



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 2 2013. godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA ASSOCIATE EDITORS

Rade Babić
Marina Deljanin Ilić
Lazar Davidović
Ana Đorđević Dikić
Petar Đukić
Miodrag Grujić
Ida Jovanović
Tomislav Jovanović
Vladimir Kanjuh
Goran Milašinović
Predrag Mitrović
Ivana Nedeljković
Velibor Obradović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milica Prostran
Đorđe Radak
Arsen Ristić
Dejan Sakač
Goran Stanković
Jelena Stepanović
Siniša Stojković
Bosiljka Vujisić Tešić

ZAMENICI UREDNIKA DEPUTY EDITORS

Branko Beleslin
Milan Nedeljković
Zorana Vasiljević Pokrajčić

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapid
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapid

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

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

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinac
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koraćević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović
Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojišić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapid
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardi (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Hält 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)

* 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 elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@kcs.ac.rs, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. 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 različitih 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 prelazi 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 bude strukturirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu strukturirani 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 abstrakta 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 slike (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. Fotografiju moraju da budu u tif, eps ili ai formati, 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 pošalje recenzentima i vrati 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. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@kcs.ac.rs and mostojic2003@yahoo.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.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 2 2013. godina

Sadržaj

Trščanski lekari srpskog porekla <i>Goran Milašinović</i>	101
Osnove primene analize DNK u medicini <i>Basic use of DNA analyses in medicine</i> <i>Jovana Kuveljić, Tamara Đurić, Ivan Jovanović, Maja Živković, Aleksandra Stanković</i>	104
Miokardni mostovi: Od slučajnog nalaza do miokardne ishemije <i>Myocardial bridges: from incidental findings to myocardial ischemia</i> <i>Srđan Aleksandrić, Biljana Parapid, Radmila Janković, Ivana Nedeljković, Branko Beleslin, Dragan Simić, Ana Đorđević Dikić, Jelena Stepanović, Miloje Tomašević, Vladan Vukčević, Milan Dobrić, Miodrag Ostojić, Gordana Teofilovski Parapid</i>	110
Značaj dobutaminskog stres-ehokardiografskog testa u proceni rizika kod asimptomatskog pacijenta sa tesnom aortnom stenozom i očuvanom ejekcionom frakcijom u miru – prikaz slučaja <i>The value of dobutamine stress echocardiography test in risk evaluation in patient with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved resting ejection fraction – case report</i> <i>Marko Banović, Bosiljka Vujisić Tešić, Ivana Nedeljković.</i>	121
Preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje infektivnog endokarditisa (nova verzija 2009) <i>ESC Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)</i>	125
Almanac 2012: Cardiovascular risk scores <i>Jill P. Pell</i>	168
Almanac 2012 Adult cardiac surgery <i>Ben Bridgewater</i>	175

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 Miodrag Ostojić, Godina 3,
Volumen 32, Broj 2
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2012-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi
COBISS.SR-ID 174253580

Tršćanski lekari srpskog porekla

Objavljeno u dodatku dnevnih novina *Politika* - *Kultura Umetnost Nauka*, 6. 7. 2013. godine

U novom otkrivanju Trsta i njegovih građana srpskog porekla iz prethodna dva i po veka jedno od dužnih mesta trebalo bi da pripada lekarima. Reč je o nekolicini doktora medicine koji su za života i radnog veka u Trstu ostavili za sobom tragove povišenog entuzijazma i vanredne energije, a neki i pečat genija, cenjenih i zauvek zapisanih počasnim slovima u antologijama grada. Bez obzira na to što su neki od njih rođeni u Trstu, a neki diljem austrougarskog i otomanskog Balkana, pretežno u Boki Kotorskoj i Hercegovini, fizičke ostatke većine moguće je naći i u mislima otprilike rekonstruisati njihove likove i karaktere posmatranjem bista na Srpsko-pravoslavnom groblju u Trstu. To neveliko samostojeće zdanje, ozidano pravougaono sa kapelom u sredini, nije spomenik stradanja i pogroma, na šta smo navikli, nego je jedinstvena osmatračnica od tamnih čempresa, širokog plavetnila neba, kao i časti, bogatstva i dostojanstva starih imućnih porodica, mahom iščezlih kroz živote i sudbine 19. veka.

Jedno od najvažnijih mesta pripada Đorđu Nikoliću (Giorgio Nikolich) II, čije ime je danas moguće naći u istoriji evropske medicine kao utemeljivača urologije Italije. Porodica Nikolić upisana je u knjige tršćanskih stanovnika još u 18. veku i vodi poreklo iz Mostara i Sarajeva. Već u drugoj generaciji, nakon prethodnika Simeona i Đovanija, trgovaca duvanom i zemljoposjednika, pojavljuje se Nikola (Nicola) Nikolić, koji 1786. postaje doktor medicine i u Trstu započinje lekarsku tradiciju porodice. Njegov naslednik Đorđe Nikolić I rođen je 1818. u Perastu, u Boki Kotorskoj, a u Trstu živi od 1849, nakon završetka studija medicine u Padovi i Parizu. Radio je u Civilnoj bolnici (*Civico Nosocomio*), a zbog visokog profesionalizma i stručnosti postavljen je 1872. za načelnika hirurģije. Već naredne godine austrijske vlasti dodeljuju mu čin *Stadt Sanitäts Referent*, što je po časti bilo najvažnije mesto u medicini grada, čemu se pridružuje i titula *Stadt Physikus*, direktora Komunalnog higijenskog ureda. Uporedo sa uspešnom lekarskom karijerom, išla je i značajna gradska društvena aktivnost (član Saveta i Delegacije grada, član Komiteta za uređenje gradske obale, član Društva za izgradnju grada, i drugo). Godine 1875. nalazi se između nekolicine imena utemeljivača Društva medicine Trsta izraslog iz najznačajnije tršćanske organizacije za kluturu „Minerva“, koje je svoje sedište imalo baš na drugom spratu porodične kuće Nikolić, tada u ulici Dela Kaza. Zbog svog predanog rada na polju medicine i sveukupnih društvenih aktivnosti grad Trst dodelio mu je titulu *Cavaliere della Corona d'Italia*.

Njegov nećak Đorđe Nikolić II, sin Bendžamina Nikolića (Beniamino Nikolich) i Ane Marije Donadoni, rođen

je 1852. u Veneciji, a diplomirao je medicinu u Padovi i Gracu 1876. Odmah potom započeo je sa radom u Civilnoj bolnici u Trstu i već 1886, zbog vanredne energije i posvećenosti medicini, postao je načelnik VII odeljenja koje se bavilo opštom hirurģijom i lečenjem sifilisa. Osim što je od 1889. do 1896. bio predsednik Kolegija bolnice, zapisano je da 1897. dobija dozvolu od austrijskih vlasti da unutar odeljenja kojim je rukovodio osnuje hirurģiju za urogenitalne bolesti, što je predstavljalo prvu službu urologije u austrougarskoj imperiji, a i u Italiji. Godine 1907. postaje predsednik Društva medicine Trsta, čiji je jedan od utemeljivača bio i njegov stric Đorđe Nikolić I. Godine 1921. osnovao je Urološko društvo Italije, a dve godine kasnije, dekretom gradonačelnika Trsta, a u čast sedamdeset godina života i četrdeset godina brilijantne medicinske karijere, dodeljena mu je titula *Primario ad honorem*, ista ona koju mu je godinu dana kasnije dodelilo i Urološko društvo Berlina. U analima svetske medicine zauvek je ostao zabeležen kao vrhunski hirurģ i jedan od najznačajnijih naučnika Evrope svog vremena. Prvi je na Starom kontinentu uveo mnoge novine u hirurģsko lečenje, kao na primer, hirurģiju tuberkuloze bubrega ili prostatektomiju. Posvećenost poslu nije ga omela da iskaže svoj duboki patriotizam; prilikom pada Austro-Ugarske u Prvom svetskom ratu bio je član gradskog „Komiteta za pozdrav Italiji“. Budući širokih kulturnih horizonata, bio je aktivni član i predsednik gradskog „Umetničkog društva“, kao i „Društva za industriju Trsta“. Umro je 1925. „posvećen do kraja medicini, porodici i ljubavi prema Italiji“ i – za razliku od strica – sahranjen je na katoličkom tršćanskom groblju uz suprugu katolkinju.

Ko zna zahvaljujući kojim okolnostima, u palati Nikolić, koja postoji i danas na Pjaci San Antonio d'Nuovo 2, nema nijednog traga dvojice najznačajnijih tršćanskih lekara srpskog porekla. Međutim, grad Trst nije ih zaboravio: u atriju bolnice *Ospedale Maggiore* nalazi se poprsje Đorđa Nikolića II u belom mermeru, rad vajara Đovanija Majera. Oči tog čoveka visokog čela, izvijenih obrva i guste, snažne brade, gledaju nekud daleko u daljinu, tamo gde ne dopire pogled običnog čoveka ni mediokriteta; u njima nisu samo oštra inteligencija i britak um, nego stoje sjedinjeni vizija genijalnog naučnika i visoki moral humaniste. Prikazan u elegantnom odelu i u stavu koji demonstira mušku snagu i odlučnost, bista Đorđa Nikolića II kao da onemogućava svaku proizvoljnost ili mitologiziranje u odnosu na ono što su on i njegovo delo predstavljali u stvarnosti.

Dimitrije (Demetrio) Frušić rođen je 1790. u Divošu, na obroncima Fruške gore. Nakon završenih studija medi-



Portret Dimitrija Frušića i porodice. Ljubljana, Narodna galerija

cine i filozofije u Beču, neko vreme je službovao u Zemunu, da bi se već 1819. skrasio u Trstu, u kojem je ostavio najveći trag postavši *capo-medico*, i u kojem je i prerano umro, 1838. Dok je studirao u Beču, prijateljevao je sa Kopitarom i Dimitrijem Davidovićem, sudelujući sa potonjem na uredničkom radu oko prvih srpskih novina ("Novine serbske"), koje su izlazile u Beču 1813–1822. Na portretu sa porodicom, suprugom i troje dece, veličine 170x130 cm, rad Đuzepea Tominca – koji danas krase zidove Narodne galerije u Ljubljani – otkriva se lik vitkog, delikatnog i zapitanog muškarca u kasnim tridesetim, nemirne crne kose i tamnih očiju. Gospodstveno odelo i knjiga u ruci uklapaju se u prefinjenu odsutnost i dobroćudnost koje isijavaju iz lica ovog čoveka i jasno govore o kojoj je ličnosti reč.

Posvetivši se profesiji lekara i aktivnom društvenom životu grada, u Trstu je ostao zapamćen kao čovek koji je svoju kuću pretvorio u centar za sastanke domaće kulturne elite. Najveći medicinski projekat, u koji je uložio sav radni vek, bila je izgradnja nove gradske bolnice *Ospedale Maggiore* koja radi i danas. Projektovana je po uzoru na bečki *Allgemeines Krankenhaus* i, prema dokumentima, zabeležena kao njegova zasluga i delo.

Zanimljivo je da je predsednik fondacije za izgradnju ove, za ono vreme grandiozne bolnice, bila crnogorska princeza Elena Petrović Njegoš, delimično tršćanskih korena, kasnija Kraljica Italije i supruga Vitorija Emanuela III Savojskog. Među prvim direktorima bolnice nalazio se još jedan važni tršćanski lekar srpskog porekla, Euđenio Guzina.

Na polju kulture, Dimitrije Frušić bio je sekretar već pomenutog društva „Minerva“, a 1831. predsednik Srpsko-pravoslavne komune, budući da mu je zanimanje za literaturu i politiku bilo jednako važno koliko i za medicinu.

Dimitrije Frušić bio je onaj koji je 1833. zapisao kako se „u Trstu nalazi možda najvažnija komuna Srba u svetu, istovremeno najmanja po broju, a najveća po bogatstvu“, rečenicu koja je za sva vremena ostala kao epitaf tršćanske srpske zajednice iz 18. i 19. veka.

Na Srpsko-pravoslavnom groblju u Trstu nalazi se porodična grobnica porodice Frušić, negde baš oko sredine unutrašnjeg zida sa leve strane, sa velikim reljefom u mermeru, rad venecijanskog vajara Frančeska Bose. Na reljefu je prikazana mlada žena odevena u antičku togu kako sedi u kontemplativnom zanosu i miru, a desnu ruku drži naslonjenu na drvo oko kojeg se obavija zmija – simbolizujući preranu smrt i sve aktivnosti duha ovog velikog čoveka.

Pisani dokumenti ne svedoče mnogo o životu lekara Đorđa (Giorgio) Gopčevića, sina prvoupisanog tršćanskog Gopčevića, Krste, i brata Spiridona, nadasve čuvenog i poznatog trgovca i brodovlasnika, čija velelepna palata na Velikom Kanalu (Canal Grande) predstavlja prvorazredni spomenik tršćanske kulture, kao i srpskog rodoljublja (fasada izrađena prema projektu čuvenog arhitekta Berlama, u stilu duždeve palate na trgu Sveti Marko u Veneciji, ukrašena skulpturama carice Milice, cara Lazara, Miloša Obilića i Kosovke devojke). Ipak, zna se da je reč o doktoru medicine, rođenom 1814. u Trstu, specijalizovanom za poslove higijene i sanitarnu medicinu, zaposlenom u Civilnoj bolnici, koji je radni i životni vek proveo u gradu u kojem je i rođen, i koji nije pošao očevim i bratovljevim putem unosne trgovine, nego se posvetio medicinskoj profesiji, sledeći nepisano pravilo po kome se naslednici imućnih roditelja predaju radije humanim i humanističkim zanimanjima, umesto egoistične i po nečiju savest teške brige o sopstvenom bogatstvu.

Takvog kova morao je da bude i Đovani Gregorio Petrović koji se, umesto nastavljanja porodične tradicije bogatih trgovaca i brodovlasnika, i to sa obe roditeljske strane (majka iz porodice Kvekić), odlučio za profesiju lekara. Godine 1843. upisan je u registar tršćanskih doktora medicine, a poznato je da je u poslu tesno sarađivao sa slavnim doktorima Nikolićima iz prijateljske porodice, ne udubljujući se, kako izgleda, previše u društvene i kulturne aktivnosti grada, kao ni u poslove srpske komune. Ipak, na portretu u gradskom muzeju Revoltela, rad Đuzepea Tominca iz Gorice, ovaj čovek, koji neobično podseća na mladog Puškina (koji je, inače, dobro zapamtio tršćanske Srbe po vrelom ljubavnom iskustvu u Odesi 1823. sa mladom Amalijom de Rip, iz porodice Riznića), prikazan je kao značajna figura vremena u kojem je živio. Doduše, njegovi tanki, minuciozni prsti i stav pun rafinirane elegancije stoje u suprotnosti sa prstenom na kažiprstu ukrašenim brilijantom, jer on govori daleko više o moći i snazi porodice iz koje je ovaj lekar dolazio, nego o njegovom ličnom životnom opredelenju.

Iako ne u direktnom srodstvu sa Spiridonom i Đorđem Gopčevićem, nego kao bočna grana, Marino Gopčević, rođen u Trstu 1899, sin kapetana Lojda i Regine Foka, studirao je medicinu u Padovi i u Parizu, a od 1930. upisan je u registar tršćanskih lekara. On se danas smatra ocem tršćanske neurologije jer je ova savremena grana medicine formirana u Trstu 1945. njegovom zaslugom. Na mestu načelnika neurologije Marino Go-

pčević radio je do kraja radnog veka, i to sa zvanjem primarijusa. Umro je 1965. i sahranjen je na istom mestu na kojem i svi drugi tršćanski Gopčevići.

Spisku poznatih i važnih tršćanskih lekara treba još dodati i već pomenutog Euđenija Guzinu (Eugenio Gusina), rođenog u Perastu, u Boki, 1863. Diplomirao je medicinu u Gracu 1888, potom specijalizirao psihijatriju, a radni i životni vek, do 1930, proveo je u Trstu i bolnici *Ospedale Maggiore*, i to kao jedan od njenih prvih direktora. Grobnica porodice Guzina zauzima jedno od centralnih mesta na Srpsko-pravoslavnom groblju, tačno preko puta ulazne porte, a bista u mermeru zaslužnog lekara, delo Đovana Majera, govori o umnoj, produhovljenoj i koncentrisanoj ličnosti, zadubljenoj u duše svojih pacijenata.

Imajući u vidu da srpska zajednica u Trstu, u vreme najvećeg materijalnog i kulturnog procvata u 19. veku, nije nikada brojala više od petsto upisanih građana, kao i to da je imućnih i slavnih porodica bilo najviše dvadesetak, spisak važnih lekara i nije tako mali. Međutim, kada je reč o značaju koji su ti lekari imali za medicinu i grad, kao i tragovima koje su ostavili, navedena imena i njihova dela predstavljaju pravi dragulj istorije medicine i sveukupne kulture u Srba. Zbog toga, našoj generaciji, a i budućim pokolenjima, ostalo je u amanet da se sećamo čuvenih tršćanskih lekara srpskog porekla i da ih uvrstimo u red onih korena kojima možemo i treba da se ponosimo.

U Trstu, 10. juna 2013.

Goran Milašinović

Osnove primene analize DNK u medicini

Jovana Kuveljić, Tamara Đurić, Ivan Jovanović, Maja Živković, Aleksandra Stanković

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke Vinča, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Sažetak

Genetika je do pre trideset godina bila nauka koja je definisala modele nasleđivanja osobina i vezu između genotipa i fenotipa, a danas ona zadire u mnoge grane medicine i farmacije i postaje sastavni deo naših života. Analize DNK nisu više samo naučno-istraživačke metode, već imaju bitnu primenu u prevenciji i dijagnostici mnogih bolesti.

Nauka koja predstavlja sponu između genetike i medicine je genetska epidemiologija koja izučava ulogu genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine u etiologiji, progresiji i terapiji bolesti u familijama i populacijama. Genetički markeri mogu biti asocirani sa pretkliničkim, kliničkim i uznapredovalim stadijumom bolesti. Pretklinički genetički markeri mogli bi poslužiti u prevenciji bolesti ili njenom ranom otkrivanju, a klinički i markeri progresije bolesti mogli bi da se iskoriste za pronalaženje i primenjivanje adekvatne terapije.

Ključne reči

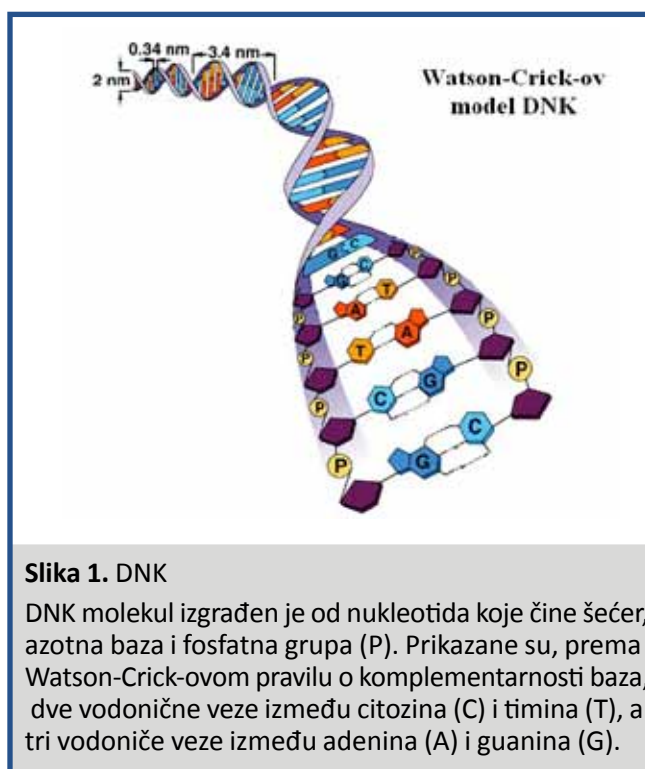
polimorfizam, genetska epidemiologija, ateroskleroza, farmakogenetika

Uvod

Genetika je do pre dvadeset godina bila nauka koja se trudila da otkrije puteve nasleđivanja osobina i vezu između genotipa i fenotipa, a danas ona zadire u mnoge grane medicine i farmacije i postaje sastavni deo života običnih ljudi, a ne samo znatiželjnih naučnika. DNK analize nisu više samo naučno-istraživačke metode, već imaju bitnu primenu u prevenciji i dijagnostici mnogih bolesti. Na primer, kod naslednih bolesti, u prenatalnoj dijagnostici, u planiranju porodice, koriste se metode molekularne biologije. Postoje različiti tipovi i namene DNK analiza i sve se, naravno, baziraju na osnovama molekularne genetike, čiji kratak pregled sledi.

Struktura i organizacija DNK molekula

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) je biomakromolekul koji nosi nasledne informacije i nalazi se u jedru eukariotskih ćelija. Izgrađen je od nukleotida koje čine šećer, azotna baza i fosfatna grupa. Šećer u DNK molekulu je deoksiriboza, pentozni šećer koji gradi fosfodiesterne veze i tako formira kičmu DNK molekula. Azotne baze se kovalentno vezuju za prvi ugljenik u šećeru, čime nastaje nukleozid. Postoje dve klase azotnih baza, purini koji imaju dva povezana heterociklična prstena i pirimidini sa jednim heterocikličnim prstenom. Baze adenin (A) i guanin (G) su purini, a timin (T) i citozin (C) su pirimidini. Kada se na 3' ili 5' ugljenik nukleozida doda fosfatna grupa nastaje nukleotid, osnovna građivna jedinica DNK molekula. Struktura RNK molekula razlikuje se od strukture DNK molekula po tome što umesto šećera



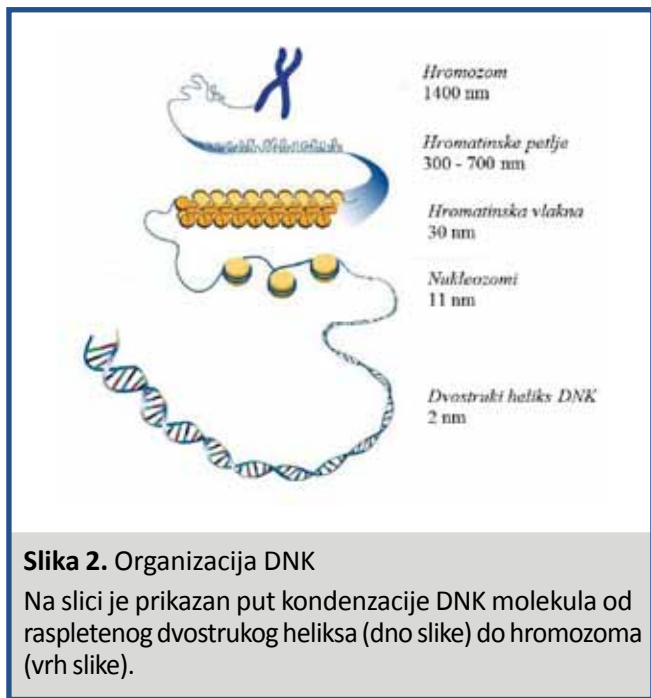
Slika 1. DNK

DNK molekul izgrađen je od nukleotida koje čine šećer, azotna baza i fosfatna grupa (P). Prikazane su, prema Watson-Crick-ovom pravilu o komplementarnosti baza, dve vodonične veze između citozina (C) i timina (T), a tri vodonične veze između adenina (A) i guanina (G).

deoksiriboze sadrži ribozu, a umesto azotne baze timin nalazi se uracil (U)¹ (Slika 1.).

DNK molekul je antiparalelni dvostruki heliks što znači da se 5' kraj jednog lanca nalazi naspram 3' kraja drugog lanca. Dva lanca povezana su preko azotnih baza vodoničnim vezama i to, prema Watson-Crickovom pravilu o komplementarnosti baza, dve vodonične veze između citozina i timina, a tri vodonične veze između adenina i guanina.

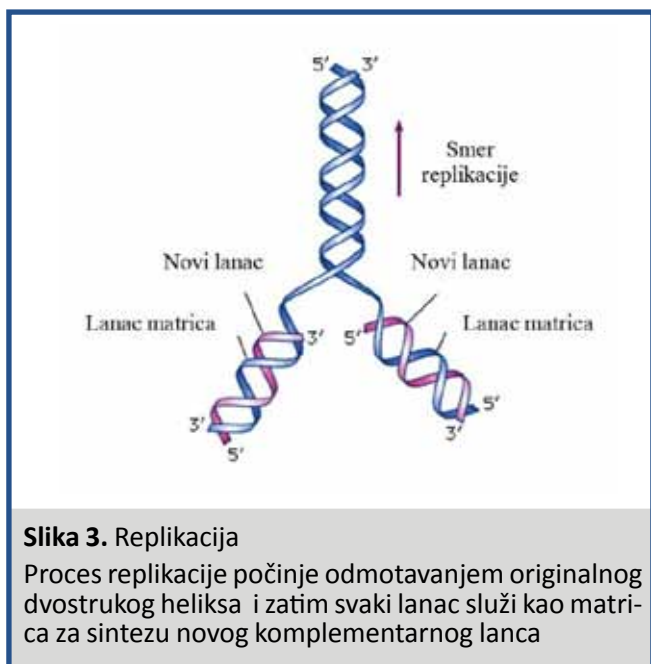
DNK može da se nađe u tri konformaciona oblika. A-DNK i B-DNK heliksi su zavijeni u smeru kretanja kazaljke na satu pri čemu se formiraju mali i veliki žljeb. Mali sadrži 10, a veliki 11 baznih parova po obrtu. Z-DNK heliks je zavijen u smeru obrnutom od smera kretanja kazaljke na satu i sadrži 12 baznih parova po obrtu. U fiziološkim uslovima DNK se nalazi u formi B-DNK heliksa u kojoj mali i veliki žljeb imaju dužinu 3,4 nm.



Slika 2. Organizacija DNK

Na slici je prikazan put kondenzacije DNK molekula od raspletenog dvostrukog heliksa (dno slike) do hromozoma (vrh slike).

U jedru koje je prečnika 5–10 μm specifičnim načinom organizacije spakovan je DNK molekul dužine oko 2 m. Raspleteni dvostruki heliks prečnika je 2 nm, a uz pomoć proteina histona, oko kojih se obmotava, formira nukleozome koji su prečnika 10 nm. Daljim pakovanjem nukleozomi obrazuju hromatinska vlakna (30 nm), pa zatim dolazi do savijanja u hromatinske petlje (700 nm) i potom do poslednjeg stadijuma kondenzacije DNK molekula, hromozoma (1400 nm) (Slika 2.).

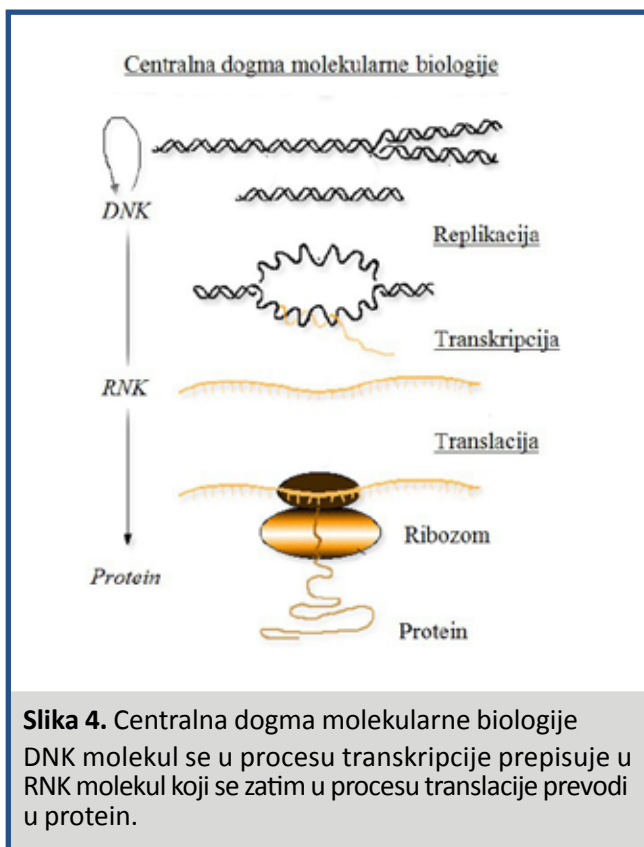


Slika 3. Replikacija

Proces replikacije počinje odmotavanjem originalnog dvostrukog heliksa i zatim svaki lanac služi kao matrica za sintezu novog komplementarnog lanca

DNK replikacija

Proces DNK replikacije, odnosno sinteze DNK molekula, neophodan je za održavanje života na Zemlji i odvija se pri svakoj deobi ćelije. Tokom procesa replikacije od jednog DNK molekula nastaje dva molekula DNK. Proces počinje odmotavanjem i svaki lanac služi kao matrica za sintezu novog komplementarnog lanca. Svaki novi molekul DNK, čiju sintezu vrši enzim DNK polimeraza, sastoji se od jednog originalnog i jednog novosintetisanog lanca zbog čega se kaže da je proces replikacije semikonzervativan (Slika 3.).



Slika 4. Centralna dogma molekularne biologije

DNK molekul se u procesu transkripcije prepisuje u RNK molekul koji se zatim u procesu translucije prevodi u protein.

Centralna dogma molekularne biologije

DNK molekul se u procesu transkripcije prepisuje u RNK molekul koji se zatim u procesu translucije prevodi u protein (Slika 4.).

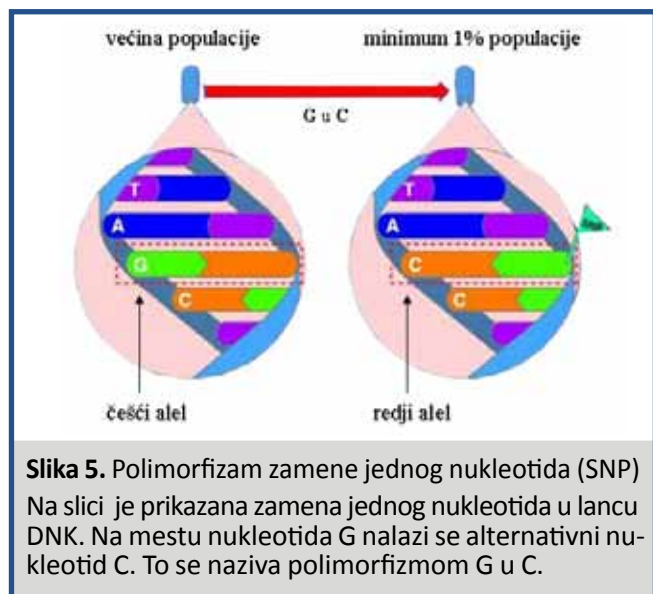
Transkripcija je proces koji vrši RNK polimeraza tako što sintetizuje RNK lanac naspram DNK lanca. RNK polimeraza II sintetizuje informacionu RNK (iRNK) čija je bitna karakteristika poli A rep na 3' kraju molekula.

Translacija je proces kojim se sintetizuju proteini sa iRNK kao matrice. Niz od 3 nukleotida čini kodon koji je šifra za jednu aminokiselinu u proteinu. Nukleotida ima 4, a aminokiselina 20, tako da genetički kod ima veći broj šifara nego što ima aminokiselina. Zato se kaže da je genetički kod izrođen, što znači da postoji više kodona za jednu aminokiselinu, a to omogućava da ne dođe uvek do promene aminokiseline u proteinu ukoliko se promeni nukleotid².

DNK polimorfizmi

Svaka jedinka nasleđuje polovinu naslednih faktora od oca, a polovinu od majke, odnosno po jedan od hromozoma od oba roditelja, tako da svaka jedinka u svakoj svojoj somatskoj ćeliji treba da ima 46 hromozoma, po 22 autozomna hromozoma od oca i majke, X hromozom od majke i X hromozom od oca ako je jedinka ženskog pola, a Y hromozom od oca ako je jedinka muškog pola.

U populaciji mogu postojati različiti oblici jednog gena, odnosno aleli. Ukoliko se neki alelni oblik gena pojavljuje u populaciji sa učestalošću većom od 1% smatra se genskim polimorfizmom, odnosno alelskom varijantom gena, a ne mutacijom. Pojam polimorfizam vremenom je stekao loš prizvuk, jer se smatralo da ako je neki gen polimorfan, na primer, ima dve varijante, jedna je normalna, a druga mutirana. Međutim, to nije tako, obe varijante su normalne samo je jedna češća, a druga ređa u populaciji i zbog toga se sada uvodi tačnija terminologija, a to je alelska varijanta. Ako jedinka ima dve iste alelske varijante nekog gena na autozomima, njen genotip je homozigot za tu alelsku varijantu, a ukoliko su različite, kaže se da je genotip heterozigot. Ako se polimorfizam nalazi u nekom genu koji je na polnom hromozomu X, koji je kod muškaraca prisutan u jednoj kopiji, njegova alelska varijanta se zove hemizigot. Ako posmatramo više gena i više polimorfizama, kombinacija njihovih alela na jednom hromozomu naziva se haplotip³.



Tipovi DNK polimorfizama

Polimorfizam zamene jednog nukleotida (SNP)

Zamena jednog nukleotida u molekulu DNK, SNP (engl. single nucleotide polymorphism) označava polimorfizam na nivou samo jednog nukleotida u DNK, koji biva zamenjen drugim. Prisustvo jednog od ta dva nukleotida se označava kao jedna, a prisustvo drugog na istom mestu kao druga alelna varijanta (Slika 5.).

Ove zamene mogu biti sinonimne, nesinonimne i besmislene. Sinonimne ne dovode do promene aminokiseline na proteinskom nivou, što znači da najverovatnije

ne dovode ni do promene funkcije proteina, a samim tim ni do fenotipske promene, dok nesinonimna promena menja aminokiselinu u proteinu, a to može dovesti do promene funkcije proteina. Besmislena promena u jednom nukletidu uvodi stop kodon, što znači da dovodi do prekida sinteze proteina i njen efekat zavisice od pozicije SNPa u genu.

Polimorfizam tipa delecija/insercija

Polimorfizam ovog tipa podrazumeva da jedna alelna varijanta sadrži određeni segment DNK (insercija) dok ga druga alelna varijanta ne sadrži (delecija).

Polimorfizam tipa prisustva različitog broja tandemskih ponovaka (VNTRs)

Tandemski ponovljene sekvence u molekulu DNK su minisateliti i mikrosateliti. Minisateliti mogu biti dužine i do nekoliko hiljada nukleotida i najčešće se nalaze u regionu telomera. Mikrosateliti su tandemski ponovljeni segmenti DNK dužine do 10 nukleotida koji mogu biti ponovljeni i nekoliko stotina puta. Najčešće se ponavljaju sekvence od dva, tri ili četiri nukleotida. Polimorfizmi ovog tipa imaju veliku primenu u procesima identifikacije jedinki.

Prisustvo alelne varijante može biti genetički marker za određenu bolest

Bolesti se, vrlo grubo, mogu podeliti na monogenske i poligenske (multifaktorijske) bolesti. Uzrok monogenih bolesti, kao što i sama reč kaže, promena je u jednom genu, što znači da ih je moguće identifikovati na genskom nivou. To što je njihov uzrok poznat, nažalost, ne znači da se mogu izlečiti, ipak za neke je moguća prevencija i efikasnije lečenje, a najpoznatiji primer za to je fenilketonurija. Ranom dijagnostikom, koja se od 1984. godine radi i u Srbiji kod svakog novorođenčeta, sprečava se razvoj fenotipa bolesti upražnjavanjem stroge dijeta od samog početka, koja isključuje unosenje fenilalanina.

Poligenske (multifaktorijske) bolesti su one na čiji nastanak i razvoj utiču i geni i sredinski faktori. Takvih bolesti je mnogo, a među njima su i kardiovaskularne bolesti, jedan od vodećih uzroka smrtnosti u Srbiji, a i u svetu. Tako se, kao mogući uzroci nastanka ateroskleroze, mogu navesti povišeni i modifikovani lipoproteini male gustine (LDL), slobodni radikali iz dima cigarete, hipertenzija, dijabetes melitus, infektivni mikroorganizmi i genetičke promene, koje mogu biti u osnovi navedenih faktora rizika ili nezavisne od njih. Interakcija i određene kombinacije ovih i drugih faktora rizika dovode do ispoljavanja bolesti.

Genetska epidemiologija

Nauka koja predstavlja sponu između genetike i medicine je genetska epidemiologija, koja izučava ulogu genetskih faktora u nastanku i progresiji bolesti u familijama i populacijama, kao i njihove interakcije sa faktorima spoljašnje sredine.

Studije na familijama značajne su pri utvrđivanju prisustva genetičke komponente u etiologiji bolesti.

Ukoliko postoji familijarna agregacija, znači da se bolest češće pojavljuje kod rođaka i potomaka, međutim to nije dovoljan dokaz da postoji genetska predispozicija za bolest, jer je u familijama takođe značajan zajednički kulturološki uticaj i uticaj faktora sredine.

Studije asocijacije bave se proučavanjem alelnih varijanti i njihovim povezivanjem sa bolesnim ili zdravim fenotipom kod ljudi. One se mogu raditi na nivou čitave populacije, koju predstavlja slučajni uzorak ispitanika, ili između dve grupe, gde jednu čine oboleli od neke bolesti, a drugu čine zdravi ljudi, kontrolna grupa, ili čak između dve grupe pacijenata. Studije asocijacije zahtevaju prethodno određivanje gena kandidata koji se bira ju na osnovu funkcije njihovih proteinskih produkata u nastanku i razvoju ispitivane bolesti. Ako bi kao primer uzeli kardiovaskularne bolesti, u čijoj osnovi je patološki proces ateroskleroza koga odlikuju inflamacija, remodelovanje tkiva i nakupljanje lipida, geni kandidati bi bili oni čiji proteinski produkti učestvuju u ovim procesima, ili ih kontrolišu. Kada su u pitanju studije sa pacijentima i zdravim ljudima (engl. case – control studies), postoji grupa pacijenata i grupa zdravih kontrola koji su istog etničkog porekla, treba utvrditi frekvenciju ređe alelske varijante u grupi zdravih, pa zatim u grupi obolelih i izračunati da li postoji statistički značajna razlika, a samim tim i asocijacija sa predispozicijom za bolest. Izračunavanje se vrši hi-kvadrat testom i univarijantnom ili multivarijantnom regresionom analizom, a asocijacija sa bolešću se matematički izražava relativnim odnosom šansi (engl. odds ratio, OR) koja je mera veličine efekta i opisuje snagu asocijacije ili nezavisnost između dve binarne varijable. Distribucija frekvencija genotipova u kontrolnoj grupi, tj. grupi zdravih, mora biti u Hardy – Vajnbegovoj ravnoteži da bi se pokazalo da je ona reprezentativni uzorak populacije u kojoj je obezbeđeno slobodno ukrštanje i nema selektivnog pritiska.

Često studije asocijacije ne mogu da okupe dovoljno veliki broj ispitanika, bilo pacijenata ili kontrola, pa se kao sledeći korak preciznijeg ispitivanja asocijacije na većem broju uzoraka rade meta-analize. Meta-analize udružuju veći broj studija asocijacije prema određenim kriterijumima i tako omogućavaju pregled rezultata na uzorku koji može obuhvatati i do sto hiljada kandidata.

Studije asocijacije celokupnog genoma, GWAS (engl. Genome Wide Association Studies), bave se pretraživanjem celokupnog genoma pomoću analize velikog broja SNPova, radi pronalaženja onih genetičkih markera koji su povezani sa nekom bolešću. Osnovna prednost ovih studija je ta što prevazilaze koncept istraživanja gena kandidata, već pretražuju genom u cilju pronalaženja novih gena kandidata za buduća temeljnija istraživanja³.

Studije asocijacije gena kandidata sa aterosklerozom i faktorima rizika za aterosklerozu

Ateroskleroza je sistemsko, hronično i progresivno oboljenje zida arterijskog krvnog suda, koje je u novije vreme okarakterisano i kao inflamatorna bolest. Svaka karakteristična aterosklerotska lezija predstavlja različiti stupanj hroničnog inflamatornog procesa u arteriji. Uko-

liko je inflamacija konstantna i obimna, rezultovaće nastankom uznapredovale, komplikovane lezije – aterosklerotskim plakom.

Konvencionalni faktori rizika za vaskularna oboljenja su dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost i stres. Genetički faktori takođe doprinose nastanku i razvoju ateroskleroze. Oni mogu biti u osnovi nabrojanih faktora rizika za nastanak ateroskleroze, a takođe mogu biti povezani i sa različitim stadijumima bolesti.

Tako postoje geni asocirani sa predkliničkim, kliničkim i uznapredovalim stadijumom bolesti. Pretklinički genetički markeri povezani su sa početnim stadijumima bolesti (ateroskleroze), kao što je, na primer, zadebljanje intima – medije u zidu arterija. Genetski markeri koji leže u osnovi faktora rizika za bolest su, na primer, geni asocirani sa povišenim krvnim pritiskom. Ovi markeri mogli bi poslužiti u prevenciji bolesti ili njenom ranom otkrivanju. Klinički i markeri progresije bolesti mogli bi da se iskoriste za pronalaženje i primenjivanje adekvatne terapije, jer se mogu povezati sa rizikom za nastanak nestabilnog aterosklerotskog plaka, kao i sa predviđanjem daljeg toka bolesti i rizikom za nastanak infarkta miokarda i mozga.

Značaj genetičkih markera i određivanja faktora rizika možemo predstaviti na primeru inserciono/delecionog (I/D) polimorfizma u genu za angiotenzin konvertujućim enzim (ACE). Osnovna funkcija ACE je da konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, što ga čini jednom od važnih komponenti renin-angiotenzin sistema. Angiotenzin II preko svog receptora tipa 1 (ATR1) dovodi do vazokonstrikcije, zadržavanja vode i soli, oslobađanja aldosterona i vazopresina, stimulacije simpatičkog nervnog sistema, inflamacije i stimulacije ćelijskog rasta. Polimorfizam I/D povezan je sa nivoom ACE u plazmi kod zdravih osoba. Osobe sa alelom D imaju viši nivo ACE u plazmi, a najviši je kod osoba sa genotipom DD⁴. U Srbiji je genotip DD u genu za ACE asociran sa hipertenzijom kod muškaraca mlađih od 40 godina⁵, zatim sa prisustvom aterosklerotskih plakova kod pacijenata koji nisu imali povišen krvni pritisak, a alel D je bio češći kod simptomatskih pacijenata sa karotidnom aterosklerozom u odnosu na asimptomatske⁶. Ovi podaci, dobijeni u studijama asocijacije u našoj populaciji, govore o predispoziciji osoba sa genotipom DD da razviju pomenute fenotipove. Zbog toga su jedni od glavnih lekova koji se koriste za antihipertenzivnu terapiju inhibitori ACE koji sprečavaju nastajanje angiotenzina II, a samim tim i njegov delovanje preko ATR1 receptora⁷. Uvođenjem standardne DNK analize i određivanjem genotipa za ACE, mogao bi se, praćenjem osoba sa DD genotipa, sprečiti rani razvoj hipertenzije.

Ipak, genetski faktori rizika za poligene i multifaktorijske bolesti, kao što je ateroskleroza, nisu pojedinačni geni, već kombinacije više gena. Ti geni mogu različito uticati jedni na druge ili preko različitih mehanizama dovesti do razvitka bolesti. Tako je u studiji na hipertenzivnim osobama iz Srbije pokazano da najveći rizik za nastanak hipertenzije imaju osobe sa kombinacijom genotipova DD u genu za ACE i 6A6A u genu za metaloproteinazu matriksa-3 (MMP-3) koji je ključan za proces remodelovanja zida krvnog suda⁸. Takođe, neki od gena

moгу biti asocirani direktno sa razvojem bolesti, dok drugi, geni modifikatori, mogu uticati na dalji tok razvoja bolesti kada je bolest već prisutna. Tako je pokazano da genotip Asp298Asp polimorfizma Glu298Asp u genu za endotelnu azot oksid sintazu (eNOS), koja u endotelskim ćelijama proizvodi NO, moćni vazodilatator, nije povezan sa razvojem aterosklerotskog plaka kod obolelih od karotidne ateroskleroze⁹, ali je značajan i nezavisan faktor rizika za prisustvo komplikovanih plakova kod pacijenata sa uznapredovalom karotidnom aterosklerozom koji su bili podvrgnuti endarterektomiji u Srbiji¹⁰.

Budućnost DNK analiza u medicini

DNK analize imaju veliku primenu u dijagnostici bolesti i logičan sledeći korak bio je da dobiju značajnu ulogu u lečenju bolesti. Studije asocijacije doprinele su identifikovanju gena koji su potencijalni faktori rizika za nastanak i razvoj neke bolesti. Sada se radi na razvoju metoda koje bi mogle direktno da deluju na gene i njihov funkciju – to je genska terapija. Formirana je i nova grana nauke koja ispituje genetsku osnovu različitog reagovanja ljudi na iste supstance, odnosno medikamente koje je uslovljeno razlikama u njihovim genima, odnosno alelnim varijantama - farmakogenomika.

Farmakogenomika i personalna medicina

Osnovni cilj farmakogenomike kao nauke je da odredi uticaj genetičke varijacije na personalni odgovor na lek, u cilju odabira najbolje terapije za svaku individuu. To se radi korelacijom eksresije gena ili alelne varijante polimorfizma sa efikasnošću ili toksičnošću leka. Jasno je da ne reaguju svi ljudi isto na terapiju za određenu bolest, neki ljudi su rezistenti na određene lekove. To je posledica slabije funkcionalnosti nekog od enzima u metabolizmu tog leka ili izmenjene mete na koju lek treba da deluje. Postoje mnogi razlozi zbog kojih lek može da ne deluje kod neke osobe, i zbog toga je važno da se pored dijagnoze bolesti urade i dodatne analize koje bi pokazale genetsku osnovu delovanja terapije na određenog pacijenta. Kao primer možemo uzeti upotrebu leka klopidogetrel koji inhibira nakupljanje krvnih pločica i samim tim sprečava nastanak tromba, a to radi preko inhibicije P2Y receptora. Studije asocijacije su na zdravim dobrovoljcima pokazale da postoji asocijacija između polimorfizma CYP2C19, koji dovodi do gubitka funkcije proteina i smanjenog delovanja klopidogetrela, a takođe i smanjene inhibicije nakupljanja krvnih pločica. GWAS studije su navele polimorfizam CYP2C19 kao jedini polimorfizam značajno povezan sa varijacijama u odgovoru na terapiju klopidogetrelom. DNK analiza bi u ovom slučaju omogućila izbor adekvatne terapije za pojedinca i uštedu vremena i novca potrošenog na lečenje mogućom neodgovarajućom terapijom (11).

Genska terapija

Lečenje bolesti unošenjem genetičkog materijala u organizam domaćina genska je terapija. Njenom

primenom može se povećati broj kopija ciljnog gena, inhibirati genska ekspresija, mogu se eliminisati određene ćelije ili ukloniti mutacije (12). Ipak testiranja na animalnim modelima i klinička ispitivanja traju veoma dugo jer su rizici korišćenja genske terapije takođe vrlo veliki, zbog korišćenja viralnih vektora i nemogućnosti kontrolisanja mesta intergaracije vektora u genom (13).

Zaključak

Danas već govorimo o uvođenju DNK testova za utvrđivanje određenih alelnih varijanti u standardne terapijske protokole, a konačni cilj i stvarna personalizovana medicina podrazumevaće pravovremeni izbor i primenu adekvatne terapije na osnovu sekvenciranog i analiziranog celog genoma pojedinca. Ova analiza treba da uključi saradnju lekara i molekularnih biologa – genetičara.

Zahvalnost

Rad je finansiran sredstvima projekta osnovnih istraživanja OI175085 Ministarstva za prosvetu i nauku Republike Srbije.

Literatura

1. Watson J D, Baker T A. Nucleic Acid Convey Genetic Information. U knjizi: Molekular Biology of the Gene. Urednik: Cummings B; 2008: 19-41.
2. Strachan T, Read A P. DNA Structure and Gene Expression. Chromosomes in Cells. U knjizi: Human molecular genetics two. Urednik: Kingston F; Oxford, 1999: 1-49.
3. Dincic E, Zivkovic M. Genetska epidemiologija - opšte postavke. U knjizi: Geni i multipla skleroza. Urednik: Stankovic A; Beograd, 2012: 109-128.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86 (4): 1343-6.
5. Stankovic A, Ilic N, Zunic Z et al. Association of the Insertion/Deletion Polymorphism at the Angiotensin I-Converting Enzyme Locus With Arterial Blood Pressure: Population-Based Study. Jugoslav. Med. Biochem 1999; 18 (4): 141-147.
6. Kolakovic A, Zivkovic M, Radak D, et al. The association of ACE I/D gene polymorphism with severe carotid atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2012; 13 (1): 141-7.
7. Bonanni L, Dalla Vestra M. Oral renin inhibitors in clinical practice: a perspective review. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3 (4): 173-81.
8. Zivkovic M, Djuric T, Alavantic D et al. Association of ACE I/D and MMP-3 5A/6A Gene Polymorphisms with Hypertension in Men from Serbia. Arch. Biol. Sci. 2006; 58 (4): 205-210.
9. Djuric T, Umicevic M, Koncar I et al. Lack of association between eNOS Glu298Asp gene polymorphism and carotid atherosclerosis in a Serbian population. Clin Chem Lab Med 2009; 47 (12): 1573-5.
10. Djuric T, Djordjevic A, Lukic N, Andjelevski M, Zivkovic M, Stankovic A. eNOS Glu298Asp polymorphism is associated with development of complicated plaques in patients with advanced carotid atherosclerosis from Serbia. Arch. Biol. Sci. 2013; 65 (1): 143-149.
11. Tantry U S, Budaj A, Gurbel P A. Antiplatelet therapy beyond 2012: role of personalized medicine. Pol Arch Med Wewn 2012; 122 (6): 298-305.
12. Radak D, Zivkovic M. Gene therapy for atherosclerosis. Vojnosanit. Pregl. 2005; 62 (4): 307-10. Review.
13. High K A. The gene therapy journey for hemophilia: are we there yet? Blood 2012; 120 (23): 4482-7.

Abstract

Basic use of DNA analyses in medicine

Jovana Kuveljić, Tamara Đurić, Ivan Jovanović, Maja Živković, Aleksandra Stanković

Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory for Radiobiology and Molecular Genetics

Background: Until thirty years ago genetics was a science which strived to discover ways of inheritance and relationship between genotype and phenotype, but today it is an integral part of medicine and pharmacy and, in that way a part of common people lives. Analyses of DNA are not only scientific methods anymore, nowadays they have important role in prevention and diagnostic of many disease as well as in prenatal diagnostic.

Genetic epidemiology is a link between genetics and medicine, it focuses on a contribution of potential genetic and environmental risk factors to the etiology, distribution and prevention of the diseases within families and across populations. Genetic markers could be associated with different stages of a disease. Preclinical markers could be of use in disease prevention, while clinical markers and marks of disease progression may be used in finding and applying an adequate therapy.

Keywords: polymorphism, genetic epidemiology, atherosclerosis, pharmacogenetics

Miokardni mostovi: Od slučajnog nalaza do miokardne ishemije

Srđan Aleksandrić¹, Biljana Parapid¹, Radmila Janković², Ivana Nedeljković^{1,3}, Branko Beleslin^{1,3}, Dragan Simić^{1,3}, Ana Đorđević Dikić^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Miloje Tomašević^{1,4}, Vladan Vukčević^{1,3}, Milan Dobrić¹, Miodrag Ostojić³, Gordana Teofilovski Parapid⁵

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, ⁵Institut za anatomiju „Niko Miljanić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

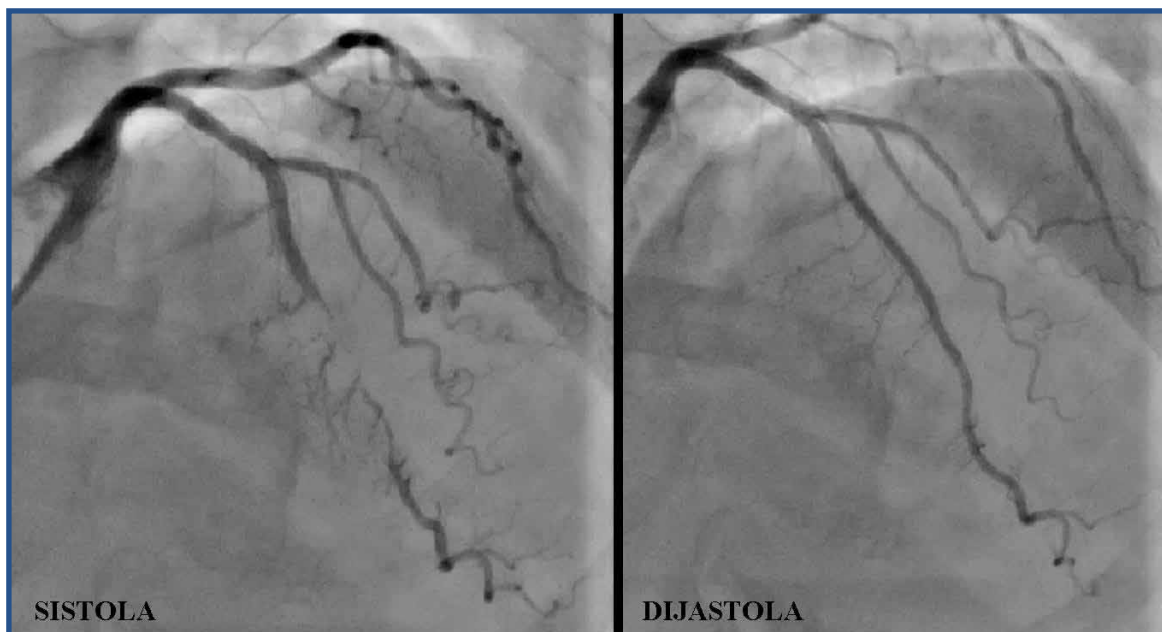
Ovaj revijalni članak razmatra najnovija saznanja o morfologiji, patofiziologiji, kliničkom značaju i lečenju miokardnog mosta. Miokardni most definisan je kao urođena (kongenitalna) anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena. Miokardni most je najčešće lokalizovan u medijalnom segmentu leve prednje descedentne koronarne arterije. Iako se smatra da miokardni most uglavnom predstavlja benignu anatomsu varijaciju koronarne arterije, u poslednjih 20-ak godina objavljeno je više radova u kojima je ova anomalija na levoj prednjoj descedentnoj arteriji bila uzrok angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, prolazne disfunkcije leve komore, poremećaja srčanog ritma, pa čak i iznenadne srčane smrti. Diskrepanca između kliničkih simptoma i znakova miokardne ishemije i angiografskog nalaza bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika miokardnog mosta i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz levu prednju descedentnu arteriju pod miokardnim mostom, ali i proksimalno i distalno od ove anomalije. Miokardni most može prouzrokovati ishemiju miokarda putem dva različita mehanizma. Jedan mehanizam je direktna sistolna kompresija intramuralnog segmenta leve prednje descedentne arterije koja dovodi do kasne relaksacije koronarne arterije i perzistentne redukcije lumena u sredini i na kraju diastole, smanjenja rezerve koronarnog protoka i miokardne hipoperfuzije. Drugi mehanizam je razvoj aterosklerotskog plaka i stenozе u segmentu leve prednje descedentne arterije proksimalno od miokardnog mosta (predilekciono mesto) koji nastaje zbog hemodinamskih poremećaja prouzrokovanih retrogradnim tokom krvi u sistoli i stvaranjem područja niskog i oscilatornog shear stresa. Primenom novih invazivnih dijagnostičkih metoda u kardiologiji (kvantitativna koronarna angiografija, intravaskularni ultrazvuk, intrakoronarni Doppler, frakciona rezerva protoka) otkrivene su nove morfološke karakteristike miokardnog mosta i značajni patofiziološki poremećaji koronarnog protoka u diastoli. Medikamentna terapija (beta-blokatori, blokatori kalcijumskih kanala) ima glavnu ulogu u lečenju bolesnika sa simptomatskim miokardnim mostom. Nitrati su kontraindikovani jer povećavaju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta leve prednje descedentne arterije na koronarnoj angiografiji.

Ključne reči miokardni most, koronarne arterije, ishemija miokarda, koronarni protok, koronarna angiografija

Uvod

Koronarne arterije čoveka i njihove primarne i sekundarne ventrikularne grane, slično nekim drugim primatima, imaju najčešće subepikardijalni tok. One se nalaze ispod tankog visceralnog lista srčane maramice (*epicardium*) u tkz. subepikardijalnom prostoru i normalno ne zalaze u miokard^{1,2,3}. Izuzetak od ovog pravila predstavljaju brojne prednje i zadnje septalne grane koje polaze od leve prednje descedentne arterije

(LAD odnosno *ramus interventricularis anterior*) i zadnje descedentne arterije (PDA odnosno *ramus interventricularis posterior*) koja je najčešće završna grana desne koronarne arterije (RCA) ili, ređe, leve cirkumfleksne koronarne arterije (Cx odnosno *ramus circumflexus*), što zavisi od tipa koronarne dominacije^{3,4}. Ove septalne grane normalno prodiru kroz interventrikularni septum (IVS), zbog čega se još nazivaju i intramuralne grane ili perforatori, i imaju ulogu u njenoj vaskularizaciji. Iako lokalizovane intramuralno unutar IVS, lumen septalnih grana se ne menja tokom



Slika 1. Sistolna kompresija intramiokardnog dela LAD u njenom medijalnom segmentu sa jasnim funkcionalnim suženjem lumena arterije koja nestaje u dijastole

srčanog ciklusa. Međutim, njihov lumen može biti komprimovan i okludiran u toku sistole, naročito u onim oboljenjima koja dovode do hipertrofije zida leve komore i IVS, kao što su aortna stenoza, arterijska hipertenzija i hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija³.

Ponekad, kraći ili duži segment epikardijalne koronarne arterije ili njene grane može biti prekriven i/ili obavijen tanjim ili debljim slojem miokardnih vlakana, odnosno moglo bi se reći da koronarna arterija na svom putu može da „ponire” u miokard i da se potom „vraća” u subepikardijum. Mišićna vlakna koja prepojavaju koronarnu arteriju nazivaju se miokardni most (myocardial bridge), dok se intramiokardni segment koronarne arterije naziva tunelovana arterija (tunneled artery)^{3,5-8}.

Definicija miokardnog mosta

Miokardni most (MM, myocardial bridge) definisan je kao urođena (kongenitalna) anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena⁶⁻⁸. Prvi opis MM na autopsiji dao je Reyman (1737), a potom i Black (1805), dok je prvu detaljnu post-mortem analizu ove anomalije dokumentovao Geiringer (1951)^{6,9-12}. Prvi tipičan angiografski nalaz – fenomen davljenja ili milking effect – opisali su Porstmann i Iwig 1960. godine. Ovaj fenomen je posledica sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem njenog lumena koja nestaje tokom dijastole (Slika 1)^{6,8,9,13}.

Morfologija i klasifikacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće lokalizovan u medijalnom segmentu LAD, i češće se javlja kod levog tipa koronarne dominacije^{3,6-7,14-16}. Na osnovu brojnih studija (Tabela 1) utvrđeno je da je učestalost MM na koronarnim angio-

grafijama veoma mala (0,5 %–16 %) za razliku od one ustanovljene na autopsijama (4,7 %–85,7 %)^{6-7,14-15,17-25}. Jedan od razloga je svakako taj da se na angiografijama MM uočava samo na LAD, dok se na autopsijama MM otkriva i na drugim koronarnim arterijskim sudovima^{3,6-7,14-16}. Danas se smatra da na angiografsko prikazivanje MM najviše utiču lokalizacija MM, položaj intramiokardnog segmenta LAD u odnosu na IVS i prednji zid desne komore i način premoščavanja koronarne arterije od strane miokardnih vlakana.

Lokalizacija MM. RCA i Cx se nalaze u pretkomorskom žlebu (*sulcus coronarius*), pa miokardna vlakna koja ih eventualno prepojavaju potiču od miokarda pretkomora koja nemaju veliku kontraktilnu snagu da bi izazvali angiografski vidljivu sistolnu kompresiju arterije. Stoga se MM na RCA i Cx ne prikazuju na koronarnim angiogramima. Njihov nalaz na ovim arterijama je slučajan nalaz na autopsijama i prema nekim autorima predstavljaju poseban entitet koji se naziva miokardna omča ili miokardna petlja (myocardial loop)^{7-8,15}. Sa druge strane, LAD i PDA se nalaze u prednjem ili zadnjem međukomorskom žlebu (*sulcus interventricularis anterior et posterior*), pa miokardna vlakna koja ih prepojavaju potiču od miokarda komora koje imaju veliku kontraktilnu snagu i mogu da izazovu sistolnu kompresiju arterije.

Savremena klasifikacija MM. Ova klasifikacija MM odnosi se na LAD kao arterije kod koje je ova anomalija najčešće prisutna i sa mogućim kliničkim manifestacijama. Ona podrazumeva postojanje tri osnovna tipa MM koji su definisani prema lokalizaciji intramiokardnog segmenta LAD u odnosu na IVS i prednji zid desne komore, kao i načinu premoščavanja koronarne arterije od strane miokardnih vlakana:

a. Površni (superficialni) tip MM. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD nalazi se u međukomorskom žlebu, dok miokardna vlakna uglavnom perpendikularno premoščavaju arteriju sa njene gornje strane, te

Tabela 1. Učestalost MM na autopsijama i koronarnim angiografijama. MM – miokardni most, LAD – leva prednja descedentna arterija, KA – koronarna angiografija

Autopsija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Geiringer	100	23	LAD 100 %
Edwards et al	276	5	Na svim KA, LAD 87 %
Polacek	70	86	Na svim KA, uključujući i miokardne petlje na RCA, LAD 60%
Giampalmo et al	560	7	Na svim KA, LAD 95 %
Lee and Wu	108	58	LAD 100 %
Penther et al	187	18	LAD 100 %
Risse and Weiler	1056	26	Na svim KA, LAD 88 %
Ferreira et al	90	56	Na svim KA
Baptista and DiDio	82	54	Na svim KA, LAD 35 %
Ortale et al	37	56	LAD (7 % MM na koronarnim venama)
Kosinski and Grzybiak	100	41	Na svim KA
Koronarna angiografija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Noble et al	5250	0,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Binet et al	700	0,7	Svi pacijenti, LAD 100 %
Ishimori et al	313	1,6	Svi pacijenti, sistolna kompresija ≥ 50 %, LAD 100 %
Greenspan et al	1600	0,9	Svi pacijenti, bez komorbiditeta, LAD 100 %
Rossi et al	1146	4,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Voß et al	848	2,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Kramer et al	658	12	Pacijenti sa naizgled normalnim koronarnim arterijama, LAD 100 %
Angelini et al	1100	4,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Garcia et al	936	4,9	Svi pacijenti, LAD 100 %
Wymore et al	64	33	Pacijenti kojima je transplantirano srce
Somanath et al	1500	1,1	Svi pacijenti, LAD 100 %
Gallet et al	1920	1,0	Svi pacijenti, LAD 100 %
Diefenbach et al	1780	3,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Juilliere et al	7467	0,8	Svi pacijenti, LAD 100 %
Harikrishnan et al	3200	0,6	Svi pacijenti, LAD 100 %

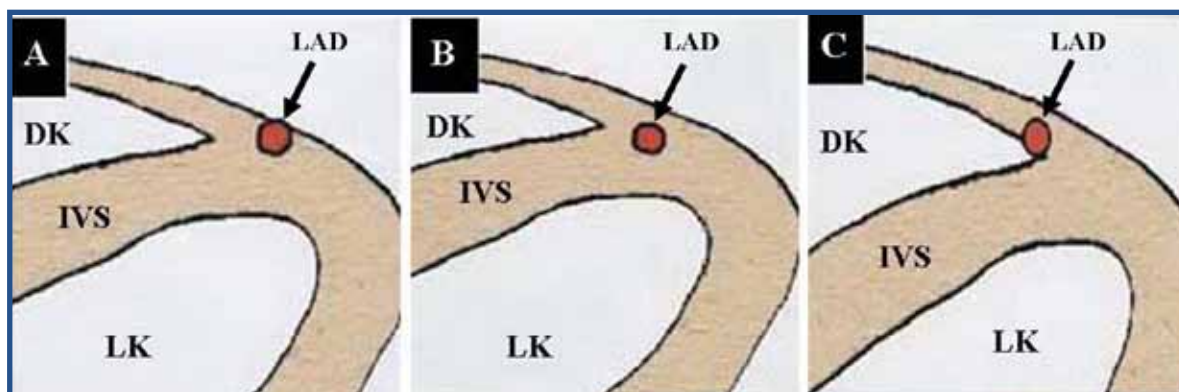
retko dovode do njene sistolne kompresije. Ovaj tip MM je obično asimptomatski (Slika 2A)^{7,15,26-29}.

b. Duboki (intramuralni) tip MM. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan ispod međukomorskog žleba, u dubljim slojevima IVS. Longitudinalna miokardna vlakna koja polaze od vrha desne komore i usmerena su ka IVS, premošćavaju arteriju poprečno, koso ili spiralno, a nekada je obaviju i celom njenom cirkumferencijom. Zbog načina premošćavanja intramiokardnog segmenta LAD dolazi do značajne sistolne kompresije i uvijanja arterije sa posledičnom ishemijom miokarda (Slika 2B)^{7,15,26-29}.

c. Intrakavitarni tip ili desni ventrikularni tip MM.

Ranije se smatrao podtipom dubokog tipa MM, a prema savremenoj klasifikaciji izdvojen je kao poseban tip. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan duboko ispod međukomorskog žleba i prolazi kroz prednji zid desne komore u neposrednoj blizini IVS, a ponekad može da prolazi i kroz njenu šupljinu (Slika 2C)²⁹.

Ostali faktori koji utiču na angiografsko prikazivanje MM su: debljina MM, dužina intramiokardnog segmenta koronarne arterije, kontraktilna sposobnost miokarda, prisustvo ili odsustvo masnog i/ili vezivnog tkiva oko



Slika 2. Klasifikacija MM (šematski prikaz transverznog preseka srca na CTCA): A. Površni (superficialni) tip MM; B. Duboki (intramuralni) tip MM; C. Intrakavitarni (desni ventrikularni) tip MM. LAD – leva prednja descedentna arterija, LK – leva komora, DK – desna komora, IVS – interventrikularni septum.

MM, tonus zida koronarnog arterijskog suda i postojanje opstrukcije koronarne arterije proksimalno od MM koja prouzrokuje smanjenje koronarnog protoka i pad intrakoronarnog pritiska distalno od MM⁶.

Patofiziološki aspekti miokardnog mosta

Dugo se smatralo da MM predstavlja samo anatomske varijacije koronarne arterije s obzirom na to da, u najvećem broju objavljenih radova, njegovo prisustvo nije bilo povezano sa postojanjem bilo kakvih kliničkih simptoma i/ili znakova ishemije miokarda. Međutim, u poslednjih 20-ak godina objavljeno je više radova u kojima je MM lokalizovan na LAD bio uzrok različitih oblika miokardne ishemije, te se postavilo pitanje da li je MM samo benigna varijacija koronarne arterije^{6-9,17-19}. Kliničke manifestacije ishemijske bolesti srca (IBS) kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD (bez pridružene koronarne bolesti) obično su se javljale tek u četvrtoj i petoj deceniji života.

Morales i saradnici su proučavali MM na LAD kod 39 autopsijskih slučajeva kod kojih nisu otkrivena druga srčana oboljenja kao što su koronarna bolest, valvularne mane, kardiomiopatije ili kongenitalne srčane anomalije³⁰. U 22 slučaja nađene su makroskopske i/ili mikroskopske patohistološke promene u onom delu miokarda koji vaskularizuje LAD sa MM (interstacijalna fibroza, ožiljna fibroza, „contraction-band nekroza“ ili fokalna fibroza). U svim ovim slučajevima postojao je duboki tip MM na LAD što je ukazivalo na to da ovaj tip MM nije samo anatomska varijacija koronarne arterije, već anomalija. U prilog tome ide i podatak da je 13 od 22 analizirana srca poticalo od osoba koje su umrle iznenadnom smrću, pri čemu je 6 osoba umrlo tokom fizičkog napora.

Pitanje kliničke značajnosti MM stvaralo je brojne kontroverze s obzirom na to da je do pred kraj XX veka koronarna angiografija bila jedina dijagnostička metoda za otkrivanje ove anomalije. Međutim, treba istaći da koronarna angiografija ima niz nedostataka. Koronarni angiogram predstavlja dvodimenzionalnu sliku anatomije koronarnih arterija uz postojanje relativno visokog procenta inter- i intra-personalne varijabilnosti u njegovom vizuelnom očitavanju³¹. Drugo, koronarna angiografija ne može pouzdano da proceni patofiziološki značaj suženja lumena koronarne arterije, uključujući i koronarno suženje u nivou MM³². Naime, pokazano je da su prognoza i kvalitet života koronarnih bolesnika bolje povezani sa funkcionalnim značajem koronarnog suženja nego sa angio-anatomskom slikom na koronarnom angiogramu³². Takođe, pokazano je da je kod bolesnika sa angiografski značajnim suženjem lumena koronarne arterije ishod bolesti bolje povezan sa obimom miokardne ishemije, a ne sa angiografskim stepenom koronarne stenoze³³⁻³⁴.

Primenom novih invazivnih i neinvazivnih dijagnostičkih metoda u kardiologiji, kao što su kvantitativna koronarna angiografija (QCA), intravaskularni ultrazvuk (IVUS), intrakoronarni doppler, merenje frakcione rezerve protoka (FFR) putem merenja intrakoronarnog pritiska, merenje koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa miokardne rezistencije (IMR) putem termodilucije, optička koherentna tomografija (OCT), kao i komjuterizo-

vana tomografija koronarnih arterija (CTCA), omogućeno je morfološko i patofiziološko ispitivanje MM što je od krucijalnog značaja za otkrivanje veze između stepena sistolne kompresije i dijasolne relaksacije epikardijalne koronarne arterije u nivou MM i potencijalne kliničke prezentacije.

Brojne studije pokazale su da MM na LAD može da prouzrokuje IBS, i to putem dva različita mehanizma^{7,9,16}. Jedan mehanizam je direktna sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD sa njenom usporenom i nepotpunom relaksacijom (dekompresijom) tokom dijasole koja dovodi do smanjenja koronarne rezerve protoka i posledične miokardne hipoperfuzije. Drugi mehanizam je razvoj aterosklerotskog procesa u onom segmentu LAD koji se nalazi proksimalno od MM.

Miokardni most i miokardna ishemija

U početku se smatralo da na pojavu kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD utiče stepen sistolne kompresije njenog intramiokardnog segmenta jer se verovalo da je dekompresija LAD tokom dijasole potpuna. Diskrepanca između kliničkih simptoma i znakova miokardne ishemije i angiografskog nalaza bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika MM i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz LAD pod MM, kao i proksimalno i distalno od njega.

Brojne angiografske studije sa IVUS-om i QCA-om pokazale su da kompresija intramiokardnog segmenta LAD koja počinje u sistoli perzistira u značajnoj meri i tokom rane dijasole zbog veoma spore dekompresije koja je nepotpuna i postoji u izvesnom stepenu u sredini, pa čak i na kraju dijasole (mid-to-late diastole)³⁵⁻⁴⁰. Spora dekompresija intramiokardnog segmenta LAD koja dostiže svoj maksimum u sredini dijasole naziva se kasna dekompresija odnosno kasna relaksacija koronarne arterije („delay early diastolic artery relaxation“)^{35,37}. Kvantitativnom koronarnom angiografijom utvrđeno je da je srednja vrednost maksimalne sistolne kompresije 71 %, dok je nakon dekompresije srednja vrednost suženja lumena u sredini i na kraju dijasole 35 %, a da 12 % bolesnika ima suženje lumena >50 % u sredini i na kraju dijasole^{35,37}. Studije sa IVUS-om pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična, a da MM ima karakterističan izgled polumeseca („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje^{35,39-40}.

Studije sa intrakoronarnom doppler žicom pokazale su da na LAD pod MM postoji poremećaj koronarnog protoka sa smanjenom brzinom ili potpunim odsustvom anterogradnog protoka u sistoli i karakterističnim izgledom krive brzine dijasolnog protoka – dijasolni „finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen (Slika 3)^{35-37,40}. Ovaj fenomen karakteriše brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijasoli, kao i „plato“ brzine protoka u sredini i na kraju dijasole^{35-37,40}. Kod zdrave koronarne arterije, u ranoj dijasoli, zbog naglog smanjenja rezistencije na nivou mikrocirkulacije, dolazi do dijasolnog ubrzanja protoka krvi koje dostiže svoj maksimum u sre-

dini dijastole. Međutim, kod postojanja MM, zbog perzistentne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli, dolazi do strmog i naglog povećanja brzine protoka. Potom, zbog započete dekompresije i širenja lumena arterije u nivou MM, nastaje nagli pad brzine protoka sve do određenog stabilnog nivoa („plato“ brzine protoka) koji postoji u sredini i na kraju dijastole kada je lumen arterije u nivou MM konstantan³⁷.

Merenjem CFR intrakoronarnom doppler žicom nakon intrakoronarnog davanja adenoza ili tokom aatrijalnog pejsinga utvrđeno je da je on značajno veći u segmentu LAD proksimalno od MM u odnosu na distalni segment, kao i da je značajno manji od normalne vrednosti ($<3,0$) u segmentu LAD distalno od MM^{35-37,40}.

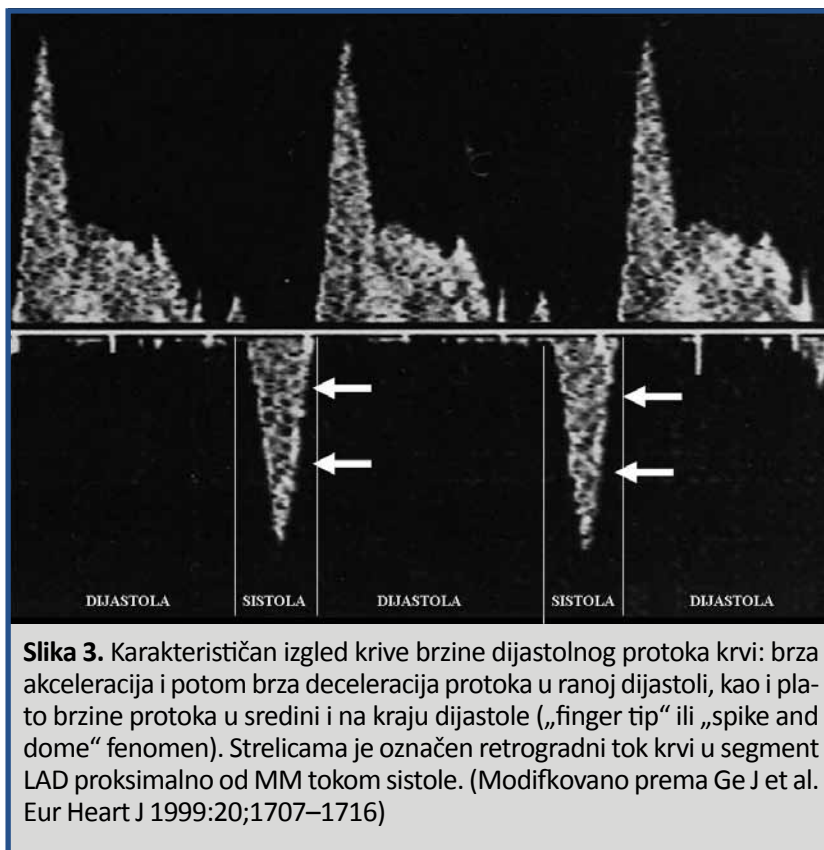
Kvalitativnom analizom doppler krive brzine protoka uočeno je i postojanje retrogradnog toka krvi proksimalno od MM tokom sistole koje nastaje kao posledica potiskivanja krvi kompresijom premošćujućih miokardnih vlakana na intramiokardni segment LAD (Slika 3)^{35,37,40}.

Dakle, glavni hemodinamski poremećaji kod MM na LAD su:

1. kasna relaksacija koronarne arterije sa perzistentom redukcijom lumena u sredini i na kraju dijastole
2. brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli sa platoon brzine protoka u sredini i na kraju dijastole (dijastolni „finger tip“ fenomen)
3. smanjen CFR u segmentu LAD distalno od MM
4. pojava retrogradnog toka krvi proksimalno od MM tokom sistole.

Prva tri hemodinamska poremećaja javljaju se u fazi rane i srednje dijastole, odnosno u fazi srčanog ciklusa kada su koronarni protok i miokardna perfuzija najveći. Takođe, treba imati u vidu da se koronarni protok uglavnom odvija u dijastoli (80–85 %), a samo manjim delom u sistoli (15–20 %), što naročito važi za LAD. Do sada nije utvrđena korelacija između stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije i kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM. Zato se sa pravom postavilo pitanje da li klinička simptomatologija kod bolesnika sa izolovanim MM korelira i u kojoj meri sa stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u dijastoli.

Schwarz i saradnici su analizirali do sada najveću grupu bolesnika, njih 157, sa angiografski otkrivenim izolovanim MM u medijalnom segmentu LAD u pogledu postojanja simptoma i/ili znakova miokardne ishemije, objektivnih znakova ishemije stres-ehokardiografskim testom i izmenjene intrakoronarne hemodinamike (QCA, CFR i brzine koronarnog protoka merenog pomoću intrakoronarne doppler žice)⁴¹. Oni su pokazali da klinička prezentacija IBS kod bolesnika sa izolovanim MM ne korelira sa maksimalnim stepenom sistolne



Slika 3. Karakterističan izgled krive brzine dijastolnog protoka krvi: brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli, kao i plato brzine protoka u sredini i na kraju dijastole („finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen). Strelicama je označen retrogradni tok krvi u segment LAD proksimalno od MM tokom sistole. (Modifikovano prema Ge J et al. Eur Heart J 1999;20;1707–1716)

kompresije intramiokardnog segmenta LAD ($r=0,32$, $p=0,63$), već sa maksimalnim stepenom redukcije lumena arterije u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$)⁴¹.

Miokardni most i aterosklerozna

Približno polovina bolesnika sa otkrivenim MM u medijalnom segmentu LAD ima i pridruženu aterosklerotsku bolest koronarnih arterija^{15,17,42}. Brojne patohistološke, angiografske i kompjuterizovano-tomografske (MDCT-multi-detector computer tomography) studije pokazale su da je predilekciono mesto za nastanak aterosklerozne segment LAD proksimalno od MM, dok su intramiokardni i distalni segment LAD uglavnom zaštićeni od aterosklerotskog procesa^{6-7,12,15-16,25,43-51}. Tačan mehanizam nastanka aterosklerozne u proksimalnom segmentu LAD još uvek nije dovoljno poznat. Ipak, novija istraživanja upućuju na zaključak da dominantnu ulogu u ovom procesu ima poremećena hemodinamika i fiziologija koronarnog protoka koja doprinosi stvaranju zone niskog shear stresa proksimalno od MM, a koji je odgovoran za formiranje i razvoj aterosklerotskog plaka^{6-7,9,16,52-53}. Dokazano je da tokom sistole dolazi do retrogradnog toka krvi proksimalno od MM što prouzrokuje pojavu bidirekcionog i nelaminarnog (turbulentnog) protoka sa razvojem niskog i oscilatornog shear stresa^{6-7,16,36,39,54}. U segmentu LAD pod MM, kao i distalno od njega, koronarni protok ostaje unidirekcion, a shear stres normalan ili čak visok koji deluje protektivno na endotelnu funkciju^{6-7,16,36,39,54}. Nizak i oscilatorni shear stres sa malom prosečnom vrednošću ($<1,5 \text{ N/m}^2$) dovodi do povećane produkcije proaterogenih vazoaktivnih supstanci kao što su endotelni azot-oksidi sintetaza (eNOS), endothelin-1 (ET-1) i angiotenzin-konvertujući

enzim (ACE), što pogoduje formiranju i razvoju aterosklerotskog plaka^{6-7,54-56}. Sa druge strane, shear stres sa prosečnom vrednošću između 1,5 N/m² i 7,0 N/m² povećava produkciju azot-oksida (NO) u endotelnim ćelijama i smanjuje produkciju proaterogenih supstanci^{6-7,54-56}. Ovoj teoriji idu u prilog i patohistološke studije u kojima je utvrđeno da se endotelne ćelije u nivou MM razlikuju po obliku i rasporedu u odnosu na endotelne ćelije proksimalno od MM^{7,16,57-60}. Endotelne ćelije u nivou MM su vretenastog oblika, orijentisane spiralno celom dužinom intramiokardnog segmenta LAD što ukazuje da je intima pod uticajem visokog shear stresa, dok su endotelne ćelije proksimalno od MM zaravnjene, poligonalne i polimorfne čime se potvrđuje postojanje niskog shear stresa u segmentu LAD proksimalno od MM^{7,16,57-60}.

Intima intramiokardnog segmenta LAD je značajno tanja u odnosu na segment LAD proksimalno i distalno od MM (66,3 vs. 406,6 μm) i ne sadrži masne ćelije i modifikovani (sintetički) tip glatkih mišićnih ćelija koji ima ulogu u sintezi kolagenih i elastičnih vlakana u procesu ateroskleroze^{6-7,60-63}. Prisustvo fiziološkog (kontraktilnog) tipa i odsustvo modifikovanog (sintetičkog) tipa glatkih mišićnih ćelija u intimi intramiokardnog segmenta LAD ukazuje na negativnu korelaciju između MM i ateroskleroze⁶.

Klinička prezentacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće asimptomatski. Međutim, utvrđeno je da MM na LAD može biti uzrok angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, prolazne disfunkcije leve komore, poremećaja srčanog ritma, pa čak i iznenadne srčane smrti^{6-9,17-19}. Schwarz i saradnici podelili su simptomatske bolesnike sa izolovanim MM na LAD na tri tipa⁴⁰:

Tip A: slučajan nalaz na koronarnoj angiografiji, bez objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Ovi bolesnici ne zahtevaju terapiju.

Tip B: postojanje objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Terapija podrazumeva primenu beta-blokatora ili kalcijumskih antagonista ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani.

Tip C: postojanje izmenjene intrakoronarne hemodinamike (QCA, CFR, intrakoronarni doppler) bez obzira na postojanje objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Terapija podrazumeva primenu beta-blokatora ili kalcijumskih antagonista ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani.

Dijagnostika miokardnog mosta

Koronarna angiografija

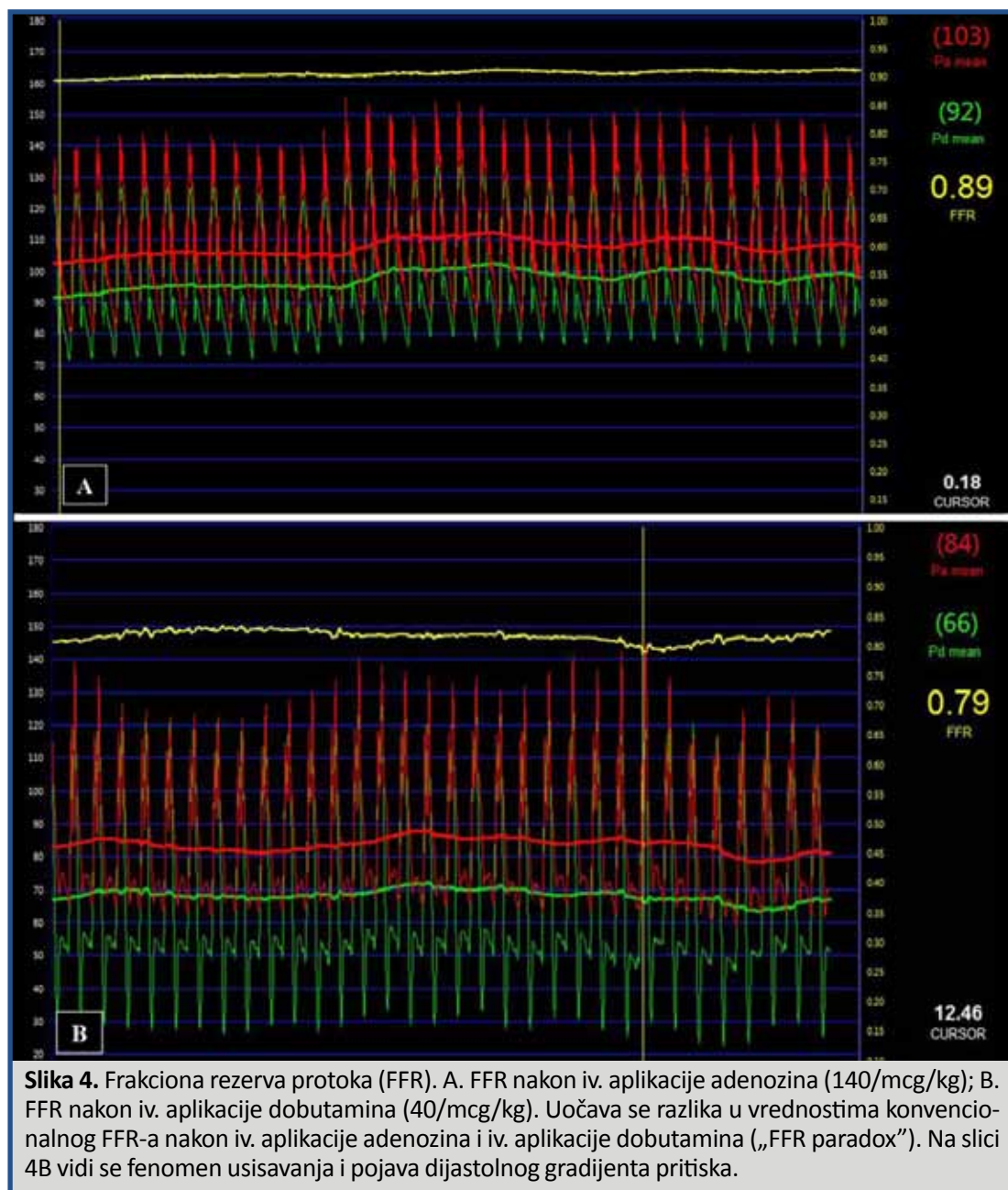
Uprkos brojnim nedostacima, koronarna angiografija je i dalje zlatni standard za otkrivanje MM u medijalnom segmentu LAD. Tipičan angiografski nalaz karakteriše sistolna kompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem njenog lumena koja nestaje tokom diastole – fenomen davljenja ili milking effect (Slika 1)^{6,8-9,13}. Intrakoronarno davanje nitroglicerina u dozi od 200 μg povećava senzitivnost koro-

narne angiografije za otkrivanje MM⁶⁴⁻⁶⁵. Postoje dve teorije koje objašnjavaju ovaj fenomen. Hongo i saradnici pokazali su da nitroglicerina značajno povećava procenat dijametra stenoze (%DS) u nivou MM u sistoli (25 vs 65 %, p=0,01), i to ne samo kao posledica vazodilatacije lumena LAD proksimalno i distalno od MM već i usled dodatnog smanjenja minimalnog lumen dijametra (MLD) u nivou MM u sistoli (1,0 vs 0,7, p=0,01)⁶⁴. Oni su pretpostavili da nitroglicerina ima dvojako dejstvo: a) povećava komplijansu zida koronarne arterije relaksacijom glatke muskulature medije i b) deluje pozitivno inotropno na miokard zbog pada arterijskog krvnog pritiska, te usled spoljne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli dolazi do dodatnog suženja lumena arterije. Herrmann i saradnici su takođe potvrdili da nitroglicerina značajno povećava %DS u nivou MM u sistoli (30,8 % vs 43,5 %, p<0,05), ali su umesto smanjenja MLD primetili umerenu vazodilataciju i blago povećanje MLD⁶⁵. Oni su pretpostavili da je povećanje %DS u nivou MM u sistoli posledica vazodilatacije LAD proksimalno i distalno od MM i limitirajućeg dejstva premošćujućih miokardnih vlakana koji sprečavaju značajniju vazodilataciju intramiokardnog segmenta LAD. Takođe, u istoj studiji, Herrmann i saradnici su dokazali da u nivou MM postoji i poremećaj vazodilatacije zavisne od endotela tako što su nakon intrakoronarnog ubrizgavanja acetilholina u dozi od 10⁻⁶-10⁻⁴ mol/L primetili da kod 90 % bolesnika sa MM dolazi do paradoksalne vazokonstrikcije LAD, kako u sistoli tako i u diastoli⁶⁵. Vazokonstrikcija je bila značajno veća u nivou MM u odnosu na segmente LAD proksimalno i distalno od MM. Poznato je da acetilholin vezivanjem za muskarinske holinergičke receptore stimuliše oslobađanje vazodilatatornih supstanci iz endotela kao što je EDRF (endothelium-derived relaxing factor, NO)⁶⁶. Paradoksalna vazokonstrikcija koronarne arterije pod uticajem acetilholina ukazuje na poremećaj vaskularnog odgovora i oštećenu vazodilatatornu funkciju endotela u nivou MM⁶⁵⁻⁶⁶.

Intravaskularni ultrazvuk i frakciona rezerva protoka

Studije sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična, a da MM ima karakterističan izgled polumeseca („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje^{34,38-39}. Ge i saradnici pokazali su da je IVUS senzitivniji od koronarne angiografije za otkrivanje MM na LAD i da se karakterističan znak polumeseca javlja u svim slučajevima (62/62; 100 %), bez obzira da li je MM prikazan na inicijalnoj koronarografiji³⁹. U istoj studiji otkriveno je i postojanje aterosklerotskog plaka u segmentu LAD proksimalno od MM kod gotovo svih bolesnika koji su podvrgnuti IVUS ispitivanju (61/62; 98 %), čak i u slučajevima kada plak nije viđen na koronarnoj angiografiji³⁹.

Velike nade u proceni funkcionalne značajnosti MM na LAD polagane su otkrićem frakcione rezerve protoka (FFR) koja je definisana kao odnos između intrakoronarnog pritiska izmerenog distalno od stenoze (Pd) i aor-



tnog pritiska (Pa) u uslovima maksimalne hiperemije koja se postiže intrakoronarnim ili intravenskim ubrizgavanjem adenoizina⁶⁷⁻⁶⁸. Prednosti FFR-a u odnosu na CFR su što je on potpuno nezavisan od srčane frekvence i arterijskog krvnog pritiska. Međutim, rezultati su bili prilično kontradiktorni. Ni u jednom slučaju primenom konvencionalnog FFR-a nije utvrđena funkcionalna značajnost MM na LAD (>0,8) (Slika 4A)⁶⁹⁻⁷⁰. Procenjeno je da konvencionalni FFR nije validan u proceni funkcionalne značajnosti MM na LAD iz sledećih razloga:

1. Prvo, konvencionalni FFR predstavlja odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom celog srčanog ciklusa ($\text{mean FFR} = \text{mean Pd} / \text{mean Pa}$).

2. Drugo, merenjem intrakoronarnog pritiska kroz LAD (u nivou MM, proksimalno i distalno od MM) pokazano je da kod MM postoje poremećaji fiziologije koronarnog protoka sa nastankom dva hemodinamska fenomena: „overshooting“ fenomen i fenomen usisavanja (sucking fenomen)⁶⁶. „Overshooting“ fenomen podrazumeva postojanje visokog intrakoronarnog pritiska, naročito u se-

gmentu LAD proksimalno od MM, koji je veći od sistolnog krvnog pritiska u aorti, a svoj maksimum dostiže u sredini dijastole („pressure shift“)⁵³. Fenomen usisavanja podrazumeva pojavu veoma negativnog intrakoronarnog pritiska u dijastoli (do -40 mmHg) u nivou MM i distalno od njega^{53,69}. Ova dva hemodinamska efekta značajno utiču na srednje vrednosti mean Pd i mean Pa, a samim tim i na vrednosti konvencionalnog FFR-a.

Imajući u vidu da MM predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti potrebna inotropna stimulacija miokarda koja se postiže intravenskim davanjem dobutamina⁶⁹⁻⁷². Bartunek i saradnici su pokazali da se kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću (LAD) vrednosti FFR-a dobijene nakon iv. davanja dobutamina u dozama do 40 mcg/kg/min. statistički značajno ne razlikuju u odnosu na vrednosti FFR-a dobijene nakon intrakoronarne aplikacije adenozi-

na⁷³. Oni su pokazali da dobutamin u dozi većoj od 20 mcg/kg/min. ima sličan efekat kao i adenozin, odnosno da je mikrovaskularna rezistencija minimalna i konstantna, a da se sa daljim povećanjem doze dobutamina do 40 mcg/kg/min. ubrzava samo srčana frekvencija i povećava dvostruki proizvod⁷³. Eksperimentalnim studijama dokazano je da dobutamin, pored pozitivnog inotropnog i hronotropnog dejstva, ima i vazodilatatorno dejstvo stimulacijom β_2 -adrenergičkih receptora u intramiokardnim arteriolama⁷³⁻⁷⁵. Ipak, velika razlika između vrednosti konvencionalnog FFR-a dobijenim nakon iv. aplikacije dobutamina i iv. aplikacije adenozina (140 mcg/kg/min.) primećena je kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD („FFR paradox“) (Slika 4)⁶⁹⁻⁷⁰.

Escaned i saradnici su otišli još dalje, pa su poredili vrednosti konvencionalnog i dijastolnog FFR-a nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije dobutamina u doza od 10 i 20 mcg/kg/min. kod 12 bolesnika sa izolovanim MM na LAD koji su imali pozitivan test opterećenja i/ili elektrokardiografske promene koje su ukazivale na ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD⁶⁹. Dijastolni FFR (d-FFR) definisan je kao odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom dijastole u uslovima maksimalne hiperemije ($d\text{-FFR} = d\text{-Pd}/d\text{-Pa}$)⁷⁶. Abe i saradnici pokazali su da kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću (LAD) d-FFR ima visoku senzitivnost i specifičnost (95 % i 100 %) za datu cut-off vrednost 0,76. Escaned i saradnici utvrdili su da d-FFR nakon iv. aplikacije dobutamina ima bolju korelaciju sa simptomatskim MM nego konvencionalni FFR ili d-FFR nakon iv. aplikacije adenozina⁶⁹. Oni su zaključili sledeće: 1) funkcionalna značajnost MM može se postići samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom, 2) pojava dijastolnog gradijenta pritiska ukazuje da MM dominantno utiče na hemodinamiku koronarnog protoka u dijastoli, 3) d-FFR može da otkrije postojanje funkcionalno značajnog MM i kada je konvencionalni FFR normalan ($>0,8$) i 4) d-FFR se zasniva na isključenju sistolne komponente srčanog ciklusa (Slika 4B)⁶⁹.

Značaj d-FFR je utoliko veći ako se ima u vidu da su novija istraživanja pokazala da klinička manifestacija IBS kod bolesnika sa izolovanim MM ne korelira sa maksimalnim stepenom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD ($r=0,32$, $p=0,63$), već sa maksimalnim stepenom redukcije lumena arterije u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$)⁴⁰.

Kompjuterizovana tomografija koronarnih arterija

Kompjuterizovana tomografija koronarnih arterija (CTCA-computed tomography coronary angiography), kao neinvazivna dijagnostička metoda, danas ima sve veću ulogu u otkrivanju i evaluaciji morfoloških karakteristika MM (dužina, debljina premošćujućih miokardnih vlakana, lokalizacija, odnos intramiokardnog segmenta LAD sa IVS i prednjim zidom desne komore, broj MM, kao i broj zahvaćenih koronarnih arterija)^{28,77}. Incidenca MM na CTCA je značajno veća nego na koronarnim angiografijama (58 % vs 13,3 %) ⁷⁷. CTCA ima glavnu ulogu u klasifikaciji MM, odnosno u razlikovanju površnog tipa MM od dubokog i intrakavitarnog tipa MM. Primećeno je da je sistolna kompresija na koronarnoj angiografiji

vidljiva isključivo kod dubokog i intrakavitarnog tipa MM (97,5 %) ⁷⁷. Nedostatak CTCA je taj što ne može da proceni funkcionalnu značajnost MM na LAD, već su za to neophodni neinvazivni i invazivni dijagnostički testovi.

Terapija

Treba istaći da ne postoje velike prospektivne randomizovane studije koje bi utvrdile optimalnu terapiju u lečenju MM na LAD s obzirom na to da se radi o retkoj anomaliji koronarnih arterija. Terapija može biti neinvazivna (medikamentna) i invazivna (perkutana i hirurška).

Medikamentna terapija

Medikamentna terapija ima primarnu ulogu u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM.

Beta-blokatori su lek prvog izbora u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM na LAD^{16,78}. Ovi lekovi imaju negativno hronotropno i inotropno dejstvo, produžavaju dijastolu, smanjuju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i normalizuju koronarni protok unutar MM^{16,35,79}.

Kalcijumski antagonisti su lek izbora ukoliko postoje kontraindikacije za beta-blokatore (HOBP, bradikardija, AV blok, srčana insuficijencija, pojačana hipoglikemija u pacijenata sa juvenilnim dijabetesom melitusom), ili ukoliko postoji koronarni vazospazam^{16,80}.

Nitrati su kontraindikovani kod simptomatskih bolesnika sa MM na LAD zbog toga što povećavaju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i mogu da provociraju ishemiju miokarda^{16-17,64}.

Perkutana koronarna intervencija

Prva perkutana koronarna intervencija (PCI) sa ugradnjom metalnog stenta u intramiokardni segment LAD urađena je 1995. godine⁸¹. Ugradnjom stenta smanjuje se stepen sistolne kompresije u nivou MM, smanjuje se %DS i aree stenoze (%AS) i poboljšava hemodinamika koronarnog protoka^{37,82}. Međutim, PCI nije dala očekivane rezultate jer je primećena veća učestalost komplikacija kao što su perforacija LAD, fraktura stenta sa posledičnom trombozom i in-stent restenoza^{16,83-87}. Perforacija LAD je najverovatnije posledica veoma istanjene intime arterijskog krvnog suda pod MM, dok je fraktura stenta posledica mehaničke kompresije intramiokardnog segmenta LAD od strane vlakana MM^{7,16,83-87}. Najčešća komplikacija je in-stent restenoza sa incidencom oko 46 % nakon 7 nedelja^{7,16,82}. Iako se smatra da je intima u nivou MM uglavnom zaštićena od ateroskleroze, pretpostavlja se da je glavni uzrok restenoze mehanička povreda istanjene intime i medije tokom ugradnje stenta koja dovodi do intimalne hiperplazije^{16,82}. Smanjenje učestalosti in-stent restenoze postignuto je primenom stentova sa oslobađanjem leka, ali nije redukovana pojava perforacije LAD i frakture stenta^{16,88-91}.

Hirurška terapija

Hirurška terapija se izvodi ukoliko, i pored primenjene medikamentne terapije, perzistiraju simptomi i znaci ishemije miokarda, ili ukoliko PCI nije moguća. Podrazumeva

odstranjivanje premošćujućih miokardnih vlakana (miotomija) ili aorto-koronarnu bypass operaciju (CABG)^{7,16,92-103}.

Miotomija je hirurška metoda izbora kod pedijatrijskih bolesnika koji imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju i simptome i/ili znake ishemije miokarda^{95,97}. Ipak, tokom miotomije može doći do perforacije prednjeg zida desne komore ili formiranja aneurizme leve komore nakon operacije^{7,16,93-94,99,103}. Zato veoma važnu ulogu u planiranju hirurškog zahvata kod bolesnika sa MM na LAD ima detaljno morfološko ispitivanje MM na CTCA.

CABG je hirurška metoda izbora kod simptomatskih bolesnika koji imaju MM i aterosklerozu segmenta LAD proksimalno od MM¹⁰².

Zahvalnost: Rad je finansiran sredstvima projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (III41022).

Reference

- Teofilovski G, Filipovic B, Bogdanovic, et al. Myocardial bridges over coronary arteries in Cercopithecus. *Ann Anat* 1992;174:435-439.
- Teofilovski-Parapid G, Kreclovic G. Coronary artery distribution in Macaca fascicularis (Cynomolgus). *Lab Animals* 1998;32:200-205.
- Goldner B, Sagić D, i sar. Klinička radiologija kardiovaskularnog sistema. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2002, Beograd
- Baptista CAC, DiDio LJA, Teofilovski-Parapid G. Variations in length and termination of the ramus circumflexus of the human left coronary artery. *Anat Anz* 1990;171:247-253.
- Teofilovski-Parapid G, Kanjuh V, Parapid B. Myocardial bridging phenomenon and myocardial ischemia. *Med Data Rev* 2009;1(3):15-20 (on line:www.md-medicaldata.com).
- Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005; 26: 1159-1168.
- Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106:2616-2622.
- Kalaria VG, Koradia N, Breall JA. Myocardial Bridge: a Clinical Review. *Cath Cardiovasc Interv*. 2002; 57: 552-556.
- Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: Overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:351-359.
- Reymann HC. Disertaio de vasis cordis propriis. *Bibl Anat* 1737 ;359-379.
- Black S. A case of angina pectoris with dissection. *Memoirs Med Soc Lond* 1805;6:41.
- Geiringer E. The mural coronary. *Am Heart J* 1951;41:359-368.
- Porstmann W, Iwig J. Die intramurale coronarie im angiogramm. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1960;92:129-133.
- Loukas M, Curry B, Bowers M, et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. *J Anat* 2006; 209: 43-50.
- Loukas M, Kriegenbergh von K, Gilkes M, et al. Myocardial bridges: A Review. *Clin Anat* 2011;24:675-683.
- Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011;75:1559-1566.
- Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976; 37:993-999.
- Ishimori T, Raizner AE, Chahine RA, Awdeh M, Luchi RJ. Myocardial bridges in man: clinical correlation and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 3:59-65.
- Greenspan BL, Iskandrain AS, Catherwood E, Kimbiris D, Bemis CE, Segal BL. Myocardial bridging of the left anterior descending artery: evaluation using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980; 6:173-180.
- Rossi L, Dander B, Nidasio GP, et al. Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980; 1:239-245.
- Irvin RG. The angiographic prevalence of myocardial bridging. *Chest* 1982; 81:198-202.
- Soran O, Pamir G, Erol C, Kocakavak C, Sabah I. The incidence and significance of myocardial bridge in a prospectively defined population of patients undergoing coronary angiography for chest pain. *Tokai J Exp Clin Med* 2000; 25:57-60.
- Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Soncs FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982; 103:283-288.
- Polacek P. Relation of myocardial bridge and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961; 61:44-52.
- Tomanović-Koković J, Teofilovski-Parapid G, Oklobdžija M, et al. The influence of the myocardial bridging phenomenon on the myocardial structure and the coronary arteries wall structure changes. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(2):148-152
- Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26:75-88.
- Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B Jr, et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 66:364-367.
- Edward JC, Burnsides C, Swarm RL, Lansing AJ. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in human heart. *Circulation* 1956;13:235.
- Konen E, Goitein O, Sternik L, et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):587-93.
- Morales AR, Romanelli R, Tate LG, Boucek RJ, de Marchena E. Intramural left anterior descending coronary artery: significance of the depth of the muscular tunnel. *Hum Pathol* 1993; 24:693-701.
- Beauman GJ, Vogel RA. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):108-113.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2333-2342.
- Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, et al. 47. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *Eur Heart J* 1997;18:69-77.
- Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;11:1465-1478.
- Lovell JM, Knight JC. Invasive assessment of myocardial bridges. *Heart* 2003;89:699-700.
- Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1637-1645.
- Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional characteristics of myocardial bridging: a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. *Eur Heart J* 1997;18:434-442.
- Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, Reffelmann T, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-2913.
- Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, Koch L, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994;89:1725-1732.
- Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999;20:1707-1716.
- Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, et al. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: Proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology* 2009;112: 13-21.
- Bonvini RF, Alibegovic J, Perret X, et al. Coronary myocardial bridge: An innocent bystander? *Heart Vessels* 2008;23:67-70.
- Ciampricotti R, El Gamal M. Vasospastic coronary occlusion associated with a myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;14:118-120.

44. De Winter RJ, Kok WE, Piek JJ. Coronary atherosclerosis within a myocardial bridge, not a benign condition. *Heart* 1998;80:91-93.
45. Scher AM. Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: A neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2000;149:1-3.
46. Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of myocardial bridges and their role in the pathogenesis of coronary disease. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:593-596.
47. Duygu J, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. Myocardial bridge: A bridge to atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:12-16.
48. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 2008;102:1608-1613.
49. Bayrak F, Degertekin M, Eroglu E, et al. Evaluation of myocardial bridges with 64-slice computed tomography coronary angiography. *Acta Cardiol* 2009;64:341-346.
50. Kawawa Y, Ishikawa Y, Gomi T, et al. Detection of myocardial bridge and evaluation of its anatomical properties by coronary multislice spiral computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;61: 130-138.
51. Aleksandric S, Parapic B, Jankovic R, et al. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery: depiction rate and morphologic features by coronary angiography in symptomatic patients. In Cabral RH, ed. XXII ISMS, February 12-16, 2012 Sao Paulo, Brasil. Bologna: MEDIMOND-Monduzzi Editore International Proceedings Division, 2012:75-80.
52. Ishii T, Hosoda Y, Osaka T, et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol* 1986;148:279-291.
53. Ge J, Erbel R, Gorge G, Haude M, Meyer J. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. *Br Heart J* 1995;73:462-465.
54. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges are free from atherosclerosis: Overview of the underlying mechanisms. *Can J Cardiol* 2009; 25:219-222.
55. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-2042.
56. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-2393.
57. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. *Mod Pathol* 1991;4:424-431.
58. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998;185:4-9.
59. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430:163-171.
60. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *J Pathol* 2001;193:408-414.
61. Risse M, Weiler G. Coronary muscle bridge and its relations to local coronary sclerosis, regional myocardial ischemia and coronary spasm: a morphometric study [German]. *Z Kardiol* 1985;74:700-705.
62. Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Mol Pathol* 1988;48:1-11.
63. Haust MD, More RH, Movat HZ. The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1960;37:377-389.
64. Hongo Y, Tada H, Ito K, et al. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1999;138:345-350.
65. Herrmann J, Higano ST, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Myocardial bridging is associated with alteration in vasoreactivity. *Eur Heart J* 2004;25:2134-2142.
66. Ludmer LP, Selwyn PA, Shook LT, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Eng J Med* 1986;315:1046-1051.
67. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-3193.
68. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
69. Escaned J, Cortes J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:226-233.
70. Hakeem A, Cilingiroglu M, Leesar M. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: Fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine. *Cath Cardiovasc Interv* 2010;75:229-235.
71. Diefenbach C, Erbel R, Treese N, Bollenbach E, Meyer J. Incidence of myocardial bridges after adrenergic stimulation and decreasing afterload in patients with angina pectoris, but normal coronary arteries. *Z Kardiol* 1994;83:809-815.
72. Carvalho VB, Macruz R, De'court LV, et al. Hemodynamic determinants of coronary constriction in human myocardial bridges. *Am Heart J* 1984;108:73-80.
73. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243-249.
74. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise, and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974;54:563-575.
75. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary β -receptor stimulation. *Circ Res* 1993;73:252-263.
76. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary stenoses. Comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-2370.
77. Kim PJ, Hur G, Kim SY, et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries: A comparison between computed tomography and invasive coronary angiography. *Circulation* 2009;119:1408-1416.
78. Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira JS. Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J* 1989;10: 573-576.
79. Nair CK, Dang B, Heintz MH, Sketch MH. Myocardial bridges: Effect of propranolol on systolic compression. *Can J Cardiol* 1986;2:218-221.
80. Joyal D, Charbonneau F. Vasospasm and myocardial bridge. *Can J Cardiol* 2003; 19:1440-1442.
81. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995;74:90-92.
82. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000;84:403-408.
83. Berry JF, von Mering GO, Schmalfuss C, Hill JA, Kerensky RA. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: A case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;56:58-63.
84. Tandar A, Whisenant BK, Michaels AD. Stent fracture following stenting of a myocardial bridge: Report of two cases. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:191-196.
85. Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalization of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart* 2000;83:705-707.
86. Kursaklioglu H, Barcin C, Iyisoy A, et al. Angiographic restenosis after myocardial bridge stenting: A comparative study with direct stenting of de-novo atherosclerotic lesions. *Jpn Heart J* 2004;45:581-589.
87. Tomasevic M, Dikic M, Ostojic M. Stenting a myocardial bridge: a wrong decision in STEMI? *Acta Cardiol* 2011 Feb;66(1):89-91.
88. Singh H, Singh C, Kumar A, Aggarwal N, Banerji A. Acute myocardial infarction secondary to myocardial bridge treated with drug eluting stent. *Indian Heart J* 2005;57:734-737.
89. Kunamneni PB, Rajdev S, Krishnan P, et al. Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients

- with symptomatic myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:185-190.
90. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
 91. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of myocardial bridging on clinical outcome after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2009;103:1344-1348.
 92. Binet JP, Planche C, Leriche H, et al. Myocardial bridge compressing the anterior inter-ventricular artery: Apropos of a successfully operated case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1975;68:85-90.
 93. Iversen S, Hake U, Mayer E, et al. Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26:107-111.
 94. Rezayat P, Hassan D, Amirreza S, Susan H. Myocardial bridge: Surgical outcome and midterm follow up. *Saudi Med J* 2006;27:1530-1533.
 95. Walters DL, Aroney CN, Radford DJ. Coronary stenting for a muscular bridge in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2003;13:377-379.
 96. Tio RA, Ebels T. Ventricular septal rupture caused by myocardial bridging. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1369-1370.
 97. Downar J, Williams WG, McDonald C, Wingle ED, McCrindle BW. Outcome after "unroofing" of a myocardial bridge of the left anterior descending coronary artery in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2004;25:390-393.
 98. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL, Duffy CE. Supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging in a child. *Ann Thorac Surg* 1999;68:244-246.
 99. Baryalei MM, Tirilomis T, Buhre W, Kazmaier S, Schoendube FA, Aleksic I. Off-pump supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging. *Heart Surg Forum* 2005;8:E49-E54.
 100. Li W, Li Y, Sheng L, Gong Y. Myocardial bridge: Is the risk of perforation increased? *Can J Cardiol* 2008;24:e80-e81.
 101. Faruqui AMA, Maloy WC, Felner JM, et al. Symptomatic myocardial bridging of coronary artery. *Am J Cardiol* 1978;41:1305-1310.
 102. Parashara DK, Ledley GS, Kolter MN, Yazdanfar S. The combined presence of myocardial bridging and fixed coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1170-1172.
 103. Zwaan C de, Wellens HJJ. Left ventricular aneurysm subsequent to cleavage of myocardial bridging of a coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1345-1348.

Abstract

Myocardial bridges: from incidental findings to myocardial ischemia

Srdjan Aleksandrić¹, Biljana Parapid¹, Radmila Janković², Ivana Nedeljković^{1,3}, Branko Beleslin^{1,3}, Dragan Simić^{1,3}, Ana Đorđević Dikić^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Miloje Tomašević^{1,4}, Vladan Vukčević^{1,3}, Milan Dobrić¹, Miodrag Ostojić³, Gordana Teofilovski-Parapid⁵

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade, ²Institute of pathology, Medical Faculty, University of Belgrade, ³Medical Faculty, University of Belgrade, ⁴Medical Faculty, University of Kragujevac, ⁵Institute of anatomy "Niko Miljanic", Medical Faculty, University of Belgrade

This article reviews current knowledge about morphology, pathophysiology, clinical relevance and treatment of myocardial bridges. Myocardial bridging (MB) is a congenital coronary abnormality defined as a segment of a major epicardial coronary artery running intramurally through the myocardium, usually affecting the left anterior descending artery (LAD). Because of incomplete understanding of the pathophysiology of MB, their clinical significance has been the subject of debate for the last 20 years. Although MB is generally considered as benign condition, there are many reports suggesting that this anomaly is associated with angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction, arrhythmias and even sudden death. MB may cause ischemic heart disease by two distinct mechanisms. One is systolic compression of the intramural segment of LAD, resulting in delayed early diastolic artery relaxation, reduced blood flow reserve and decreased myocardial perfusion. The other is the development of atherosclerotic lesions of the LAD proximal to the MB, occurring because of hemodynamic disturbances influenced by retrograde blood flow up toward the LAD ostium at systole. New investigational tools in the cardiac catheterization laboratory (quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, intracoronary Doppler, fractional flow reserve) have revealed morphological and hemodynamical alterations during diastole. Medical therapy (beta-blockers, calcium channel-blockers) has a major role in the treatment of symptomatic patient with MB. Nitrates are contraindicated because they have been shown to increase the systolic compression of the affected portion of the vessel.

Key words: myocardial bridging, coronary arteries, myocardial ischemia, blood flow, coronary angiography

Značaj dobutaminskog stres-ehokardiografskog testa u proceni rizika kod asimptomatskog pacijenta sa tesnom aortnom stenozom i očuvanom ejeckionom frakcijom u miru – prikaz slučaja

Marko Banović, Bosiljka Vujisić Tešić, Ivana Nedeljković

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

Sažetak

Kod pacijenata sa aortnom stenozom (AS) simptomi se najčešće događaju za vreme fizičke aktivnosti. Takođe, najveći broj doppler-ehokardiografskih parametara kojima se određuje težina AS zavisi od količine protoka preko aortne valvule. Promene u dotoku krvi u levu komoru (LK) i kontraktilnosti LK mogu da utiču na težinu AS, komplijansu zidova komore, kao i na odnos između leve komore i arterijske cirkulacije. Zbog toga primena stres testa može doprineti preciznijoj dijagnostici i boljoj proceni težine AS.

Ovo je prikaz slučaja asimptomatskog pacijenta sa umerenom/tesnom AS i očuvanom vrednosti ejeckione frakcije u miru kod koga je niskodozni dobutaminski stres test doprineo preciznoj proceni težine AS i pomogao da se dobije bolji uvid u optimalno vreme za zamenu aortnog zaliska.

Ključne reči aortna stenoz, dobutamin stres ehokardiografija

Uvod

Aortna stenoz (AS) je najčešće degenerativno valvularno oboljenje i najčešći uzrok zamene valvule u razvijenom svetu¹. Međutim, i pored napretka u dijagnostici i postojanja različitih i novih terapijskih opcija², lečenje pacijenata sa asimptomatskom tesnom AS i dalje je dilema kako za kardiologe, tako i za hirurge. Tradicionalno, ova grupa pacijenata se pratila kontrolnim pregledima sve dok se ne pojave jasni simptomi uzrokovani AS jer se smatralo da postoji mali rizik od iznenadne srčane smrti, odnosno da je taj rizik manji od rizika koji nosi sama operativna procedura³. Međutim, nedavno publikovane studije⁴⁻⁶ ne samo da ukazuju na potencijalnu korist zamene aortnog zaliska kod asimptomatskih pacijenata sa tesnom AS nego i na to da je rizik od neželjenog ishoda (uključujući i smrtni ishod) kod ove grupe pacijenata takođe visok i da se pod zajedničkim imenom tesne AS, u zavisnosti od količine protoka i vrednosti gradijenta preko aortnog ušća, kriju prognostički različite grupe pacijenata.

Prema važećim preporukama⁷, dobutaminski stres-ehokardiografski test (DSE) se koristi za procenu kontraktilne rezerve i težine AS kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom LK u miru. Porast indeksiranog udarnog volumena za $\geq 20\%$ tokom testa govori o očuvanoj kontraktilnoj rezervi LK, dok porast AVA tokom testa za $\geq 0,2\text{ cm}^2$ ili dobijena apsolutna površina aortnog ušća $> 1\text{ cm}^2$ ukazuje da nije u pitanju tesna AS, već takozvana pseudostenoz. Ipak, postoje indicije⁷ da bi funkcionalne i hemodinamske promene nastale tokom

DSE mogle da budu bolji pokazatelj težine AS nego isti parametri dobijeni u miru i u grupi asimptomatskih pacijenata sa hemodinamski značajnom AS. Ovo bi, naročito, moglo biti korisno kod starije populacije pacijenata kod kojih se test opterećenjem ne može raditi zbog nedostatka motivacije (i pacijenta, ali i doktora) ili zbog postojanja objektivnih fizičkih ograničenja.

Ovaj prikaz slučaja ukazuje da se pomoću DSE testa može dobiti jasan uvid u težinu AS i funkcionalno stanje LK, proceniti rizik od budućeg neželjenog događaja i odrediti optimalno vreme za zamenu aortnog zaliska.

Prikaz slučaja

Muškarac star 58 godina upućen je oktobra 2009. godine u našu ustanovu na ehokardiografski pregled od strane svog lekara zbog novootkrivenog sistolnog šuma jačine 2-3/6 nad aortnim ušćem. Pacijent je bivši pušač, lečen zbog povišenog pritiska i povišenih masnoća u krvi. Terapija je uključivala aspirin, ACE inhibitor, tiazidni diuretik, nitrat i atorvastatin. Pacijent je negirao postojanje bilo kakvih tegoba. Ehokardiografski nalaz urađen prvi put u našoj ustanovi pokazao je da je LK normalnih dimenzija, koncentrično-hipertrofičnih zidova i dobre ukupne sistolne funkcije (slika 1), a dopplerom je ustanovljeno postojanje granične umerene do tesne kalcifikovane AS (slika 2). U trenutku pregleda izmerena arterijska tenzija (TA) bila je 140/90 mmHg, frekvenca 72/min., NYHA I klasa. S obzirom na to da nakon ehokardiografskog pregleda u miru nije bilo jasno da li se radi o granično umerenoj ili tesnoj AS, a pacijent je negirao

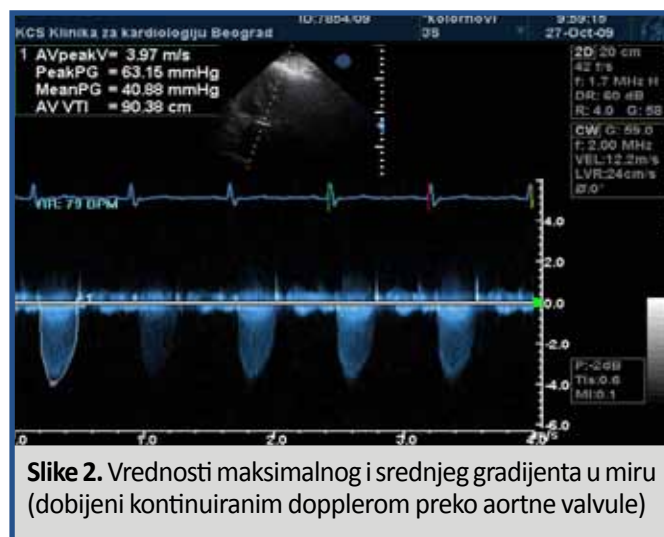


Tabela 1. Uporedne vrednosti doppler-ehokardiografskih, sistolnih i dijasolnih parametara LK u miru i tokom DSE testa

Parametri	U miru	DSE max
E/E'	11,25	12,91
EF %	68	77
SV ml	72,18	76,90
SVi ml/m ²	34,45	36,70
E/A	0,87	0,93
AVA cm ²	0,80	0,92
Srednji gradijent mm Hg	40,88	56,78
Maksimalni gradijent mm Hg	63,15	92,98

Tabela 2. Kriterijumi za prekid stres testa kod asimptomatskih pacijenata sa umerenom/tesnom AS

Pojava izraženih simptoma: sinkopa, omaglica, gušenje, bol u grudima
Pad sistolnog pritiska ili porast za < 20 mmHg
Pojava sinusne bradikardije (frekvencija srca < 50/min.)
Novonastala elevacija ST segmenta ili pojava horizontalne ili nishodne ST depresije > 2 mm
Pojava ventrikularnih aritmija
Novonastali AV blok

postojanje simptoma, urađen je niskodozni dobutaminski test, počevši od 5 µg/kg/min. sa postepenim povećavanjem doze na svaka 3 minuta do maksimalnih 20 µg/kg/min. Tokom testa, u poslednjem minutu svakog nivoa, merena je TA i stornirani su klipovi koji su kasnije korišteni za off-line analizu. Uporedne vrednosti doppler-ehokardiografskih, kao i sistolnih i dijasolnih parametara LK u miru i tokom DSE testa prikazane su u tabeli 1. Tokom testa zabeležen je značajan porast srednjeg i maksimalnog gradijenta, kao i brzine protoka preko

aortnog ušća (slika 3). Maksimalna frekvencija dostignuta tokom testa je iznosila 101/min., max TA 170/95 mmHg. Tokom testa nisu zabeleženi poremećaji ritma, ali je pacijent osetio blago gušenje neposredno pre kraja testa koje je nestalo ubrzo po završetku testa. Tri minuta posle testa izmerena je TA 130/75 mmHg, frekvencija 75/min. Pacijent se sa dobijenim nalazom javio svom lekaru i sa njim u dogovoru odlučio na praćenje stanja, odnosno redovne ehokardiografske kontrole svakih 6 meseci. U decembru iste godine pacijent je primljen u nadležnu bolnicu zbog gubitka svesti i gušenja koje je počelo iznenada 3 dana ranije pri fizičkom naporu. U februaru 2010. godine je urađena koronarografija koja je pokazala da nema značajnih promena na koronarnim arterijama. Pacijent je stavljen na listu čekanja za zamenu aortnog zaliska, a zatim i uspešno operisan 14. juna 2010. godine. Po sopstvenom priznanju, u periodu čekanja na operaciju zbog izrazitog zamaranja i gušenja i pri maloj fizičkoj aktivnosti, te čestim nesvesticama, pacijent je vrlo retko izlazio iz kuće. Od operacije pa do zadnje kontrole (rađena juna 2013. g.) pacijent je dobro, a u sklopu svojih dnevnih obaveza izlaze se i fizičkom naporu.



Diskusija

Osnovni razlog primene stres testa kod pacijenata sa umerenom ili tesnom AS jeste da se otkrije prisustvo latentnih simptoma kod pacijenata koji inače tvrde da su asimptomatski i da se preciznije utvrdi stvarni nivo hemodinamskog opterećenja i funkcionalne rezerve LK⁸.

Opravdanost primene DSE proizilazi, pre svega, iz činjenice da su najčešće korišćeni ehokardiografski parametri za procenu stepena AS zavisni od ukupne količine protoka preko aortne valvule, ali i iz pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta dobutamina koji, poput klasičnog testa opterećenja, može pomoći u otkrivanju latentnih simptoma^{7,8,9}. Pomenuti efekti dobutamina dovode do povećanja i ubrzanja protoka, pre svega skraćivanjem vremena eejkcije krvi. Dakle, prednost DSE testa je što nam daje uvid u promene na samoj valvuli, ali takođe omogućava i procenu komorske funkcije u stanju povećanog protoka.

Prema rezultatima Euro Heart Survey¹⁰ o valvularnim manama, stres test (bilo klasični, bilo farmakološki) veoma se malo koristi u Evropi; svega 5,7 % asimptomatskih pacijenata sa umerenom/tesnom AS biva podvrgnuto ovom vidu ispitivanja. Moguće da iza ovog podatka stoji činjenica da još ne postoji randomizovana klinička studija koja je uopšte uključivala pacijente sa asimptomatskom umerenom/tesnom AS, pa samim tim nije bilo ni randomizovane prospektivne kliničke studije koja je ispitivala dijagnostički i prognostički značaj stres testa kod pomenutih pacijenata. Ipak, jedna manja prospektivna¹¹ i nekoliko manjih retrospektivnih studija¹²⁻¹⁵ uvelo je ovaj test u kliničku praksu i omogućilo uspostavljanje kriterijuma kako za tumačenje, tako i za raniji prekid stres testa u ovoj grupi pacijenata (tabela 2).

Indeksirani udarni volumen kod našeg pacijenta je bio lako smanjen u miru (SVi <35 mlm²) uprkos dobroj eejkcioj frakciji, verovatno kao posledica koncentrične hipertrofije i smanjene ukupne količine krvi u lumenu komore. Povećanje protoka preko aortnog ušća uzrokovano dobutaminom omogućilo je da se preciznije proceni stepen aortne stenoze i funkcionalno stanje leve komore, ali i da se otkrije prisustvo latentnih simptoma. Povećanje srednjeg gradijenta za više od 15 mmHg, kao i činjenica da se površina aortnog ušća (AVA) povećala za manje od 0.2 cm², a da je apsolutna vrednost AVA i posle testa ostala manja od 1 cm² jasno ukazuje da se radi o hemodinamski značajnoj, tesnoj AS. S tim u vezi, pokazano je^{12,16} da je značajan porast (≥10 mmHg) srednjeg gradijenta tokom stres testa prediktor budućih neželjenih događaja u pomenutoj grupi pacijenata. Promena eejkcione frakcije LK tokom testa za <5 % i/ili porast SVi za <20 % takođe ima prediktivni značaj i sugeriše smanjenu funkcionalnu rezervu LK. U slučaju našeg pacijenta nedovoljan porast SVi ukazivao je na smanjenu funkcionalnu rezervu LK i pored normalne vrednosti EF u miru. Ovo i nije začuđujuće ako se zna da EF može godinama ostati očuvana, uprkos tome što su u miokardu prisutne opsežne strukturne i funkcionalne promene koje mogu uticati na konačan ishod bolesti^{17,18}. Ovo, naravno, ne znači da EF LK ne treba određivati, ali ukazuje da određivanje samo EF kao parametra sistolne funkcije, u grupi pacijenata sa asimptomatskom umerenom i tesnom AS, nije dovoljno.

U svetlu preporuka⁵ o sve liberalnijem korišćenju stres testa radi što ranijeg otkrivanja postojanja latent-

nih simptoma uzrokovanih AS i proceni ukupnog rizika pacijenata, kao i na osnovu saznanja da se ovaj test u pomenutoj populaciji pokazao bezbednim, ovaj prikaz slučaja predstavlja doprinos tezi o značaju uvođenja stres testa u rutinsku dijagnostičku praksu kod asimptomatskih pacijenata sa umerenom ili tesnom AS. Posebna prednost DSE testa je u činjenici da omogućava istovremenu doppler-ehokardiografsku analizu valvularnih i komorskih parametara tokom izvođenja testa, i što se može raditi kod pacijenata koji se iz bilo kog razloga ne mogu podvrgnuti klasičnom testu opterećenja.

Literatura

1. Williamson MA, Gelfand EV. Care of patients with apparently asymptomatic severe aortic valve stenosis. *Clin Cardiol* 2012; 35(12):E29-E34.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(17):1597-1607.
3. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38:61-67.
4. Brown M, Pelikka P, Schaff H, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:308-315.
5. Flachskampf FA, Kavianipou M. Varying hemodynamics and differences in prognosis in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved ejection fraction: a call to review cutoffs and concepts. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:244-245.
6. Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-243.
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
8. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2251-2260.
9. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141-2151.
10. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-1243.
11. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla GA, et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1206-1213.
12. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al. Usefulness exercise stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390-1397.
13. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J* 2003;24:1254-1263.
14. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26(13):1309-1313.
15. Amato M, Moffa P, Werner K, Ramires J. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001;86:381-386.
16. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112:1377-1382.
17. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:414-419.
18. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-479.

Abstract

The value of dobutamine stress echocardiography test in risk evaluation in patient with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved resting ejection fraction – case report

Marko Banovic, Bosiljka Vujisic-Tesic, Ivana Nedeljkovic

Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia

In aortic stenosis (AS) symptoms usually occur during exercise and, furthermore, most Doppler-echocardiographic indices that are used for assessing AS severity are flow dependent. Changes in loading conditions and contractility may lead to alterations in the severity of lesions, good or poor ventricular contractile reserve, altered volume-dependent compliance of heart chambers, and ventricular arterial coupling. Thus, there may be a need for stress testing and imaging in this setting.

Herein we represent a case report of asymptomatic patient with moderate/severe AS and with preserved left ventricular ejection fraction at rest in whom a low-dose dobutamine stress-echocardiography enabled an accurate assessment of AS severity and gave a better understanding of the optimal time for aortic valve replacement.

Key words: aortic stenosis, dobutamine stress echocardiography



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

Preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje infektivnog endokarditisa

Evropskog udruženja kardiologa (ESC)

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



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567

doi:10.1093/eurheartj/ehs215

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

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

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

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

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

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

Sadržaj

A. Uvod

B. Opravdanost/obim problema

C. Epidemiologija

Promena epidemiologije

Učestalost infektivnog endokarditisa

Tipovi infektivnog endokarditisa

Mikrobiologija

D. Patofiziologija

Endotel valvule

Prolazna bakteriemija

Mikrobiološki patogeni i odbrana domaćina

E. Preventivne mere

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

Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC preporuka

Principi novih ESC preporuka

Ograničenja i posledice novih ESC preporuka

F. Dijagnoza

Kliničke karakteristike

Ehokardiografija

Mikrobiološka dijagnoza

Dijagnostički kriterijumi i njihova ograničenja

G. Prognostička procena na prijemu

H. Antimikrobna terapija: principi i metode

Opšti principi

Penicilin-osetljive oralne streptokoke i grupa D streptokoke

Oralne streptokoke rezistentne na penicilin i grupa D streptokoka

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

Nutritivne varijante streptokoka

Staphylococcus aureus i koagulaza negativne stafilokoke

Stafilokoke rezistentne na Methicilin i Vancomycin

Enterococcus vrste

Gram-negativne bakterije

Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama

Gljivice

Empirijska terapija

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa

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

Deo 1. Indikacije i optimalno vreme za operaciju

Srčana insuficijencija

Nekontrolisana infekcija

Prevenција systemske embolije

Deo 2. Principi, metode i neposredni rezultati hirurgije

Pre i perioperativni menadžment

Hirurški pristup i tehnike

Operativna smrtnost, morbiditet i post-operativne komplikacije

J. Druge komplikacije infektivnog endokarditisa

Deo 1. Neurološke komplikacije, antitrombotična terapija

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

K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza

Recidivi: relapsi i reinfekcije

Srčana insuficijencija i potreba za operacijom valvule

Dugoročna smrtnost

Kontrola/Praćenje

L. Specifične situacije

Deo 1. Endokarditis veštačkih valvula

Deo 2. Infektivni endokarditis na pejsmejkerima i ugrađenim defibrilatorima

Deo 3. Infektivni endokarditis desnog srca

Deo 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana

Deo 5. Infektivni endokarditis kod starijih

Deo 6. Infektivni endokarditis za vreme trudnoće

M. Literatura

Skraćenice i Akronimi

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

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

A. Uvod

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Klase Preporuka

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

Tabela 2. Nivo dokaza

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

B. Opravdanost/obim problema

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

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

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

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

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

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

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

C. Epidemiologija

Promena epidemiologije

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

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

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

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

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

Učestalost infektivnog endokarditisa

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

Tipovi infektivnog endokarditisa

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

Mikrobiologija

1. Infektivni endokarditis sa pozitivnim hemokulturama

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

a. Infektivni endokarditis uzrokovan streptokokama i enterokokama

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

Tabela 3. Klasifikacija i definicije infektivnog endokarditisa

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

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

b. Stafilokokni infektivni endokarditis

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

2. Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama zbog prethodnog lečenja antibioticima

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

3. Infektivni endokarditis udružen sa često negativnim hemokulturama

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

4. Infektivni endokarditis udružen sa stalno negativnim hemokulturama

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

D. Patofiziologija

Endotel valvule

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

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

Prolazna bakterijemija

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

Mikrobiološki patogeni i odbrana domaćina

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

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

E. Preventivne mere

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

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

Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC Preporuka

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

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

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

2. Rizici i koristi od profilakse

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

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

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

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

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

3. Nedostatak naučnog dokaza efikasnosti profilakse IE

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

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

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

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

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

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

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

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

Principi novih ESC preporuka

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

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

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

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

Obuhvata tri kategorije pacijenata:

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

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

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

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

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

* Klasa preporuke, ** Nivo dokaza

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

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

a Klasa preporuke

b Nivo dokaza

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

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

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

2. Intervencije najvišeg rizika (Tabela 5)

a. Stomatološke intervencije

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

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

b. Druge rizične intervencije

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 6. Preporučena profilaksa za rizične stomatološke intervencije

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

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

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

Ograničenja i posledice novih ESC preporuka

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

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

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

F. Dijagnoza

Kliničke karakteristike

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

Tabela 7. Klinička prezentacija IE

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

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

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

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

Tabela 8. Uloga ehokardiografije kod IE

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

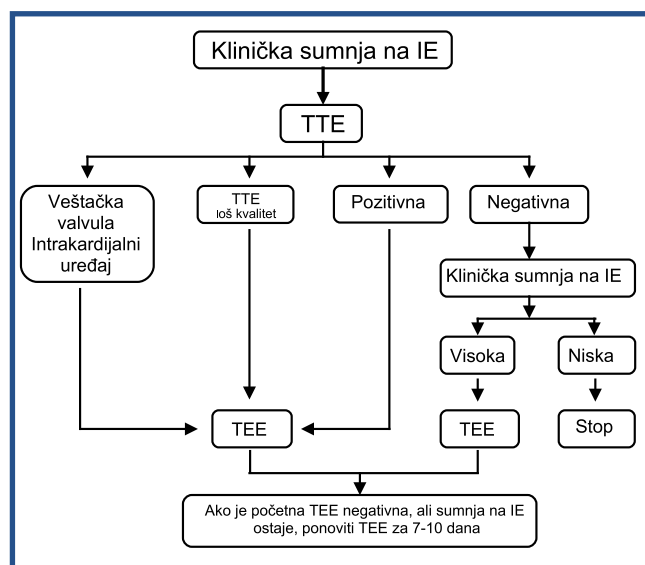
^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza, TEE transezofagealna ehokardiografija; TTE transtoraksna ehokardiografija

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

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

Ehokardiografija

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



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

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

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

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

Tabela 9. Anatomske i ehokardiografske definicije

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

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

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

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

Mikrobiološka dijagnoza

1. Hemokulture

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

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

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

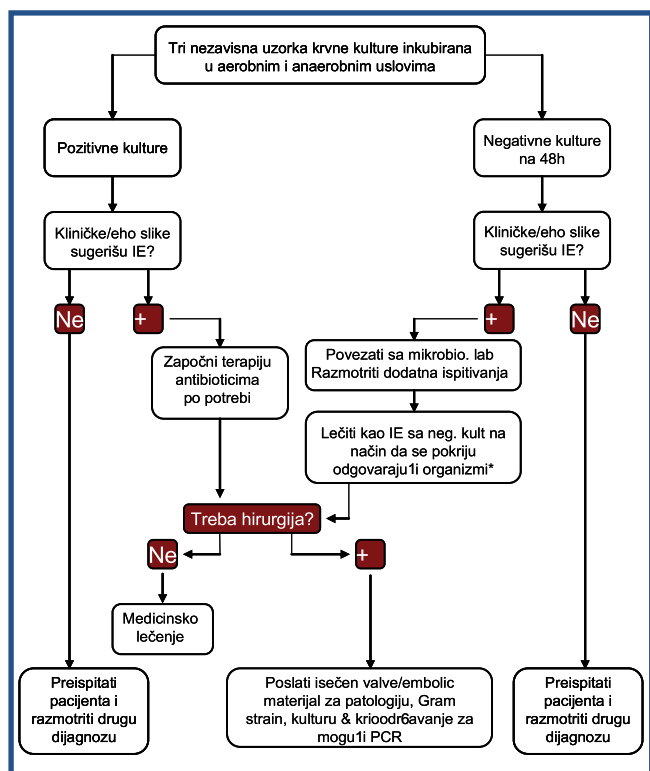
2. Kultura-negativni IE i atipični organizmi

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

3. Histološko/imunološke tehnike

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

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



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

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

Tabela 10. Ispitivanje retkih uzroka infektivnog endokarditisa sa negativnim hemokulturama

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

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

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

4. Tehnike molekularne biologije

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

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

Dijagnostički kriterijumi i njihova ograničenja

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

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

G. Prognostička procena na prijemu

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

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

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

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

H. Antimikrobna terapija: principi i metode

Opšti principi

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

Tabela 12. Predviđanje lošeg ishoda kod bolesnika sa IE

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

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

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

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

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

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

Penicilin-osetljive oralne streptokoke i grupa D streptokoke

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

Oralne streptokoke rezistentne na penicilin i grupa D streptokoka

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

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

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

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

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

Nutritivne varijante streptokoka

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

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

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

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

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

Staphylococcus aureus i koagulaza negativne stafiločke

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

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

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

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

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

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

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

Stafilokoke rezistentne na Methicilin i Vancomycin

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

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

Enterococcus vrste

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

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

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

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

Tabela 15. Lečenje antibioticima IE izazvanog enterokoknim vrstama

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

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

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

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

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

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

^f Pedijatrijske doze ne smeju premašiti dozu za odrasle.

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

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

Gram-negativne bakterije

1. HACEK vrste

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

2. Ne-HACEK vrste

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

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

Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama

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

Gljivice

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

Tabela 16. Antibiotiska terapija infektivnog endokarditisa sa negativnim hemokulturama

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

Adaptirano iz Brouqui and Raoult.¹⁵³

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

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

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

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

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

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

Empirijska terapija

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

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

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

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

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

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija infektivnog endokarditisa

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

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

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

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

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

Deo 1. Indikacije i optimalno vreme za operaciju

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

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

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

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

Srčana insuficijencija

1. Srčana insuficijencija kod infektivnog endokarditisa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nekontrolisana infekcija

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

1. Perzistentna infekcija

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

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

2. Perivalvularno proširenje infektivnog endokarditisa

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

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

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

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

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

Perzistentna infekcija

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

Znaci lokalne nekontrolisane infekcije

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

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

Infekcija mikroorganizmima retko izlečena antimikrobnom terapijom

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

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

Prevenција sistemske embolije

1. Embolijski događaji kod IE

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

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

2. Predviđanje rizika za embolizaciju

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deo 2. Principi, metode i neposredni rezultati hirurgije

Pre i perioperativni menadžment

1. Koronarna angiografija

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

2. Ekstrakardijalna infekcija

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

3. Intraoperativna ehokardiografija

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

Hirurški pristup i tehnike

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

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

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

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

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

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

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

Operativna smrtnost, morbiditet i postoperativne komplikacije

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

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

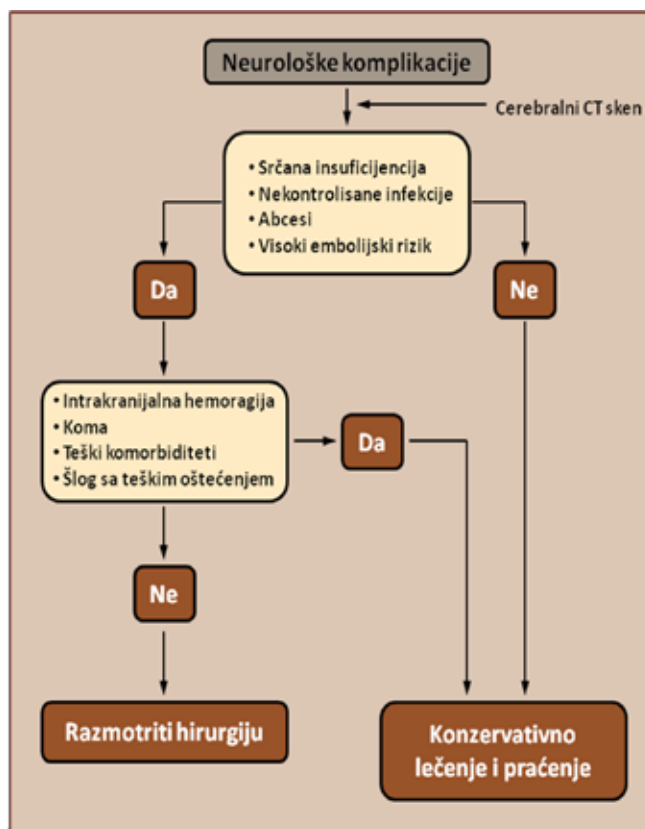
J. Druge komplikacije infektivnog endokarditisa

Deo 1. Neurološke komplikacije, antitrombotična terapija

Neurološke komplikacije

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

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



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

Tabela 20. Vođenje neuroloških komplikacija

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

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

Tabela 21. Vođenje antitrombotske terapije kod IE

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

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza

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

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

Antitrombotska terapija

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

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

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

Infektivne aneurizme

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

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

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

Akutna bubrežna insuficijencija

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

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

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

Reumatske komplikacije

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

Apces slezine

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

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

Miokarditis, perikarditis

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

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

K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza

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

Recidivi: relapsi i reinfekcije

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

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

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

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

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

Tabela 22. Faktori povezani sa povećanom stopom relapsa

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

Srčana insuficijencija i potreba za operacijom valvule

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

Dugoročna smrtnost

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

Kontrola/Praćenje

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

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

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

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

L. Specifične situacije

Deo 1. Endokarditis veštačkih valvula

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

Definicija i patofiziologija

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

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

Dijagnoza

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

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

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

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

Prognoza i lečenje

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deo 2. Infektivni endokarditis na pejsmejkerima i ugrađenim defibrilatorima

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

Definicija i patofiziologija infekcija srčanih uređaja

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

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

Dijagnoza

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

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

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

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

Lečenje (Tabela 24)

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

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

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

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

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

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

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza

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

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

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

Deo 3. Infektivni endokarditis desnog srca

Epidemiologija

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

Dijagnoza i komplikacije

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

ili teškom valvularnom regurgitacijom ili opstrukcijom desne strane.

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

Prognoza i lečenje

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

1. Antimikrobna terapija

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

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

Postoje konzistentni podaci koji pokazuju da je dvonedeljno lečenje dovoljno³⁴¹⁻³⁴³ i da dodavanje jednog aminoglikozida može biti nepotrebno.³⁴¹ Dvonedeljni tretman oxacillinom (ili kKloxacillinom) sa gentamicinom ili bez njega je moguć ako su svi sledeći kriterijumi ispunjeni:

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

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

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

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

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

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

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

e. pridruženi IE leve strane srca.

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

2. Hirurgija

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 25. Indikacije za hirurško lečenje IE desnog srca

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

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza.

Deo 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deo 5. Infektivni endokarditis kod starijih

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

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

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

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

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

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

Deo 6. Infektivni endokarditis za vreme trudnoće

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

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

M. Literatura

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Almanac 2012: cardiovascular risk scores.

The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology

The article was first published in Heart (Heart 2012;98:1272-1277 doi:10.1136/heartjnl-2012-302143) and is republished with permission.

Jill P. Pell

Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Scotland

Global risk scores use individual level information on non-modifiable risk factors (such as age, sex, ethnicity and family history) and modifiable risk factors (such as smoking status and blood pressure) to predict an individual's absolute risk of an adverse event over a specified period of time in the future. Cardiovascular risk scores have two major uses in practice. First, they can be used to dichotomise people into a group whose baseline risk, and therefore potential absolute benefit, is sufficiently high to justify the costs and risks associated with an intervention (whether treatment or prevention) and a group with a lower absolute risk to whom the intervention is usually denied. Second, they can be used to assess the effectiveness of an intervention (such as smoking cessation or antihypertensive treatment) at reducing an individual's risk of future adverse events. In this context, they can be helpful in informing patients, motivating them to change their lifestyle, and reinforcing the importance of continued compliance.

How have risk scores evolved?

Our understanding of how best to measure and respond to risk has evolved over a number of years. Historically, individual risk factors were measured and managed in isolation, but this has been replaced by the adoption of global risk scores that calculate overall risk based on a range of risk factors. Also, the opportunistic use of risk scores among people who present to health-care workers has been replaced by increased use of either mass screening or targeted screening of at-risk populations in an effort to identify unmet need and reduce health inequalities. The integration of risk calculators into administrative software packages and online access have made risk scores readily accessible to all general practitioners in the UK.¹ The scope of risk scores has recently widened beyond coronary heart disease to other conditions, such as heart failure and diabetes mellitus. Also, as new biomarkers for cardiovascular disease

have been identified, there has been an increasing number of studies examining whether they can add value to existing risk scores. Finally, as investigators have identified genetic loci associated with cardiovascular conditions, studies have started to address whether they could play a role in risk prediction, either in isolation or combined with traditional risk factors.

Our approach to evaluating the performance of risk scores has also evolved over time. Initially, methods were adopted from the assessment of screening tests, using measures of discrimination such as sensitivity and specificity. As many predictive models could be expressed as continuous variables, interest grew in assessing the performance of predictive models across the whole range of values. This was achieved by plotting sensitivity versus 1-specificity for all values to produce a receiver operating characteristic (ROC) curve. The area under the ROC curve, also referred to as the c statistic, ranges from 0.5 (no predictive ability) to 1.0 (perfect discrimination). For use in clinical or public health practice, a continuous measure of risk needs to be reduced to two or more categories, but the ROC plot can be useful in determining the best cut-off values to apply. More recently, investigators have used reclassification between different risk groups to compare the discriminatory performance of different risk scores. Results can be presented simply as the total percentage of patients reclassified into a different risk group, but the preferred measure is the net reclassification index, which is calculated from: (proportion of cases moving up — proportion of cases moving down) — (proportion of controls moving up — proportion of controls moving down).

One hundred and ten ways to measure risk!

Historically, cardiovascular risk scores have focused on coronary heart disease; either predicting the risk of adverse events in the general population or among patients with established disease such as those presenting with acute coronary syndromes. There are now 110 different cardiovascular risk scores that have been developed for use in the general population.² More recent

risk scores, such as ASSIGN (ASsessing cardiovascular risk using SIGN) and QRISK (QRESEARCH cardiovascular risk algorithm), have differed from earlier scores by incorporating socioeconomic deprivation and family history into the measurement of global risk.^{3–5} As a result, they have been able to overcome some of the limitations of earlier risk scores, which tended to introduce socioeconomic bias into the detection and treatment of cardiovascular risk.⁴ However, the performance of all risk scores is dependent on ready access to complete and accurate data. In a recent study, in which they applied six risk scores to routine general practice data, de la Iglesia and colleagues⁴ highlighted missing data as a concern, especially in relation to family history.

Knowledge of risk scores can translate into improved prescribing and reduced risk.⁶ However, in a recent systematic review, Liew and colleagues⁷ highlighted a number of problems in the development of risk scores including a lack of standardisation in the measurement of risk predictors and outcomes, and failure of most studies constructing new risk scores to take account of individuals who are already taking medications that modify risk measurement, such as antihypertensive and lipid-lowering agents. The latter may be misleading because primary prevention should, ideally, be directed at individuals before the development of risk factors and the occurrence of premature disease. One of the limitations of existing risk scores based on events over a fixed period of time, commonly 10 years, is that the score is heavily influenced by age. Therefore, young individuals are unlikely to reach the threshold for intervention irrespective of their current and future people at increased risk is to use lifetime risk rather than risk over a fixed period. Hippisley-Cox and colleagues⁸ recently compared the use of QRisk2 reported as the lifetime risk of cardiovascular disease (in terms of age-sex specific centiles) with it reported as risk over a 10-year period. The former identified a greater proportion of younger individuals as being at risk of future events. It also classified a greater proportion of individuals from ethnic minority groups and with a positive family history as being at risk of future cardiovascular events. Both factors are associated with an increased risk of premature cardiovascular events. While early identification and prevention are the ideal, the unselected screening of a younger population may, nonetheless, be less cost-effective.

The application of risk scores to patients presenting with acute coronary syndrome is now well established in both research and clinical practice. In a recent *Education in Heart* paper, Bueno and Fernandez-Aviles⁹ reviewed 11 risk scores developed for the prediction of adverse events following acute coronary syndrome. Of these, the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) and TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) risk scores have been most widely adopted. Fox and colleagues¹⁰ recently reviewed the extent to which the GRACE risk score has been validated and adopted since first developed in 2003. To date, the GRACE risk score has been externally validated in 67 individual studies comprising at least 500 patients with acute coro-

nary syndrome, ST-segment elevation myocardial infarction or non-ST-segment elevation myocardial infarction. The risk score is easy to use in a clinical setting and performs well when compared with other risk scores. Therefore, it has been incorporated into many guidelines including those produced by the European Society of Cardiology, American College of Cardiologists, American Heart Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network and National Institute for Health and Clinical Excellence.

Where next for risk scores?

Attention is now focusing on expanding the use of risk scores beyond coronary heart disease. Two recent studies have developed risk scores for use in patients with heart failure. The HF—Action (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) risk score was developed using a cohort of patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. The risk score was derived from information on exercise duration, serum urea nitrogen, body mass index and sex, and performed well at predicting all-cause death within 1-year of follow-up. Nineteen per cent of patients in the top decile for risk score died, compared with 2% in the bottom decile. The score had a c statistic of 0.73. The GWTG-HR (Get With The Guidelines—Heart Failure) risk score was developed using a cohort of patients hospitalised with heart failure.¹² The component factors included age, systolic blood pressure, blood urea nitrogen, heart rate, sodium, concomitant chronic obstructive pulmonary disease and race. The risk of in-hospital death ranged from 0.4% to 9.7% across the risk score deciles and performed well among both patients with preserved and impaired left ventricular systolic function with a c statistic of 0.75 in both groups.

Due to the rising prevalence of type II diabetes, there has been increased awareness of the need to target screening and prevention efforts at people with this condition. Van Dieren et al/¹³ undertook a systematic review of studies published between 1966 and 2011 that had developed cardiovascular risk scores suitable for use in patients with type II diabetes mellitus. Of the 45 scores identified, only 12 were originally constructed from a cohort of individuals with diabetes and only two of these were restricted to patients in whom diabetes had been recently diagnosed. Only nine studies reported the c statistic. Six scores had undergone internal validation, using bootstrapping or a split sample, and six had been subject to external validation. Two studies had neither internal nor external validation. The authors identified an additional 33 scores that were constructed from the general population but included diabetes as a predictive factor. Only 12 had internally validated their risk score using a split sample, cross-validation or bootstrapping, and only eight had been externally validated in a population with diabetes. Given the increasing prevalence of type II diabetes and its increasing contribution to cardiovascular disease, further research is required in this area.

Do biomarkers add value?

Several recently published studies have examined whether the addition of biomarkers improved the performance of risk scores in the general population. A common focus of these studies has been trying to achieve better discrimination within the subgroup of individuals currently classified as having intermediate risk (10–20% risk of an adverse event over 10 years). Melander and colleagues¹⁴ evaluated the added value of a panel of biomarkers, C-reactive protein (CRP), cystatin C, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-pro-ADM), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), in predicting incident cardiovascular events in a Swedish population cohort. There was a non-significant increase in the c statistic. In relation to predicting cardiovascular events, 8% were reclassified overall but only 1% were moved into the high-risk category. There was no net reclassification. Among the intermediate risk group, the addition of biomarkers resulted in reclassification of 16% in terms of their risk of cardiovascular events, but only 3% were moved into the high-risk group. The net reclassification improvement was 7.4%. Therefore, the improvements in classification were largely achieved by down-grading, rather than identifying a greater proportion of high-risk individuals.

Rana and colleagues¹⁵ examined the added value of a series of individual biomarkers in the UK population in predicting coronary events: CRP, myeloperoxidase, paraoxonase, group IIA secretory phospholipase A₂, Lp-PLA2, fibrinogen, macrophage chemoattractant protein 1 and adiponectin. Reclassification was greatest for CRP, the addition of which resulted in 12% net reclassification improvement overall and 28% in the intermediate group. Zethelius and colleagues¹⁶ examined the added value of four biomarkers (troponin I, NT-proBNP, cystatin C and CRP) when applied to a population cohort of elderly Swedish men. The addition of all four biomarkers significantly increased the c statistic from 0.66 to 0.77. They reported a 26% net improvement in reclassification overall. The studies to date suggest that biomarker assays may improve discrimination when added to existing risk scores. However, their use has cost and logistical implications, particularly if risk scores are applied on a wide scale. Further research is needed on the cost-effectiveness of adding biomarkers to existing risk scores, particularly in relation to general population screening.

Lorgis and colleagues¹⁷ demonstrated that adding NT-proBNP to the GRACE risk score can improve its prognostic value among patients presenting with acute coronary syndrome. Patients with both a high GRACE risk score and high NT-proBNP level had a 50% risk of dying within 1 year of follow-up. This was sixfold higher than the referent group. NT-proBNP was found to be a useful addition across all age groups but not in obese patients, in whom NT-proBNP levels were much lower.¹⁸ Similar findings were reported when troponin and brain natriuretic peptide were used in addition to the TIMI risk score.¹⁹ Their addition produced only a slight increase in

the c statistic but, as with NT-proBNP, they were able to identify a subgroup of the TIMI high-risk group who were at very high risk of adverse events, and in whom an aggressive approach to drug therapy and interventions might be warranted.¹⁸ Damman and colleagues²⁰ examined a cohort of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction. They demonstrated that the addition of biomarkers (glucose, NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate) improved the prediction of mortality, resulting in significant improvements in net reclassification (49%, $p < 0.001$) and integrated discrimination (3%, $p < 0.01$).

Risk scores, such as CHADS₂—VASC₂, can predict the risk of cerebrovascular events among patients with atrial fibrillation, and are used to inform clinical decisions on the use of anticoagulant therapy. A number of biomarkers has now been identified that are associated with the incidence and prognosis of atrial fibrillation. In a recent review paper, Brugs and colleagues²¹ highlighted the need for further research to determine whether the use of these biomarkers may improve the existing risk scores and whether they offer the potential for risk prediction at an earlier stage by identifying patients at risk of developing atrial fibrillation or at risk of progressing from the sub-clinical to permanent stage of the condition.

Many pathophysiological mechanisms contribute to the development of heart failure. Avellino and colleagues²² reviewed recently identified biomarkers associated with the relevant pathways. They concluded that the biomarkers currently showing most promise, in terms of risk stratification, were Lp-PLA2 (inflammation), neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C (both renal stress), procollagen-1-polypeptide (extracellular matrix remodelling), brain natriuretic peptide, NT-proBNP, MR-proADM, soluble ST2 receptor and copeptin (all cardiac myocyte stress), and endothelin 1 (neurohormone regulation). Gustav Smith and colleagues²³ demonstrated that, in terms of predicting incident heart failure and atrial fibrillation in a general population cohort, the addition of a panel of biomarkers (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, NT-proBNP, MR-proADM, cystatin C, CRP and copeptin) to conventional risk factors improved discrimination. The net reclassification improvement was 22% for heart failure and 7% for atrial fibrillation. Reclassification was mainly achieved by the identification of additional high-risk individuals. In a recent review, Ketchum and Levy²⁴ suggested that risk scores had an increasing role to play among patients with advanced heart failure whose survival has improved due to therapeutic and technological advances. They suggested that risk scores could be used to assist the selection of patients for transplantation, left ventricle assist devices and implantable cardioverter defibrillators. Haines and colleagues²⁵ recently developed a risk score to predict post-procedural complications associated with the implantation of cardioverter defibrillators. The risk score was based on 10 readily available variables: age, sex, New York Heart Association class, presence of atrial fibrillation, previous valve surgery, chronic lung disease, blood urea nitrogen, re-

implantation for reasons other than battery change, use of a dual chamber or biventricular device and a non-elective procedure. The 4% of the population in the highest risk category possessed a 8% risk of complications, compared with less than 1% in the lowest risk group.²⁵

Studies have recently started to address whether non-invasive imaging of the coronary vessels could add value to existing risk scores.²⁶ The coronary artery calcium score is a marker of vascular injury and correlates well with the overall atherosclerotic burden.²³ Coronary CT angiography can detect non-calcified plaque and indicates the severity of coronary artery stenoses.²⁶ Both have been shown to be of incremental value in risk prediction among symptomatic patients, but studies are generally lacking on the utility of incorporating them into risk scores for use among asymptomatic people. Carotid intima-media thickness is a significant predictor of the risk of cardiovascular events in individuals without carotid plaques.²⁷ When combined with information on the number of segments with plaque, to produce a total burden of carotid atherosclerosis score, the c statistic and net reclassification index are improved by 6.0% and 17.1%, respectively. The cost of imaging is generally greater than for blood biomarkers. Therefore, the incremental cost is likely to be prohibitive in terms of the routine addition to general population risk scores. Cost-effectiveness studies are required to explore whether the additional costs can be justified in a subgroup of asymptomatic individuals identified by existing risk scores.

One of the few studies to assess the cost-effectiveness of adding biomarkers to clinical risk scores examined patients with stable angina who were on the waiting list for coronary artery bypass grafting.²⁸ They compared the status quo strategy of no formalised prioritisation with prioritisation using a clinical risk score in isolation and prioritisation after supplementing the clinical risk scores with additional biomarker information using a routinely assessed biomarker (estimated glomerular filtration rate), a novel biomarker (CRP), or both. They demonstrated that the addition of the routinely assessed biomarker improved cost-effectiveness in terms of the net effect on lifetime costs and quality-adjusted life-years. In contrast, addition of the novel biomarker was not cost-effective.

Do genetic markers add value?

Cardiovascular disease is a complex condition, with several intermediate phenotypes, to which both environmental and genetic risk factors predispose. As increasing numbers of genetic markers has been identified, it has become increasingly clear that the genetic component is also complex, with relatively small contributions from a large number of genes. Therefore, attention has focused on the development of a multilocus genetic risk score that summates the overall risk from known genetic markers. In the past couple of years, several studies have investigated whether a genetic risk score can add value to established risk scores, some of which already include information on family history. The

studies have been undertaken in a variety of populations but have reached consistent conclusions.

Ripatti and colleagues²⁹ studied seven cohorts of middle-aged men and women recruited from the general populations in Finland and Sweden. They used published studies to identify 13 recently discovered single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with either myocardial infarction or coronary heart disease. They constructed a multilocus genetic risk score for each individual by summing the number of risk alleles for each of the 13 SNP weighted by effect size. The genetic risk score was an independent predictor of incident coronary heart disease, cardiovascular disease and myocardial infarction when adjusted for age, sex and traditional risk factors. In comparison with the lowest quintile of genetic risk score, individuals in the top quintile had an adjusted RR of coronary heart disease of 1.66 (95% CI 1.35 to 2.04). However, addition of the genetic risk score to traditional risk factors did not significantly improve the c statistic. There was a significant improvement in net reclassification of people at intermediate risk (10-year predicted risk of 10–20%) but there was no significant improvement in net reclassification overall.

Paynter and colleagues³⁰ undertook a similar study using a cohort of white professional women in the USA. They used an online catalogue of genome-wide association studies to identify 101 SNP shown to be associated with any form of cardiovascular disease (including stroke) or any intermediate phenotype (such as diabetes and hypertension), and derived a genetic risk score from the sum of all risk alleles without weighting. They also reran the analyses including only the 12 SNP shown to be associated with cardiovascular disease. In comparison with the lowest tertile of genetic risk score, individuals in the highest tertile had a higher RR of cardiovascular events (RR 1.22, 95% CI 1.02 to 1.45) but the difference in the absolute 10-year risk of cardiovascular disease in the top and bottom tertiles was small (3.7% vs 3.0%). Unlike family history (which encompasses overall inherited risk), the genetic risk score was not significantly associated with cardiovascular events after adjustment for traditional risk factors. Addition of the genetic risk score produced no significant improvement in either the c statistic or net reclassification.

Qi and colleagues³¹ undertook a case-control study of myocardial infarction survivors in Costa Rica. They examined SNP associated with myocardial infarction and coronary artery disease in at least two previous genome-wide association studies. Of the 14 SNP identified from the literature, seven had significant associations with the risk of myocardial infarction in their Hispanic cohort. These were used to calculate a genetic risk score based on the sum of the risk alleles. They demonstrated a dose relationship, whereby the risk of myocardial infarction increased with increasing genetic risk score and persisted after adjustment for traditional risk factors, including family history. However, addition of the genetic risk score only increased the c statistic from 0.67 to 0.68.

In common with the previous study by Paynter and colleagues,³⁰ Thanassoulis and colleagues³² calculated

two different genetic risk scores: a more restrictive score derived from 13 SNP previously associated with coronary heart disease or myocardial infarction, and a less restrictive score that included an additional 89 SNP associated with intermediate phenotypes. In both approaches, they also used both a simple and weighted count of risk alleles. Finally, they re-ran the restrictive score adding an additional 16 recently identified SNP. The genetic risk scores were applied to the Framingham Offspring Cohort. The restrictive genetic risk score performed better than the less restrictive score and was an independent predictor of both coronary heart disease and cardiovascular events. Nonetheless, it did not improve discrimination or classification even after addition of the additional SNP.

These studies consistently demonstrate that, even if genotypic information is summarised into an overall risk score, it does not improve the performance of existing risk scores and therefore has no obvious clinical utility, at present, in selecting middle-aged people for interventions. Further research is required to explore whether genetic risk scores have any role to play in identifying the subgroup of young people who are most likely to acquire a high-risk score in the future and, if so, the costs, risks and benefits of providing preventive interventions, such as education, to this subgroup at an earlier stage.

Procedure risk scores

Faroq and colleagues^{33,34} recently reviewed the use of risk scores for patients undergoing coronary revascularisation. Clinical risk scores, such as PARSONNET (Predictive score for acquired adult heart surgery: Additive and Logistic Regression models) and EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), have been widely adopted into clinical practice for patients undergoing coronary revascularisation. Anatomy-based risk scores, which contain no clinical information, have been developed using information derived from diagnostic angiography. As coronary artery grafts are used to bypass stenoses and the anastomoses are positioned distal to the diseased segment, additional anatomical information does not significantly improve the performance of clinical risk scores among patients being managed surgically. In contrast, the severity, length and distribution of stenoses are critical to the selection and outcome of patients undergoing PCI. Anatomy-based scores, such as SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and surgery), have been shown to be predictive of clinical outcomes following PCI,³⁵ but visual interpretation of coronary angiograms is subject to interobserver variation. Therefore, functional anatomy-based scores, which incorporate objective information from fractional flow reserve or quantitative coronary angiography, have better prognostic ability.

More recently, a number of risk scores has been developed that combine clinical and anatomical information.^{36–42} The Euro-Heart score is constructed from 12 clinical characteristics and four lesion characteristics. It was developed and validated on the 46 064 patients recruited to the EuroHeart Survey of PCI and performed well at identifying patients at risk of in-hospital death, producing a c statistic of 0.90.³⁶ The Clinical SYNTAX

Score (CSS) combines the anatomically derived SYNTAX score with a modified version of the clinical ACEF (Age, Creatinine and Ejection Fraction) score. Patients in the highest tertile of CSS had higher rates of repeat revascularisation (21%) and major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) (32%) over 1-year following PCI, with evidence of a dose relationship across the tertiles.³⁷ The CSS had a higher c statistic than either the SYNTAX score or ACEF score used in isolation in relation to predicting both MACCE and all-cause death.³⁷ Capodanno and colleagues³⁸ compared two combined clinical/anatomical risk scores (the Global Risk Classification and the Clinical SYNTAX risk score), two clinical risk scores (ACEF and EuroSCORE) and one anatomy-based risk score (SYNTAX) among patients with left main stem stenosis undergoing either PCI or coronary artery bypass grafting. The best predictive characteristics were obtained using a clinical risk score (ACEF) for surgical patients compared with a combined clinical/anatomical risk score (GRC) for PCI. Similarly, Chen and colleagues³⁹ compared the combined clinical/anatomical NERS (New Risk Stratification Score) with the CSS in terms of predicting the risk of MACCE over 6 months follow-up, among patients in whom coronary stents were implanted for left main stem stenoses. In comparison with the clinical risk score, the combined score had both higher sensitivity and higher specificity.³⁹ Chakravarty and colleagues⁴⁰ also examined patients treated by surgery or PCI for left main stem disease. They compared the performance of a combined risk score, produced by combining the PARSONNET and SYNTAX risk scores, with using the latter, an anatomical risk score, in isolation. Patients were followed up for a median of 3 years. The study suggested that using anatomical information in isolation did not predict outcome following surgery. In contrast, the SYNTAX risk score was predictive among patients undergoing PCI but could be improved by the addition of clinical information.

Many of the risk scores developed for use in patients undergoing coronary revascularisation predated the widespread adoption of drug-eluting stents and, therefore, perform less well in these patients than in those undergoing balloon angioplasty. Stalker and colleagues⁴³ recently developed and validated a risk score that combined clinical, procedural and anatomical information using the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischaemic Events) Registry, and evaluated its ability to predict target lesion revascularisation at 1-year follow-up. The relatively simple score was composed of only six variables: age, previous PCI, left main PCI, saphenous vein graft location, minimum stent diameter and total stent length. The investigators demonstrated a threefold difference in target lesion revascularisation between the highest risk and lowest risk categories (7.5% vs 2.2%).

Conclusion

Cardiovascular risk scores have existed for many years but they are still subject to new and interesting research. They are increasingly being applied to conditions other than coronary heart disease, such as type II diabetes and heart failure, which are of increasing im-

portance for public health. New biomarkers have been identified that improve discrimination but, inevitably, the marginal benefit decreases with each additional predictor. Also, improved discrimination needs to be weighed against increased cost and complexity, especially when risk scores are applied to the general population. As highlighted in a recent *Heart* editorial, ease of use has a major impact on the implementation of risk scores.³ Recent research has focused on identifying new biomarkers and evaluating their effectiveness, but there is a paucity of applied research on cost-effectiveness and coverage. This needs to be addressed. The conclusions may differ depending on the location in which risk scores are being measured and the subgroup of the population to which they are applied. To date, there is no evidence that genetic markers improve risk prediction when used in middle-aged populations. If they have a role to play, it may be in younger people in whom traditional risk scores are of little value. Another approach to identifying at-risk individuals at a younger age is lifetime risk. Irrespective of the approach adopted, the cost-effectiveness of earlier screening and intervention needs to be properly evaluated.

Competing interests None.

Provenance and peer review Commissioned; externally peer reviewed.

References

1. Parkes G. Using risk scores with patients. *BMJ* 2010;340:c3327.
2. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
3. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart* 2011;97:442-4.
4. de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, et al. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9.
5. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010;340: c3442.
6. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefit or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008;8:60.
7. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-97.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson R, et al. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ* 2010;341:c6624.
9. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162-8.
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, et al; for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101.
11. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
12. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25-32.
13. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
15. Rana JS, Cole M, Despres JP, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary event among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009;95:1682-7.
16. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
17. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ* 2009;338:b1605.
18. Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, et al. Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBMP) in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97:551-6.
19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, et al. The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010;96:227-8.
20. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improves the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29-36.
21. Brugs JJ, Akin S, Helming AM, et al. The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:449-56.
22. Avellino A, Collins SP, Fermann GJ. Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: a review of novel biomarkers. *Biomarkers* 2011;16:379-92.
23. Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712-19.
24. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12.
25. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications of death after implantable cardioverter- defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069-76.
26. Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:271-9.
27. Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31.
28. Henriksson M, Palmer S, Chen R, et al. Assessing the cost-effectiveness of using prognostic biomarkers with decision markers: case study in prioritizing patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ* 2010;340:b5606.
29. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multi-locus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-400.
30. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
31. Qi L, Ma J, Qi Q, et al. Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374-80.
32. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium—the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:113-21.
33. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:415-23.

34. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902—13.
35. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J* 2011;161:462—70.
36. de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, et al. EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:1398—408.
37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease. The clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317—26.
38. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularisation. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:287—97.
39. Chen SL, Chen JP, Mintz G, et al. Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010;3:632—41.
40. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:360—6.
41. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923—32.
42. Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, et al. Development and validation of risk adjustment models for long-term mortality and myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:423—30.
43. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice. Derivation and validation of a risk model from the EVENT Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:327—34.



Almanac 2012 Adult Cardiac Surgery: The National Society Journals Present Selected Research That Has Driven Recent Advances In Clinical Cardiology

The article was first published in Heart (Heart 2012;98:1412-1417 doi:10.1136/heartjnl-2011-301539) and is republished with permission.

Ben Bridgewater

UHSM, Manchester, United Kingdom

Abstract

This review covers the important publications in adult cardiac surgery in the last few years, including the current evidence base for surgical revascularisation and the use of off-pump surgery, bilateral internal mammary arteries and endoscopic vein harvesting. The changes in conventional aortic valve surgery are described alongside the outcomes of clinical trials and registries for transcatheter aortic valve implantation, and the introduction of less invasive and novel approaches of conventional aortic valve replacement surgery. Surgery for mitral valve disease is also considered, with particular reference to surgery for asymptomatic degenerative mitral regurgitation.

Introduction

Cardiac surgery remains an important treatment option for many patients with coronary artery disease, valvular heart disease and heart failure. Coronary artery remains the commonest operation undertaken in most centres, but its proportion is decreasing in the UK.¹ More patients are undergoing mitral and aortic valve procedures, both by conventional and novel approaches including smaller incisions for conventional surgery and insertion of new prostheses using catheter-based devices. This article will summarise publications from recent years that are having an impact on the practice of cardiac surgery.

Coronary artery surgery

There are marked changes in patients coming to coronary artery surgery over time that have been shown clearly from the analyses of large series from the USA and UK. A report from the Society for Thoracic Surgeons (STS) database has described the increasing risk profile of patients coming to surgery with fewer smokers, more patients with diabetes and more use of the left internal mammary artery (LIMA) as a bypass conduit. Overall, there has been a significant decline in postoperative mortality and morbidity.² Similar trends have been reported in the UK from the national adult cardiac surgery database, where there has been a greater than 50% reduction in risk adjusted mortality since 2000, again with increasing risk profiles, and more use of the internal mammary artery.¹³ However, despite some evidence for their efficacy, off-pump surgery and multiple arterial grafts have not become widespread (see below).¹

Coronary artery surgery or pci for angina

The major contemporary randomised clinical trial to inform decision making in patients with multi-vessel coronary artery disease is the Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. The study randomised 1800 patients with previously treated three vessel or left main coronary artery disease or both in 85 sites in 17 countries across Europe and the USA. The 1-year results were published in 2009, showing that the percutaneous coronary intervention (PCI) group had higher rates of the combined end point of major adverse cardiac or cerebrovascular events and failed to achieve the predefined end point of non-inferiority.⁴ This difference was driven by a high rate of repeat revascularisation in the PCI group (13.5% PCI, 5.9% coronary artery bypass grafting (CABG)). The 1-year rates of death or myocardial infarction (MI) were not different between the groups. These differences persist over longer follow-up with 3-year MACCE rates (death stroke, MI or repeat revascularisation) being higher in the PCI group (28%) than the CABG group (20%), again driven mainly by repeat revascularisation, but there was no difference in the primary safety end point or the incidence of stroke. On subgroup analysis, there was no difference in major adverse events in the patients with left main stem (LMS) stenosis, but outcomes were worse following PCI in the three vessel subgroup.⁵ Analysis of outcomes based on procedural risk from the syntax score has shown at 4 years that the curves are diverging overall, but with no difference in the low risk patients (<http://www.syntaxscore.com>).

In line with the data from SYNTAX, a large registry-based study from the USA linked the ACCF National Cardiovascular registry and the STS adult cardiac surgery

database to the Medicare and Medicaid registries and used propensity scoring to match patients who were 65 years or older undergoing PCI and CABG. Four years after intervention there was a mortality advantage in the CABG group, which persisted in the important subgroups.⁶

While the late outcomes of most higher risk patients with multi-vessel coronary artery disease seem to be better with CABG, in both randomised and registry-based studies, the outcome following intervention for LMS stenosis is not so clear cut, certainly during early follow-up. In a meta-analysis of patients with unprotected LMS stenosis analysing 2905 patients from eight clinical studies, there was no significant difference between the two groups with respect to mortality or a composite end point of death, MI or stroke at 1 year.⁷ Another meta-analysis of 3773 patients looking out to 3 years gave similar findings.⁸ Analysis of the left main subgroup of the SYNTAX study also showed no difference up to 3 years.⁵ More recently, the Premier of Randomised Comparison of Bypass Surgery Versus Angioplasty using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease trial has reported results of 300 patients in each arm to 2 years, and showed PCI to be non-inferior, but the authors accept that the non-inferiority margin was wide, leaving open the need for further studies.¹⁰ Similar findings have also been detected in a smaller study.¹¹ To understand better the safety and efficacy of the place of PCI for LMS stenosis, the Evaluation of Xience Prime versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularisation trial is ongoing in patients with LMS disease and syntax scores of #32.¹² 13

ESC/EACTS revascularisation guidelines

The European Society for Cardiology and European Association of Cardiothoracic Surgery published guidelines for revascularisation in 2010 that were developed by a balanced writing team of interventional cardiologists, non-interventional cardiologists and surgeons. The guidelines recommend decision making through an appropriately configured 'heart team' and suggest that surgery is the better option for revascularisation for the majority of anatomical forms of coronary artery disease.¹⁴ Data published since the guidelines were released, including later analyses of the SYNTAX trial, have further reinforced the evidence on which the guidelines were based. Potential implications of these recommendations have been reported,^{15,16} but detailed analyses of any changes in practice are not yet available.

Is off pump coronary artery surgery safe?

Controversy remains surrounding the relative benefits of undertaking coronary artery surgery with or without the cardiopulmonary bypass machine.^{17,18} In the UK, around 20% of cases are undertaken off pump but there are conflicting data about safety and longer-term outcomes.¹

Concern was raised from the ROOBY trial in which 2203 patients undergoing CABG were randomised to surgery on or off pump. There was no significant difference in 30-day mortality, but there were a higher proportion of patients receiving fewer grafts than planned in the off-

pump group. Of concern, there was a significantly worse 1-year composite end point of death, repeat revascularisation or non-fatal MI and poorer graft patency in the off-pump group.¹⁹ Critics of the study have commented that the trial enrolled low risk, male patients who would be the least likely to benefit from avoiding cardiopulmonary bypass, the surgeons were inexperienced and there was a high (12%) rate of intraoperative conversion to bypass surgery.²⁰ Furthermore, endoscopic vein harvesting was associated with worse outcomes at 1 year in the study (see further below).²¹ In addition, Moller *et al* have reported randomised trial data on 341 high risk (EuroSCORE >5) patients with three vessel disease undergoing surgery on or off pump in the Best Bypass Surgery trial. There was no significant difference in primary outcome of adverse cardiac and cerebrovascular events during a median follow-up of 3.7 years, although all cause mortality was higher in the off-pump group.²²

More reassuring data have recently been published from the MASS 3 trial with 5-year follow-up from a single centre with no difference in a composite end point of death, MI or further revascularisation between the groups and from the CORONARY study, which randomised 4752 patients to on or off pump and showed no significant difference in 30-day mortality or the incidence of MI, stroke and renal failure.^{23,24} Later outcomes data from this study are awaited with interest.

There has also been a meta-analysis of 35 propensity score studies on 123 137 patients undergoing on or off pump surgery. This suggested that off-pump surgery was superior for short-term mortality and other outcomes.²⁵ In a single centre study of 14 766 patients reported by Puskas *et al* there was no difference in operative mortality in the lowest risk quartile but increasing benefit for higher risk patients, which supports the argument used by critics of the findings of the ROOBY study.²⁶ Similar findings have been reported on 349 survivors of two randomised studies comparing on and off pump surgery in which 199 patients had graft patency assessed, and in 299 patients health-related quality of life, with no difference seen between the groups at 6e8 years.²⁷

While the benefits or otherwise of off-pump surgery are not yet clearly defined, there remains interest in optimising outcomes from on-pump surgery by refining bypass techniques. For example, a recent trial has drawn attention to how the brain might be protected by using a minimal extracorporeal circulation.²⁸ In this randomised comparison of minimal versus conventional extracorporeal circulation, the minimal circuit was associated with improved cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass and improved neurocognitive performance on direct testing at discharge, with evidence of sustained effects at 3 and 14 months. The data suggest that some of the advantages proposed by off-pump enthusiasts, particularly cerebral protection, might be achieved by modifying on-pump strategies.

Is endoscopic vein harvesting safe?

In line with other moves towards less invasive surgery, there has been a significant move towards harvest-

ing the long saphenous vein through minimally invasive, including endoscopic, approaches but there remains some concern over safety. As described previously, a subgroup analysis of the ROOBY trial suggested that endoscopic vein harvesting was associated with worse outcomes.²¹ A secondary analysis of patients from the PREVENT IV trial at 3 years of follow-up also showed worse outcomes for patients undergoing endoscopic harvesting, but this finding has not been confirmed in other observational studies.²⁹⁻³¹

Should bilateral internal mammary artery grafts be used for coronary artery surgery?

It is generally accepted that using the LIMA graft to the left anterior descending coronary artery is associated with better inhospital mortality, long-term survival and freedom from angina, and a number of observers suggest that if one mammary is good, two would be better. Despite this, <10% of coronary artery operations in the UK receive both internal mammary arteries.¹ To address this, the ART trial is a large randomised study, which has now reported 1-year data on 1554 patients receiving a single LIMA graft and 1548 receiving bilateral mammary arteries (BIMA). It has been powered to look at survival at 10 years. The 1-year data show no mortality difference between the groups but there was a three times increase in the rate of sternal wound reconstruction in the BIMA group.³² In view of our understanding of the timing of vein graft failure it would have been surprising to see any benefit from BIMA grafting at this stage. Further supportive evidence for the beneficial effect of BIMA has been shown from a single centre propensity matched study of 928 BIMA versus 928 LIMA and saphenous vein grafts reporting to 17 years with a survival benefit of 10% at 10 years and 18% at 15 years.³³

There has been great interest in the use of the radial artery as a conduit for coronary artery bypass surgery, with enthusiasts recommending its use, either alongside both internal mammary arteries for a total arterial grafting approach or in addition to a single mammary artery, to improve long-term outcomes. However, a randomised study of 733 patients comparing radial artery grafts to saphenous veins has recently shown similar graft patency at 1 year (both 89%).³⁴ Of concern, the radial artery was associated with a higher incidence of vasospasm in this study and the saphenous vein had better outcomes in diabetic patients. Further concern has been raised from a study using CT scanning to assess graft patency.³⁵ However, there remain a numbers of reports claiming good late patency rates.³⁶⁻³⁸

Most of the studies looking at comparative outcomes of different surgical strategies have relied on late outcomes, with mortality being most important, and these data are obviously difficult to collect and they only provide useful information many years 'after the event'. To help provide useful and more timely differential data, some workers have been looking at techniques to assess preoperative risk other than clinical outcomes such as per-operative injury to the left ventricular myocardium. This is hard to quantify and was the subject of a recent

study from Oxford in which 40 patients underwent cardiac MR before and after CABG with serial assessment of troponin I (TnI).³⁹ TnI correlated closely with the mass of new cardiac MR necrosis ($r=0.83$, $p<0.001$), with sensitivity and specificity values of 75% and 87%, making it a robust means of diagnosing this type of MI.

Alongside analyses of ways to optimise operative surgical strategy, there is also an increasing focus on non-mortality postoperative outcomes and pathways. For example, a study published in this journal has examine the implications of postoperative anaemia in a retrospective analysis of 2553 CABG patients included in the IMAGINE trial.⁴⁰ They showed that postoperative anaemia sustained for >50 days is associated with an increased incidence of cardiovascular events during the first 3 months. The researchers also found that ACE inhibition slowed recovery from postoperative anaemia and increased the incidence of cardiovascular events after CABG, although the mechanism and therapeutic implication of this observation is not clear. It is also become increasingly accepted that formal cardiac rehabilitation is beneficial to enhance recovery after CABG surgery, with an emphasis being placed on exercise programmes. While the best means of delivering these programmes is unclear, a Canadian study favoured a home-based strategy based on a 6-year follow-up of patients randomised to hospital versus telephone-monitored home-based exercise training.⁴¹

Coronary artery surgery for heart failure?

The STICH trial has showed that there is no difference in survival between patients with heart failure and poor left ventricular function, randomised to either medical therapy or medical therapy plus CABG. In a subset of this study in which myocardial viability was assessed, the presence of viable myocardium was associated with better survival overall, but this was not significant after adjusting for other baseline variables.⁴²

⁴³Taken at face value these are profound findings for the practice of coronary artery surgery and are at odds with many physicians and surgeons preconceptions, but some observers have questioned whether the findings of the trial are valid because of difficulties in trial recruitment leading to changes in trial design after instigation alongside a crossover rate of 17% to CABG, therefore underestimating the benefits of surgery and suggesting that CABG should still be considered if CAD is severe and viable myocardium is seen.⁴⁴ For example, a recent propensity matched study of CABG versus medical therapy in these patients (designed to mimic the STICH trial inclusion) showed a clear survival advantage of CABG at 10 years.⁴⁵

Aortic valve surgery

The practice of aortic valve surgery is changing. In the USA, an analysis of 108 687 isolated aortic valve replacement (AVR) patients from 1997 to 2006 was reported in 2009.⁴⁶ Morbidity and mortality have fallen despite gradual increases in patient age and overall risk profile, alongside an increase in biological valve use.

Similar trends have been seen in the UK with a report of 41 227 patients between 2004 and 2009 with an overall in-hospital mortality of 4.1%. The annual number increased by 20%, with significant increases in the mean age of patients with aortic stenosis, octogenarians, the proportion of high-risk patients and again those receiving biological valves (which is almost certainly influenced by surgeons' views of better longevity of modern biological valves and the promise of a transcatheter valve solution for subsequent valve failure).⁴⁷ Over this time, in-hospital mortality decreased from 4.4% to 3.7%.⁴⁸ While transcatheter valve insertion (TAVI) (see below) is having an impact on valve surgery, in contrast to just eroding the numbers of conventional valve operations, it has been reported that starting a TAVI service may increase overall aortic valve interventions, including those for conventional surgery.⁴⁹

There remains some controversy about the timing of surgery in asymptomatic aortic stenosis (see parallels with mitral valve repair below). Some work is being produced suggesting benefits from earlier intervention but other observers have published data suggesting benefits and safety of the watchful waiting approach.⁵⁰⁻⁵³

Transcatheter valve insertion

the major change in the treatment of patients with aortic stenosis in recent years has been the advent of TAVI, which has now been shown to be a good option for the treatment of some patients with aortic stenosis. The Partner study Cohort A trial of 358 patients who were not considered suitable for conventional AVR showed that TAVI decreased the rate of mortality at 1 year (from 51% to 31%) and reduced cardiac symptoms compared with conventional treatment.⁵⁴ The 2-year results have also been reported showing persistent survival advantage, but a high rate of stroke in the TAVI group, due to more ischaemic strokes in the first 30 days after the procedure and more haemorrhagic events thereafter. The rate of rehospitalisation was 35% in the TAVI group and 72% in the conventional group. Quality of life studies on these patients using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the SF-12 showed significant benefits in the TAVI group going out to 1 year.⁵⁵ An economic analysis of these data demonstrated an incremental cost per life-year gained that was well within the acceptable range.⁵⁶

TAVI has also been shown to be comparable with conventional aortic valve surgery. In the Partner study Cohort B, 699 patients with severe aortic stenosis who were deemed to be high risk were randomised to TAVI or conventional surgery.⁵⁷ There was no significant difference in mortality rates at 30 days (3.4% TAVI and 6.5% conventional surgery) or 1 year (24.2% TAVI, 26.8% conventional surgery). Two-year data have also been reported, again showing no difference in mortality rates.⁵⁸ Procedural complication rates were different between the groups, with major vascular complications being more common in the TAVI patients and bleeding and new onset atrial fibrillation (AF) more common in conventional surgery. A number of large registry studies

have also confirmed acceptable procedural and longer-term outcomes.⁵⁹⁻⁶³

Transcatheter aortic valves are now being inserted in increasing numbers through the femoral artery, transapically directly via the left ventricle and through the aortic approach.⁶⁴⁻⁶⁶ In response to potential benefits from less invasive approaches, there has also been increasing interest in conducting 'conventional' surgery through a variety of smaller incisions including mini-sternotomy, para-sternotomy, transverse sternotomy and right anterior thoracotomy. Various studies including single centre experiences and meta-analyses have shown that it can be applied safely in expert centres.⁶⁷ Alongside less invasive approaches, to minimise insertion times and allow easier valve implantation through small incisions, various novel aortic valves are being developed and tested which have 'sutureless' implantation techniques.⁶⁹⁻⁷⁰

A final word on aortic valve surgery and TAVI is that there are now consensus statements produced about the practice of TAVI and to understand better how to achieve optimal outcomes from conventional AVR, health service research studies have shown that outcomes of surgery are better for higher risk patients under high volume surgeons, which lay down a challenge for configuration of surgical services for these patients.⁷¹⁻⁷²

Mitral valve surgery

The major advances in understanding of mitral valve surgery in recent years are related to mitral valve repair. It is now well accepted that repair is a better option than replacement for most patients with degenerative mitral valve disease, and that in-hospital and later mortality outcomes are dependent on the degree of symptoms and left ventricular dysfunction at the time of surgery. Evidence from the UK suggests that many patients are still being referred late in the disease process with 47% of patients having NYHA class 3 or 4 symptoms and 31% of people displaying left ventricular (LV) ejection fractions of <50% at the time of surgery.¹

Surgical treatment for mitral valve disease is changing over time, and a report on 58 370 patients with isolated mitral regurgitation from the STS database in the 8 years to December 2007 showed progressive adoption of mitral repair rather than replacement from 51% to 69%. There was also a decrease in the use of mechanical rather than biological valves over that time from 68% to 37% (and there are similar data from the UK).¹⁷³ This, of course, indicates that one in three patients with severe MR undergo a valve replacement, and this remains a concern from the perspective of health service delivery.⁷⁴

The major controversy around patients with severe MR is around the timing of surgery. There are no randomised trial data to support early surgery or 'watchful waiting' and so the evidence is derived from observation studies. In 2005, Enriquez-Sarano and colleagues from the Mayo Clinic reported an observational study on 456 patients with symptomatic organic mitral regurgitation, showing that patients with an effective regur-

gitant orifice area of $>40 \text{ mm}^2$ had a survival at 5 years that was lower than expected.⁷⁵ On this basis, they recommended mitral valve repair for patients with genuinely severe mitral regurgitation, purely on the basis of symptoms, irrespective of left ventricular size or function. Similar findings have been reported from Korea on 447 consecutive asymptomatic patients undergoing early surgery or conventional treatment strategy with early surgery associated with improved long-term event rates by decreasing cardiac mortality and congestive heart failure hospitalisation.⁷⁶ A further observational study of 192 patients followed up for 8.5 years, divided into an early surgery and a conservative group, also showed better outcomes in the conservative group.⁷⁷

Conversely, Rosenhek *et al* have reported outcomes on 132 patients and only intervened at the time of onset of symptoms, left ventricular impairment or significant LV dilatation according to the accepted guidelines of the time of onset of symptoms, left ventricular impairment or significant LV dilatation.^{78, 79} Overall, late outcomes were excellent, and only a third of patients required surgery during the follow-up period of 5 years, but it is obviously important that if this strategy is followed, follow-up must be robust and comprehensive.

Guidance from the American College of Cardiology/American Heart Association from 2006 suggests that early surgery should be considered for asymptomatic patients at low procedural risk in 'experienced centres' as long as the likelihood of successful repair is $>90\%$.⁸⁰ An attempt has been made from a UK consensus study to describe the criteria associated with an experienced centre.⁸¹ However, if one comes from an surgical epidemiology approach there must be some concern about an overall early surgery strategy for these patients.⁷⁴ In a report of 13 614 patients with mitral regurgitation undergoing surgery from the STS database there was marked variation in overall volumes per year, and higher volume centres showed higher rates of valve repair and lower risk adjusted mortality.⁸² Again from the STS database in an analysis of 28 507 patients undergoing isolated mitral valve surgery with or without tricuspid valve or concomitant AF surgery under 1088 surgeons, the mean rate of repair by surgeon was only 41%. The median annual number of operation was 5 (1-166) and increasing surgeon volume was independently associated with increased probability of repair.⁸³ The consensus-based opinion study from the UK has suggested that hospitals should be undertaking more than 50 mitral repair operations each year to get optimal outcomes, and individual surgeons should be doing more than 25. It seems that many hospitals and surgeons fall short of this. Offering an early surgical strategy in the absence of assurance about high repair rates and excellent durability of repair procedures may not be in the patients' best interests.

There have been some developments in the techniques of mitral valve repair with a move towards more

use of artificial chordae tendinae and preservation of leaflet tissue rather than resection and increasing use of less invasive techniques.⁸⁴⁻⁸⁹ While there are a growing number of reports suggesting the safety of minimally invasive approaches, there is significant anecdotal reporting of the concern about these techniques and their safety.

There are also developments in catheter-based treatments of mitral regurgitation, and the Endovascular valve edge to edge repair (EVEREST 2) trial has reported the outcomes of 78 patients at high risk from conventional surgery having an 'edge to edge' treatment with the 'MitralClip' showing a procedural mortality of 7.7% with a reduction in MR in most patients with an improvement in clinical symptoms in three-fourths of the patients.⁹⁰

Risk modelling

The assessment of operative risk in cardiac surgery is important to guide decision making (eg, conventional surgery or TAVI for patients with aortic stenosis), support informed consent and for governance and public reporting of hospital and surgeon mortality rates. The STS scores were published in 2009 after analysing data from the STS database, with models published for coronary artery surgery, valve surgery and combined coronary and valve surgery. These model a standard set of outcomes for all procedures including mortality, stroke, reoperation, renal failure, deep sternal wound infection, prolonged ventilation, composite major morbidity, prolonged length of stay and short length of stay.⁹¹⁻⁹⁴

More recently, it has been accepted that the EuroSCORE is no longer suitable for contemporary practice and the EuroSCORE 2 has been published.^{95, 96} Unlike the STS models, which are procedure specific, the EuroSCORE 2 is a generic model covering all cardiac surgery, which has some potential strengths and weaknesses. It was derived from a patient population of 22 381 consecutive patients undergoing major cardiac surgery in 154 hospitals in 43 countries over a 12-week period (May 2010 to July 2010). The fields required to derive the score have been updated from the previous model and include creatinine clearance, modifications to the categorisation of LV ejection fraction and introduction of a limited mobility field.^{96, 97} The 'weight of intervention' is also dealt with differently from the original EuroSCORE model. The developers report good discrimination and calibration and it is likely this model will be widely adopted, but it will require robust external validation. There remains debate about the derivation and use of this type of model.⁹⁸

Contributors BB wrote the manuscript.

Competing interests None.

Provenance and peer review Commissioned; internally peer reviewed.

References

- Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, et al. Demonstrating Quality; The Sixth National Annual Cardiac Database Report. Henley-on-Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd, 2009.
- ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, et al. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:273-81.
- Bridgewater B. Cardiac registers: the adult cardiac surgery register. *Heart* 2010;96:1441-3.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
- Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-34.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76.
- Lee MS, Yang T, Dhoot J, et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010;105:1070-5.
- Naik H, White AJ, Chakravarty T, et al. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:739-47.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645-53.
- Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.
- Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:538-45.
- Capodanno D, Tamburino C. Unraveling the EXCEL: promises and challenges of the next trial of left main percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2012;156:1-3.
- Capodanno D, Caggioni A, Capranzano P, et al. Validating the EXCEL hypothesis: a propensity score matched 3-year comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft in left main patients with SYNTAX score ≤ 432 . *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:936-43.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- Ribichini F, Taggart D. Implications of new ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation for patients with multi-vessel coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:619-22.
- Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, et al. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445-6.
- Falk V, Taggart DP. NICE guidance for off-pump CABG: turn off the pump. *Heart* 2011;97:1731-3.
- Pepper JR. NICE guidance for off-pump CABG: keep the pump primed. *Heart* 2011;97:1728-30.
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
- Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump versus off-pump CABG. *N Engl J Med* 2010;362:851; author reply 53-4.
- Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:338-44.
- Moller CH, Perko MJ, Lund JT, et al. Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial. *Heart* 2011;97:907-13.
- Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation* 2010;122(Suppl 11):S48-52.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366(16):1489-97.
- Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829-35, 35 e1-13.
- Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142-7.
- Angelini GD, Culliford L, Smith DK, et al. Effects of on-and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health-related quality of life: long-term follow-up of 2 randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:295-303.
- Anastasiadis K, Argiriadou H, Kosmidis MH, et al. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study. *Heart* 2011;97:1082-8.
- Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:235-44.
- Grant SW, Grayson AD, Zacharias J, et al. What is the impact of endoscopic vein harvesting on clinical outcomes following coronary artery bypass graft surgery? *Heart* 2012;98:604.
- Ouzounian M, Hassan A, Buth KJ, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;89:403-8.
- Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470-81.
- Grau JB, Ferrari G, Mak AW, et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770-5; discussion 76.
- Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA* 2011;305:167-74.
- Levisman JM, Budoff MJ, Karlsberg RP. Long-term coronary artery graft patency as evaluated by 64-slice coronary computed tomographic angiography. *Coron Artery Dis* 2011;22:521-5.
- Achouh P, Boutekadjirt R, Toledano D, et al. Long-term (5-to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:73-9, 79 e1-2.
- Hayward PA, Buxton BF. The Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial: design, intermediate term results and future direction. *Heart Lung Circ* 2011;20:187-92.
- Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:60-5; discussion 65-7.
- Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, et al. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011;97:810-16.
- Westenbrink BD, Kleijn L, de Boer RA, et al. Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Heart* 2011;97:1590-6.
- Smith KM, McKelvie RS, Thorpe KE, et al. Six-year follow-up of a randomised controlled trial examining hospital versus home-based exercise training after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2011;97:1169-74.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.

43. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
44. Mack MJ. Coronary artery disease: how should the STICH trial results affect clinical practice? *Nat Rev Cardiol* 2011;8:427-8.
45. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;93:523-30.
46. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
47. Cockburn J, Trivedi U, Hildick-Smith D. Transaortic transcatheter aortic valve implantation within a previous bioprosthetic aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:479-84.
48. Dunning J, Gao H, Chambers J, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use: an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:776-82 e3.
49. Grant SW, Devbhandari MP, Grayson AD, et al. What is the impact of providing a transcatheter aortic valve implantation service on conventional aortic valve surgical activity: patient risk factors and outcomes in the first 2 years. *Heart* 2010;96:1633-7.
50. Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:1502-9.
51. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:308-15.
52. Le Tourneau T, Pellikka PA, Brown ML, et al. Clinical outcome of asymptomatic severe aortic stenosis with medical and surgical management: importance of STS score at diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1876-83.
53. Avakian SD, Grinberg M, Ramires JA, et al. Outcome of adults with asymptomatic severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;123:322-7.
54. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
55. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124:1964-72.
56. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation* 2012;125:1102-9.
57. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
58. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.
59. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130-8.
60. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32:198-204.
61. Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32:148-57.
62. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.
63. Ussia GP, Barbanti M, Colombo A, et al. Impact of coronary artery disease in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insight from the Italian CoreValve Registry. *Int J Cardiol*. Published Online First: 27 March 2012 PMID: 22459391.
64. Eltchaninoff H, Durand E, Borz B, et al. Prospective analysis of 30-day safety and performance of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with Edwards SAPIEN XT versus SAPIEN prostheses. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:132-40.
65. Bapat V, Khawaja MZ, Attia R, et al. Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: a novel approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:733-40.
66. Litzler PY, Borz B, Smail H, et al. Transapical aortic valve implantation in Rouen: four years' experience with the Edwards transcatheter prosthesis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:141-5.
67. Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1121-31.
68. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, et al. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:670-9 e5.
69. Zannis K, Folliguet T, Laborde F. New sutureless aortic valve prosthesis: another tool in less invasive aortic valve replacement. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:125-9.
70. Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, et al. Sutureless percutaneous aortic valve replacement: results of two European centers. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1483-8.
71. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54.
72. Dewey TM, Herbert MA, Ryan WH, et al. Influence of surgeon volume on outcomes with aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1107-12; discussion 12-3.
73. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1431-7; discussion 37-9.
74. Anyanwu AC, Bridgewater B, Adams DH. The lottery of mitral valve repair surgery. *Heart* 2010;96:1964-7.
75. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875-83.
76. Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009;119:797-804.
77. Montant P, Chenot F, Robert A, et al. Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: a propensity score-based comparison between an early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1339-48.
78. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113:2238-44.
79. Rosenhek R. Watchful waiting for severe mitral regurgitation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:203-8.
80. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. 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): developed in collaboration with the Society of cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for cardiovascular angiography and interventions and the Society of thoracic surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
81. Bridgewater B, Hooper T, Munsch C, et al. Mitral repair best practice: proposed standards. *Heart* 2006;92:939-44.
82. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, et al. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1904-11; discussion 12.
83. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, et al. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:881-7.
84. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, et al. Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm re-

- sults of the "respect rather than resect" approach. *Ann Thorac Surg* 2008;86:718-25; discussion 18-25.
85. Gammie JS, Bartlett ST, Griffith BP. Small-incision mitral valve repair: safe, durable, and approaching perfection. *Ann Surg* 2009;250:409-15.
 86. Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for adult cardiac surgery. Less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from the Society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1401-8, 10 e1; discussion 08-10.
 87. Modi P, Hassan A, Chitwood WR Jr. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:943-52.
 88. Cheng DC, Martin J, Lal A, et al. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)* 2011;6:84-103.
 89. Iribarne A, Russo MJ, Easterwood R, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1471-7; discussion 77-8.
 90. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVE-REST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:130-9.
 91. Shahian DM, Edwards FH. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: introduction. *Ann Thorac Surg* 2009;88(Suppl 1):S1.
 92. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2 isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88 (1 Suppl):S23-42.
 93. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3 valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43-62.
 94. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S2-22.
 95. Choong CK, Sergeant P, Nashef SA, et al. The EuroSCORE risk stratification system in the current era: how accurate is it and what should be done if it is inaccurate? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:59-61.
 96. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44; discussion 44-5.
 97. Miceli A, Bruno VD, Capoun R, et al. Mild renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery as a new risk factor for EuroSCORE. *Heart* 2011;97:362-5.
 98. Sergeant P, Meuris B, Pettinari M. EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:729-31.

