



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



Uvodna reč glavnog urednika časopisa Srce i krvni sudovi

Pismo Udruženja kardiologa Srbije
A letter from the Cardiology Society of Serbia

Stručnjaci preporučuju skrining na atrijalnu fibrilaciju kod starijih osoba, radi smanjenja rizika od moždanog udara i smrtnosti

The year in cardiology 2016: acute coronary syndromes

Relationship between age and clinical and laboratory features at admission in patients with pulmonary embolism

Risk factors control in female patients treated with primary percutaneous coronary intervention

Wellen's Syndrome

2015 ESC preporuke za lečenje infektivnog endokarditisa

Volumen 36 Broj 1
2017. godina





ASPIRIN[®] PROTECT^{100 mg}

gastrorezistentne tablete

Samo je jedan **ORIGINAL**



ASPIRIN[®] PROTECT^{100 mg}

- Tradicija duža od 1 veka¹
- Kvalitet originala ugledne nemačke kompanije²
- Bayer - jedan od vodećih svetskih proizvođača lekova³



*Mesto proizvodnje: Bayer Bitterfeld GmbH, Bitterfeld - Witten, OT-Greppin, Saiegaster Chaussee 1, Nemačka

1. <http://www.aspirin-foundation.com/history-of-aspirin/100-years-of-aspirin/>. Datum pristupa 17.06.2016.

2. Aspirin protect Sažetak karakteristika leka, jun 2013.

3. Reputation Institute publication: Pharma RepTrak 2016, The World's Most Reputable Pharmaceutical Companies, May 2016

Pre prve primene leka neophodno je konsultovati lekara.

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama
na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.



Aspirin protect[®] 100 mg

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
Bayer d.o.o., Omladinskih brigada 88b, Novi Beograd.
Broj dozvole: 515-01-01742-13-001 od 03.09.2013.
Datum poslednje revizije teksta: jun 2013.
Broj odobrenja ALIMS: 515-08-00174-16-002



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI HEART AND BLOOD VESSELS

Časopis izlazi redovno od 2011. godine i predstavlja nastavak časopisa Kardiologija (www.uksrb.rs)

Volumen 36 Broj 1 2017. godina

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slobodan Obradović

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović, Obrad Đurić, Anđelko Hladiš

PRETHODNI UREDNICI PREVIOUS EDITORS

2011-2016 Miodrag Ostojić
2016-2017 Tatjana Potpara

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Rade Babić
Dušan Bastać
Dragana Bačić
Miroslav Bikicki
Nenad Božinović
Srđan Bošković
Ivana Burazor
Mirko Čolić
Aleksandar Davivović
Goran Davidović
Dragan Debeljački
Jadranka Dejanović
Milica Dekleva
Marina Deljanin-Ilić
Dragan Dinčić
Milan Dobrić
Nemanja Đenić
Dragan Đorđević
Milan Đukić
Saša Hinić
Aleksandra Ilić
Stevan Ilić
Branica Ivanović
Nikola Jagić
Ida Jovanović
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska-Oštrić
Vladimir Kanjuh
Aleksandar Kocijančić
Dejan Kojić
Goran Koraćević
Tomislav Kostić
Dragan Kovačević
Nebojša Lalić
Branko Lović
Dragan Lović
Nataša Marković
Goran Milašinović
Vladimir Miloradović
Anastazija Milosavljević-Stojić
Vladimir Mitrov
Predrag Mitrović
Olivera Mičić
Igor Mrdović

Nebojša Mujović
Ivana Nedeljković
Milan A. Nedeljković
Aleksandar N. Nešković
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović-Kirčanski
Dejan Orlić
Miodrag Ostojić
Petar Otašević
Milan Pavlović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milan Petrović
Milovan Petrović
Marica Pivljanin
Tatjana Potpara
Svetozar Putnik
Biljana Putniković
Mina Radosavljević-
Radovanović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Goran Rađen
Jelena Rakočević
Arsen Ristić
Radoslav Romanović
Dejan Sakač
Petar Seferović
Dejan Simeunović
Dragan Simić
Dejan Spiroski
Ilija Srdanović
Aleksandar Stanković
Goran Stanković
Branislav Stefanović
Maja Stefanović
Jelena Stepanović
Vesna Stojanov
Siniša Stojković
Snežana Tadić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Bosiljka Vujisić-Tešić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Jovica Šaponjski

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athanasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Hali Cabral (Brazil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2014-2015 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2014-2015

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Branko Beleslin

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Ana Đorđević-Dikić

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Zoran Perišić

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Siniša Stojković (Beograd)
Anastazija Milosavljević-Stojić (Vojvodina)
Tomislav Kostić (Centralna Srbija)
Miloje Tomašević (Radne grupe i podružnice)
Tatjana Potpara (Časopis „Srce i krvni sudovi”)

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milan Dobrić

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima.
Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (”cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskim putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i sloba.d.obradovic@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Slobodan Obradović, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procjene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade: ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz raličitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI). Originalni rad ne treba da prelaze 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slika (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalju recenzentima i vrate autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Slobodan Obradovic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com and sloba.d.obradovic@gmail.com

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.

CIP - Katalogizacija u publikaciji

Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije

Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia

Editor in-chief Slobodan Obradović, Godina 6,

Volumen 36, Broj 1

Beograd, Višegradska 26: Udruženje kardiologa Srbije

2017-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

HEART AND BLOOD VESSELS

Volumen 36 Broj 1 2017. godina

Sadržaj / Content

Uvodna reč glavnog urednika časopisa Srce i krvni sudovi <i>Introductory word from Editor-in-chief of the Heart and blood vessels</i> Slobodan Obradović	5
Pismo Udruženja kardiologa Srbije	7
Stručnjaci preporučuju skrining na atrijalnu fibrilaciju kod starijih osoba, radi smanjenja rizika od moždanog udara i smrtnosti <i>Screening in atrial fibrillation in older population</i>	9
The year in cardiology 2016: acute coronary syndromes <i>Akutni koronarni sindrom</i> Filippo Crea, Ronald K. Binder, Thomas F. Lüscher	11
Relationship between age and clinical and laboratory features at admission in patients with pulmonary embolism <i>Odnos godina, kliničkih i laboratorijskih karakteristika na prijemu kod pacijenata sa plućnom embolijom</i> Boris Džudović, Bojana Subotić, Danijela Vraneš, Milica Stavrić, Vesna Subota, Milica Mirić, Jovan Matijašević, Sonja Šalinger, Slobodan Obradović	21
Risk factors control in female patients treated with primary percutaneous coronary intervention <i>Kontrola faktora rizika kod žena lečenih primarnom perkutanom intervencijom</i> Dragana Bačić, Jelena Rakocević, Vojislav Giga, Jelena Stepanović, Ivana Paunović, Branko Beleslin, Ana Đorđević-Dikić	27
Wellen's Syndrome <i>Welens-ov sindrom</i> Željko Delić, Slavica Ćirković, Danijela Vuković, Milenko Čanković, Dragan Debeljački, Mila Kovačević	31
2015 ESC preporuke za lečenje infektivnog endokarditisa <i>2015 ESC guidelines for Infective endocarditis</i>	34

Uvodna reč glavnog urednika časopisa Srce i krvni sudovi

Pišem dakle postojim!

U ovom broju možete pročitati kako se edukuju kardiolozi u Evropi u tekstu koji potpisuju predsednik Udruženja kardiologa Srbije profesor Branko Beleslin i Nacionalni koordinator za edukaciju UKS profesor Milica Dekleva. Zatim sledi tekst o neophodnosti skrininga atrijalne fibrilacije koji se preporučuje od strane Američke asocijacije za srce a čije stavove nam ukratko prenosi doktorka Tatjana Potpara, naš eminentni stručnjak iz ove oblasti. Sledi rad koji je preuzet iz European Heart Journal, o novinama u akutnom koronarnom sindromu. Sledе dva originalna rada, od kojih prvi obrađuje odnos između starosne dobi i kliničke slike, laboratorijskih analiza i ishoda plućne tromboembolije, a drugi govori o uspehu mera prevencije kod žena dve godine nakon primarne koronarne angioplasti-

ke. Prikaz slučaja u ovom broju pripada Wellens-ovom sindromu i napravljen je kao mali seminar za kliničara, jer obrađuje diferencijalnu dijagnozu promena na elektrokardiografskom nalazu koji odgovaraju ovom sindromu. Na kraju su predstavljene evropske preporuke za lečenje endokarditisa koje su objavljene 2015-te godine.

Nadamo se da ćete u ovom broju naći nešto korisno i zanimljivo. Molimo sve naše čitaoce da nam pomognu, da pišu radove, da naš časopis postane bolji, da prikaže ono što se u Srbiji radi, a kardiologija u Srbiji je po mom skromnom mišljenju na vrlo solidnom nivou!

Glavni urednik
Profesor Slobodan Obradović

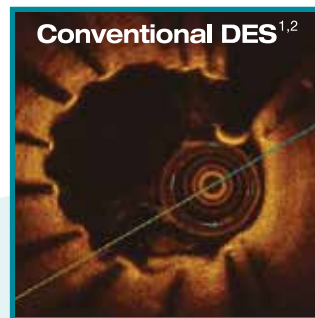
COMBO™
DUAL THERAPY STENT

True Vessel Healing Matters



COMBO DTS¹

2-year follow up
Same patient
Same artery
Same drug



Conventional DES^{1,2}

Not All Stents Heal Equally

Not available for sale in the USA. © 2015 OrbusNeich

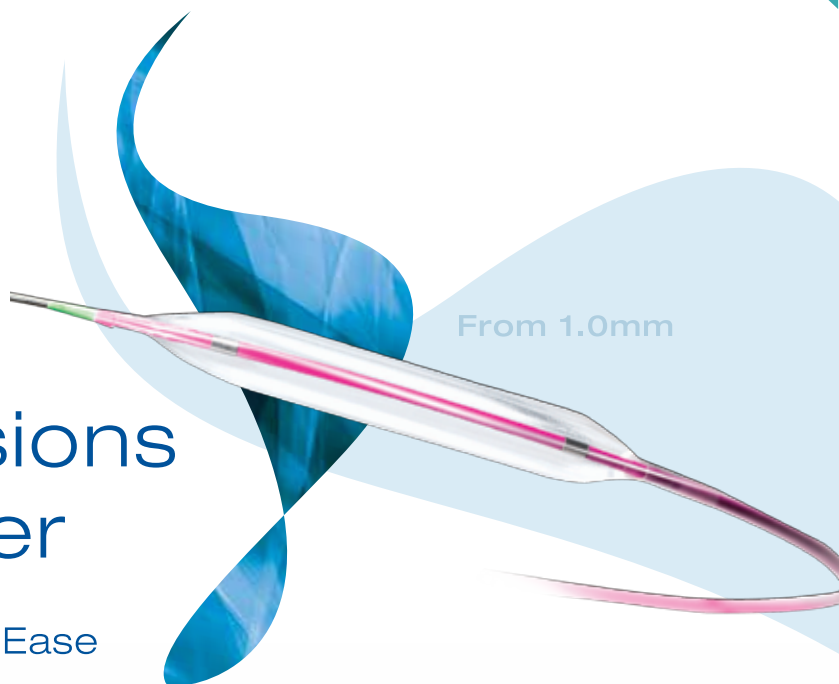
¹ 2-year follow up OCT images from EGO-COMBO Study, Prof. S. WL Lee, TCT 2013

² Sirolimus Eluting Stent

SAPPHIRE™ II
Coronary Dilatation Catheter

Crossing Lesions Matter

Unparalleled Balloon Profile for
Crossing Tight Lesions **with Ease**



Pismo Udruženja kardiologa Srbije

O edukativnom kardiološkom programu Evropskog kardiološkog društva i potrebi usklađivanja programa sub-specijalizacije iz kardiologije u Srbiji

¹Milica Dekleva, ²Branko Beleslin

¹KBC Zvezdara, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, ²Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

Od 13-14 decembra 2016. godine, tokom redovnog samita Evropskog kardiološkog društva (ESC), koji se održava u Evropskoj kardiološkoj kući (European Heart House) održana je godišnja konferencija o edukaciji iz kardiologije u evropskim i van-evropskim zemljama (članicama ESC) kao i o neophodnosti usklađivanja programa teorijske nastave i veština koje se tokom sub-specijalističkih studija iz kardiologije moraju savladati. Cilj prilagođavanja i ujednačavanja programa je što bolja kardiološka praksa, kvalitetnija istraživanja u kardiologiji, kao i saradnja među kardiolozima. Da bi se što bolje pripremili za ovaj sastanak, svako od nacionalnih koordinatora za edukaciju uradio je za svoju zemlju široku anketu koja je obuhvatila 127 pitanja "ESC Survey on National Training in Cardiology in Europe 2016" iz oblasti naše poslediplomske edukacije iz kardiologije, specijalističkih i sub-specijalističkih studija, i kliničke prakse. Takođe, predstavljen je kratak prikaz naše specijalističke i subspecijalističke nastave vezane za kardiologiju. Sa svim ovim dokumentima kao i prezentacijama tokom sastanka i interaktivnim diskusijama možete se upoznati preko ESC linkova:

[https://escardio.box.com/s/](https://escardio.box.com/s/0mjb3uonb00i8g86takzswnpus60laxd)

0mjb3uonb00i8g86takzswnpus60laxd

<https://www.surveymonkey.com/r/ESCeduc2016>

U toku konferencije predloženi su interaktivni besplatni programi i trening za kardiološku edukaciju, kao i kurs za profesionalni kardiološki razvoj. Kursevi imaju tri komponente: teorijski program, veštine i istraživački razvoj. **E-learning ESC nastava** je prilagođena za trogodišnju ili četvorogodišnju subspecijalističku kardiološku edukaciju koja je sastavni deo kardiološkog obrazovanja u svim zemljama EU, uz napomenu da Španija, Irska, Malta, Portugal i Grčka imaju četvorogodišnje kardiološko školovanje, a koji se sprovode posle dve godine specijalizacije iz interne medicine.

U skladu sa dugoročnim ciljevima UKS o sve tešnjem prožimanju i predstavljanju edukativnih programa kako nacionalnih tako posebno i usklađivanju sa ESC kardiološkom edukacijom, UKS će redovno promovisati sve ESC programe i motivisati što veći broj posebno mladih lekara da prođu kako opštu kardiološku ESC edukaciju kako u celini, tako i iz subspecijalističkih oblasti (npr. EAPCI, EACVI, EAHF, ili EHRA). Tu posebno vidimo ulogu

Radnih grupa UKS sa kojima smo već imali razgovore i pozitivne reakcije da svaka RG UKS tokom svog mandata od 2 godine realizuje u svojim oblastima redovne inovacije znanja, tako da tokom 2017. godine očekujemo da prve programe već predstavimo na sajtu UKS uksrb.rs.

U svetlu saznanja o edukativnim kardiološkim programima u drugim EU zemljama, kao i opšteg mišljenja naših kardiologa praćeno inicijativama nekoliko rukovodstava Katedri za poslediplomsku nastavu, smatramo da je nepohodno promeniti i produžiti program sub-specijalizacije u našoj zemlji gde se teorijsko znanje i veštine iz ove oblasti savladavaju samo u toku jedne godine, što predstavlja neslavan i razočaravajući izuzetak u odnosu na sve ostale članice ESC. (Kao primer navodimo iskustvo još od pre desetak godina, kada je poslediplomska Katedra kardiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu uz saglasnost i podršku Medicinskog fakulteta predložilo program sub-specijalizacije iz kardiologije po principu 2+3+1 (2 godine interne medicine plus 3 godine kardiologije, plus 1 godina specijalizacije iz posebnih oblasti kardiologije, koji je posle kratkotrajnog prihvatanja od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, ne samo poništeno već i smanjeno na samo 1 godinu sub-specijalizacije iz kardiologije, uz 5 godina prethodno specijalizacije iz interne medicine.) Ovaj način edukacije je potpuno retrogradan i neprimeren edukativnim interesima lekara i najvažnije zdravstvenim potrebama naših pacijenata gde od kardiovaskularnih bolesti (pre svega koronarna bolest i infarkt miokarda) umire više od 50% stanovništva.

U prilogu predstavljamo ukratko prikazane modele edukativnih programa u nekoliko zemalja EU:

Grčka

- 6 godina Medicinski fakultet (osnovne studije)
- doktorska licenca bez posebnih dodatnih ispita; potom opšta praksa u ruralnim predelima; duga lista čekanja za dobijanje specijalizacije, tokom kojeg se može pokrenuti program mastera i doktorskih studija (minimum 3 godine)

- 2 godine interne medicine

- 4 godine kardiologije: 20 meseci kardiološko odeljenje, 5 meseci ehokardiografija, 2 meseca test opterećenjem, 6 meseci kateterizacija srca, 2 meseca elektrofiziološka laboratorija, 3 meseca kardiohirurgija, 2 meseca

hipertenzija, 6 meseci urgentni centar, 2 meseca prevencija (sa obaveznih 7 noćnih dežurstava mesečno tokom svih 6 godina)

Finska

- 27 meseci Interna medicina (maksimalno 6 meseci kardiologija i maksimalno 6 meseci posebnih oblasti vezanih za kardiologiju – anesteziologija, intenzivna nega, imaging i hirurgija)

- 36 meseci kardiologija (maksimalno 18 meseci u akreditovanim centrima gde se radi koronarografija, PCI, pejsmejkeri/ICD implantacije, koronarna jedinica, teorijska nastava).

Poljska

- 3 godina interna medicina i 3 godine kardiologija
- posebno kardiologija 6 godina (2 interna medicina i 4 godine kardiologija)

- program baziran na ESC curriculum-u, sa ispitima posle svakog kursa i procenom veština preko log-book-a potpisanog od strane načelnika odeljenja. Sertifikate priznaje Poljsko kardiološko društvo i Nacionalni zdravstveni fond.

U prikazanim programima svih zemalja učesnica (40), trening za teorijsko znanje i praktične veštine su strukturisane u skladu sa ESC preporukama i pod supervizijom mentora a posle završenog ispita za tzv. "opšteg kardiologa" (general cardiologist). Posebni tematski treninzi za specifične kardiološke oblasti kao što su srčana insuficijencija, akutna stanja u kardiologiji, elektrofiziologija, zdravstveni menadžment u kardiologiji i drugi, mogu se savladati na programskim kursovima koji se

redovno organizuju (jednom ili dva puta godišnje) u nekom od evropskih gradova (London, Ciri, Maastricht). ESC i novoformirana European Heart Academy, ne samo da organizuju nego i finansijski podržavaju pohađanje nekih od ovih kurseva ukoliko se budući učesnici blagovremeno prijave, a postoje i posebne pogodnosti za mlade kardiologe.

Dalji nastavak kontinuirane medicinske edukacije u oblasti kardiologije je sličan onome koji je zastupljen u Srbiji tj. aktivno učešće na edukativnim seminarima, sastancima i kursovima u zemlji i inostranstvu kao i kardiološki kongresi.

Osnovni ciljevi ESC edukativnih konferencija su usklađivanje i poboljšanje kardiološkog obrazovanja, transfer iskustva i znanja kao i pomoć zemljama u razvoju, te su ovi sastanci i organizovani kao tematske diskusije i okrugli stolovi sa predavanjima sa posebnim osvrtom na prilike i specifičnosti zemalja učesnica.

U tom smislu, UO UKS zajedno sa poslediplomskom Katedrom Medicinskog fakulteta u Beogradu, a nadamo se uz aktivnu podršku i ostalih poslediplomskim katedri na drugim Medicinskim fakultetima u Srbiji, nastavlja aktivnosti i komunikaciju sa svim odgovornim institucijama u zemlji oko usklađivanje edukacije iz kardiologije sa programima u EU i ESC kroz produženje sub-specijalizacije iz kardiologije u Srbiji, tako da kardiološka edukacija u Srbiji dobije savremeni sadržaj i oblik gde će mladi lekari biti u prilici da dobiju komparabilno kardiološko obrazovanje kao i mogućnost sticanja diplome Evropskog kardiologa preko usklađenog programa edukacije u Srbiji i ESC.

*Prof. dr Milica Dekleva je
 Nacionalni koordinator za edukaciju UKS*

Stručnjaci preporučuju skrining na aatrijalnu fibrilaciju kod starijih osoba, radi smanjenja rizika od moždanog udara i smrtnosti

Preuzeto i prevedeno iz časopisa *Circulation*, časopis Američke Asocijacije za srce (American Heart Association)

Skrining na asimptomatsku aatrijalnu fibrilaciju (AF) kod osoba starih 65 ili više godina i pravovremena primena oralne antikoagulantne terapije kod osoba kod kojih se dokumentuje AF mogu da spreče više hiljada moždanih udara godišnje širom sveta, kaže panel eksperata u dokumentu nedavno objavljenom u *Circulation*, zvaničnom časopisu Američke Asocijacije za srce (American Heart Association).

Međunarodni projekat AF-SCREEN je rezultat globalne inicijative da se podstakne uspostavljanje nacionalnih programa skrininga za najučestalija srčana oboljenja uključujući i AF, koja je povezana sa teškim oblicima moždanog udara.

Aatrijalna fibrilacija je najučestalija dugotrajna srčana aritmija, a smatra se odgovornom za svaki treći moždani udar u populaciji odraslih. To se događa zbog toga što abnormalni srčani ritam povećava rizik od formiranja ugrušaka krvi u srčanim šupljinama, a rasejavanje delova takvih ugrušaka često dovodi do opstrukcije moždanih krvnih sudova, uzrokujući tako masivne moždane udare.

Približno 10% svih ishemijskih moždanih udara povezano je sa AF koja je prvi put dijagnostikovana u vreme moždanog udara. Asimptomatska AF u kontekstu akutnog moždanog udara je česta pojava, a mogla se lako otkriti i ranije - na primer jednostavnim palpacijom pulsa ili korišćenjem savremenih uređaja koji mogu da snime EKG ukoliko se drže jedan minut u rukama, omogućavajući tako brzu i pouzdanu dijagnozu AF za kratko vreme.

4Moždani udari povezani sa AF su masivniji, teži i češće fatalni u poređenju sa moždanim udarima drugih uzroka, kaže Dr Tatjana S. Potpara, klinički asistent na Katedri interne medicine, Medicinskog fakulteta Beogradskog Univerziteta. "Prevenција moždanog udara u vulnerabilnim populacijama poštediti bi mnoge bolesnike i njihove najbliže velikog bola i nesreće."

Statistički podaci iz Svetske Federacije za srce (the World Heart Federation) pokazuju da 15 miliona ljudi godišnje doživi moždani udar, koji se završi fatalno kod skoro 6 miliona obolelih ili sa teškim trajnim neurološkim posledicama kod najmanje 5 miliona preživelih.

„Organizovani sveobuhvatni skrining na asimptomatsku AF kod osoba starih 65 ili više godina mogao bi da smanji učestalost moždanih udara i trajnog invaliditeta

i spasi mnogo života, sa krajnjim pozitivnim ekonomskim ishodom iz ugla zdravstvenog sistema,“ kaže Profesor Ben Fridman, iz Univerziteta i Instituta za istraživanje u kardiologiji, Sidnej, Australija, koji je rukovodio pisanjem ekspertskog dokumenta o AF skriningu.

„Međutim, formalni vodiči za dijagnostiku i lečenje AF često ne pridaju dovoljno važnosti skriningu i ne preporučuju eksplicitno neku od široko primenljivih skrining strategija,“ kaže Dr Potpara, član AF-SCREEN međunarodnog projekta koji je okupio preko 130 kardiologa, neurologa, lekara opšte prakse, ekonomista iz oblasti zdravstva, medicinskih sestara, farmaceuta i organizacija za podršku obolelima od AF iz 33 zemlje. U pisanju Ekspertskog dokumenta učestvovalo je 60 članova AF-SCREEN projekta.

„Postoji dovoljno pouzdanih dokaza da otkrivanje asimptomatske AF pre ispoljavanja simptoma i pravovremena primena oralne antikoagulantne terapije i drugih terapija može značajno da umanji rizik od moždanog udara, a u nekoj meri i mortalitet povezan sa AF,“ kaže dr Potpara.

Pokazano je da se skriningom asimptomatskih osoba kojima nikada ranije nije dijagnostikovana AF, ova aritmija otkriva kod 1-3% osoba starih 65 do 75 godina.

Imajući u vidu, sa jedne strane, jednostavnost otkrivanja AF i, sa druge strane, impresivnu redukciju rizika od neželjenih ishoda ukoliko se pravovremeno započne sa lečenjem, AF-SCREEN ekspertski panel veruje da je primena aktivnog skrininga razumna, ekonomski opravdana mera poboljšanja zdravlja i sprečavanja teških komplikacija AF u opštoj populaciji starijih osoba, kao i među korisnicima zdravstvenih usluga usled drugih bolesti.

AF-SCREEN ekspert konsenzus document predlaže zdravstvenim vlastima širom sveta da uvedu organizovani skrining na AF za sve osobe stare 65 ili više godina. Skrining programi se mogu primenjivati u primarnoj zdravstvenoj zaštiti od strane lekara opšte prakse, u apotekama ili na drugi način i to u vidu provere pulsa, korišćenja aparata za merenje krvnog pritiska koji su opremljeni programom za otkrivanje AF ili, najbolje, primenom elektronskih uređaja koji snimaju srčani rad dok se drže u rukama.

Pored toga, osobe koje smatraju da imaju poremećaje u radu srca ili su zabrinute zbog mogućeg moždanog udara mogu da zauzmu aktivan stav u odnosu na



moгуće otkrivanje AF, tražeći proveru pulsa tokom posete lekaru iz drugih razloga ili samostalnom proverom pulsa u kućnim uslovima. Svaka nepravilnost pulsa zahteva snimanje elektrokardiograma radi verifikacije eventualne aritmije i daljeg lečenja”, kaže dr Potpara.

Kratak prikaz aatrijalne fibrilacije, skrininga i terapije

- Atrijalna fibrilacija (AF) je „krivac” za svaki treći moždani udar u svetu.

- U 27% moždanih udara povezanih sa AF (odnosno 10% svih moždanih udara), AF nije dijagnostikovana pre moždanog udara, najčešće jer je bila simptomatska ili praćena blagim, neodređenim tegobama.
- Moždani udari povezani sa AF su masivniji, teži i češće uzrokuju teške trajne neurološke deficite u odnosu na moždane udare usled drugih uzroka.
- Organizovani skrining za AF kod osoba starih 65 ili više godina predstavlja značajan put za efikasno sprečavanje mnogih moždanih udara i pratećeg morbiditeta, jer se većina moždanih udara usled AF može efikasno sprečiti primenom oralne antikoagulantne terapije.
- Krajnje je vreme da organizovani skrining na AF bude uključen u sve nacionalne i međunarodne vodiče za dijagnostiku i lečenje AF.

A Report of the AF-SCREEN International Collaboration, Circulation May 9th 2017 issue 19; Vol 135: 1851-1867.

Ispred AF-SCREEN ekspertskog panela,
Dr Tatjana S. Potpara

The year in cardiology 2016: acute coronary syndromes

Filippo Crea¹, Ronald K. Binder², Thomas F. Lüscher²

¹Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences, Institute of Cardiology, Catholic University, Largo A. Gemelli, 8–00168 Rome, Italy, ²Department of Cardiology, University Heart Center, University Hospital Zurich, Raemstrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland.

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Heart Journal or of the European Society of Cardiology.

Copyright: Crea F, Binder RK, Lüscher TF. The year in cardiology 2016: acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2017; 38 (3): 154-164. doi: 10.1093/eurheartj/ehw620, Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2017. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Drug and Material Disclaimer: The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the European Heart Journal, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors. The opinions expressed in the European Heart Journal are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the European Society of Cardiology, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated.

Preamble

The year 2016 brought us several studies on the pathophysiology of acute coronary syndrome (ACS), in particular, on the role of basophils and eosinophils in the mechanism of disease. New puzzling data have also emerged on the pathomechanisms of very late stent thrombosis and the role of neutrophils in ventricular remodelling. New information has also been published on the early diagnosis of ACS by high sensitivity troponin (hsTn) and the role of new exciting biomarkers and clinical scores on risk stratification. With regards to antithrombotic treatment, the year 2016 has brought important new data on the duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) and on the management of the growing population of very elderly. Finally, new interesting information has been published on the outcome of specific patient subsets. The studies reported in this review are summarized in *Table 1*.

Mechanisms

Pathogenesis of ACS

Spontaneous ACS can be caused by plaque fissure, plaque erosion, or functional alterations of epicardial coronary arteries or by vasoconstriction of the microcirculation. Activation of inflammatory cells plays a key role in both plaque fissure and erosion although the mechanisms leading to plaque instability are substantially different in these two conditions. Indeed, while monocyte and lymphocyte activation is the key alteration in plaque fissure, neutrophil activation is a crucial player in plaque erosion. The role of eosinophil and basophil activation is still largely unknown. Niccoli *et al.*¹ found a higher degree of both eosinophil and basophil activation, as assessed by flow cytometry, in patients with ACS than in those with stable angina. Furthermore, in a prospective cohort study they found that higher levels of eo-

sinophil cationic protein (ECP) were associated with a worse outcome during follow-up. This suggests that novel therapies targeting eosinophils should be tested in ACS patients exhibiting raised ECP levels.

Stent thrombosis

It is well known that very late stent thrombosis is a possible cause of ACS. The pathomechanisms underlying very late stent thrombosis after implantation of drug-eluting stents (DES) are incompletely understood. Using optical coherence tomography (OCT), Taniwaki *et al.*² investigated potential causes of this adverse event. They found that the leading associated findings in very late stent thrombosis were in descending order: (i) stent malapposition, (ii) neoatherosclerosis, (iii) uncovered stent struts, and (iv) stent underexpansion. The longitudinal extension of malapposed and uncovered struts was the most important correlate of thrombus formation. These findings might further expand the clinical utilization of OCT in optimizing the results of stent implantation.

Remodelling

Another important issue in ACS are the mechanisms responsible for left ventricular remodelling after myocardial infarction (MI). In an elegant experimental study in a mice model of MI, Horckmans *et al.*³ found that neutrophil-depleted animals had worsened cardiac function, increased fibrosis, and progressively developed heart failure. Thus, while high neutrophil counts are considered as predictor of adverse clinical outcomes and mortality in patients with ACS and their contribution in the acute inflammatory phase after MI is generally considered detrimental, these data suggest that neutrophils participate in MI repair skewing macrophages towards a resolving phenotype, which mediates efficient clearance of cell debris. This novel role for neutrophils should be taken in

Table 1. Summary of the main studies.

Topic	Main messages	References
Mechanisms	• Allergic immunity is altered in ACS • VLST is frequently associated to suboptimal stent implantation • In experimental models neutrophil depletion is associated to worse remodelling	• Niccoli¹ • Taniwaki² • Horckmans³
Early diagnosis	• The best hsTn algorithm to rule out ACS remains controversial • Potential role of micro-RNA • The role of coronary computed tomography angiography in the emergency department in patients with suspected ACS is limited	• Pickering⁵, Shah⁴ • Coskunpinar⁷ • Dedic⁸
Risk stratification	• GDF-15 predicts both bleeding and ischemic risk • New clinical risk scores to predict in-hospital mortality and medium-term risk of sudden cardiac death in patients admitted with ACS	• Hagstrom¹¹ • Hess¹⁰
Treatment	• The efficacy of Cangrelor compared to clopidogrel previously found in the CHAMPION PHOENIX trial is independent of the puncture site • The pharmacodynamic effects of Ticagrelor are impaired by morphine • Data from SWEDEHEART database confirm the better efficacy of Ticagrelor as compared to Clopidogrel in ACS in the real world • The pharmacodynamic effects of crushed Prasugrel tablets are better than those of intact tablets • A meta-analysis suggests that dual antiplatelet therapy beyond one year after ACS reduces subsequent ischemic events • The addition of ezetimibe to simvastatin reduced first and subsequent cardiovascular events in ACS patients in the IMPROVE-IT trial • A sub-study of the LEADERS FREE trial confirms that Biolimus-A9 polymer-free coated stent is superior to bare metal stent in ACS patients with high-bleeding risk on one-month double antiplatelet treatment • A real-world analysis fails to show superiority of bivaluridin as compared to other anti-thrombotic treatments • The efficacy of early beta-blockers in STEMI remains controversial • In early STEMI admitted to non-capable PCI centres, transfer for primary PCI is better than fibrinolysis if the delay is less than 140 min • In NSTEMI a single-staged compared with a multi-staged PCI is associated with a lower rate of target vessel revascularization during follow-up • In the very elderly with ACS, an invasive approach is associated to a better outcome as compared to a conservative approach • PCI in unprotected left main stenosis is associated with comparable clinical outcomes to those observed with coronary artery grafting at long-term follow-up • The outcome of left ventricular assist device implanted in patients with ACS is similar to that observed in stable patients	• Gutierrez¹³ • Kubica¹⁶ • Sahlen¹⁷ • Rollini¹⁹ • Udell²⁰ • Murphy³¹ • Naber²² • Sirker²⁸ • Garcia-Ruiz²⁹ • Carrillo³² • Sardella³³ • Tegn³⁶ • Pyxaras³⁴ • Acharya³⁸
Outcomes in specific patient populations	• Women: a statement from the American Heart Association on ACS in women summarizes the main differences between men and women in this setting. • Smokers: smoking is independently associated to better left ventricular remodelling • Rheumatoid arthritis: among patients with ACS rheumatoid arthritis is associated to a worse outcome • Vasospastic angina: among patients with vasospastic angina those who present with aborted sudden cardiac death have a worse outcome during follow up • Takotsubo syndrome: the outcome of the “happy heart syndrome” is similar to that of the “broken heart syndrome”	• Mehta³⁹ • Symons⁴⁰ • Mantel⁴¹ • Ahn⁴² • Ghadri⁴⁴

ACS, acute coronary syndrome; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction; VLST, very late stent thrombosis.

account when designing and applying ‘aggressive’ anti-neutrophil treatments in the setting of MI.

Early diagnosis

Troponins

The evaluation of patients presenting at the emergency department (ED) with suspected ACS remains a clinical challenge. The traditional assessment includes

clinical risk assessment based on symptoms, cardiovascular (CV) risk factors with serial electrocardiograms and hsTn measurements, often followed by advanced cardiac testing as inpatients or outpatients. With regards to hsTn, several cohort studies have shown that patients with undetectable plasma hsTn concentrations at presentation are at low risk of MI. However, the optimal approach and threshold of hsTn for the identification of low-risk patients suitable for immediate discharge is still

debated. Shah *et al.*⁴ did a prospective cohort study of 6304 consecutively enrolled patients with suspected ACS presenting to 4 secondary and tertiary care hospitals in Scotland. They measured plasma Tn concentrations at presentation using a hsTnI assay and evaluated the negative predictive value of a range of hsTnI concentrations for the primary outcome of index MI, or subsequent MI or cardiac death at 30 days in derivation and validation cohorts. The median time from arrival in the ED to blood sampling for measurement of hsTn was 54 min. They found that a hsTn concentration of less than 5 ng/L at presentation met their pre-specified criteria for a negative predictive value of at least 99.5%. At this threshold, almost two-thirds of patients with suspected ACS could have been discharged with very few cardiac events. Indeed, implementation of this threshold could double the number of patients discharged directly from the ED.

In one study, Pickering *et al.*⁵ tested the 0–1 h rule out algorithm proposed by the current European Guidelines on 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation, in 2222 patients with serial hsTnT and hsTnI measurements. The 0–1 h hsTnT algorithm ruled out 1425 patients (64.1%) with a sensitivity of 97.1%. The 0–1 h hsTnI algorithm ruled out 1205 patients (54.2%) with a sensitivity of 98.8%. They concluded that the sensitivity of the European Society of Cardiology rapid assessment 0–1 h algorithm to rule-out AMI with high-sensitivity troponin may be insufficient for some ED physicians to confidently send patients home. Thus, the identification of the optimal rule-out hsTn algorithm in patients with suspected ACS admitted to ED remains debated as well as the optimal rule-in algorithm.⁶ Also controversial is the utilization of a second biomarker like copeptin.

With regards to new biomarkers in the early diagnosis of ACS, in a proof of concept study Coskunpinar *et al.*⁷ assessed the potential diagnostic role of circulating micro-RNAs in patients with ACS. They found that miR-221-3p was significantly positively correlated with Tn levels, GRACE and SYNTAX Score and inversely correlated with post-MI left ventricular systolic function. They conclude that miR-221-3p may be a promising biomarker for early diagnosing of ACS.

Coronary computed tomography angiography

It is uncertain whether a diagnostic strategy supplemented by early coronary computed tomography angiography (CCTA) is superior to contemporary standard optimal care including hsTn for patients suspected of ACS in the ED. In a prospective, open-label, multicentre, randomized trial, Dedic *et al.*⁸ enrolled 500 patients presenting with symptoms suggestive of an ACS at the ED of 5 community and 2 university hospitals in the Netherlands. The primary endpoint was the number of patients identified with significant coronary artery disease requiring revascularization within 30 days. There was no difference in the primary endpoint. Discharge from the

ED was not more frequent after CCTA and length of stay was similar. The authors conclude that in the era of hsTns, CCTA does not identify more patients with significant CAD requiring coronary revascularization, neither does it shorten hospital stay, or allow for more direct discharge from the ED.

Risk stratification

Clinical scores

McNamara *et al.*⁹ using the ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry–GWTG (Get With the Guidelines) database developed a multivariate hierarchical logistic regression model predicting in-hospital mortality. The population (243 440 patients from 655 hospitals) was divided into a 60% sample for model derivation, with the remaining 40% used for model validation. A simplified risk score was created to enable prospective risk stratification in clinical care. Age, heart rate, systolic blood pressure, presentation after cardiac arrest, presentation in cardiogenic shock, presentation in heart failure, presentation with ST-segment elevation MI, creatinine clearance, and Tn ratio were all independently associated with in-hospital mortality. Observed mortality rates varied substantially across risk groups, ranging from 0.4% in the lowest risk group (score <30) to 49.5% in the highest risk group (score >59). This work built upon and extended prior mortality risk models developed for patients with AMI. Although valuable for the selected populations at the time of their original development, changes in patient profiles and AMI management demand updating. The new risk score might serve this purpose.

In a pooled cohort analysis which merged individual data from 48 286 participants in 4 trials Hess *et al.*¹⁰ found that sudden cardiac death (SCD) accounted for about one-third of CV deaths during 1-year follow-up and that reduced left ventricular ejection fraction, older age, diabetes mellitus, lower estimated glomerular filtration rate, higher heart rate, prior MI, peripheral artery disease, Asian race, male sex, and high Killip class were significantly associated with SCD. They also developed an integer-based score from this model, which yielded a calculated SCD probability ranging from 0.1 to 56.7%. This score might help in the identification of candidates for implantable cardioverter defibrillators above and beyond the mere assessment of ejection fraction although prospective assessment of device therapy is warranted because not all sudden death is arrhythmic and may in fact stem from other causes such as recurrent MI or cardiac rupture.

Biomarkers

Hagstrom *et al.*¹¹ assessed independent associations between growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels and major bleeding and CV events in patients with ACS patients randomized to ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) trial. In Cox proportional hazards models adjusting for established risk factors for CV disease and prognostic

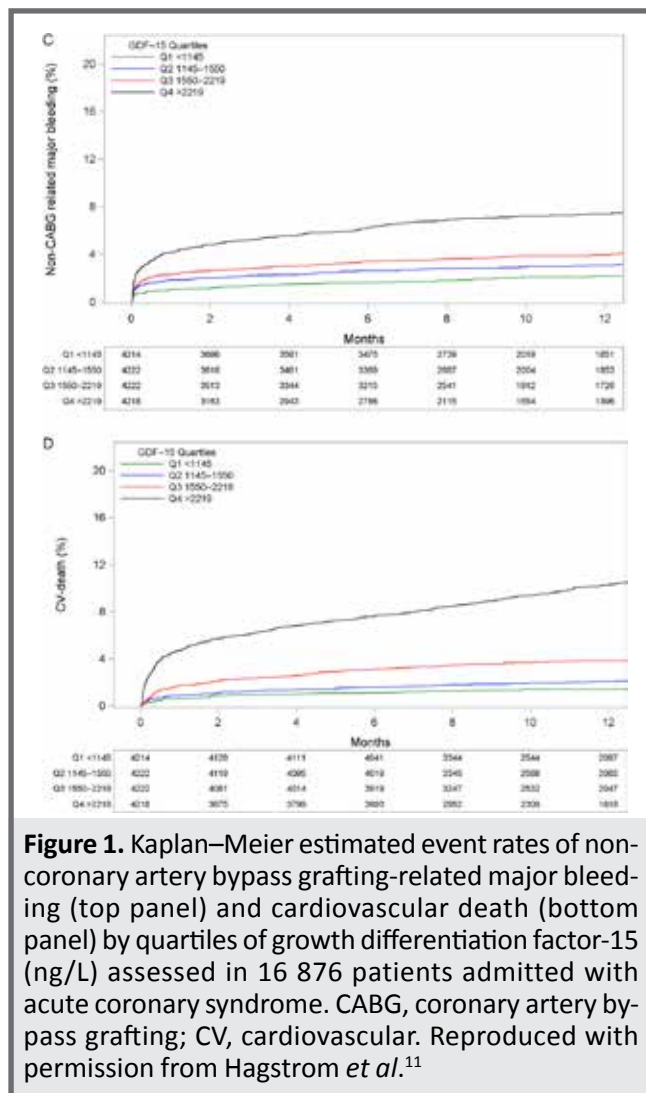


Figure 1. Kaplan–Meier estimated event rates of non-coronary artery bypass grafting-related major bleeding (top panel) and cardiovascular death (bottom panel) by quartiles of growth differentiation factor-15 (ng/L) assessed in 16 876 patients admitted with acute coronary syndrome. CABG, coronary artery bypass grafting; CV, cardiovascular. Reproduced with permission from Hagstrom *et al.*¹¹

Gutierrez JA, et al. The effect of cangrelor and access site on ischaemic and bleeding events: insights from CHAMPION PHOENIX. *Eur Heart J* 2016; 37 (14): 1122–1130. doi: 10.1093/eurheartj/ehv498. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

biomarkers (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, cystatin C, high-sensitive C-reactive protein, and hsTn), GDF-15 was associated with increased risk of major bleeding and of the composite of CV death, spontaneous MI, and stroke. The mechanism for the association between GDF-15 and the risk of bleeding might be related to an inhibitory effect on platelet activation mediated via a mechanism similar to glycoprotein IIb/IIIa inhibition resulting in a lower ability of the cells to form a thrombus. These findings give further support to the utilization of this biomarker in the clinical setting of ACS (Figure 1).

Treatments

Mechanical reperfusion of the infarct-related artery by percutaneous coronary intervention (PCI) and adjunctive medical management including antithrombotic therapy remain the cornerstones of current ACS management.

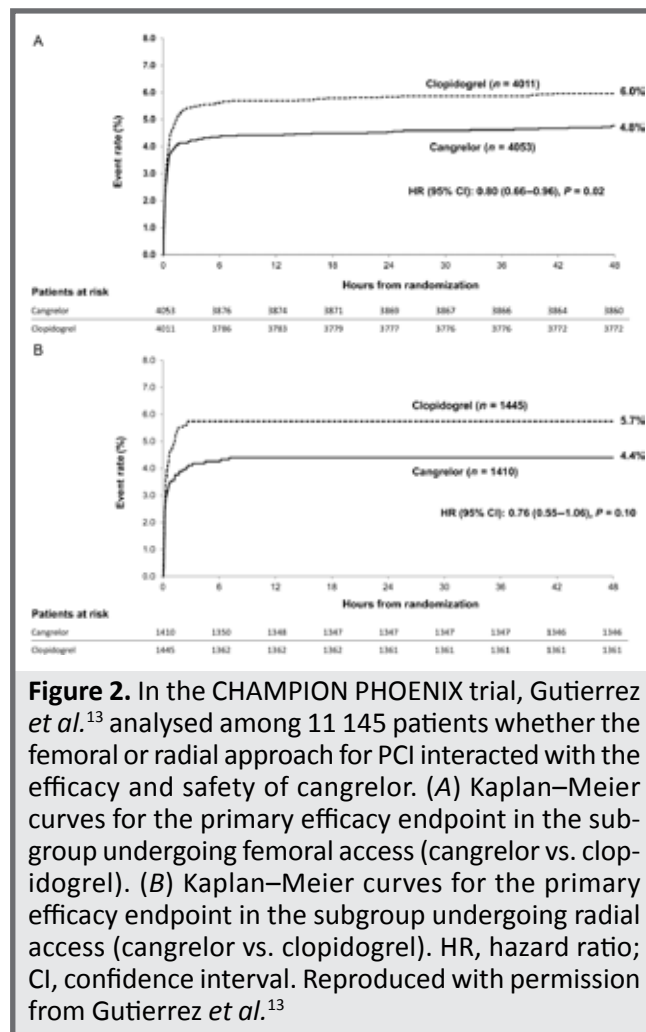


Figure 2. In the CHAMPION PHOENIX trial, Gutierrez *et al.*¹³ analysed among 11 145 patients whether the femoral or radial approach for PCI interacted with the efficacy and safety of cangrelor. (A) Kaplan–Meier curves for the primary efficacy endpoint in the subgroup undergoing femoral access (cangrelor vs. clopidogrel). (B) Kaplan–Meier curves for the primary efficacy endpoint in the subgroup undergoing radial access (cangrelor vs. clopidogrel). HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Reproduced with permission from Gutierrez *et al.*¹³

Gutierrez JA, et al. The effect of cangrelor and access site on ischaemic and bleeding events: insights from CHAMPION PHOENIX. *Eur Heart J* 2016; 37 (14): 1122–1130. doi: 10.1093/eurheartj/ehv498. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

P2Y₁₂ inhibitors

Recently the first intravenous P2Y₁₂ inhibitor, Cangrelor, was approved and broadened the armamentarium of antiplatelet agents in patients undergoing PCI. In the CHAMPION PHOENIX trial¹² Gutierrez *et al.*¹³ analysed whether the femoral or radial approach for PCI interacted with the efficacy and safety of cangrelor. Among 11 145 patients randomly assigned to cangrelor or clopidogrel at the time of PCI the primary endpoint, a composite of death, MI, ischemia-driven revascularization, or stent thrombosis (Figure 2), occurred in the femoral cohort in 4.8% with cangrelor vs. 6.0% with clopidogrel (odds ratio, OR [95% confidence interval, CI]: 0.79 [0.65–0.96]); in the radial cohort, the primary endpoint was 4.4% with cangrelor vs. 5.7% with clopidogrel (OR [95% CI] 0.76 [0.54–1.06]). P for interaction was not significant. The absolute rate of bleedings tended to be lower with radial access.

The pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral antiplatelet drugs, particularly P2Y₁₂ inhibitors may be affected by absorption and first pass metabolism. Fur-

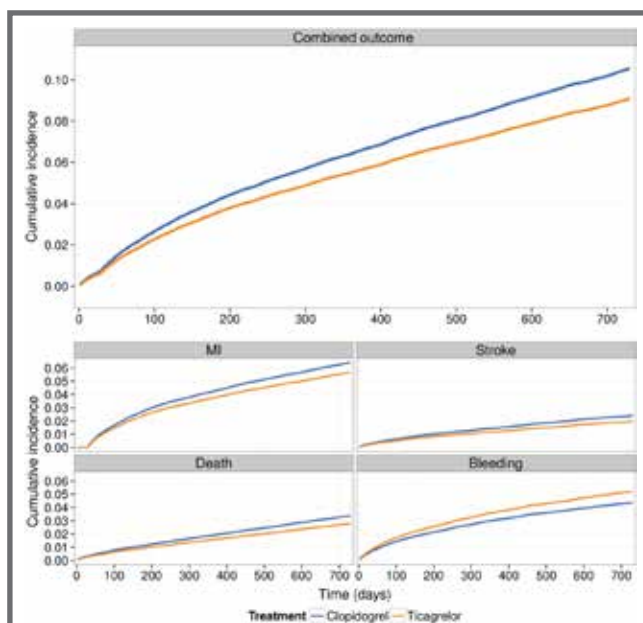


Figure 3. Incidence for the primary combined outcome of death, myocardial infarction, or stroke in 45 073 ACS patients from the SWEDEHEART registry. Bottom panels show the individual components of the primary outcome, as well as the primary bleeding outcome of hospitalization with bleeding (bottom right). Treatment with clopidogrel is shown in blue and ticagrelor in yellow. Reproduced with permission from Sahlen *et al.*¹⁷

Sahlén A, *et al.* Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2016; 37 (44): 3335–3342. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284.

Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

thermore, a drug–drug interaction between morphine and oral P2Y₁₂ receptor inhibitors, when administered together, has been suggested.^{14,15} In a randomized double-blind trial, Kubica *et al.*¹⁶ investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor when administered with or without intravenous morphine in ACS patients. In 70 randomized patients, morphine lowered the total exposure to ticagrelor and its active metabolite by 36% (AUC (0–12): 6307 vs. 9791 ng h/mL; $P = 0.003$), and 37%, respectively (AUC(0–12): 1503 vs. 2388 ng h/mL; $P = 0.008$). Despite this impressive interaction, the clinical significance remains to be determined.

Concurrently, an analysis of 45 073 ACS patients from the SWEDEHEART registry¹⁷ compared the outcomes of those treated with ticagrelor vs. those receiving clopidogrel. After 2 years, treatment with ticagrelor was associated with a lower rate of death (5.8% vs. 12.9%, adjusted hazard ratio [HR] 0.83 [0.75–0.92]) and a lower rate of MI (6.1 vs. 10.8%, adjusted HR 0.89 [0.78–1.01]) compared to clopidogrel (Figure 3). These real-world findings were consistent with previous randomized trial results.¹⁸

In STEMI patients undergoing primary PCI delayed antiplatelet effects of oral P2Y₁₂ inhibitors, including

prasugrel, have been observed. Rollini *et al.*¹⁹ investigated the bioavailability of crushed prasugrel tablets vs. whole prasugrel tablets. The study showed that compared with whole tablets, crushed prasugrel led to reduced P2Y₁₂ reaction units by 30 min post-loading dose, which persisted at 1, 2, and 4 h post-loading dose. Thus, in STEMI patients undergoing primary PCI, crushed prasugrel leads to faster drug absorption, and consequently, more prompt and potent antiplatelet effects compared with whole tablet ingestion. Whether this observation may be associated with clinical endpoints (e.g. acute stent thrombosis) needs to be determined in larger cohorts.

Optimal dual antiplatelet treatment duration

The optimal duration of DAPT after PCI in the setting of ACS is continuously debated as patients considered at high risk of bleeding may benefit from a shortened DAPT duration. In contrast, subsequent ischemic events in stable post ACS patients may be reduced by prolonged DAPT beyond 1 year, as was suggested in a meta-analysis.²⁰ However, major bleeding occurs significantly more often under prolonged DAPT.

In a randomized trial, a Biolimus-A9 drug coated stent (DCS) has shown better outcomes with only one month DAPT compared to a bare metal stent (BMS) in patients at high-bleeding risk.²¹ A sub-study focusing on patients with ACS²² was consistent with the overall findings. At 12-month follow-up, treatment with the DCS in ACS patients was more effective (clinically driven target-lesion revascularization 3.9% vs. 9.0%, $P = 0.009$) and safer (cumulative incidence of cardiac death, MI, or definite or probable stent thrombosis 9.3% vs. 18.5%, $P = 0.001$), than the BMS despite one month DAPT in both groups (Figure 4). As the DCS exhibited a better safety and efficacy profile than BMS, the use of BMS has to be questioned for the treatment of coronary artery stenosis. However, the lower cost of the BMS is a favourable argument in an environment with limited resources.

Bivalirudin

In primary PCI for ST-segment elevation MI (STEMI), the HORIZONS trial²³ had previously shown a mortality benefit for bivalirudin over heparin with glycoprotein inhibitors (GPI). Subsequent trials^{24–27} comparing bivalirudin with other anti-thrombotic strategies rendered divergent results. Now a real-world analysis of 61 136 patients from the UK national PCI registry²⁸ from 2008 to 2012 showed no significant difference in short- or medium-term mortality between STEMI patients treated with bivalirudin vs. heparin and GPI at primary PCI. Larger randomized trials will be needed to settle the role of bivalirudin vs. heparin in primary PCI.

Beta-blockade

The impact of intravenous beta-blockers before primary PCI on clinical outcomes and infarct size is not well established. A post hoc analysis from the METOCARD-

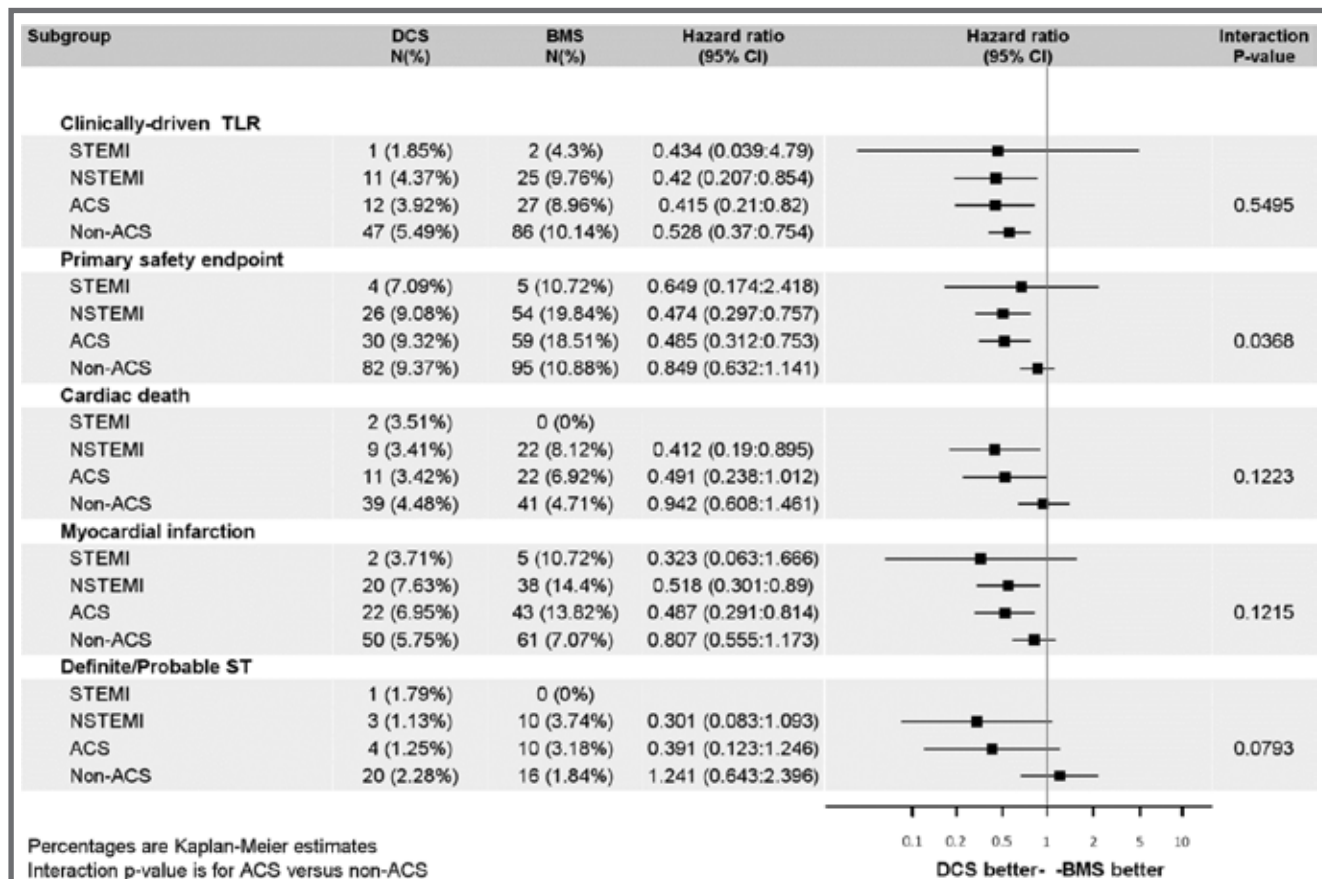


Figure 4. In a randomized trial a Biolimus-A9 drug coated stent showed better outcomes with only 1-month dual antiplatelet therapy compared to a bare metal stent, in patients at high-bleeding risk. This sub-study focusing on patients with ACS was consistent with the overall findings. The benefit of the drug coated stent over the bare metal stent was consistent across various sub-groups. ACS, acute coronary syndrome; BMS, bare metal stent; DCS, drug coated stent; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; ST, stent thrombosis; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TLR, target lesion revascularization. Reproduced with permission from Naber *et al.*²²

Naber CK, et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a *Leaders Free ACS* sub-study. *Eur Heart J* 2017; 38 (13): 961-969. doi: 10.1093/eurheartj/ehw203.

Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

CNIC trial²⁹ suggested that the sooner metoprolol is administered in the course of an STEMI, the smaller the infarct size. However, the Early-BAMI trial³⁰ did not show any difference between STEMI patients randomized to early intravenous metoprolol or placebo. In this study, metoprolol reduced the incidence of malignant arrhythmias in the acute phase but was not associated with a reduction in the infarct size (peak and area under the creatine kinase curve).

Lipid lowering agents

Pharmacotherapy that reduces low-density lipoprotein cholesterol has consistently shown benefit for CV endpoints in patients with coronary artery disease. In an analysis of the IMPROVE-IT trial, the addition of ezetimibe to simvastatin not only reduced the rate of first primary endpoint but also reduced the rate of subsequent adverse CV endpoints in ACS patients.³¹ Meanwhile a new class of agents—proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, which are approved for the treatment of familial hypercholesterolemia, are under investigation in ACS patients (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01663402).

Fibrinolysis in non-PCI capable hospitals

The preferred reperfusion strategy for ACS patients presenting with STEMI is primary PCI. However, systemic fibrinolysis is still applied in STEMI patients in non-PCI capable hospitals if transfer for primary PCI would lead to unacceptable reperfusion delays. In a prospective multicentre STEMI registry, Carrillo *et al.*³² compared the effect of in situ fibrinolysis vs. PCI transfer on 30-day mortality in a real-life consecutive cohort of 2470 STEMI patients. The study showed that patients in the transfer group whose first medical contact (FMC) to device (PCI) time was achieved within 140 min were associated with significantly lower mortality (2.0% for FMC-device < 99 min, and 4.6% for FMC-device 99–140 min; $P = 0.01$ and $P = 0.03$, respectively vs. fibrinolysis). In multivariable logistic regression analysis, reperfusion with fibrinolysis was an independent 30-day mortality predictive factor (OR: 1.91, 95% CI: 1.01–3.50; $P = 0.04$). These results suggest, that transfer to a PCI-capable hospital should be recommended, if FMC-device delay is less than 140 min.

Revascularization strategies in ACS

A third to half of ACS patients present with multi-vessel disease. The best treatment strategy and the optimal timing for non-culprit lesion PCI in ACS is a matter of debate. In the SMILE trial,³³ 584 patients with non ST elevation MI with multi-vessel disease were randomized to single-stage complete revascularisation vs. multi-stage complete revascularization during the same hospitalization. No significant difference in the one-year incidence of cardiac death (3.41% vs. 5.32% respectively, $P = 0.27$) and MI (2.65% vs. 3.8% respectively, $P = 0.46$) was found between groups, although target vessel revascularisation was higher in the multi-stage group (8.33% vs. 15.2%, $P = 0.01$). However, there was no overall survival benefit of single- vs. multi-staged complete revascularisation.

If the culprit lesion of an ACS is located in an unprotected left main coronary artery (ULMCA), the optimal revascularization strategy is a matter of debate. In the DELTA all-comer, multinational registry³⁴ the long-term outcomes of ACS patients with ULMCA treated with coronary artery bypass grafting (CABG) or PCI was investigated. In 379 ACS patients, no significant differences emerged for the composite endpoint of all-cause death, AMI, and cerebrovascular accident. As patients in this study received first-generation drug eluting stents a lower rate of target vessel revascularisation may be expected with newer-generation stents.

Treatment of the elderly

Schoenenberger *et al.*³⁵ analysed the use of guideline-recommended therapies and in-hospital outcomes of 13 662 ACS patients ≥ 70 years enrolled in the prospective Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS) cohort according to 4-year periods (2001–2004, 2005–2008, and 2009–2012). Between first and last 4-year period, PCI use increased as well as use of guideline recommended drugs. At the same time, in-hospital mortality of the overall population decreased from 11.6% in the first to 10.0% in the last 4-year period, and in-hospital major adverse cardiac and cerebrovascular events from 14.4 to 11.3%. This study indicates that increasing use of guideline-recommended therapies is appropriate in the elderly. It remains to establish whether this notion is also valid for octogenarians.

One aspect in the very elderly population was investigated by Tegn *et al.*³⁶ They studied whether patients aged 80 years or older presenting with an ACS without ST-segment elevation would benefit from an early invasive strategy compared to an initially conservative management. During a median follow-up of 1.53 years, the primary outcome, a composite of MI, need for urgent revascularization, stroke, and death, occurred in 93 (40.6%) of 229 patients assigned to the invasive group and 140 (61.4%) of 228 patients assigned to the conservative group (HR 0.53 [95% CI 0.41–0.69], $P = 0.0001$). The two strategies did not differ in terms of bleeding complications. In conclusion, in line with the ESC Guidelines,³⁷ an invasive strategy in patients aged 80 years or older presenting with non-ST segment elevation MI was superior to a conservative strategy.

Left ventricular assist device

Patients who present with acute heart failure or cardiogenic shock refractory to reperfusion and medication may require mechanical circulatory support. In the INTERMACS registry patients who received a durable ventricular assist device (VAD) in the setting of an ACS were compared to those who received a VAD for non-ACS indications.³⁸ In an unadjusted analysis the ACS group had higher early phase hazard (HR: 1.24; $P = 0.04$) but reduced late-phase hazard of death (HR: 0.57; $P = 0.04$) than the non-ACS group. Despite being more critically ill before VAD implantation, ACS patients had similar outcomes compared to non-ACS patients. Therefore, VAD implantation is a valuable strategy in ACS patients with cardiogenic shock or heart failure refractory to medical therapy.

Outcomes in specific patient populations

Women

An interesting scientific statement from the American Heart Association on ACS in women³⁹ summarizes the main differences between men and women in this setting. In particular, it is highlighted that regardless of age, within a year of a first AMI, more women than men die; within 5 years of a first AMI, more women than men die, have heart failure, or suffer from a stroke, although the higher mortality for women compared with men is explained partially by differences in risk factors, clinical presentation, and treatment. Indeed, the prevalence of diabetes mellitus, heart failure, hypertension, depression, and renal dysfunction is higher in women compared with men. Compared with men, women more commonly present with NSTEMI and non-obstructive coronary artery disease. Women are also more likely to have unusual pathophysiological mechanisms of ACS such as spontaneous coronary artery dissection or coronary artery spasm.

Smokers

Symons *et al.*⁴⁰ assessed the effect of smoking in 471 STEMI patients by cardiac magnetic resonance. Smoking was associated with intramyocardial haemorrhage (IMH) at baseline even after correction for other factors associated with ischemia-reperfusion injury. Unexpectedly, smoking was an independent protective predictor against adverse left ventricular remodelling consistent with the 'smoker's paradox', although the presence of IMH at baseline abolished this paradoxical, beneficial effects of smoking. It remains to establish what mediates these intriguing protective effects of smoking in STEMI in order to identify new therapeutic targets.

Rheumatoid arthritis

Despite a wealth of studies describing an increased incidence of ACS in rheumatoid arthritis (RA), considerably less is known about the clinical characteristics and their association with short-term outcome of such ACS. Mantel *et al.*⁴¹ compared the clinical presentation of in-

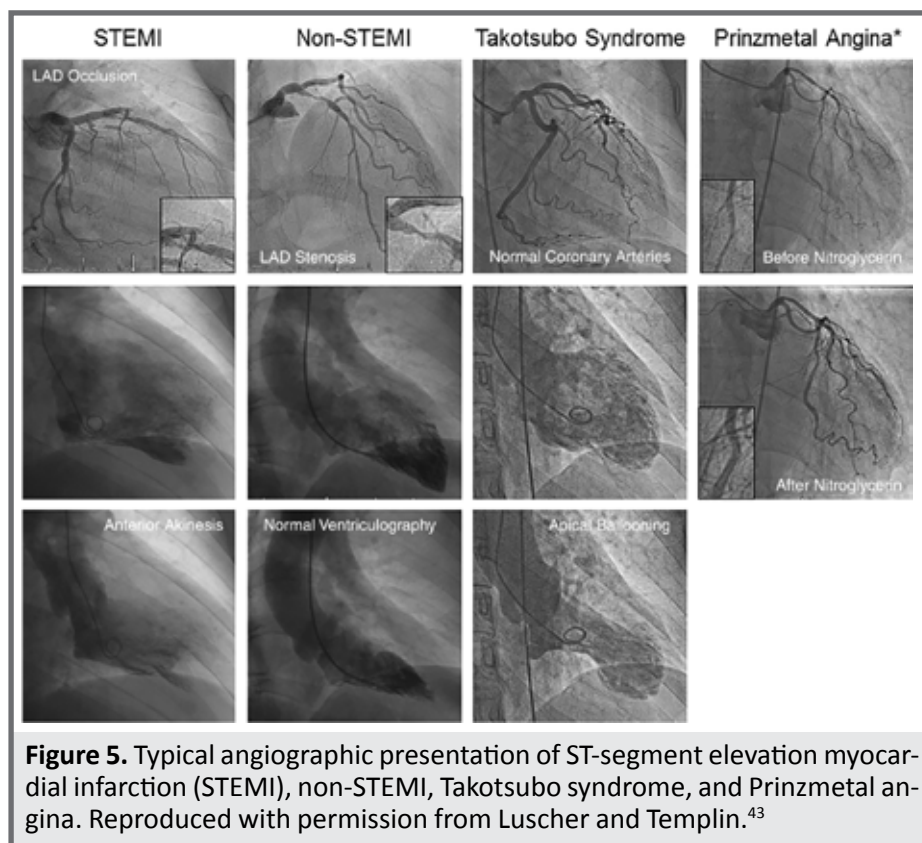


Figure 5. Typical angiographic presentation of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-STEMI, Takotsubo syndrome, and Prinzmetal angina. Reproduced with permission from Luscher and Templin.⁴³

Lüscher TF, et al. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards a new definition. *Eur Heart J* 2016; 37 (37): 2816-2820. doi: 10.1093/eurheartj/ehw057. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

cident ACS in a cohort of 1135 subjects with prevalent RA and in a cohort of 3184 matched general population comparators. RA subjects more frequently presented with SCD, STEMI, had higher levels of hsTn and higher frequencies of in-hospital complications compared with the general population comparators. Furthermore, the short-term mortality was higher among RA-associated ACS. The higher risk of RA-associated ACS is consistent with the important role of inflammation in the pathogenesis of ACS and should stimulate further research for the identification of personalized forms of treatment.

Vasospastic angina

Ahn *et al.*⁴² compared the outcomes of 188 patients with vasospastic angina and aborted SCD and 1 844 patients with vasospastic angina without aborted SCD enrolled from 13 heart centres in South Korea. The former had a much higher risk of death than the latter. Predictors of SCD included age, hyperlipidaemia, family history of SCD, multi-vessel spasm, and left anterior descending artery spasm. It remains to establish which mechanisms make the myocardium more susceptible to malignant arrhythmias in these patients.

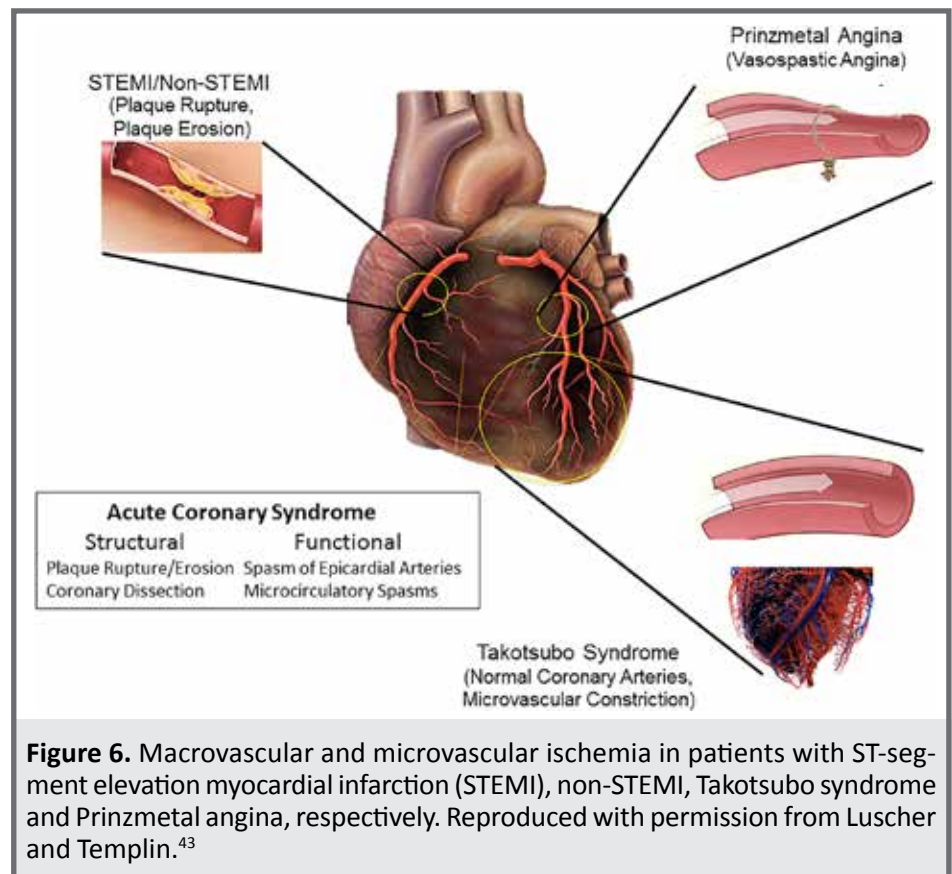
Takotsubo syndrome

Finally, an emerging notion is that ACS are not only caused by epicardial anatomic or functional alterations but also by coronary microvascular dysfunction (*Figure*

5). This seems to be the case, in particular for takotsubo cardiomyopathy (TTC)⁴³ (*Figure 6*). To this regards, one study illustrated that TTC can be triggered by not only negative but also positive life events.⁴⁴ While patient characteristics and also short- and long-term outcomes were similar between groups, the midventricular TTC type was more prevalent among the 'happy hearts' than among the 'broken hearts'. Presumably, despite their distinct nature, happy and sad life events may share similar final common emotional pathways, which can ultimately trigger TTC.

Perspectives

Major progress has been made in the understanding of ACS. In particular, novel data indicate that both basophils and eosinophils may play a pathogenetic role in ACS suggesting new potential therapeutic targets. Further efforts are also needed in the early diagnosis of ACS when it remains undetermined after optimal Tn assessment. The demonstration that GDF-15 predicts both ischemic and bleeding risk is exciting although its role in daily practice remains to be established. With regards to antithrombotic treatment, it remains challenging to tailor DAPT duration according to individual risk. Finally, the worse outcome of patients with RA as compared to those without RA indicates that the former need more aggressive forms of treatment to be defined in future studies.



Lüscher TF, et al. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards a new definition. *Eur Heart J* 2016; 37 (37): 2816-2820. doi: 10.1093/eurheartj/ehw057. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. ACS, acute coronary syndrome; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction; VLST, very late stent thrombosis.

Conflict of interest: F. Crea has received speaker fees from Astra Zeneca and Servier. R.K. Binder has received speakers fees from Astra-Zeneca, is consultant for Biotronik and proctor for Boston Scientific. T.F. Lüscher has received institutional grants from Astra Zeneca, Eli Lilly, Medtronic, Boston Scientific and Biotronic as well as speaker fees from Astra Zeneca and Adjudication Committee fees from Bayer.

References

- Niccoli, G., Calvieri, C., Flego, D., et al. Allergic inflammation is associated with coronary instability and a worse clinical outcome after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002554.
- Taniwaki, M., Radu, MD., Zaugg, S., et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 2016;133:650–660.
- Horckmans, M., Ring, L., Duchene, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J* 2017;38:187–197.
- Shah, AS., Anand, A., Sandoval, Y., et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015;386:2481–2488.
- Pickering, JW., Greenslade, JH., Cullen, L., et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0 hour/1 hour algorithm to rule out and rule in acute myocardial infarction. *Circulation* 2016;134:1532–1541.
- Jaffe, AS., White, HD. Ruling In myocardial injury and ruling out myocardial infarction with the European Society of Cardiology (ESC) 1-hour algorithm. *Circulation* 2016;134:1542–1545.
- Coskunpinar, E., Cakmak, HA., Kalkan, AK., Tiryakioglu, NO., Erturk, M., Ongen, Z. Circulating miR-221-3p as a novel marker for early prediction of acute myocardial infarction. *Gene* 2016;591:90–96.
- Dedic, A., Ten Kate, GJ., Roos, CJ., et al. Prognostic value of coronary computed tomography imaging in patients at high risk without symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2016;117:768–774.
- McNamara, RL., Kennedy, KF., Cohen, DJ., et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:626–635.
- Hess, PL., Wojdyla, DM., Al-Khatib, SM., et al. Sudden cardiac death after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol* 2016;1:73–79.
- Hagstrom, E., James, SK., Bertilsson, M., et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016;37:1325–1333.
- Bhatt, DL., Stone, GW., Mahaffey, KW., et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303–1313.
- Gutierrez, JA., Harrington, RA., Blankenship, JC., et al. The effect of cangrelor and access site on ischaemic and bleeding events: insights from CHAMPION PHOENIX. *Eur Heart J* 2016;37:1122–1130.
- Meine, TJ., Roe, MT., Chen, AY., et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;149:1043–1049.
- Parodi, G., Editor's choice: chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:277–281.
- Kubica, J., Adamski, P., Ostrowska, M., et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016;37:245–252.
- Sahlen, A., Varenhorst, C., Lagerqvist, B., et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2016.
- Wallentin, L., Becker, RC., Budaj, A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

19. Rollini, F., Franchi, F., Hu, J., et al. Crushed Prasugrel tablets in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CRUSH study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1994–2004.
20. Udell, JA., Bonaca, MP., Collet, JP., et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390–399.
21. Urban, P., Meredith, IT., Abizaid, A., et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038–2047.
22. Naber, CK., Urban, P., Ong, PJ., et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw203.
23. Stone, GW., Witzensbichler, B., Guagliumi, G., et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
24. Steg, PG., van 't Hof, A., Hamm, CW., et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207–2217.
25. Han, Y., Guo, J., Zheng, Y., et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1336–1346.
26. Shahzad, A., Kemp, I., Mars, C., et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849–1858.
27. Valgimigli, M., Frigoli, E., Leonardi, S., et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997–1009.
28. Sirker, A., Mamas, M., Robinson, D., et al. Bivalirudin, glycoprotein inhibitor, and heparin use and association with outcomes of primary percutaneous coronary intervention in the United Kingdom. *Eur Heart J* 2016;37:1312–1320.
29. Garcia-Ruiz, JM., Fernandez-Jimenez, R., Garcia-Alvarez, A., et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2093–2104.
30. Roolvink, V., Ibanez, B., Ottervanger, JP., et al. B. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705–2715.
31. Murphy, SA., Cannon, CP., Blazing, MA., et al. Braunwald, E., Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353–361.
32. Carrillo, X., Fernandez-Nofrerias, E., Rodriguez-Leor, O., et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J* 2016;37:1034–1040.
33. Sardella, G., Lucisano, L., Garbo, R., et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients. The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:264–272.
34. Pyxaras, SA., Hunziker, L., Chieffo, A., Meliga, E., Latib, A., Park, SJ., Onuma, Y., Capranzano, P., Valgimigli, M., Narbute, I., Makkar, RR., Palacios, IF., Kim, YH., Buszman, PP., Chakravarty, T., Sheiban, I., Mehran, R., Margey, R., Agnihotri, A., Marra, S., Capodanno, D., Leon, MB., Moses, JW., Fajadet, J., Lefevre, T., Morice, MC., Erglis, A., Tamburino, C., Alfieri, O., Serruys, PW., Colombo, A., Naber, CK., Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome from the DELTA registry: a multicentre registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *EuroIntervention* 2016;12:e623–e631.
35. Schoenenberger, AW., Radovanovic, D., Windecker, S., et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:1304–1311.
36. Tegn, N., Abdelnoor, M., Aaberge, L., et al. After Eighty study i. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057–1065.
37. Roffi, M., Patrono, C., Collet, JP., et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent STSEotESoC. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without Persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
38. Acharya, D., Loyaga-Rendon, RY., Pamboukian, SV., et al. Ventricular assist device in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1871–1880.
39. Mehta, LS., Beckie, TM., DeVon, HA., et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in W, Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology CoE, Prevention CoC, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916–947.
40. Symons, R., Masci, PG., Francone, M., et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. *Eur Heart J* 2016;37:2756–2764.
41. Mantel, A., Holmqvist, M., Jernberg, T., Wallberg-Jonsson, S., Askling, J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J* 2015;36:3413–3422.
42. Ahn, JM., Lee, KH., Yoo, SY., et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:137–145.
43. Luscher, TF., Templin, C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *Eur Heart J* 2016;37:2816–2820.
44. Ghadri, JR., Sarcon, A., Diekmann, J., et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823–2829.

Relationship between age and clinical and laboratory features at admission in patients with pulmonary embolism

Boris Džudović¹, Bojana Subotić¹, Danijela Vraneš¹, Milica Stavrić², Vesna Subota², Milica Mirić³, Jovan Matijašević³, Sonja Šalinger⁴, Slobodan Obradović¹

¹Clinic of Emergency Internal Medicine, School of Medicine, University of Defence, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia, ²Institute for Medical Biochemistry, School of Medicine, University of Defence, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia, ³Institute of Pulmonary Medicine, Sremska Kamenica, Vojvodina, Serbia, ⁴Clinic of Cardiology, Clinical Center Nis, School of Medicine, University Nis, Serbia

Abstract

Objective. The relation between age and clinical presentation of pulmonary embolism (PE) is not investigated in details.

Methods. One hundred and seventy two consecutive patients with PE treated in the period of five years in the single center were enrolled in this study. According to age, patients were divided into tertiles, I ≤ 54 years, II 54-70 years and III > 70 years. Patients' characteristics, Wells score, risk distribution, basic symptoms, ECG signs, laboratory markers at admission and six-month outcome were compared between tertiles of age.

Results. Patients in the third tertile were more often women, and had suffered more from common comorbidities. In the first tertile males and smokers predominated; patients had lower BMI and more frequently positive family history for venous thromboembolism. In the third tertile of age fewer patients were presented as a high probability Wells score and more patients could be classified as high-risk patients. Among ECG signs in the multivariant analysis only atrial fibrillation were significantly associated with advance age. Admission glycaemia, brain natriuretic peptide and d-dimers significantly increased and arterial oxygen pressure decreased across the tertiles no matter the presence of comorbidities which may have strong influence. The overall six-month mortality and major bleeding were not significantly different across the tertiles in whole group, but if we excluded patients with malignant disease, mortality rate was highest in the third tertile of age.

Conclusion. In patients with PE there are several important differences in clinical presentation of PE which may have important influence on diagnostic procedures, therapy and outcome.

Key Words age, electrocardiography, pulmonary embolism, symptoms

Introduction

Age is one of the most important features of patients which modulate etiology, clinical characteristics, symptoms, laboratory markers and outcome of almost every disease. In patients with pulmonary embolism the influence of age could be even more pronounced. Hereditary thrombophilias, pregnancy, puerperium, oral contraceptives and trauma are the most often causes of pulmonary embolism in younger patients, however, malignancy, surgery, neurologic diseases and immobilization are the leading causes of the disease in elderly 1-5. Since clinical picture of pulmonary embolism very much depends on the cardiorespiratory status it is very likely that symptoms and signs of disease are quite different in elderly compared to younger patients⁴. The differences in the clinical presen-

tation of PE in elderly may aggravate and deceive the diagnostic algorithm and make several procedures less sensitive and specific. Chronic diseases add very much to the severity and worsen outcome of PE in older patients. Several comorbidities also may have very strong influence to the susceptibility of bleeding, like previous stroke, ulcer disease and chronic renal failure which are very common in elderly patients^{4,6,7}. Usage of aspirin, other antiplatelet drugs, non-steroid anti-inflammatory drugs and so many others are extremely frequent in older patients and can influence the decision of therapy and risk of bleeding in patients with PE^{8,9}.

We investigated the relationship between age and other clinical and laboratory features of pulmonary embolism at admission. We also examined the possible influence of age on six months mortality and bleeding events in patients with acute pulmonary embolism.

Table 1. Patient characteristics and treatment according to tertiles of age at admission.

Characteristics	All N=172	≤ 54 y N=58	>54 y and <70 y N=56	> 70 y N=58	P
Female – n, %	88, 51.2	19, 32.8	29, 51.8	40, 69.0	<0.001
Spontaneous – n, %	83, 48.3	28, 48.3	22, 39.3	33, 56.9	0.170
Risk factors for PE					
BMI – mean ± SD kg/m ²	27.6±4.4	26.3±3.8	28.6±5.1	28.0±3.9	0.010
Obesity – BMI>30 kg/m ² – n, %	39, 24.1	11, 19.0	17, 30.4	14, 24.1	0.367
Active smoking – n, %	33, 20.9	23, 39.7	9, 16.1	1, 1.7	<0.001
Major surgery in past 6 months – n, %	46, 26.7	13, 22.4	19, 33.9	14, 24.1	0.328
Major surgery in past 3 weeks – n, %	22, 12.8	8, 13.8	6, 10.7	8, 13.8	0.852
Signs of DVT – n, %	98, 57.0	35, 60.3	37, 66.1	25, 44.8	0.059
Malignancy – n, %	24, 14.0	6, 10.3	11, 19.6	7, 12.1	0.315
Positive familial anamnesis to DVT/PE – n, %	20, 11.6	13, 22.4	4, 7.1	3, 5.2	0.007
Comorbidities					
Chronic heart failure or chronic obstructive pulmonary disease – n, %	33, 19.2	7, 12.1	7, 12.5	19, 32.8	0.006
Diabetes type 2 – n, %	22, 12.8	3, 5.2	7, 12.5	12, 20.7	0.044
Coronary disease – n, %	19, 11.0	2, 3.4	4, 7.1	13, 22.4	0.003
Previous stroke – n, %	9, 5.2	1, 1.7	2, 3.6	7, 12.1	0.040
Previous major bleeding – n, %	22, 12.8	11, 19.0	5, 8.9	6, 10.3	0.218
Heart rate – mean±SD	102±22	99±22	102±23	105±21	0.334
Systolic arterial blood pressure – mmHg mean±SD	120±28	122±23	122±24	116±34	0.413
Wells score					
<5	85, 52.5	32, 55.2	21, 37.5	38, 65.5	0.010
≥5	77, 47.5	26, 44.8	35, 62.5	20, 34.5	
sPESI – n, %					
0	56, 31.4	28, 48.3	19, 33.9	7, 12.1	<0.001
1-2	82, 47.7	26, 44.8	29, 51.8	27, 46.6	
≥ 3	36, 20.9	4, 6.9	8, 14.3	24, 41.4	
Risk score – n, %					
Low	56, 32.6	29, 50.0	11, 19.6	16, 27.6	<0.001
Intermediate	90, 52.3	24, 41.4	39, 69.6	27, 46.6	
High	26, 15.1	5, 8.6	6, 10.7	15, 25.9	
Thrombolytic therapy	100, 58.1	28, 48.3	34, 60.7	34, 58.6	0.356
Oral anticoagulant therapy					
Vitamin K antagonists	63, 36.6	23, 36.5	20, 41.7	20, 39.2	0.956
Direct oral anticoagulants	91, 52.9	32, 58.2	28, 58.3	31, 60.8	

Methods

One hundred and seventy two consecutive patients diagnosed and treated for PE in the period from January 2010 to November 2015 in the Clinic of Emergency Internal Medicine at Military Medical Academy in Belgrade are enrolled in the study. All patients had confirmed PE at multidetector computed pulmonary angiography. Cohort of patients is split into three groups according to tertiles of age. The first tertile is presented with patients at 54 years old or younger, the second tertile is between 54 and 69 years old and the third tertile represents patients who are 70 years old or older. The main characteristics of patients were registered at admission including gender, possible cause of PE, risk factors (body mass index, active smoking, symptomatic deep vein thrombosis, positive family history of venous thromboembolism, presence of malignant disease and recent surgery) and comorbidities (the presence or the positive history of chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, coronary disease, stroke and major non traumatic bleeding events). According to European Society of Cardiology guidelines patients were classified into 3 risk groups (low-risk – normotensive patients without signs of right ventricle dysfunction, inter-

mediate-risk – normotensive patients with signs of right ventricle dysfunction and high-risk – hypotensive patients due to PE)¹⁰. According to Well's score patients were belonged to low-probability PE group (Wells < 5) and high probability group (Well' score ≥ 5)¹¹. Simplified Pulmonary Embolism Score Index were calculated with admission parameters and patients were also divided into 3 groups (low risk – sPESI 0, intermediate –1-2 and high risk with sPESI 3 and more)¹². The presence of the most characteristic symptoms of PTE was noted at admission (acute dyspnea, chest pain, syncope, hemoptysis, fever). The typical ECG signs were also verified at admission ECG recording (S1Q3T3 sign, complete or incomplete right bundle branch block, negative T waves in precordial leads, S wave in aVL and atrial fibrillation or flutter).

Laboratory markers

Admission glycaemia was determined from the venous blood sample collected at admission and it was measured immediately by using commercial Dimension clinical chemistry system.

D-dimer was measured from the venous sample taken into the citrated tubes at admission (DADE Behring BCS XP).

Table 2. Symptoms at presentation and ECG signs in PE patients according to tertiles of age.

Symptoms and ECG signs	≤ 54 y N=58	>54 and ≤70 N=56	>70 N=58	p	OR (96%CI) III vs I tertile	Adjusted ¹ OR (95%CI) III vs I tertile
Symptoms – n, %						
Dispnea	50, 86.2	50, 89.3	54, 93.1	0.478	2.16 (0.61-7.61)	1.39 (0.37-5.22)
Haemoptysis	9, 15.5	6, 10.7	3, 5.2	0.190	0.30 (0.08-1.16)	0.35 (0.08-1.52)
Syncope	3, 5.2	12, 21.4	11, 19.0	0.032	4.29 (1.13-16.30)	2.47 (0.59-10.29)
Chest pain	26, 44.8	21, 37.5	10, 17.2	0.005	0.26 (0.11-0.60)	0.40 (0.15-1.07)
Febrile state	22, 37.9	12, 21.4	11, 19.0	0.042	0.38 (0.16-0.89)	0.51 (0.19-1.33)
Severe pneumonia	19, 32.8	7, 12.5	2, 3.4	<0.001	0.07 (0.02-0.33)	0.05 (0.01-0.31)
ECG signs – n, %						
S1Q3T3 pattern on admission	11, 19.0	18, 32.1	17, 29.3	0.244	1.72 (0.74-4.21)	1.27 (0.46-3.51)
RBBB on admission	9, 15.5	15, 28.8	18, 31.0	0.133	2.45 (0.99-6.04)	1.23 (0.42-3.61)
T wave inversion on admission	18, 31.0	28, 50.0	33, 56.9	0.015	2.93 (1.37-6.28)	2.07 (0.83-5.14)
S pattern in AVL on admission	27, 46.6	30, 53.6	27, 46.6	0.689	1.00 (0.48-2.07)	0.65 (0.25-1.66)
Atrial fibrillation	1, 1.7	7, 12.5	19, 32.8	<0.001	27.77 (3.57-216.08)	21.93 (2.58-186.37)

¹Adjusted to gender, the presence of chronic heart failure or chronic obstructive disease and risk score.

Partial oxygen pressure was determined from the arterial heparinized blood sample using commercial cartridges (Instrumental Laboratory, GEM Premier 3000).

B-type natriuretic peptide was determined in plasma samples at the first morning after hospitalization on commercial ADVIA Centaur analyzer (Siemens Medical Solutions, Fernwald, Germany) using direct chemiluminescence immunoassay.

Follow-up and survival analysis

Patients were scheduled for visits after one and 6 months. Kaplan Meyer analysis and log rank test were used for the comparison of 6-months mortality. Major bleeding was defined as International Society of Thrombosis and Hemostasis definition.

Statistics

Patient characteristics, symptoms and ECG signs were presented as numbers and frequencies and age as mean ± SD. Since the values of admission glycaemia, oxygen arterial pressure, BNP and D-dimer hadn't normal distribution comparison between tertiles of age was estimated with Mann-Whitney test. Univariate binary logistic regression and binary regression adjusted to the strongest confounding factors (gender, the presence of chronic obstructive pulmonary and chronic heart failure and the European risk score) was used to determine odds ratio between third and first tertile of age for various symptoms and ECG signs at presentation. The blood concentrations of admission d-dimer, glycaemia and arterial oxygen partial pressure, and brain natriuretic peptide (BNP) and C-reactive protein (CRP) at the first hospitalization day in the whole group and in the subgroups of patients in whom the most important confounding characteristics were excluded, were compared across the tertiles of age with Kruskal-Wallis test. Kaplan-Meyer analysis and log-rank test was used to compare 6-months mortality and major bleeding in all patient cohort and in cohort of patients without patients with malignant disease. P value less than 0.05 was considered significant.

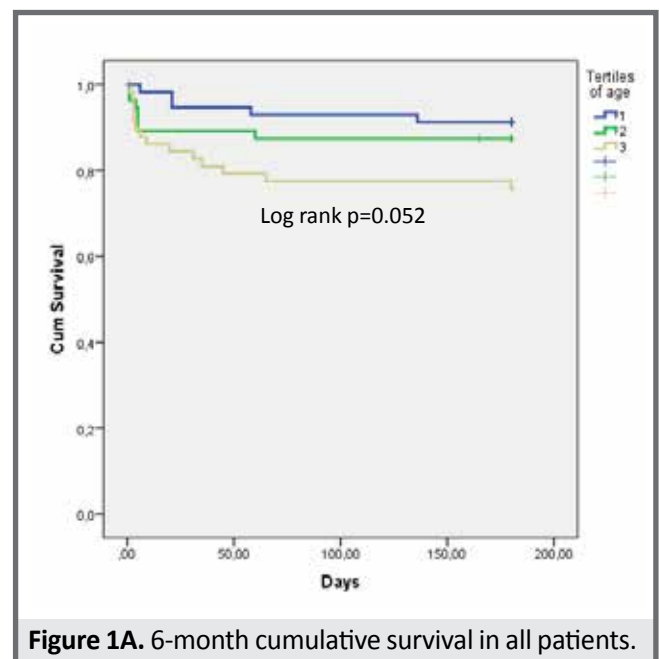


Figure 1A. 6-month cumulative survival in all patients.

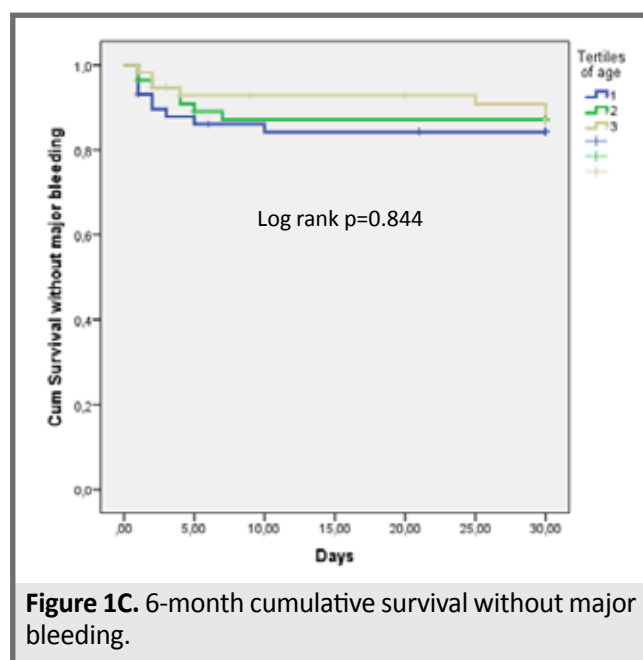
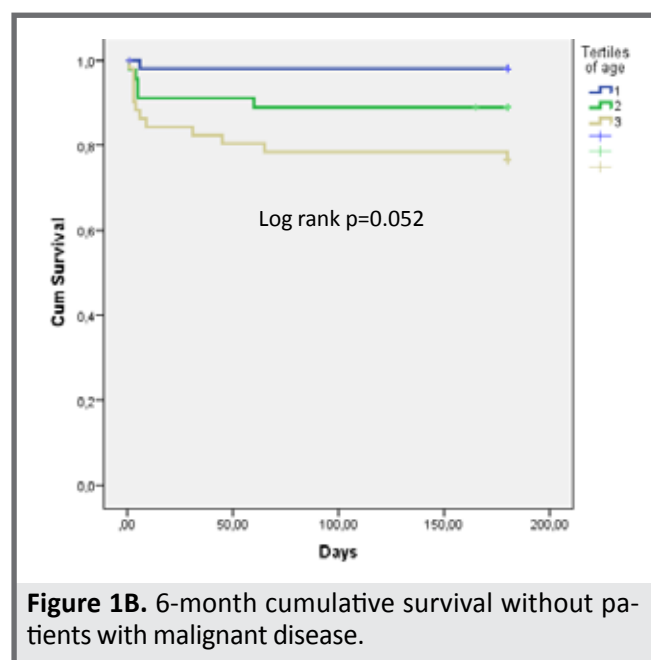
Results

Patient characteristics are presented in table 1. The distribution of genders is asymmetric across the tertiles of age. Men predominate in the first tertile and women in the third. Similar number of patients has spontaneous or provoked PE. Younger patients were more often active smokers, they had lower BMI, and more often presented with symptoms of deep vein thrombosis and had positive family history of vein thrombosis. All comorbidities were more frequently presented in the third tertiles of patients. Patients in the first tertile had higher proportion of high probability Well's score than the patients in the third tertile. Finally, older patients were more often presented with higher sPESI and with high risk features at admission. There was no significant difference between the thrombolytic and oral anticoagulant treatment through the age tertiles.

The main symptoms were also differently distributed across age (table 2). Younger patients had more often chest pain and pneumonia and older patients had syn-

Table 3. Frequently used biomarkers at presentation according to tertiles of age.

Biomarkers	≤ 54 y N=58	>54 and ≤70 N=56	>70 N=58	P
Admission D-dimer (mg/L)				
All patients	5.77 (2.20-12.92)	9.35 (3.73-20.69)	11.27 (6.55-22.10)	0.007
Without patients with cancer	5.10 (2.29-12.40)	8.71 (3.15-17.00)	10.90 (6.69-22.00)	0.025
First day BNP (pg/ml)				
All patients	56.20 (15.00-128.07)	119.75 (52.25-228.25)	341.00 (138.05-677.41)	<0.001
Without patients with CHF	53.70 (13.50-112.00)	119.75 (52.25-223.27)	221.00 (112.00-484.00)	<0.001
Without patients with stage IV and V CKF	56.00 (15.00-125.05)	119.75 (46.75-234.75)	267.60 (109.50-609.00)	<0.001
Admission arterial pO ₂ (mmHg)				
All patients	77.50 (63.50-85.00)	65.00 (55.00-80.00)	54.00 (48.50-79.50)	0.001
Without patients with CHF or COPD	77.00 (66.50-80.00)	66.50 (55.25-80.75)	66.50 (49.00-80.50)	0.026
Admission glycaemia (mmol/L)				
All patients	6.00 (5.37-7.12)	7.25 (6.20-9.50)	8.70 (6.97-11.12)	<0.001
Without patients with diabetes	5.80 (5.30-7.10)	7.20 (6.10-9.15)	8.05 (6.52-10.25)	<0.001
First day CRP (mg/L)				
All patients	44.80 (19.29-74.25)	63.15 (27.55-129.75)	59.00 (22.31-127.00)	0.151
Without patients with pneumonia	37.20 (16.50-58.00)	60.00 (24.00-124.00)	59.00 (21.60-125.00)	0.045



cope attack. However, when the odds ratio between III and I tertile is adjusted to gender, only the presence of pneumonia in younger patients remain significantly different. Among ECG signs, negative T waves and atrial fibrillation were presented more frequently in older patients. Gender did not influence on ECG signs across the age tertiles.

Some important laboratory admission parameters were significantly different crosswise the tertiles of age. There were gradual decrease of arterial partial oxygen pressure (figure 1) and also gradual increase of the concentration of blood admission glycaemia (figure 2), BNP (figure 3) and D-dimer (figure 4) at every tertile of age.

When we analyzed Kaplan Meyer curves (figure 5A) of 6-month survival in there were no significant difference across the tertiles of age. The frequency of major bleeding episodes was similar in all three tertiles of age (figure 5B).

The causes of death are presented in table 3. Only one patient in the first tertile of age died from pulmo-

nary embolism and one died from fatal bleeding. The majority of patients who died in the first tertile died from other causes. On the other side, the proportion of patients who died from PE increase with tertiles of age and equal number of patients died from PE and other causes (both 9.3%) in this tertile.

Discussion

This study has found a lot of differences between patient characteristics, clinical and ECG presentations of PE, as well as in laboratory findings at admission across the tertiles of age. In our study we found asymmetry in gender distribution through the tertiles of age, with the majority of women in the third tertile and majority of men in the first tertile. This finding was also presented by several authors and very probably is caused by the different risk factors in various age population for pulmonary embolism between genders, especially the higher prevalence of obesity in females in elderly^{13,14}. Although

younger patients had lower BMI, we found equal proportion of obese patients in all three tertiles of age. Symptomatic deep vein thrombosis was accompanied to PE frequently in younger patients. The similar result was described by Sakuma et al in Japanese cohort of deep vein thrombosis and pulmonary embolism patients¹⁵. This fact describes difficulties in the diagnosis of PE in older patients with less frequently appearance of deep vein thrombosis symptoms in this population of patients. It was expected that younger patients had stronger influence of heritability which was confirmed by higher percentage of positive family history in younger patients in our study¹⁶. Several important comorbidities are more common in older patients¹⁷. We have found higher frequency of diabetes type 2, coronary disease and history of stroke in the third tertile of our PE cohort.

Wells rule is simple diagnostic score which is recommended for the initial evaluation of patients with suspected PE (ESC Guidelines 2014)^{10,11}. In our study group of diagnosed PE patients this score has shown that lower proportion of patients in the third tertile of age had high probability score. It seems that Wells score has not the same predictive value for the diagnosis of PE in elderly patients¹⁸. Since patients with advance age have decrease cardiopulmonary reserve it is expected that they are presented with high-risk features. Several recently published papers, as our present study, have shown that older age are associated with severe PE clinical picture at presentation^{13,19}.

Presenting symptoms of PE was also partly different between older and younger patients in our study. Like some other authors we found less frequently chest pain and more frequently syncope in older patients^{20,21}.

We have chosen four admission laboratory parameters to compare between tertiles of age. Several biochemical markers are used as surrogates to main pathophysiology processes in PE, partial pressure of oxygen is surrogate for respiratory-cardiovascular function, admission glycaemia for stress reaction, BNP for heart failure and finely D-dimer is an important bio-chemical marker of intravascular thrombosis and well established marker of the disease (ESC 2014) and probably weak prognostic marker²¹⁻²⁴. We have found that all these markers significantly and gradually increase through the tertiles of age.

Mortality in patients with PE can be caused by the PE itself, but the influence of comorbidities is huge and the overall mortality rate is much higher than the mortality from PE. Bleeding complications can also contribute or even be the main reason to death. Several large registries have shown very different mortality rate from 5.4% to 20.0% during the first 30 days²⁵⁻²⁹. However, the age was one of the most important risk factors for death in PE. In our study 9 (5.5%) patients died from PE, 14 (8.6%) died from various other causes and 2 (1.2%) patients died because of fatal bleeding. Since the fact that patients with PE in our study were admitted to intensive care unit, our cohort of PE patients does not represent the whole population of PE patients, rather more severe cases who need, at least for short period of time, intensive care. PE as a cause of death rises from the first to the third tertile of age in our group. Other causes, (ma-

jority of them were infections, arterial vascular accidents and malignant diseases) were the causes of deaths more frequently than PE, especially in the younger patients. Like in our study, large Danish population based cohort study (30) has shown that more than 50% of patients died from other reasons apart from PE.

Conclusions. There are several important differences in the patient characteristics, symptoms at presentation, ECG signs, and risk scores in patients with PE depending on age.

Conflict of interests: The authors have no conflict of interests to disclose.

References

1. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011;124(9):1012-20.
2. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Reyes NL, Hooper WC, Atrash HK. Correlates of in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism: findings from the 2001-2008 National Hospital Discharge Survey. *PLoS One*. 2012;7(7):e34048.
3. Nauffal D, Ballester M, Reyes RL, Jiménez D, Otero R, Quintavalla R, Monreal M. RIETE Investigators. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1752-60.
4. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, Bounameaux H. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2457-64.
5. Eichinger S, Evers JL, Glasier A. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):471-82.
6. Cefalo P, Weinberg I, Hawkins BM, Hariharan P, Okechukwu I, Parry BA, Chang Y, Rosovsky R, Liu SW, Jaff MR, Kabrhe C. A comparison of patients diagnosed with pulmonary embolism who are ≥ 65 years with patients < 65 years. *Am J Cardiology*. 2015;115(5):681-6.
7. Zhang NF, Zhou YM, Yang XY, Tang CL, Wu H, Zhong NS. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary embolism in different age groups. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010;33(6):436-40.
8. Majeed A, Goldhaber SZ, Kakkar A, Kearon C, Eriksson H, Kreuzer J, Feuring M, Hantel S, Friedman J, Schellong S, Schulman S. Bleeding events with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2015;115(2).
9. Di Nisio M, Agno W, Rutjes AW, Pap AF, Büller HR. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;115(2).
10. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3030-80.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98-107.
12. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115-7.
13. Keller K, Beule J, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Impact of advanced age on the severity of normotensive pulmonary embolism. *Heart Vessels*. 2015 ;30(5):647-56.

14. Obradovic S, Dzudovic B, Rusovic S, Subota V, Obradovic D. Gender related differences in clinical presentation, electrocardiography signs, laboratory markers and outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl* First Online. 2015.
15. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, Ito M, Kobayashi T. Deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J*. 2009;73:305-9.
16. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism as risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):890-900.
17. Castelli R, Bucciarelli P, Porro F, Depetri F, Cugno M. Pulmonary embolism in elderly patients: prognostic impact of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) on short-term mortality. *Thromb Res*. 2014; 134: 326-30.
18. Schouten HJ, Geersing GJ, Oudega R, van Delden JJ, Moons KG, Koek HL. Accuracy of the Wells clinical prediction rule for pulmonary embolism in older ambulatory adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(11):2136-41.
19. Zhang NF, Zhou YM, Yang XY, Tang CL, Wu H, Zhong NS. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary embolism in different age groups. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010;33(6):436-40.
20. Kokturk N, Oguzulgen K, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J*. 2005;69:981-6.
21. Punukollu H, Khan IA, Punikollu G, Gowda RM, Mendoza C, Sacchi TJ. Acute pulmonary embolism in elderly: clinical characteristics and outcome. *Int J Cardiol*. 2005;99:213-6.
22. Scherz N, Labarere J, Aujesku D, Neab M. Elevated admission glucose and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Diabetes Care*. 2012;35:25-31.
23. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Critical Care*. 2008;12(4):R109.
24. Gong X, Duan Z, Yuan Y. Long-term prognosis and related factors towards patients with acute pulmonary embolism. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7906-13.
25. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-51.
26. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism; findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 1;117(13):1711-6.
27. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.
28. Venetz C, Jiménez D, Méan M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 423-428.
29. Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-Year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130:829-36.

Risk factors control in female patients treated with primary percutaneous coronary intervention

Dragana Bačić¹, Jelena Rakočević², Vojislav Giga^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Ivana Paunović¹, Branko Beleslin^{1,3}, Ana Đorđević-Dikić^{1,3}

¹Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ²Institute of Histology and Embryology, University of Belgrade, School of Medicine, Serbia, ³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction. The risk of heart disease in women has been underestimated in the past due to the misperception that females are 'protected' against cardiovascular diseases (CVD). Also, there are some data that risk factors are poorly regulated in female patients after myocardial infarction (MI). The aim of our study was to examine coronary risk factors control in female patients treated with primary percutaneous coronary intervention after MI.

Methods. Our study included 59 consecutive female (mean age 58.53 ± 8.74) patients treated with primary PCI for ST segment elevation MI. After two years of index event all the patients had laboratory analysis of lipid parameters, with optimal control defined as LDL-cholesterol < 1.8 mmol/L. Optimal blood pressure was defined as BP $< 130/80$ mmHg. Also smoking status was assessed in all patients, as well as physical activity (at least 30 min of exercise on 5 or more days/week). Risk factors awareness was also assessed.

Results. Our data show that majority of female patients had poorly regulated risk factors two years after ST segment elevation MI. Non-optimal blood pressure was present in 86% and LDL cholesterol was above 1.8 mmol/L in 45% of patients. More than a half of patients (54.2%) continued to smoke. Sedentary lifestyle was dominant in our group of patients (52.5% didn't have any physical activity). Vast majority of patients (82.8%) did not change their nutrition habits, and that percentage was significantly higher in female patients with BMI > 25 than in patients with BMI < 25 ($p=0.003$), whereas changes in nutritional habits were not related to educational status ($p=NS$, high vs. other education). Majority of patients 68% considered to have optimally regulated risk factors.

Conclusion. Our data show that vast majority of female patients had poorly regulated risk factors for coronary artery disease after ST segment elevation myocardial infarction, with low awareness of risk factors levels.

Key words risk factors, females, primary percutaneous coronary intervention

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality, disability and loss of work ability, also causing high costs of health care, particularly in countries with a high percentage of elderly population. A recent report of EuroHart shows that women are less likely involved in cardiovascular research, while their clinical manifestations of CVD develop 7 - 10 years later than in men. It was observed that the prevalence of myocardial infarction increased among middle aged women (35 - 54 years old) in the last two decades, while the increase was observed in the men same age¹.

Besides the significant progress in the treatment of cardiovascular diseases, the number of younger women who suffer from myocardial infarction is increasing^{2,3}. It is estimated that in Europe about 55% of causes of

death in women are cardiovascular etiology, especially coronary artery disease and stroke. Although it is considered that cardiovascular disease occurs less frequently in women due to protective effects of estrogen, it is often forgotten that contraceptive pills, smoking, obesity and sedentary lifestyle increases this risk.

After menopause the blood pressure and cholesterol levels increase in middle aged women, as the stroke which doubles its risk⁴. The question remains whether estrogen status plays a role in delaying atherosclerosis in women⁵. It is known that women with early menopause have a shorter life span compared with women whose menopause starts in expected years or it is delayed⁶. It is believed that estrogens exert their protective cardiovascular effect affecting different metabolic factors, increasing HDL-cholesterol and reducing LDL-cholesterol levels, as well as markers of inflammation and blood coagulation⁷.

Usually lower socio-economic status in women has pronounced negative influence on healthy lifestyle, obesity and other risk factors for CVD compared to men. Combination of work and stress around the household is also considered one of the triggers for the increased CVS risk in women.⁸

Nine potentially modifiable risk factors (smoking, hypertension, diabetes, hip-waist ratio, diet, physical activity, alcohol consumption, lipids, and psychosocial factors) are calculated as 94% of cardiovascular risk factors in women. For young women with a satisfactory level of 5 risk factors (smoking, hypertension, diabetes, cholesterol and BMI), ischemic heart disease and cardiovascular disease are events that occur rarely. Unfortunately only 20% of women younger than 40 years are familiar with these risk factors, and 48% of women have two or more clustered metabolic risk factors for CVD.

Secondary prevention of cardiovascular disease represents a set of measures that are available to individuals and entire population in order to detect diseases faster with more successful treatment, or measures taken against the recurrence or progression of disease in patients who already have cardiovascular disease. Modification of risk factors is a key part of secondary prevention of coronary artery disease.

Secondary prevention measures of cardiovascular disease include control of blood pressure, smoking cessation, achieving target blood lipid levels, increasing physical activity, achieving the target values of body weight, monitoring and normalization of glycaemia level, with an adequate therapy of existing diseases (antiplatelet/anticoagulant therapy, ACE inhibitors, beta-blockers and statins).

The aim of our study was to investigate whether women after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention adhere to measures of secondary prevention of cardiovascular diseases, to observe the presence of CVD risk factors and their awareness of prevention necessity and treatment of existing coronary heart disease.

Methods

Our research included women with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) undergoing primary percutaneous intervention during the period of 2010 – 2011 at the Clinical Center of Serbia.

Follow-up was performed two years after STEMI (visit to doctor or by telephone interview) when patients' data were obtained concerning risk factors, treatments and regular medical controls. It was recorded the occurrence of following risk factors: hypertension, diabetes mellitus, menopause, levels of blood lipids (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides), CVD heredity and smoking. Presence of CVD symptoms was also recorded (shortness of breath, fatigue, chest pain and palpitations) and patients health habits (diet, regular medical check-ups, regular intake of prescribed therapy and information about their own disease).

For the statistical analysis methods of descriptive statistics were used, while χ^2 -test was used for the com-

parison of categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The study included 59 women with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention, average age 58.5 ± 8.74 years. Most of the patients had completed secondary school ($n = 39$, 66.1%), while a smaller number had high ($n = 9$, 15.3%) and higher level of education ($n = 7$, 11.9%), while only 4 patients (4.8%) finished only primary school.

Analysis of cardiovascular risk factors

A total of 14 patients (23.7%) had diabetes mellitus (DM), the majority (10, 66.7%) used oral antidiabetic agents, four patients (4.1%) were using insulin, while one patient regulated glycaemia exclusively by dietary regime. Average blood glucose levels did not show statistically significant difference between the groups of patients who used oral hypoglycemic therapy or insulin ($p = 0.336$).

Most women (51, 86.4%) stated that they have elevated levels of blood pressure, almost half (45, or 45.9%) had hyperlipidemia. In the study population there were no active smokers, while 32 of them (54.2%) were former smokers. Family history of cardiovascular disease was noted in 40 women (67.8%).

Even 46 respondents (78%) were in menopause at the time of the coronary event, while the average time from the start of menopause to the occurrence of acute myocardial infarction was 11.5 years (IQR 3 - 17). The number of registered risk factors did not differ significantly between patients who were in menopause and those who did not ($p = 0.959$).

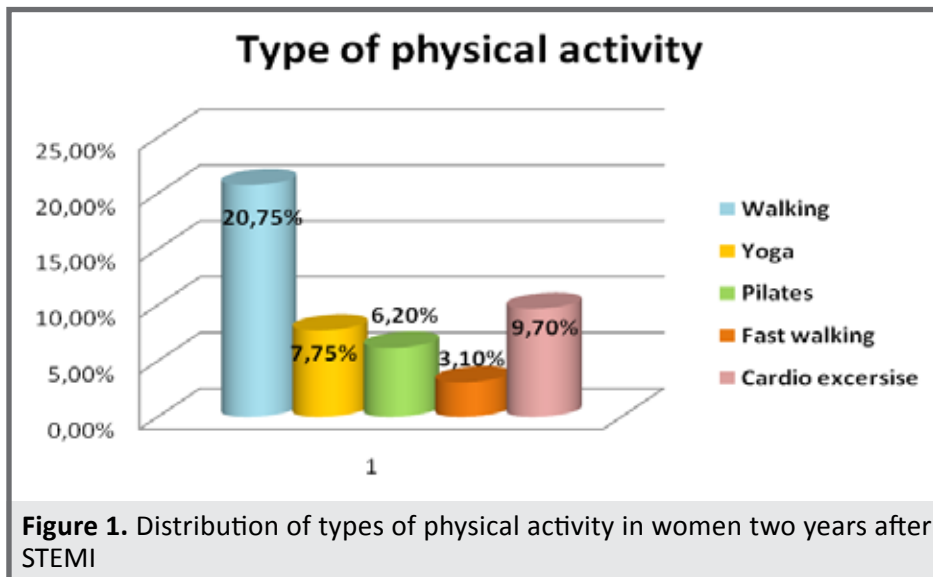
Analysis of the frequency risk factors between the two groups of respondents showed that there was only there difference in the occurrence of DM. Thus, diabetes mellitus was more frequently registered in women who had been menopausal upon the occurrence of acute myocardial infarction compared to women who were in menopause ($p < 0.05$). The differences in other risk factors are not registered.

Analysis of health problems

A total of 28 respondents (47.5%) stated having some cardiovascular health problems. Ten of them (12.8%) reported dyspnea, 9 (11.5%) chest pain, 9 (11.5%) had fatigue, while only one patient (1.3%) reported palpitations. Three patients (3.8%) were had other health problems. It was observed that patients who reported health problems were significantly older than the group of women with no symptoms (mean age 64.4 vs. 58.3 years, $p < 0.005$).

Analysis of health habits

Most patients reported to adhere to the instructions about diet (82.8%), to go to regular cardiologist controls (87.9 %) and regularly take prescribed medication



(96.6%). Just over half of women (57.6%) thought to be well informed about their disease.

In the group of patients with diabetes mellitus ($n = 14$), 12 of them adhere to the instructions about diet, go for regular check-ups with cardiologist and regularly takes therapy. However, half of these patients (7 of them) believed that it was not sufficiently informed about their disease as a risk factor for coronary disease.

The subjects with the highest level of education were more informed about their disease than women with lower level of education ($p = 0.002$). There was no statistically significant difference when comparing regular cardiology controls between the two groups.

Almost half (47%, $n = 28$) of patients was not engaged in physical activity after myocardial infarction, while the frequency of different physical activities in the other group shown on Figure 1.

Discussion

The results of our study showed that the majority of patients two years after myocardial infarction still had uncontrolled levels of blood pressure, increased levels of blood lipids and body weight, with sedentary lifestyle. On the other hand, most of these patients believe that they are well informed about their disease.

Our results agree with the World Health Organization statement that there is a lack of awareness among women that cardiovascular diseases are a major threat to their health status⁹. This fact is reflected in the attitude of many young women who are considered to have a higher risk of tumors than from cardiovascular disease.

It is known that the cardiovascular mortality is higher in younger women than in men the same age. However the consequences of stroke are much more serious in women than in men. Also in women with diabetes mellitus, cardiovascular mortality rate is higher. Possible reason for this is the fact that women are less informed about the seriousness of cardiovascular events⁹.

When it comes to sex difference in the risk of ischemic heart disease, there were three paradoxes. First, women have angina pectoris more frequently than men, but with

lower prevalence of obstructive coronary atherosclerosis and heart disease. Second, although the number of women suffering from CVD is increasing, coronary angiography showed that women with symptomatic disease have much better prognosis than men. Third, the overall CVD prognosis is worse in women compared to men¹⁰.

These results indicate a specific sex differences in the pathophysiology of ischemic heart disease. In women, angina pectoris often presents as a result of existing microvascular disease, while ischemic heart disease in men is often caused by obstructive coronary disease.

According to the 2012 European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases control of modifiable risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, smoking, physical inactivity and obesity) is included¹¹. However it seems that the smaller accent was given on educating women who are in menopause and who have associated risk factors. It is necessary to pay special attention to the primary prevention of this group of women, with timely preventing the occurrence of cardiovascular events. Women entering menopause are subjected to greater CVD risk, which increases when associated risk factors are present. Our study has corroborated with this fact in the two-year follow-up of patients, whose cardiovascular risk increased more because they had associated cardiovascular risks.

Most of those present risk factors were modifiable, with poorly regulated levels of blood pressure (systolic and diastolic) in as many as 86% of cases. Mason PJ et al. in WACS study concluded that systolic blood pressure was a strong and independent predictor of cardiovascular events in women of middle and older age with already diagnosed coronary heart disease, and also an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in primary and secondary prevention.¹²

It is known that higher levels cholesterol contribute to atherosclerosis, which further increases the risk of myocardial infarction and stroke¹³. However despite regular medical controls in 45% of our patients inadequately regulated levels of LDL-cholesterol were registered.

Dosed physical activity with moderate to intense workout ≥ 3 times a week for 30 minutes is advised after

myocardial infarction. However our two-year follow-up showed that the sedentary lifestyle is dominant in over 50% of cases. Even 82.8% did not change eating habits, especially patients with BMI > 25 kg/m².

The question is whether promoters of health and other population health workers, besides doctors should be included in better education of women with CV risk factors and their modification, with raising awareness about the importance of lifestyle changes. According to the European recommendations for the prevention of CVD in clinical practice in patients with coronary artery disease, it is necessary to achieve a more rigorous risk factor control.

The prevention program states that they should be integrated into everyday life activities. It is important that nurses engaged in the promotion of health should also be well integrated into the health care system, to influence modification of health habits among women who have had a coronary event, and where risk of new cardiovascular events still exists.

Despite all the efforts in the implementation of preventive measures, the number of women who suffer from CVD is not reduced. The question of whether opening of a counseling center for women would help in better prevention at all three levels of prevention, as well as the involvement of all health workers and the whole community in the implementation of appropriate measures. That way large number of participants in health promotion and the women would be adequately informed about the risk factors and preventive measures, so that their adverse impact could be reduced.

However, despite all these indicators, our study population showed that 68% of patients considered having optimally controlled risk factors.

Conclusion

Our data show that vast majority of female patients had poorly regulated risk factors for coronary artery disease after ST segment elevation myocardial infarction, with low awareness of risk factors levels.

References

1. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009;169:1762 – 1766.
2. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. Authors, Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough and Mike Rayner, British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford, and Jose Leal and Ramon Luengo-Fernandez, Health Economics Research Centre, Department of Public Health, University of Oxford. This report can be downloaded from the ESC and EHN websites.
3. De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France: tendances 2002-2008. *BEH*. 2012;41:459-465.
4. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 425 – 439.
5. Kleijn de MJ, Schouw van der YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, Graaf van der Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in post-menopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:339 – 345.
6. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16: 556 – 562.
7. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801 – 1811.
8. Orth-Gomer K, Leineweber C. Multiple stressors and coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Biol Psychol*. 2005; 69: 57-66.
9. http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Fact_sheets/2012/PressBackgrounderApril2012WomenCVD.pdf
10. Merz BN. Women and ischemic heart disease: Paradox and pathophysiology. *JACC: Cardiovascular imaging* 2011;4: 74-77.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 ;33:1635-701
12. Mason PJ. Blood pressure and risk of secondary cardiovascular events in women: The women's antioxidant cardiovascular study (WACS). *Circulation*. 2004;;109:1623-9.
13. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A., Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R., Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):427-36

Sažetak

Kontrola faktora rizika kod žena lečenih primarnom perkutanom intervencijom

Dragana Bačić¹, Jelena Rakočević², Vojislav Giga^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Ivana Paunović¹, Branko Beleslin^{1,3}, Ana Đorđević-Dikić^{1,3}
¹ Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; ² Institut za histologiju i embriologiju Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, ³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod. U prošlosti faktori rizika za KVB kod žena su bili zanemareni jer se smatralo da su žene zaštićene. Takođe, postoje podaci da su faktori rizika kod žena slabo regulisani nakon preležanog infarkta miokarda. Cilj ove studije je da se ispita kontrola faktora rizika kod žena koje su lečene primarnom PCI nakon preležanog infarkta miokarda.

Metode. Studija uključuje 59 žena (prosek godina 58.53 ± 8.74) lečenih primarnom PCI nakon IM. Nakon dve godine od događaja kontrola lipida uz optimalni nivo LDL holesterola <1.8mmol/L. Definisanje optimalnog nivoa krvnog pritiska <130/80mmHg. Takođe, su ispitani faktori rizika kao što su pušenje i fizička aktivnost (najmanje 30min na dan 5 ili više dana u nedelji), kao i svest o značaju kontrole faktora rizika.

Rezultati. Naši podaci su pokazali da je većina žena imala loše regulisane faktore rizika dve godine od preležanog IM. Povišen krvni pritisak je bio prisutan kod 86% bolesnica, a LDL holesterol je bio iznad 1.8 mmol/L u 45% slučajeva. Više od polovine pacijentkinja (54.2%) su i dalje pušači. U našoj grupi ispitanica je sedentaran način života bio zastupljen, (52.5% se nije bavilo fizičkom aktivnošću). Ogromna većina (82.8%) nije promenila način ishrane i da je taj procenat znatno veći kod žena čiji je BMI>25 nego kod žena čiji je BMI <25 (p=0.003), gde promene u ishrani nisu u korelaciji sa obrazovanjem (p=NS, VSS vs. drugo). Veći deo ispitanica 68% smatra da ima optimalno regulisane faktore rizika.

Zaključak. Naši podaci pokazuju većina ispitanica ima slabo regulisane faktore rizika nakon preležanog infarkta miokarda.

Ključne reči. faktori rizika, žene, perkutane koronarne intervencije

Wellen's Syndrome

Željko Delić¹, Slavica Ćirković², Danijela Vuković¹, Milenko Čanković³, Dragan Debeljački³, Mila Kovačević³

¹General Hospital Vrbas, ²General Hospital Požarevac, ³Institute for cardiovascular diseases Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

Abstract

The pattern of clinical findings and electrocardiography (ECG) changes known as Wellens' syndrome is associated with significant stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery (LAD). ECG changes are classified into two types : Type A (with biphasic T waves) or Type B (deep negative T waves, especially in leads V2 and V3).

We present a case of Wellen's syndrome in which the ECG pattern changed from type B into type A during the hospitalization, and in which the coronary lesion is in the middle, rather than in the proximal part of LAD.

Key words

Wellens' syndrome, electrocardiography, left anterior descending coronary artery

Introduction

In 1982 Wellens et al. first published the clinical and ECG criteria of a subgroup of patients with myocardial ischemia that later came to be known as Wellen's syndrome.¹ The presence of Wellen's syndrome has significant diagnostic and prognostic value. Wellen's sign has a positive predictive value of 86% . In the original Wellens' group, 75% of those with typical manifestations of the syndrome had a anterior myocardial infarction. Although, not one of the indication for pPCI, each patients with the typical ECG finding, should be considered for coronary angiography and reperfusion.²⁻⁴

Case Report

72 years, male patient, F. V. was admitted to Coronary Care Unit because of recurrent chest pain from the previous day, duration of ten minutes. They were presented with the initial pain in the arms, shoulders with spread in the middle of the chest ("centripetal projection") unlike more frequent anginal pain presented by the "centrifugal pain projections". There was no vegetative symptoms. At the time of admission, the patient was asymptomatic, cardiopulmonary and metabolic compensated, in sinus rhythm, BP 120/70 mmHg. Physical examination was unremarkable. Among the risk factors for coronary artery disease, several years of smoking experience has been recorded, as well as information of Sudden cardiac death of his father at the age of 40. The patient have similar pains in the past, but not in this frequency and intensity, and tied them to the existence of chronic degenerative changes in the cervicale spine.

In the laboratory findings, cardiac enzymes CK and CKMB were in the reference value, with Troponin I at the upper reference value of 0.11. The first control sample of CK and CKMB show no characteristic increase, and Troponin value was 0.22. Echocardiography not find

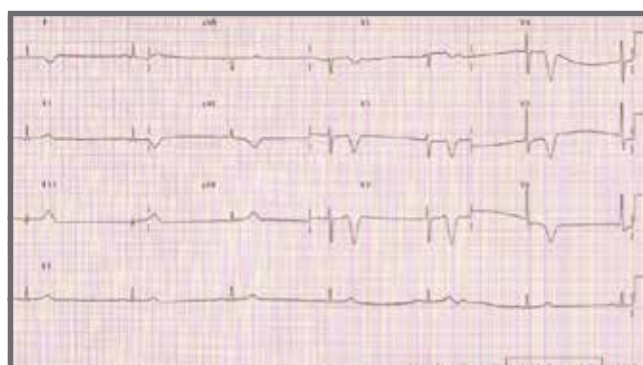


Figure 1. ECG on admission: deep precordial T waves (Type B), also note the negative T in D1 and AVL.

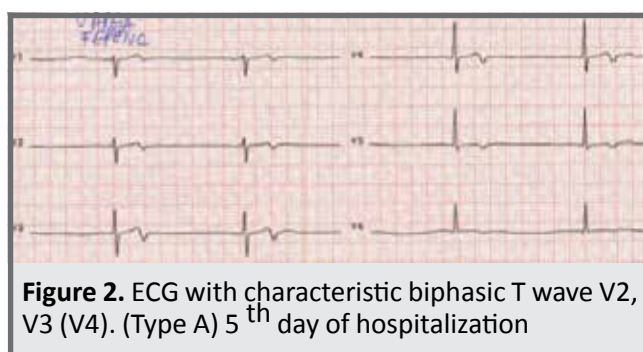


Figure 2. ECG with characteristic biphasic T wave V2, V3 (V4). (Type A) 5th day of hospitalization

left ventricle segment kinetics disorders, as well as no signs of hypertrophic myocardium. Further controlled alterations of cardiac enzymes levels (without further monitoring TNIU) remains the reference interval. On the 5th day of hospitalization, electrocardiographic findings changes with transformation of deep negative T in V2 and V3 in a clear biphasic T waves in the same leads.

It is important to remember, that most of the time, these typical ECG signs may be present only during periods without pain, which was confirmed in our case



Figure 3: Chest pain with lost of Wellens pattern

too. T waves changes are usually present in the leads V2 and V3, though, in some cases, leads V1 and V4 can be also change. In the original Zwaan and Wellens study is recorded, that approximately 2/3 of the respondents have a change in lead V1 and 3/4 of them includes change in lead V4. Our patient gets chest pain during 8.th day of hospitalization with hypertensive reaction / BP 180/100 mmHg/, and his ECG lost Wellens sign. After spontaneous loosing of pain, ECG takes Wellens pattern again. TNU was negative (< 0.01). Although, the mechanism remains unclear, its taken, that T waves changings, usually for a period without pain, is a result of easing spasm of LAD.⁵

Based on recurrent angina, finds of the characteristic ECG changes in the form of deep negative precordial T waves, then the biphasic T V2, V3, the light increase of TNU, preserved R waves without Q, absence of the left

ventricular segments kinetics disorders, we suspected on connection between changes with the proximal LAD occlusion. The case was presented to the interventional cardiologist, and the coronary angiography was performed. The patient was referred for coronary angiography. Coronary angiography: shows a significant narrowing of the medial part of LAD. After predilatation, 2 DES were placed in the medial part of the LAD. Flow through the LAD behind lesion and before the DES implantation was TIMI 1, and was clearly pointed on the "culprit" lesions.

After the procedure, the patient felt well, and he was discharged from the hospital 2nd day.

Discussion

Wellens criterias were first described in 1982. by the Dutch De Zwaan and H.Wellens and are specific for the disease of LAD. It is necessary to recognize them, timely treatment to prevent the development of acute myocardial infarction and myocardial necrosis.¹⁻³

Simple criteria of Wellen's syndrome:

- previous history of chest pain
- low or slightly elevated cardiac enzymes
- presence of precordial R and absence of pathological Q-wave
- small or insignificant ST elevation
- biphasic T in V2, V3 (type A)
- deep negative T V2, V3 (type B) [1]

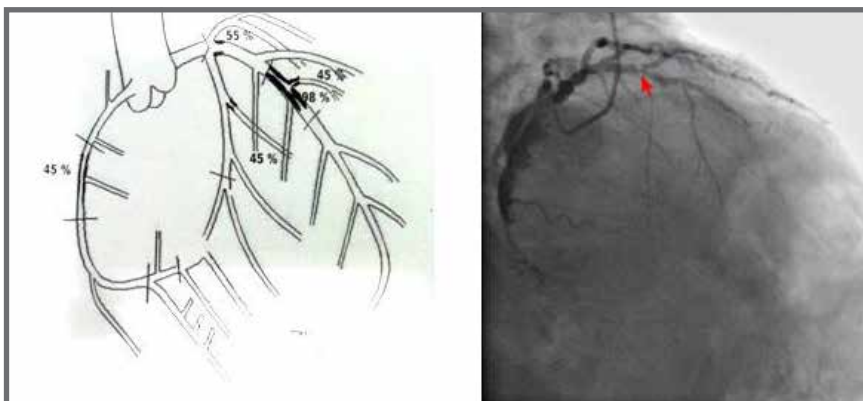


Figure 4: Coronary angiography findings to the narrowing of the medial part of LAD 98% and proximal LAD 55%.

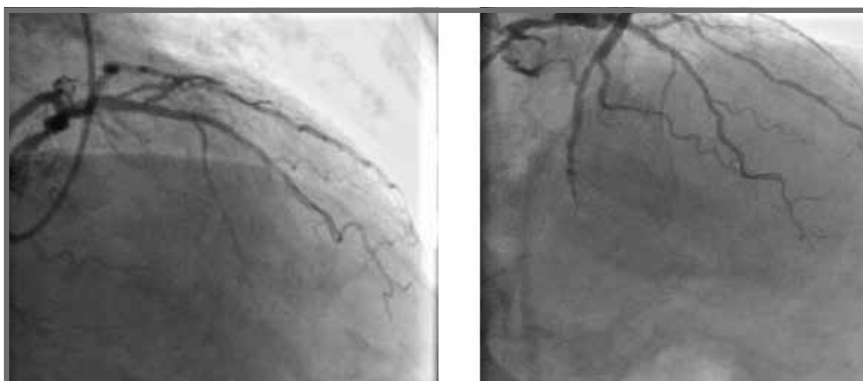


Figure 5. RAO i PA cranial after intervention.

In 75% of cases, T waves are deep and inverted, whereas in 25% of cases, there are only biphasic T waves. Another important criteria is presence of precordial R and absence of pathological Q- wave. The origin of these ECG changes remains obscure, as they can persist for months, but it is most likely that they represent reperfusion.⁶⁻⁷ Medical therapy in most of the cases is insufficient to prevent development of large myocardial infarction and demands early recognition and coronary percutaneous intervention.⁸

The sign can be seen as a rare presentation of :

- Takotsubo stress cardiomyopathy
- Cocaine-induced vasospasm
- Q and non Q myocardial infarction
- Myocarditis
- Pulmonary embolism
- CV Stroke
- WPW syndrome
- in the presence of left ventricular hypertrophy ect.

Table 1. Differential diagnosis and diagnostic procedures

disease	Lab	ECG	Echo	Cor	MSCT
Takotsubo	✓	✓	✓	✓	
Cocaine vasosp.	✓	✓	✓		
Myocardial inf.	✓	✓	✓	✓	
Myocarditis	✓	✓	✓		
Pulmonary emb.	✓	✓	✓		✓
CV stroke	✓	✓	✓		✓
WPW		✓			
HLV		✓	✓		

Risk Factors

Risk factors for Wellens syndrome are traditional risk factors of coronary artery diseases, such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, smoking, family history of coronary artery disease or events. Syndrome can be found in any age group.⁹ The youngest case reported in a 22-year-old man.¹⁰

Therapy

All patients with this syndrome have to receive conventional treatment of ACS including ASA, NGL, BB blockers if needed.

Prognosis

Most patient are feel good after percutaneous intervention. T wave changes after the intervention may be withdrawn, so the ECG /of our patients after PCI is following:

Conclusion

Wellens syndrome is an important diagnostic and prognostic parameter, and it presents critical coronary artery disease involving LAD, which can lead to extensive anterior AMI, left ventricular failure, malignant arrhythmia and death.

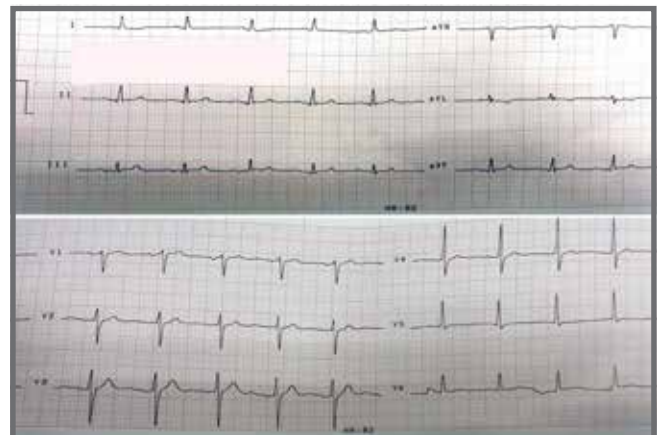


Figure 6. Patients ECG after elective PCI and two DES implantation in the LAD

Although patients may initially respond well to medical therapy, however, have a poor prognosis with conservative therapy, and all require invasive revascularization intervention.¹ It is very important for clinicians to recognize the characteristic ECG patterns of Wellens syndrome. In our case PCI was performed before development of myocardial infarction.

References

1. Tatli E, Aktoz M, Wellens' syndrome and electrocardiography *Cardiology Journal* 2009, Vol. 16, No. 1, pp. 73–75.
2. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Am J Emerg Med* 2002; 20(7): 638- 43.
3. De Zwaan C, Ba'r FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117(3): 657- 65.
4. De Zwaan C, Ba'r FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 103(4 Pt 2): 730 - 6.
5. Sheng FQ, He MR, Zhang ML, Shen GY. Wellens' syndrome caused by spasm of the proximal left anterior descending coronary artery. *J Electrocardiol* 2015; 48(3): 423 - 5.
6. Tandy TK, Bottomy DP, Lewis JG. Wellens' syndrome. *Ann Emerg Med* 1999;33:347- 51.
7. Rhinehard T J, Brady WJ, Perron AD, et al. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Am J Emerg Med* 2002;20:638-43.
8. Vanpee D, Courouble P, Marchandise B, Gillet JB. Wellens' syndrome. *Ann Emerg Med* 1999;34:684-5.
9. Khan B, Alexander J, Rathod KS, Farooqi F. Wellens' syndrome in a 24-year-old woman. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013 009323. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009323>
10. Wang JY, Chen H, Su X, Zhang ZP. Wellens' syndrome in a 22-year-old man. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 937.e3-4.



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 Multislajсна 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
• Antibiotičko 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		
• Antibiotiku profilaksu treba razmatrati samo za stomatološke intervencije koje zahtevaju manipulaciju gingivalnim ili periapikalnim regionom zuba ili kod cepanja oralne sluznice	Ila	C
• Antibiotička profilaksa se ne preporučuje za injekciju lokalnog anestetika u neinficirano tkivo, lečenje površinskog karijesa, uklanjanje šavova, snimanje zuba, stavljanje ili prilagođavanje 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		
• Antibiotička 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		
• Antibiotička 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		
• Antibiotička 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 smatrala 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 asepsie 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), apscesom, 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 pejsmejera, 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 prokalitonina, 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

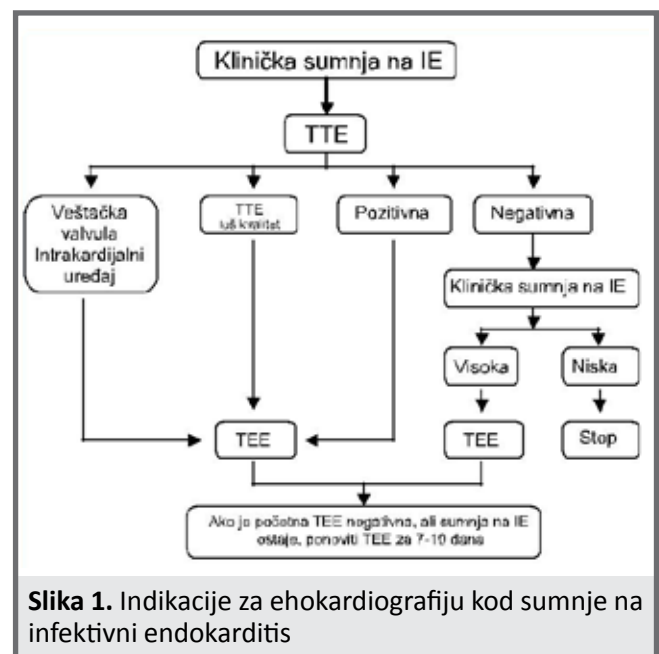
valvula, malih vegetacija (< 2-3 mm), nedavne embolizacije i kod nevegetantnih IE. Dijagnoza može biti posebno teška kod IE koji zahvata intrakardijalne uređaje, čak i kada se koristi TEE.

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

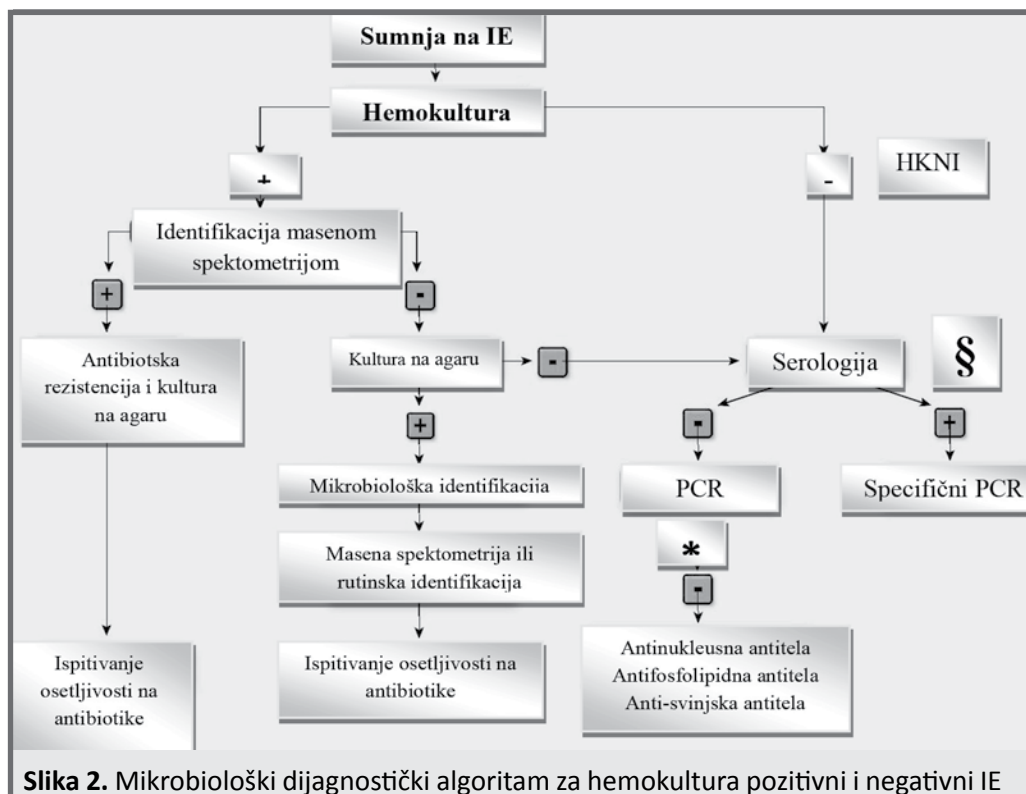
Kada su svi mikrobiološki eseji negativni, treba razmotriti dijagnozu neinfektivnog endokarditisa i analizirati postojanje antinuklearna antitela i antifosfolipidni sindrom (antikardiolipinska antitela [imunoglobulin G] i anti- β_2 -glikoprotein 1 antitela [IgG i IgM]). Kada su svi drugi testovi negativni,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

5.4.3 Histološka dijagnoza IE

Patohistološki pregled reseiranog 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..

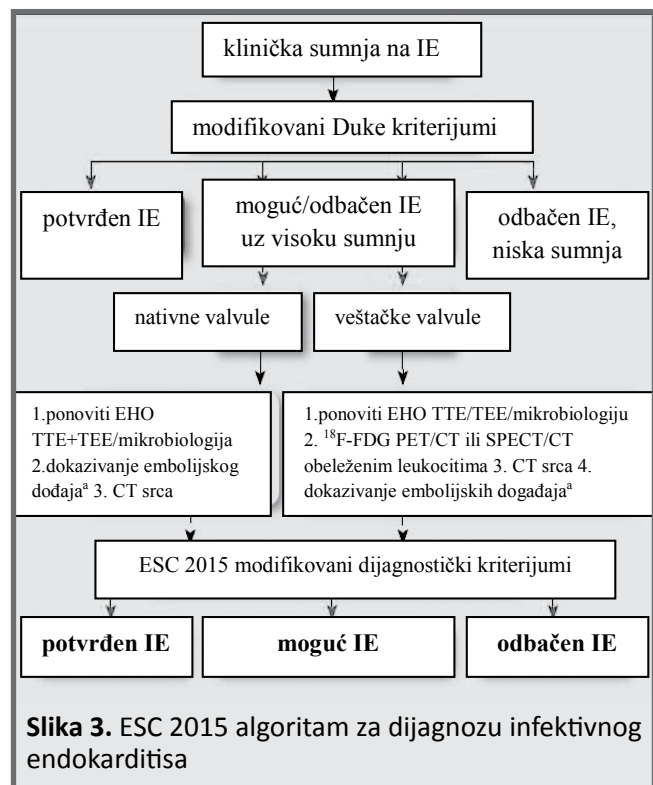
3) Utvrđivanje nedavnih embolijskih događaja ili infektivne aneurizme jedino vizualizacionim metodama (klinički nemi događaji) treba smatrati malim kriterijumom.

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. paraprofundus*, *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 streptokokama osetljivim 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 100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 2g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatrijske doze: ^g Penicilin G 200000 U/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 podeljenih doza Amoksisilin 300 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 jednakih doza Ceftriakson 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 4 4	I I I	B B 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.
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 100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 2g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 4-5mg/kg/dan i.v. u 1 dozi 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	2 2 2 2 2	I I I I I	B B B B B	6,8, 127, 135-138	Preporučeno samo za pacijente sa nekomplikovanim NVE i normalnom bubrežnom funkcijom. Netilmicin nije dostupan u svim evropskim zemljama.
Kod pacijenata alergičnih na beta-laktame ⁱ						
Vankomicin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze Pedijatrijske doze: ^g Vankomicin 40 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 ili 3 jednake doze	4	I	C		6-nedeljna terapija preporučena za pacijente sa PVE.
Sojevi relativno rezistentni na penicilin (MIC 0.250-2 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 200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 4 4 2	I I I I	B B B B	6,8, 135, 136	6-nedeljna terapija je preporučena za pacijente sa PVE.
Kod pacijenata alergičnih na beta-laktame ⁱ						
Vankomicin ^l sa Gentamicin ^k	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatrijske doze: ^g Kao gore navedeno	4 2	I I	C C		6-nedeljna terapija Je preporučena za pacijente sa PVE.

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 streptomocina (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 opercije) 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 za 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 naleznog lekara, ne kod kuće

HF=srčana slabost; ID=Infektivne bolesti; IE=infektivni endokarditis; OPAT=ambulantno lečenje parenteralnom antibiotikom 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 Nekomontrolisana infekcija

Nekomontrolisana 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. Nekomontrolisana 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 hirurgije 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 hirurgiju u prisustvu nekontrolisane infekcije u infektivnom endokarditisu (tabela 22)

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

8.2.3.1 Perzistentna infekcija

U pojedinim slučajevima IE sami antibiotici ne mogu eradikovati infekciju. Hirurgija je bila indikovana za slučajeve kada febrilnost i pozitivne hemokulture perzistiraju više dana (7-10) uprkos odgovarajućem antibiotskom lečenju i kada su prisutni vansrčani apscesi (slezena, kičma, mozak, bubreg), a drugi uzroci febrilnosti su isključeni. Ipak, najbolje vreme za hirurgiju 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 hirurgiju treba razmatrati kada hemokulture ostanu pozitivne nakon tri dana antibiotske terapije, a nakon što se isključe drugi uzroci perzistentno pozitivnih hemokultura (prilagođen antibiotski režim).

8.2.3.2 Znaci lokalno nekontrolisane infekcije

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

je obično prisutno i hirurško lečenje se preporučuje što pre. Retko, kada nema drugih indikacija za hirurgiju i febrilnost se lako kontroliše antibioticima, mali apscesi i lažne aneurizme mogu se lečiti konzervativno uz pažljivo kliničko i ehokardiografsko praćenje.

8.2.3.3 Infekcija mikroorganizmima sa malom verovatnoćom za kontrolisanje antibioticima

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

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

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 najčešća mesta embolizacija kod levostраних 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 klinički 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 nefrotoksičnim 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 veličinu i pokretljivost vegetacija,^{72,242,246-253} lokacija vegetacija na mitralnoj valvuli,^{72,246-249} povećanje ili smanjenje veličine 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 indikovanu 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

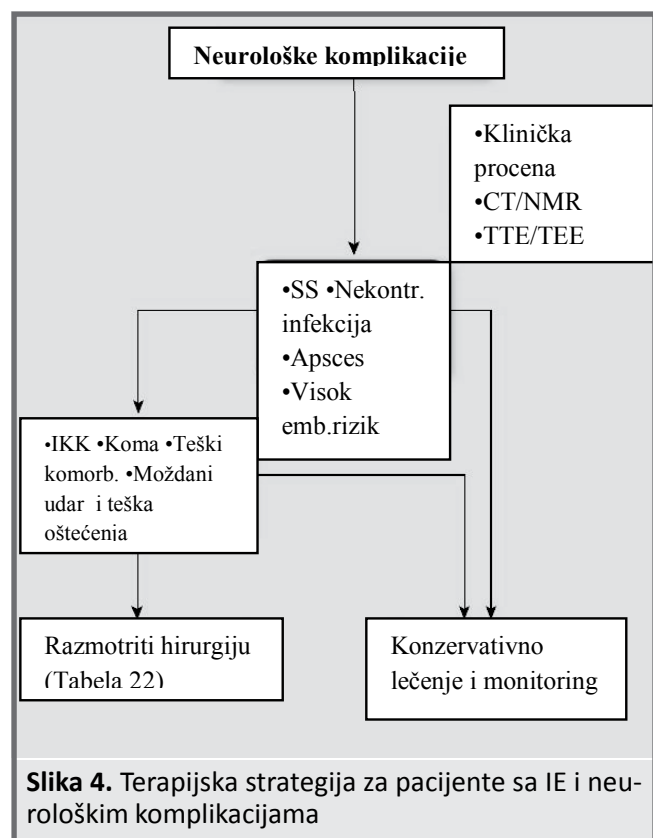
indikacije i odabir vremena za hirurgiju.^{85,90} MRI mozga često detektuje mikrokrvarenja (hipointenziteti oko T2 sa dijametrom ≤ 10 mm) kod pacijenata sa IE. Izostanak povezanosti između mikrokrvarenja i parenhimskog krvarenja i odsustvo postoperativnih neuroloških komplikacija govori u prilog tome 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 rupture.^{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. Neruptirana 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, mialgije, 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 mialgija 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 eradicacija 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 pejsmej-kera.³²⁵ Preoperativna elektrokardiografija sa znacima bloka leve grane je prediktor potrebe za ugradnjom stalnog pejsmej-kera 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 nedovoljom 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} Zamena 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 službom.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 stafilokokna i gljivična infekcija su češće u odnosu na streptokokne infekcije koje su češće u NVE. Stafilokoke, gljivice i Gram-negativni bacili su glavni izazivači ranog PVE, dok su uzročnici kasnog PVE identični onim kod NVE: stafilokoke, oralne streptokoke, *S. bovis* i enterokoke, uzročnici vanbolničkih infekcija. Stafilokoke 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, stafilokokne i gljivične infekcije, rani PVE, SS, moždani udar i intrakardijalni apsces. Među njima, komplikovani PVE i stafilokokna 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 indikovani su 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, postavilo 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 stafilokokama 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 komplikacijom i stafilokokni 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 stafilokokama 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 neobičajenim 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 Kompletno 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

Kompletno 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 pacijenta 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. Kompletно 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 multidisciplinarni 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 metilicilin 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 sistemski embolizacija treba razmotriti postojanje paradoksnih embolizacija 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 prevalencije 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 empijama
- Odsustvo srčanih ili vanskanih 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, glikopeptidi (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 vanskane komplikacije poput akutne bubrežne slabosti⁴²⁶
- Antibiotika 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 izvodi 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 polulaciji (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, septicemije, 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-β2-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)	IIa	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	IIa	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	IIa	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	IIa	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	IIa	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, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225–232.
14. Danchin N, Duval X, Lepout 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, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968–1974.
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, Lepout C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102–e107.
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, Tattévin 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, Codoiosa 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, Flink 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, Etkyn 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 bloodstream 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, Uthi 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, Grobelyny 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, Hogevik 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. Usan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013;34:229–236.
366. Sohail MR, Usan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851–1859.
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, Usan 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. Lisnevskaia 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.



Atacor[®]
atorvastatin

 **enalapril HCT**

 **Vivace**[®]
ramipril

 **Vivace Plus**[®]
ramipril 5 mg + hidrohloriazid 25 mg

 **Nevotens**[®]
nebivolol

 **KARVILEKS**[®]
KARVEDILOL

TELMIKOR[®]
telmisartan

TELMIKOR PLUS[®]
telmisartan + hidrohloriazid

 **Antiagrex**[®]
klopidogrel



... JER ŽIVOT
ZASLUŽUJE
JOŠ JEDNU
ŠANSU

739.016,011 April 2015.

AstraZeneca 

Izvedeno iz materijala odobrenog od strane ALIMS-a.
Broj rešenja: 515-00-00719-2012-3-005 od 9.10.2012.
Lek se izdaje samo uz lekarski recept.
Samo za stručnu javnost.
Detaljne informacije dostupne na zahtev.

Broj dozvole za Brilique 56x90mg: 515-01-1105-11-001; od 08.05.2012.

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd.
Bul. Vojvode Mišića 15
11000 Beograd, Srbija
T: +381 11 3336 900
F: +381 11 3690 083