnim ishodom IE.^{218,219} Umerena do teška srčana slabost je najvažniji prediktor bolničkog, šestomesečnog i jednogodišnjeg mortaliteta.^{52,109,111,117,208}

8.1.2 Indikacije i pravilno određivanje vremena za hirurgiju u prisustvu SS u IE (Tabela 22)

Prepoznavanje kandidata za hirurgiju i pravilno određivanje vremena za hirurgiju su odluke koje je najbolje da donese Tim za endokarditis.¹¹⁸ Prisustvo SS govori u prilog hirurškog lečenja kod većine pacijenata sa IE i glavna je indikacija za urgentnu hirurgiju.^{115,124} Hirurgija je indikovana kod pacijenata sa SS uzrokovanom teškom aortnom ili mitralnom regurgitacijom, intrakardijalnim fistulama ili opstrukcijom valvula vegetacijama. Hirur-

ja je takođe indikovana kod teške akutne mitralne ili aortne regurgitacije bez kliničke slike SS, ali sa ehokardiografskim znacima povišenog end-dijastolnog pritiska leve komore (to jest prerano zatvaranje mitralne valvule, visok pritisak u levoj pretkomori ili umerena do teška plućna hipertenzija. Ovo pravilo važi kao za PVE, tako i za NVE.^{37,220,221}

Hirurška intervencija se mora preduzeti hitno, bez obzira na stanje infekcije kada je pacijent u perzistentnom plućnom edemu ili kardiogenom šoku uprkos medikamentoznoj terapiji.⁶³ Hirurška intervencija se mora preduzeti urgentno kod pacijenata sa teškom aortnom ili mitralnom insuficijencijom i velekim vegetacijama, čak i bez SS.⁹

Kod pacijenata koji dobro tolerišu tešku valvularnu regurgitaciju (NYHA klasa I i II) i bez drugih razloga za hirurgiju, lečenje antibioticima pod striktnim kliničkim i ehokardiografskim nadzorom predstavlja dobar izbor, iako rana hirurgija može biti opcija kod izabranih pacijenata sa niskim rizikom za hirurgiju. Elektivnu hirurgiju treba razmotriti u zavisnosti od tolerancije valvularnih lezija i u skladu sa ESC vodičima za lečenje valvularnih srčanih bolesti.⁵⁵

Sažeto, SS je među najčešćim i najtežim komplikacijama IE. Prisustvo SS je indikacija za ranu hirurgiju i za NVE i PVE, čak i za pacijente u kardiogenom šoku, sem ako postoje teški komorbiditeti.

8.2 Nekontrolisana infekcija

Nekontrolisana infekcija je jedna od komplikacija od koje se najviše pribojavamo i drugi je razlog za hirurgiju po učestalosti.⁵⁴ Smatra se da je nekontrolisana infekcija prisutna kada postoji perzistentna infekcija i znaci lokalno nekontrolisane infekcije. Nekontrolisana infekcija je često rezultat infekcije rezistentnim ili vrlo virulentnim organizmima.

8.2.1 Perzistentna infekcija

Definicija perzistentne infekcije je arbitrarna i čine je febrilnost i održavanje pozitivnosti hemokultura nakon 7-10 dana antibiotske terapije. Održavanje febrilnosti je čest problem primećen tokom lečenja IE. Obično, temperatura se normalizuje unutar 7-10 dana pod specifičnom antibiotskom terapijom. Održavanje febrilnosti može biti u vezi više faktora uključujući neadekvatnu antibiotsku terapiju, rezistentne organizme, inficirane vodove, lokalno nekontrolisanu infekciju, embolijske komplikacije ili ekstrakardijalna mesta infekcije i neželjene reakcije na antibiotike.³ Lečenje perzistentne febrilnosti podrazumeva zamenu i.v. linija, ponavljanje laboratorije, ehokardiografiju i potragu za intrakardijalnim ili ekstrakardijalnim fokusom ili infekcijom.

8.2.2 Perivalvularno širenje u IE

Perivalvularno širenje IE je najčešći uzrok nekontrolisane infekcije i ima lošu prognozu i visoku verovatnoću potrebe za hirurijom. Perivalvularne komplikacije uključuju formiranje abscesa, pseudoaneurizme i fistule (definisane u Tabeli 11).^{223,224}

Perivalvularni apsces je češći u aortnom IE (10-40% kod NVE)^{3,225-227} i čest je kod PVE (56-100%)^{3,6} U mitralnom IE, perivalvularni apscesi su lokalizovani lateralno ili posteriorno.²²⁸ Kod aortnog IE, perivalvularno širenje se najčešće odvija u mitralno-aortnom intervalvularnom fibroznom tkivu.²²⁹ Ponavljane ehokardiografije pokazale su da je obrazovanje apscesa dinamični proces koji počinje u zadebljanju zida aortnog korena i napreduje razvijajući fistule.²²⁹ U jednoj studiji, najvažniji faktori rizika za perivalvularne komplikacije bili su veštačke valvule, aortna lokacija i infekcija sa CoNS.²³⁰

Pseudoaneurizme i fistule su teške komplikacije IE i često su povezane sa veoma teškim valvularnim i perivalvularnim oštećenjem.^{213,231-233} Opisana je učestalost formiranja fistula u IE od 1,6%, sa *S. aureus*-om kao najčešće povezanim mikroorganizmom (46%).²³³ Uprkos velikoj učestalosti hirurģije u ovoj populaciji (87%), bolnički mortalitet ostaje visok (41%).^{213,233,234} Druge komplikacije usled velikog širenja infekcije su manje učestale, a uključuju ventrikularni septalni defekt, AV blok III stepena i akutni koronarni sindrom.^{223,224,234}

Na perivalvularno širenje infekcije treba posumnjati kod slučajeva sa perzistentnom neobjašnjenom febrilnošću ili novim atrio-ventrikularnim blokom. Zato, EKG treba često snimati tokom trajanja lečenja, posebno kod aortnog IE. TEE, MSCT i PET/CT¹⁰³ su od posebne koristi za dijagnostikovanje perivalvularnih komplikacija, dok je senzitivnost TTE < 50%²²⁵⁻²²⁸ (vidi odeljak 5). Perivalvularno širenje infekcije otkriva se sistematičnom TEE. Ipak, mali apscesi se mogu propustiti, čak i korišćenjem TEE, i to posebno na mitralnoj lokaciji kada je istovremeno prisutna anularna kalcifikacija.¹⁰¹

8.2.3 Indikacije i izbor vremena za hirurģiju u prisustvu nekontrolisane infekcije u infektivnom endokarditisu (tabela 22)

Rezultati hirurģskog lečenja u prisustvu nekontrolisane infekcije gori su u poređenju sa hirurģijom zbog drugih indikacija.^{124,235}

8.2.3.1 Perzistentna infekcija

U pojedinim slučajevima IE sami antibiotici ne mogu eradikovati infekciju. Hirurģija je bila indikovana za slućajeve kada febrilnost i pozitivne hemokulture perzistiraju više dana (7-10) uprkos odgovarajućem antibiotikom lećenju i kada su prisutni vansrćani apscesi (slezina, kićma, mozak, bubreg), a drugi uzroci febrilnosti su iskljućeni. Ipak, najbolje vreme za hirurģiju u ovoj situaciji nije jasno. Nedavno je pokazano da perzistiranje pozitivnih hemokultura 48-72 časova nakon uvođenja antibiotika predstavlja nezavisan faktor rizika za hospitalni mortalitet.¹²³ Ovi rezultati govore u prilog tome da da hirurģiju treba razmatrati kada hemokulture ostanu pozitivne nakon tri dana antibiotske terapije, a nakon što se iskljuće drugi uzroci perzistentno pozitivnih hemokultura (prilagođen antibiotski režim).

8.2.3.2 Znaci lokalno nekontrolisane infekcije

Znaci lokalno nekontrolisane infekcije uključuju porast velićine vegetacija, formiranje apscesa, lažne aneurizme i stvaranje fistule.^{213,236,237} Održavanje febrilnosti

je obićno prisutno i hirurģsko lećenje se preporučuje što pre. Retko, kada nema drugih indikacija za hirurģiju i febrilnost se lako kontroliše antibioticima, mali apscesi i lažne aneurizme mogu se lećiti konzervativno uz pažljivo klinićko i ehokardiografsko praćenje.

8.2.3.3 Infekcija mikroorganizmima sa malom verovatnoćom za kontrolisanje antibioticima

Hirurģija je indikovana za IE uzrokovan gljivicama,^{238,239} u slućaju multirezistentnih mikroorganizama (MRSA ili vankomicin-rezistentne enterokoke) ili kod retkih infekcija uzrokovanih Gram negativnim uzročnicima. Hirurģiju treba razmotriti kod IE veštaćkih valvula uzrokovanog stafilokokama ili non-HACEK Gram negativnim bakterijama. Kod IE nativnih valvula uzrokovanog *S. aureus*om, hirurģija je indikovana ako se ne postigne rani željeni odgovor na antibiotike.^{161,240,241} (Tabela 22) Na kraju, hirurģija je potrebna za IE veštaćkih valvula uzrokovanih *S. aureus*om.

Sažeto, nekontrolisana infekcija je nalćešće povezana sa perivalvularnim širenjem ili organizmima teškim za lećenje. Ukoliko ne postoje teški komorbiditeti, prisustvo lokalno nekontrolisane infekcije je indikacija za hirurģiju.

8.2 Prevencija embolizacija

8.3.1 Embolijski događaji u IE

Embolijski događaji su česte i životno ugrožavajuće komplikacije IE povezane sa migracijom vegetacija iz srca. Mozak i slezina su najćešća mesta embolizacija kod levostranih IE, dok je plućni embolizam čest u desnostranom IE nativnih valvula i infekciji elektroda pejsmejke. Šlog je teška komplikacija i povezan je sa povećanim mortalitetom i morbiditetom.¹⁰⁵ Kod 20-50% pacijenata sa IE embolijski događaji mogu biti klinićki nemi, osobito ako pogađaju slezinu ili moždanu cirkulaciju, a mogu se dijagnostikovati neinvazivnim metodama vizualizacije.^{83,85,242} Zato sistematski CT mozga i abdomena može biti od koristi. Ipak, snimanje sa kontrastom treba koristiti oprezno kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem ili hemodinamskom nestabilnošću zbog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije u kombinaciji sa nefrotoksićnim antibioticima.

Embolijski rizik je veoma visok u IE, sa učestalošću embolijskih događaja od 20-50%.^{72,242-249} ipak, rizik od novih događaja (koji se dešavaju nakon uvođenja antibiotske terapije) je svega 6-21%. Studija iz ICE grupe pokazala je da je incidenca šloga kod pacijenta koji dobijaju odgovarajuću antimikrobnu terapiju bila 4,8/1000 pacijenata-dana u prvoj nedelji terapije, a da pada na 1,7/1000 pacijenata-dana u drugoj nedelji, i dodatno u narednom periodu.

8.3.2 Predikcija rizika od embolija

Ehokardiografija ima glavnu ulogu u predikciji embolijskih događaja,^{72,115,246-252} iako predikcija ostaje teška za pojedine pacijente. Više je faktora povezano sa povećanjem rizika od embolizma, uključujući velićinu i pokretljivost vegetacija,^{72,242,246-253} lokacija vegetacija na mitralnoj valvuli,^{72,246-249} povećanje ili smanjenje velićine vege-

tacija pod antibiotskom terapijom,^{72,253} pojedini mikroorganizmi (*S. aureus*,⁷² *S. bovis*,²⁵⁴ *Candida* spp.), prethodni embolizam,⁷² IE više valvula²⁴⁶ i biološki markeri²⁵⁵. Među nabrojanim, veličina i pokretljivost vegetacija su najači nezavisni prediktor novih embolijskih događaja.²⁵³

Pacijenti sa vegetacijama > 10 mm dužine su u većem riziku od embolizma,^{58,253} a taj je rizik veći kod pacijenata sa većim (preko 15 mm) i mobilnijim vegetacijama, posebno kod stafilokoknog IE koji zahvata mitralnu valvulu.²¹⁹ Nedavna studija¹¹³ pokazala je da je rizik od neuroloških komplikacija posebno visok kod pacijenata sa veoma velikim vegetacijama (> 30 mm).

Pri proceni embolijskog rizika, treba uzeti u razmatranje više faktora. U nedavnoj studiji na 847 obolelih od IE, šestomesečna incidenca novog embolizma bila je 8,5%.²²² Šest faktora (godine, dijabetes, atrijalna fibrilacija, prethodni embolizam, dužina vegetacija i infekcija *S. aureusom*) bilo je povezano sa povišenim embolijskim rizikom i uključeno u „kalkulator embolijskog rizika”.²²²

Kakvi god da su faktori rizika prisutni kod pacijenta, treba naglasiti da je rizik od embolizacije najveći tokom prvih dana po uvođenju antibiotske terapije i da se zatim rapidno smanjuje, posebno posle 2 nedelje,^{58,72,243,250} iako određeni rizik ostaje neodređeno dugo dok su vegetacije prisutne, posebno za veoma velike vegetacije.¹¹³ Zato, korist od hirurške intervencije radi prevencije embolizma je najveća tokom prve dve nedelje antibiotske terapije, kada je rizik od embolija najveći.

8.3.3 Indikacije i odabir vremena za hirurgiju radi prevencije embolizma u IE (Tabela 22)

Izbegavanje embolijskih događaja je teško, jer se veći na dogodi pre prijema u bolnicu.²²² Najbolji načina za redukciju rizika od embolijskih događaja je promptno uvođenje antibiotske terapije.³⁸ Iako obećavajuće,^{256,257} uvođenje antitrombotične terapije nije smanjilo rizik od embolije u jedinoj publikovanoj randomizovanoj studiji.²⁵⁸

Tačna uloga rane hirurgije u prevenciji embolijskih događaja ostaje kontroverzna. U Euro Heart Survey studiji, veličina vegetacija bila je jedan od razloga za hirurgiju kod 54% pacijenata sa NVE i kod 25% sa PVE,⁵⁴ ali je retko bila jedini razlog. Korist od rane hirurgije kod izolovanih velikih vegetacija je kontroverzan. Nedavna randomizovana studija pokazala je da rana hirurgija kod pacijenata sa velikim vegetacijama signifikantno smanjuje rizik od smrti i embolijskih događaja u poređenju sa konvencionalnom terapijom.⁹ Ipak, pacijenti uključeni u studiju bili su niskorizični i nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu posle 6 meseci u grupi sa ranom hirurgijom u odnosu na konvencionalno lečenu grupu.

Konačno, pri donošenju odluke o ranoj operaciji kao prevenciji embolije, mora se uzeti u obzir prisustvo prethodnih embolijskih događaja, druge komplikacije IE, veličina i pokretljivost vegetacija, verovatnoća konzervativne hirurgije i dužina trajanja antibiotske terapije.¹¹⁵ Ukupnu korist hirurgije treba odmeriti u odnosu na operativni rizik, klinički status i komorbiditete.

Glavne indikacije i izbor pravog vremena za hirurgiju dati su u Tabeli 22. Hirurgija je indikovana kod pacijenata sa vegetacijama > 10 mm nakon jedne ili više epizoda klinički manifestnih ili nemih embolijskih događaja uprkos

odgovarajućem antibiotskom lečenju.⁵⁸ Hirurgija se može razmotriti kod pacijenata sa velikim (> 15 mm) izolovanim vegetacijama na aortnoj ili mitralnoj valvuli, iako ova odluka nije laka i mora biti pažljivo individualno razmatrana u odnosu na verovatnoću konzervativne hirurgije.⁵⁸

Hirurgija koja ima za cilj prevenciju embolizacije mora se izvesti veoma rano, tokom prvih nekoliko dana po uvođenju antibiotske terapije (urgentna hirurgija), jer je tada rizik od embolizma najveći.^{58,72}

Sažeto, embolizam je veoma čest u IE i komplikuje 20-50% slučajeva IE, sa smanjenjem na 6-21% nakon uvođenja antibiotske terapije. Najveći rizik od embolije je u prve dve nedelje od uvođenja antibiotika i jasno je povezan sa veličinom i mobilnošću vegetacija, iako postoje i drugi faktori rizika. Odluka da se rano operiše radi prevencije embolizma je uvek teška i specifična za svakog pojedinca. Faktori koji idu u prilog hirurgiji su veličina i mobilnost vegetacija, prethodne embolije, vrsta mikroorganizma i trajanje antibiotske terapije.

9. Druge komplikacije infektivnog endokarditisa

9.1 Neurološke komplikacije

Simptomatske neurološke komplikacije dešavaju se kod 15-30% pacijenata sa IE i najčešće su posledica embolija iz vegetacija.^{110,113,259} Neurološke manifestacije dešavaju se pre ili u vreme dijagnoze IE u većini slučajeva, ali novi ili ponavljani događaji mogu se desiti i u kasnijem toku IE. Klinička slika je varijabilna i može obuhvatati višestruke simptome i znakove, ali fokalni znaci dominiraju, a ishemijski moždani udar se najčešće dijagnostikuje. Tranzitorni ishemijski atak, intracerebralna ili subarahnoidalna hemoragija, moždani apsces, meningitis i toksična encefalopatija takođe se sreću, a čvrsti dokazi govore u prilog dodatnom klinički nemom cerebralnom embolizmu u 35-60% pacijenata sa IE.^{83,85,90} IE izazvan *S. aureusom* je češće povezan sa neurološkim komplikacijama u odnosu na IE izazvan drugim uzročnicima. Dužina i mobilnost vegetacija takođe koreliraju sa sklonošću ka embolizaciji.^{88,242} Neurološke komplikacije su povezane sa većim mortalitetom, kao i sa sekvelama, posebno nakon moždanog udara.^{113,259} Brza dijagnoza i primena odgovarajućih antibiotika su od najveće važnosti za prevenciju prve ili ponovne neurološke komplikacije.²⁵⁰ Rana hirurgija kod visoko rizičnih pacijenata je drugi oslonac embolijske prevencije, dok je antitrombotička terapija bez značaja (vidi odeljak 12.7).

Uspešno lečenje IE zahteva kombinaciju medikamentoznog i hirurškog pristupa kod značajnog procenta pacijenata. Nakon neurološke komplikacije, indikacija za kardiohirurgiju postoji i dalje ili je još značajnija, ali mora biti izbalansirana perioperativnim rizikom i postoperativnom prognozom. Randomizovane studije nisu izvodljive, dok je nedostatak kohortnih studija pristrasnost koji se samo delimično može kompenzovati statističkim metodama.^{115,260-262} U svakom slučaju, rizik od postoperativnog neurološkog pogoršanja je mali nakon klinički nemih moždanih embolija ili tranzitornog ishemijskog ataka, a hirurgija se preporučuje bez odlaganja ako i dalje postoji indikacija.¹⁰⁵ Nakon ishemijskog moždanog

udara, kardiohirurgija nije kontraindikovana osim u slučaju kada je neurološka prognoza procenjena kao veoma loša.²⁶³ Dokazi o optimalnom vremenu između moždanog udara i kardiohirurgije su kontradiktorni, ali skorašnji podaci govore u prilog rane hirurgije.^{9,115} Ako je moždano krvarenje isključeno pomoću CT-a i neurološko oštećenje nije teško (npr. koma), onda hiruršku intervenciju indikovano za SS, nekontrolisanu infekciju, apsces ili stalni visoki embolijski rizik ne treba odlagati, a može se izvesti sa niskim neurološkim rizikom (3-6%) i velikom verovatnoćom za kompletan neurološki oporavak.^{105,263} Suprotno, u slučaju intrakranijalnog krvarenja, neurološka prognoza je lošija i hirurgiju treba odložiti najmanje jedan mesec,^{264,265} iako je jedna nedavna studija pokazala relativno nizak rizik od neurološkog pogoršanja pacijenata sa IE podvrgnutih hirurgiji unutar dve nedelje od intrakranijalnog krvarenja.²⁶⁶ Zato je radna grupa odlučila da adaptira nivo dokaza u klasu IIA. Ako je urgentna kardiohirurgija neophodna, obavezna je bliska saradnja neurohirurškog tima i Tima za endokarditis. Tabela 23 i Slika 4 rezimiraju preporučeno lečenje neuroloških komplikacija u IE.

Moždani imidžing je obavezan kod svake sumnje na neurološke komplikacije IE. Snimanje CT-om sa ili bez kontrasta je najčešće. Veća senzitivnost MRI sa ili bez kontrastnog pojačanja gadolinijumom, omogućava bolju detekciju i analizu cerebralnih lezija kod pacijenata sa neurološkim simptomima, što može imati uticaj na odabir vremena za hirurgiju⁸⁹ (vidi odeljak 5). Kod pacijenata bez neuroloških simptoma, MRI mozga često otkriva lezije koje mogu menjati terapijsku strategiju; posebno

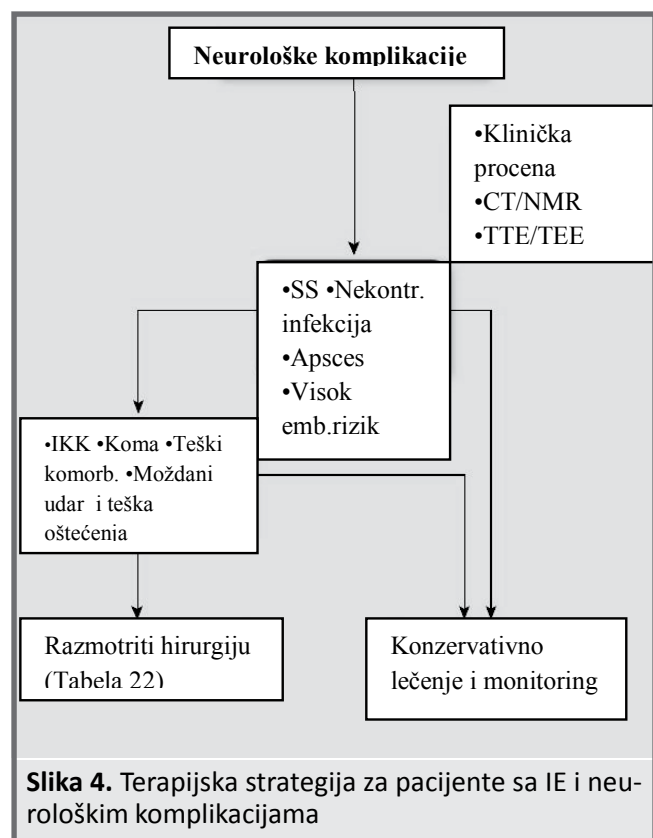
indikacije i odabir vremena za hirurgiju.^{85,90} MRI mozga često detektuje mikrokrvarenja (hipointenziteti oko T2 sa dijametrom ≤ 10 mm) kod pacijenata sa IE. Izostanak povezanosti između mikrokrvarenja i parenhimskog krvarenja i odsustvo postoperativnih neuroloških komplikacija govori u prilog tome da mikrokrvarenja ne treba tumačiti kao aktivna krvarenja, niti treba da budu uzrok odlaganja hirurgije kada je indikovana.^{89,90}

Sažeto, simptomatski neurološki događaji razvijaju se kod 15-30% svih pacijenata sa IE, a dodatni klinički nemi događaji su česti. Moždani udar (ishemijski ili hemoragijski) povezan je sa povećanjem mortaliteta. Brza dijagnoza i otpočinjanje odgovarajuće antibiotske terapije je od najveće važnosti u prevenciji prve ili ponovne neurološke komplikacije. Nakon prvog neurološkog događaja, kardiohirurgija generalno nije kontraindikovana, izuzev kada je prisutno ekstenzivno oštećenje mozga ili intrakranijalno krvarenje.

Tabela 23. Lečenje neuroloških komplikacija infektivnog endokarditisa

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Nakon klinički nemog embolizma ili TIA, kardiohirurgija se preporučuje bez odlaganja, ako postoji indikacija	I	B	105, 263
Neurohirurgija ili endovaskularna hirurgija se preporučuje za velike, rastuće ili rupturirane infektivne aneurizme	I	C	
Nakon intrakranijalnog krvarenja, hirurgiju treba odložiti ≥ 1 mesec	IIa	B	264-266
Nakon moždanog udara, treba razmotriti hirurgiju u slučaju SS, nekontrolisane infekcije, apscesa ili perzistentnog visokog embolijskog rizika, ako nema kome, a moždano krvarenje je isključeno CT-om ili MRI-om	IIa	B	9, 263
Kod pacijenata sa IE i neurološkim simptomima treba tragati za intrakranijalnim infektivnim aneurizmama. CT ili MR angiografija treba razmotriti za dijagnostiku. Kada neinvazivna dijagnostika bude negativna, a sumnja na intrakranijalnu aneurizmu ostane, razmotriti primenu konvencionalne angiografije.	IIa	B	267, 268

CT = Kompjuterizovana tomografija; SS = srčana slabost; IE = infektivni endokarditis; MR = magnetna rezonanca; MRI = snimanje magnetnom rezonancom; ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference



IKK = intrakranijalno krvarenje; SS = srčana slabost; CT = kompjuterizovana tomografija; NMR = nuklearna magnetna rezonanca; TTE = transtorakalna ehokardiografija; TEE = transezofagealna ehokardiografija

9.2 Infektivne aneurizme

Infektivne (mikotičke) aneurizme nastaju kao posledica septičke arterijske embolizacije u intraluminalni prostor ili vasa vasorum, ili su rezultat širenja infekcije kroz krvne sudove intimalnog sloja. Infektivne aneurizme su tipično tankog zida i trošne, i kao takve veoma su sklone pucanju i krvarenju. Prediktor pucanja aneurizme nije identifikovan i, za razliku od neinfektivnih aneurizmi, veličina aneurizme nije pouzdan prediktor potencijalne ruptur.^{268,269}

Najčešća lokacija aneurizme je intrakranijalno, a prijavljena učestalost od 2-4% je verovatno potcenjena, jer su pojedine infektivne aneurizme asimptomatske.^{267,270} Rana detekcija i lečenje je od najvećeg značaja imajući u vidu visoku stopu morbiditeta i mortaliteta kao posledicu rupture. Klinička slika je vrlo varijabilna (fokalni neurološki deficit, glavobolje, konfuznost, napadi), pa snimanje treba da bude sistematično sa ciljem detekcije intrakranijalnih infektivnih aneurizmi kod svakog slučaja IE sa neurološkom simptomatologijom.²⁶⁸

CT ili NMR mozga pouzdano dijagnostikuju infektivne aneurizme sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću.²⁷¹ Ipak, konvencionalna angiografija ostaje zlatni standard i treba je raditi u slučaju kada su neinvazivne metode negativne, a klinička sumnja i dalje postoji.²⁶⁷

Zbog nepostojanja randomizovanih studija, ne postoji standardno i široko prihvaćeno lečenje infektivnih aneurizmi. Zato, lečenje treba da sprovodi Tim za endokarditis uz prilagođavanje svakom pacijentu. Neke infektivne aneurizme se mogu spontano povući tokom antibiotskog lečenja, dok druge zahtevaju hiruršku ili endovaskularnu intervenciju u zavisnosti od pojave rupture, lokalizacije u vaskularnom koritu, kao i kliničkog statusa pacijenta.^{268,269}

Ruptura intrakranijalne infektivne aneurizme mora se istog trenutka lečiti hirurški ili endovaskularno. Nerupturirana intrakranijalna infektivna aneurizma mora se pratiti ponavljanim snimanjima mozga, uz antibiotsku terapiju. ako se veličina aneurizme smanjuje ili se potpuno povlači, hirurgija ili endovaskularno lečenje je obično nepotrebno. Ako se veličina aneurizme povećava ili ostaje nepromenjena, intervencija je verovatna. S druge strane, ako je infektivna aneurizma voluminozna i simptomatska, preporučuje se neurohirurgija ili endovaskularno lečenje.²⁷² Na kraju, ako je neophodna rana kardiohirurgija, preoperativna endovaskularna intervencija može se razmotriti pre nje, u zavisnosti od udruženih moždanih lezija, hemodinamskog statusa pacijenta i proceduralnog rizika.

9.3 Komplikacije u vezi slezine

Infarkt slezine je uobičajen i veoma često asimptomatski. Perzistentna ili rekurentna febrilnost, bol u trbuhu i bakterijemija govore u prilog postojanja komplikacija (apsces slezine ili ruptura). Iako je embolizacija slezine česta, apsces je neuobičajen. Perzistentna ili rekurentna febrilnost i bakterijemija ukazuju na dijagnozu. Ove pacijente treba proceniti CT-om, MR-om ili ultrazvukom abdomena. Nedavno se PET pokazao korisnim za dijagnostiku metastatskih infekcija slezine kod pacijenata sa IE.²⁷³ Lečenje se sastoji od odgovarajućeg antibiotskog režima. Može se razmotriti splenektomija kod rupture slezine ili velikog apscesa sa slabim odgovorom na antibiotsku terapiju, a treba je izvesti pre valvularne hirurgije, sem ako se ne radi o urgentnoj operaciji. Retko, splenektomija i valvularna hirurgija se izvode istovremeno. Alternativa visokorizičnoj hirurgiji je perkutana drenaža.^{274,275}

9.4 Miokarditis i perikarditis

Srčana slabost može biti posledica miokarditisa koji je čest kod formiranja apscesa ili kao imunološka reakcija. Ventrikularne aritmije mogu ukazivati na zahvata-

nje miokarda i nagovestiti loš ishod. Zahvatanje miokarda najbolje se može proceniti pomoću TTE i srčane MRI.

Inflamatorni odgovor, SS, perianularne komplikacije ili sama infekcija može uzrokovati perikardni izliv koji može biti znak teškog IE. Retko, ruptura pseudoaneurizme ili fistule mogu komunicirati sa perikardom, sa dramatičnim i često fatalnim posledicama. Gnojni perikarditis retko se viđa i može zahtevati hiruršku drenažu.^{276,277}

9.5 Aritmije i poremećaji sprovođenja

Poremećaji sprovođenja su neuobičajena komplikacija IE. Prema podacima iz registara pacijenata, učestalost je između 1% i 15% slučajeva i njihovo prisustvo je povezano sa lošijom prognozom i višim mortalitetom.²⁷⁸

Poremećaji sprovođenja (uglavnom AV blok prvog, drugog i trećeg stepena, retko blok grane) posledica su širenja infekcije ispod endokarda, sa valvula u provodne puteve i generalno su povezani sa perivalvularnim komplikacijama. kompletni AV blok je najčešće povezan sa zahvatanjem levostranih valvula (aortna 36%, mitralna 33%).²⁷⁸ Razlog je anatomska povezanost AV čvora koji je blizu nekoronarnom aortnom zalistku i prednjem mitralnom zalistku. U studiji pacijenata sa IE i kompletnim AV blokom, patoanatomska ispitivanja otkrila su prisustvo infekcije često udružene sa apscesima i fistulama, zahvatanjem provodnih puteva; u slučajevima paroksizmalnog AV bloka, uočena je inflamacija u tom nivou, što bi objasnilo reverzibilnost događaja.²⁷⁹

Iz navedenih razloga, poremećaji sprovođenja uočeni tokom elektrokardiografskog monitoringa kod pacijenata sa IE mogu izazvati sumnju lekara na pojavu perivalvularnih komplikacija.

U slučaju embolizacije koronarnih arterija fragmenta vegetacija, rezultirajuća ishemija miokarda može biti supstrat novonastale tahiaritmije.²⁸⁰

Atrijalna fibrilacija viđa se kod pacijenata sa IE, a može biti prisutna pre nastanka IE ili nastati kao posledica IE. Opisano je da se češće javlja kod starijih i da je povezana sa lošijom prognozom.²⁸¹ Nedavno, u velikoj prospektivnoj seriji IE, utvrđena je povezanost atrijalne fibrilacije i povišenog embolijskog rizika, kao i drugi faktori (godine, dijabetes, prethodna embolizacija, dužina vegetacija, infekcija *S. aureus*).²²² Atrijalna fibrilacija povećava rizik od kongestivne SS i embolizma u IE. Ipak, nema specifičnih studija o ovoj temi, niti međunarodnog konsenzusa o lečenju ovih pacijenata. Primena antikoagulantne terapije kod ovih pacijenata zavisi od slučaja do slučaja, a sprovodi je Tim za endokarditis.

9.6 Mišićnoskeletne manifestacije

Mišićnoskeletne manifestacije (artralgije, mijalgije, bolovi u leđima) su česte tokom IE.^{282,283} Reumatološke manifestacije mogu biti prva manifestacija IE i mogu odložiti dijagnozu, pogotovo ako su klasične manifestacije bolesti manje evidentne, a prisutna su različita antitela indukovana infekcijom (npr. pozitivna ANCA).^{284,285} Artralgija se viđa kod 10% pacijenata, a mijalgija kod 12-15%.^{282,286} Bol u leđima viđa se kod 135 slučajeva, a lumbalni bol je najčešći simptom pacijenata sa IE i vertebralnim osteomijelitisom.^{282,282,287,288} Periferni artritis pogađa oko 14% slučaje-

va.²⁸² Prevalenca spondilodiscitisa u IE iznosi oko 1,8-15%.²⁸² Gnojni vertebralni osteomijelitis razvija se kod 4,6-19% obolelih od IE sa visokom incidencom streptokokne i stafilokokne bakterijemije.^{283,287} IE može biti komplikacija ili uzročnik gnojnog osteomijelitisa. Prevalenca IE u vertebralnom osteomijelitisu je viša^{288,289} u prisustvu *S. viridans* IE. CT, a bolje MRI kičme ili ¹⁸F-FDG-PET/CT celog tela treba uraditi kod pacijenata sa IE i bolom u leđima ili kostima. Kod pacijenata sa potvrđenim gnojnim spondilodiscitisom /osteomijelitisom i predisponirajućom kardiološkim stanjem za IE treba uraditi ehokardiografiju.

Kod potvrđenog spondilodiscitisa/osteomijelitisa neophodna je prolongirana antibiotska terapija do prestanka detekcije zapaljenske aktivnosti putem ¹⁸F-FDG-PET/CT ili MRI. Druge mišićnoskeletne manifestacije su manje česte u IE, a podrazumevaju sakroilitis kod 1% slučajeva, stanje koje oponaša polimijalgiju reumatiku sa bolom i jutarnjom ukočenošću ramena i kukova, proksimalnu mišićnu slabost kod oko 0,9% slučajeva i leukocitoklastični vaskulitis kože (purpurične kožne lezije) kod 3,6% slučajeva.^{282,289}

9.7 Akutna bubrežna slabost

Akutna bubrežna slabost je česta komplikacija IE i može pogoršati prognozu IE. Pojava bubrežnog oštećenja je nezavisno povezana sa porastom rizika od smrti tokom hospitalizacije^{291,292} i postoperativnih događaja.²⁹³

Akutna bubrežna disfunkcija razvija se kod oko 6-30% pacijenata.^{291,292,294,295} Uzroci su multifaktorijalni:^{296,297} 1) Glomerulonefritis uzrokovan imunim kompleksima i vaskulitisom 2) Infarkt bubrega 3) Hemodinamska oštećenja u slučaju SS, teške sepse ili posle kardiohirurgije 4) Toksične efekat antibiotika (akutni intersticijski nefritis), posebno kod aminoglikozida, vankomicina (sinergistička toksičnost), čak i penicilina u visokim dozama 5) Nefrotoksičnost kontrastnih sredstava korišćenih pri snimanjima.

Kod pojedinih pacijenata može biti neophodna hemodijaliza zbog uznapredovale bubrežne slabosti, a to je stanje udruženo sa visokim mortalitetom.²⁹⁵ Akutno bubrežno oštećenje blažeg stepena često je revizibilno.²⁹⁵ Da bi umanjili ove komplikacije doze antibiotika treba prilagoditi klirensu kreatinina sa pažljivim monitoringom serumskih nivoa aminoglikozida i vankomicina. Snimanje uz upotrebu nefrotoksičnih kontrastnih sredstava treba izbeći kada je god moguće kod pacijenata sa hemodinamskim oštećenjem ili prethodnim bubrežnim oboljenjem.

10. Hirurško lečenje: načela i metode

10.1 Procena operativnog rizika

Nekoliko studija je procenjivalo korisnost skorova operativnog rizika u prisustvu IE. Iako je EuroSCORE II često korišćen²⁹⁸ on je razvijen i potvrđen za bajpas graftove koronarnih arterija i valvularnu hirurgiju. Razvijeni su i skorovi rizika za hirurgiju IE: 1) iz baze podataka Društva grudnih hirurga sa 13 617 pacijenata²⁹⁹ 2) NVE skor rizika iz jednog centra sa 440 pacijenata od De Feo et al.³⁰⁰ Studija je poredila prognostičku korist savremenih skorova rizika mortaliteta i morbiditeta nakon hirurgije

IE kod 146 pacijenata.³⁰¹ Iako je EuroSCORE II razlikovao mortalitet i postoperativni morbiditet (posebno šlog), endokarditis skor Društva torakalnih hirurga i De Feo et al. skor³⁰⁰ imao je bolje performanse kod predikcije operativnog mortaliteta nakon hirurgije aktivnog IE. U svakom slučaju, relevantnost ovih nalaza ograničena je malim brojem uključenih pacijenata. Slično prethodnim studijama, preoperativna upotreba inotropnih lekova ili intraaortne balon pumpe pre koronarne bajpas hirurgije i bubrežna slabost koja zahteva dijalizu bili su nezavisni prediktori operativnog i dugoročnog mortaliteta.

Konačno, iako nijedan skor operativnog rizika nije savršen, preoperativna procena operativnog rizika je od ogromne važnosti. Teoretski, iako su indikacije za hirurgiju u IE jasne (Tabela 22), njihova praktična primena zavisi u velikoj meri od kliničkog statusa pacijenta, komorbiditeta i operativnog rizika.

10.2 Preoperativno i perioperativno vođenje bolesnika

10.2.1 Koronarna angiografija

Koronarna angiografija se preporučuje prema ESC vodičima za lečenje valvularnih bolesti srca⁵⁵ za muškarce > 55 godina, žene u menopauzi i kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika ili anamnezom o bolesti koronarnih arterija. Izuzetak su aortne vegetacije koje se mogu pokrenuti tokom kateaterizacije ili kada je neophodna hitna hirurgija. U tim situacijama, CT visoke rezolucije može biti od koristi u isključivanju značajne bolesti koronarnih arterija kod hemodinamski stabilnih pacijenata.⁵⁵

10.2.2 Vansrčane infekcije

Nakon identifikacije primarnog fokusa infekcije verovatno odgovornog za IE, on se mora eradikovati pre kardiohirurške intervencije, sem ako je valvularna hirurgija urgentna. U svakom slučaju, neophodna je eradikacija pre kraja antibiotske terapije.

10.2.3 Intraoperativna ehokardiografija

Intraoperativna TEE je najkorisnija metoda za utvrđivanje tačne lokacije i proširenosti infekcije, vođenje hirurgije, procene rezultata i pomoć u ranom postoperativnom praćenju.⁷³

10.3 Hirurški pristup i tehnike

Dva glavna cilja hirurškog lečenja su potpuno uklanjanje inficiranog tkiva i rekonstrukcija srčane morfologije, uključujući reparaciju ili zamenu oštećenih valvula.

Kada je infekcija ograničena na listiće valvula, bilo koji metod reparacije ili zamene valvula se može primeniti. Međutim, reparacija valvula je poželjnija kada je god moguće, osobito kad su pogođene mitralna i trikuspidna valvula bez značajnih destrukcija.³⁰² Perforacija na jednom valvularnom kuspisu se može reparirati sama od sebe ili autolognim ili goveđim perikardijalnim patchom (zakrpom) tretiranim glutaraldehidom. Jedna ili više rupturiranih hordi mogu biti zamenjene novom politetrafluoroetilenskom hordom.

Ekstenzivnije razaranje jednog kuspisa ili prisustvo apscesa nije obavezno kontraindikacija za reparaciju valvula.³⁰² Od najvećeg je značaja intraoperativna procena valvule nakon debridmana, sa ciljem evaluacije da li je preostalo tkivo dovoljno za postizanje trajne reparacije. Neophodnost upotrebe patcha za postizanje kompetentnosti valvule, bilo perikardnog, trikuspidalnog autografta ili mitralnog nije povezana sa lošijim rezultatima u smislu rekurentnosti IE ili mitralne regurgitacije, ako intervenciju izvodi iskusni hirur.³⁰³

Da bi se izbeglo paravalvularno curenje kod kompleksnih slučajeva sa lokalno nekontrolisanom infekcijom, totalnu eksciziju inficiranog i devitalizovanog tkiva treba da prati zamena valvule i reparacija defekta da bi se obezbedila fiksiranost valvule.³⁰⁴

Implantacija mehaničke i biološke valvule ima sličan operativni mortalitet.³⁰⁵ Zato, Radna grupa ne favorizuje nijedan tip zamene valvule, ali preporučuje individualni pristup pacijentu i kliničkoj situaciji. Upotrebu stranog materijala treba svesti na minimum. Mali apscesi mogu se direktno zatvoriti, dok se većim šupljinama treba omogućiti dreniranje u perikard ili cirkulaciju.

U IE mitralne valvule, uspešna reparacija valvule može se postići i u 80% pacijenata sa iskusnim timom, ali ovi rezultati se ne moraju slagati sa rezultatima iz nespecijalizovanih centara.³⁰⁶ Iako hirurgija može biti odložena ako se infekcija očigledno kontroliše antibioticima i u odsustvu SS, u skorašnjim radovima rana operacija je povezana sa stepenom reparacije od 61-80%, kao i poboljšanim bolničkim i dugoročnim preživljavanjem.^{209,210,302,303,307} Rezidualnu mitralnu regurgitaciju treba proceniti intraoperativnim TEE. Poželjna je reparacija mitralnog subanularnog, anularnog ili supraanularnog tkivnog defekta sa autologim ili goveđim perikardom, dok se veštačke valvule čuvaju za rekonstruisani/ojačani anulus kada je neophodno. izbor tehnike zavisi od vertikalne ekstenzije lezije/tkivnog defekta.³⁰⁸⁻³¹⁰ Upotreba homografa mitralne valvule i pulmonalnog autografta (Ross II procedura) je predložena,^{311,312} ali njihova primena je ograničena lošom dostupnošću i složnošću hirurške tehnike, a rezultati nisu konzistentni.

U aortnom IE, zamena aortne valvule mehaničkom ili biološkom je tehnika izbora. Ipak, u centrima sa velikim iskustvom, reparacija aortne valvule postiže se kod 33% pacijenata. Međutim, iskustvo sa reparacijom aortne valvule još uvek je veoma ograničeno i nema dokaza da je reparacija povezana sa poboljšanjem ishoda u poređenju sa zamenom valvule.^{313,314} Zahvaljujući njihovoj prirodnoj biokompatibilnosti, upotreba krioprezerviranih ili sterilisanih homograftova savetovana je radi smanjenja rizika od rekurentne ili perzistentne infekcije, a posebno u prisustvu anularnih apscesa.^{315,316} Stav je stručnjaka i standardna procedura u mnogim centrima da je upotreba homograftova poželjnija u odnosu na veštačke valvule, posebno u slučaju apscesa korena.^{316,317} Ipak, upotreba mehaničke valvule i ksenograftova vnacon kompletnog debridmana anularnih apscesa imali su slične rezultate u slučaju perzistentne ili rekurentne infekcije i preživljavanja.^{313,318} Homograft ili stentles ksenograft su poželjniji kod PVE ili u slučaju ekstenzivne destrukcije korena aorte sa aortoventrikularnim diskontinuitetom.^{315,319} Prednji mi-

tralni listić aortnog homografa može se efikasno iskoristiti za rekonstrukciju izvodnog trakta. Aorto-mitralni monoblok homograft savetovan je kao hirurška metoda izbora za ekstenzivni bivalvularni IE.³²⁰ U iskusnim rukama operacija po Rossu se primenjuje kod dece ili adolescenata da bi se omogućio rast autografta, a kod mladih zbog produženog trajanja.^{321,322}

Transplantacija srca se može uzeti u razmatranje kod ekstremnih slučajeva gde ponavljane operacije nisu imale uspeha u eradikaciji perzistentne ili rekurentne PVE.³²³

10.4 Postoperativne komplikacije

Postoperativno lečenje treba sprovoditi u skladu sa standardnim preporukama nakon hirurgije valvula³²⁴ uz uzimanje u obzir specifičnosti IE. Postoperativno praćenje treba sprovoditi krajnje pažljivo imajući u vidu hospitalni mortalitet pacijenata operisanih zbog akutnog IE po hitnom ili urgentom postupku koji dostiže 10-20% u većini studija,¹ kao i povišen rizik od postoperativnih komplikacija.

Među najčešćim komplikacijama su teška koagulopatija koja zahteva lečenje faktorima koagulacije, ponovna hirurška eksploracija grudnog koša zbog krvarenja ili tamponade, akutna bubrežna slabost koja zahteva hemodijalizu, moždani udar, sindrom niskog udarnog volumena, pneumonija, AV blok nastao nakon radikalne resekcije apscesa korena aorte koji zahteva implantaciju pejsmejke.³²⁵ Preoperativna elektrokardiografija sa znacima bloka leve grane je prediktor potrebe za ugradnjom stalnog pejsmejke postoperativno.²³ Kada pacijent ne preživi hirurgiju, uzrok smrti je multifaktorijsan.²³⁵

11. Rezultati nakon otpusta: kontrole i dugoročna prognoza

Nakon bolničkog lečenja glavne komplikacije su recidiv infekcije, SS, potreba za hirurgijom valvula i smrt.^{57,326,327}

11.1 Recidivi: relapsi i reinfekcije

Rizik od recidiva kod onih koji prežive IE varira između 2-6%.^{57,326-332} Razlikujemo dve vrste recidiva: relapsi i reinfekcije. Iako se u literaturi sistematski ne pravi razlika, pojam relapsa odnosi se na ponovljenu epizodu IE izazvanog istim uzročnikom, dok se reinfekcija opisuje kao infekcija izazvana različitim mikroorganizmom.³⁸ Kada se isti uzročnik izoluje tokom sledeće epizode IE, često postoji neizvesnost da li je ponovljena infekcija relaps inicijalne ili nova infekcija (reinfekcija). U ovom slučaju, treba koristiti molekularne metode uključujući određivanje soja bakterija.^{8,38} Kada su nedostupne ove metode ili oba izolata soja, vreme pojave druge epizode IE može koristiti za razlikovanje relapsa od reinfekcije. Zato, iako varira, vreme između pojava je često kraće za relaps nego za reinfekciju. Uopšteno, recidiv uzrokovan istim uzročnikom unutar 6 meseci od inicijalne infekcije predstavlja relaps, dok kasniji događaji reinfekciju.³⁸ Zbog ovih razloga, preporučuje se čuvanje izolata IE najmanje godinu dana.^{8,38}

Faktori rizika povezani sa relapsom navedeni su u Tabeli 24. Relapsi su najčešće povezani sa nedovoljnom du-

žinom lečenja, neodgovarajućim inicijalnim izborom antibiotika ili perzistentnim fokusom infekcije. Kada je trajanje terapije bilo nedovoljno ili je izbor antibiotika bio neodgovarajući, relapse treba lečiti dodatnih 4-6 nedelja, u zavisnosti od uzročnika i njegove osetljivosti (znajući da se rezistencija mogla razviti u međuvremenu).

Pacijenti koji su preboleli IE su u riziku od reinfekcije,³²³ i profilaktičke mere treba strogo sprovoditi. Reinfekcija je učestalija kod IVDA (osobito u godini nakon inicijalne epizode),^{332,333} kod PVE,³³⁴ pacijenata na hroničnoj dijalizi^{326,332} i kod onih sa više prisutnih faktora rizika.⁸ Pacijenti sa reinfekcijom su pod povišenim rizikom od smrti i potrebe za zamenom valvula.^{325,332} Paravalvularna destrukcija je povezana sa većim stepenom recidiva i većim operativnim mortalitetom.³³¹ U velikoj seriji hirurški lečenih NVE (358 slučajeva), 21% je imao paravalvularnu destrukciju i bio je bez recidiva PVE tokom 15 godina u 78,9%.³³¹

Vrsta implantiranih valvula ne utiče na rizik od recidiva IE.^{325,331} Zamen aortne valvule i korena aorte veštačkim konduktom daje rezultate uporedive sa onima kod zamene korena homograftom.^{335,336}

Tabela 24. Faktori rizika za veći stepen relapsa

• Neadekvatno lečenje antibioticima (lek, doza, trajanje)
• Rezistentni mikroorganizmi: <i>Brucella spp</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Mycoplasma spp</i> , <i>Mycobacterium spp</i> , <i>Bartonella spp</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , <i>gljivice</i>
• Polimikrobna infekcija kod IVDA
• Empirijska antimikrobna terapija za HKNE
• Perianularno širenje
• IE veštačkih valvula
• Perzistentni metastatski fokusi infekcije (apscesi)
• Rezistencija na uobičajeni antibiotski režim
• Pozitivna kultura valvula
• Održavanje febrilnosti sedmog postoperativnog dana
• Hronična dijaliza

HKNE = hemokultura negativni endokarditis; IE = infektivni endokarditis; IVDA = intravenski zavisnik od narkotika

11.2 Kratkoročno praćenje

Prva epizoda IE nije završena nakon što se pacijent otpusti iz bolnice. Rezidualna teška valvularna regurgitacija može dekompenzovati funkciju leve komore ili se funkcija valvula može progresivno pogoršavati uprkos bakteriološkom izlečenju i dati kliničku sliku akutne SS. Nakon kompletiranja lečenja, preporuke za hirurgiju su uskladu sa uobičajenim vodičima.⁵⁵ Potreba za kasnom valvularnom hirurgijom je mala i iznosi 3-8%, što je posledica veće učestalosti hirurgije u aktivnoj fazi bolesti.³²⁶⁻³²⁸

Pacijenti treba da budu obučeni u prepoznavanju simptoma i znakova IE nakon otpusta. Treba da budu svesni da se recidiv dešava kod IE i da svaka nova pojava febrilnosti, jeze ili drugih znakova infekcije zahteva trenutnu kliničku procenu, uključujući uzimanje uzoraka hemokulture pre empirijskog davanja antibiotika. Da bi se pratio razvoj sekundarne SS, treba uraditi inicijalnu kliničku pro-

cenu i TTE treba uraditi po završetku antibiotskog lečenja i ponavljati, posebno tokom prve godine praćenja.

Kliničko praćenje treba da vrši Tim za endokarditis ili specijalista Klinike za srčane zaliske.^{11,337} U prvoj godini pozavršetku lečenja potrebne su regularne kliničke i ehokardiografske kontrole.^{8,12} Ova Radna grupa takođe savetuje uzorkovanje krvi (broj leukocita, CRP i slično) i hemokultura sistematično pri prvoj kontroli, a i posle ako postoji klinička sumnja.

Održavanje dobre oralne higijene, preventivni stomatološki pregledi i savetovanje u vezi higijene kože, uključujući tetovaže, pirsing su obavezni. Nedostatak stomatološkog nadzora doprinosi stalnom i porastu incidence IE.^{30,337} Ovaj porast naglašava neophodnost ponavljanja osnova prevencije IE pri svakoj kontroli.

11.3 Dugoročna prognoza

U nedavnim serijama, gruba procena dugoročne stope preživljavanja po završetku lečenja iznosila je 80-90% u prvoj godini, 70-80% u drugoj godini i 60-70% u petoj godini.^{57,326-332} Glavni prediktori dugoročnog mortaliteta su starija životna dob, komorbiditeti, recidivi i SS, posebno u slučaju nemogućnosti izvođenja hirurgije.^{57,327,330}

Poređenjem pacijenata sa opštom populacijom uparenom po polu i godinama, pacijenti koji su preboleli prvu epizodu IE imaju značajno lošije preživljavanje.⁵⁷ Ovaj porast mortaliteta je posebno visok prvih nekoliko godina nakon otpusta iz bolnice, a objašnjava se kasnim komplikacijama poput SS, većeg rizika od recidiva i veće vulnerabilnosti pacijenata.^{57,329} U stvari, većina recidiva i kasnih kardiohirurških intervencija desi se u ovom periodu.^{57,328,329}

Sažeto, recidivi su retki nakon IE i mogu biti u vezi sa neadekvatnom inicijalnom antibiotskom terapijom, rezistentnim mikroorganizmima, perzistiranjem fokusa infekcije, i.v. zloupotrebom narkotika i hroničnom dijalizom. Pacijenti sa IE moraju biti upoznati sa rizikom od recidiva i edukovani o prevenciji i dijagnostici nove epizode IE. Potreba za kasnom hirurgijom valvula je niska.

12. Lečenje u specifičnim situacijama

12.1 Endokarditis veštačkih valvula

PVE je najteži oblik IE i pogađa 1-6% pacijenata sa veštačkim valvulama,³³⁸ sa incidencom od 0,3-1,2% po pacijenti/godini.^{216,233,339,340} PVE čini 10-30% svih slučajeva IE³⁴¹ i podjednako zahvata mehaničke i biološke veštačke valvule. U francuskoj studiji PVE je zabeležen u 16% slučajeva IE,¹²² u Euro Heart Survey studiji u 26% i u 20% od 2670 pacijenata sa potvrđenim IE iz ICE Prospective Cohort Study studije.³⁴⁰ PVE je i dalje povezan sa teškoćama u dijagnostici, određivanju optimalne terapijske strategije i lošom prognozom.

12.1.1 Definicija i patofiziologija

Rani PVE se definiše kao IE koji nastaje do godinu dana od hirurgije, a kasni nakon prve godine, zbog značajne razlike u mikrobiološkom profilu primećenom pre i posle ovog vremena.^{3,342} Ipak, ova razlika je veštačka. Nije toliko značajno vreme proteklo od zamene valvula do pojave IE koliko da li je IE nastao perioperativno i koji

mikroorganizmi su uključeni. Nedavno, veliki prospektivni, multicentrični, međunarodni registar prijavio je da 37% PVE slučajeva bilo povezano sa nozokomijalnim infekcijama ili sa ne-nozokomijalnim infekcijama u vezi zdravstvene nege kod ambulantnih pacijenata sa čestim kontaktom sa zdravstvenom služбом.³⁴⁰

Patogeneza PVE razlikuje se prema načinu kontaminacije i vrsti veštačkih valvula. U slučajevima perioperativne kontaminacije, infekcija obično uključuje spoj između ušivenog prstena i anulusa i dovodi do perivalvularnog apscesa, dehiscencije, pseudoaneurizme i fistula.^{339,343,344} Kod kasnog PVE mogu postojati i dodatni mehanizmi. Na primer, kod kasnog PVE bioloških valvula, infekcija je često locirana na listićima valvule, sa posledničnim stvaranjem vegetacija, rupturom kuspisa i perforacijom. Nedavno je objavljen razvoj PVE nakon transkateterske implantacije aortne biološke valvule, koji treba lečiti isto kao druge IE veštačkih valvula.^{345,346} Rizik od IE veštačkih valvula raste sa upotrebom orotrahealne intubacije i samoširećih valvularnih sistema.

Posledica PVE je obočno nova regurgitacija valvule. Ređe, velike vegetacije mogu uzrokovati opstrukciju veštačke valvule, što se može dijagnostikovati pomoću TEE, a nekad i TTE ili radiografski.

12.1.2 Dijagnostika

Dijagnostika PVE je teža u odnosu na NVE. klinička slika je često atipična, posebno u ranom postoperativnom periodu u kome su febrilnost i zapaljenski sindrom česti i bez IE. Ipak, uporna febrilnost treba da probudi sumnju na PVE. Kao i kod NVE, dijagnoza PVE bazira se najviše na nalazima hemokulture i ehokardiografije. Međutim, oba nalaza su češće negativna kod PVE.¹⁰⁰ Iako je TEE obavezna kod sumnjena PVE (Slika 3), njegova dijagnostička vrednost je manja u odnosu na NVE. negativni nalaz ehokardiografije je čest kod PVE² i ne isključuje dijagnozu, ali identifikacija novog perivalvularnog curenja je velikim kriterijum, i u tom slučaju treba razmotriti dodatna snimanja (CT ili NMR).

Kod PVE stafilocokne i gljivične infekcija su češće u odnosu na streptokokne infekcije koje su češće u NVE. Stafilocoke, gljivice i Gram-negativni bacili su glavni izazivači ranog PVE, dok su uzročnici kasnog PVE identični onim kod NVE: stafilocoke, oralne streptokoke, *S. bovis* i enterokoke, uzročnici vanbolničkih infekcija. Stafilocoke i enterokoke su najčešći uzročnici endokarditisa veštačkih valvula.^{345,346}

Dukeo-vi kriterijumi su se pokazali korisnim za dijagnozu NVE, sa senzitivnošću između 70-80%,^{100,347} ali su od manje pomoći kod PVE zbog niže senzitivnosti.^{348,349} Nedavno, snimanje metodama nuklearne medicine, posebno ¹⁸F-FDG PET/CT pokazao se korisnim u dijagnostici PVE.⁹³ Zato, patološko vezivanje FDG je dodato kao novi veliki kriterijum. Za pacijente sa suspektnim PVE savetovan je dijagnostički algoritam koji uključuje ehokardiografiju i PET/CT (vidi Sliku 3).⁹³

12.1.3 Prognoza i lečenje

Za PVE opisan je veoma visok intrahospitalni mortalitet, između 20-40%.^{338,341} Kao i kod NVE, prognostička procena je od ključnog značaja u PVE, jer omogućava otkrivanje visoko rizičnih podgrupa pacijenata kod kojih

agresivnija strategija može biti neophodna. Više se faktora povezuje sa lošom prognozom kod PVE,^{161,216,350-353} uključujući starije životno doba, dijabetes, infekcije povezane sa zdravstvenom negom, stafilocokne i gljivične infekcije, rani PVE, SS, moždani udar i intrakardijalni apsces. Među njima, komplikovani PVE i stafilocokna infekcija su najači markeri loše prognoze. Ovi pacijenti zahtevaju agresivni pristup lečenja koji podrazumeva antibiotsko lečenje i ranu radikalnu hirurgiju.

Antimikrobna terapija PVE je slična onoj za NVE. Izuzetak je *S. aureus* PVE koji zahteva dugotrajniji antibiotski režim (≥ 6 nedelja), osobito kod primene aminoglikozida, a česta je i upotreba rifampina.

Hirurško lečenje PVE poklapa se sa opštim principima lečenja NVE. Radikalni debridman u ovim slučajevima znači uklanjanje svog inficiranog stranog materijala, uključujući veštačku valvulu, kao i sav kalcijum zaostao od prethodne hirurgije. Homograft, stentless ksenograft ili autograft može se razmotriti za lečenje aortnog PVE, a homograft ili ksenograft za zamenu korena aorte indikovano je za svaku abnormalnost korena aorte koji menja oblik aortnih sinusa. Alternativa je upotreba Dakronskih valvularnih konduita.³³⁶

Najbolji vid lečenja PVE je i dalje predmet rasprave.^{221,354-359} Iako se hirurgija generalno smatra metodom izbora za PVE koji uzrokuje tešku disfunkciju veštačke valvule ili SS,²²⁰ operacija je izvršena kod svega 50% pacijenata sa PVE u Euro Heart Survey studiji,⁵⁴ slično kao kod pacijenata sa NVE. Druge grupe su prijavile slične rezultate.^{221,340} Rana hirurgija bila je povezana sa nižim intrahospitalnim mortalitetom i mortalitetom u prvoj godini u velikoj kohorti od 4166 pacijenatakoja je uključila IE i nativnih i veštačkih valvula sa SS kao komplikacijom.²¹⁶ Suprotno tome, posle prilagođavanja razlika u kliničkim karakteristikama i pristrasnosti vezanoj za preživljavanje, ispostavilo se da rana zamena valvula nije povezana sa nižim mortalitetom u odnosu na medikamentoznu terapiju u velikoj međunarodnoj kohorti.³⁷ Ipak, u ovoj seriji hirurgija je bila od koristi u onoj podgrupi pacijenata sa najvećom potrebom za hirurgijom, uključujući regurgitaciju, vegetacije, dehiscencije ili paravalvularni apsces/fistulu.³⁷

Iz ovih razloga, hirurška strategija se preporučuje za PVE kod visoko rizične podgrupe koja se određuje prognostičkom procenom, odnosno PVE komplikovan SS, teška disfunkcija veštačke valvule, apsces ili perzistentna febrilnost (Tabela 22). Hitna hirurgija je indikovana samo za one slučajeve sa refraktornom kongestivnom SS koja urokuje edem pluća ili šok, kao i kod NVE. Suprotno, pacijenti sa nekomplikovanim PVE koji nije uzrokovan stafilocokama i gljivicama i javlja se kasno, mogu se lečiti konzervativno.^{350,357,358} Međutim, pacijenti koji su inicijalno medikamentozno lečeni zahtevaju pažljivo praćenje zbog rizika od poznih događaja.

Sažeto, PVE predstavlja 20% svih slučajeva IE, sa porastom incidence. Dijagnostika PVE je komplikovana u odnosu na NVE. PVE sa komplikacijama i stafilocokni PVE povezani su sa lošom prognozom ako se ne leče hirurški. Ovi oblici PVE zahtevaju agresivni pristup. Pacijenti sa nekomplikovanim kasnim PVE koji nije uzrokovan stafilocokama može se lečiti konzervativno uz pažljivo praćenje.

12.2 Infektivni endokarditis koji pogađa implantabilne srčane uređaje

12.2.1 Uvod

Infekcija implantabilnih srčanih uređaja predstavlja tešku bolest sa visokim mortalitetom.³⁶⁰ Povećanje stope CIED udruženo je sa porastom implantacija kod starijih pacijenata, sa više komorbiditeta, što povećava učestalost IE kod ovih pacijenata.³⁶¹ Incidenca infekcije stalnih pejsmekera značajno varira od studije do studije.^{362,363} Populacione studije pronašle su incidencu CIED infekcija od 1,9 na 1000 uređaja/godina i veću verovatnoću za razvoj infekcije nakon implantacije kardioverter defibrilatora (ICD) u odnosu na stalne pejsmekere.³⁶⁴ Dijagnostika i lečenje ovih pacijenata su posebno složeni.³⁶⁵

12.2.2 Definicija infekcije srčanih uređaja

Treba napraviti razliku između lokalne infekcije uređaja i IE povezanog sa implantabilnim srčanim uređajima (CDRIE). Lokalna infekcija uređaja odnosi se na infekciju ograničenu na ležište srčanog uređaja i klinički je suspektna kada postoje znaci lokalne inflamacije u regiji ležišta generatora, uključujući eritem, lokalno povišenu temperaturu, fluktuiranje, dehiscenciju rane, erozije kože, bolna osetljivost i gnojna drenaža.³⁶⁶ CDRIE se definiše kao infekcija koja se širi na elektrode, listiće srčanih ventila ili površinu endokarda. S druge strane, raličavanje lokalne infekcije od CDRIE je često teško. U jednoj studiji,³⁶⁷ kulture intravaskularnih segmenata vodova bile su pozitivne u 72% od 50 pacijenata sa ispoljavanjima strogo vezanim za mesto implantacije. Ipak, kod ovih pacijenata ne može se isključiti mogućnost intraoperativne kontaminacije vodova.

12.2.3 Patofiziologija

Sedište može postati inficirano pri implantaciji, tokom kasnijih hirurških manipulacija sa ležištem ili ako generator ili potkožne elektrode izazovu eroziju kože. Infekcije ležišta mogu se širiti intravaskularnim delom elektroda do zahvatanja intrakardijalnog dela pejsmekera ili ICD-a. Druga mogućnost je infekcija ležišta ili intrakardijalnog dela elektroda koja nastaje kao posledica hematogene diseminacije, bakterijemijom iz udaljenog infektivnog fokusa. Posledica može biti formiranje vegetacija koje se mogu naći bilo gde od vene preko koje se plasira do gornje šuplje vene, na vodovima ili na trikuspidnoj valvuli, kao i u desnoj pretkomori i endokardu komore. Septična plućna embolija je veoma česta komplikacija CDRIE.

12.2.4 Faktori rizika

Više faktora rizika je povezano sa CIED infekcijom.^{366,367} Faktori vezani za pacijenta su bubrežna slabost, upotreba kortikosteroida, zastojna SS, stvaranje hematoma, dijabetes melitus i upotreba antikoagulanasa.³⁶⁸⁻³⁷⁰ Takođe, karakteristike procedure ugradnje igraju važnu ulogu u nastanku CIED infekcije. Faktori povećanog rizika obuhvataju tip intervencije,^{371,372} reviziju uređaja, mesto intervencije količinu ugrađenog materijala, upotrebu privremenog pejsmekera pre procedure, izostanak periproceduralne profilaktičke upotrebe antibiotika,³⁷³ febrilnost unutar 24 h pre implantacije i iskustvo operatora.³⁷⁴

12.2.5 Mikrobiologija

Stafilokoke, posebno CoNS čine 60-80% slučajeva u objavljenim serijama.^{375,376} Opisane su brojni sojevi CoNS.^{366,367} Učestalost metilicilin rezistentnih stafilokoka varira od studije do studije.^{376,378} Niska učestalost MRSA CoNS je prijavljena među pojedincima bez kontakta sa zdravstvenom službom, dok je u slučaju gde je izvor mesto pružanja zdravstvenih usluga utvrđena visoka stopa MRSA CoNS.³⁷⁹ Polimikrobna infekcija može podrazumevati više od jedne vrste CoNS.^{376,380,381} Retki uzročnici CIED infekcija su *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium* acnes, Gram-negativni bacili i *Candida* spp.^{366,376,377}

12.2.6 Dijagnoza

Klinička slika često može da zavede sa dominacijom respiratornih i reumatoloških simptoma, kao i lokalnih znakova infekcije.³⁸² Na CDRIE može se posumnjati u prisustvu neobjašnjive febrilnosti kod pacijenata sa CIED. Febrilnost je često minimalna, posebno kod starijih. Kao i kod drugih oblika IE, ehokardiografija i hemokulture su osnova dijagnoze. *S. aureus* bakterijemije mogu biti jedina manifestacija infekcije uređaja.

Ehokardiografija igra ključnu ulogu u CDRIE i od pomoći je u dijagnostici kako vegetacija na vodovima, tako i zahvatanja trikuspidne valvule, kvantifikovanja trikuspidne regurgitacije, merenja vegetacija i kontrolama nakon ekstrakcije vodova. Nekoliko prognostičkih faktora moguće je bolje odrediti TTE u odnosu na TEE, poput perikardnog izliva, disfunkcije komora, procene pritiska u plućnoj arteriji. TOE ima bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na TTE za dijagnozu endokarditisa povezanog sa vodovima.³⁸¹⁻³⁸⁵ TOE omogućava vizualizaciju vodova u neuobičajenim mestima kao što je proksimalni deo gornje šuplje vene i područja koja se teško vide na TTE. Takođe, senzitivnost TEE u dijagnostici levostranog zahvatanja i perivalvularno širenje infekcije je veća u odnosu na TTE. Znajući njihove komplementarne uloge, preporučuje se izvođenje oba pregleda kod sumnje na CDRIE.

U prisustvu infektivnog materijala duž pružanja elektroda koji ne stvara klasične vegetacije koje se mogu meriti, i TTE i TOE mogu biti lažno negativni. Intrakardijalna ehokardiografija nedavno je potvrđena kao izvodljiva i efikasna kod pacijenata sa srčanim uređajima.³⁸⁶ kao i da poseduje superiornu senzitivnost za detekciju vegetacija u srčanim uređajima.³⁸⁶⁻³⁸⁸

Normalan ehokardiografski nalaz ne isključuje CDRIE. Kod složenih slučajeva, drugi modaliteti snimanja, poput scintigrafije radioobeleženim leukocitima³⁸⁹ i ¹⁸F-FDG PET/CT opisani su kao pomoćne metode u dijagnostikovanju CDRIE i komplikacija, poput plućnog septičnog embolizma.

Duke-ovi kriterijumi su teško primenjivi kod ovih pacijenata zbog niže senzitivnosti.³⁴⁷ Predloženi su modifikovani Duke-ovi kriterijumi,^{382,391} koji obuhvataju znake lokalne infekcije i emboliju pluća kao velike kriterijume.³⁸²

12.2.7 Lečenje

CDRIE se mora lečiti produženom antibiotskom terapijom zajedno sa kompletnim uklanjanjem implantiranog materijala.^{360,391}

12.2.8 Antimikrobna terapija

Antimikrobna terapija treba biti individualizovana i zasnovana na kulturama i rezultatima osetljivosti (vidi odeljak 7). Vankomicin treba primeniti kao inicijalnu empirijsku terapiju, jer je većina CDRIE izazvana stafilokokama, od kojih su do 50% meticilin rezistentne.^{376,392} Daptomicin je obećavajući lek u terapiji CIED infekcija³⁹³⁻³⁹⁵, odobren za desnostrani IE i bakterijemiju izazvanu *S. aureusom*.¹⁶⁸ I.v. antibiotska terapija se započinje nakon uzimanja hemokultura i pre uklanjanja materijala. Nema kliničke studije koja bi definisala optimalno trajanje antimikrobne terapije. U većini slučajeva terapiju treba sprovoditi 4-6 nedelja.³⁶² Najmanje dve nedelje parenteralne primene lekova je potrebno nakon ekstrakcije inficiranih uređaja. Pacijenti kod kojih je hemokultura pozitivna i nakon 24 h po uklanjanju CIED i odgovarajućoj antimikrobnoj terapiji treba da nastave sa parenteralnom terapijom još najmanje 4 nedelje.^{362,366}

12.2.9 Kompletно uklanjanje implantiranog materijala (uređaja i elektroda)

U slučaju potvrđenog CDRIE, samo primena medikamentozne terapije ima za rezultat visok mortalitet i rizik od recidiva.^{360,363,391} Iz ovih razloga, preporučuje se uklanjanje CIED u svim slučajevima dokazanog CDRIE, a treba ga razmotriti kad se na CDRIE samo sumnja, u slučaju okultnih infekcija, bez drugog očiglednog izvora infekcije sem uređaja.³⁹⁶

Kompletно uklanjanje sistema je preporučena terapija za pacijente sa utvrđenim CDRIE.^{363,391,396} Uzimajući u obzir stalni rizik od hirurške intervencije,³⁸⁰ transvenska ekstrakcija elektroda je postala metod izbora. Od suštinskog je značaja uklanjanje svog materijala da bi se izbegao recidiv infekcije.^{368,397} U centrima sa iskustvom, proceduralni mortalitet je između 0,1-0,6%.^{396,398} Dugoročni mortalitet varira između podgrupa, ali su stope više kod sistemskih infekcija.³⁹⁹ Transvenska ekstrakcija nije bez rizika, a složenost procedure može značajno varirati u zavisnosti od vrste elektroda i karakteristika. tipično, elektrode ICD-a su teže za uklanjanje u odnosu na elektrode koronarnih sinusa koje se uklanjaju običnom trakcijom.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² Transvensku ekstrakciju treba izvoditi samo u centrima sa iskustvom i adekvatno pripremljenim timom i sa trenutno dostupnom kardiotorakalnom hirurgijom u slučaju hitne torakotomije ili sternotomije.^{396,403}

Embolija pluća kao posledica pomeranja vegetacija tokom ekstrakcije događa se često, osobito kod velikih vegetacija.^{367,404} Kako su ove epizode često asimptomatske, perkutana ekstrakcija ostaje preporučeni metod, čak i u slučaju velikih vegetacija.^{360,391,404}

Pojedini autori preporučuju hirurgiju kod pacijenata sa veoma velikim vegetacijama.⁴⁰⁵ Dok dodatni podaci ne budu dostupni, odluku o perkutanom nasuprot hirurškom uklanjanju elektroda u prisustvu vegetacija > 2 cm dužine treba donositi od slučaja do slučaja.

Druge indikacije za hirurški pristup pri uklanjanju elektroda uključuje pacijente kojima je potrebna istovremena zamena valvula ili reparacija zbog IE ili pacijenti sa zaostalim materijalom nakon pokušaja perkutanog uklanjanja. Mortalitet pri hirurškom uklanjanju je visok kod ovih, često starijih pacijenata sa komorbiditetima.³⁸⁰

12.2.10 Reimplantacija

Prvi korak pre reimplantacije je provera postojanja indikacije za implantaciju CIED.^{377,403} U značajnom broju slučajeva reimplantacija nije neophodna.^{366,398} Uređaj treba reimplantirati na suprotnoj strani. Jasnih preporuka u vezi optimalnog vremena reimplantacije nema. Faktore poput perzistentne bakterijemije, perzistentnih vegetacija, kao i zavisnosti od pejsmejke ili ICD-a treba uzeti u razmatranje kod donošenja odluke. Odluku treba donositi individualno. Neposrednu reimplantaciju treba izbegavati zbog rizika od nove infekcije.^{366,367,398,403} Hemokulture treba da budu negativne bar 72 h pre implantacije novog uređaja. U slučaju dokaza zaostale valvularne infekcije, implantaciju treba odložiti za najmanje 14 dana.^{366,406}

Privremeni pejsmejker je faktor rizika za buduću infekciju srčanog uređaja³⁶⁷ i treba ga izbegavati ako je moguće. Kod pacijenata zavisnih od pejsmejke, privremena upotreba aktivno fiksiranih elektroda povezanih sa spoljašnjim uređajem opisana je kao premošćavanje,⁴⁰⁷ a omogućava raniju mobilizaciju i smanjuju rizik od neželjenih događaja vezanih za pejsmejker.⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰

12.2.11 Profilaksa

Iako nema velikih kontrolisanih studija, antibiotska profilaksa se preporučuje pre implantacije.^{367,368,373} Prva generacija cefalosporina, poput cefazolina se preporučuje kao profilaksa i treba ga parenteralno primeniti 1 h pre procedure (6 g/dan tokom 24-36 h posle intervencije).

Vankomicin, teikoplanin i daptomicin mogu se uzeti u obzir umesto cefazolina u centrima gde je rezistencija stafilokoka na oksacilin visoka, kod visoko rizičnih pacijenata ili kad su cefalosporini kontraindikovani. Uvek se daju pre procedure, u skladu sa farmakokinetikom leka.

Sažeto, CDRIE je među najtežim IE za dijagnostiku i lečenje. Na njega se mora sumnjati u prisustvu zbunjujućih simptoma, posebno kod starih. Prognoza je loša zbog godina i pridruženih komorbiditeta. Kod većine, CDRIE se mora lečiti produženom antibiotskom terapijom i uklanjanjem uređaja. Tabela 25 rezimira glavne karakteristike prevencije, dijagnoze i lečenja CDRIE.

12.3 Infektivni endokarditis u jedinici intenzivne nege

Prijem u jedinicu intenzivne nege (ICU) je uobičajen nakon operacije zbog IE. Takođe, razlog prijema može biti hemodinamska nestabilnost uzrokovana sepsom, menifestna SS, teško valvularno oštećenje ili slabost organa zbog komplikacija IE.^{411,412} Incidenca nozokomijalnih infekcija raste i pacijenti mogu razviti IE kao posledicu infekcije vezane za zdravstvenu negu ili prijema u intenzivnu negu. Dijagnoza IE može predstavljati izazov i neretko se postavlja tek post mortem.⁴¹³ Uprkos napretku u dijagnostici i lečenju, mortalitet ostaje visok, naročito među kritično obolelima, varirajući između 29-84%.^{411,414,415}

Teško je proceniti broj pacijenata sa IE koji zahtevaju prijem u ICU. U retrospektivnoj, multicentričnoj opservacionoj studiji 4106 pacijenata primljenih u 4 ICU, IE je

Tabela 25. IE povezan sa implantabilnim srčanim uređajima: dijagnoza, lečenje i prevencija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
A. Dijagnoza			
1. Tri ili više uzetih uzoraka HK se preporučuje pre otpočinjanja antimikrobnog lečenja CIED	I	C	
2. Kultura vrha elektrode je indikovana po eksplantaciji	I	C	
3. TEE se preporučuje kod sumnje na CDRIE sa pozitivnim ili negativnim HK, nezavisno od nalaza TTE	I	C	
4. Intrakardijalni eho treba razmotriti kod sumnje na CDRIE, pozitivnim HK i negativnim TTE i TEE	IIb	C	
5. Scintigrafija radioobeleganim leukocitima i ¹⁸ F-FDG PET/CT razmotriti kod sumnje na CDRIE, pozitivne HK i negativne ehokardiografije	IIb	C	
B. Principi lečenja			
1. Produžena (pre i posle ekstrakcije) antibiotska terapija i potpuno uklanjanje materijala (uređaj i elektrode) preporučuje se za potvrđeni CDRIE, kao i za verovatnu izolovanu infekciju lože	I	C	
2. Kompletno uklanjanje materijala razmotriti kod sumnje na okultnu infekciju bez drugog očiglednog izvora infekcije	IIa	C	
3. Kod NVE ili PVE i intrakardijalnim uređajem, a bez dokaza pridružene infekcije uređaja, razmotriti uklanjanje uređaja	IIb	C	
C. Način uklanjanja uređaja			
1. Perkutana ekstrakcija se preporučuje za većinu CDRIE, čak i sa vegetacijama > 10 cm	I	B	382, 391, 405
2. Razmotriti hiruršku ekstrakciju ako je perkutana nekompletna ili nemoguća ili kada je udružena sa teškim destruktivnim trikuspidnim IE	IIa	C	
3. Hiruršku ekstrakciju razmotriti kod pacijenata sa velikim vegetacijama > 20mm	IIb	C	
D. Reimplantacija			
1. Nakon ekstrakcije, savetuje se procena potrebe za reimplantacijom	I	C	
2. Kada je moguće, odložiti reimplantaciju radi antibiotske terapije nekoliko dana ili nedelja	IIa	C	
3. Razmotriti istostranu aktivnu fiksacionu strategiju za pejsmejker zavisne pacijente koji zahtevaju antibiotike pre implantacije	IIb	C	
4. Privremeni pejsmejker se ne preporučuje rutinski	III	C	
E. Profilaksa			
1. Rutinska antibiotska profilaksa se preporučuje pre implantacije uređaja	I	B	367, 368, 373
2. Potencijalni izvor sepse treba ukloniti ≥ 2 nedelje pre implantacije intrevaskularnog/ intrakardijalnog stranog materijala, izuzev u hitnim procedurama	IIa	C	

CDRIE = infektivni endokarditis udružen sa srčanim uređajima; CIED = srčani implantabilni elektronski uređaj;

bio uzrok prijema kod 0,8%.⁴¹⁶ Razlog prijema u ICU bio je: kongestivna srčana slabost (64%), septični šok (21%), neurološko pogoršanje (15%) i kardiopulmonalna reanimacija (9%).⁴¹⁶ Morbiditet kod kritično obolelih je visok, 79% zahteva mehaničku ventilaciju, 73% inotropnu stimulaciju, a 39% razvija bubrežnu slabost.

12.3.1 Mikroorganizmi

Podaci o mikroorganizmima koji uzrokuju IE u ICU su ograničeni. Serije slučajeva opisivale su *Staphylococci* spp. kao najčešći uzročnik, koji čini oko 74% svih nozokomijalnih IE. Drugi najčešći uzročnik su streptokoke. IE uzrokovan gljivicama je rastući problem u ICU, sa značajno većom učestalošću IE uzrokovanih kandidom u

ICU u poređenju sa hospitalizovanim pacijentima van ICU.⁴¹⁷ Potreban je visok stepen sumnje na gljivični IE u ICU, a posebno kod pacijenata koji ne odgovore adekvatno na empirijsku antimikrobnu terapiju-

12.3.2 Dijagnoza

Dijagnostički kriterijumi IE u ICU identični su onima van ICU. Međutim, klinička slika može biti atipična i tipična prezentacija može biti maskirana istovremeno prisutnom patologijom i intervencijama u intenzivnoj nezi. Tako se febrilnost može pripisati drugoj hospitalnoj infekciji, neurološke manifestacije mogu biti prikrivene sedacijom ili delirijumom, pridruženom višestrukom patologijom, akutnim bubrežnim oštećenjem. Ehokardiografija može biti

teško izvodljiva u ICU, sa smanjenom senzitivnošću TTE za IE. Zato se treba relativno lako odlučivati za TEE kod kritično obolelih sa *S. aureusom* iz katetera u krvi, zbog visoke sklonosti ka uzrokovanju IE, dok u slučaju negativnog nalaza, skraćuje se trajanje antibiotskog tretmana.

12.3.3 Lečenje

Pacijenti sa sepsom i septičnim šokom treba lečiti u skladu sa protokolima međunarodnih vodiča.⁴¹⁸ Antimikrobno lečenje i indikacije za hirurgiju opisane su u odeljcima 7 i 10. Urgentna stanja čine grupu sa najvećom stopom mortaliteta u podacima iz registra

pacijenata sa operisanim IE,²⁹⁹ dok pacijenti sa SOFA skorom > 15 na dan hirurgije imaju ekstremno loš ishod.¹²⁵ Donošenje odluka kod kritično obolelih pacijenata kod kojih istovremeno postoje i indikacije i kontraindikacije za kardiohirurgiju predstavlja izazov i treba da budu multidisciplinarne u okviru Tima za endokarditis.

12.4 Desnostrani infektivni endokarditis

Desnostrani IE čine oko 5-10% svih IE.^{419,420} Iako se mogu videti kod pacijenata sa pejsmejkerom, ICD-om, CVK, najčešće se sreće kod IVDA, posebno kada postoji HIV seropozitivnost ili imunosupresija.⁴²⁰⁻⁴²² Najčešći uzročnik je *S. aureus* (60-90%),^{419,423} dok meticilin rezistentni sojevi postaju preovlađujući.⁴¹⁴ Raste učestalost polimikrobne infekcije.⁴²⁴ Najčešće je zahvaćena trikuspidna valvula, ali i druge, uključujući levostrane mogu biti inficirane.⁴²⁵ Intrahospitalni mortalitet je približno 7%.⁴²⁶⁻⁴²⁹

12.4.1 Dijagnoza i komplikacije

Najčešća manifestacija desnostranog IE je uporna febrilnost, bakterijemija i višestruka septična embolizacija pluća koja se može manifestovati bolom u grudima, kašljanjem ili hemoptizijama. Kada se dogodi sistemaska embolizacija treba razmotriti postojanje paradoksnе embolizacije ili pridruženog levostranog IE. izolovana desnostrana SS je retka, a može biti uzrokovana plućnom hipertenzijom ili teškom desnostranom valvularnom regurgitacijom ili opstrukcijom.⁴²⁵ Plućna hipertenzija može biti posledica levostranog IE.

TTE obično omogućava procenu zahvatanja trikuspidne valvule, zbog prednje lokacije valvule i često velikih vegetacija.^{430,431} Eustahijeve valvule donje šulje vene i valvule plućne arterije uvek treba pregledati. TEE je senzitivnija u detekciji vegetacija plućne arterije⁴³² i pridruženog levostranog IE.

12.4.2 Prognoza i lečenje

Vegetacije > 20 mm i gljivična etiologija bili su glavni prediktori smrti u velikoj retrospektivnoj kohortnoj studiji desnostranih IE kod IVDA.⁴³³ Kod HIV inficiranih pacijenata, pad CD4 limfocita < 200 ćelija/ μ L imalo je visoku prognostičku vrednost.^{420,421}

12.4.2.1 Antimikrobno lečenje

Empirijski izbor antimikrobne terapije zavisi od pretpostavljenog mikroorganizma, vrste narkotika i rastvarača koje zavisnik koristi, kao i mesta infekcije.⁴²⁴ U svakom

slučaju, *S. aureus* mora biti pokriven antibioticima. Inicijalni tretman uključuje penicilinaza-rezistentne peniciline, vakomicin ili daptomicin, u zavisnosti od lokalne prevalence MRSA,⁴²⁴ u kombinaciji sa gentamicinom. Ako je pacijent zavisnik od pentazocina, treba dodati antipseudomonasni antibiotik.⁴³⁴ Ako koristi smeđi heroin rastvoren u limunovom soku, treba sumnjati na *Candida* spp. (ne *Candida albicans*) i dodati antimikotičnu terapiju.⁴³⁵ Kada se uzročnik izoluje, terapija se prilagođava.

Konzistentni podaci pokazuju da dvonedeljno lečenje može biti dovoljno, kao i da dodavanje aminoglikozida može biti bespotrebno.⁴³⁶ Dvonedeljno lečenje oksacilinom (ili kloksacilinom) bez gentamicina je efikasno kod većine pacijenata sa izolovanim IE trikuspidne valvule, ako su ispunjeni svi sledeći kriterijumi:

- MSSA
- Dobar odgovor na lečenje
- Odsustvo metastatskih žarišta infekcije ili empijema
- Odsustvo srčanih ili vansrčanih komplikacija
- Odsustvo pridružene infekcije veštačkih valvula ili infekcije valvula levog srca
- Vegetacije < 20 mm
- Odsustvo teške imunosupresije (< 200 CD4 ćelija/ μ L sa ili bez AIDS-a).

Iz razloga ograničene baktericidne aktivnosti, loše penetracije u vegetacije i povećanog klirensa leka kod IVDA, glikopeptide (vankomicin) ne treba koristiti u dvonedeljnom trajanju. Standardno trajanje lečenja 4-6 nedelja mora se primeniti u sledećim situacijama:

- spor klinički ili mikrobiološki odgovor (> 96 h) na terapiju⁴²⁶
- desnostrani IE komplikovan desnostranom SS, vegetacije > 20 mm, akutna respiratorna slabost, septični metastatski fokusi van pluća (uključujući empijem) ili vansrčane komplikacije poput akutne bubrežne slabosti⁴²⁶
- Antibiotiska terapija isključujući penicilinaza-rezistentne peniciline⁴³⁷
- IVDA sa teškom imunosupresijom (CD4 ćelije < 200 ćelija/ μ L) sa ili bez AIDS-a⁴³⁸ ili
- Pridruženi levostrani IE.

Kao alternativa, kada i.v. primena lekova nije moguća, desnostrani IE uzrokovan *S. aureusom* kod IVDA moguće je tretirati oralno ciprofloxacinom (750 mg, dva puta dnevno) plus rifampicin (300 mg dva puta dnevno), uz obezbeđenje dokaza o osetljivosti uzročnika na oba antibiotika, da je slučaj nekomplikovan i da je aderenza pacijenta pažljivo nadgledana.⁴³⁹ Jedna randomizovana studija dokazala je da daptomicin nije inferioran u odnosu na standardnu terapiju u lečenju infekcija uzrokovanih *S. aureusom*, uključujući desnostrani IE.¹⁶⁸ Kada se koristi daptomicin, preporučuju se visoke doze (10 mg/kg/24 h) u kombinaciji sa kloksacilinom ili fosfomicinom sa ciljem izbegavanja razvoja rezistencije na lekove.¹⁷⁴ Glikopeptidi (vankomicin) ili daptomicin su lekovi izbora za infekcije MRSA. Vankomicin može biti manje efikasan kod MRSA sojeva sa MIC vankomicina > 1 μ g/mL.^{171,172,440} U ovakvim slučajevima, daptomicin je lek izbora. Za druge organizme, isključujući *S. aureus*, terapija za IVDA ne razlikuje se u odnosu na one bez IVDA.

12.4.2.2 Hirurgija

Imajući na umu visoku stopu recidiva IE zbog nastavka uzimanja narkotika, hirurgiju generalno treba izbegavati kod IVDA sa desnostranim IE nativnih valvula, ali se hirurgija mora razmotriti u sledećim situacijama (Tabela 26):

- Desnostrana SS usled teške trikuspidalne regurgitacije sa slabim odgovorom na diuretike
- IE uzrokovan mikroorganizmima koji su teški za eradikaciju (gljivice) ili bakterijemija najmanje 7 dana (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) uprkos adekvatnoj antimikrobnoj terapiji⁴⁴¹
- Vegetacije trikuspidne valvule > 20 mm koje perzistiraju nakon rekurentnih embolija pluća, sa ili bez istovremene desnostrane SS.^{426,433}

Kardiohirurgija kod HIV pozitivnih IVDA ne pogoršava prognozu IE, niti HIV-a.

Skorašnji podaci nacionalnog istraživanja pokazali su da su tri najčešće hirurške strategije za IE trikuspidne valvule valvektomija, reparacija valvule i zamena valvule.⁴²⁹ Zamena trikuspidne valvule se najčešće primenjuje, a većina dobija biološku valvulu. Pojedini autori se rađe opredeljuju za reparaciju valvule (izbegavajući veštački materijal kada je god moguće), ali taj postupak ne poravlja ishod u odnosu na zamenu valvule ili valvektomiju.⁴²⁹ Valvektomija bez ugradnje veštačke valvule izводи se u ekstremnim situacijama, ali je povezana sa teškom postoperativnom desnostranom SS, posebno kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom. U ovom slučaju, valvula može naknadno biti zamenjena kada se infekcija izleči i prekine se uotreba narkotika. Zamena valvula plućne arterije se izbegava, ali ako se oceni kao neophodna poželjna je upotreba homografa (ili ksenografa ako je prvo nedostupno).

Sažeto, desnostrani IE je primarno bolest IVDA i bolesnika sa USM. Dijagnostičke karakteristike su respiratorni simptomi i febrilnost. *S. aureus* je najčešći uzročnik. TTE ima veliki značaj kod ovih pacijenata. Uprkos relativno malom intrahospitalnom mortalitetu, desnostrani IE ima visoku stopu recidiva kod IVDA i hirurgija je preporučena samo za nekontrolisane simptome, neuspeh medikamentozne terapije, rekurentne septične embolije pluća ili paradoksalnu embolizaciju.

Tabela 26. Indikacije za hirurško lečenje desnostranog infektivnog endokarditisa

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Hirurško lečenje razmotriti u sledećim slučajevima: • Mikroorganizmi teški za eradikaciju (gljivice) ili bakterijemija > 7 dana (<i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) uprkos adekvatnoj terapiji • Perzistentne valvularne vegetacije > 20 mm nakon rekurentnih embolija pluća sa ili bez konkomitantne desnostrane srčane slabosti • Desnostrana srčana slabost uzrokovana teškom trikuspidnom regurgitacijom sa slabim odgovorom na diuretsku terapiju	Ila	C

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza

12.5 Infektivni endokarditis u urođenim srčanim manama

Populacija dece i odraslih sa USM je u porastu i predstavlja glavni supstrat za IE kod mlađih pacijenata. Podaci o IE u ovim uslovima su ograničeni jer postoji svega par sistematskih studija i one su uglavnom retrospektivne sa pristrasnošću pri selekciji uzrokovanih time da studije iz visoko specijalizovanih centara onemogućava univerzalnu primenu.

Prijavljena incidenca IE kod USM je 15-140 puta viša nego u opštoj populaciji (najviša procena potiče iz najspecijalizovanijih centara).^{442,443} Incidenca je niža kod dece (0,04 po godini) u odnosu na odrasle sa USM (0,1% po godini).^{444,445} Prijavljena zastupljenost USM među pacijentima sa IE varira (verovatno zbog selekcionarne pristrasnosti) između 2% i 60%,⁴⁴⁶⁻⁴⁵⁰ sa konzistentnom dominacijom muškog pola.^{443,451,452}

Proste lezije poput atrijalnog septalnog defekta tipa ostium secundum i bolesti plućne valvule nose nizak rizik za IE, dok druge, kao što je bikuspidna aortna valvula nose visok rizik. USM često je sačinjena od više udruženih srčanih oštećenja, a ukupnom riziku doprinosi svako pojedinačno. Na primer, incidenca IE je srazmerno veća kod pacijenata sa komorskim septalnim defektom kada je udružen sa aortnom regurgitacijom.⁴⁵³

Distribucija izazivača ne razlikuje se u odnosu na obrazac viđen kod stečenih srčanih mana, sa streptokokima i stafilokokima kao najčešćim sojevima.^{443,451,452} Kao i u drugim grupama, dijagnoza IE se često postavlja prekasno, što ukazuje na potrebu da se IE razmotri kod svakog pacijenta sa USM koji je febrilan ili ima druge znakove aktuelne anfekcije. Hemokulture treba uzeti pre otpočinjanja antibiotske terapije. Glavni simptomi, komplikacije i postavljanje dijagnoze ne razlikuje se od IE u opštoj populaciji. Ipak, desnostrani IE je češći kod USM nego kod stečenih. Preimućstvo TEE nad TTE nije sistematski proučavana kod IE USM. Ipak, složena anatomija i prisustvo veštačkih materijala može smanjiti stepen detekcije vegetacija i drugih karakteristika IE, što daje prednost TEE, posebno kod odraslih.⁴⁴³ Negativan nalaz ne isključuje dijagnozu.

Briga o pacijentima sa USM, od dijagnoze do lečenja, najbolja je u specijalizovanim centrima za USM, sa ekspertizom u vizualizacionim metodama, hirurgiji i intenzivnoj nezi. Kardiohirurgija je indikovana kada medikamentozna terapija ne uspe, kada nastanu teške hemodinamske komplikacije i kada postoji visok rizik od septičke embolije sa teškim posledicama.

IE kod USM ima mortalitet od 4-10%.^{443,451,452,454} Veća učestalost desnostranih IE i bolja zdravstvena nega u centrima za USM objašnjava bolju prognozu IE kod USM u odnosu na stečene.

Primarna prevencija je vitalna.⁴⁵⁵ Značaj dobre oralne, zubne i higijene kože već je naglašen, a antibiotska profilaksa je indikovana kod visoko rizičnih grupa, kako je definisano u odeljku 3. Međutim, postoji problem u edukaciji, posebno kod pacijenata koji se ne kontrolišu u specijalizovanim centrima, kao i svesnosti o riziku od IE i neophodnosti preduzimanja preventivnih mera koje nisu dovoljno poznate u populaciji sa USM.⁴⁵⁶ Ovu grupu

treba odgovarati od tetoviranja i pirsinga, posebno jezika i sluznica.

Hirurška korekcija USM često redukuje rizik od IE, ako nema rezidualnih lezija.^{447,457} Međutim, kod zamene ventila, intervencija može povećati ukupni rizik od IE. Nema naučnih podataka o poređenju kardiohirurgije i perkutanih intervencija (zatvaranje ductusa arteriosus) sa eliminacijom rizika od IE kao jedinim ciljem.⁴⁵⁸ Korekcija srčanih mana kao mera sekundarne prevencije radi smanjenja rizika od recidiva IE je opisana, ali nije sistematski proučavana.

Sažeto, IE kod USM se retko javlja i češće zahvata desno srce. Briga o pacijentima sa USM i IE od dijagnoze do lečenja, najbolja je u specijalizovanim centrima sa ekspertizom u vizualizacionim metodama, hirurgiji i intenzivnoj nezi. Ovo se odnosi na većinu pacijenata. Složena anatomija čini ehokardiografski pregled teškim. Ipak, dijagnozu IE treba razmotriti kod svih pacijenata sa USM i aktuelnom infekcijom i febrilnošću. Prognoza je bolja u odnosu na druge oblike IE, sa stopom mortaliteta < 10%. Preventivne mere i edukacija pacijenata su od posebnog značaja u ovoj populaciji.

12.6 Infektivni endokarditis tokom trudnoće

Promene kardiovaskularne fiziologije tokom trudnoće kod kardioloških bolesnika predstavljaju izazov za lekare jer mogu oponašati srčanu bolest ali i izmeniti kliničku sliku.^{459,460} Prijavljena incidenca IE tokom trudnoće iznosi 0,006%.¹⁹⁶ Incidenca IE kod pacijenata sa srčanim oboljenjem je 0-1,2% i viša je kod žena sa mehaničkim ventilima.⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴ Zato je IE u trudnoći ekstremno retka pojava i predstavlja ili komplikaciju ranije postojeće bolesti ili je posledica i.v. zloupotrebe narkotika. Mortalitet majke dostiže 33% i najviše je posledica SS ili embolijskih događaja, dok je opisano da je mortalitet fetusa oko 29%.¹⁹⁶ Posebnu pažnju treba posvetiti svakoj trudnoj ženi sa neobjašnjivom febrilnošću srčanim šumom.

Brza dijagnostika IE i započinjanje terapije je važan u smanjivanju kako maternalnog tako i fetalnog mortaliteta.¹⁹⁶ Uprkos visokoj smrtnosti majke i ploda, urgentnu hiruršku intervenciju treba preduzeti kod žena sa SS zbog akutne regurgitacije.

12.7 Antitrombotična terapija u infektivnom endokarditisu

Indikacije za antikoagulantnu i antitrombocitnu terapiju u IE iste su kao i kod drugih pacijenata i dokazi ne podržavaju otpočinjanje terapije koji menjaju koagulacioni status kao dodatnu terapiju u IE.²⁵⁸ Trombolitička terapija je generalno kontraindиковana i povremeno je imala za rezultat teško intrakranijalno krvarenje,⁴⁶⁵ ali trombektomija može biti alternativa kod odabranih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom nastalim zbog IE (vidi odeljak 9.1).

Rizik od intrakranijalnog krvarenja može biti povećan kod pacijenata koji već koriste oralnu antikoagulantnu terapiju u trenutku dijagnostikovanja IE, posebno

kod pacijenata sa PVE izazvanim *S. aureusom*.^{113,466} Sa druge strane, započeta oralna antikoagulantna terapija tokom IE može umanjiti ranu embolijsku sklonost.⁴⁶⁷

Preporuke u vezi primene antikoagulantne terapije zasnivaju se na niskom nivou dokaza, pa odluka o primeni treba da bude individualizovana i doneta od strane Tima za endokarditis. Uloga nefrakcionisanog ili niskomolekularnog heparina kao terapije premošćenja nije proučavana kod pacijenata sa IE, ali može imati razumljive prednosti u određenim situacijama (kod nestabilnih pacijenata) pre donošenja odluke o hirurškom lečenju ili da bi se izbegla interakcija lekova.

Dokazi ne podržavaju započinjanje antitrombocitne terapije kod pacijenata sa IE,²⁵⁸ uprkos obećavajućim rezultatima u eksperimentalnim studijama.⁴⁶⁸ Pojedine kohortne studije ukazuju na moguće smanjenje učestalosti embolijskih komplikacija²⁵⁷ ili razvoj IE u podgrupi pacijenata koji su već na antitrombocitnoj terapiji,⁴⁶⁹ ali podaci su kontradiktorni.^{470,471}

Tabela 27. Preporuke za upotrebu antitrombotične terapije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Prekid antikoagulantne terapije se preporučuje pri pojavi velikog krvarenja	I	B
Kod intrakranijalnog krvarenja preporučuje se prekid svih antikoagulanasa	I	C
Kod ishemijskog moždanog udara bez krvarenja zamena oralne antikoagulantne terapije (anti-vitamin K) nefrakcionisanim ili niskomolekularnim heparinom na 1-2 nedelje treba razmotriti uz pažljivo praćenje ^d	IIa	C
Kod intrakranijalnog krvarenja i mehaničke valvule, nefrakcionisani ili niskomolekularni heparin treba uvesti u terapiju što pre nakon multidisciplinarne diskusije	IIa	C
U odsustvu moždanog udara, zamena antikoagulantne terapije nefrakcionisanim ili niskomolekularnim heparinom na 1-2 nedelje razmotriti kod <i>S. aureus</i> IE uz strogi nadzor	IIa	C
Trombolitička terapija se ne preporučuje kod pacijenata sa IE	III	C

^dPostoji vrlo ograničeno iskustvo sa primenom novih oralnih antikoagulantnih lekova u oblasti IE

12.8 Ne-bakterijski trombotski endokarditis i endokarditis udružen sa malignitetom

12.8.1 Ne-bakterijski trombotski endokarditis

Nebakterijski trombotski endokarditis (NBTE) (marantički endokarditis, Libman-Sacks endokarditis ili verukozni endokarditis) karakteriše se prisustvom sterilnih vegetacija sastavljenih od fibrinskih vlakana i nakupina trombocita na srčanim ventilima. Ove vegetacije nisu povezane sa bakterijemijama niti sa destruktivnim promenama zahvaćenih valvula.⁴⁷² Od velikog je značaja razlikovati pravi NBTE od pacijenata sa negativnim hemokulturama zbog prethodne antibiotske terapije.⁴⁷³

NBTE je stanje povezano sa brojnim oboljenjima poput maligniteta, sistemskih bolesti vezivnog tkiva (sistemski eritematozni lupus sa antifosfolipidnim antitelima, poznat kao Libman-Saks endokarditis), autoimuni poremećaji, hiperkoagulabilna stanja, sepsa, teške opekotine ili hronične bolesti poput tuberkuloze, uremije ili AIDS-a. To je potencijalni životno ugrožavajući izvor tromboembolizma, njegove glavne kliničke manifestacije.

Od suštinske je važnosti da se napravi razlika NBTE od IE. Preporučuje se istovetan inicijalni dijagnostički plan koji se koristi za IE. Dijagnoza NBTE je složena i polazi od snažne kliničke sumnje u prisustvu bolesti za koje se zna da su povezane sa NBTE, prisustva srčanog šuma, prisustva vegetacija koje ne odgovaraju na antibiotsko lečenje i dokaz višestrukih sistemskih embolizacija.⁴⁷⁴

Prisustvo novog šuma ili promena ranije postojećeg, iako retko uz prisustvo predisponirajuće bolesti trebalo bi da upozori lekara da razmotri NBTE.

Valvularne vegetacije kod NBTE su obično male, sa širokom osnovom i nepravilnim oblikom. Na mestu pripoja zapaljenska reakcija je minimalna, što ih čini trošnim i lako odvojivim. Nakon embolizacije, mali ostaci na zahvaćenim valvulama (< 3 mm) mogu dati lažno negativni ehokardiografski nalaz. TEE treba uraditi kod postojanja visoke sumnje na NBTE. Levostrane (mitralni češće od aortnog) i bilateralne vegetacije češće su kod NBTE nego kod IE.⁴⁷⁵ Kada se TEE rano izvede, prognoza NBTE se poboljšava.⁴⁷⁶

Sveobuhvatne hematološke i koagulacione analize treba učiniti sa ciljem potrage za potencijalnim uzrokom. Više hemokultura treba uzorkovati da bi se isključio IE, iako se negativna hemokultura mogu naći i kod IE (prethodna antibiotska terapija, HACEK grupa, gljivice). Imunološki esej na antifosfolipidni sindrom (lupus anti-koagulans, antikardiolipinska antitela i anti- β 2-glikoprotein 1 antitela. Najmanje jedan mora biti pozitivan za dijagnozu antifosfolipidnog sindroma u najmanje dve prilike sa razmakom od 12 nedelja) treba uzeti kod pacijenata sa rekurentnim sistemskim embolijama ili poznatim sistemskim eritematoznim lupusom.⁴⁷⁷

NBTE se prvo leči lečenjem osnovne bolesti. Ako nema kontraindikacija, ove pacijente treba antikoagulirati sa nefrakcionisanim ili niskomolekularnim heparinom ili varfarinom, iako malo dokaza podržava ovu strategiju. Kod NBTE, upotreba direktnih inhibitora X faktora koagulacije nije bila procenjena. U antifosfolipidnom sindromu, indikovana je doživotna antikoagulacija. Studija koja poredi rivaroksaban (inhibitor faktora Xa) sa varfarinom kod pacijenata sa trombotskim antifosfolipidnim sindromom je u toku.⁴⁷⁸ Ipak, antikoagulaciona

terapija je povezana sa rizikom od hemoragijske konverzije embolijskih događaja. CT mozga treba uraditi kod pacijenata sa NBTE i moždanim udarom pre antikoagulantne terapije sa ciljem isključenja intrakranijalnog krvarenja.

Hirurška intervencija, debridman valvula i/ili rekonstrukcija se često ne preporučuju sem ako pacijent ima recidivantni tromboembolizam uprkos dobro kontrolisanoj antikoagulaciji. Druge indikacije za hirurgiju valvula iste su kao kod IE. U prisustvu maligne bolesti, preporučuje se multidisciplinarni pristup (Tim za endokarditis).

12.8.2 Infektivni endokarditis povezan sa malignom bolešću

Infektivni endokarditis može biti potencijalni marker okultnog karcinoma. U velikoj Danskoj nacionalnoj populacionoj kohortnoj studiji, 997 obolelih od maligniteta otkriveno je među 8445 pacijenata sa medijanom praćenja od 3,5 godina. Rizik od abdominalne ili hematološke maligne bolesti bio je visok neposredno nakon dijagnoze IE (unutar prva 3 meseca) i ostao je viši od očekivanog u dugoročnom praćenju (> 12 meseci) za abdominalni malignitet.⁴⁷⁹

Više bakterija je dovedeno u vezu sa karcinomom kolona, a najjača i najbolje dokumentovana veza je sa *S. bovis* infekcijom, posebno *S. gallolyticus*. *S. bovis* infekcija dovedena je u vezu sa gastrointestinalnim malignitetima, koji su najčešće adenom ili karcinom kolona.⁴⁸⁰ Međutim, još uvek je predmet rasprave da li je povezanost IE uzrokovanog *S. bovis*/*S. gallolyticus* sa kolorektalnim tumorima samo posledica gastrointestinalne lezije ili može biti okidač ili promotor kolorektalnog karcinoma.⁴⁸¹

Kod postojanja IE uzrokovanog *S. bovis*, postoji potreba za odgovarajućom mikrobiološkom klasifikacijom. U slučaju *S. bovis*/*S. gallolyticus* IE preporuka je da se isključi okultni karcinom kolona tokom hospitalizacije. U odsustvu tumora, čvrsto se savetuje planiranje godišnje kolonoskopije.⁴⁸²

Što se tiče drugih testova (okultno krvarenje u stolici), detekcija kolorektalnog karcinoma-serumska koncentracija IgG na *S. bovis* antigen-nije dovoljno senzitivna (nisu svi kolorektalni tumori kolonizovani *S. bovis*) niti specifična.⁴⁸³

FDG PET/CT se sve više koristi u dijagnostici IE. Može imati interesantnu ulogu u detekciji gastrointestinalne patološke aktivnosti i usmeriti kolonoskopiju. Ipak, negativni PET/CT ne isključuje značajnu patologiju kolona. Nema studija koje su ispitivale detekciju okultnog kolorektalnog karcinoma kod pacijenata sa *S. bovis*/*S. gallolyticus* IE.

13. Glavne poruke za i protiv iz vodiča

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
1. Profilaksa/prevenција		
Razmotriti antibiotsku profilaksu za pacijente sa najvišim rizikom od IE: a) Pacijenti sa veštačkim valvulama, uključujući transkateterske valvule, ili kada je bilo koji veštački materijal korišćen za reparaciju valvula b) Pacijenti koji su preboleli IE c) Pacijenti sa USM (sve cijanogene USM, sve USM korigovane pomoću veštačkih materijala)	Ila	C
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za druge oblike valvularnih i USM	III	C
Stomatološke intervencije		
Antibiotsku profilaksu razmotriti jedino za intervencije koje zahtevaju manipulaciju gingivama i periapikalnom regijom zuba ili perforaciju oralne sluznice	Ila	C
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za injekcije lokalne anestezije u neinficirano tkivo, lečenje površinskog karijesa, uklanjanje šavova, stomatološka RTG snimanja, postavljanje ili podešavanje prostodontskih ili ortodontskih uređaja ili proteza, ili nakon ispadanja mlečnih zuba ili traume usana i oralne sluznice	III	C
Ostale intervencije		
Antibiotska profilaksa se ne preporučuje za bronhoskopiju, laringoskopiju, transnazalnu ili endotrahealnu intubaciju, gastroskopiju, kolonoskopiju, cistoskopiju, vaginalni ili porođaj carskim rezom, TEE ili intervencije na koži i mekim tkivima	III	C
2. Preporuke o upućivanju pacijenta u referentni centar		
Pacijente sa komplikovanim IE treba procenjivati i lečiti u ranom stadijumu u referentnom centru sa dostupnom hirurgijom i prisustvom multidisciplinarnog Tima za endokarditis sastavljenog od infektologa, mikrobiologa, kardiologa, radiologa, kardiohirurga i prema potrebi specijaliste za USM	Ila	B
Za pacijente sa nekomplikovanim IE koji se ne leče u referentnom centru, potrebna je rana i stalna komunikacija referentnim centrom i po potrebi posete istom	Ila	B
3. Dijagnostika		
TTE se preporučuje kao prva vizualizaciona metoda kod sumnje na IE	I	B
TEE se preporučuje kao sledeća metoda kod kliničke sumnje i nedijagnostičkog TTE	I	B
TEE se preporučuje kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na IE, a prisutne su veštačke valvule ili intrakardijalni uređaj	I	B
ponoviti TTE/TEE za 5-7 dana kada je prvi negativan, a klinička sumnja i dalje postoji	I	C
Ponoviti TTE/TEE čim se posumnja na novu komplikaciju (novi šum, embolije, održavanje febrilnosti, SS, apsces, AV blok)	I	B
Preporučuje se intraoperativna ehokardiografija kod svih IE koji zahtevaju operaciju	I	B
4. Lečenje		
Aortni ili mitralni NVE ili PVE sa teškom regurgitacijom ili opstrukcijom koja uzrokuje simptomatsku SS ili ehokardiografski znaci loše hemodinamske tolerancijemoraју se lečiti urgentnom hirurgijom	I	B
Lokalno nekontrolisana infekcija (apsces, lažna aneurizma, fistula, rastuće vegetacije) moraју se lečiti urgentnom hirurgijom	I	B
infekcije uzrokovane gljivicama ili multirezistentnim organizmima moraју se lečiti urgentnom hirurgijom	I	C
Aortni ili mitralni NVE i PVE sa perzistentnim vegetacijama > 10 mm nakon > 1 embolijskog događaja uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji mora se lečiti urgentnom hirurgijom	I	B
5. Neurološke komplikacije		
Nakon nemog embolizma ili TIA, kardiohirurgija, ako je indikovana preporučuje se bez odlaganja	I	B
Neurohirurgija ili endovaskularno lečenje su indikovani za veoma velike, rastuće ili rupturirane intrakranijalne infektivne aneurizme	I	C
Nakon intrakranijalnog krvarenja, hirurgiju treba odložiti najmanje 1 mesec	Ila	B
6. IE povezan sa srčanim implantabilnim uređajima		
Produžena antibiotska profilaksa (pre i posle ekstrakcije) i kompletno uklanjanje materijala (uređaja i elektroda) se preporučuje za potvrđeni CDRIE, kao i za verovatnu infekciju ležišta	I	C
Preporučuje se perkutana ekstrakcija za većinu pacijenata sa CDRIE, čak iako su vegetacije > 10 mm	I	B
Nakon ekstrakcije uređaja, ponoviti procenu potrebe za reimplantacijom	I	C
Privremeni pejsmejker se ne preporučuje rutinski	III	C
Rutinska antibiotska profilaksa se preporučuje pre implantacije uređaja	I	B
7. Preporuke za upotrebu antitrombotičke terapije		
Prekid antitrombotičke terapije se preporučuje kod pojave velikog krvarenja	I	B
Kod pojave intrakranijalnog krvarenja preporučuje se prekid svake antikoagulacije	I	C
Trombolitička terapija se ne preporučuje kod pacijenata sa IE	III	C

14. Apendiks

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Baron-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Hector Bueno (Spain),

Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi

(Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; Azerbaijan: Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; Belarus: Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; Belgium: Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; Bosnia & Herzegovina: Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; Bulgaria: Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; Croatia: Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; Cyprus: Cyprus Society of

Cardiology, Georgios C. Georgiou; Czech Republic: Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; Denmark: Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; Egypt: Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; Estonia: Estonian Society of Cardiology, Sirje Kovask; Finland: Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen, Former Yugoslav Republic of Macedonia: Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; France: French Society of Cardiology,

François Delahaye; Georgia: Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; Germany: German Cardiac Society, Christoph K. Naber; Greece: Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis;

Hungary: Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; Iceland: Icelandic Society of Cardiology, Thordis J. Hrafnkelsdottir; Israel: Israel Heart Society, Yaron Shapira; Italy: Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi; Kyrgyzstan: Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; Latvia: Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; Lithuania: Lithuanian Society of Cardiology, Regina

Jonkaitiene; Luxembourg: Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; Malta: Maltese Cardiac Society, Daniela CassarDemarco; Morocco: Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur;

Norway: Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; Poland: Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; Portugal: Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; Romania: Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; Russia: Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; Serbia: Cardiology Society of Serbia, Biljana Obrenovic-Kircanski; Slovakia: Slovak Society of Cardiology, Vasil Hricak; Spain: Spanish Society of Cardiology, Alberto San Roman; Sweden: Swedish Society of Cardiology, Ulf Thiele; Switzerland: Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; The Netherlands: Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; Tunisia: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; Turkey: Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; United Kingdom: British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; Ukraine: Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

15. Reference

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965–975.
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 BE, 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. Wilson W, Taubert KA, Gewitz MH, 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.
6. 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.
7. 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: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:887–896.
8. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. 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.
9. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–2473.
10. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:624–632.
11. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;34:1597–1606.
12. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouret F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290–1298.

13. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225–232.
14. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–718.
15. 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.
16. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, Entenza JM. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79: 2006–2011.
17. 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.
18. Lacassin F, Hoen B, Leport 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.
19. 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.
20. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport 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.
21. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1172–1173.
22. Glenn AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD003813.
23. Gould FK, Elliott TS, Fowleraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 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. Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, Moulds RF, Smith JA, Strathmore NF, Street AC, Goss AN. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J* 2008;53:196–200.
25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2438–2488.
26. Naber C, Al Nawas B, Baumgartner H, Becker H, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Barwolf C. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe* 2007;1:243–250.
27. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
28. Mohindra RK. A case of insufficient evidence equipoise: the NICE guidance on antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis. *J Med Ethics* 2010;36:567–570.
29. Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med* 2011;104: 138–140.
30. Thornhill M, Dayer M, Forde J, Corey G, Chu V, Couper D, Lockhart P. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392.
31. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians’ attitudes. *QJM* 2013;106:237–243.
32. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219–1228.
33. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le MV, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Iung B, Selton-Suty C, Hoen B. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968–1976.
34. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association’s endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012;126:60–64.
35. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, Shah SS. Trends in endocarditis hospitalizations at US children’s hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894–899.
36. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2070–2076.
37. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, Fowler VG Jr, Gordon D, Grossi P, Hannan M, Hoen B, Munoz P, Rizk H, Kanj SS, Selton-Suty C, Sexton DJ, Spelman D, Ravasio V, Tripodi MF, Wang A. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1495–1504.
38. 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.
39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
40. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;170:1111–1127.
41. 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.
42. Findler M, Chackartchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43: 1282–1285.
43. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC 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). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
44. Yu CH, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21:e70–e74.
45. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D’Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:29–34.
46. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One* 2012;7:e43065.
47. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9–17.
48. Recommendations on the management of oral dental foci of infection. French Society of Oral Surgery. http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/foyers_infectieux_argument-EN.pdf.
49. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C, Buckley MJ, Moellering RC Jr. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:470–479.

50. 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.
51. Selton-Suty C, Celard M, Le MV, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year populationbased survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–1239.
52. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Rio A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586–594.
53. Slipczuk L, Codoles JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e82665.
54. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.
55. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
56. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, De Leo A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1171–1176.
57. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164:94–101.
58. 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.
59. 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.
60. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
61. Yu CW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, WuCW, Lee CC, Wu JY. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2013;31: 935–941.
62. Polewczuk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of leaddependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1601–1608.
63. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:77–83.
64. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202–219. 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.
66. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:414–420.
67. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:1003–1008.
68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324: 795–800.
69. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216–221.
70. Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl J, Ross J, Mintz G. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J* 1990; 119:1209–1211.
71. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, Long T, Kane M, Mooney MR. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991;100:351–356.
72. 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.
73. 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.
74. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J* 2014; 78:2325–2327.
75. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:e26–e28.
76. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:149–154.
77. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:318–323.
78. Hekimian G, Kim M, Passetfort S, Duval X, Wolff M, Lepout C, Leplat C, Steg G, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010;96:696–700.
79. Feuchtnern GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Schefel 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.
80. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22:2407–2414.
81. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005; 60:1221–1236.
82. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011;18:335–343.
83. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23–30.
84. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009;120:585–591.
85. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Lepout C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152: 497–504, W175.
86. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:155–162.

87. 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.
88. Iung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, Al Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;44:3056–3062.
89. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, Laissy JP, Leport C, Iung B, Duval X. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:327–336.
90. Hess A, Klein I, Iung B, Lavalley P, Ilic-Habensuss E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1579–1584.
91. Iung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Detaint D, Longuet P, Ruimy R, Fourchy D, Laurichesse JJ, Laissy JP, Escoubet B, Duval X. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:703–710.
92. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, Royal HD, Schauwecker DS, Seabold JE, Signore A. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation, version 3.0, 2004. HMPAO_v3 pdf 2004.
93. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374–2382.
94. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;53:1235–1243.
95. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Iung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980–1985.
96. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009;4:e8041.
97. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey 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.
98. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Celard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51:131–140.
99. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, Habib G, Raoult D. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol* 2013;167:600–602.
100. 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.
101. 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.
102. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020–1024.
103. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:52–62.
104. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambias H, Albat B, Vernhet-Kovacsik H. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:574–578.
105. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahimi A, Nadji 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.
106. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, Iung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D. Role of radiolabelled leukocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:586–594.
107. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:836–844.
108. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O'Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1616–1625.
109. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, Barzaghi N, Falcone M, Chinello P, Pasticci MB, Grossi P, Utili R, Viale P, Rizzi M, Suter F. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012;40:527–535.
110. 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.
111. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–675.
112. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:1999–2006.
113. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, Lomas JM, Galvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Torre-Lima J, de Alarcon GA. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272–2284.
114. 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.
115. Thuny F, Beurthelet S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafaneli 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* 2011;32:2027–2033.
116. 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.
117. 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;120:369–377.
118. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100:524–527.

119. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le MV, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Lepout C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;28:59–64.
120. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1469–1476.
121. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Ferrera C, Maroto L, Gonzalez I, Vivas D, Palacios J, San Roman JA. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:114–119.
122. 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.
123. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gomez I, San Roman JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34:1749–1754.
124. 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.
125. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso-Dessap A, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Timsit JF, Megarbane B, Wolff M, Trouillet JL. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:1195–1204.
126. 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.
127. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;57:1158–1161.
128. 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.
129. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, Bruun NE. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;127:1810–1817.
130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, Almela M, Sarasa M, Mestres CA, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Marco F. 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.
131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. 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.
132. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, Sakoulas G, Cosgrove SE, Rybak MJ. 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.
133. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, Wang G, Sakoulas G. 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.
134. Miro JM, Entenza JM, del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, Giddey M, Armero Y, Pericas JM, Cervera C, Mestres CA, Almela M, Falces C, Marco F, Moreillon P, Moreno A. 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.
135. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 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.
136. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevis H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929–946.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Rafoul H, Bouvet A, Poidalo JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938–944.
141. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507–521.
142. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449–452.
143. Moet GJ, Dowdzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bov bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:333–336.
144. 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.
145. Knoll B, Tleyeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007;44: 1585–1592.
146. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;105: 234–239.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377–382.
151. 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.

152. 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.
153. 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.
154. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, Caramelli B, Mansur AJ, Strabelli TM. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56–58.
155. Anguera I, del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia-de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, de Lazzari E, Gatell JM. *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.
156. 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.
157. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;82:e1.
158. 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.
159. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, Gomez J. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210.
160. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, Grisoli D, Deharo JC, Raoult D. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:190–191.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattavin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr. 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.
167. 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.
168. Fowler VG Jr, Boucher HW, 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.
169. 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.
170. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, Fortes CQ, Durante-Mangoni E, Hannan MM, Nacinovich F, Fernandez-Hidalgo N, Grossi P, Tan RS, Holland T, Fowler VG Jr, Corey RG, Chu VH. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6213–6222.
171. 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.
172. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. 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.
173. 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.
174. 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.
175. del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, Mestres CA, Suarez C, Pare JC, Tubau F, Garcia de la Maria C, Marco F, Carratala J, Gatell JM, Gudiol F, Miro JM. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1105–1112.
176. Tattavin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, Alfandari S, Stahl JP. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2010–2013.
177. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:479–489.
178. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristindalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolidelincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1789–1795.
179. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395–401.
180. 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.
181. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoen B. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1140–1147.
182. 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.
183. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, 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.
184. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, de Alarcon A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, Lopez-Medrano F, Plata A, Lopez J, Hidalgo-Tenorio C, Galvez J, Saez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martinez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261–1268.
 185. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, Falces C, Ninot S, Castaneda X, Armero Y, Soy D, Gatell JM, Marco F, Mestres CA, Miro JM. 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.
 186. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–166.
 187. Miro JM, Pericas JM, del Rio 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.
 188. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33.
 189. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118.
 190. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira RA, 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.
 191. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162–173.
 192. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect* 2015;45:1–8.
 193. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–207.
 194. 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.
 195. 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.
 196. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Palasch TJ, Gage TW, Levison RE, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358–366.
 197. 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.
 198. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:290–294.
 199. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14: e1040–e1047.
 200. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:237–249.
 201. 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.
 202. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of blood-stream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546–3548.
 203. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17: 1581–1586.
 204. 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.
 205. 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.
 206. Cervera C, del Rio A, Garcia L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, Mestres CA, Marco F, Robau M, Gatell JM, Miro JM. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:587–592.
 207. 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.
 208. 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.
 209. 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.
 210. 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.
 211. 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.
 212. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernandez M, Rodriguez E, San Roman JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol* 2014;114:278–283.
 213. 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.
 214. 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.
 215. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle 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, A9.
 216. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miro JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Uthoff R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239–2247.
 217. 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.
 218. Purcell JB, Patel M, Khera A, De Lemos JA, Forbess LW, Baker S, Cabell CH, Peterson GE. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101:1479–1481.
 219. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, De Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010;106:1011–1015.

220. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, Silva J, Revilla A, Varvaro G, del Palacio M, Gomez I, San Roman JA. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:384–390.
221. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadiji G, Casalta JP, Coviaux 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.
222. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1384–1392.
223. 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.
224. 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.
225. Daniel W, Fläschkamp F. Infective endocarditis. In: Camm A, Luscher T, Serruys P, eds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell, 2006.
226. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175–181.
227. Graupner C, Vilacosta I, San Roman 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.
228. 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.
229. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, Lopez MJ, Cortina J. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;99:838–845.
230. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19–24.
231. 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.
232. 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.
233. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274–352.
234. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Machado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:24–31.
235. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, Pettersson G, Fraser TG. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:489–493.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell C. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:519–529.
240. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636–1643.
241. Remadi JP, Habib G, Nadiji 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.
242. 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.
243. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635–640.
244. 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.
245. 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.
246. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446–452.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.

255. Durante ME, 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.
256. 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.
257. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, 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.
258. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TJ, 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.
259. 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.
260. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HM, Hoskin TL, Enders FB, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart* 2008;94:892–896.
261. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabe JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, Fortes CQ, Olaison L, Pangercic A, Patel M, Rudez I, Tamin SS, Vincelj J, Bayer AS, Wang A. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013;56:209–217.
262. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le MV, Tatevin P, Lung B, Delahaye F, Alla F. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011;32:2003–2015.
263. 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.
264. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94:489–495.
265. 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.
266. Wilbring M, Irmischer L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:740–747.
267. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patient with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;7:449–452.
268. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, Connolly ES Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010;33:37–46.
269. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 742–748.
270. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745–748.
271. 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.
272. Gonzalez I, Sarria C, Lopez J, Vilacosta I, San Roman A, Olmos C, Saez C, Revilla A, Hernandez M, Caniego JL, Fernandez C. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:42–52.
273. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferretti A, Rubello D, Rapezzi C, Viale PL, Fanti S. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extra-cardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1190–1196.
274. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol JP, Tochtermann U, Godehardt E, Weitz J, Lichtenberg A, Karck M, Ruhparwar A. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1261–1266.
275. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262–266.
276. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2008;40:785–791.
277. Regueiro A, Falces C, Cervera C, del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M, Marco F, Ninot S, Almela M, Moreno A, Miro JM. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013;112:1646–1651.
278. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhilber DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986;58:1213–1217.
279. Ryu HM, Bae MH, Lee SH, Lee JH, Lee JH, Kwon YS, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC, Jun JE, Park WH. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis. *Heart Vessels* 2011;26: 298–305.
280. Kitkungvan D, Denktas AE. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:204–205.
281. Eisinger AJ. Atrial fibrillation in bacterial endocarditis. *Br Heart J* 1971;33:739–741.
282. 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.
283. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287.
284. Bojalil R, Mazon-Gonzalez B, Carrillo-Cordova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:67–70.
285. Ying CM, Yao DT, Ding HH, Yang CD. Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One* 2014;9: e89777.
286. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis* 2010;14:e394–e398.
287. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother* 2010;16:260–265.
288. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis coinfection. *Am J Med* 2014;127:669.e9–669.e15.
289. Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep* 2014 Jan 10;2014. pii: bcr2013200865. doi: 10.1136/bcr-2013-200865.
290. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2010;17:516–519.
291. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, Cicardi M, Raimondi F, Tocalli L, Cialfi A, Vanelli P, Galli M, Antona C, Antinori S. Profile of infective endocarditis observed from 2. *BMC Infect Dis* 2013;13:545.
292. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull* 2010; 57:A4192.
293. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18: 216–221.
294. 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.

295. 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.
296. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol* 2008;18:2433–2445.
297. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, Vrtovnik F, Klein I, lung B, Duval X. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1672–1677.
298. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–744.
299. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, Hughes GC, Glower DD, Gammie JS, Smith PK. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141: 98–106.
300. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, Della Ratta EE, Nappi G, Della CA. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:307571.
301. Wang J, Liu H, Sun J, Xue H, Xie L, Yu S, Liang C, Han X, Guan Z, Wei L, Yuan C, Zhao X, Chen H. Varying correlation between 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and dynamic contrast-enhanced MRI in carotid atherosclerosis: implications for plaque inflammation. *Stroke* 2014;45:1842–1845.
302. 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.
303. de Kerchove L, Price J, Tamer S, Glineur D, Momeni M, Noirhomme P, El Khoury G. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(Suppl):S91–S95.
304. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, Konig T, Schonhoff F, Reineke D, Roost-Krahenbuhl E, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1204–1210.
305. 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.
306. 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.
307. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, Chim J, Brown JM, Zhan M, Zarski GH, Griffith BP, Gammie JS. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1728–1733.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. Ali M, lung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:529–534.
312. 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.
313. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:127–128.
314. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kunihara T, Schafers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42: 122–127.
315. 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.
316. Musci M, Weng Y, Hubler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:665–673.
317. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1814–1821.
318. Avierinos JF, Thuny F, Chalignac V, Giorgi R, Tafanelli 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.
319. 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.
320. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky 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.
321. 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.
322. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:36–39.
323. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, Verhoye JP, Michelet C, Tattevin P, Flecher E. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:371.e1–371.e4.
324. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, lung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 26:2463–2471.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E522–E530.
329. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One* 2013;8:e67519.
330. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1407–1412.
331. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:326–333.
332. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich FM, Shahid R, Woods CW, Joyce MJ, Sexton DJ, Chu VH. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20: 566–575.
333. 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.

334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. Chambers JB, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Grothier L, Arden C, Wilson J, Campbell B, Sandoe J, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Otto C. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease. *Heart* 2013;99:1714–1716.
338. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407–416.
339. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363:139–149.
340. 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.
341. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–281.
342. 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.
343. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85: 590–593.
344. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151–1158.
345. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema A, Gutierrez-Ibanez E, Munoz-Garcia A, Pan M, Webb JG, Herrmann H, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihawi H, Masson JB, Sandoli dB, Ferreira MC, Correa LV, Mangione JA, lung B, Durand E, Vahanian A, Tuzcu M, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gomez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, Makkar R, Barbosa RH, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodes-Cabau J. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015;131:1566–1574.
346. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, Garcia de la Maria C, Ninot S, Vidal B, Almela M, Pare JC, Sabate M, Moreno A, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect* 2015;70:565–576.
347. 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.
348. Lamas CC, Eykyn 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. Wolff M, Witzhitz 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.
354. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM III. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388–1392.
355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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:e523–e661.
360. 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.
361. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1001–1006.
362. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, Masoudi FA, Okum EJ, Wilson WR, Beerman LB, Bolger AF, Estes NA III, Gewitz M, Newburger JW, Schron EB, Taubert KA. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458–477.
363. 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.
364. Uslan 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.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013;34:229–236.
366. Sohail MR, Uslan 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.
367. 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.
368. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:166–173.

369. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:142–145.
370. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, Bootsma M, Zeppenfeld K, Jukema JW, Borleffs JW, Schalij MJ, van Erven L. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart* 2009;95:715–720.
371. Johansen J, Nielsen J, Arnsbo P, Moller M, Pedersen A, Mortensen P. Higher incidence of pacemaker infection after replacement than after implantation: experiences from 36,076 consecutive patients. 2006. p. 102–103.
372. Gould PA, Krahn AD. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006;295: 1907–1911.
373. 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.
374. Al Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Malenka DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1536–1540.
375. Villamil CI, Rodriguez FM, Van den Eynde CA, Jose V, Canedo RC. Permanent transvenous pacemaker infections: An analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med* 2007;18:484–488.
376. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, Zucchelli G, Ciullo I, Menichetti F. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012; 14:1334–1339.
377. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, Fraser TG, Kim A, Gordon SM, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm* 2010;7:1043–1047.
378. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2231–2237.
379. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-resistant S aureus and methicillin-resistant S aureus bacteremia. *Am Heart J* 2004; 147:536–539.
380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez EL. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684–2687.
384. 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.
385. Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M, Pelissero E, Morello M, Grosso MW, Gaita F. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects. *Europace* 2013;15:89–100.
386. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Arena G, Segreti L, De Lucia R, Marzilli M. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography* 2008;25:632–638.
387. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, Bencardino G, Casella M, Di Biase L, Santangeli P, Palmieri R, Lauria C, Al Mohani G, Di Clemente F, Tondo C, Pennestri F, Ierardi C, Rebuzzi AG, Crea F, Bellocci F, Natale A, Dello RA. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1398–1405.
388. 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.
389. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, Zucchelli G, Doria R, Menichetti F, Bongiorni MG, Lazzeri E, Mariani G. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1075–1086.
390. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papaioannou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, Hais-saguerre M, Bordachar P. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;8:1478–1481.
391. 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.
392. Jan E, Camou F, Texier-Maugein J, Whinnett Z, Caubet O, Ploux S, Pellegrin JL, Ritter P, Metayer PL, Roudaut R, Haissaguerre M, Bordachar P. Microbiologic characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:375–381.
393. Tumbarello M, Pelargonio G, Trecarichi EM, Narducci ML, Fiori B, Bellocci F, Spanu T. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants. *Clin Infect Dis* 2012;54:1516–1517.
394. Tascini C, Bongiorni MG, Di Cori A, Di Paolo A, Polidori M, Tagliaferri E, Fondelli S, Soldati E, Ciullo I, Leonildi A, Danesi R, Coluccia G, Menichetti F. Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart Lung* 2012;41:e24–e30.
395. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, Agrusta F, Caprioli R, Albisinni R, Ragone E, Utili R. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012;54:347–354.
396. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorni MG, Carrillo RG, Crossley GH III, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CE, Mitkowski P, Schaerf RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6: 1085–1104.
397. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:1482–1490.
398. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabel MJ, Horrow J, Chowdhury M, Fontaine JM, Kutalek SP. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:886–894.
399. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:252–257.
400. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, Paperini L, Soldati E. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1376–1381.
401. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, De Lucia R, Paperini L, Soldati E. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:215–222.
402. Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P, Schaerf RH, Bongiorni MG, Di Cori A, Curnis A, Cooper JM, Kennergren C, Epstein LM. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:641–647.

403. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 2012;14:124–134.
404. 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.
405. 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.
406. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS, Gleva MJ, Damiano RJ Jr., Moon MR. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1352–1358.
407. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, Kappert U, Boscheri A, Schnabel A, Strasser RH. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection—a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:875–879.
408. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, Stock UA, Doernberger V, Khalil M, Lisy M. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1096–1103.
409. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace* 2013;15:1287–1291.
410. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, Sill B, Reiter B, Wilke I, Reichenspurner H, Treede H. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace* 2013;15:1205–1209.
411. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;30: 2046–2052.
412. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso DA, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Tabah A, Trouillet JL, Wolff M. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1474–1481.
413. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:152–164.
414. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25:248–253.
415. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23: 643–664.
416. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, Honninger R, Heinz G, Siostrzonek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;6:149–154.
417. Glockner A, Cornely OA. [Invasive candidiasis in non-neutropenic adults: guideline-based management in the intensive care unit]. *Anaesthetist* 2013;62: 1003–1009.
418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
419. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374–379.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della CA, Ursomando F, Scardone M, Caianiello G, Cotrufo M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 2006;15:125–131.
426. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560–566.
427. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;89: 577–581.
428. 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.
429. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, Rankin JS, Williams ML, O'Brien SM, Gammie JS. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1374–1381.
430. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Revilla A, Arnold R, Sevilla T, Rollan MJ. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25: 807–814.
431. 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.
432. 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.
433. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;151:209–216.
434. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda 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.
435. 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.
436. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa 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.
437. 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.
438. 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.
439. Al Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:140.
440. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity

- ity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398–2402.
441. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Rightsided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:470–479.
 442. 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.
 443. 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.
 444. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Veen G, Stappers JL, Grobbee DE, Mulder BJ. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011;32:1926–1934.
 445. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, Marelli AJ. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013;128:1412–1419.
 446. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):2–6.
 447. 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.
 448. 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.
 449. Baek JE, Park SJ, Woo SB, Choi JY, Jung JW, Kim NK. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution. *Korean Circ J* 2014;44:37–41.
 450. Webb R, Voss L, Roberts S, Hornung T, Rumball E, Lennon D. Infective endocarditis in New Zealand children 1994–2012. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:437–442.
 451. 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.
 452. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUHC) population. *Eur Heart J* 1998;19:166–173.
 453. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundtler 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.
 454. 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.
 455. 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, Hunt SA, 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:e143–e263.
 456. 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.
 457. 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.
 458. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;18:503–506.
 459. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, Phelan J, Hankins G, Clark S, eds. *Critical care obstetrics*, 4th ed. Oxford: Blackwell, 2004:252–274.
 460. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;96:1156–1157.
 461. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657–665.
 462. Morissens M, Viart P, Tecco L, Wauthy P, Michiels S, Dessy H, Malekzadeh MS, Verbeet T, Castro RJ. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. *Cardiol Young* 2013;23:41–46.
 463. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, Chopra S, Rohila M, Vijayvergiya R. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: singlecentre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:376–381.
 464. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:216–221.
 465. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, Cho TH, Diallo LL, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 2013;260:1339–1342.
 466. 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.
 467. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:151–157.
 468. 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.
 469. Habib A, Irfan M, Baddour LM, Le KY, Anavekar NS, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Sohail MR. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace* 2013;15:227–235.
 470. 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.
 471. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2011;43:899–904.
 472. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2009;18:159–166.
 473. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis* 2003;12:256–260.
 474. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10:84–86.
 475. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 2006;97:894–898.
 476. Zamorano J, de Isla LP, Moura L, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele A, Macaya C. Impact of echocardiography in the short- and long-term prognosis of patients with infective endocarditis and negative blood cultures. *J Heart Valve Dis* 2004;13: 997–1004.

-
477. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 384:1878–1888.
 478. Giles I, Khamashta M, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2012;21:1263–1265.
 479. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, Svaerke C, Ording AG, Norgaard M, Sorensen HT. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2013;126:58–67.
 480. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. Streptococcus bovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis* 2010;12:164–171.
 481. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;53:870–878.
 482. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, Dominioni T, Cavazzi E, Dionigi P. Colonoscopy is mandatory after Streptococcus bovis endocarditis: a lesson still not learned. Case report. *World J Surg Oncol* 2008;6:49.
 483. Darjee R, Gibb AP. Serological investigation into the association between Streptococcus bovis and colonic cancer. *J Clin Pathol* 1993;46:1116–1119.