

**Smjernice o prevenciji, dijagnozi i liječenju infektivnog endokarditisa
(nova verzija 2009)**

Prijevod sa engleskog jezika

Prof. dr. Fahir Baraković,

**Predsjednik radne grupe za kardiomiopatije Udruženja kardiologa i
angiologa BiH**

**Radna grupa za prevenciju, dijagnozu i liječenje infektivnog
endokarditisa Evropskog udruženja kardiologa (ESC)**

Potvrđen od Evropskog udruženja za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (ESCMID) i Međunarodnog udruženja za hemoterapiju (ISC) za infekcije i tumore

Autori/Članovi Radne grupe: Gilbert Habib (Predsjedavajući) (Francuska)*, Bruno Hoen (Francuska), Pilar Tornos (Španija), Franck Thuny (Francuska), Bernard Prendergast (UK), Isidre Vilacosta (Španija), Philippe Moreillon (Švicarska), Manuel de Jesus Antunes (Portugal), Ulf Thilen (Švedska), John Lekakis (Grčka), Maria Lengyel (Mađarska), Ludwig Müller (Austrija), Christoph K. Naber (Njemačka), Petros Nihoyannopoulos (UK), Anton Moritz (Njemačka), Jose Luis Zamorano (Španija)

ESC odbor za smjernice u praksi (CPG): Alec Vahanian (Predsjedavajući) (Francuska), Angelo Auricchio (Švicarska), Jeroen Bax (Nizozemska), Claudio Ceconi (Italija), Veronica Dean (Francuska), Gerasimos Filippatos (Grčka), Christian Funck-Brentano (Francuska), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Irska), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (Francuska), Bogdan A. Popescu (Rumunija), Zeljko Reiner (Hrvatska), Udo Sechtem (Njemačka), Per Anton Sirnes (Norveška), Michal Tendera (Poljska), Panos Vardas (Grčka), Petr Widimsky (Češka Republika)

Recenzenti: Alec Vahanian (CPG koordinator recenzenata) (Francuska), Rio Aguilar (Španija), Maria Grazia Bongiorno (Italija), Michael Borger (Njemačka), Eric Butchart (UK), Nicolas Danchin (Francuska), Francois Delahaye (Francuska), Raimund Erbel (Njemačka), Damian Franzen (Njemačka), Kate Gould (UK), Roger Hall (UK), Christian Hassager (Danska), Keld Kjeldsen (Danska), Richard McManus (UK), José M. Miro (Španija), Ales Mokracek (Češka Republika), Raphael Rosenhek (Austrija), José A. San Román Calvar (Španija), Petar Seferovic (Srbija), Christine Selton-Suty (Francuska), Miguel Sousa Uva (Portugal), Rita Trinchero (Italija), Guy van Camp (Belgija)

Sadržaj

A. Predgovor	5
B. Razlog/opseg problema	8
C. Epidemiologija	9
a. Promjenljivost epidemiologije	
b. Učestalost infektivnog endokarditisa	
c. Tipovi infektivnog endokarditisa	
d. Mikrobiologija	
D. Patofiziologija	14
a. Valvule obložene endotelom	
b. Prolazna bakterijemija	
c. Patogeni mikroorganizmi i odbrana domaćina	
E. Preventivne mjere	16
a. Dokazi koji opravdavaju upotrebu antibiotika za prevenciju infektivnog endokarditisa u prethodnim preporukama ESC-a	
b. Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC smjernica	
c. Principi novih ESC smjernica	
d. Ograničenja i posljedice novih ESC smjernica	
F. Dijagnoza	26
a. Klinička slika	
b. Ehokardiografija	
c. Mikrobiološka dijagnoza	
d. Dijagnostički kriteriji i njihova ograničenja	
G. Prognostička procjena na prijemu	39
H. Antimikrobna terapija: principi i metode	40
a. Opšti principi	
b. Oralne streptokoke osjetljive na penicilin i streptokoke grupe D	
c. Oralne streptokoke neosjetljive na penicilin i streptokoke grupe D	
d. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β -hemolitičke streptokoke (grupe A, B, C i G)	
e. Nutricionistička varijanta streptokoka	
f. <i>Staphylococcus aureus</i> i koagulaza-negativne stafilokoke	
g. Stafilokoke otporne na meticilin i vankomycin	
h. <i>Enterococcus spp.</i>	
i. Gram-negativne bakterije	
j. Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama	

- k. Gljivice
 - l. Empirijska terapija
 - m. Ambulantno parenteralna antibiotska terapija za infektivni endokarditis
- I. Komplikacije i indikacije za operaciju infektivnog endokarditisa na urođenim anomalijama valvula sa lijeve strane srca 56**
- Dio 1. Indikacije i optimalno vrijeme operacije
 - Srčana isuficijencija
 - Nekontrolirana infekcija
 - Prevenција systemske embolije
 - Dio 2. Principi, metode i neposredni rezultati operacije
 - Pre- i peri- operativni postupci
 - Operativni pristupi i tehnike
 - Operativni mortalitet, morbiditet i post-operativne komplikacije
- J. Ostale komplikacije infektivnog endokarditisa 67**
- Dio 1. Neurološke komplikacije, antitrombontska terapija
 - Dio 2. Druge komplikacije (infektivna aneurizma, akutna bubrežna isuficijencija, reumatske komplikacije, apsces slezene, miokarditis, perikarditis)
- K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza 72**
- a. Povratak: Pogoršanje zdravstvenog stanja i ponovne infekcije
 - b. Srčana isuficijencija i potreba za operacijom valvula
 - c. Dugoročni mortalitet
 - d. Kontrola
- L. Specifične situacije 76**
- Dio 1. Endokarditis vještačkih valvula
 - Dio 2. Infektivni endokarditis na *pacemaker*-ima i ugrađenim defibrilatorima
 - Dio 3. Infektivni endokarditis na desnoj strani srca
 - Dio 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana
 - Dio 5. Infektivni endokarditis kod starijih
 - Dio 6. Infektivni endokarditis tokom trudnoće
- M. Literatura 90**

Skraćenice i akronimi

BCNIE	blood culture-negative - infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama
CD	cardiac device - ugrađeni srčani uređaj
CDRIE	cardiac device - related infective endocarditis - infektivni endokarditis vezan za ugrađeni srčani uređaj
CHD	congenital heart disease - urođene srčane mane
CNS	coagulase-negative staphylococci - koagulaza negativni stafilocoki
CT	computed tomography - kompjuterska tomografija
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay - Elisa test
HF	heart failure - srčana insuficijencija
IA	infectious aneurysm - infektivna aneurizma
ICD	implantable cardioverter defibrillator - implantabilni kardioverter defibrilator
ICE	International Collaboration on Endocarditis - Međunarodne udruženje za endokarditis
IE	infective endocarditis - infektivni endokarditis
IVDA	intravenous drug abuser - intravensko davanje lijekova
LDI	local device infection - lokalna infekcija oko uređaja
MBC	minimal bactericidal concentration - minimalna bakterijska koncentracija
MIC	minimal inhibitory concentration - minimalna inhibitorna koncentracija
MRI	magnetic resonance imaging - magnetna rezonanca
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> - meticilin rezistentni <i>Stafolokokus aureus</i>
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> - meticilin osjetljivi <i>Stafilokokus aureus</i>
NBTE	non-bacterial thrombotic endocarditis - nebakterijski trombotični endokarditis
NVE	native valve endocarditis - endokarditis prirodnih valvula
OPAT	outpatient parenteral antibiotic therapy - ambulatna parenteralna antibiotska terapija
PBP	plasma-binding protein - proteini vezani za plazmu
PCR	polymerase chain reaction - lančana reakcija polimeraza
PET	positron emission tomography - pozitronska emisijona tomografija
PMP	platelet microbicidal protein - mikrobicidalni trombotski protein
PPM	permanent pacemaker - stalni pacemaker
PVE	prosthetic valve endocarditis - endokarditis vještačke valvule
TEE	transoesophageal echocardiography - transezofagealna ehokardiografija
TTE	transthoracic echocardiography - transtorakalna ehokardiografija

A. Predgovor

Smjernice i dokumenti ekspertnog konsenzusa sažimaju i ocjenjuju sve trenutno raspoložive argumente o određenoj tematici sa ciljem pomaganja ljekarima u odabiru najbolje strategije za svakog pojedinačnog pacijenta koji boluje od date bolesti, uzimajući u obzir uticaj na ishod, kao i odnos rizika i dobrobiti određene dijagnoze ili terapijskog sredstva. Smjernice nisu zamjena za knjige. Legalne implikacije medicinskih smjernica su prethodno razmatrane.

Evropsko udruženje kardiologa (ESC) kao i druga udruženja i organizacije su razmatrala veliki broj smjernica i dokumenata ekspertnog konsenzusa posljednjih godina. Zbog uticaja na kliničku praksu, kriteriji kvalitete za razvoj smjernica su uspostavljeni kako bi sve odluke bile transparentne za korisnike. Preporuke za formuliranje i tematiku ESC smjernica i dokumenata ekspertnog koncezusa se mogu naći na ESC web stranici (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Ukratko, odabrani su eksperti iz određene oblasti koji su uradili opsežni pregled objavljenih radova za liječenje i/ili prevenciju date bolesti. Kritičko ocjenjivanje dijagnostičkih i terapijskih procedura je urađeno uz uključivanje procjene odnosa rizika i koristi. Uključene su ocjene očekivanih ishoda za veća udruženja, gdje podaci postoje. Nivo dokaza i vrijednost preporuke za određeno liječenje su izmjerene i gradirane prema predefinisanim skalama, kako je navedeno u Tabele 1. i 2.

Eksperti za pisanje su u tabelama prikazali informacije koje mogu imati, koje mogu biti stvarni ili potencijalni izvori nesuglasica. Ove forme otkrivanja se čuvaju u sjedištu ESC-a. ESC-u se moraju javiti bilo koje promjene o sukobu interesa koje se pojave tokom perioda pisanja. Izvještaj Radne grupe dobiva svu finansijsku potporu iz ESC-a i razvijen je bez uključivanja farmaceutske i hirurške industrije, te industrije uređaja.

ESC vijeće za praktične smjernice (CPG) nadzire i koordinira pripremom novih smjernica i dokumenata eksperata na kojima rade Radne grupe, grupe eksperata i panel koncezusa. Vijeće je, također, odgovorno za proces ovjere ovih smjernica i dokumenata ekspertnih konsenzusa ili izjava. Kada je dokument završen i odobren od strane svih eksperata uključenih u Radnu grupu, predat je vanjskim specijalistima na pregled. Dokument se revidira i finalno odobrava od strane CPG, a zatim objavljuje.

Nakon objavljivanja, širenje vodiča je od najvećeg značaja. Korisne su džepne verzije i verzije koje se mogu učitati sa PDA-ova (osobni digitalni pomoćnik). Istraživanja pokazuju da korisnici kojima su smjernice namijenjene nisu svjesni njihovog postojanja, ili ih pak ne koriste u praksi. Stoga, implementacijski programi za nove smjernice imaju važnu komponentu širenja znanja. ESC organizuje sastanke, svojih članova,

Nacionalnih udruženja, i ključnih evropskih vođa koji formiraju mišljenja. Implementacijski sastanci se mogu organizovati na nacionalnim nivoima, onda kada udruženja, članovi ESC, ovjere smjernice, te ih prevedu na nacionalne jezike. Implementacijski programi su potrebni, jer je pokazano da na ishod bolesti može uticati direktna aplikacija kliničkih preporuka. Stoga, zadatak pisanja smjernica i dokumenata ekspertnog konsenzusa ne pokriva samo integraciju najnovijih istraživanja, nego i kreiranje obrazovnog nivoa i implementaciju programa sa preporukama. Veza između kliničkog istraživanja, pisanja smjernica i njihovo implementiranje u kliničku praksu se može završiti ako su pregledi i registri završeni s ciljem verifikacije da je stvarna, svakodnevna praksa u skladu sa preporučenim smjericama. Takvi pregledi i registri, također, omogućavaju ocjenjivanje uticaja implementacije smjernica na ishode liječenja. Smjernice i preporuke bi trebale pomoći ljekarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, krajnju odluku o tretmanu svakog pojedinačnog pacijenta mora donijeti ordinirajući ljekar.

Tabela 1 Preporučene klase

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Nalaz i/ili uopšteni dogovor da je dato liječenje dobro, korisno i efektivno.
Klasa II	Sukob nalaza i/ili razlaz mišljenja o korisnosti/efikasnosti danog liječenja ili procedure.
Klasa II a	Nalaz/mišljenje je efikasno/korisno.
Klasa II b	Korisnost/efikasnost nije uspostavljena nalazom/mišljenjem.
Klasa III	Nalaz ili uopšteni dogovor da dato liječenje ili procedura nisu efikasni, i u nekim slučajevima mogu biti štetni.

Tabela 2 Razine nalaza

Razina A	Podaci dobiveni od višestrukih nasumičnih kliničkih ispitivanja ili meta-analiza.
Razina B	Podaci dobiveni od jednog nasumičnog kliničkog ispitivanja ili velike nenasumične studije.
Razina C	Konsenzus mišljenja eksperata i/ili mala studija, retrospektivna studija, nalazi.

B. Razlog/opseg problema

Infektivni endokarditis (IE) je posebna bolest iz najmanje tri razloga:

Prvi, ni učestalost ni mortalitet bolesti se nisu smanjili u zadnjih 30 godina. Uprkos velikim naprecima i u dijagnostičkim i u terapijskim procedurama, ova bolest još uvijek daje slabu prognozu i visok mortalitet.

Drugo, IE nije uniformna bolest, predstavlja se u više različitih formi, mijenja se prema inicijalnim kliničkim manifestacijama, osnovne bolesti srca (ako postoji), uključenosti mikroorganizama, prisustvo ili odsustvo komplikacija i osnovnih karakteristika pacijenata. Zbog ovog razloga, IE zahtjeva timski pristup uključujući ljekare primarne zaštite, kardiologe, hirurge, mikrobiologe, specijaliste za infektivne bolesti, te često i druge kao što su neurologe, neurokirurge, radiologe i patologe.

Treće, smjernice se često baziraju na mišljenju eksperata zbog male učestalosti bolesti, ne postojanja nasumičnih ispitivanja, te ograničenom broju meta-analiza.^{3,4}

Nekoliko razloga opravdava odluku ESC-a da ažurira prethodne smjernice objavljenje u 2004. godini³. IE je, očito, bolest u razvoju, sa promjenama u svom mikrobiološkom profilu, sa većom učestalosti u starijih pacijenata, te pacijenata sa ugrađenim srčanim uređajima ili protezama. Suprotno tome, slučajevi vezani za reumatske bolesti su manje učestale u industrijalizovanim nacijama. Dodatno, nekoliko novih nacionalnih i internacionalnih smjernica, te radova koji predstavljaju posljednja dostignuća su objavljeni u nekoliko prošlih godina³⁻¹³.

Nažalost, njihovi zaključci nisu uniformni, naročito u području prevencije, gdje su formulirane različite preporuke^{3,4,6,8-13}. Naravno, cilj, u idućim godinama, će biti pokušaj ujednačavanje preporuka.

Osnovni cilj, trenutne Radne grupe, je bio omogućavanje jasnih i jednostavnih preporuka, pružanje pomoći lekarima u kliničkom donošenju odluka. Ove preporuke su dobijene od usglašenog mišljenja eksperata nakon detaljnog pregleda dostupne literature. Korišten je sistem vrednovanja koji se bazira na dokazima, odnosno koji se bazira na klasifikaciji jačine preporuke i nivou dokaza.

C. Epidemiologija

Promjenljivost epidemiologije

Epidemiološki profil IE se bitno mijenjao tokom prošlih godina, naročito u industrijalizovanim nacijama¹. Nekada je bila bolest koja pogađa mlade sa prethodno identificiranom bolesti srca (većinom reumatskom), IE sada pogađa starije pacijente koji mnogo češće dobivaju IE kao rezultat urađenih procedura, ili pacijente bez prethodno poznatih bolesti valvula¹⁴ ili pacijente sa vještačkim valvulama¹⁵.

Nedavno je sistematski pregledano 15 populacijskih baziranih istraživanja, koji su obuhvatile 2371 IE slučajeva iz 7 razvijenih zemalja (Danska, Francuska, Italija, Nizozemska, Švedska, UK i SAD) i koje su pokazale povećanje učestalosti IE u kombinaciji sa vještačkim valvulama, povećanje u slučajevima sa prolapsom mitralnih valvula, te smanjenje učestalosti u slučajevima reumatskih bolesti srca¹⁶.

Pojavili su se novi predispozicijski faktori – proteza valvula, degenerativna skleroza valvula, intravenozna upotreba lijekova – povezanih sa povećanjem upotrebe invazivnih postupaka koji nose opasnost od bakterijemije, koji rezultiraju sa IE¹⁷. U zajedničkoj analizi od 3784 slučajeva IE-a, pokazano je da su oralne streptokoke kao uzročnik pale na drugo mjesto u odnosu na stafilokoke koje su vodeći uzrok IE¹. Međutim, ovaj prividni pomak od dominantnih streptokoknih do dominantnih stafilokoknih IE je možda dijelom izazvan uticajem istraživanja i objavljivanjem iz specijalizovanih centara, jer ovaj trend nije uočen u populacijski baziranim epidemiološkim studijama IE-a¹⁸. U zemljama u razvoju, ustrajavaju klasični obrasci. U Tunisu, na primjer, većina slučajeva IE dijagnostikovana je kod pacijenata sa reumatskom bolešću srca, streptokoke predominiraju, a do 50% bolesti se može povezati sa negativnim hemokulturama¹⁹. U ostalim afričkim zemljama, istaknuta je visoka zastupljenost reumatske groznice, reumatskih bolesti srčanih valvula, u IE²⁰.

Dodatno, pokazane su značajne geografske varijacije. Najveći porast stafilokoknog IE je registrovan u SAD-u²¹, gdje su hronična hemodijaliza, diabetes mellitus, te ugradnja intravaskularnih uređaja tri glavna faktora povezana sa razvojem *Staphylococcus aureus* endokarditisa^{21,22}. U drugim zemljama, osnovni predispozicijski faktor za *S.aureus* IE je intravenozna upotreba lijekova²³.

Učestalost infektivnog endokarditisa

Učestalost IE-a varira od jedne do druge zemlje unutar 3-10 slučajeva/100 000 osoba godišnje^{14,24-26}. Ovo više odražava metodološke razlike između izvještaja nego istinske varijacije. U ovom izvještaju, učestalost IE je veoma mala kod mladih pacijenata ali se povećava dramatično sa godinama – najveća učestalost je bila 14,5 slučajeva/100 000 osoba godišnje kod pacijenata između 70 i 80 godina. U svim epidemiološkim studijama IE-a, odnos muškaraca i žena je >2:1, iako se veća učestalost oboljevanja muškaraca ne može objasniti. Čak šta više, ženski pacijenti mogu imati goru prognozu, a operaciju valvula imaju rjeđe nego muškarci²⁷.

Tipovi infektivnog endokarditisa

IE bi se trebao posmatrati kao skup kliničkih stanja koji se nekada razlikuju jedne od drugih. S ciljem da se izbjegne preklapanje, moraju se odvojiti sljedeće četiri kategorije IE, i to prema infekciji strane srca i postojanju, odnosno nepostojanju intrakardijalnog stranog materijala: IE na prirodnim valvulama lijeve strane srca, IE na vještačkim valvulama lijeve strane srca, IE na desnoj strani srca i IE povezan sa ugrađenim uređajem (razvoj IE na žicama pacemaker-a ili defibrilatora sa ili bez povezanosti sa valvulama) (Tabela 3.) Mogu se identificirati sljedeća stanja: zajednički stečeni IE, IE povezan sa zdravstvenom skrbi (nosokomijalni i ne-nosokomijalni), IE kod intravenoznih korisnika lijekova (IVDA-e).

Mikrobiologija

Prema mikrobiološkim nalazima, predlažu se sljedeće kategorije:

1. Infektivni endokarditis sa pozitivnim hemokulturama

Ovo je najvažnija kategorija koja predstavlja ~85% svih IE. Mikroorganizmi odnosno uzročnici su najčešće stafiločke, streptokočke i entrokočke²⁸.

a. Infektivni endokarditis uzrokovan streptokokama i enterokokama

Oralne streptokočke formiraju miješanu grupu mikroorganizama, što uključuje vrste kao što su *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* i *Gemella morbillorum*. Mikroorganizmi ove grupe su skoro uvijek otporni na penicilin G. Članovi '*S. milleri*' ili '*S. anginosus*' grupe (*S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*) moraju se razlikovati jer ne uzrokuju apscese

ali uzrokuju hematogene rasprostranjene infekcije, i često zahtijevajući duže trajanje antibiotskog tretmana. Slično, nutritivna varijanta 'neispravnih' streptokoka, nedavno ponovo klasifikovana u druge vrste (*Abiotrophia* i *Granulicatella*), bi se trebale razlikovati, jer su često otporne na penicilin [minimalna bakterijska koncentracija (MBC) je mnogo veća nego minimalna inhibitoriska koncentracija (MIC)]. Streptokoke grupe D čine '*Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus*' kompleksa, uključujući iste vrste iz crijevnog trakta, i bile su do nedavno pod imenom *Streptococcus bovis*. Obično su osjetljive na penicilin G, kao i oralne streptokoke. Među enterokokama, *E. Faecalis*, *E. Faecium*, i *E. Durans*, postoje tri vrste koje uzrokuju IE.

b. Stafilokokni infektivni endokarditis

Tradicionalno, stafilokokni IE na prirodnim valvulama se javlja zbog *S. aureus*, koji je najčešće otporan na oxacillin. Za razliku, stafilokokni IE na vještačkim valvulama se javlja češće zbog koagulaza-negativnih stafilokoka (CNS) otpornim na oxacillin. Međutim, u nedavnoj studiji sa 1779 slučajeva IE sakupljenih iz 16 zemalja, *S. aureus* je bio najčešći uzročnik ne samo IE na prirodnim valvulama već i na IE vještačkih valvula²². Obratno, CNS može uzrokovati IE prirodnih valvula²⁹⁻³¹, naročito sa *S. lugdunensis*, koji je čest.

Tabela 3 Klasifikacija i definicije infektivnog endokarditisa

<p>IE prema lokalizaciji infekcije i postojanju ili nepostojanju intrakardijalnog materijala</p> <ul style="list-style-type: none">• IE na prirodnim lijevim valvulama• IE na vještačkim lijevim valvulama (PVE)<ul style="list-style-type: none">○ Rani PVE: < 1 godina poslije operacije valvula○ Kasni PVE: > 1 godina poslije operacije valvula• IE na desnoj strani srca• IE povezan sa ugrađenim uređajem (stalni pacemaker ili kardioverter-defibrilator)
<p>IE prema načinu sticanja [22]</p> <ul style="list-style-type: none">• IE povezan sa zdravstvenom skrbi<ul style="list-style-type: none">○ Nosokomijalni: IE koji se razvija kod pacijenta hospitaliziranog više od 48 sati prije pojavljivanja znakova /simptomi povezanih sa IE○ Neo-nosokomijalni: Znakovi i /ili simptomi IE-a koji počinju za manje od 48 sati poslije prijema pacijenta sa kontaktom zdravstvene skrbi definiranim kao:<ul style="list-style-type: none">▪ Kućna njega ili intravenska terapija, hemodijaliza ili intravenska hemoterapija manje od 30 dana prije pojavljivanja IE, ili▪ Hospitaliziran u objekt intenzivne njege manje od 90 dana prije pojavljivanja IE, ili▪ Pacijent u bolesničkoj sobi ili objektu dugotrajne njege• Zajednički stečen IE: Znakovi i/ili simptomi IE koji počinju manje od 48 sati nakon prijema pacijenta koji ne ispunjava uslove za infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi• IE povezan sa intravenskom upotrebom lijekova: IE kod korisnika koji ubrizgavaju lijekove bez alternativnog izvora infekcije
<p>Aktivni IE</p> <ul style="list-style-type: none">• IE sa stalnom temperaturom i pozitivnim hemokulturama ili• Aktivna upalna morfologija pronađena pri operativnom zahvatu ili• Pacijent koji je još uvijek pod antibiotskom terapijom• Histopatološki nalaz aktivnog IE
<p>Ponavljjanje</p> <ul style="list-style-type: none">• Recidiv: Ponovljene epizode IE uzrokovane istim mikroorganizmima u manje od 6 mjeseci nakon početne epizode• Ponovna infekcija: Infekcija sa različitim mikroorganizmima. Ponovna epizoda IE uzrokovana istim mikroorganizmima za više od 6 mjeseci poslije početne epizode

2. Infektivni endokarditis sa negativnom hemokulturom zbog prethodnog antibiotskog tretmana

Ova situacija se javlja kod pacijenata koji su primali antibiotike zbog neobjašnjive temperature prije nego je uzeta hemokultura i kod kojih dijagnoza IE-a nije razmatrana; obično se na dijagnoza IE naknadno posumnja kod povratnog febriliteta nakon prestanka uzimanja antibiotika. Hemokultura može ostati negativna mnogo dana nakon prestanka uzimanja antibiotika, a uzročnici su obično oralne streptokoke ili CNS.

3. Infektivni endokarditis povezan sa čestom negativnom hemokulturom

Nastaje često zbog mikroorganizama kao što su nutritivna varijanta streptokoka, Gram-negativni bacili HACEK grupe (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. Aphrophilus*, *H. Paraphrophilus*, *H. Influeanzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, i *K. Denitrificans*), *Brucella*, i gljivice.

4. Infektivni endokarditis povezan sa konstantno negativnom hemokulturom

Obično je izazvan unutarćelijskim bakterijama kao što su *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia* i nedavno dokazana, *Tropheryma whipplei*, uzročnici Whipple-ijeve bolesti³². Uopšte, one čine do 5% svih IE-a. Dijagnoze u tim slučajevima se oslanjaju na serološko testiranje ćelijske kulture ili gensku amplifikaciju.

D. Patofiziologija

Valvule obložene endotelom

Normalni endotel valvula je otporan na kolonizaciju i infekciju cirkuliranjem bakterija. Međutim, mehanički prekid endotela rezultira izlaganjem temeljnih vanćelijskih matričnih proteina, proizvodnjom faktora tkiva, te taloženjem fibrina i trombocita kao kod normalnog proces zacjeljivanja. Takav nebakterijski trombotski endokarditis (NBTE) olakšava bakterijsko prijanjanje i infekciju. Oštećenje endotela može biti rezultat mehaničkih ozljeda uzrokovanih turbulentnim krvotokom, elektrodama ili kateterima, inflamacijom, kao kod reumatskog karditisa, ili degenerativnim promjena kod starijih osoba, koje su povezane sa inflamacijom, mikroulceracijama ili mikrotrombima. Degenerativne ozljede valvula se detektuju ehokardiografijom kod 50% asimptomatskih pacijenata preko 60 godina³³, i u sličnom je odnosu i kod starijih pacijenata sa IE-om.

Endotelna inflamacija bez ozljede valvula može, također, uzrokovati IE. Lokalna inflamacija uzrokuje da endotelne ćelije aktiviraju intergrine iz beta 1 porodice. Inegrini su transmembranski proteini koji mogu povezati vanćelijske determinante sa ćelijskim citoskeletom. Integrini iz beta1 porodice povezuju cirkulirajuće fibronektine za površinu endotela dok *S.aureus* i neki drugi uzročnici IE nose fibronektin-povezne proteine na svojoj površini. Stoga, kada se aktivirane endotelne ćelije povezuju fibronektin one pružaju ljepljivu površinu cirkulirajućim stafilokokama. Kada prionu na takvu podlogu, *S.aureus* počinju svoju aktivnu internalizaciju u endotelnim ćelijama valvula, gdje mogu ili ustrajati i izbjeći odbranu domaćinovog tijela i antibiotika, ili umnožiti se i raširiti na druge udaljene organe³⁴. Dakle, postoje najmanje dva scenarija za primarnu infekciju valvula: jedan uključuje fizički oštećen endotel, a drugi koji se dešava na fizički neoštećenom endotelu, izazivajući IE djelovanjem *S.aureus* i ostalih potencijalnih unutarćelijskih uzročnika.

Prolazna bakterijemija

Uloga bakterijemije je proučavana na životinjama sa NBTE izazvane kateterom. Oboje i magnituda bakterijemije i sposobnost uzročnika da se vežu za oštećene valvule su važni³⁵. Međutim, bakterijemija se ne dešava samo poslije invazivnih procedura, nego i kao posljedica žvakanja i pranja zuba. Takva spontana bakterijemija je niskog stepena i kratkog trajanja [1-100 jedinica oblikovanih kolonija (cfu)/ml krvi za manje od 10 minuta], ali

njena učestalost može objasniti zašto se većina slučajeva IE ne povezuje sa invazivnim procedurama^{26,36}.

Patogeni mikroorganizmi i odbrana domaćina

Klasični uzročnici IE (*S.aureus*, *Streptococcus spp* i *Enterococcus spp.*) imaju sposobnost da prijanjaju na oštećene valvule, uzrokuju lokalnu prokoagulaznu aktivnost, i izazivaju zaražene vegetacije u kojima mogu preživjeti³⁷. Snabdjeveni su sa brojim površinskim determinantama koje posreduju pri prijanjanju na molekule domaćina prisutne na oštećenim valvulama i uzrokuju aktivaciju trombocita. Prateći kolonizaciju, prionule bakterije moraju izbjeći odbranu domaćina. Gram-pozitivne bakterije su otporne. Međutim, one mogu biti meta trombocitnih microbicidal proteina (PMP-a), koje proizvode aktivirani trombociti i mogu uništiti mikroorganizme distribuiranjem njihove plazmatske membrane. Bakterije izolovane od pacijenata sa IE-om su otporne na PMP-izazvano uništavanje, pošto su slične bakterije izolovane kod pacijenata osjetljive sa drugim tipom infekcije³⁸. Dakle, nemogućnost PMP-da izazove uništenje patogenog mikroorganizma je tipična karakteristika koji uzrokuju IE.

E. Preventivne mjere

Dokazi koji opravdavaju upotrebu antibiotika za prevenciju infektivnog endokarditisa u prethodnim preporukama ESC-a

Princip profilakse za IE je razvijen na bazi opservacijskih studija u ranijim godinama 20-tog stoljeća³⁹. Osnovna hipoteza je bazirana na pretpostavci da bakterijemija nakon medicinske procedure može uzrokovati IE, naročito kod pacijenata sa predisponiranim faktorima, te da profilaktička upotreba antibiotika mogu spriječiti IE kod ovih pacijenata minimiziranjem ili prevencijom bakterijemije, ili mijenjanjem svojstava bakterija što dovodi do smanjenog bakterijskom prijanjanja na površinu endotela. Preporuke za profilaksu su bazirane na dijelu rezultata koje su dobijene na životinjskim studijama, koje pokazuju da antibiotici mogu spriječiti razvoj eksperimentalnog IE-a poslije inokulacije bakterija⁴⁰.

Razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih ESC smjernica

Unutar ovih smjernica, Radna grupa je imala cilj da izbjegne opsežnu upotrebu antibiotika koji nisu bazirani na nalazima, za sve rizične pacijente koji prolaze intervencijske procedure, a da ograniči profilaksu na pacijente sa najvećim rizikom. Glavni razlozi koji opravdavaju reviziju prethodnih preporuka su sljedeći:

1. Učestalost bakterijemije poslije dentalnih procedura i tokom svakodnevnih rutinskih aktivnosti

Učestalost prolazne bakterijemije nakon detaljne procedure je jako promjenljiva i u opsegu od 10 do 100%⁴¹. Ovo može biti rezultat drugačijih analitičkih metoda i metoda uzrokovanja, te bi se ovi rezultati trebali interpretirati sa oprezom. Učestalost bakterijemije poslije ostalih vrsta medicinskih procedura je još manje osnovana. Za razliku, uočeno je da se prolazna bakterijemija javlja često tokom svakodnevnih rutinskih aktivnosti kao što su četkanje zuba ili žvakanje^{42,43}. Zato je vjerovatno da velika količina bakterijemija koje uzrokuju IE mogu poticati od ovih dnevnih rutinskih aktivnosti. Dodatno, kod pacijenata sa slabim dentalnim zdravljem, bakterijemija se može posmatrati nezavisno od dentalnih procedura, te je stopa post-proceduralnih bakterijemija veća u ovoj grupi. Ovi nalazi naglašavaju važnost dobre oralne higijene i redovnih pregleda zuba radi prevencije IE-a⁴⁴.

2. Rizici i koristi od profilakse

Sljedeća razmatranja su kritična s obzirom na pretpostavku da antibiotik uključen radi profilakse može efikasno da izvrši prevenciju IE kod pacijenata koji su u životnom dobu sa povećanim rizikom za obolijevanje:

- (a) Povećani rizik od IE-a tokom života nije idealna mjera za granicu do koje pacijenti mogu imati koristi od profilaktične primjene antibiotika u prevenciji za različite procedure. Bolji parametar, proceduralni rizik, ima opseg od 1:14 000 000 za dentalne procedure u prosječnoj populaciji do 1:95 000 kod pacijenata sa prethodnim IE-om^{45,46}. Ove procjene pokazuju veliki broj pacijenata koji će zahtijevati liječenje da bi spriječili pojavu IE-a.
- (b) Kod većine pacijenata, nije se mogla identificirati nijedna potencijalna procedura koja je mogla izazvati IE prije prvog kliničkog pregleda²⁶. Čak iako su efektivnost i popustljivost približno 100%, ovo promatranje vodi do dva zaključka: (1) prevencija IE-a u najboljem slučaju može zaštititi mali dio pacijenata⁴⁷; i (ii) bakterijemija koja uzrokuje IE kod većine pacijenata potiče od drugog izvora.
- (c) Upotreba antibiotika nosi mali rizik od anafilakse. Međutim, nijedan fatalan slučaj anafilakse nije zabilježen u literaturi poslije upotrebe amoksicilina per os u prevenciji IE-a.
- (d) Široko rasprostranjena i često neprikladna upotreba antibiotika može rezultirati stvaranjem otpornih mikroorganizama. Međutim, nepoznata je granica do koje antibiotici mogu biti uključeni u prevenciji IE-a⁴⁴.

3. Nedostatak naučnih dokaza za efikasnost prevencije infektivnog endokarditisa

Studije koje govore o efikasnosti primjene antibiotika za prevenciju ili mijenjanje bakterijemije kod ljudi nakon dentalnih procedura su kontradiktorne^{49,50}, i još uvijek ne postoje podaci koji pokazuju skraćeno trajanje ili učestalost bakterijemije poslije bilo kojih medicinskih procedura.

Slično, nema dovoljno dokaza iz studija^{36,51,52} koje bi podržale potrebu prevencije IE-a. Čak i generalno pridržavanje prihvaćenih preporuka za prevenciju mogu imati mali uticaj na ukupan broj pacijenata sa IE-om.⁵²

Na kraju, koncept efikasnosti antibiotske prevencije sam nikada nije bio istražen u prospektivnim nasumičnim kontroliranim ispitivanjima⁵³, te pretpostavke o efikasnosti su bazirane na neuniformnim mišljenjima eksperata, podataka na istraživanjima na životinjama, zabilješki, studija na hipotezama izoliranih uzročnika i kontradiktornim opservacijskim studijama.

Skorašnji odbori nacionalnih kardiovaskularnih društava ponovo su ocijenili postojeće naučne dokaze na ovom polju^{6,9-11}.

Iako se pojedinačne preporuke ovih odbora razlikuju u nekim aspektima, uniformno i nezavisno su izvukli sljedeće zaključke:

- (1) Postojeći nalazi ne podržavaju proširenu upotrebu antibiotske prevencije preporučenu u prethodnim smjernicama
- (2) Prevencija bi trebala biti ograničena na visokorizične pacijente (pacijente sa najvećom učestalosti IE-a i/ili sa najvećim rizikom štetnog ishoda od IE-a).
- (3) Pokazatelji antibiotske prevencije za IE bi trebali biti smanjeni u poređenju sa prethodnim preporukama.
- (4) Dobra oralna higijena i regularni pregled zuba su od naročite važnosti za prevenciju IE-a.

Princip novih ESC smjernica

Iako su skorašnji vodiči predložili ograničenje prevencije za pacijente sa povećanim rizikom od štetnog ishoda IE-a⁶ ili čak potpunog prestanka primjene antibiotske prevencije kod bilo koje grupe pacijenata¹², Radna grupa je odlučila:

- Održati princip antibiotske prevencije pri vršenju procedure koje nose opasnost od IE-a kod pacijenata sa predisponiranim srčanim poremećajima, ali
- Ograničiti indikacije na pacijente sa visokim rizikom od IE (Tabela 4) koji su podvrgnuti procedurama visokog rizika (Tabela 5).

1. Pacijenti sa većim rizikom od infektivnog endokarditisa (Tabela 4)

Oni uključuju tri kategorije pacijenata:

- (a) Pacijenti sa vještačkim valvulama ili protetskim materijalom korištenim za popravku srčanih valvula: ovi pacijenti moraju imati veći rizik od IE-a, veću smrtnost od IE-a i češći razvoj komplikacija bolesti od pacijenata sa prirodnim valvulama kod identičnog uzročnika^{54,55}.

- (b) Pacijenti sa preležanim IE: oni također imaju veći rizik od novog IE-a, veću smrtnost i učestalost komplikacija nego pacijenti koji prvi put imaju IE^{56,57}.
- (c) Pacijenti sa urođenim srčanim manama (CHD- congenital heart disease), naročito oni sa složenim cijanotičnim srčanim manama i onima koji imaju postoperativne palijativne šuntove, cijevi ili ostale proteze^{58,59}. Poslije hirurškog zahvata bez preostalih defekata, Radna grupa preporučuje prevenciju za prvih 6 mjeseci poslije procedure dok se ne završi endotelijalizacija protetskog materijala.

Tabela 4 Stanja na srcu sa najvećim rizikom od infektivnog endokarditisa za koje se preporučuje prevencija kada se vrši visokorizična procedura

Preporuke: prevencija	Klasa^a	Razina^b
<p>Antibiotska prevencija bi trebala biti razmotrena za pacijente sa većim rizikom od IE-a</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacijenti sa vještačkim materijalom korištenim za popravku srčanih ventila 2. Pacijenti sa prethodnim IE-om 3. Pacijenti sa urođenim srčanim manama <ol style="list-style-type: none"> a. cijanotične urođene srčane mane, bez hirurškog zahvata ili bez preostalih defekta, palijativnih šuntova ili cijevi b. Urođene srčane mane sa potpunim popravkom sa vještačkim materijalima bilo da su ugrađeni pri operaciji ili perkutanom tehnikama, do 6 mjeseci poslije procedure c. Kada preostali defekt ostaje na mjestu implantacije vještačkog materijala ili uređaja pri hirurškoj operaciji ili perkutanoj tehnici 	IIa	C
<p>Antibiotska prevencija se više ne preporučuje u drugim oštećenjima srčanih ventila ili urođenim srčanim manama</p>	III	C

^aKlasa preporuke

^bRazina nalaza

Iako AHA smjernice preporučuju prevenciju kod pacijenata sa transplantacijom srca kod kojih se razvila valvularna bolest srca⁶, to nije potkrijepljeno jakim dokazima. Dodatno, iako je rizik od štetnog ishoda velik kada se IE pojavi kod pacijenata sa transplantacijom srca, vjerovatnoća zaraze IE-om koja izvorno potiče od zuba je jako niska kod ovih pacijenata⁶⁰. ESC Radna grupa ne preporučuje prevenciju u takvim slučajevima.

Prevencija se ne preporučuje za bilo koju drugu urođenu srčanu manu (uključujući opšte identifikovane slučajeve, bikuspidnu aortnu ventulu, prolaps mitralnih ventila i kalcificirajući stenozu aortnih ventila).

Tabela 5 Preporuke za prevenciju infektivnog endokarditisa kod pacijenata sa najvećim rizikom prema tipu procedure

Preporuke: prevencija	Klasa^a	Razina^b
<p>A – Dentalne procedure: Antibiotska prevencija bi trebala biti razmotrena samo za dentalne procedure koje podrazumijevaju oštećenje gingiva ili periapeksnih regija zuba ili probijanje sluznice usne šupljine Antibiotska prevencija se ne preporučuje za injekcije u lokalnoj anesteziji u nezaraženo tkivo, uklanjanje šavova, dentalni rendgenski snimak, postavljanje ili uklanjanje protetskih ili ortodontskih aparata i proteza za zube. Prevencija se takođe ne preporučuje tokom ispadanja mliječnih zuba ili povreda usana ili sluznice usana.</p>	IIa	C
<p>B – Procedure dišnih puteva*: Antibiotska prevencija se ne preporučuje za procedure na dišnim putevima, uključujući bronhoskopiju ili laringoskopiju, transnazalu ili endotrahealnu intubaciju</p>	III	C
<p>C – Gastrointestinalne ili urogenitalne procedure*: Antibiotska prevencija se ne preporučuje za gastroskopiju, kolonoskopiju, cistoskopiju ili transezofagealnu ehokardiografiju</p>	III	C
<p>D – Koža i meko tkivo*: Antibiotska prevencija se ne preporučuje ni za jednu proceduru</p>	III	C

^aKlasa preporuke

^bRazina nalaza

*Za liječenje kada postoje infekcije, pročitajte tekst

2. Procedure najvećeg rizika (Tabela 5)

a. *Dentalne procedure*

Rizične procedure uključuju rad na gingivama, periapeksnim regijama zubi ili probijanje usne sluznice (uključujući skaliranje i proceduru bušenja zubnog kanala). Prevencija bi trebala biti primijenjena u pacijenata opisanih u Tabeli 4 koji su podvrgnuti bilo kojoj od ovih procedura i ne preporučuje se u drugim situacijama. Osnovni cilj antibiotske prevencije kod ovih pacijenata su infekcije sa oralnim streptokokama. Tabela 6 rezimira osnove primjene antibiotske prevencije preporučenim prije dentalnih procedura. Uticaj na stvaranje rezistencije ovih uzročnika na efikasnost antibiotske prevencije nije jasna.

Fluoroquinoloni i glikopeptidi se ne preporučuju zbog njihove nejasne efikasnosti i potencijalnog stvaranja rezistencije.

b. *Druge rizične procedure*

Ne postoje neoborivi dokazi da bakterijemija koja je posljedica procedura na dišnim putevima, gastrointestinalnih, genitourinarnih, dermatoloških ili lokomotornih procedura uzrokuje IE. Dakle, prevencija se ne preporučuje za pacijente koji su podvrgnuti ovim procedurama.

- i. *Procedure na dišnim putevima.* Pacijenti navedeni u Tabeli 4 koji su podvrgnuti invazivnoj proceduri na dišnim putevima u svrhu liječenja infekcija, npr. drenaža apscesa, bi trebali da prime antibiotik koji sadrži antistafilokokni penicilin ili cefalosporin. Vankomicin bi trebali ordinirati pacijentima koji ne podnose beta-laktame. Vankomicin ili drugi odgovarajući antibiotik bi trebao biti ordiniran ako je infekcija poznata ili se sumnja da je uzrokovana methacilin-rezistentnim *S. aureus* (MRSA).
- ii. *Gastrointestinalne ili genitourinarne procedure.* U slučaju pojavljivanja infekcije ili ako je antibiotska terapija uvedena da bi spriječila infekciju rana ili pojavu sepse koja bi se mogla povezati sa gastrointestinalnim ili genitourinarnim procedurama kod pacijenata opisanih u Tabeli 4, razumno je da antibiotski režim uključuje aktivne antibiotike protiv enterokoka, npr. ampicilin, amoxicillin ili vankomicin. Vankomicin bi se trebao dati pacijentima koji ne podnose beta-laktame. Ako je infekcija uzrokovana poznatim ili sumnjivim

- uzročnicima koji su otporni (enterokoke), preporučuje se konsultacija sa specijalistom infektivnih bolesti.
- iii. *Dermatološke ili lokomotorne procedure.* Za pacijente opisane u Tabeli 4 koji podliježu hirurškim zahvatima koji uključuju inficiranu kožu, kožnu strukturu ili lokomotorno tkivo, preporučuje se da terapijski režim sadrži aktivne supstance protiv stafilokoka i beta-hemolitičkog streptokoka, npr. anti-stafilokokni penicilin ili cefalosporin. Vankomicin i clindamicin se mogu koristiti kod pacijenata koji ne podnose beta-laktame. Ako je infekcija poznata ili ako se sumnja da je uzrokovana infekcijom sa MRSA-om, trebalo bi koristiti vankomicin i druge pogodne preparate.
 - iv. *Tetovaže i piercing.* Ovi socijalni trendovi su u porastu i uzrokuju teškoće, naročito kod pojedinaca sa CHD-om koji imaju povećanu sklonost za dobijanje IE-a. Povećan broj slučajeva sa IE-om koji se javljaju poslije tetoviranja ili piercing-a je u porastu⁶¹, naročito kada je u pitanju piercing na jeziku^{62,63}, iako publikacije precjenjuju problem, jer milioni ljudi su tetovirani i imaju piercing, a CHD ima samo 1% od ukupne populacije. Trenutno ne postoje dostupni podaci o (a) učestalosti IE-a poslije takvih procedura i (b) efikasnosti antibiotika u prevenciji. Edukacija pacijenata o riziku za dobijanje IE-a je glavna, a trebala bi ih odgovoriti od piercing-a i tetoviranja. Ako su poduzete, ove procedure bi trebale biti izvedene u striktno sterilnim uslovima, jer se antibiotska prevencija ne preporučuje.
 - v. *Srčana ili vaskularna operacija.* Kod pacijenata sa implantacijom vještačkih valvula ili intravaskularnih proteza ili drugih stranih materijala, peri-operativna antibiotska prevencija bi se trebala razmatrati zbog povećanog rizika i štetnog ishoda infekcije. Najčešći mikroorganizmi na kojima se temelji rana (<1 godine poslije operacije) infekcija vještačkih valvula su CNS i *S. aureus*. Prevencija bi trebala početi odmah nakon urađene procedure, te je ponoviti ako je procedura prolongirana, i ako završava 48 sati poslije. Preporučuje se da se potencijalni izvori dentalne sepse eliminišu najmanje dvije sedmice prije implantacije vještačke valvule ili drugih intrakardijalnih ili intravaskularnih stranih materijala, osim ako je operacija hitna.

- vi. *Procedure koje uključuju IE uzrokovan zdravstvenom skrbi.* Predstavljaju do 30% svih slučajeva IE-a i okarakterizirani su povećanom učestalošću i teškim prognozama, čime predstavljaju važan zdravstveni problem⁶⁴. Iako rutinska antimikrobska prevencija prije najin vazivnijih procedura nije preporučljiva, sterilne mjere su neophodne tokom insertovanja i rukovanja venoznim kateterima i tokom invazivnih procedura da bi smanjile postotak ove infekcije.

Tabela 6 Preporučena prevencija za dentalne rizične procedure

		Jedna doza 30-60 minuta prije procedure	
Situacija	Antibiotik	Odrasli	Djeca
Bez alergije na pencillin ili ampicillin	Amoxicillin ili ampicillin*	2 g p.o. ili i.v.	50 mg/kg p.o. ili i.v.
Alergija na pencillin ili ampicillin	Clindamycin	600 mg p.o. ili i.v.	20 mg/kg p.o. ili i.v.

Cefalosporini ne bi trebali upotrebiti kod pacijenata sa anafilaksom, angioedemom ili osipom poslije unošenja pencillina ili ampicillina.

*Alternativno cephalexin 2 g i.v. ili 50 mg/kg i.v. za djecu, cefazolin ili ceftriaxone 1 g i.v. za odrasle ili 50 mg/kg i.v. za djecu.

Ograničenja i posljedice novih ESC smjernica

Radna grupa shvata da ove preporuke dramatično mijenjaju dugogodišnju praksu ljekara, kardiologa, zubara i njihovih pacijenata. Etički, ovi stručnjaci bi trebali objasniti pacijentima potencijalnu korist i štetu antibiotske prevencije prije konačne odluke. Prateći izvještaje i diskusije, mnogi bi željeli nastaviti sa rutinskom prevencijom, te bi takve odluke

trebalo poštovati. Stručnjaci također mogu imati razuman strah od sudske odgovornosti ako bi dosadašnja prevencija bila povučena⁶⁵, mada nepotrebno, jer primjena ovih smjernica daje robusnu i legalnu zaštitu⁶⁶.

Na kraju, trenutne preporuke nisu bazirane na adekvatnim dokazima, ali odražavaju konsenzus mišljenja eksperata. Pošto ni prethodne smjernice, a ni trenutno predložene modifikacije nisu bazirane na jakim dokazima, Radna grupa strogo preporučuje da buduća istraživanja i ocjene IE budu u svjetlu novih smjernica da bi se ustanovilo da li je smanjena upotreba antibiotske prevencije povezana sa promjenama učestalosti IE-a.

U sažetku, Radna grupa predlaže ograničenje antibiotske prevencije pacijentima sa najvećim rizikom od IE-a koji se podvrgavaju visokorizičnim detaljnim procedurama. Dobra oralna higijena i redovni pregled zuba imaju važnu ulogu u smanjenju rizika od IE-a. Sterilne mjere su neophodne tokom rukovanja venoznim kateterima i tokom bilo kojih invazivnih procedura s ciljem smanjenja učestalosti IE-a koji se pojavljuje uslijed zdravstvene skrbi.

F. Dijagnoza

Kliničko slika

Različita ispoljavanja i razvijeni epidemiološki profil IE-a predstavlja dijagnostički izazov⁶⁷. Klinička historija IE-a je veoma promjenljiva u odnosu na mikroorganizme uzročnike, postojanje ili nepostojanje prethodnih srčanih bolesti, te način ispoljavanja. Stoga, bi IE trebao biti razmatran u mnoštvu veoma različitih kliničkih slika (Tabela 7). Može se prezentirati kao akutna, rapidno progresivna infekcija, ali i kao subakutna ili hronična bolest sa niskom temperaturom i nespecifičnim simptomima i usporiti početnu pomisao na postojanje IE i njegovu procjenu. Pacijenti se mogu obratiti mnogim specijalistima koji mogu uzeti u obzir cijeli opseg alternativnih dijagnoza uključujući hroničnu infekciju, reumatološke, autoimune bolesti ili malignitet. Preporučuje se rano uključivanje kardiologa i specijaliste za infektivne bolesti pri vođenju pacijenta.

Do 90% pacijenata opisuje temperaturu, često povezanu sa sistemskim simptomima drhtavicom, slabim apetitom, te gubitkom tjelesne težine. Srčani šum je pronađen kod 85% pacijenata. Klasični udžbenički znakovi se mogu prepoznati još u početku, iako su periferni znaci IE-a obično neuobičajeni u ranoj fazi. Međutim, vaskularni ili imunološki fenomen kao što je iverasta krvarenja, Rothove pjege, te glomerulonefritis ostaju zajednički, embolije na mozgu, plućima ili slezeni se dešavaju kod 30% pacijenata⁶⁸. Kod febrilnih pacijenata, dijagnostičke sumnje mogu biti potvrđene laboratorijskim nalazima koji potvrđuju infekciju, kao što su C-reaktivni proteini ili povišena sedimentacija, leukocitoza, anemija i mikroskopska hematurija³. Međutim, zbog nedostatka specifičnosti nisu integrirani u postojeće dijagnostičke kriterije⁷.

Atipična prezentacija je uobičajena kod starijih i imunokompromitiranih pacijenata⁶⁹, kod kojih je temperatura rjeđa nego kod mlađih pojedinaca. Visok indeks sumnje i nizak prag za pretrage za izuzimanje IE-a su stoga neophodni u ovim i drugim visoko-rizičnim grupama.

Tabla 7 Klinička prezentacija infektivnog endokarditisa

<p>Mora se posumnjati na IE u sljedećim situacijama:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Novi regurgitirajući srčani šum2. Embolički događaji nepoznatog porijekla3. Sepsa nepoznatog porijekla (naročito ako se povezuje sa mikroorganizmima-uzročnicima IE)4. Temperatura: Najčešći znak IE-a.* Trebalo bi se posumnjati na IE ako je temperatura povezana sa: <ol style="list-style-type: none">vii. Intrakardijalnim vještačkim materijalom (npr. vještačke valvule, peacemaker, ugrađeni defibrilator, hirurška cijev)viii. Prethodna historija IE-aix. Prethodne valvularne ili urođene srčane manex. Druge predispozicije za IE (npr. imunokompromitirano stanje, IVDA)xi. Predispozicija i nedavna intervencija povezana sa bakterijemijomxii. Nalaz kongestivne srčane insuficijencijexiii. Novi poremećaji provođenjaxiv. Pozitivna hemokultura sa tipičnim IE uzročnicima-mikroorganizmima ili pozitivna serologija za hroničnu Q groznicu (mikrobiološki nalazi mogu prethoditi srčanim manifestacijama)xv. Vaskularni ili imunološki fenomen: embolija, Rothove pjege, iverasta krvarenje, Janeway lezije, Oslerovi čvorovixvi. Središnji ili nespecifični neurološki simptomi i znakovixvii. Dokazi plućne embolije/infiltracije (desni IE)xviii. Periferni apsces nepoznatog uzroka (bubrega, slezene, cerebralni, vertebralni)

* NB: Temperaturu ne moraju imati starije osobe, poslije antibiotskog predtretmana, imunokompromitirani pacijenti i kod IE koji uključuje manje zarazne (virulentne) ili atipične uzročnike.

Tabela 8 Uloga ehokardiografije kod infektivnog endokarditisa

Preporuke: ehokardiografija	Klasa^a	Razina^b
<p>A- Dijagnoza:</p> <p>1. TTE se preporučuje kao prva linija snimanja pri sumnji na IE-a</p> <p>2. TEE se preporučuje kod pacijenata gdje postoji velika sumnja na IE, a TTE je normalan</p> <p>3. Preporučuje se ponavljanje TTE/TEE unutar 7-10 dana u slučaju negativnog nalaza, a postoji velika klinička sumnja na IE</p> <p>4. TEE bi se trebao razmotriti kod većine odraslih pacijenata sa sumnjom na IE, čak i u slučajevima sa pozitivnim TTE, zato što je senzitivniji i specifičniji, naročito za dijagnozu apscesa i kao i za tačnije mjerenje veličine vegetacije</p> <p>5. TEE se ne izvodi kod pacijenata sa negativnim nalazom TTE-a dobre kvalitete i niskom kliničkom sumnjom na IE</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p> <p>IIa</p> <p>III</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>C</p>
<p>B – Praćenje pod medicinskom terapijom</p> <p>1. Preporučljivo je ponoviti TTE i TEE čim se posumnja na novu komplikaciju IE-a (novi šum, embolija, uporna temperatura, infarkt miokarda, apsces, atrioventrikularni blok)</p> <p>2. Ponavljanje TTE i TEE bi se trebalo razmotriti tokom praćenja IE-a bez komplikacija, s ciljem detektovanja novih nijemih komplikacija i praćenja veličine vegetacije). Vrijeme i način (TTE ili TEE) ponavljanje pregleda ovisi o početnim nalazima, tipu mikroorganizama, te početnoj reakciji na terapiju</p>	<p>I</p> <p>IIa</p>	<p>B</p> <p>B</p>
<p>C – Intra-operativna ehokardiografija</p> <p>Intra-operativna ehokardiografija se preporučuje u svim slučajevima IE-a koji zahtijevaju operaciju</p>	<p>I</p>	<p>C</p>
<p>D – Preporuka pri završetku terapije</p> <p>TTE se preporučuje na završetku antibiotske terapije za analizu srčane morfologije i funkcije te morfologije i funkcije valvula</p>	<p>I</p>	<p>C</p>

^aKlasa preporuke

^bRazina nalaza

TEE=transezofagealna ehokardiografija; TTE=transtorakalna ehokardiografija.

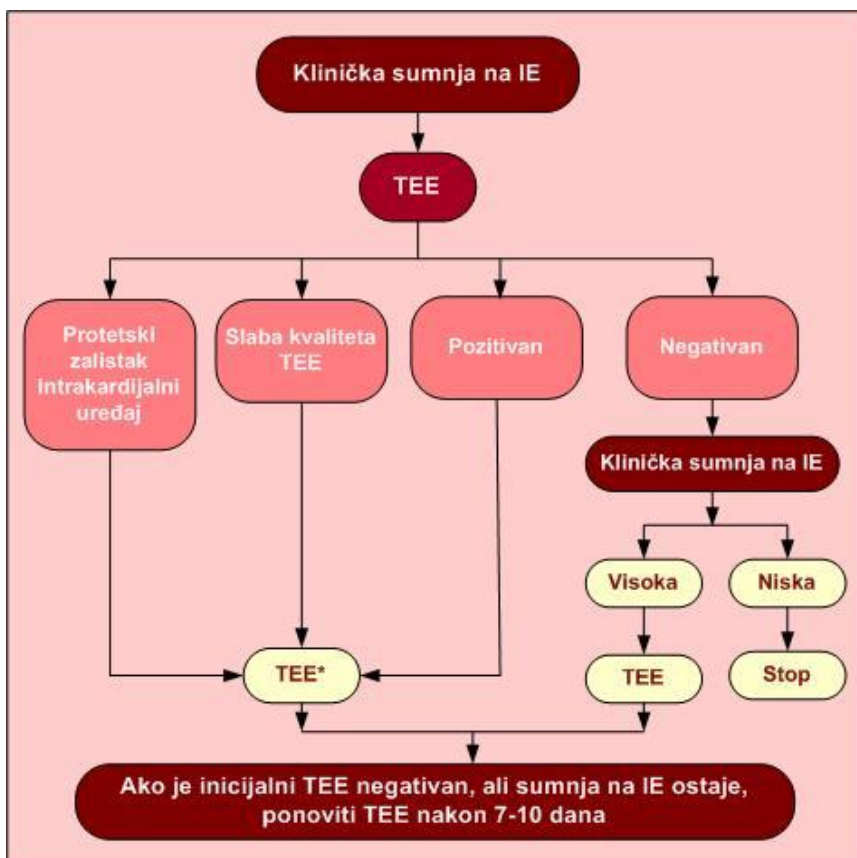
Ehokardiografija

TTE/TEE se sada rade rutinski i njihov osnovni značaj u dijagnozi, vođenju i praćenju (Tabela 8) IE-a je jasno prikazana⁷⁰.

Ehokardiografija mora biti izvedena brzo, čim se posumnja na IE. Korist oba načina pregleda je smanjena kada se primjenjuje neselektivno, međutim, i odgovarajuća primjena u kontekstu jednostavnih kliničkih kriterija poboljšava dijagnostički doprinos⁷¹ (Slika 1).

Izuzetak su pacijenti sa *S. aureus* bakterijemijom gdje je rutinska ehokardiografija opravdana s obzirom na učestalost IE-a u ovoj postavci i zaraznosti ovog mikroorganizma, te njegovih razornih efekata kada se uspostavi intrakardijalna infekcija^{13,72}.

Tri ehokardiografska parametra su glavni kriteriji za dijagnozu IE-a: vegetacija, apsces i dehiscencija vještačkih valvula (pogledati Tabelu 9 za anatomske i ehokardiografske definicije).



Slika 1 Indikacije za ehokardiografiju kod sumnje na infektivni endokarditis.

IE-infektivni endokarditis; TEE-transezofagealna ehokardiografija; TTE-transtorakalna ehokardiografija. *TEE nije obavezna u izoliranom IE na desnim prirodnim valvulama (right-sided native valve IE) kada je dobra kvaliteta TTE i nedvosmislenim ehokardiografskim nalazom.

Osjetljivost TTE-a se kreće od 40 do 63% a TEE od 90 do 100%⁷³. Međutim, dijagnoza može biti naročito teška posebno kada IE zahvata intrakardijalne uređaje, čak i ako se primijeni TEE. Identifikacija vegetacija može biti teška u prisustvu postojećih težih lezija (prolaps mitralnih valvula, degenerativne kalcificirane lezije valvula, vještačke

valvule), ako je vegetacija veoma mala (0,2 mm), nije prisutna (ili je već embolirala) i u nevegetativnom IE-u. Formacije koje slične vegetacijama mogu biti viđene kod degenerativnih miksematoznih bolesti valvula, sistemskog lupusa (Libman-Saks oblik IE), i reumatskih bolesti, primarnih antifosfolipidnih sindroma, valvularnih tromba, uznapredovanih maligniteta, ruptur hordi, kao i u malim intrakardijalnim tumorima (obično fibroelastomi).

Isto tako, mali apscesi se mogu teško prepoznati, naročito u najranijoj fazi bolesti, u post-operativnom periodu, te i u prisustvu protetskog uređaja (naročito u mitralnoj poziciji)⁷⁴.

U slučajevima negativnog nalaza, ponavljanje TTE/TEE se mora izvesti 7-10 dana poslije ako je visoka klinička sumnja ili čak ranije u slučaju infekcije sa *S. aureus*. Naknadni ehokardiografski pregledi u pravilu daju malo dodatnih informacija⁷⁵. Međutim, ponavljanje ehokardiografskih pregleda da bi se pratile komplikacije i odgovor na tretman su obavezni (Tabela 8). Ostale tehnološke prednosti slika su imale minimalan uticaj u rutinskoj kliničkoj praksi. Upotreba harmonijskih slika je poboljšala kvalitetu istraživanja i nalaza⁷⁶, dok je uloga trodimenzionalne ehokardiografije i drugih alternativnih metoda snimanja [CT, MRI, PET i radionukleinsko skeniranje] su tek na putu da budu procijenjene kod IE-a. CT je nedavno pokazao da daje dobre rezultate u procjenjivanju valvularnih poremećaja u IE kada se upoređi sa TEE, naročito za procjenu perivalvularnih apscesa i pseudoneurizmi⁷⁷.

Tabela 9 Anatomske i ehokardiografske definicije

	Operacija/autopsija	Ehokardiografija
Vegetacija	Inficirana masa zakačena za endokardnu strukturu ili na ugrađeni intrakardijalni materijal	Oscilirajuća ili neoscilirajuća intrakardijalna masa na valvuli ili na drugoj endokardnoj strukturi, ili na ugrađenom intrakardijalnom materijalu
Apsces	Perivalvularna šupljina sa nekrozom i gnojnim materijalom koji nije u kontaktu sa kardiovaskularnim lumenom	Obloženo, nehomogeno perivalvularno područje sa svjetlijim ehogenim denzitetom
Pseudoaneurizama	Perivalvularna šupljina koja je u kontaktu sa kardiovaskularnim lumenom	Trepereći perivalvularni prostor bez eha, sa tokom krvi detektovanim kolor-Doppler
Perforacija	Prekid kontinuiteta endokardnog tkiva	Prekid kontinuiteta endokardnog tkiva uz registraciju toka kolor-Dopplerom
Fistula	Komunikacija između susjednih šupljina kroz perforaciju	Kolor-Doppler komunikacija između dvije susjedne šupljine kroz perforaciju
Aneurizma valvule	Vrećasto ispupčenje na valvulama	Vrećasto ispupčenje na valvulama
Dehiscencija vještakah valvula	Dehiscencija proteze	Paravalvularna regurgitacija identificirana TTE/TEE-om, sa ili bez vidljivog pomjeranja proteze

Mikrobiološka dijagnoza

1. Hemokultura

Positivna hemokultura ostaje temelj dijagnoze i obezbjeđuje žive bakterije za test osjetljivosti. Tri uzorka (uključujući jedan aerobni i jedan anaerobni), svaki sadrži 10 ml krvi dobijene iz perifernih vena koristeći pedantno sterilne tehnike, su virtualno uvijek dovoljno da identificira uobičajene mikroorganizme – dijagnostički doprinos ponovljenog uzimanja uzoraka nakon toga je nizak⁷⁸. Uzimanje uzoraka iz centralnih venskih katetera bi se trebalo izbjegavati zbog visokog rizika od kontaminacije (lažno pozitivni, tipično streptokokni) i promjenljivih nalaza. Očito je potrebno uzeti hemokulturu prije ordiniranja antibiotika, iako se u savremenoj praksi registruje učestalo narušavanje ovog pravila^{79,80}. Kod IE-a, bakterijemija je skoro konstantna, što ima dvije implikacije: (1) ne postoji razlog za odlaganje uzimanja uzoraka krvi za vrijeme visoke temperature, i (2) virtualno sve hemokulture (ili većina njih) su pozitivne. Kao rezultat, razmatranje jedne pozitivne hemokulture treba biti oprezan za postavljanje dijagnoze IE-a, naročito kod potencijalnih 'nosioca zaraze' kao što su CNS ili korinobakterije.

Iako je IE uzrokovan anaerobnim bakterijama neuobičajen, hemokulture bi se trebale inkubirati i u aerobnim i u anaerobnim uslovima radi detektovanja mikroorganizama kao što su *Bacteroides* ili *Clostridium* vrste. Kada je hemokultura negativna 5 dana, na supkulturi sa čokoladnim agar pločama se mogu identifikovati izolovani mikroorganizami. Prolongirana hemokultura je povezana sa povećanjem vjerovatnosti kontaminacije, a na ovim alternativnim tehnikama (ili alternativnoj dijagnozi) bi se trebale razmotriti na ovom nivou⁸¹. Predložena šema za identifikaciju mikroorganizama u pozitivnoj-hemokulturi i negativnoj-hemokulturi IE je data na slici 2.

2. Infektivni endokarditis kod negativne hemokulture i atipičnih mikroorganizama

IE kod negativne hemokulture (BCNIE) se dešava u 2,5-31% svih slučajeva IE-a, često odgađaju dijagnozu i početak liječanja, sa značajnim uticajem na klinički ishod⁸². BCNIE se javlja uobičajeno kao posljedica priorne administracije antibiotika, temelji potrebu za povlačenjem antibiotika i u ovoj situaciji se ponavljaju krvni nalazi. Uobičajeni scenarij je infekcija organizmima sa ograničenom proliferacijom pod konvencionalnim uslovima podloge, ili zahtijevanje specijaliziranih alata za identifikaciju (pogledati dio C)⁸³. Ovi organizmi mogu biti prisutni kod IE-a koji pogađa pacijente sa vještačkim valvulama, pacemakerima,

otkazivanjem bubrega i imunokopromitiranim stanjima (Tabela 10). Preporučuje se rana konzultacija sa specijalistom infektivnih bolesti.

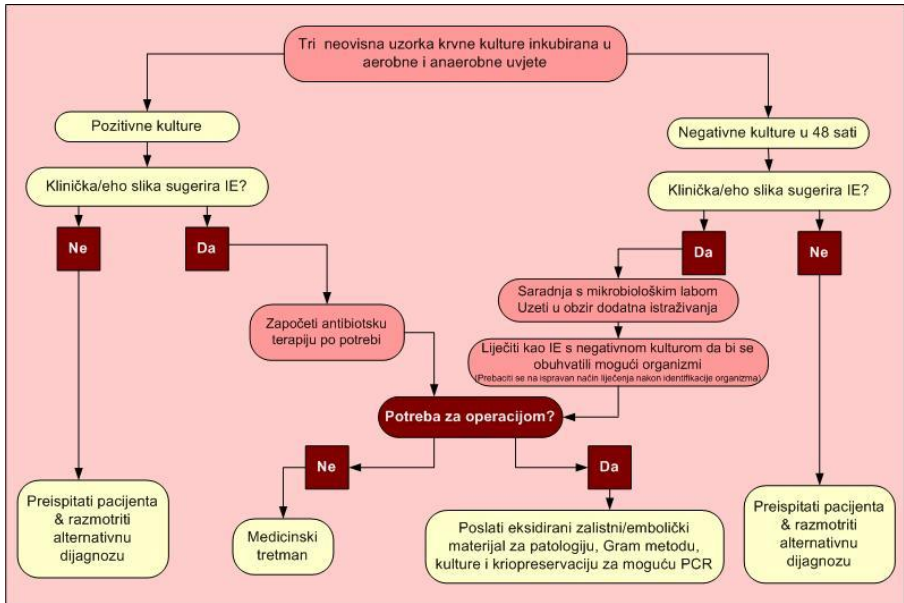
3. Histološko/imunološke tehnike

Patološko ispitivanje isječenog valvularnog tkiva ili embolijskog fragmenta je zlatni standard za dijagnozu IE i može također ukazati na antimikrobno liječenje ako se uzročnik može identificirati posebnim sredstvima ili imunohistološkim tehnikama. Elektronska mikroskopija ima visoku osjetljivost i može pomoći u karakterizaciji novih mikroorganizama, ali je dugotrajna i skupa. *Coxiella burnetii* i *Bartonella* vrste se mogu lako detektovani serološkim testovima koristeći indirektnu imunofluorescenciju ili ELISA testom, a nedavni podaci pokazuju slične nalaze za stafilokoke⁸⁴. Imunološka analiza urina može detektirati produkte razgradnje mikroorganizama, a ELISA testom detekciju *Legionellae* vrsta koja je opisana tehnika za dijagnozu. Inkorporacija ovih metoda u prihvaćene dijagnostičke kriterije čeka buduće validacije.

Tabela 10 Identifikacija rijetkih uzroka infektivnog endokarditisa kod negativnih hemokultura

Uzročnik	Dijagnostička procedura
Brucella spp.	Krvni nalaz; serologija; hemokultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Coxiella burnetii	Serologija (IgG faza 1>1:800); tkivna kultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Bartonella spp.	Krvni nalaz; serologija; hemokultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Tropheryma whipplei	Histologija i PCR hirurškog materijala
Mycoplasma spp.	Serologija; hemokultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala
Legionella spp.	Krvni nalaz; serologija; hemokultura, imunohistologija i PCR hirurškog materijala

PCR= lančana reakcija polimeraze



Slika 2 Mikrobiološka analiza kod infektivnog endokarditisa u pozitivnim i negativnim hemokulturama.

IE-infektivni endokarditis; PCR- lančana reakcija polimeraze. *Ako mikroorganizmi ostanu neidentificirani, a pacijent je stabilan, razmotriti povlačenje antibiotika i ponoviti krvne nalaze.

4. Molekularno biološke tehnike

Lančana reakcija polimeraze (PCR) dopušta brzu i pouzdanu detekciju uzročnika kod pacijenata sa IE-om⁸⁵. Tehnika je ocjenjena koristeći tkivo valvula od nekoliko pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom zahvatu zbog IE-a⁸⁶. Iako postoji nekoliko prednosti, uključujući ekstremnu osjetljivost, inherentna ograničenja uključuju nedostatak pouzdane aplikacije na svim uzorcima krvi, rizik od kontaminacije, lažno negativne nalaze tokom prisustva PCR inhibitora u kliničkim uzorcima, nemogućnost pružanja informacija po pitanju bakterijske osjetljivosti na antimikrobske uzročnike i stalno pozitivan nalaz uprkos kliničkoj remisiji. Prisustvo pozitivnog PCR-a u trenutku patološkog ispitivanja isječene valvule nije sinonim za neuspjeh liječenja osim ako valvularne kulture nisu pozitivne. Zaista, pozitivan PCR može trajati mjesecima poslije uspješnog iskorjenjivanja infekcije^{87,88}. Poboljšanja (uključujući pozitivan nalaz PCR-a i širi opseg usporednih genskih sekvenci)⁸⁹ i dostupnost drugih sličnih tehnologija⁹⁰ će se ticati mnogih od ovih nedostataka, ali rezultati će i dalje zahtjevati opreznu specijalističku interpretaciju. Iako je pozitivan PCR predložen kao glavni dijagnostički kriterij za IE⁹¹, ne mogu se istisnuti hemokulture kao primarni dijagnostički postupak. PCR isječenog tkiva valvule ili embolijskog materijala bi se trebao uraditi kod pacijenata sa negativnom hemokulturom koji podliježu operaciji valvula ili embolektomiji.

Tabela 11 Modificirani Duke kriterij za dijagnozu infektivnog endokarditisa (prilagođen od Li i sar.⁹⁴)

GLAVNI KRITERIJI
<p>Pozitivna hemokultura za IE:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tipični mikroorganizmi izolovani kod IE u dvije odvojene hemokulture: <i>Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, HACEK grupa, Staphylococcus aureus, ili</i> Enterokoke izolovane u kolonijama, u odsustvu primarnog fokusa;• Mikroorganizmi izolovani kod IE u perzistentno pozitivnim hemokulturama: Najmanje dvije pozitivne hemokulture uzoraka krvi izvađenih u razmaku više od 12 sati, ili sve tri ili većina od 4 izdvojene hemokulture (sa prvim i posljednjim uzorkom uzetim u razmaku najmanje od sat vremena)• Jedna pozitivna hemokultura na <i>Coxiella burnetii</i> ili faza IgG antitijela > 1:800

<p>Ehokardiografski nalazi na endokardu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ehokardiografski nalaz pozitivan na IE Vegetacija-apces-nova parcijalna dehiscencija vještačke valvule • Nova valvularna regurgitacija 	
<p>SPOREDNI KRITERIJI</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predispozicija: predispozicijska srčana stanja, upotreba injekcionih lijekova • Temperatura: veća od 38 stepeni • Vaskularni fenomen: arterijska embolija, septički pulmonalni infarkti, mikotična aneurizma, intrakranijalno krvarenje, konjuktivalno krvarenje, Janeway-ova lezija • Imunološki fenomen: glomerulonefritis, Oslerovi čvorovi, Roth-ove pjege, reuma faktor • Mikrobiološki nalazi: pozitivna hemokultura, koja se ne uklapa u glavne kriterijume ili serološkim nalazima aktivne infekcije sa organizmom konzistentnim sa IE-om 	
<p>Dijagnoza IE-a je definitivna u prisustvu 2 glavna kriterija, ili 1 glavnog kriterija i 3 sporedna kriterija, 5 sporednih kriterija</p>	<p>Dijagnoza IE-a je moguća u prisustvu 1 glavnog i 1 sporednog kriterija ili 3 sporedna kriterija</p>

Preuzeto iz 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.

Dijagnostički kriteriji i njihova ograničenja

Duke kriterijumi⁹², bazirani su na kliničkim, ehokardiografskim i mikrobiološkim nalazima pružaju visoku osjetljivost i specifičnost (~80% ukupno) za dijagnozu IE-a. Nedavne dopune su prepoznale ulogu Q-groznice (svjetski raširena zonoza uzrokovana *Coxiella burnetii*), povećanje broja stafilokoknih infekcija, i široko rasprostranjenu upotrebu TEE-a, što je kao rezultat dalo, tzv. modificirane Duke-ov kriterijume, preporučene za dijagnostičku klasifikaciju (Tabela 11)^{93,94}.

Međutim, treba imati na umu da ove modifikacije čekaju na formalnu ocjenu i da su izvorni kriterijumi početno razvijeni da bi definirali slučajeve IE-a za epidemiološke studije i klinička ispitivanja. Jasne razlike i kliničko prosuđivanje ostaju esencijalni, naročito u uslovima gdje je osjetljivost modificiranih kriterijima umanjena, npr. kada je hemokultura negativna, kada je infekcija vještačke valvule ili pacemaker-a prisutna i kada IE utiče na desno srce⁹⁵ (naročito kod IVDA).

Na kraju, ehokardiografija i hemokulture su temeljne za dijagnozu IE-a. TTE se mora prva uraditi, ali TTE i TEE bi se trebali uraditi u većini slučajeva gdje se sumnja ili definira IE. Duke kriterijumi su korisni za klasifikaciju IE-a ali ne mogu zamijeniti kliničko mišljenje.

G. Prognostička procjena na prijemu

Intrahospitalna stopa smrtnosti pacijenata sa IE-om varira od 9,6 do 26%^{14,68,96-102} ali se naravno razlikuje od pacijenta do pacijenta. Brza identifikacija pacijenata sa najvećim rizikom od smrti može pružiti priliku da se promjeni terapijski nastup prema bolesti i poboljša prognoza. Također, omogućava identifikaciju pacijenata sa trenutno lošim ishodom koji će imati koristi od mnogo agresivnijih strategija liječenja (npr. urgentna operacija).

Na prognozu IE-a utiču četiri osnovna faktora: karakteristike pacijenata, prisustvo ili odsustvo kardijalnih i nekardijalnih komplikacija, mikroorganizam kao infekt, te ehokardiografski nalaz (Tabela 12). Rizik pacijenata sa IE lijeve strane srca je formalno procijenjen prema ovim varijablama^{96,97}. Pacijenti sa srčanom insuficijencijom (HF), perianularnim komplikacijama, i/ili infekcijom *S.aureus* imaju najveći rizik od smrti i trebaju operaciju u aktivnog fazi bolesti⁹⁶. Kada su prisutna tri faktora, rizik je čak 79%⁹⁶. Dakle, ovi pacijenti bi se trebali oprezno pratiti i hospitalizirati se u zdravstvenim centrima koji imaju mogućnost hirurških intervencija. Veliki stepen komorbiditeta, dijabetesa sa upotrebom inzulina, depresije lijevoventrikularne funkcije, te prisustva moždanog udara su također prediktori lošeg intrahospitalnog ishoda^{97-99, 102-104}. Danas, ~50% pacijenata podliježe operaciji tokom hospitalizacije radi IE^{14,100,105,106}. Kod tih pacijenata koji trebaju hitnu operaciju, uporna infekcija i otkazivanje bubrega su prediktori mortaliteta¹⁰⁷. Naravno, pacijenti sa indikacijom za operaciju, koji je mogu uraditi, zbog velikog operacijskog rizika imaju najgoru prognozu¹⁵.

Na kraju, prognostička procjena na prijemu se može izvesti koristeći kliničke, mikrobiološke i ehokardiografske parametre, i trebala bi se koristiti radi izbora najbolje opcije liječenja.

H. Antimikrobna terapija: principi i metode

Opšti principi

Uspješno liječenje IE-a leži u iskorjenjivanju mikrobakterija antimikrobnim lijekovima. Operacija doprinosi uklanjanjem inficiranog materijala i isušivanjem apscesa. Odbrana domaćina malo pomaže. Ovo objašnjava zašto je baktericidna terapija efektivnija nego bakteriostatska, obje su ispitane u životinjskim eksperimentima kao i sa ljudima^{108,109}.

Aminoglikozidi sintetizuju sa inhibitorima ćelijskog zida (tj. beta-laktami i glikopeptidi) za bakterijsku aktivnost i često se koriste za skraćivanje trajanja terapije (npr. *oralne streptokoke*) i iskorjenjivanje problematičnih organizama (npr. *Enterococcus spp.*).

Velika smetnja uspješnosti terapije antibioticima je bakterijska antibiotska tolerancija. Mikroorganizmi koji sporo rastu i mikroorganizmi sa latencijom pokazuju fenotipsku toleranciju prema većini antimikrobnih. Prezentirani su u vegetacijama i BIOFILM-ovima, npr. u endokarditisu kod vještačkih valvula (PVE), te opravdavaju potrebu za prolongiranom terapijom (6 sedmica) radi potpune sterilizacije srčanih valvula. Neke bakterije nose mutacije čineći ih tolerantnim tokom aktivnog porasta i stacionarne faze. Kombinacije baktericidnih lijekova se preferiraju protiv tolerantnih mikroorganizama.

Tabela 12 Prediktori lošeg ishoda kod pacijenata sa IE-om

Karakteristike pacijenata <ul style="list-style-type: none">• Više godina• IE vještačkih valvula• Diabetes mellitus sa primanjem inzulina• Komorbiditet (npr. slabost, prethodne kardiovaskularne, bubrežne ili plućne bolesti)
Prisustvo komplikacija u IE <ul style="list-style-type: none">• Otkazivanje srca• Otkazivanje bubrega• Moždani udar• Septički šok• Perianularne komplikacije
Mikroorganizmi <ul style="list-style-type: none">• S.aureus• Gljivice• Gram-negativni bacili
Ehokardiografski nalazi

- Perianularne komplikacije
- Teška regurgitacija ventila lijeve strane srca
- Niska ejična frakcija lijevog ventrikula
- Plućna hipertenzija
- Velike vegetacije
- Teška disfunkcija vještačke ventile
- Prerano zatvaranje mitralnih ventila i drugi znakovi povećanog dijastolnog pritiska

Tretiranje lijekovima PVE-a bi trebalo trajati duže (najmanje 6 sedmica) nego IE-a kod prirodnih ventila (NVE) (2-6 sedmica), ali je sve ostalo slično, osim za stafilokokne PVE gdje bi režim trebao uključiti rifampin ako je stafilokok osjetljiv.

Kod NVE gdje je potrebna zamjena ventile protezom tokom antibiotske terapije, trebao bi se preporučiti postoperativni antibiotski režim za NVE, a ne za PVE. Kod oba NVE i PVE, trajanje tretmana se bazira na prvom danu efektivne antibiotske terapije, ne na danu operacije. Poslije operacije, novi tretman bi trebao početi samo ako su kulture ventila pozitivne^{109a}, izbor antibiotika bi se trebao bazirati na osjetljivosti posljednje ponovno izolovane bakterije.

Oralne streptokoke osjetljive na penicilin i streptokoke grupe D

Preporučeni način liječenja protiv osjetljivih streptokoka (penicilin MIC ≤ 0.125 mg/L) su sažeti u Tabeli 13^{3,7,110-112}. Očekuje se da stopa lijeka bude $>95\%$. U nekomplikovanim slučajevima, kratkoročnom dvosedmničnom terapijom se može ordinirati kombinirajući penicilin ili ceftriaxone sa gentamicinom ili netilmicinom^{113,115}. Kasnije, dvije studije prikazuju da se gentamicin i netilmicin mogu davati jednom dnevno kod pacijenata sa IE koji su izazvani sa osjetljivim streptokokom u normalnoj funkciji bubrega. Ceftriaxone sam ili kombinovan sa gentamicinom ili netilmicinom davan jednom dnevno je naročito pogodan za ambulantno liječenje¹¹³⁻¹¹⁵. Pacijenti alergični na beta-laktame bi trebali primati vankomicin. Teioplanin je preporučeni kao alternativa³ i zahtjeva povećavanje doze (6 mg/kg/12h za 3 dana) a nastavlja se sa 6-10 mg/kg/dan. Povećane je kritično jer se lijek vezuje za proteine seruma ($\geq 98\%$) i ulazi sporo u vegetacije¹¹⁶. Međutim, jedino su retrospektivne studije sa ograničenim brojem pacijenata procijenile njihovu efikasnost kod streptokoknog¹¹⁷ i enterokoknog¹¹⁸ IE-a.

Oralne streptokoke neosjetljive na pencillin i streptokoke grupe D

Oralne streptokoke otporne na pencillin su klasificirane kao relativno otporne (MIC 0.125-2 mg/L) i potpuno otporne (MIC >2mg/L). Međutim, neke smjernice smatraju MIC >0.5mg/L kao potpuno otporne^{3,7,110}. Takve otporne streptokoke su u porastu. Nedavna, velika kolekcija deformacija prikazuje <30% relativno i potpuno otpornih *S. mitis* i *S. oralis*^{118,119}. Obratno, >99% streptokoka grupe D ostaju osjetljive na penicilin. Smjernice liječenja za IE izazvanim streptokokama otpornim na penicilin leži na retrospektivnim studijama. Izvještaj iz četiri studije, 47/60 (78%) pacijenata su tretirani sa penicilinom G ili ceftriaxone-om većinom kombiniranih sa aminoglikozidima, a neki slučajevi samo sa klindamicinom ili aminoglikozidima¹²⁰⁻¹²³. Većina penicilin MIC-ova su >=1 mg/L. 50 pacijenata (83%) su izliječeni i 10 (17%) je umrlo. Smrt nije bila povezana sa otpornosti mikroorganizma, već sa stanjem pacijenta koji je podlegao¹²². Ishod liječenja je sličan kao i kod PVE i NVE¹²¹. Dakle, antibiotska terapija za oralne streptokoke otporne i osjetljive na penicilin je kvalitativno slična (Tabela 13). Međutim, u slučajevima sa streptokokama koje su otporne na penicilin, aminoglikozno liječenje se može prolongirati na 3-4 sedmice a kratkoročna liječenja nisu preporučljiva. Malo iskustva postoji sa visoko otpornim izolovanim mikroorganizmima (MIC >4mg/L). Vankomicin se preporučuje u takvim stanjima.

Streptococcus pneumoniae, β-hemolitičke streptokoke (grupe A, B, C i G)

IE koji uzrokuje *S. pneumoniae* je postao rijedak od vremena uvođenja antibiotika. Povezan je sa meningitisom u 30% slučajeva¹²⁴, što zahtjeva specijalno razmatranje u slučajevima sa sojevima otpornim na pencillin. Liječenje sojeva osjetljivih na penicilin (MIC<=0.1 mg/L) je slično onom za oralne streptokoke (Tabela 13), izuzev pri upotrebi kratkoročnih dvosedmičnih terapija, koji nisu formalno istražene. Isto važi i za sojeve otporne na penicilin (MIC >1mg/L) bez meningitisa. U slučajevima sa meningitisom, penicilin se mora izbjegavati jer slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost, te bi se trebao zamijeniti sa ceftriaxon-om ili cefotaxim-om samim ili u kombinaciji sa vankomicinom¹²⁵.

IE zbog streptokoka iz grupa A, B, C ili G – uključujući *S. milleri* grupu (*S. constellatus*, *S. anfinosus*, te *S. intermedius*) – je relativno rijedak¹²⁶. Streptokoke grupe A su uniformno osjetljive na beta-laktame, dok druge serogrupe mogu pokazati otpornost. IE zbog streptokoka grupe B su u jednom slučaju povezane sa peripartalnim periodom, ali sada se samo

dešava kod odraslih, naročito kod starijih. Streptokoke grupe B, C i G i S. milleri izazivaju apscese i stoga mogu zahtjevati dodatnu operaciju ^[126]. Smrtnost grupe iz B je veoma visoka i preporučuje se operacija srca ¹²⁷. Antibiotički tretman je sličan kao i kod oralnih streptokoka (Tabela 13).

Nutricionistička varijanta streptokoka

One proizvode IE sa dugotrajnim tokom, koji se povezan sa visokom stopom komplikacija i neuspjehom u liječenju (do 40%)¹²⁸, što je moguće zbog sporije postavljanja dijagnoze i kasnijeg početka liječenja. Skorašnja studija na osnovu 8 slučajeva uspješnog liječenja sa penicilinom G ili ceftriaxone-om plus gentamicin¹²⁹. Sedam pacijenata su imali veliku vegetaciju (>10mm) i podlegli su poslije operacije srca. Antibiotičke preporuke uključuju penicilin G, ceftriaxone ili vankomicin tokom 6 sedmica, kombinirano sa aminoglikozidima u toku barem prve dvije sedmice.

Tabela 13 Antibiotički tretman infektivnog endokarditisa zbog oralnih streptokoka i streptokoka grupe D*

Antibiotik	Doze i rute	Trajanje (sedmice)	Razina nalaza
Vrste koje su potpuno osjetljive na penicilin (MIC <0.125 mg/L)			
Standardni tretman			
Penicillin ^b G ili Amoxicillin ^d ili Ceftriaxone ^e	12-18 mil U/dan i.v. u 6 doza	4 ^c	IB
	100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	4 ^c	IB
	2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatarske doze: ^f		
	Penicillin G 200.000 U/kg/dan i.v. u 4-6 podijeljenih doza Amoxicillin 300 mg/kg/dan i.v. u 4-6 jednako podijeljenih doza Ceftriaxone 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 ^c	IB
Dvo-sedmični tretman ^g			
Penicillin G ili Amoxicillin ^d ili	12-18 mil U/dan i.v. u 6 doza	2	IB
		2	IB

Ceftriaxone ^e sa Gentamicin ^h ili Netilmicin	100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	2	I B
	2 g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	I B
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi 4-5 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi Pedijatarska doza: ^f Pencillin, amoxicillin i ceftriaxone kao i gore. Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi ili u 3 jednake podijeljene doze.	2	I B
Kod pacijenata koji su alergični na beta-laktame			
Vancomycin ⁱ	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze Pedijatarska doza: ^f Vancomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 jednako podijeljenih doza	4 ^c	I C
Vrste koje su relativno otporne na pencillin (MIC 0.125-2mg/L)			
Standardni tretman			
Penicillin ^b G ili Amoxicillin ^d sa Gentamicin ^h	24 miliona U/dan i.v. u 6 doza	4 ^c	I B
	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza	4 ^c	I B
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	2	
Kod pacijenata koji su alergični na beta-laktame			
Vancomycin ⁱ sa Gentamicin ^h	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze Pedijatrijske doze: ^f Kao prethodno 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi	4 ^f	I C
		2	

^aPogledati tekst za druge streptokokne vrste

^bPreferirani pacijenti >65 godina ili sa oslabljenom bubrežnom funkcijom

^c6-sedmica terapije kod PVE

^dIli ampicillin, ista doza kao i amoxicillin

^ePreferirani ambulantni pacijenti

^fPedijatrijska doza ne bi trebala prelaziti na doze odraslih

^gJedino ako nije komplicirani IE prirodnih valvula

^hBubrežna funkcija i serumske koncentracije gentamicina bi se trebale pratiti jednom sedmično. Kada se daje jedna doza dnevno, pred-dozne

koncentracije bi trebale biti <1 mg/L, a post-dozе (vrh, 1 sat poslije injekcije) serumska koncentracija bi trebala biti ~10-12mg/L.¹¹²

ⁱSerumska koncentracija vancomycina bi trebala postići 10-15 mg/L u pred-dozі i 30-45 mg/L u post dozi.

Staphylococcus aureus i koagulaza-negativne stafilokoke

Staphylococcus aureus je obično odgovoran za akutni i destruktivni IE, dok CNS proizvodi produženije infekcije valvula (osim *S. lugdunensis* i neke slućajeve *S. capitis*)^{130,131}. Tabela 14 sumira preporuke za lijećenje za *S. aureus* otpornih i osjetljivih na methicillin i CNS kod IE-a kod prirodnih i vještaćkih valvula.

Tabela 14 Antibiotiski tretman infektivnog endokarditisa izazvan sa Staphylococcus spp.

Antibiotik	Doze i rute	Trajanje (sedmice)	Razina nalaza
Prirodne valvule			
Staphylococcus osjetljiv na methicillin			
(Flu)cloxacillin ili Oxacillin sa Gentamicinom ^a	12 g/dan i.v. u 4-6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^b Oxacillin ili (Flu)cloxacillin 200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 jednako podijeljenih doza. Gentamicin 3mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 3 jednako podijeljene doze	4-6 3-5 dana	I B
Staphylococcus otporni na methicillin ili kod pacijenata sa alergijom na pencillin			
Vancomycin ^c sa Gentamicin ^a	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijska doza: ^b Vancomycin 40 mg/kg/dan u 2-3 jednako podijeljene doze	4-5 3-5 dana	I B
Vještaćke valvule			
Staphylococcus osjetljivi na methicillin			
(Flu)cloxyccillin, ili Oxacillin	12 g/dan i.v u 4-6 doza	>=6	I B

sa Rifampin ^d i Gentamicin ^e	1299 mg/dan i.v ili oralno dvije doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijska doza: ^b Oxacillin i (Flu)cloxacillin kao prethodno. Rifampin 20 mg/kg/dan i.v. ili oralno u 3 jednako podijeljene doze	>=6 2	
Staphylococcus otporni na methicillin i pacijenti alergični na pencillin			
Vancomycin ^c sa Rifampin ^d i Gentamicin ^e	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze 1200 mg/dan i.v ili oralno u 2 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^b Kao prethodno	>=6 2	I B

^aKlinička korist od dodatno ordiniranja gentamicina nije formalno dokazana. Njegova upotreba je povezana sa povećanim toksičnim efektom.

^bPedijatrijska doza ne smije preći doze odraslih.

^cSerumska koncentracija vancomycina bi trebala dostići 25-30 mg/L u pred-doznim razinama.

^dRifampin povećava hepaticni metabolizam varfarina i drugih lijekova. Vjeruje se da rifampin igra specijalnu ulogu u infekciji protetskog uređaja jer pomaže iskorjenjivanju bakterija naseljenih na stranom materijalu¹³⁵. Rifampin bi uvijek trebao biti korišten u kombinaciji sa drugim efektivnim antistafilokoknim lijekovima, radi minimiziranja rizika stvaranje otpornih vrsta.

^eIako klinička korist od primjene gentamicina nije još pokazana, ostaju preporuke za PVE. Bubrežna funkcija i serumska koncentracija gentamicina bi se trebala pratiti jednom na sedam dana (dva puta sedmično u pacijenata kod otkazivanja bubreaga). Kada se daje u tri odvojene doze, pred-dozna koncentracija bi trebala biti <1 mg/L i post-dozna koncentracija bi trebala biti između 3-4 mg/L¹¹².

Korist od dodatnih aminoglikozida kod *S. aureus* IE-a nije formalno pokazana^{132,133}.

Opcionalno se primjenjuje 3-5 dana terapije kod NVE, te se preporučuje za prve 2 sedmice kod PVE. Kratkoročno (2 sedmice) i oralno liječenje se preporučuje za nekomplikovane IE desne strane srca (pogledati dio L), ali ove preporuke su nedovoljne za IE lijeve strane srca.

Staphylococcus aureus PVE nosi veoma veliki rizik od mortaliteta (>45%)¹³⁴ i često zahtjeva ranu zamjenu valvula. Druge razlike u poređenju sa NVE uključuju u cijelosti trajanje terapije, prolongiranu

dotatnu upotrebu aminoglikozida, te dodatak rifampina. Upotreba se bazira na njegovom uspjehu u liječenju inficiranih ortopedskih proteza¹³⁵ (u kombinaciji sa kinolonima) i prevenciji ponovne infekcije vaskularnih proteza¹³⁶. Iako je razina nalaza slaba, dodavanje rifampin-a kod liječenja stafilokoknog PVE je standardna praksa, iako se liječenje može povezati sa otpornošću mikroorganizama, hepatotoksičnošću i interakciji lijekova¹³⁷.

Stafilokoke otporne na methicillin i vancomycin

MRSA proizvodi plazma-povezujući (PBP) 2A niskog afiniteta, koji stiče otpornost za većinu beta-laktama. Oni su obično otporni na antibiotike više vrsta, i ostavlja samo vancomycin za tretiranje infekcija ovom vrstom. Međutim, vancomycin-otporni *S. aureus* (VISA) (MIC 4-6 mg/L) i hetero-VISA (MIC \leq 2 mg/L, ali sa porastom subpopulacija sa povećanom koncentracijom) su se raširili širom svijeta, i povezani su sa neuspjesima liječenja IE-a¹³⁸. Čak šta više, neki sojevi visoko vancomycin otporne *S. aureus* su izolirani kod nekih inficiranih pacijenata posljednjih godina, i zahtijevaju novi pristup liječenju. Novi lipopeptid daptomicin (6 mg/kg/dan i.v.) se nedavno pokazao koristan u liječenju *S. aureus* bakterijemije i IE desne strane srca¹³⁹. Opservacione studije preporučuju da se upotreba daptomicina može razmatrati i kod IE lijeve strane srca i može biti efikasan u methicillin i vancomycin otpornim *S. aureus*¹⁴⁰. Međutim, nedostaje definitivno valjanih studija za ovu potvrdu. Važno, daptomicinom se treba upotrebljavati u odgovarajućim dozama da bi se izbjeglo stvaranje otpornosti-rezistencije^{139,141}. Drugi izbori uključuju novije beta-laktame sa relativno dobrim PBP2A afinitetom, quinupristin-dalfopristin sa ili bez beta-laktama^{142,143}, beta-laktami plus oxazolidinon¹⁴⁴, te beta-laktami plus vancomycin¹⁴⁵. Takvi slučajevi zahtijevaju konsultacije i vođenje pacijenata sa specijalistima infektivnih bolesti.

Enterococcus spp.

Enterokokni IE je primarno uzrokovan *Enterococcus faecalis* (90% slučajeva), te mnogo rjeđe *Enterococcus faecium* ili drugim sojevima. Oni postavljaju dva glavna problema. Prvi, enterokoke su veoma tolerantne na inducirano uništavanje antibioticima, i iskorijevanje zahtjeva dugotrajnu primjenu (do 6 sedmica) sinergijskim baktericidnim kombinacijama inhibitora ćelijskog zida sa aminoglikozidima (Tabela 15). Drugo, oni mogu biti otporni na više lijekova, uključujući aminoglikozide, beta-laktame (putem PBP5 modifikacijama i nekada beta-laktamazom i vankomicinom)¹⁴⁶.

Vrste koje su potpuno osjetljive na penicilin (penicilin MIC \leq 8mg/L) se tretiraju sa penicilinom G ili ampicilinom (ili amoxicilinom) u kombinaciji sa gentamicinom. Ampicilin (ili amoxicilin) se može primjenjivati jer MIC-ovi su 2-4 puta manji. Prolongirani tretmani sa gentamicinom zahtijevaju regularno promatranje serumske razine lijekova kao i bubrežne i vestibularne funkcije. Jedna studija je izvijestila o uspjehu sa kratkoročnom administracijom aminoglikozida (2-3 sedmice) kod 74 (81%) od 91 epizode enterokoknog IE-a¹⁴⁷. Ova opcija se može razmatrati u slučajevima gdje je prolongirani tretman ograničen toksičnim efektom. Visoka otpornost na gentamicin je učestala kod oba *E. faecium* i *E. faecium*¹⁴⁶. Aminoglikozid MIC $>$ 599mg/L je povezan sa gubitkom baktericidnog sinergizma sa inhibitorima ćelijskog zida, te se aminoglikozidi ne bi trebali koristiti u takvim slučajevima. Streptomycin može ostati aktivan u takvim slučajevima i korisna je alternativa. Dalje, nedavno opisano mišljenje protiv gentamicin otpornih *E. faecalis* je kombinacija ampicilina i ceftriaxone-a¹⁴⁸, koji sinergiraju inhibiranjem komplementarnih PBP-a. U suprotnom, bi trebalo razmotriti prolongirani tretman sa beta-laktamima ili vancomycinom. Beta-laktamska i vancomycinska otpornost su uglavnom promatrani kod *E. faecium*. Zato što je dualna otpornost rijetka, beta-laktami mogu biti korišteni protiv sojeva otpornih na vancomycin i obratno.

Gram-negativne bakterije

1. HACEK povezane vrste

HACEK gram-negativni bacili su izolovani mikroorganizmi koji trebaju specijaliziranu istragu (pogledati dio C). Iako rastu sporo, standardni MIC testovi mogu biti teški za interpretaciju. Neke HACEK grupe bacila proizvode beta-laktamazu i ampicilin stoga više nije prvi lijek izbora. Obratno, oni su osjetljivi na ceftriaxone, druge cefalosporine treće generacije i quinolone – standardni tretman je ceftriaxone 2g/dan u 4 sedmice. Ako ne proizvode beta-laktamazu, opcija je intravenozni ampicilin (12 g/dan i.v. u 4-6 doza) plus gentamicin (3 mg/kg/dan podijeljenih u dvije ili tri doze) u trajanju od 4 sedmice. Ciprofloxacin (2x200 mg/dan i.v. ili 1000 mg/dan oralno) je opcija koja je slabije ocjenjena^{149,150}.

2. Ne-HACEK sojevi

Internacionalna kolaboracija o endokarditisu (ICE) je izvijestila o ne-HACEK gram-negativnim bakterijama kod 49/2761 (1.8%) slučajeva IE¹⁵¹. Preporučeni tretman je rana operacija plus dugoročna (\geq 6 sedmica) terapija sa baktericidnim kombinacijama beta-laktama i aminoglikozida,

nekada sa dodatnom terapijom sa quinolonima ili cotrimoksazolom. In vitro od pomoći mogu biti baktericidni testovi i praćenje serumske koncentracije antibiotika. Liječenje bi se trebalo provoditi uz konsultaciju specijaliste za infektivne bolesti.

Infektivni endokarditis sa negativnim hemokulturama

Osnovni uzroci BCNIE su sumirani u dijelu F¹⁵².
Opcije liječenja su sumirane u tabeli 16¹⁵³.

Gljivice

Gljivice se najčešće uočavaju u PVE i u IE prouzrokujući IVDA i imunokompromitovane pacijente. *Candida* i *Aspergillus spp.* prevladavaju, što kasnije rezultira u BCNIE. Mortalitet je veoma visok (50%), a liječenje zahtijeva dvostruki antigljivični način primjene i zamjenu valvula.¹⁵⁴ Većina slučajeva se tretira s različitim formama amphotericin-a B sa ili bez azola, iako izvještaji o nedavnim slučajevima opisuju uspješnu terapiju sa novim echinocandin caspofunginom.^{155, 156} Supresivno liječenje s oralnim azolima se često primjenjuje dugoročno i ponekad za cijeli život.

Tabela 15 Antibiotički tretman infektivnog endokarditisa uzrokovanog *Enterococcus spp.*

Antibiotik	Doziranje i način primjene	Trajanje (sedmice)	Razina nalaza
Vrsta osjetljiva na beta-lactamske antibiotike i gentamicin (za otporne sojeve pogledati^{a, b, c})			
Amoxicillin sa Gentamicin ^e - om	200 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza.	4 - 6 ^d 4 - 6	I B
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze.		
	Pedriatrijske doze:^f Amoxicillin 300 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 podjednako podijeljenih doza. Gentamicin 3mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 3 podjednako podijeljene doze.		
III			

Ampicillin sa Gentamicin ^e - om	200 mg/kg/dan i.v. u 4 -6 doza	4 - 6 ^d	I B
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze Pedijatrijske doze: ^f Ampicillinom 300 mg/kg/dan i.v. u 4-6 podijeljenih doza. Gentamicin kao u prethodnom slučaju.	4 - 6	
III			
Vancomycin ^g sa Gentamicin ^e - om	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	6	I C
	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 podjednako podijeljen doze. Gentamicin kao u prethodnom slučaju.	6	

^aVisoka razina rezistentnosti na gentamicin (MIC>500mg/L): ako postoji osjetljivost na streptomycin, zamijeniti gentamicin sa streptomycin-om 15 mg/kg/dan u dvije podjednako podijeljene doze (I, A). U suprotnom, koristiti produljeno liječenje β -lactamskim antibioticima. Kombinacija ampicillin-a sa ceftriaxone-om je nedavno predložena za gentamicin otpornu *E. faecalis*¹⁴⁸ (IIa, B).

^b β -lactamska rezistencija: (i) ako uslijed proizvodnje β -lactamase, zamijeni ampicillin sa ampicillin-sulbactamom ili amoxicillin sa amoxicillin-clavulanatom (I, C); (ii) ako uslijed PBP5 alternacije, koristiti vancomycin kao osnovni način liječenja.

^cMultirezistentnost na aminoglycoside, β -lactamate i vancomycin: preporučene alternative su: (i) linezolid 2 x 600 mg/dan i.v. ili oralno \geq 8 sedmica (IIa, C) (pratiti hematološku toksičnost), (ii) quinupristin-dafopristin 3 x 75 mg/kg/dan za β -lactame (IIa, C), (iii) β -lactam kombinacija uključujući imipenem plus ampicillin ili ceftriaxone plus ampicillin za β -lactame (IIb, C).

^d6-sedmična terapija preporučena za pacijente sa simptomima starim >3 mjeseca i u PVE.

^ePratiti razinu seruma kod aminoglycosida i bubrežnu funkciju kao što je naznačeno u Tabeli 13.

^fPedijatrijske doze ne bi trebale premašiti doze za odrasle.

^gU pacijenata osjetljivih na β -lactame. Pratiti serumsku koncentraciju vancomycina kao što je naznačeno u Tabeli 13.

Empirijska terapija

Liječenje IE-a trebalo bi započeti što prije. Prije početka korištenja antibiotika trebalo bi dobiti tri skupine rezultata hemokultura u 30-minutnim intervalima.¹⁵⁷ Izbor inicijalne empirijske terapije zavisi od nekoliko stanja:

- (i) da li je pacijent prije primio antibiotsku terapiju ili ne,
- (ii) da li infekcija utiče na prirodnu valvulu ili protezu (i, ako je tako, kada je obavljena operacija (prije ili kasnije PVE),
- (iii) poznavanje lokalne epidemiologije, posebno za antibiotski rezistentne i specifične uzročnike negativnih hemokultura (Tabela 16).

Tabela 16 Antibiotsko liječenje infektivnog endokarditisa s negativnom hemokulturom

Patogeni	Predložena terapija ^a	Ishod liječenja
<i>Brucella</i> spp.	Doxycycline (200 mg/24h) plus Cotrimoxazole (960 mg/12h) plus Rifampin (300-600 mg/24h) \geq 3 mjeseca ^b oralno	Uspjeh liječenja definiran količinskom analizom antitijela < 1:60
<i>Coxiella burnetii</i> (uzročnik Q groznice)	Doxycycline (200 mg/24h) plus Hydroxychloroquine (200-600 mg/24h) ^c oralno ili Doxycycline (200 mg/24h) plus Quinolone (Ofloxacin, 400 mg/24h) orally (> 18 mjeseci liječenja)	Uspjeh liječenja definiran anti-faznom IgG količinskom analizom <1:200, i IgA i IgM količinskom analizom <1:50

<i>Bartonella</i> spp.	Ceftriaxone (2 g/24h) ili Ampicillin (ili Amoxicillin) (12 g/24h) i.v. ili Doxycycline (200 mg/24h) oralno 6 sedmica plus Gentamicin (3 mg/24h) ili Netilmicin intravenski (za 3 sedmice) ^d	Očekivani uspjeh liječenja ≥ 90%
<i>Legionella</i> spp.	Erythromycin (3 g/24h) i.v. 2 sedmice, potom oralno za 4 sedmice, plus Rifampin (300-1200 mg/24h) ili Ciprofloxacilin (1.5 g/24h) oralno ≥ 18 mjeseci 6 sedmica	Nepoznato optimalno liječenje. Zbog velike osjetljivosti, quinoloni bi vjerovatno trebali biti uključeni.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Noviji fluoroquinoloni ^e (> 6 mjeseci liječenja)	Nepoznato optimalno liječenje.
<i>Tropheryma whipplei</i>^f (Whipple-ova bolest)	Cotrimoxazole Penicillin G (1.2 MU/24h) i streptomycin (1 g/24h) i.v. 2 sedmice, potom Cotrimoxazole oralno 1 godinu ili Doxycycline (200 mg/24h) plus Hydroxychloroquine (200-600 mg/24h) ^c oralno	Dugoročno liječenje, optimalno trajanje nepoznato.

Adaptirano iz Brouqui i Raoult.¹⁵³

^aUslijed nedostatka velikih serija, optimalno trajanje tretmana IE je nepoznato kod ovih uzročnika. Predstavljena trajanja liječenja su bazirana na izabranim slučajevima.

^bDodatak streptomycin (15 mg/kg/24 h u dvije doze) za prvih nekoliko sedmica je u opciji.

^cDoxycycline plus hydroxychloroquine (uz praćenje razine u serumu hydroxychloroquinea) je superiornije u odnosu na doxycycline samostalno kao i na kombinaciju doxycycline + fluoroquinolone.

^dObjavljeno je nekoliko načina liječenja, koji uključuju aminopeniciline i cephalosporine u kombinaciji sa aminoglycosidima, doxycyclinom, vancomycinom i quinolonima. Doze su primjenljive za streptokokne i enterokokne IE (Tabele 13 i 15).^{383,384}

^eNoviji fluoroquinoloni su učinkovitije od ciprofloxacina u borbi protiv unutarćelijskih uzročnika, kao što su *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, i *Chlamydia spp.*

^fLiječenje Whipple IE ostaje empirijsko. Uspjesi su prijavljeni kod dugoročne (>1 godine) terapijom sa cotrimoxazolom. γ -Interferon ima

zaštitnu ulogu u unutarćelijskim infekcijama te je i predložen kao pomoćna terapija u Whipple-ovoj bolesti.^{385, 386}

Predloženi načini liječenja sažeti su u Tabeli 17. NVE i kasni PVE način liječenja bi trebao obuhvatiti *staphylococcus*, *streptococcus*, HACEK vrste, i *Bartonella spp.* Rani PVE način liječenja treba da obuhvati methicillin-rezistentan *staphylococcus* i idealno ne-HACEK Gram negative uzročnike.

Tabela 17 Predloženi antibiotski načini liječenja u početnom empirijskom liječenju infektivnog endokarditisa (prije ili bez identifikacija uzročnika)

Antibiotik	Doziranje i liječenje	Trajanje (sedmice)	Razina nalaza	Komentari
Prirodne valvule				
Ampicilin-Sulbactam, ili Amoxicillin-Clavulanate, sa Gentamicin ^a -om	12 g/dan i.v. u 4 doze 12 g/dan i.v. u 4 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze.	4-6 4-6 4-6	I Ib C I Ib C	Pacijenti s IE koji ima negativnu hemokulturu bi trebali biti liječeni u konsultaciji s specijalistom za infektivne bolesti.
Vancomycin ^b sa Gentamicin ^a -om sa Ciprofloxacilin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze 100 mg/dan oralno ili u 2 doze ili 800 mg/dan i.v. u 2 doze	4-6 4-6 4-6	I Ib C	Za pacijente koji ne podnose β-lactame. Ciprofloxacilin nije jednako učinkovit na <i>Bartonella</i> spp. Dodatak doxycycline-a (pogledati Tabelu 16) je opcija ako je vjerovatno prisustvo <i>Bartonella</i> spp.
Vještačke valvule (rano, < 12 mjeseci nakon operacije)				
Vancomycin ^b sa Gentamicinom ^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	I Ib C	Ako nema kliničkog odgovora, mora se razmotriti mogućnost operacije i moguće proširenje antibiotskog spektra za gram-negativne patogene.
Vještačke valvule (kasno, ≥ 12 mjeseci nakon operacije)				
Isto kao za prirodne valvule				

^{a,b}Praćenje doza gentamicin-a i vancomycin-a je kao u Tabeli 13 i Tabeli 14.

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija za infektivni endokarditis

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija (OPAT) se koristi u >250 000 pacijenata/godišnje u SAD.¹⁵⁸ Za IE, trebala bi se koristiti za konsolidaciju antimikrobne terapije kada su kritične komplikacije vezane za infekcije pod kontrolom (npr. perivalvularna upala, akutna insuficijencija, septičke embolije i moždani udar). Dvije različite faze mogu biti odvojene u toku antibiotske terapije – prvo kritična faza (prve 2 sedmice terapije), tokom kojih OPAT ima ograničene indikacije, i druga faza (nakon 2 sedmice terapije), gdje OPAT može biti izvodljiv. Tabela 18 daje pregled glavnih pitanja koja trebaju biti riješena kada se razmatra OPAT za IE.¹⁵⁹ Logična pitanja su kritična i zahtijevaju edukaciju pacijenta i osoblja radi postizanja usklađenosti, praćenja efikasnosti i negativnih efekata, bolničke i socijalne podrške, i jednostavnog pristupa medicinskim savjetima. U slučaju nastanka problema, pacijent bi trebao biti upućen prema educiranom medicinskom osoblju koji poznaju način liječenja, a ne prema anonimnoj hitnoj pomoći. Pod ovim uslovima, OPAT se izvodi podjednako dobro nezavisno od uzročnika i kliničkog konteksta.^{160, 161}

Tabela 18 Kriteriji koji osiguravaju prikladnost ambulantne parenteralne antibiotske terapije (OPAT) za infektivni endokarditis

Faza liječenja	Uputstvo za upotrebu
Kritična faza (sedmice 0-2)	Komplikacije se dešavaju tokom ove faze. Preferira se bolničko liječenje tokom ove faze. <u>Razmotriti OPAT:</u> ako je oralni streptokok, pacijent stabilan, nema komplikacija
Faza u nastavku (nakon sedmice 2)	<u>Razmotriti OPAT:</u> ako je medicinski stabilan. <u>Ne razmatrati OPAT:</u> u slučaju srčane isuficijencije, analizirati ehokardiografski funkciju, neurološke znakove, ili oštećenja bubrega
Ključna faza za OPAT	Edukacija pacijenata i osoblja. odgovorna evaluacija nakon otpuštanja (sestre 1/dan, zaduženi ljekar 1-2/sedmica). Preferirati ljekare upućene u program, ne model kućne-infuzije.

Usvojeno od Andrews and von Reyn.¹⁵⁹

I. Komplikacije i indikacije za operaciju infektivnog endokarditisa na urođenim anomalijama valvula sa lijeve strane srca

Dio 1. Indikacije i optimalno vrijeme operacije

Hirurško liječenje se primjenjuje u oko polovine bolesnika sa IE zbog teških komplikacija.⁷⁹ Razlozi za rano razmatranje operacije u aktivnoj fazi, odnosno dok pacijent još uvijek prima antibiotike, je da se izbjegne progresivna srčana insuficijencija i nepovratna strukturalna šteta uzrokovana teškom infekcijom i spriječi sistemska embolija.^{7, 98, 162 - 165} S druge strane, hirurška terapija u toku aktivne faze bolesti je povezana sa značajnim rizikom. Operacija je opravdana u pacijenata sa visoko-rizičnim značajkama što čini mogućnost liječenja antibiotskim tretmanom neizvjesnim, koji nemaju komorbiditete ili komplikacije koje čine neizvjesne izgleda za oporavak. Starost *per se* (po sebi) nije kontraindikacija za operaciju.¹⁶⁶

Rane konsultacije sa kardiohirurgom se preporučuju kako bi se utvrdio najbolji terapijski pristup. Teško je prepoznavanje pacijenata koji trebaju ranu operaciju. Svaki slučaj se treba razmatrati zasebno kao i sve faktore koji su povezani sa povećanim rizicima identifikovanim u vrijeme postavljanja dijagnoze. Često se potreba za operacijom određuje kombinacijom nekoliko visoko-rizičnih značajki.¹⁶⁵

U nekim slučajevima, operacija mora biti izvedena hitno (u roku od 24h) ili urgentno (u roku od nekoliko dana), nezavisno od trajanje tretmana antibioticima. U drugim slučajevima, operacija može biti odložena da bi se omogućila 1 ili 2 sedmica liječenja antibioticima pod pažljivim kliničkim i ehokardiografskim posmatranjem prije nego se primjeni odabrana hirurška procedura.^{165, 167} Tri glavne indikacije za ranu operaciju u IE su: srčana insuficijencija, nekontrolirana infekcija i sprečavanje pojave embolije (Tabela 19).

Tabela 19 Indikacije i vrijeme za operaciju lijevih prirodnih valvula u infektivnom endokraditisu

Preporuke: Indikacije za operaciju	Vrijeme*	Klasa^a	Razina^b
A- Srčana isuficijencija			
Aortalni ili mitralni IE sa teškom akutnom regurgitacijom ili opstrukcijom valvula koja izaziva refrakterni edem pluća ili kardiogeni šok	Hitno	I	B
Aortalni ili mitralni IE sa fistulom u šupljine ili perikardu koja uzrokuje refrakterni plućni edem ili šok	Hitno	I	B
Aortalni ili mitralni IE sa teškom akutnom regurgitacijom ili opstrukcijom valvula i postojećom srčanom isuficijencijom ili ehokardiografskim znacima slabe hemodinamske tolerancije (rano mitralno zatvaranje ili plućna hipertenzija)	Urgentno	I	B
Aortalni ili mitralni IE sa teškom regurgitacijom i bez HF	Po izboru	IIa	B
B- Nekomolirana infekcija			
Lokalno nekontrolirana infekcija (apsces, lažna aneurizma, fistula, porast vegetacije)	Urgentno	I	B
Stalna groznica i pozitivne hemokulture > 7-10 dana	Urgentno	I	B
Infekcija uzrokovana gljivicama ili višestruko rezistentnim mikroorganizmima	Urgentno/po izboru	I	B
C- Prevencija embolije			
Aortalni ili mitralni IE sa velikom vegetacijom (>10 mm) koja prati jedan ili više embolijskih epizoda uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji	Urgentno	I	B
Aortalni ili mitralni IE sa velikom vegetacijom (>10 mm) sa drugim prediktorima komplikovanog liječenja (srčana isuficijencija, stalne infekcije, apsces)	Urgentno	I	C
Izolirane velike vegetacije (>15 mm) [#]	Urgentno	IIb	C

^aPreporučena klasa

^bRazina nalaza

*Hitna operacija: operacija se izvodi unutar 24h, urgentna operacija: unutar nekoliko dana, operacija po izboru: nakon najmanje 1 ili 2 sedmice antibiotske terapije.

#Operacija se može preferirati čak ako je postupak očuvanja prirodnih valvula izvodljiv.

Srčana insuficijencija

1. Srčana insuficijencija u infektivnom endokarditisu

Srčana insuficijencija je najčešća komplikacija u IE i predstavlja najčešću indikaciju za operaciju.⁷⁹ Srčana insuficijencija je uočena u 50-60% od ukupnog broja slučajeva i mnogo je češće prisutna kada je IE na aortalnim (29%) nego na mitralnim (20%) valvulama.⁷ Srčana insuficijencija može biti uzrokovana teškom aortalnom ili mitralnom insuficijencijom, intrakardijalnom fistulom, ili rjeđe, obstrukcijom valvula, kada velika vegetacija djelimično opstruira otvor ušća.

Najkarakterističnija lezija koja dovodi do srčane insuficijencije u NVE je destrukcija valvula koja izaziva akutnu regurgitaciju,⁹² koja se može javiti kao posljedica ruptуре mitralne horde, ruptуре valvula (lepršanje valvula), perforacije valvula, ili kada vegetacijske mase sprečavaju zatvaranje valvula. Posebna situacija je sekundarna infekcija¹⁶⁸ prednje mitralne valvule povezane sa primarnim aortalnim IE koji je praćen aortalnom regurgitacijom. Posljedično formiranje aneurizme na atrijalnom dijelu mitralne valvule može kasnije dovesti do perforacije mitralne valvule.

Kliničke prezentacije srčane insuficijencije mogu uključiti tešku dispneu, plućni edem i kardiogeni šok. Pored kliničkog nalaza, TTE je od ključnog značaja za početnu procjenu i praćenje. U IE sa akutnom regurgitacijom, brzina protoka regurgitacije je često mala sa kratkim vremenskim usporavanjem s obzirom da se pritisak u lijevom atrijumu (mitralna regurgitacija) ili lijevom ventrikulu (aortalna regurgitacija) brzo izjednačava. Veličina ventrikula je obično normalna.

Perforacija valvula, sekundarna mitralna oštećenja i aneurizme se najbolje utvrđuju korištenjem TEE.^{169, 170} Sumnja na opstrukciju valvula se javlja sa povišenjem transvalvularnog gradijenta na TTE. Ehokardiografija je takođe je pogodna za procjenu hemodinamske valvularne disfunkcije, mjerenje pritiska u plućnoj arteriji, kao i procjenu i praćenje sistolne funkcije lijevog ventrikula i pritiska punjenja lijevog i desnog srca.^{171, 172} Moždani natriuretski peptid (NT-proBNP) može se potencijalno upotrebljavati u dijagnostici i praćenju srčane insuficijencije u IE.¹⁷³

Srčana insuficijencija može napredovati od blage do teške tokom tretmana, a dvije trećine od ovih slučajeva se pojavljuju u toku aktivne faze bolesti.⁷

Umjereno do teška srčana insuficijencija je najznačajniji prediktor intrahospitalnog mortaliteta unutar 6 mjeseci.^{7, 68,98,174,175}

2. Indikacija i vrijeme operacije u prisustvu srčane isuficijencije u infektivnom endokarditisu (Tabela 19)

Prisustvo srčane insuficijencije indicira operaciju u većine bolesnika sa IE⁷ i glavna je indikacija za urgentnu operaciju.^{107, 165} Operacija se indicira u pacijenata sa srčanom insuficijencijom izazvanom teškom aortalnom ili mitralnom insuficijencijom, intrakardijalnom fistulom, ili opstrukcijom ušća izazvanim vegetacijom. Operacija se takođe indicira u pacijenata sa teškom akutnom aortalnom ili mitralnom regurgitacijom bez kliničke srčane insuficijencije, ali s ehokardiografskim znacima povišenog end-dijastolnog pritiska lijevog ventrikula (prijevremeno zatvaranje mitralnih valvula), visokog lijevog atrijanog pritiska, ili umjerene/teške plućne hipertenzije.

Operacija se mora izvesti hitno, bez obzira na stanje infekcije, kada su pacijenti u refrakternom plućnom edemu ili kardiogenom šoku i pored medicinske terapije. Ona se mora izvršiti urgentno kada je srčana insuficijencija manje ozbiljna. Kod pacijenata s dobro podnošljivom teškom valvularnom insuficijencijom i niti jednim drugim razlogom za operaciju, medicinski tretman antibioticima se preporučuje pod strogom kliničkim i ehokardiografskim posmatranja.

Operacije se treba naknadno razmotriti poslije završenog liječenja IE, u zavisnosti od funkcije oštećenih valvula i u skladu s preporukama *ESC Guidelines on the Managemnt of Valvular Heart Disease*.¹⁷⁶

U sažetku, srčana insuficijencija je najčešća i teška komplikacija IE. Prisustvo srčane insuficijencije indicira ranu operaciju u pacijenata s NVE, osim ako postoji teški ko-morbiditet.

Nekontrolisana infekcija

Nekontrolisana infekcija je drugi najčešći uzrok za operaciju i obuhvaća postojanu infekciju (>7-10 dana)⁷⁹, infekciju uslijed rezistentnih mikroorganizama i lokalne nekontrolisane infekcije.

1. Postojana infekcija

Stalna febrilnost je često uočen problem tokom liječenja IE. Temperatura se uobičajeno normalizira u roku od 5-10 dana pod specifičnom antibiotskom terapijom. Stalna febrilnost može biti u vezi sa nekoliko uzroka, uključujući i neadekvatnu antibiotsku terapiju, rezistentne mikroorganizme, zaražene linije od ugrađenih uređaja, lokalno nekontrolirane infekcije, embolijske komplikacije ili ekstrakardijalna

mjesta infekcije, i negativne reakcije na antibiotike.³ Regulacija stalne febrilnosti obuhvata zamjenu intravenske linije, ponavljanje laboratorijskih pretraga, hemokulture i ehokardiografija, kao i istraživanja za intrakardijalne ili ekstrakardijalne žarište infekcije.

2. Perivalvularna ekstenzija u infektivnom endokarditisu

Perivalvularna ekstenzija u IE je najčešći uzrok nekontrolisane infekcije i povezan je sa lošom prognozom i vrlo vjerovatnom potrebom za operacijom. Perivalvularne komplikacije uključuju formiranja apscesa, pseudoaneurizmi i fistula (Tabela 9).^{177,178}

Perivalvularni apsces je uobičajeniji u aortalnom IE (10-40% IE bioloških valvula)^{3, 179 - 181} i vrlo čest u PVE (56-100%)^{3,7} U mitralnom IE, perivalvularni apscesi se obično nalaze posteriorno i lateralno.¹⁸² U aortalnom IE, perivalvularna ekstenzija se najčešće pojavljuje u mitralno-aortalno intervalvularnoj fibrozi.¹⁸³ Serijske ehokardiografske studije su pokazale da je formiranje apscesa dinamičan proces, koji počinje zadebljanjem zida korijena aorte i dovodi do razvoja fistule.¹⁸⁴ U jednoj studiji, najvažniji faktori rizika za perivalvularne komplikacije su vještačke valvule, aortalna lokacija, i infekcije u CNS.¹⁸¹

Pseudoaneurizme i fistule su ozbiljne komplikacije IE i često su povezane sa veoma teškim valvularnim i perivalvularnim oštećenjima.^{185 - 188} Izneseno je da učestalost formiranja fistule u IE iznosi 1,6%, a *S. aureus* je najčešći prateći mikroorganizam (46%).¹⁸⁸ Uprkos visokoj zastupljenosti operacija u ovoj populaciji (87%), bolnička smrtnost ostaje visoka (41%).^{186 - 188} Ostale komplikacije uslijed velikog proširenja infekcije su rjeđe i uključuju stvaranje ventrikularnog septalnog defekta, atrioventrikularnog bloka trećeg stepena i akutnog koronarnog sindroma.^{177, 178, 189}

Na perivalvularnu ekstenziju treba pomisliti u slučajevima sa postojanom neobjašnjivom groznicom i temperaturom ili novim atrioventrikularnim blokom. EKG bi stoga trebalo snimati tokom kliničkog praćenja, naročito u aortalnom IE-u. TEE je tehnika izbora za dijagnozu i praćenje svih perivalvularnih komplikacija, dok je TTE osjetljivost <50%^{179 - 183} (vidi Poglavlje F). Doduše, perivalvularna ekstenzija se često otkriva na sistematskom TEE. Međutim, mali apscesi se mogu propustiti, čak i korištenjem TEE, posebno onih u mitralnoj lokaciji kada postoji anularna kalcifikacija.⁷⁴

3. Indikacije i vrijeme za operaciju u prisustvu nekontrolisane infekcije u infektivnom endokarditisu (Tabela 19)

Postojana infekcija

U nekim slučajevima IE, sami antibiotici su nedovoljno da se iskorijeni infekcija. Operacija se nagovještava kada postoji temperatura i pozitivne hemokulture nekoliko dana (>7-10 dana) uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji i kada su isključeni ekstrakardijalni apscesi (na slezini, kičmi, mozgu i bubrezima) i drugi uzroci febrilnosti.

Znaci lokalno nekontrolisane infekcije

To uključuje povećanje veličine vegetacije, stvaranje apscesa, lažne aneurizme ili stvaranje fistule.^{186, 190,191} Perzistentna febrilnost je takođe uobičajeno prisutna, i operacija se preporučuje u najkraćem mogućem roku. Rijetko, kada ne postoje drugi razlozi za operaciju, a febrilnost se lako kontrolira antibioticima, mali apscesi ili lažne aneurizme se mogu liječiti konzervativno pod stalnim kliničkim i ehokardiografskim praćenjem.

Infekcije mikroorganizma koje se rijetko liječe antimikrobnom terapijom

Operacija se indicira u gljivičnom IE.^{154, 155} Operacija se indicira u IE izazvanih multirezistentnim mikroorganizama, npr. MRSA ili vankomicin-rezistentnom *enterococcusu*, i u rijetkim infekcijama izazvanim *Gram negativnim* bakterijama. U NVE izazvanom *S. aureus*, operacija se indicira ako se ne postigne povoljan terapijski odgovor na antibiotike.^{134,192,193}

Ukratko, nekontrolisane infekcije se najčešće odnose na perivalvularnu ekstenziju ili 'teško lječive' mikroorganizame. Osim ako postoji teški komorbiditet, prisustvo lokalno nekontrolirane infekcije je indikacija za ranu operaciju u bolesnika sa NVE.

Prevenција sistemske embolije

1. Pojave embolije u infektivnom endokarditisu

Pojave embolije su česte i po život opasne komplikacije IE vezane za otkidanje vegetacije iz srca. Mozak i slezena su najčešće lokalizacije embolija u IE lijeve strane srca, dok je plućna embolija česta u IE bioloških valvula desne strane srca i može nastati zbog *pacemaker*-a. Moždani udar je teška komplikacija povezana s povećanjem morbiditeta i mortaliteta.¹⁹⁴ Nasuprot tome, pojava embolije mogu biti potpuno asimptomatska u ~20% bolesnika sa IE, posebno u onih koji utiču na

cirkulaciju u slezeni i mozgu, i može se ustanoviti neinvazivnom dijagnostikom.¹⁹⁵ Dakle, CT abdomena i mozga može biti od koristi. Ipak, kontrastno sredstvo treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa bubrežnom isuficijencijom ili kod hemodinamski nestabilnih pacijenata zbog opasnosti od pogoršanja bubrežnih oštećenja u kombinaciji sa antibiotskom nefrotoksičnošću.

Sve u svemu, embolijski rizik je vrlo visok u IE, sa pojavom embolije u 20-50% pacijenata.^{195 - 203} Međutim, rizik od novih pojava (nastalih poslije započinjanja antibiotske terapije) je samo 6-21%.^{68,196,200} Nedavna studija ICE grupe²⁰⁴ pokazala je da je učestalost moždanog udara kod pacijenata koji primaju odgovarajuću antimikrobnu terapiju bila 4,8/1000 pacijent dana u prvoj sedmici terapije, potom pada na 1,7/1000 pacijent dana u drugoj sedmici i nadalje se nakon toga smanjuje.

2. Predikcija embolijskog rizika

Ehokardiografija igra ključnu ulogu u predviđanju pojave embolije,^{68,200-205} iako je predviđanje i dalje teško u pojedinačnih pacijenata. Nekoliko faktora je povezano s povećanim rizikom od embolija, uključujući veličinu i pokretljivost vegetacije,^{68,195,199-207} lokalizaciju vegetacije na mitralnim valvulama,¹⁹⁹⁻²⁰³ povećanje ili smanjenje veličine vegetacije pod antibiotskom terapijom, određenih mikroorganizama (*staphylococcus*,²⁰⁰ *Streptococcus bovis*^{16,208}, *Candida* spp.), prethodne embolije,²⁰⁰ multivalvularni IE,¹⁹⁹ i biološki markeri.²⁰⁹ Među njima, veličina i pokretljivost vegetacije je najdjelotvorniji nezavisni prediktor novih embolijskih događaja.⁶⁸ Pacijenti sa vegetacijom dužine >10 mm su pod većim rizikom od embolije,^{68,195,203} i ovaj rizik je još veći u pacijenata sa veoma velikim (>15 mm) i pokretnim vegetacijama, posebno u stafilokoknom IE koji zahvataju mitralnu valvulu.²⁰⁰

Mora se ponovno naglasiti da je rizik od ponavljanih embolija najviši u toku prvih nekoliko dana nakon započinjanja antibiotske terapije i nakon toga naglo opada, posebno nakon 2 sedmice,^{196,200,204,210} iako rizici od embolije postoje tokom cijelog vremena dok je vegetacija prisutna. Iz tog razloga, koristi od operacije u cilju prevencije embolija su najveće tokom prve sedmice antibiotske terapije, a nakon toga embolijski rizik slabi.

3. Indikacije i vrijeme za operaciju u cilju prevencije embolije u infektivnom endokarditisu (Tabela 19)

Teško je izbjeći pojavu embolije, jer se ona većinom dešava prije hospitalizacije.¹⁹⁵ Najbolji načini da smanjite rizik od pojave embolije je brzo uključivanje odgovarajuće antibiotske terapije.¹⁹⁵ Iako obećava,^{211,212} ordiniranje antitrombotične terapije ne smanjuje rizik od embolije u objavljenoj slučajnoj studiji.²¹³

Egzaktna uloga rane operacije u sprečavanju pojave embolije ostaje kontroverzna. Prema Euro Heart Survey studiji, veličina vegetacije je jedan od razloga za operaciju u 54% pacijenata sa NVE i 25% onih sa PVE,⁷⁹ ali je rijetko jedini razlog. Korist rane operacije u ovoj situaciji nikada nije dokazana. Tako, odluka o ranoj operaciji radi prevencije embolije mora uzeti u obzir prisustvo ranijih pojava embolije, druge komplikacije IE, veličinu i pokretljivost vegetacije, mogućnosti konzervativne terapije, kao i trajanje antibiotske terapije.¹⁶⁵ Ukupne koristi od operacije trebalo bi razmotriti u odnosu na operativni rizik i uzeti u obzir klinički status i komorbiditet pacijenta.

Glavne indikacije i vrijeme za operaciju u cilju prevencije embolije u NVE su date u Tabeli 19. Operacija se indicira u bolesnika sa velikim vegetacijama (>10 mm) koje prati jedan ili više kliničkih ili asimptomatskih pojava embolije i pored odgovarajuće antibiotske terapije.⁶⁸ U odsustvo embolije, operacija se indicira u pacijenata sa velikim vegetacijama (>10 mm) i drugim prediktorima kompliciranog liječenja (srčana insuficijencija, postojana infekcija i pored odgovarajuće antibiotske terapije, absces), naročito ako je vegetacije locirana na mitralnoj valvuli. U ovim situacijama, prisustvo velike vegetacije pogoduje ranoj operaciji. Operacija se može razmatrati kod pacijenata sa veoma velikim (>15 mm) izoliranim vegetacijama na aortalnim ili mitralnim valvulama, mada je ova odluka kompliciranija i mora biti veoma pažljivo individualizirana, prema vjerovatnoći uspjeha konzervativne terapije.⁶⁸

Operacije izvedene u cilju prevencije embolije moraju biti izvedene veoma rano, tokom prvih nekoliko dana prateći indikaciju antibiotske terapije (urgentne operacije), s obzirom da je rizik od embolije najviši u ovom periodu.^{68, 200}

Ukratko, embolija je veoma česta u IE, komplicirajući 20-50% slučajeva IE, padajući na 6-21% poslije inicijacije antibiotske terapije. Rizik od embolije je najviši u toku prve 2 sedmice antibiotske terapije i jasno se odnosi na veličinu i pokretljivost vegetacije. Rizik se povećava kod velikih (> 10 mm) vegetacija, a posebno je visok kod veoma pokretne i veće (> 15 mm) vegetacije. Odluka o ranoj operaciji u cilju prevencije embolije je uvijek teška i specifična za svakog pojedinačnog pacijenta. Odlučujući faktori uključuju veličinu i pokretljivost vegetacije, ranije embolije, vrste mikroorganizama i trajanje antibiotske terapije.

Dio 2. Principi, metode, neposredni rezultati operacije

Pre- i peri-operativni postupci

1. Koronarna angiografija

Koronarna angiografija se preporučuje u skladu s ESC Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease¹⁷⁶ muškarcima starijih od 40 godina, ženama u post-menopauzi i pacijentima s najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika ili anamnezom koronarne arterijske bolesti. Izuzeci se javljaju kada postoje velike aortalne vegetacije koje se mogu otkinuti tokom kateterizacije ili kada je neophodna hitna operacija. U ovim situacijama može se koristiti CT visoke rezolucije za isključivanje značajne bolesti koronarnih arterija.¹⁷⁶

2. Ekstrakardijalna infekcija

Ako je identificirano primarno žarište infekcije odgovorno za IE, mora se iskorijeniti prije hirurške intervencije, osim ako operacija valvule nije urgentna.

3. Intra-operativna ehokardiografija

Intra-operativni TEE je najučinkovitija za otkrivanje egzaktno lokalizacije i proširenja infekcije, za vođenje operacije, za procjenu rezultata i adekvatna pomoć u ranom post-operativnom praćenju.²¹⁴

Operativni pristupi i tehnike

Dva osnovna cilja operacije su totalna uklanjanje inficiranih tkiva i rekonstrukcija morfologije valvule, uključujući rekonstrukciju ili zamjenu pogođene valvule(a).

Ako je infekcija ograničena na pojedinačnu valvulu, može se koristiti bilo koja metoda za rekonstrukciju ili zamjenu valvule.

Međutim, rekonstrukcija valvule se preferira kad god je moguće, posebno kada je IE na mitralnoj ili trikuspidnoj valvuli.^{215, 216} Perforacije u jednom uglu valvule mogu se rekonstruisati sa autolognim *glutaraldehyde*-tretiranim ili goveđim perikardnim *patch*-om.

U složenim slučajevima uz lokalno nekontrolisanu infekciju treba uraditi totalnu eksciziju inficiranih i devitaliziranih tkiva putem zamjene ili rekonstrukcije defekata. Mehaničke i biološke proteze imaju sličnu operativnu smrtnost.²¹⁷ Zbog toga, Radna grupa ne preferira bilo koju specifičnu zamjenu valvule, ali preporučuje prilagođeni pristup za svakog pojedinačnog pacijenta u zavisnosti od kliničke situacije. Korištenje stranih materijala treba svesti na minimum. Mali apscesi mogu biti

direktno sanirani, ali veći bi se mogli drenirati u perikardnu vreću ili cirkulaciju.

U IE mitralne valvule, uspješnu rekonstrukciju valvule mogu postići iskusni timovi u 80% pacijenata, iako se odlični rezultati ne mogu uvijek postići u nespecijaliziranim centrima.²¹⁸

Rezidualna mitralna regurgitacija treba se procijeniti koristeći intra-operativni TEE. Mitralni subanularni, anularni ili superanularni defekti tkiva se rekonstruiraju s autoložnim ili goveđim perikardom, što daje rezultat da je vještačka valvula osigurana rekonstruiranim/ojačanim anulusom, ako je neophodno. Izbor tehnike ovisi o vertikalnoj ekstenziji lezije/defektu tkiva.^{219 -221} Predloženo je korištenje homografa mitralne valvule i plućnih autografa (Ross-ova procedura),^{222, 223} ali je njihova primjena ograničena zbog loše dostupnosti i težine hirurške tehnike.

U aortalnom IE, zamjena aortalne valvule pomoću mehaničkih ili bioloških proteza je tehnika izbora. Upotreba krio-konzerviranih ili sterilisanih homografa je predložena da se smanji rizik od postojane i ponavljajuće infekcije.^{224, 225} Međutim, mehaničke proteze i ksenografti daju bolje rezultate.^{226 - 228} Homografti ili ksenografti bez stenta mogu se preferirati u PVE ili u slučajevima gdje postoji proširena destrukcija aortalnog korijena sa aorto-ventrikularnim diskontinuitetom.^{224, 225, 227, 229} U iskusnim rukama, Ross-ov postupak se može koristiti da olakša razvoj djece i adolescenata kao i produženje života.^{230, 231}

Monoblokni aorto-mitralni homograft je predložen kao hirurška opcija za prošireni bivalvularni IE.²³² Srčana transplantacija može se razmatrati u ekstremnim slučajevima kada ponovljene operativne procedure nisu uspjeli iskorijeniti postojane ili ponavljajuće PVE.²³³

Operativni mortalitet, morbiditet i post-operativne komplikacije

Peri-operativni mortalitet i morbiditet se razlikuju prema tipu infektivnog uzročnika, dimenziji destrukcije kardijalne strukture, stepena disfunkcije lijevog ventrikula i hemodinamskog stanja pacijenta u vrijeme operacije. Trenutno, operativni mortalitet u IE je između 5 i 15%.^{234 - 239} Kada se mora izvesti operacija unutar prve sedmice antimikrobne terapije, nedavna studija je pokazala da klinički mortalitet iznosi 15%, s rizicima od ponavljanja i pojave ne-infektivne postoperativne valvularne disfunkcije u iznosu od 12 i 7%, retrospektivno.²³⁹ U manje složenim slučajevima, gdje je bolest ograničena na samu strukturu valvule omogućavajući potpunu eksciziju inficiranog tkiva, mortalitet bi trebao biti sličan rutinskoj operaciji valvule. Uzrok smrti je često višefaktorijalni, ali glavni razlozi su multiorganska insuficijencija, srčana insuficijencija, sepse koje se ne daju kontrolirati, koagulopatija i moždani udar.²³⁷

Neposredne postoperativne komplikacije su relativno česte. Među najčešćim su teške koagulopatija koje zahtijevaju liječenje sa faktorima zgrušavanja, ponovno ispitivanje grudnog koša na krvarenje ili tamponadu perikarda, akutna bubrežna insuficijencija koja zahtijeva hemodijalizu, moždani udar, nizak kardijalni izlazni sindrom, upala pluća, i atrioventrikularni blok koji prati radikalnu resekciju apscesa korijana aorte s potrebom za implatacijom *pacemaker*-a.^{235, 237} Prije-operativni EKG sa blokom lijeve grane iziskuje potrebu za post-operativnim stalnim *pacemaker*-om.¹⁰⁴

J. Ostale komplikacije infektivnog endokarditisa

Dio 1. Neurološke komplikacije, antitrombotska terapija

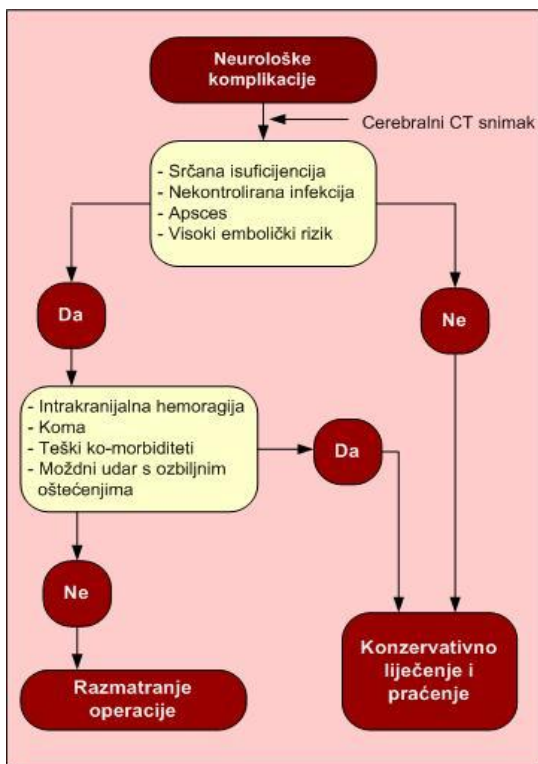
Neurološke komplikacije

Neurološke komplikacije se događaju u 20-40% svih pacijenata sa IE i uglavnom su posljedica vegetacijske embolije.^{194, 240, 241} Klinički spektar ovih komplikacija je širok, uključujući ishemički ili hemoragični udar, prolazni ishemički atak, skrivene moždane embolije, simptomatske ili asimptomatske infektivne aneurizme, apsces mozga, meningitis, toksične encefalopatije i epi napade. *Staphylococcus aureus* izaziva najveću ukupnu stopu neuroloških komplikacija.^{194, 240} Neurološke komplikacije su povezane sa pretjeranim mortalitetom, posebno u slučaju moždanog udara.^{98, 194} Brza dijagnostika i korištenje odgovarajućih antibiotika su od velike važnosti za prevenciju prvih ili ponavljanih neuroloških komplikacija. Neurolog/neurohirurg treba uvijek biti uključen u praćenje ovih pacijenata.

Nakon pojave neuroloških komplikacija, većina pacijenata ima najmanje još jednu indikaciju za operaciju srca.¹⁹⁴ Rizik od post-operativnih neuroloških komplikacija je mala nakon skrivenih cerebralnih embolija ili prolaznog ishemičkog ataka,¹⁹⁴ i operacija se preporučuje bez odlaganja ako postoji indikacija. Nakon ishemičkog moždanog udara, operacija srca nije kontraindicirana ako se neurološke prognoze ocjenjuje kao loše (Slika 3). Dokaz u vezi s optimalnim vremenskim intervalom između moždanog udara i operacije srca je nije riješen zbog nedostatka kontroliranih studija.^{194, 242 - 246} Kada je cerebralna hemoragija isključena CT-om, a neurološka oštećenja nisu ozbiljna (tj. pacijent nije u komi), ako je operacija indicirana zbog srčane insuficijencije, nekontrolirane infekcije, apscesa ili ako postojani visoki rizik od embolije ne treba odlagati operaciju i može se izvoditi sa relativno niskim neurološkim rizikom (3 - 6%) i dobrom vjerovatnoćom potpunog neurološkog oporavka.²⁴

Nasuprot tome, u slučajevima s intrakranijalnim krvarenjem, neurološka prognoza je gora i operacija mora biti odložena za najmanje 1 mjesec.²⁴² Ako je potrebna urgentna operacija srca, obavezna je bliska saradnja s neurološkim timom. Tabela 20 i Slika 3 sumiraju preporuke postupaka liječenja u neurološkim komplikacijama u IE.

Ukratko, neurološke komplikacije se razvijaju u 20-40% od svih pacijenata sa IE i uglavnom su posljedica embolija. Moždani udar je povezan sa velikom stopom mortaliteta. Brza dijagnostika i uključivanje odgovarajućih antibiotika su od izuzetnog značaja za prevenciju prvih ili ponovnih neuroloških komplikacija. Nakon pojave prve neurološke komplikacije, većina pacijenata i dalje ima indikaciju za operaciju što generalno gledano nije kontraindicirano.



Slika 3. Terapijska strategija za pacijente sa infektivnim endokarditisom i neurološkim komplikacijama.

Tabela 20 Preporuke kod IE u neurološkim komplikacijama

Preporuke: neurološke komplikacije	Klasa ^a	Razina ^b
Nakon skrivene cerebralne embolije ili prolaznog ishemičkog ataka, preporučuje se operacija bez odlaganja ako postaje indikacije	I	B
Prateći intrakranijalnu hemoragiju, operacija se mora odložiti za najmanje mjesec dana	I	C
Neurološka operacija ili endovaskularna terapija se indicira za veoma velike, proširujuće ili ruptirajuće intrakranijalne aneurizme	I	C

Nakon moždanog udara, operacija je indicirana u srčanjoj isuficijenciji, nekontrolisanoj infekciji, apscesu ili trajni visoki rizik od embolije te se ne smije odlagati. Operacija bi se trebala razmotriti sve dok nema kome i ako je isključena cerebralna hemoragija pomoću CT-a mozga	IIa	B
Intrakranijalna aneurizma bi se trebala tražiti u pacijenata sa IE i neurološkim simptomima – CT ili MR angiografija bi se trebala uraditi za dijagnozu.	IIa	B
Konvencionalna angiografija bi se trebala razmotriti kada su negativne ne-invazivne tehnike i kada ostaje sumnja na intrakranijalnu aneurizmu	IIa	B

^aKlasa preporuke.

^bRazina dokaza.

CT = computed tomography (kompjuterska tomografija); MR = magnetic resonance (magnetska rezonanca).

Tabela 21 Preporuke za antitrombotsku terapiju u infektivnom endokarditisu

Preporuke: antitrombotska terapija	Klasa^a	Razina^b
Prekid antitrombotske terapije se jedino preporučuje u prisustvu krvarenja	I	B
U ishemičkom moždanom udaru bez cerebralne hemoragije, zamjena oralne antikoagulantne terapije indicira se sa nefrakcioniranim heparinom 2 sedmice uz stalno praćenje vremena zgrušavanja djelimično aktiviranog tromboplastina ili aktiviranog cefalina	I	C
U intrakranijalnoj hemoragiji, preporučuje se prekid svih antikoagulancija	I	C
U pacijenata s intrakranijalnom hemoragijom i mehaničkom valvulom, nefrakcionirani heparin bi se trebao ponovno uključiti što je prije moguće (sa stalno praćenjem vremena zgrušavanja djelimično aktiviranog tromboplastina ili aktiviranog cefalina) slijedeći multidisciplinarnu raspravu	IIa	C
U odsustvu moždanog udara, zamjena oralne antikoagualne terapije s nefrakcioniranim heparinom tokom 2 sedmice može se razmotriti u slučaju <i>S.aureus</i> IE uz praćenje vremena zgrušavanja djelimično aktiviranog tromboplastina ili aktiviranog cefalina	IIb	C

^aKlasa preporuke.

^bRazina dokaza.

Antitrombotska terapija

Nema indikacija za uključivanje antitrombotskih lijekova (trombolitički lijekovi, antikoagulantna ili antitrombocitna terapija) u toku aktivne faze IE. Kod pacijenata koji već oralno uzimaju antikoagulanase, postoji rizik od intrakranijalnih krvarenja koje je izvjesnije kod bolesnika sa *S. aureus* PVE i onih sa pojavom ranih neuroloških komplikacija.²⁴⁸ Preporuke za regulaciju antikoagulantne terapije se zasnivaju na niskoj razini dokaza (Tabela 21).

Iako su prve eksperimentalne studije pokazale koristan uticaj aspirinske terapije na rizik od pojave embolije u *S. aureus* IE,^{249 - 251} ne postoje jaki dokazi na njegovo koristan uticaj u kliničkoj praksi zbog suprostavljenih podataka.^{212, 213, 252}

Pored toga, neke studije su pokazale beznačajno povećanje epizoda krvarenja.^{213, 252}

Dio 2. Druge komplikacije (infektivna aneurizma, akutna bubrežna insuficijencija, reumatske komplikacije, apsces slezene, miokarditis, perikarditis)

Infektivne aneurizme

Infektivne (mikotične) aneurizme (IA) nastaju od septičke arterijske embolije do intraluminalnog prostora ili vasa vasorum-a, ili od naknadnog širenja infekcije putem intimalnih sudova.^{253, 254}

Intrakranijalna lokacija je najčešća, a objavljena frekvencija od 2-4% je vjerovatno potcijenjena jer su neke IA klinički skrivene.²⁵⁵ Klinička prezentacija je veoma varijabilna²⁵⁶ (fokalni neurološki deficit, glavobolja, konfuzija, konvulzija) i snimanje se treba izvršiti radi detekcije intrakranijalnih IA u svakom slučaju IE sa neurološkim simptomima. CT-eom i magnetnom rezonancom angiografije su pouzdane u dijagnosticiranju IA s visokom osetljivosti i specifičnosti.^{257, 258} Međutim, konvencionalna angiografija ostaje zlatni standard i treba se uraditi kada su neinvazivne tehnike negativne a postoji sumnja. Ne postoji vodič za dijagnostički postupak, a terapija mora biti prilagođena individualno pacijentu. Rupturirane IA imaju jako lošu prognozu, ali ne i prediktori

ovih komplikacija koji su do sada identifikovani. S obzirom da se mnoge nerupturirane IA mogu riješiti tokom liječenja antibioticima,²⁵⁹ potrebno je serijsko snimanje. U slučajevima sa velikim, proširenim, ili rupturiranim IA, indicira se neurološka operacija ili je indikovana endovaskularna terapija.^{255, 260} Izbor između ovih opcija 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 uz lošu prognozu.²⁶¹ Uzroci su često multifaktorijalni:²⁶²

- Imuni kompleksni i *vasculitism izazvani* glomerulonefritis
- Infarkt bubrega
- Hemodinamska oštećenja u slučajevima sa srčanom insuficijencijom, teškom sepsom, ili nakon operacije srca
- Toksičnost antibiotika (akutne intersticijski nefritis), posebno u vezi s aminoglikozidima, vankomicinom (sinergijska toksičnost sa aminoglikozidima), čak i visoke doze penicilina
- Nefrotoksičnost kontrastnih agenasa koje se koriste u svrhu snimanja.

Hemodijaliza može biti neophodna u nekih pacijenata,²⁶³ ali akutna bubrežna insuficijencija je često reverzibilna. Da bi se spriječila ova komplikacija, antibiotske doze treba prilagoditi prema klirensu kreatinina uz pažljivo praćenje razine aminoglikozida i vankomicina u serumu. Snimanje sa kontrastnim nefrotoksičnim agensima treba izbjegavati u onih pacijenata sa hemodinamskim oštećenjima ili ranijim bubrežnim oštećenjima.

Reumatske komplikacije

Muskuloskeletalni simptomi (artralgija, mialgija, bolovi u leđima) su česte u IE, a reumatske manifestacije mogu biti prvi znaci bolesti. Periferni artritis se javlja u ~14%, a spondilodiscitis u 3-15% slučajeva.^{264 - 266} U jednoj studiji, IE je dijagnosticiran kod 30,8% pacijenata sa piogenim spondilodiscitisom i bio je češći kod streptokoknih infekcija u predisponirajućim stanjima srca.²⁶⁷ MRI ili CT kičme treba se uraditi u pacijenata sa IE koji imaju bolove u leđima. Nasuprot tome, ehokardiografija se treba izvesti u pacijenata sa definitivnom dijagnozom piogenog spondilodiscitisa i stanja srca koje predisponira na endokarditis. Produžena antibiotska terapija je neophodna u definitivno dijagnosticiranom spondilodiscitisu.

Apsces slezene

Iako su embolije slezene uobičajene, apsces slezene je rijedak. Trajna ili ponavljana febrilnost i bakterijemija sugeriraju dijagnozu, i ove pacijente treba ocjenjivati prema abdominalnom CT, MRI, ili ultrazvuku. Liječenje se sastoji od odgovarajuće antibiotske terapije. Splenektomija se može razmatrati kod ruptуре slezene ili velikih apscesa koje slabo reaguju na antibiotike i potrebno ju je izvršiti prije operacije valvule, izuzev ako je operacija urgentna. Perkutana drenaža je alternativa za visoko-rizične hirurške pacijente.^{268, 269}

Miokarditis, perikarditis

Zatajenja srca mogu nastati uslijed miokarditisa koji je često povezan sa formiranjem apscesa. Regionalni infarkt miokarda može biti izazvan koronarnom embolijom ili kompresijom. Ventrikularne aritmije mogu da upute na miokardno upalno oštećenje i obično ima lošu prognozu.³ Postojanje infarkta se najbolje procjenjuje sa TTE.³

Perikarditis može biti povezan sa apscesom, miokarditisom ili bakterijemijom koji su često izazvani sa infekcijom *S. aureus*. Gnojni perikarditis je rijedak i može zahtijevati hiruršku drenažu.^{270, 271}

Rijetko, rupturirane pseudoaneurisme ili fistule mogu komunicirati sa perikardom, sa dramatičnim i često fatalnim posljedicama.

K. Ishod nakon otpusta i dugoročna prognoza

Kasne komplikacije se javljaju nakon što inicijalna infekcija doprinese lošoj prognozi IE. Slijedeći kliničko liječenje, glavne komplikacije uključuju ponavljane infekcije, srčanu insuficijenciju, potrebu za operacijom valvula i smrt.^{272, 273}

Povratak: Pogoršanje zdravstvenog stanja i ponovna infekcija

Rizik od ponavljanja IE među preživjelim varira između 2,7 i 22,5%.^{57, 105, 235 - 237, 273 - 275} U nedavnim velikim serijama istraživanja sa srednjim 5-godišnjim praćenjem, stopa ponavljanja u ne-IVDA je bila 1,3% po pacijentu na godinu.²⁷²

Iako nije sistematski diferencirano u literaturi, postoje dvije vrste recidiva: ponovno vraćanje (*relapse*) i ponovna infekcija (*reinfection*). Termin „relaps“ se odnosi na ponavljanje epizode IE zbog istog mikroorganizma kao u ranijoj epizodi.⁵⁶ Nasuprot tome, „ponovna infekcija“ se prvenstveno koristi za opisivanje infekcija različitim mikroorganizmima.⁵⁶

Kada se izolira ista vrsta tokom naredne epizode IE-a, često postoji nesigurnost da li ponovljena infekcija predstavlja ponovno vraćanje inicijalne infekcije ili novu infekciju (reinfekciju). U tim slučajevima potrebno je koristiti molekularne metode uključujući i *strain-typing* tehnike.^{3, 56} Kada su ove tehnike ili identiteti oba izolata nedostupni, vremenski raspon druge epizode IE-a se može koristiti za razlikovanje ponovnog vraćanja (relaps) infekcije od reinfekcije. Tako, iako promjenljivo, vrijeme između epizoda je obično kraće za ponovno vraćanje (relaps) nego za reinfekciju - u širokom smislu, epizoda IE uzrokovana istom vrstom mikroorganizma unutar 6 mjeseci od inicijalne epizoda predstavlja ponovno vraćanje (relaps), dok kasnija pojavljivanja sugeriraju na reinfekciju.^{56, 275} Za ove svrhe preporučuje se skladištenje i čuvanje izoliranih mikroorganizama endokarditisa u toku najmanje 1 godine.^{3, 56}

Faktori koji su vezi sa povećanom stopom ponovnog vraćanja infekcije su navedeni u Tabeli 22. Ponovno vraćanje (relaps) infekcije se najčešće javlja zbog nedovoljnog trajanja dužine liječenja, suboptimalnog izbora početnih antibiotika, i postojanog fokusa infekcije (npr. periprostetički apsces). Kada je trajanje terapije nedovoljno ili izbor antibiotika neadekvatan, ponovno vraćanje infekcije je potrebno liječiti u narednih 4-6 sedmica u zavisnosti o mikroorganizmima koji uzrokuju IE i njegove osjetljivosti (uzimajući u obzir da se u međuvremenu može razviti rezistencija).

Pacijenti sa prethodnim IE-om su pod velikim rizikom od reinfekcije,²⁷⁴ i profilaktičke mjere trebaju biti vrlo stroge. Reinfekcija je češće u IVDA (posebno u godini nakon početka bolesti),^{236, 276} u PVE,^{57, 235, 275, 277} u pacijenata koji su na hroničnoj dijalizi,²⁷³ i onih sa više faktora rizika za IE.³ Pacijenti sa reinfekcijom imaju veći rizik od smrti i potrebna im je zamjena valvule.²⁷⁵

Tabela 22 Faktori povezani sa povećanjem stope ponovnog pojavljivanja infekcije

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Neadekvatno antibiotsko liječenje (agens, doza, trajanje)• Rezistentnost mikroorganizama, npr. <i>Brucella spp.</i>, <i>Legionell spp.</i>, <i>Chlamydia spp.</i>, <i>Mycoplasma spp.</i>, <i>Mycobacterium spp.</i>, <i>Bartinnella spp.</i>, <i>Coxiella Burnetii</i>, gljivice• Polimikrobna infekcija u IVDA• Empirijska antimikrobna terapija za IE s negativnom hemokulturom• Perianularna ekstenzija• Endokarditis vještačke valvule• Postojani metastatski fokus infekcije (apsces) |
|---|

- Rezistentnost na konvencionalno liječenje antibioticima
- Pozitivna kultura valvule
- Postojanost febrilnosti u sedmom post-operativnom danu

Tip implantirane valvule nema uticaja na rizik od rekurentnog IE.^{57, 237} Zamjena aortalne valvule i korijena s vještačkom protezom daje rezultate usporedive sa onima koji imaju homograft.^{225, 278}

Srčana insuficijencija i potreba za operacijom valvula

Progresivna srčana insuficijencija može nastati kao posljedica destrukcije valvule, čak i kada se infekcija liječi. Po završetku liječenja, preporuke za operaciju slijede konvencionalne vodiče.¹⁷⁶ Kao posljedica povećanja stope operacija u toku aktivne faze infekcije, potreba za kasnijom operacijom valvule je niska, u rasponu od 3 do 7% u najnovijim serijama istraživanja.^{272, 273}

Dugoročni mortalitet

Dugoročno preživljavanje iznosi 60-90% na 10 godina.^{101, 105, 235, 236, 273, 274} Informacije o dužem praćenju su oskudne. Objavljena je informacija o preživljavanju na 15-20 godine koja iznosi ~50%.^{235, 236, 273} Slijedeći kliničku fazu, principijelni faktori koji određuju dugoročni mortalitet su starost, ko-morbiditet i srčana insuficijencija, posebno kada operacija nije obavljena, što ukazuje da je dugoročni mortalitet u vezi s osnovnim uslovima prije nego sa IE samim po sebi.^{272, 273} U nedavnim serijama istraživanja, IE je bio uzrok kasnijeg mortaliteta samo u 6,5% pacijenata koji su umrli.²⁷²

Kontrola

Pacijenti bi trebali biti educirani o znacima i simptomima IE nakon otpusta. Oni bi trebali znati da može doći do ponavljanja IE i da novi početak temperature, groznice, jeze, ili drugi znaci infekcije uslovljavaju ozbiljnu procjenu koja uključuje i pribavljanje hemokultura prije empirijske upotrebe antibiotika.

Preventivne mjere trebaju se primjenjivati kod pacijenata koji se nalaze u visoko rizičnoj grupi (vidi Poglavlje E).

Praćenje razvoja sekundarne srčane insuficijencije, inicijalna klinička evaluacija i bazični TTE trebali bi se uraditi po završetku antimikrobne terapije i ponavljati serijski, naročito u toku prve godine praćenja. U bazi

vodiča nema preporuka optimalnog praćenja ovih pacijenata, ali Radna grupa preporučuje kliničku evaluaciju, krvne uzorke (broj leukocita, C-reaktivni protein) i TTE na 1, 3, 6 i 12 mjeseci tokom prve godine nakon završetka liječenja.

Ukratko, ponovno vraćanje infekcije (relaps) i ponovna infekcija rijetko slijede IE, ali mogu biti uzrokovani neadekvatnom početnom antibiotskom terapijom, rezistentnim mikroorganizmima, trajnim žarištem infekcije ili intravenskom zloupotrebom lijekova. Nakon otpusta, bolesnik sa IE mora biti informiran o riziku ponovnog pojavljivanja infekcije i educiran kako dijagnosticirati i spriječiti novu epizodu IE.

L. Specifične situacije

Dio 1. Endokarditis vještačkih valvula

PVE je najteži oblik IE i javlja se u 1-6% pacijenata sa vještačkom valvulom²⁷⁹ incidencije od 0,3-1,2% po pacijentu na godinu.^{1, 3, 106, 188, 253, 280 - 284} To čini 10-30% svih slučajeva IE²⁸⁰ i javlja se podjednako na mehaničkim i bioprotetskim valvulama. PVE je uočen u 16% slučajeva u French Survey studiji,¹⁴ u 26% slučajeva u Euro Heart Survey studiji,⁷⁹ i u 20% od 2670 pacijenata sa IE u ICE Prospective Cohort Study.¹⁰⁶ PVE je vezan sa teškoćama u dijagnostici, određivanju optimalne terapijske strategije i loše prognoze.

Definicija i patofiziologija

Rani PVE se definira kao pojava IE unutar 1 godine od operacije, a kasni PVE preko 1 godine, zbog značajne razlike među mikroorganizmima opaženog prije i poslije ove vremenske tačke.^{3, 284} Međutim, to je vještačka razlika. Ono što je važno, nije vrijeme od hirurške intervencije do početka IE, već da li je IE stečena peri-operativno ili ne i koji je mikroorganizam uključen. Posljednji veliki prospektivni internacionalni registar utvrdio je da je 37% PVE u vezi sa nozokomijalnom ili ne-nozokomijalnom infekcijom povezanom sa zdravstvenom zaštitom.¹⁰⁶

Patogeneza PVE se razlikuje u zavisnosti od tipa kontaminacije i tipa vještačke valvule. U slučajevima sa peri-operativnom kontaminacijom, infekcija obično uključuje šiveni spoj između prstena i anulusa, što dovodi do perivalvularnog apscesa, dehiscencije, pseudoaneurizmi i fistule.^{1, 281, 282} U kasnom PVE, mogu postojati isti kao i drugi mehanizmi. Na primjer, u kasnom bioprotetskom PVE, infekcija se često locira na kuspisu vještačke valvule, što dovodi do vegetacija, ruptur kuspisa i perforacija. Posljedica PVE je obično nova valvularna regurgitacija. Rjeđe, velike vegetacije mogu prouzrokovati opstrukciju valvule, što može biti dijagnosticirano sa fluoroskopijom i/ili TEE.

Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze je teža u PVE nego u NVE. Kliničko ispoljavanje je često atipično, posebno u ranom post-operativnom periodu, u kojem su temperatura i upalni sindrom uobičajeni u odsustvu IE. Kao i u NVE, dijagnoza PVE je uglavnom zasnovana na nalazima ehokardiografije i hemokultura. Međutim, oni su češće negativni u PVE.²⁸⁵ Iako je TEE obavezna kada se sumnja u PVE (Slika 1), njena dijagnostička vrijednost je manja nego u NVE. Negativan nalaz ehokardiografije se često uočava u

PVE² i ne isključuje dijagnozu. Slično tome, hemokulture su češće negativne u PVE, u poređenju sa NVE.

U PVE, stafilokokne i gljivične infekcije su češće od streptokoknih infekcija nego u NVE. Stafilokoki, gljivice i gram-negativni bacili su glavni uzroci ranog PVE, dok se mikrobiologija kasnog PVE ogleda u NVE sa stafilokokom, oralnim streptokokom, *Streptococcus bovis* i *enterococcus* kao najčešćim mikroorganizmima.

Duke-ovi kriterijumi su se pokazali korisnim za dijagnozu NVE sa osjetljivošću od 70-80%,^{92, 285} dok je manje koristan u PVE, zbog njihove lošije osjetljivosti.^{286, 287}

Prognoza i liječenje

Veoma visoka stopa kliničkog mortaliteta od 20-40% je prisutna u PVE.^{279, 280} Kao i u NVE, prognostička procjena je od presudnog značaja za PVE, jer omogućava identifikaciju

podgrupe bolesnika visokog rizika u kojih je agresivna terapijska strategija neophodna. Nekoliko faktora je povezano sa lošom prognozom u PVE,^{134, 263, 288-290} uključujući starost, stafilokokne infekcije, rani PVE, srčana insuficijencija, moždani udar i intrakardijalni apsces. Među njima, komplicirani PVE i stafilokokne infekcije su najsnažniji markeri i ovi pacijenti trebaju agresivno liječenje.

Antimikrobna terapija za PVE je slična onoj za NVE. Izuzetak je *S. aureus* PVE, koja zahtijeva duži antibiotski tretman (posebno aminoglikozidi) i češće upotrebu rifampina (vidjeti Poglavlje H).

Operacija za PVE slijedi opšte principe navedene za NVE. Po definiciji, u većini slučajeva za operaciju predstavljaju nekontrolirani PVE i tretiraju se u skladu sa tim. Radikalni pristup u ovim slučajevima znači uklanjanje svih stranih materijala, uključujući originalne proteze, kao i kalcifikacije preostalih iz prethodnih operacija. Homografti, ksenografti bez stenta ili autografti mogu biti razmatrani u aortalnom PVE, a homograftna ili ksenograftna zamjena korijena se indicira za sve poremećaje aortalnog korijena koji remeti aortalni sinus. Alternativno, može se koristiti valvularna *Dacron-ska* cijev²⁷⁸.

Iako je hirurški tretman često neophodan u PVE, o najboljoj terapijskoj opciji se i dalje raspravlja.^{13, 283, 291 - 295} Operacija se generalno smatra najboljom opcijom kada PVE uzrokuje tešku protetsku disfunkciju ili srčanu insuficijenciju, radi se samo u 50% pacijenata sa PVE prema Euro Heart Survey studiji,⁷⁹ slično kao kod pacijenata sa NVE. Slični podaci su prijavljeni i drugim studijama.^{106, 283} Iako ne postoje dokazi na bazi podataka, hirurška intervencija se preporučuje za PVE u visoko rizičnim podgrupama identificiranim po prognostičkoj procjeni, odnosno PVE

komplikiran sa srčanom insuficijencijom, teškom protetskom disfunkcijom, apscesu ili postojanom temperaturom. Slično tome, rana operacija je često neophodna u ranom streptokoknom PVE^{134, 290}, PVE izazvanim gljivicama ili drugim visoko rezistentnim mikroorganizmima. Potrebu za operacijom treba uzeti u obzir u svim slučajevima ranog PVE, jer je većina izazvana stafilokokama ili drugim agresivnim mikroorganizmima.^{283, 291} Nasuprot tome, pacijenti sa kasnim PVE koji nisu komplicirani i nisu izazvani stafilokoknim i gljivičnim uzročnicima mogu se tretirati konzervativno.^{288, 294, 295} Međutim, pacijenti koji su najprije medicinski tretirani zahtijevaju praćenje, zbog opasnosti od kasnih manifestacija. Tabela 23 rezimira glavne indikacije i predloženo vrijeme za operaciju u PVE.

Dio 2. Infektivni endokarditis na *pacemaker*-ima i implantabilnim defibrilatorima

Infekcije kardioloških uređaja (CD), koje uključuju stalne *pacemaker*-e (PPM) i implantabilne kardioverter-defibrilatore (ICD), su ozbiljna bolest sa visokim mortalitetom.²⁹⁶ Povećan broj pacijenata sa ugrađenim CD objašnjava povećanu učestalost IE kod ovih pacijenata. Prijavljena učestalost PPM infekcija široko varira od studije do studije.²⁹⁷ Posljednje studije bazirane na populacijskom istraživanju utvrdile su učestalost CD infekcije od 1,9 na 1000 uređaj-godina i veću vjerovatnoću infekcije nakon ugradnje ICD u poređenju sa PPM.²⁹⁸ Ukupna incidencija je slična kod NVE u opštoj populaciji i one u PVE.^{297, 299} Dijagnoza i terapijska strategija su posebno teške kod ovih pacijenata.

Tabela 23 Indikacije i vrijeme za operaciju u infektivnom endokarditisu vještačke valvule (PVE)

Indikacije za operaciju u PVE	Vrijeme ^a	Klasa ^a	Razina ^b
A – SRČANA ISUFICIJENCIJA			
PVE sa teškom protetskom disfunkcijom (dehiscencija ili opstrukcija) koja uzrokuje teško izljevi plućni edem ili kardijalni šok	Hitno	I	B
PVE sa fistulom u ventrikulu srca ili perikardu koji izaziva teško izljevi edem pluća ili šok	Hitno	I	B
PVE sa ozbiljnom protetskom disfunkcijom i postojanom srčanom insuficijencijom	Urgentno	I	B
Ozbiljna protetska dehiscencija bez srčane insuficijencije	Izborno	I	B
B – NEKONTROLISANA INFEKCIJA			
Lokalno nekontrolisana infekcija (apsces, lažna aneurizma, fistula, proširena vegetacija)	Urgentno	I	B
PVE uzrokovan gljivicama ili multirezistentnim mikroorganizmima	Urgentno/izborno	I	B
PVE sa postojanom temperaturom i pozitivnim hemokulturama >7-10 dana	Urgentno	I	B
PVE uzrokovan stafilokokama ili gram negativnim bakterijama (većina slučajeva ranog PVE)	Urgentno/izborno	IIa	C
C – PREVENCIJA EMBOLIJE			
PVE sa rekurentnom embolijom uprkos odgovarajućem antibiotskom liječenju	Urgentno	I	B
PVE sa velikim vegetacijama (>10 mm) i drugim prediktorima kompliciranog liječenja (srčana insuficijencija, trajna infekcija, apsces)	Urgentno	I	C
PVE s izoliranim veoma velikim vegetacijama (>15 mm)	Urgentno	IIb	C

^aPreporučena klasa

^bRazina nalaza

*Hitna operacija se izvodi unutar 24h, urgentna operacija: unutar nekoliko dana, operacija po izboru: nakon najmanje 1 ili 2 sedmice antibiotske terapije

Definicija i patofiziologija infekcije kardioloških uređaja

Treba praviti razliku između lokalnih infekcija uređaja (LDI) i IE vezanih s kardiološkim uređajem (CDRIE). LDI se definira kao infekcija ograničena na mjestu džepa CD-a i klinički se ispoljava prisustvom lokalnih znakova upale kod mjesta ugrađenog generatora u džep, što uključuje eritem, toplinu, fluktuaciju rane, dehiscenciju, eroziju, osjetljivost ili površinsku drenažu.³⁰⁰ CDRIE se definira kao infekcija koja se širi na elektrode, kuspise vještačkih valvula, ili endokardnu površinu. Međutim, razlikovanje LDI i CDRIE je često teško. U jednoj studiji,³⁰¹ kultura intravaskularnih segmenata električnih provodnika bila je pozitivna u 72% od 50 pacijenata sa manifestacijama strogo ograničenim na implantacijskoj lokaciji. Međutim, mogućnost intra-operativne kontaminacije električnih provodnika ne može se isključiti kod ovih pacijenata.³⁰² Nedavno je predloženo da se pozitivna kultura električnog provodnika može koristiti kao znak pojave CDRIE samo u odsustvu infekcije na mjestu džepa ili kada se električni provodnici uklone korištenjem daljinske incizije iz džepa ili hirurškom ekstrakcijom.³⁰² Glavni mehanizam CDRIE-a je kontaminacija lokalnom bakteriološkom florom u vrijeme implantacije uređaja.³⁰³ Zatim, infekcija se može proširiti duž elektrode prema endokardu i vrhu elektrode.²⁹⁷ Posljedica može biti formiranje vegetacije, koja se može naći bilo gdje od vene subklavije do vene cave superior,³ na električnim provodnicima elektroda, na trikuspidnoj valvuli, ali i na zidu endokarda desnog atrijuma i desnog ventrikula. Septička plućna embolija je veoma česta komplikacija u CDRIE. Drugi mogući mehanizmi CDRIE uključuju hematogena žarišta iz udaljenih žarišta infekcije. Nekoliko faktora je povezano sa CD infekcijama, koji uključuju temperaturu unutar 24 h prije implantacije, korištenje privremenog pacemaker-a prije implantacije i rane reimplantacije. U ovoj indikaciji se preporučuje antibiotska profilaksa kao zaštita.³⁰⁴

Dijagnoza

CDRIE je jedan od najtežih oblika IE za dijagnozu. Kliničko ispoljavanje je često atipično, sa predominantnim ispoljavanjem respiratornih ili reumatoloških simptoma,³⁰⁵ kao i lokalnim znacima infekcije. Moralo bi se posumnjati na CDRIE u prisustvu neobjašnjive temperature u pacijenta sa CD-a. Temperatura je često malo povišena, posebno kod starijih pacijenata.

Kao i u drugim oblicima IE, ehokardiografija i hemokulture su kamen temeljac za dijagnozu. Ehokardiografija igra ključnu ulogu u CDRIE i korisna je za dijagnozu vegetacije provodnika i trikuspidnih valvula, kvantifikacije regurgitacije trikuspidnih valvula, veličine vegetacije i praćenja nakon ekstrakcije provodnika. Iako TEE ima superiornu senzitivnost i specifičnost od TTE,³⁰⁵⁻³⁰⁸ uz ekonomičnost, preporučljivo ju je izvoditi ako se sumnja na CDRIE. Međutim, TTE i TEE mogu biti lažno negativni u CDRIE, ali normalan ehokardiografski nalaz ne odbacuje CDRIE. Preliminarna iskustva sa intrakardijalnom ehokardiografijom su nedavno objavljena.³⁰⁹ Hemokulture su pozitivne u 77% slučajeva CDRIE.³⁰² Stafiloške su najčešći uzročnici, sa *S. aureus* kao dominantnoj u akutnoj formi PPM infekcije.³⁰⁵

Duke-ovi kriterijumi su teško primjenjivi kod ovih pacijenata zbog niže senzitivnosti. Predložene su modifikacije *Duke-ovih* kriterijuma,^{302,305} da bi se uključili lokalni znaci infekcije i plućne embolije kao glavni kriteriji.³⁰⁵

Konačno, CT pluća i scintigrafija pluća su korisni za detekciju septičkih plućnih embolija.

Liječenje (Tabela 24)

U većine bolesnika, CDRIE se mora liječiti produženom antibiotskom terapijom uz uklanjanje uređaja.^{296, 302, 310}

Antimikrobna terapija za PPM infekcije treba biti individualizirana i bazirana na hemokulturi i antibiotskoj osjetljivosti uzročnika ako je moguće. Trajanje terapije treba biti 4-6 sedmica u većini slučajeva. Pokušaji liječenja ovih pacijenata samo s antibiotikom su predloženi u slučaju negativnog TEE.³¹¹ Međutim, u slučaju definitivne dijagnoze CDRIE, za samu medicinsku terapiju se veže visoka smrtnost i rizik od recidiva.^{296, 302} Iz tog razloga, uklanjanje CD-a se preporučuje u svim slučajevima dokazane CDRIE i uklanjanje je potrebno uzeti u obzir kada se samo sumnja na CDRIE, u slučaju okultnih infekcija bez ikakvih drugih očitih izvora osim samog uređaja.³¹²

Ekstrakcija CD-a se može obaviti perkutano bez hirurške intervencije u većine pacijenata. Međutim, perkutana ekstrakcija može biti teška kada je od implantacije CD prošlo već nekoliko godina. Plućna embolija često nastaje kao rezultat otkidanja vegetacije u toku ekstrakcije, posebno u slučaju velike vegetacije.^{305, 313} Međutim, ove epizode su često asimptomatske i perkutana ekstrakcija ostaje kao preporučena metoda, čak i u slučajevima velikih vegetacija^{296, 302, 313} jer su ukupni rizici još veći pri hirurškim ekstrakcijama.³⁰⁵

Neki autori preporučuju da se operacija radi u pacijenata sa veoma velikim vegetacijama,^{302, 314} kada je perkutana ekstrakcija tehnički nemoguća ili kada je povezana s teškom IE triskupidne valvule. Kada je obavljena, operacija zahtijeva detaljan pregled pod ekstrakorporalnom cirkulacijom da se omogući potpuno uklanjanje svih stranih materija. Neophodna je ekscizija svih inficiranih lezija na razini trikuspidne valvule, desnog atrijuma, slobodnog zida desnog ventrikula i distalnog segmenta vene cave superior. Ipak, pri hirurškim intervencijama mortalitet je visok³¹⁵ najčešće kod starijih pacijenata sa pridruženim komorbiditetom.

Tabela 24 Infektivni endokarditis u pacijenata s kardiološkim uređajem (CDRIE): liječenje i prevencija

Preporuke: IE na <i>pacemaker</i> -ima i implantabilnim defibrilatorima	Klasa ^a	Razina ^b
A- PRINCIP I LIJEČENJA		
Produžena antibiotska terapija i uklonjanje uređaja se preporučuje u definitivnom CDRIE	I	B
Uklanjanje uređaja se razmatra kada se sumnja na CDRIE na bazi okultne infekcije bez očiglednih izvora infekcije	IIa	C
U pacijenata s endokarditisom na biološkim ili vještačkim valvulama i intrakardijalnom uređaju bez nalaza o infekciji uređaja treba razmotriti ekstrakciju uređaja	IIIb	C
B- NAČIN UKLANJANJA UREĐAJA		
Perkutana ekstrakcija se preporučuje u većine pacijenata sa CDRIE, čak i onih s velikim (>10 mm) vegetacijama	I	B
Hirurška ekstrakcija bi se mogla razmotriti ako je perkutana ekstrakcija nekompletna ili nemoguća ili ako postoji teški destruktivni trikuspidni IE	IIa	C
Hirurška ekstrakcija se razmatra u pacijenata s veoma velikom (>25 mm) vegetacijom	IIIb	C
C- REIMPLANTACIJA		
Nakon ekstrakcije uređaja, preporučuje se ponovna ocjena potrebe za reimplantacijom	I	B
Kada se indicira, reimplantacija bi se trebala dogoditi ako je moguće zbog uključivanja antibiotske terapije nekoliko dana ili sedmica	IIa	B
Trenutni <i>pacinig</i> se ne preporučuje	III	C
D- PROFILAKSA		
Rutinska antibiotska profilaksa se preporučuje prije implantacije uređaja	I	B

^aKlasa preporuke

^bRazina nalaza

Ne postoji jasna preporuka o optimalnom vremenu i mjesto reimplantacije, a ova odluka mora biti prilagođena svakom pojedinačnom pacijentu. Neposrednu reimplantaciju bi trebalo izbjegavati zbog rizika od novih infekcija. Privremeni *pacinig* se ne preporučuje, jer je dokazano da

predstavlja rizični faktor za naknadne infekcije CD.³⁰⁴ Ako se izvodi re-implantacija, novi transvenski sistem se obično implantira na kontralateralnoj strani. Ako je potrebna reimplantacija bez odgode, alternativa je epikardna implantacija. Kod drugih pacijenata, reimplantacija može biti odložena za nekoliko dana ili sedmica, sa smanjenim rizikom infekcije. Konačno, preispitivanje može dovesti do zaključka da je reimplantacija nepotrebna kod brojnih pacijenta.^{300, 306, 310,}

³¹⁶ Kod pacijenata sa NVE ili PVE i naizgled neinficiranim PPM, treba razmotriti ekstrakciju uređaja.³¹ Iako ne postoje velike kontrolirane studije na ovu temu, antibiotska profilaksa se obično preporučuje prije implantacije.³¹⁸

Ukratko, CDRIE je jedan od najtežih oblika IE za dijagnozu i mora se posumnjati na IE u prisustvu često atipičnih simptoma, posebno kod starijih pacijenata. Prognoza je loša, ne samo zbog čestih pojava kod starijih pacijenata sa pridruženim komorbiditetom. U većine pacijenata, CDRIE se liječi produženom antibiotskom terapijom i uklanjanjem uređaja.

Dio 3. Infektivni endokarditis na desnoj strani srca

Epidemiologija

Infektivni endokarditis desne strane srca čini 5-10% od svih slučajeva IE.^{14, 319, 320} Iako se može javiti kod pacijenata sa PPM, ICD, centralnim venskim kateterom, ili CHD, ova situacija se najčešće uočava u IVDA. Egzaktna incidencija IE u IVDA je nepoznata, ali najnoviji podaci ukazuju na veći broj hospitalizacija zbog IE pri zloupotrebi intravenskih lijekova.

³²¹ Ova bolest se javlja češće kod IVDA koji su HIV sero-pozitivni, posebno kod onih koji su na imunosupresivima.^{320, 322} Oštećenje desno-stranih valvula od ubrizgavanja čestica koje su povezane sa lošom higijenom ubrizgavanja, kontaminiranim lijekovima, i poremećajima imunog sistema su neke patofiziološke hipoteze na kojima se temelji desno-strani IE u IVDA.³²³ Dok je trikuspidna valvula uobičajeno mjesto infekcije u IVDA, takođe, može se uočiti i infekcija plućne i Eustahijeve valvule, a i lijevo-strani IE nije neuobičajen u ovoj grupi.^{324 - 326} *Staphylococcus aureus* je najčešće izolovani mikroorganizam (60-90%),³²⁷ a drugi je *Pseudomonas aeruginosa*. Gram negativni mikroorganizmi, gljivice, *enterococci*, *streptococci* i polimikrobne infekcije se rjeđe javljaju.

Dijagnoza i komplikacije

Uobičajena manifestacija IE desne strane srca je postojana temperatura, bakterijemija i višestruke septičke plućne embolije, koje se mogu manifestirati bolom u grudima, kašljanjem ili hemoptizijama. Kada se javljaju sistemske embolije, potrebno je razmotriti da li postoje paradoksalne embolije ili povezani IE lijeve strane srca. Plućne septičke embolije mogu se zakomplicirati plućnim infarktom, apscesima, pneumotoraksom i septičkim pleuritisom.^{327, 328} Desna srčana insuficijencija je rijetka, ali može biti uzrokovana porastom plućnih pritisa ili teškom regurgitacijom desno-stranih valvula ili opstrukcijom istih.

TTE obično omogućava procjenu triskupidnog ušća, zbog lokacije ovih valvula i uobičajeno velikih vegetacija.³²⁹⁻³³¹ Međutim, TEE je osjetljivija na otkrivanje vegetacija na valvulama plućne arterije³³² i apscesa (posebno onih u blizini membranoznog dijela septuma), kao i IE na lijevostranim šupljinama.

Prognoza i liječenje

Prognoza NVE desne strane srca je relativno dobra, uz stopu hospitalnog mortaliteta <10%.³³³⁻³³⁵ Dužina vegetacije >20 mm i gljivična etiologija bili su glavni faktor mortaliteta u nedavno provedenom velikom retrospektivnom ispitivanju IE desne strane srca u IVDA.³³⁵ Kod HIV inficiranih pacijenata, CD4 vrijednost <200 ćelija/μL ima visoku prognostičku vrijednost.^{320, 322}

1. Antimikrobna terapija

Na prijemu, izbor inicijalne empirijske antimikrobne terapije zavisi na koji mikroorganizam posumnjamo, tipa droge i razređivača koji koristi ovisnik, kao i lokalizacije IE.^{333, 334} U NVE desne strane srca, uvijek sumnjamo na *S. aureus* kao uzročnika, posebno u IVDA ili u infekciji venskog katetera. Liječenje će obuhvatiti bilo peniciline rezistentne na penicilazu ili vankomicin, u zavisnosti od lokalne rasprostranjenosti MRSA.^{336, 337}

Ako je pacijent ovisnik o pentacozinu, trebao bi mu se dodati antipseudomonasni antibiotik.³³⁸ Ako IVDA koristi smeđi heroin rastvoren u soku od limuna, treba uzeti u obzir *Candida spp.* (ne *C. albicans*) i uključiti antigljivično liječenje.³³⁹ Više konvencionalno, u IVDA sa prirodnim valvularnim lezijama i/ili IE lijeve strane srca, antibiotska terapija bi trebalo obuhvatiti i terapiju protiv *streptococcusa* i *enterococcusa*.^{333, 334} Kada su izolirani mikroorganizmi, terapija se mora prilagoditi prema njima i njihovoj osjetljivosti.

U IVDA, standardna terapija za IE uslijed MSSA neprikladna je informacija da je liječenje penicilinom rezistentnim na pencilinazu bolje od liječenja antibioticima koje sadrži glikopeptide.^{340,341}

Takođe, postoje sigurni podaci koji pokazuju da 2 sedmice liječenja mogu biti dovoljne.^{341 - 343} i da dodatak aminoglikozida može biti nepotreban.³⁴¹

Dvije sedmice liječenja sa oksacilinom (ili kloksacilinom) sa ili bez gentamicina je moguće ako su ispunjeni sljedeći kriteriji:

- Meticilin-osjetljivi *S. Aureus*,
- Dobar odgovor na liječenje,
- Odsustvo lokalizacija sa metastatskim infekcijama ili empijama,
- Odsustvo kardijalnih i ekstrakardijalnih komplikacija,
- Odsustvo zahvatanja vještačkih valvula ili infekcije lijevostranih valvula,
- Veličina vegetacije <20 mm,
- Odsustvo ozbiljne imunosupresije (<200 CD4 ćelija/mm³) sa ili bez AIDS-a.

Zbog ograničene baktericidne aktivnosti, loše penetracije u vegetacije i korištenja droga u IVDA, glikopeptidi se ne bi trebali koristiti u 2-sedmičnom liječenju.

Standardno liječenje u trajanju od 4 do 6 sedmica mora se koristiti u sljedećim situacijama:

- (a) spori klinički ili mikrobiološki odgovor (>96 h) na antibiotsku terapiju;^{343, 344}
- (b) IE desne strane srca zakompliciran desnom srčanom insuficijencijom, vegetacijama >20 mm, akutnom respiratornom insuficijencijom, septička metastatska žarišta izvan pluća (uključujući empijem), ili ekstrakardijalne komplikacije, npr. akutna bubrežna insuficijencija;^{344, 345}
- (c) antibiotska terapija, osim penicilina rezistentnih na penicilazu;^{342, 343, 346, 347}
- (d) IVDA sa teškom imunosupresijom (CD4 iznos < 200 ćelija/μL) sa ili bez AIDS-a,^{348, 349}
- (e) u vezi sa IE lijeve strane srca.

IE desne strane srca uzrokovan sa *S. aureus* u IVDA takođe može biti uspješno liječen sa oralnim ciprofloksacinom (750 mg b.i.d.), plus rifampicinom (300 mg b.i.d.) pod uvjetom da je soj u potpunosti osjetljiv na lijek i da se pacijent pažljivo nadgleda da li se pridržava terapijskih mjera.³⁵⁰ Za druge mikroorganizme osim MSSA, terapija u IVDA se ne razlikuje od one za neovisnike.^{344, 351}

2. Operacija

Hirurško liječenje treba se generalno izbjegavati u IE sa biološkim valvulama desne strane srca, ali ga treba uzeti u obzir u sljedećim situacijama (Tabela 25):

- (a) Ako desno-strana srčana insuficijencija ima trikuspidnu regurgitaciju umjereno do tešku sa slabim odgovorom na diuretsku terapiju;
- (b) Ako je IE izazvan mikroorganizmima koje je teško iskorijeniti (npr. postojeane gljivice), ili bakterijemija najmanje 7 dana (npr. *S. aureus*, *P. aeruginosa*), uprkos adekvatnoj antimikrobnoj terapiji;³⁵²
- (c) Trikuspidne valvularne vegetacije >20 mm koje ostaju nakon ponovljene plućne embolije sa ili bez propratne desno-strane srčane insuficijencije.^{335, 345}

Indikacije za operaciju i peri-operativni pristup u IVDA su isti kao i za neovisnike, ali bi trebali biti još konzervativniji pošto IVDA imaju mnogo veću učestalost ponovnog pojavljivanja IE,^{352, 353} obično zbog dalje zloupotrebe droge. Iako pune implikacije HIV infekcije u medicinskoj i hirurškoj terapiji IE u IVDA još nisu potpuno poznate, nije dovoljno 2 sedmice liječenja antimikrobnom terapijom. Operacija srca u HIV-inficiranih IVDA sa IE ne pogoršava prognozu ni IE niti HIV-a.^{354, 355}

Trenutne strategije za operaciju IE trikuspide valvule trebale bi biti zasnovane na tri principa: (1) čišćenje inficiranog područja ili 'vegetatomija'; (2) rekonstrukcija valvule kad god je to moguće, izbjegavajući vještačke materijale;³⁵⁶ i (3) ako je zamjena valvule neizbježna, ekscizija trikuspidne valvule koja se zamjenjuje vještačkom valvulom. Zagovara se valvulotomija bez vještačke zamjene, ali može biti praćena sa teškim postoperativnom desno-stranom srčanom insuficijencijom, posebno u pacijenata sa povišenim pritiskom u plućnoj arteriji, na primjer, poslije višestrukih plućnih embolija. Može se primjenjivati u ekstremnim slučajevima, ali valvula se treba naknadno ugraditi kada se infekcija zaliječi.³⁵⁸ Mitralni homografti se mogu koristiti za regulaciju upornog endokarditisa trikuspidnih valvula.^{359, 360} Zamjenu plućne valvule najbolje je izbjegavati, ali ako je potrebno, poželjno je korištenje plućnog homografta (ili, ako je nedostupan, onda ksenograft valvule).

Ukratko, IE desne strane srca se najčešće uočava u IVDA i CHD. Dijagnostičke karakteristike uključuju respiratorne simptoma i temperaturu. TTE je od ogromnog značaja kod ovih pacijenata. Uprkos relativno niskoj kliničkoj smrtnosti, IE desne strane srca ima visok rizik od ponovnog pojavljivanja u IVDA, preporučuje se konzervativni pristup u odnosu na operaciju ovoj grupi.

Tabela 25 Indikacije za operativno liječenje infektivnog endokarditisa desne strane srca

Preporuke: infektivni endokarditis desne strane srca	Klasa^a	Razina^b
Operativno liječenje bi se trebalo uzeti u obzir u sljedećim scenarijima: <ul style="list-style-type: none"> • Mikroorganizmi koji se teško iskorjenjuju (npr. postojane gljivice) ili bakterijemija > 7dana (npr. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) bez obzira antimikrobnu terapiju ili • Postojane vegetacije trikuspidne valvule >20 mm nakon ponovljene plućne embolije sa ili bez istovremene desno-strane srčane isuficijencije ili • Desno-strana srčana insuficijencija ima trikuspidnu regurgitaciju umjerno do tešku sa slabim odgovorom na diuretsku terapiju 	IIa	C

^aKlasa preporuke

^bRazina nalaza

Dio 4. Infektivni endokarditis kod urođenih srčanih mana

Populacija djece i odraslih osoba sa CHD se širi, i ovo je glavni supstrat za IE kod mladih pacijenata. Međutim, naše znanje o IE u ovoj grupi je ograničeno jer postoji svega nekoliko sistematskih studija koje su često retrospektivne, a izvještajna pristranost u studijama iz visoko specijaliziranih centara sputava univerzalnu primjenu.

Prijavljena incidenca IE u CHD je 15-140 puta veća nego u opštoj populaciji (najviši procenat je dobijen iz visoko specijaliziranih centara).^{361,362} Prijavljena proporcija CHD-a kod pacijenata sa IE varira, vjerovatno zbog pristranosti izvještaja, između 2 i 18%,^{363 - 365} u skladu sa konzistentnom ali malom dominacijom kod muškaraca.^{58, 362, 366}

Neke jednostavne lezije, kao što su atrijalni septalni defekt tipa sekundum i bolesti plućne valvule, nose nizak rizik od IE. Međutim, CHD često se sastoji od više srčanih lezija, koje povećavaju ukupni rizik od IE. Na primjer, učestalost IE je znatno viši kod pacijenata sa ventrikularnim septalnim defektom kada je prisutna aortalna regurgitacija.³⁶⁷

Distribucija mikroorganizama koji uzrokuju IE se ne razlikuje od uzoraka pronađenih u stečenim bolesti srca, najčešće su *streptococcus* i *staphilococcus*.^{58, 362, 366}

Glavni simptomi, komplikacije i osnova za dijagnozu se ne razlikuju od uobičajenog IE. Međutim, IE desne strane srca je češći u CHD u odnosu na stečena srčana oboljenja. Superiornost TEE u odnosu na TTE nije sistematski analizirana. Međutim, složena anatomija i prisustvo vještačkih materijala može smanjiti stopu detekcije vegetacija i drugih karakteristika IE, tako da se favorizuje dodatni pregled sa TEE, naročito u grupi odraslih.³⁶² Međutim, negativan nalaz ne isključuje dijagnozu.

Liječenje IE u CHD slijedi opšte principe. Operacija srca se preporučuje kada medicinska terapija ne uspije, kada nastanu ozbiljne hemodinamske komplikacije i kada postoji visok rizik od septičke embolije.

IE u CHD ima mortalitet u iznosu 4-10%.^{58,62,362,366} Bolja prognoza u odnosu na stečene bolesti srca može se odnositi na većinu pacijenata IE desne strane srca.

Primarna prevencija je obavezna.³⁶⁸ Važnost dobre oralne, zubne i kožne higijene je već naglašena, a antibiotska profilaksa se indicira u visokorizičnim grupama kao što je definirano u Poglavlju E. Međutim, postoji i edukacijski problemi, svijest o opasnosti od IE i potreba za preventivnim mjerama nije dovoljno raširena u populaciji sa CHD.³⁶⁹ Kozmetički *piercing*, koji uključuje jezik i sluznicu, treba izbjegavati u ovoj grupi.

Hirurška popravka CHD često smanjuje rizik od IE, pod uvjetom da ne postoje zaostale lezije.^{364, 370} Ipak, u slučajevima kada se implantiraju vještačke valvule, procedura može da poveća ukupni rizik od IE. Ne postoje naučni podaci koji opravdavaju operaciju srca ili perkutanu intervenciju (npr. zatvaranje ductus arteriosus perzistens) sa jedinim ciljem eliminacije rizika od IE.³⁷¹ Srčana rekonstrukcija kao sekundarna preventivna mjera za smanjivanje rizika od ponovljenog IE je opisana, ali nije sistematski analizirana.

Ukratko, IE u CHD je rijedak i češće je na desnoj strani srca. Složena anatomija čini ehokardiografsku procjenu teškom. Prognoza je bolja nego u drugih oblika IE, sa stopom mortaliteta <10%. Preventivne mjere i edukacija pacijenata je od posebnog značaja u ovoj populaciji.

Dio 5. Infektivni endokarditis kod starijih

IE u starijih (>70 godina) je sve češći i povezan je sa specifičnim karakteristikama.³⁷² Relativna incidenca IE-a koja utiče na starije iznosi 26% u Euro Heart Survey studiji,³⁷³ 33% pacijenata je bilo starije od 67 godina u French registry studiji.⁸⁰ U francuskim istraživanjima, incidencija IE između 1991 i 1999 u pacijenata >50 godina sa vrhom od 145 slučajeva na milion stanovnika između 70 i 80 godina starosti.¹⁴

Prethodni izvještaji su pokazali, mada ne konzistentno, da je IE u starijoj dobi povezan sa lošom prognozom i sa visokom stopom komplikacija.^{166,}

^{372, 374, 37} Ozbiljnije kliničko liječenje se odnosi na skrivene inicijalne simptome i zakašnjelu dijagnozu kod starijih ljudi kao i veću učestalost agresivnijih uzročnika u ovoj populaciji.^{166, 374, 375}

Gastrointestinalni izvor infekcije se uobičajeno opisuje u starijih pacijenata. Grupa D streptococusa (*S. bovis*) su sve češći uzrok IE, posebno u starijih,^{208, 376} a povezani su sa bolestima kolona, multiplim zahvatanjem valvula, i visokim rizikom od embolije.²⁰⁸ Enterokokni IE se češće uočava u starijih pacijenata.³⁷⁷

Temperatura se javlja sa manjom učestalošću³⁷⁴, a anemija je češća u starijih pacijenata, vjerovatno u vezi sa visokim udjelom *S. bovis* IE, u kojem su lezije kolona česte i mogu dovesti do okultnih krvarenja.²⁰⁸ U nekim objavljenim studijama uočeno je da su vegetacije manje u starijih³⁷⁵ i da nose manji rizik od embolije.³⁷² Negativne hemokulture su zabilježene u 16.7% starijih pacijenata sa IE.⁶⁹

Konačno, starije godine se povezuju sa lošim prognozama u većini nedavno objavljenih studija.^{166, 372, 374, 375} Manji broj starijih pacijanata se liječi operacijom, vjerovatno zbog većeg operativnog rizika koji nose godine i čest komorbiditet.³⁷⁸ Međutim, hirurško liječenje se smatra razumnom opcijom u starijih, uz iste indikacije kao i kod mlađih pacijenata.³⁷⁹

Dio 6. Infektivni endokarditis tokom trudnoće

Izazov za ljekara tokom trudnoće pacijentica oboljelih od srčane bolesti je promijenjena kardiovaskularna fiziologija koja može simulirati bolesti srca i može promijeniti kliničku sliku.^{380, 381}

Incidencija IE tokom trudnoće je primijećena u 0,006% slučajeva.³⁸² Dakle, IE u trudnoći je veoma rijedak i predstavlja bilo komplikaciju već postojeće lezije srca ili je rezultat intravenske narkomanije. Mortalitet majki dostiže 33%, pri čemu je najviše smrti povezano sa srčanom insuficijencijom ili pojavom embolija, dok fetalni mortalitet iznosi 29%.³⁸² Pažnju treba posvetiti svakoj trudnici sa neobjašnjivom temperaturom i srčanim šumom. Automatski, otkrivanje IE i odgovarajuće liječenje je važno u smanjenju rizika mortaliteta majki i fetusa.³⁸²

M. Literatura

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. Lancet 2004; 363:139–149.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. Heart 2006; 92:124–130.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J,

- Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:267–276.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 615–616.
 5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008; 189:301–302.
 6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736–1754.
 7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–e434.
 8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, O’Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;118:887–896.
 9. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–718.
 10. Gould FK, Elliott TS, Foweraker 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, Flu¨ckiger U, Franzen D, Gohlke-Ba¨rwolf C, Gattringer R,

- Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Ku^hhl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mu^ggge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, 7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe derinfektio^sen 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. Hogevik 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 co-morbid 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-Pro 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, Eykyn 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 bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33:401–407.

43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 317–325.
44. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:225–232.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:9–19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003; 47:665–679.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Lepout C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e102–e107.
48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:191–199.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17:188–194.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117:3118–3125.
51. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16:1968–1974.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339:135–139.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:665–670.
55. Lalani T Jr., Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:365–368.

56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:406–409.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:39–43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19:166–173.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005; 47:392–396.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004; 6:165–170.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:123–126.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:114–118.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5:300–306.
64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1287–1297.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1621–1626.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007; 203:E1; discussion 38–39.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879–885.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvenet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112:69–75.
69. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007; 53:245–249.

70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:319–337, ix.
71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003; 89:273–275.
72. Petti CA Jr., Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21:219–233, vii.
73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90:614–617.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007; 154:923–928.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90:1020–1024.
76. Chirillo F, Pedrocchi A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Stritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005; 91:329–333.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhhi 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, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5238–5242.
79. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravnaud 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. Breittkopf 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. Rovey 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, Lepout 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, Tattevin 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.
110. 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.

111. Elliott TS, Foweraker 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.
112. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogeveik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:929–946.
113. 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.
114. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406–1410.
115. 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.
116. 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.
117. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocardalo JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989; 159:938–944.
118. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:507–521.
119. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:449–452.
120. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:333–336.
121. 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.
122. 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.

123. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006; 105:234–239.
124. 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.
125. 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.
126. Friedland IR Jr., McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377–382.
127. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin 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.
128. 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.
129. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9:908–916.
130. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007; 334:235–239.
131. 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.
132. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999; 82:e1.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653–665.
141. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007; 120:S28–S33.
142. 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.
143. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:479–489.
144. 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.
145. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville AF, Le Mabecque V, Kergeris 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.
146. 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.

147. 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.
148. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34:159–166.
149. 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.
150. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997; 48:25–33.
151. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:98–118.
152. Morpeth S Jr., Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira 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.
153. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:162–173.
154. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:177–207.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.

160. 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.
161. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3:319–327.
162. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:330–334.
163. 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.
164. 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.
165. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90:618–620.
166. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli 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.
167. 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.
168. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22:77–83.
169. 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.
170. 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.
171. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999; 84:110–113, A119.
172. 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.
173. 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.
 174. 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.
 175. 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.
 176. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo 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.
 177. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung 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.
 178. 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.
 179. 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.
 180. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Lušcher TF, Serruys PWeds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p671–684.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002; 167:19–24.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Bashore TM Jr., Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31:274–352.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective

- endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1636–1643.
194. Remadi JP, Habib G, Nadji 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.
 195. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28:1155–1161.
 196. 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.
 197. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Talierno CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114:635–640.
 198. 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.
 199. 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.
 200. 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.
 201. 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.
 202. 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.
 203. 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.
 204. 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.

205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:947; author reply 948.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
 220. 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.
 221. 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.
 222. 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.
 223. 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.
 224. 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.
 225. 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.
 226. 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.
 227. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1935–1942.
 228. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:3–7.

229. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda 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.
230. 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.
231. 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.
232. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:36–39.
233. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisy 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.
234. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:100–105.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouriet F, Tafanelli 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318–1330.
255. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:742–748.

256. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:745–748.
257. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57:329–343.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrua 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.

269. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984; 153:643–645.
270. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:262–266.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407–416.
281. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50:274–281.
282. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85:590–593.

283. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1151–1158.
284. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Coviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91:954–959.
285. 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.
286. 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.
287. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:713–719.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.

295. 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.
296. 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.
297. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:674–679.
298. 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.
299. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167:669–675.
300. 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.
301. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1851–1859.
302. Klug D, Wallet 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.
303. Sohail MR, Uslan 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
 308. 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.
 309. 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.
 310. 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.
 311. 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.
 312. 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.
 313. 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.
 314. 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.
 315. 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.
 316. 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.
 317. 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.

318. 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.
319. 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.
320. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:374–379.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89:577–581.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:170–177.
330. 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.
331. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in rightsided endocarditis. *Echocardiography* 1995; 12:669–672.
332. 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.

333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005; 150:1099–1106.
337. 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.
338. 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.
339. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985; 151:209–216.
340. 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.
341. 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.
342. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:969–974.
343. 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.
344. 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.
345. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis—recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S27–S33.

346. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117:560–566.
347. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1227–1231.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S34–S46.
354. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JEeds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p2696–2709.
355. 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.
356. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1104–1107; discussion 1107–1108.
357. 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.
358. 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.

359. 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.
360. Miyagishima 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:2–6.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
 371. 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.
 372. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997; 18:503–506.
 373. 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.
 374. Jung 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.
 375. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83:626–634.
 376. 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.
 377. 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.
 378. 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.
 379. 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, Tattevin 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.
 380. 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.
381. 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.
 382. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003; 96:1156–1157.
 383. 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.
 384. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemercier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med* 2003; 163:226–230.
 385. 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.
 386. 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 phagosomal acidification. *Infect Immun* 2002; 70:1501–1506.
 387. Boulou A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:747–752.