



## Препоръки на ESC 2015 за поведение при инфекциозен ендокардит

Работна група по инфекциозен ендокардит на Европейското дружество по кардиология (ESC)

Одобрени от: Европейска асоциация за кардио-торакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS), Европейска асоциация по нуклеарна медицина (European Association of Nuclear Medicine, EANM)

Автори/Членове на Работната група: Gilbert Habib\* (Председател) (Франция), Patrizio Lancellotti\* (Председател) (Белгия), Manuel J. Antunes (Португалия), Maria Grazia Bongioni (Италия), Jean-Paul Casalta (Франция), Francesco Del Zotti (Италия), Raluca Dulgheru (Белгия), Gebrine El Khoury (Белгия), Paola Anna Erba<sup>a</sup> (Италия), Bernard Jung (Франция), Jose M. Miro<sup>b</sup> (Испания), Barbara J. Mulder (Холандия), Edyta Plonska-Gosciniak (Полша), Susanna Price (Обединено кралство), Jolien Roos-Hesselink (Холандия), Ulrika Snygg-Martin (Швеция), Franck Thuny (Франция), Pilar Tornos Mas (Испания), Isidre Vilacosta (Испания) и Jose Luis Zamorano (Испания).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Рецензенти: Çetin Erol (CPG координатор) (Турция), Petros Nihoyannopoulos (CPG координатор) (Обединено кралство), Victor Abovans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), George Athanassopoulos (Гърция), Saide Aytakin (Турция), Werner Benzer (Австрия), Néctor Bueno (Испания), Lidewij Broekhuizen (Холандия), Scipione Carerj (Италия), Bernard Cosyns (Белгия), Julie De Backer (Белгия), Michele De Bonis (Италия), Konstantinos Dimitroulos (Обединено кралство), Erwan Donal (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Frank Arnold Flachskampf (Швеция), Roger Hall (Обединено кралство), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Bruno Hoehn<sup>b</sup> (Франция), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Mitja Lainscak (Словения), Adelino F. Leite-Moreira (Португалия), Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Carlos A. Mestres<sup>c</sup> (Испания/Обединени арабски емирства), Massimo F. Piepoli (Италия), Prakash P. Punjabi (Обединено кралство), Claudio Rapezzi (Италия), Raphael Rosenhek (Австрия), Kaat Siebens (Белгия), Juan Tamargo (Испания) и David M. Walker (Обединено кралство).

\* Автори за кореспонденция: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, C.H.U. De La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33 4 91 38 75 88, Fax: +33 4 91 38 47 64, Email: gilbert.habib2@gmail.com

Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium – GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo (RA), Italy, Tel: +3243667196, Fax: +3243667194, Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:

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

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

**Работни групи:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) се публикува само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на ESC не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи чрез изпращане на писмена молба до издателя на European Heart Journal, Oxford University Press, и на страната упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между Препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери всички официални правила и препоръки или указания на компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни съответстващи на етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2015. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в Приложението.

Редактор: доц. Елена Кинова – Клиника по кардиология – УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, МУ София; член на УС на ДКБ, секретар на работната група по ехокардиография, ESC, EACVI.

Декларациите за интерес на авторите и рецензентите участващи в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

<sup>a</sup> Представител на European Association of Nuclear Medicine (EANM);

<sup>b</sup> Представител на European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID);

<sup>c</sup> Представител на European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

Публикувано онлайн преди отпечатването на 29 август 2015

**Ключови думи** Ендокардит • Образна диагностика на сърцето • Клапна болест • Ехокардиография • Прогноза • Препоръки • Инфекция • Нуклеарна образна диагностика • Сърдечна хирургия • Сърдечен дивайс • Клапни протези • Вродена сърдечна болест • Бременност • Профилактика • Превенция

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	3	6. Прогностична оценка при приемането.....	17
1. Предисловие.....	4	7. Антимикробна терапия: принципи и методи.....	18
2. Мотивировка/обхват на проблема .....	5	7.1. Общи принципи.....	18
3. Превенция.....	5	7.2. Пеницилин-чувствителни орални стрептококи и група <i>Streptococcus bovis</i> .....	19
3.1. Обосновка.....	5	7.3. Пеницилин-резистентни орални стрептококи и <i>Streptococcus bovis</i> .....	19
3.2. Рисква популация .....	6	7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , бета-хемолитични стрептококи (група А, В, С и G) .....	19
3.3. Рискови ситуации и процедури.....	7	7.5. <i>Granulicatella</i> и <i>Abiotrophia</i> (наричани преди нутритивно вариантни стрептококи) .....	21
3.1.1. Дентални процедури.....	7	7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативни стафилококи .....	21
3.1.2. Други рискови процедури .....	8	7.7. Метицилин-резистентни и ванкомицин-резистентни стафилококи.....	21
3.4. Профилактика при дентални процедури.....	8	7.8. Ентерококи.....	21
3.5. Профилактика при недентални процедури .....	8	7.9. Грам-негативни бактерии.....	24
3.5.1. Процедури върху респираторния тракт.....	8	7.9.1. Видове близки до НАСЕК.....	24
3.5.2. Гастро-интестинални или уро-генитални процедури.....	8	7.9.2. Не-НАСЕК видове .....	24
3.5.3. Дерматологични или мускулно-скелетни процедури.....	8	7.10. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури .....	24
3.5.4. Боди-пиърсинг и татуиране .....	8	7.11. Фунги .....	25
3.5.5. Сърдечни или съдови интервенции.....	8	7.12. Емпирична терапия.....	25
3.5.6. Инфекциозен ендокардит свързан със здравни грижи .....	9	7.13. Извънболнична парентерална антибиотична терапия на инфекциозен ендокардит.....	26
4. „Ендокардитен тим“ .....	9	8. Главни усложнения и поведение при инфекциозен ендокардит на левостранните клапи .....	26
5. Диагноза.....	10	8.1. Сърдечна недостатъчност .....	26
5.1. Клинични признаци .....	10	8.1.1. Сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит.....	26
5.2. Лабораторни данни.....	11	8.1.2. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия при инфекциозен ендокардит с прояви на сърдечна недостатъчност.....	27
5.3. Образни методики .....	11	8.2. Неконтролирана инфекция .....	28
5.3.1. Ехокардиография .....	11	8.2.1. Персистираща инфекция .....	28
5.3.2. Многосрезова компютърна томография.....	13	8.2.2. Перивалвуларно разпространение на инфекциозния ендокардит.....	28
5.3.3. Ядрено-магнитен резонанс.....	13	8.2.3. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия при инфекциозен ендокардит с неконтролирана инфекция.....	28
5.3.4. Нуклеарна образна диагностика .....	14		
5.4. Микробиологична диагноза .....	14		
5.4.1. Инфекциозен ендокардит с позитивни хемокултури.....	14		
5.4.2. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури.....	15		
5.4.3. Хистологична диагноза на инфекциозния ендокардит .....	16		
5.4.4. Алгоритми за микробиологична диагностика при suspectен ИЕ.....	16		
5.5. Диагностични критерии .....	16		

8.2.3.1. Персистираща инфекция.....	28
8.2.3.2. Признаци на локално неконтролирана инфекция.....	28
8.2.3.3. Инфекция с микроорганизми, при които има малка вероятност за постигане на контрол с антимиотропна терапия.....	28
<b>8.3. Превенция на системен емболизъм.....</b>	<b>29</b>
8.3.1. Емболизъм при инфекциозен ендокардит.....	29
8.3.2. Предсказване на риска от емболизъм.....	29
8.3.3. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия с цел превенция на емболизъм при инфекциозен ендокардит.....	29
<b>9. Други усложнения на инфекциозния ендокардит.....</b>	<b>30</b>
9.1. Неврологични усложнения.....	30
9.2. Инфекциозни аневризми.....	31
9.3. Далачни усложнения.....	31
9.4. Миокардит и перикардит.....	32
9.5. Ритъмни и проводни нарушения.....	32
9.6. Мускуло-скелетни прояви.....	32
9.7. Остра бъбречна недостатъчност.....	32
<b>10. Хирургична терапия: принципи и методи.....</b>	<b>33</b>
10.1. Оценка на оперативния риск.....	33
10.2. Предоперативно и периперативно поведение.....	33
10.2.1. Коронарна ангиография.....	33
10.2.2. Извънсърдечна инфекция.....	33
10.2.3. Интраоперативна ехокардиография.....	33
10.3. Хирургичен подход и техники.....	33
10.4. Следоперативни усложнения.....	34
<b>11. Клиничен изход след изписването: наблюдение и дългосрочна прогноза.....</b>	<b>34</b>
11.1. Рецидиви: реактивиране и реинфекция.....	34
11.2. Краткосрочно наблюдение.....	35
11.3. Дългосрочна прогноза.....	35
<b>12. Поведение при специфични ситуации.....</b>	<b>35</b>
12.1. Клапно-протезен ендокардит.....	35
12.1.1. Определение и патофизиология.....	36
12.1.2. Диагноза.....	36
12.1.3. Прогноза и лечение.....	36
12.2. Инфекциозен ендокардит, засягащ сърдечни имплантируеми електронни дивайси.....	37
12.2.1. Въведение.....	37
12.2.2. Определение за инфекция на сърдечен дивайс.....	37
12.2.3. Патофизиология.....	37
12.2.4. Рискови фактори.....	37
12.2.5. Микробиология.....	37
12.2.6. Диагноза.....	37
12.2.7. Лечение.....	38
12.2.8. Антимикробна терапия.....	38
12.2.9. Пълно отстраняване на устройството (екстракция на дивайса и електродите).....	38
12.2.10. Реимплантация.....	38
12.2.11. Профилактика.....	39
12.3. Инфекциозен ендокардит в звено за интензивни грижи.....	40
12.3.1. Организми.....	40
12.3.2. Диагноза.....	40
12.3.3. Поведение.....	40
12.4. Десностранен инфекциозен ендокардит.....	40
12.4.1. Диагноза и усложнения.....	40
12.4.2. Прогноза и лечение.....	41
12.4.2.1. Антимикробна терапия.....	41
12.4.2.2. Хирургия.....	41
12.5. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни болести.....	42
12.6. Инфекциозен ендокардит по време на бременност.....	42

12.7. Антитромбозна терапия при инфекциозен ендокардит.....	43
12.8. Небактериален тромбенокардит и ендокардит, свързан с карциноми.....	43
12.8.1. Небактериален тромбенокардит.....	43
12.8.2. Инфекциозен ендокардит, свързан с карцином.....	44
<b>13. Изводи от препоръките „какво да правим“ и „какво да не правим“.....</b>	<b>44</b>
<b>14. Приложение.....</b>	<b>46</b>
<b>15. Библиография.....</b>	<b>47</b>

## Съкращения и акроними

3D	three-dimensional
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
b.i.d.	bis in die (twice daily)
BCNIE	blood culture-negative infective endocarditis
CDRIE	cardiac device-related infective endocarditis
CHD	congenital heart disease
CIED	cardiac implantable electronic device
CoNS	coagulase-negative staphylococci
CPG	Committee for Practice Guidelines
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
E.	Enterococcus
ESC	European Society of Cardiology
ESR	erythrocyte sedimentation rate
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDG	fluorodeoxyglucose
HF	heart failure
HIV	human immunodeficiency virus
HLAR	high-level aminoglycoside resistance
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenous
ICE	International Collaboration on Endocarditis
ICU	intensive care unit
ID	infectious disease
IE	infective endocarditis
Ig	immunoglobulin
IVDA	intravenous drug abuser
MIC	minimum inhibitory concentration
MR	magnetic resonance
MRI	magnetic resonance imaging
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus
MSCT	multislice computed tomography
MSSA	methicillin-susceptible Staphylococcus aureus
NBTE	non-bacterial thrombotic endocarditis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVE	native valve endocarditis
OPAT	outpatient parenteral antibiotic therapy
PBP	penicillin binding protein
PCR	polymerase chain reaction
PET	positron emission tomography
PVE	prosthetic valve endocarditis
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPECT	single-photon emission computed tomography
TOE	transoesophageal echocardiography
TTE	transthoracic echocardiography
WBC	white blood cell

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема. Целта е да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза от използването на специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките трябва да подпомогнат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика, но окончателните решения относно конкретния пациент трябва да се вземат от лекувания(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и евентуалния придружител.

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и други дружества и организации публикуваха голям брой указания. Поради значението им за клиничната практика, при разработката на указания бяха установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на указания на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадената тема и се осъвременяват редовно.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC, така че да представляват специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за поведението (включително диагностиката, лечението, превенцията и рехабилитацията) при дадено заболяване в съответствие с политиката на Комитета за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношение-

то риск-полза. При наличие на данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта на препоръките за специфични терапевтични подходи са измерени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в *таблицы 1 и 2*.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички реални и възможни източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един общ файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени, касаещи декларациите за интерес, които възникват по време на периода на написване на документа, трябва да бъдат съобщени в ESC и да бъдат актуализирани. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически указания (CPG) на ESC упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвяни от работни групи, експертни групи или консенсусни групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответни повторни преразглеждания, те се одобряват от всички експерти участващи в Работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Той е бил изработен след внимателно проучване на научните и медицински знания и доказателствата, съществуващи по същото време.

При разработката на препоръките на ESC целта е била, както включване на най-новите научни изследвания, така и създаване на образователни инструменти и програми за приложение на препоръките. За внедряване на препоръките се изготвят сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи презентации, брошури с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти, електронни версии за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дружества, влизащи в ESC се насърчават да одобрят, преведат и внедрят препоръките на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да се повлияе благоприятно при задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, за да се удостовери, че обичайната ежедневна практика следва указанията в препоръките, за да бъде затворен цикълът клинично изпитване – изработване на писмени препоръки – разпространяване – приложение на тези препоръки в клиничната практика.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

## 2. Мотивировка/обхват на проблема

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) е смъртоносно заболяване.<sup>1,2</sup> Въпреки прогреса в лечението му, ИЕ остава свързан с висока смъртност и тежки усложнения. Доскоро препо-

ръките при ИЕ бяха основани главно на експертно мнение, поради ниската честота на заболяването, липсата на рандомизирани изпитвания и ограничения брой мета-анализи.<sup>3-7</sup>

Препоръките на ESC за превенция, диагностика и лечение на ИЕ от 2009 година<sup>8</sup> въведоха няколко иновативни концепции, включително ограничаване на антибиотичната профилактика до пациенти с най-висок риск, фокусиране върху ИЕ, свързан със здравни грижи и определяне на оптималното време за хирургия. Няколко причини обаче оправдават решението на ESC да бъдат актуализирани предишните препоръки: публикуването на нови големи серии с ИЕ, включително първото рандомизирано проучване относно хирургичната терапия;<sup>9</sup> значително подобрене на образните методи,<sup>10</sup> особено в областта на нуклеарната образна диагностика и противоречията между предишните указания.<sup>5-8</sup> Допълнително, напоследък беше подчертана нуждата от колаборативен подход с участието на доболнични лекари, кардиолози, хирурзи, микробиолози, специалисти по инфекциозни болести (ID [infectious disease]), а често и други специалисти – с други думи „ендокардитен тим“<sup>11,12</sup> – и ще бъде развита в тези нови препоръки.

Главната цел на настоящата работна група е да осигури ясни и прости указания, помагачи на здравните специалисти при вземането на клинични решения. Тези указания са плод на експертен консенсус след пълен преглед на наличната литература. Използвана е доказаната система за оценка, използваща класификациите за сила на препоръките и нивата на доказателственост.

## 3. Превенция

### 3.1. Обосновка

Принципите на антибиотичната профилактика при ИЕ бяха разработени на базата на обсервационни проучвания и животински модели и целяха предотвратяване на прикрепването на бактерии върху ендокарда след транзиторни бактериемии, в резултат на инвазивни процедури. Тази концепция доведе до препоръки за антибиотична профилактика при голям брой пациенти с предразполагащи сърдечни състояния, подложени на широк кръг процедури.<sup>13</sup>

Ограничаването на показанията за антибиотична профилактика започна през 2002 г., вследствие на промените в патофизиологичните схващания и направените анализи риск-полза, както следва:<sup>14</sup>

- Лекостепенни, но повтарящи се бактериемии настъпват по-често по време на рутинни ежедневни дейности, като използване на почистване на зъбите с четка и конец или дъвчене, а даже и още по-често при пациенти с лошо дентално здраве.<sup>15</sup> Значението на лекостепенната бактериемия беше демонстрирана при животински модел.<sup>16</sup> Следователно, рискът от ИЕ е вероятно свързан по-скоро с кумулативната нискостепенна бактериемия в ежедневния живот, отколкото със спорадичната високостепенна бактериемия след дентални процедури.
- Повечето проучвания с контролна група не съобщават за връзка между инвазивните дентални процедури и настъпването на ИЕ.<sup>17-19</sup>
- Изчисленият риск от ИЕ след дентални процедури е много нисък. Следователно, антибиотичната профилактика може да предотврати много малък брой от случаите на ИЕ, за което говори следното изчисление: 1 случай на

ИЕ на 150 000 дентални процедури с антибиотици и 1 на 46 000 непротектирани с антибиотици процедури.<sup>20</sup>

- Приложението на антибиотик носи малък риск от анафилаксия, който може да стане значим при широко разпространена употреба. Все пак, леталният риск от анафилаксия изглежда много нисък, ако се използва перорален амоксицилин.<sup>21</sup>
- Широката употреба на антибиотици може да доведе до поява на резистентни микроорганизми.<sup>13</sup>
- Ефикасността на антибиотичната профилактика по отношение на бактериемията и настъпването на ИЕ е доказана само в животински модели. Ефектът върху бактериемията при човека е спорен.<sup>15</sup>
- Липсват проспективни рандомизирани контролирани проучвания, изследващи ефикасността на антибиотичната профилактика върху появата на ИЕ и е малко вероятно да бъдат проведени такива, предвид необходимия брой лица.<sup>22</sup>

Тези съображения бяха постепенно взети предвид в повечето препоръки, включително тези на ESC от 2009 г.,<sup>5,8,23-26</sup> което доведе до ограничаване на антибиотичната профилактика до най-високо рисковата група пациенти (пациенти с най-високата честота на ИЕ и/или най-висок риск от неблагоприятен изход от ИЕ).

През 2008 г. препоръките на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) отидоха още по-далече, давайки указание срещу каквато и да е антибиотична профилактика при дентални и недентални процедури, независимо от рисковата категория на пациента.<sup>27</sup> Авторите правят заключение, че няма полза от антибиотичната профилактика, която освен това е и с висока цена при ниска ефективност. Тези изводи бяха оспорени, тъй като оценките на рисковете от ИЕ се базират на ниски доказателствени нива, поради многократни екстраполации.<sup>28,29</sup>

Четири епидемиологични проучвания са анализирали честотата на ИЕ след ограничаване на показанията за антибиотична профилактика. Анализът по кодове на заболявания при изписване от болницата в национален мащаб в Обединеното кралство в периода 2000–2010 г. не е показал повишаване на честотата на стрептококовия ИЕ след публикуването на препоръките на NICE от 2008 г.<sup>30</sup> Ограничаването на антибиотичната профилактика се вижда от намаляването със 78% на антибиотичните предписания преди дентални процедури. Все пак, оставащите предписания повдигат въпроса дали да продължи употребата на антибиотична профилактика. Обследване, извършено през 2012 г. в Обединеното кралство е показало, че мнозинството от кардиолозите и сърдечните хирурзи смятат, че антибиотичната профилактика е необходима при пациенти с клапни протези или предшестваш ИЕ.<sup>31</sup> Напоследък, анализ на данни, събрани от 2000 до 2013 г. е показал сигнификантно нарастване на честотата на ИЕ при високорискови, но също и при по-ниско рискови пациенти, в Обединеното кралство, започнало от 2008 г.<sup>32</sup> Все пак, тази зависимост във времето не трябва да се интерпретира като пряко последствие от препоръките на NICE. Тези данни може би са повлияни от смущаващи фактори, по-специално промените в броя на пациентите с риск от хоспитализация и свързаният със здравеопазването ИЕ. Нещо повече, липсват микробиологични данни. Поради това, не можем да знаем дали това увеличение се дължи на микробиологичните видове, обхванати от антибиотичната профилактика.

Неколкократно проведено проспективно едногодишно популяционно проучване във Франция не е показало нарастване на честотата на ИЕ, по-специално стрептококовия ИЕ между 1999 и 2008 г., като се има предвид, че антибиотичната терапия е била ограничена при нативни клапни болести още от 2002 г.<sup>33</sup>

Две проучвания от САЩ не са установили негативно отражение на отказването от антибиотична профилактика при нативни клапни заболявания след препоръките на American Heart Association от 2007 г.<sup>34,35</sup> По-скорошен анализ на административна база данни е установил нарастване на честотата на хоспитализациите за ИЕ между 2000 и 2011 г., при липса на сигнификантна промяна след промяната в американските препоръки от 2007 г.<sup>36</sup> Показване на честотата на ИЕ се наблюдава за всички видове микроорганизми, но е сигнификантно за стрептококите след 2007 г.<sup>36</sup> Не се съобщава дали това се дължи на оралните стрептококи и дали са били засегнати умерено или високорискови пациенти.

Настоящите препоръки запазват принципа за антибиотична профилактика при високорискови пациенти по следните причини:

- Продължаващата несигурност по отношение на количествената оценка на риска от ИЕ, която играе важна роля при обосновката на препоръките на NICE.
- По-лошата прогноза на ИЕ при високорискови пациенти, особено при тези с протезен ИЕ.
- Фактът, че високорисковите пациенти са много по-малко от пациентите с умерен риск, което намалява потенциалната вреда от нежеланите реакции при антибиотична профилактика.

### 3.2. Рискова популация

Пациентите с най-висок риск от ИЕ могат да бъдат причислени към три категории (Таблица 3):

- (1) Пациенти с клапна протеза или протезен материал, използван за клапна реконструкция: тези пациенти имат по-висок риск от ИЕ, по-висока смъртност от ИЕ и по-често развиват усложнения на болестта от пациенти с нативни клапи и идентичен патоген.<sup>37</sup> Това се отнася и за транскатетърно имплантирани протези и хомографтове.
- (2) Пациенти с предшестваш ИЕ: те имат и по-висок риск от нов ИЕ, по-висока смъртност и по-висока честота на усложненията от пациенти с първи епизод на ИЕ.<sup>38</sup>
- (3) Пациенти с некоригирани цианотични вродени сърдечни болести (CHD [congenital heart disease]) и тези с CHD, които имат постоперативни палиативни шънтове, кондюити или други протези.<sup>39,40</sup> След хирургична корекция без остатъчни дефекти, Работната група препоръчва профилактика през първите 6 месеца след процедурата, до настъпване на ендотелизация на протезния материал.

Въпреки че в ръководството на American Heart Association/American College of Cardiology е застъпена профилактиката при пациенти със сърдечна трансплантация, които развиват сърдечна валвулопатия, няма категорични доказателства в подкрепа на този подход<sup>5,25,41</sup> и той не се препоръчва от работната група на ESC.

Антибиотична профилактика не се препоръчва при пациенти с умерен риск от ИЕ, т.е. всякаква друга форма на нативна клапна болест (включително най-често срещаните състояния: бicuspidна аортна клапа, пролапс на митралната клапа и калциева аортна стеноза). Въпреки това, пациентите

**Таблица 3: Сърдечни състояния с най-висок риск от инфекциозен ендокардит, при които трябва да се има предвид профилактика, когато се извършва високорискова процедура**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Антибиотична профилактика трябва да се има предвид при пациенти с най-висок риск от ИЕ: (1) Пациенти с клапна протеза, включително транскатетърна клапа или такива, при които е използван протезен материал за корекция на сърдечна клапа. (2) Пациенти с предшествващ епизод на ИЕ. (3) Пациенти с CHD: (а) Всеки вид цианотична CHD. (б) Всеки вид коригирана с протезен материал CHD, независимо от приложението – хирургичен или перкутанен, за 6 месеца след корекцията или доживотно при остатъчен шънт или остатъчна клапна регургитация.	IIa	C
При нискорискови пациенти с остър перикардит се препоръчва амбулаторно лечение	III	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

CHD = вродена сърдечна болест; ИЕ (IE) = инфекциозен ендокардит.

с умерен и висок риск трябва да бъдат информирани за значението на денталната и кожната хигиена<sup>13</sup> (Таблица 4). Тези общи хигиенни мерки се отнасят за пациентите и здравните работници и в идеалния случай трябва да обхванат цялото население, тъй като ИЕ настъпва често при липса на известна сърдечна болест.

**Таблица 4: Клинични признаци, подпомагащи диференциалната диагноза между хипертонична сърдечна болест и хипертрофична кардиомиопатия**

Най-добре е тези мерки да се прилагат сред цялото население и да бъдат особено засилени при високорисковите пациенти:
• Строга дентална и кожна хигиена. Дентален контрол трябва да се прави два пъти годишно при високорискови пациенти и ежегодно при останалите лица.
• Дезинфекция на рани.
• Премахване или намаляване на хроничното бактериално носителство: кожа, урина.
• Антибиотично лечение на всяка фокална бактериална инфекция.
• Да не се прилага самолечение с антибиотици.
• Строги мерки за контрол на инфекцията при всяка рискова процедура.
• Разубеждаване по отношение на пиърсинг и татуиране.
• По възможност ограничаване на употребата на инфузионни катетри и инвазивни процедури. Да се предпочитат периферни спрямо централни катетри и редовна смяна на периферния катетър на всеки 3–4 дни. Необходимо е строго спазване на правилата за използване на централни и периферни канюли.

### 3.3. Рискови ситуации и процедури

#### 3.3.1. Дентални процедури

Рисковите процедури включват манипулации върху венците или периапикалния слой около зъбите или перфорация на оралната лигавица (включително почистване на зъбен камък и процедури върху коренчевия канал) (Таблица 5).<sup>15,20</sup> Употребата на зъбни импланти поражда опасения предвид риска от чужд материал на границата между устната кухина и кръвта. Данните са оскъдни.<sup>42</sup> Мнението на Работната група е, че няма доказателства за контраиндикация на имплантите при всички рискови пациенти. Показанията трябва да бъдат обсъдени на индивидуална основа при всеки отделен случай. Пациентът трябва да бъде информиран за липсата на данни и нуждата от стриктно проследяване.

**Таблица 5: Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при пациенти с най-висок риск, в зависимост от вида рискова процедура**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>A. Дентални процедури</b>		
• Антибиотична профилактика трябва да се вземе предвид само при процедури свързани с манипулация върху венците или периапикалния слой около зъбите или перфорация на оралната лигавица	IIa	C
• Антибиотична профилактика не се препоръчва при инжекционна локална анестезия в неинфектирани тъкани, лечение на повърхностен кариес, отстраняване на шевове, дентална рентгенография, поставяне или наместване на отстраняеми простодонтни или ортодонтни устройства или скоби, или след смяна на млечни зъби или травма на устните и лигавицата на устната кухина	III	C
<b>B. Процедури върху респираторния тракт<sup>c</sup></b>		
• Антибиотична профилактика не се препоръчва при процедури върху респираторния тракт, включително бронхоскопия или ларингоскопия, или трансназална или ендотрахеална интубация	III	C
<b>C. Гастро-интестинални или уро-генитални процедури, или ТОЕ<sup>c</sup></b>		
• Антибиотична профилактика не се препоръчва при гастроскопия, колоноскопия, цистоскопия, вагинално раждане или раждане чрез цезарово сечение, или ТОЕ	III	C
<b>D. Процедури върху кожата и меките тъкани<sup>c</sup></b>		
• Антибиотична профилактика не се препоръчва при никоя процедура.	III	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>За поведението при наличие на инфекции, моля вижте точка 3.5.3. ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография.

### 3.3.2. Други рискови процедури

Липсват убедителни доказателства, че ИЕ се причинява от бактериемия в резултат на процедури върху респираторния тракт, гастро-интестинални или уро-генитални процедури, включително вагинално раждане или раждане с цезарово сечение, или дерматологични или мускуло-скелетни процедури (Таблица 5).

## 3.4. Профилактика при дентални процедури

Антибиотичната профилактика трябва да се има предвид само при пациентите с най-висок риск от ендокардит, посочени в Таблица 3, които подлежат на рискови дентални процедури, изброени в Таблица 5, и не се препоръчва в други ситуации. Антибиотичната профилактика при тези пациенти е насочена основно към оралните стрептококи. Таблица 6 обобщава основните режими на антибиотична профилактика, която се препоръчва преди дентални процедури. Флуорквинолоните и гликопептидите не се препоръчват, поради неясната си ефикасност и потенциалното предизвикване на резистентност.

**Таблица 6: Препоръчвана профилактика на високо-рискови дентални процедури при високо-рискови пациенти**

Ситуация	Антибиотик	Единична доза 30–60 минути преди процедурата	
		Възрастни	Деца
Няма алергия към пеницилин или ампицилин	Амоксицилин или ампицилин <sup>a</sup>	2 g per os или i.v.	50 mg/kg per os или i.v.
Алергия към пеницилин или ампицилин	Клиндамицин	600 mg per os или i.v.	20 mg/kg per os или i.v.

<sup>a</sup>Като алтернатива, цефалексин 2 g i.v. при възрастни или 50 mg/kg i.v. при деца, цефазолин или цефтриаксон 1 g i.v. при възрастни или 50 mg/kg i.v. при деца.

Цефалоспорици не трябва да се използват при пациенти с анафилактия, ангиоедем или уртикария след прием на пеницилин или ампицилин, поради кръстосана свръхчувствителност.

## 3.5. Профилактика при недентални процедури

Системна антибиотична профилактика не се препоръчва при недентални процедури. Антибиотична терапия е необходима, само когато се извършват инвазивни процедури в условията на инфекция.

### 3.5.1. Процедури върху респираторния тракт

Пациентите, изброени в Таблица 3, които са подложени на инвазивна процедура на респираторния тракт за лечение на установена инфекция (т.е. дренаж на абсцес), трябва да получат антибиотичен режим, който включва антистафилоково лекарство.

### 3.5.2. Гастро-интестинални или уро-генитални процедури

В случай на установена инфекция или ако е показана антибиотична терапия за превенция на ранева инфекция или сепсис, във връзка с процедура на гастро-интестинални или уро-гениталния тракт, при пациенти посочени в Таблица 3, е добре антибиотичният режим да включва активно средство срещу ентерококи (т.е. ампицилин, амоксицилин или ванкомицин; само при пациенти с непоносимост към беталактами). Употребата на интраутеринни дивайси се считаше за противопоказана, но се основаваше на ниско доказателствено ниво. Употребата на интраутеринни дивайси се смята сега за приемлива, особено когато не са възможни други контрацептивни методи и при жени с нисък риск от генитални инфекции.<sup>43</sup>

### 3.5.3. Дерматологични или мускулно-скелетни процедури

При пациенти, посочени в Таблица 3, подложени на хирургични процедури, обхващащи инфектирана кожа (включително орални абсцеси), кожна структура или мускулно-скелетна тъкан, разумно е терапевтичният режим да съдържа активно средство срещу стафилококи и бета-хемолитични стрептококи.

### 3.5.4. Боди-пиърсинг и татуиране

Тези нарастващи в обществото тенденции са причина за безпокойство, особено при индивиди с вродени сърдечни болести (CHD), които са с повишена склонност за развитие на ИЕ. Нарастват докладите за случаи на ИЕ след пиърсинг и татуиране, особено когато пиърсингът включва езика,<sup>44</sup> въпреки че предубедените публикации може би надценяват или подценяват проблема. Понастоящем не разполагаме с данни за честотата на ИЕ след такива процедури и ефикасността на антибиотичите за превенция. Обучението на пациентите с риск от ИЕ играе решаваща роля. Те трябва да бъдат информирани за риска от пиърсинг и татуиране и такива процедури трябва да бъдат обезкуражавани, не само при високорискови пациенти, но и при тези с нативна клапна болест. Ако все пак се предприемат, процедурите трябва да се извършват в строго стерилни условия, макар че антибиотична профилактика не се препоръчва.

### 3.5.5. Сърдечни или съдови интервенции

При пациенти, с предстояща имплантация на клапна протеза, всякакви видове протезни графтове или пейсмейкъри, трябва да се има предвид започването на периоперативна антибиотична профилактика, поради повишен риск и неблагоприятен изход от инфекция<sup>45–49</sup> (Таблица 7). Най-честите микроорганизми при ранни (1 година след хирургия) инфекции на клапна протеза са коагулаза-негативни стафилококи (CoNS) и *Staphylococcus aureus*. Профилактиката трябва да бъде започната непосредствено преди процедурата, да бъде повторена при продължителна процедура и да приключи след 48 ч. Рандомизирано изпитване е показало ефикасност на 1 g цефазолин интравенозно (i.v.) за превенцията на локални и системни инфекции преди имплантация на пейсмейкър.<sup>45</sup> Преди планова сърдечна хирургия се препоръчва предоперативен скрининг за назално носителство на *S. aureus*, с цел лечение на носителите с локален мупироцин и хлорхексидин.<sup>46,47</sup> Методите за бърза идентификация с помощта на генна амплификация са полезни, за да се избегне



отлагането на спешна хирургия. Системно локално лечение без скрининг не се препоръчва. Горещо се препоръчва потенциалните източници на дентален сепсис да бъдат елиминирани най-малко 2 седмици преди имплантация на клапна протеза или друг вътресърдечен или вътресъдов материал, освен ако съответната процедура не е спешна.<sup>48</sup>

**Таблица 7: Препоръки за антибиотична профилактика за предотвратяване на локални и системни инфекции преди сърдечни или съдови процедури**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Предоперативен скрининг за назално носителство на <i>Staphylococcus aureus</i> се препоръчва преди планова сърдечна хирургия с цел лекуване на носителите	I	A	46, 47
Периоперативна профилактика се препоръчва преди поставяне на пейсмейкър или имплантируем кардиовертер дефибрилатор	I	B	45
Потенциалните източници на сепсис трябва да бъдат елиминирани $\geq 2$ седмици преди имплантация на клапна протеза или друг вътресърдечен или вътресъдов материал, освен при спешни процедури	IIa	C	
Периоперативна антибиотична профилактика трябва да се вземе предвид при пациенти, подлежащи на хирургична или транскатетърна имплантация на клапна протеза, вътресъдов протезен или друг чужд материал	IIa	C	
Системно локално лечение без скрининг за <i>S. aureus</i> не се препоръчва	III	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

### 3.5.6. Инфекциозен ендокардит, свързан със здравни грижи

ИЕ, свързан със здравеопазването представлява до 30% от всички случаи на ИЕ. Характеризира се с нарастваща честота и тежка прогноза, поради което представлява важен здравен проблем.<sup>50,51</sup> Въпреки, че при повечето инвазивни процедури не се препоръчва приложение на рутинна антимикробна профилактика, мерките за асептика по време на поставяне и манипулиране с венозни катетри, както и по време на всяка инвазивна процедура, включително при амбулаторни пациенти, са задължителни за намаляване на честотата на свързания със здравеопазването ИЕ.<sup>52</sup>

*В заключение, тези препоръки предлагат ограничаване на антибиотичната профилактика до пациентите с висок риск от ИЕ, които подлежат на най-високо рисковите дентални процедури. Те подчертават значението на хигиенните мерки, особено на оралната и кожата хигиена. Епидемиологичните промени се изразяват в*

*нарастване на ИЕ, предизвикан от стафилококи и на свързания със здравеопазването ИЕ, което подчертава значението на неспецифичните мерки за контрол на инфекцията.<sup>51,53</sup> Това се отнася не само за високорисковите пациенти, а трябва да бъде част от рутинните грижи при всички, тъй като ИЕ при пациенти без известна предшестваща сърдечна болест понастоящем има значителна и все по-нарастваща честота. Следователно, въпреки че антибиотичната профилактика трябва да бъде ограничена до най-високо рисковите пациенти, превантивните мерки трябва да бъдат запазени или разширени до обхващане на всички пациенти със сърдечно заболяване.*

*Въпреки, че тази част от препоръките за профилактика на ИЕ се основава на слаби доказателства, те бяха подкрепени в последно време от епидемиологични обследвания, повечето от които не показват повишаване на честотата на ИЕ от орални стрептококи.<sup>33-35</sup> Приложението им от пациентите трябва да бъде предшествано от процес на споделено вземане на решение. Бъдещи предизвикателства са постигането на по-добро разбиране на механизмите на клапната инфекция, съобразяване на профилактиката с продължаващите епидемиологични промени и извършване на специфични проспективни проучвания върху честотата и характеристиките на ИЕ.*

## 4. „Ендокардитен тим“

ИЕ е заболяване, което налага колаборативен подход по следните причини:

- Първо, ИЕ не е обособено заболяване, а по-скоро се представя с различна картина, в зависимост от първия засегнат орган, подлежащата сърдечна болест (ако има такава), участващия микроорганизъм, наличието или отсъствието на усложнения и характеристиките на пациента.<sup>8</sup> Овладеяването и лекуването на пациент, при който основните клинични симптоми биха могли да бъдат сърдечни, ревматологични, инфекциозни, неврологични или други, не може да се осъществи от един единствен лекуващ лекар.
- Второ, нужно е високо ниво на експертиза от страна на лекуващи лекари от няколко специалности, включително кардиолози, сърдечни хирурзи, инфекционисти, микробиолози, невролози, неврохирурзи, експерти по СНД и други. Известно е, че ехокардиографията има основно значение при диагностиката и лечението на ИЕ. Доказано е, че и други образни методи, включително ядрено магнитен резонанс (MRI [magnetic resonance imaging]), многосрезова компютърна томография (MSCT [multislice computed tomography]), и нуклеарна образна диагностика са полезни за диагностиката, проследяването и вземането на решения при пациенти с ИЕ.<sup>10</sup> Включването на горните специалисти в тима придобива все по-голямо значение.
- И накрая, около половината от пациентите с ИЕ подлежат на хирургия по време на хоспитализацията.<sup>54</sup> Ранното обсъждане с хирургичния тим е важно и се счита за наложително при всички случаи на усложнен ИЕ [т.е. ендокардит със сърдечна недостатъчност СН (HF), абсцес или емболични или неврологични усложнения].

По тази причина, ендокардитният тим играе важна роля. Беше доказано, че този мултидисциплинарен подход е от

значение при определяне на поведението при клапните болести<sup>11</sup> („клиника по клапни заболявания“), особено при подбора на пациента за транскатетърна аортна клапна имплантация (екипен подход).<sup>55</sup> Що се отнася до ИЕ, екипният подход, възприет във Франция, който включва стандартизирана медикаментозна терапия, хирургични показания в съответствие с препоръките и строго проследяване за 1 година, е довел до сигнификантно понижение на 1-годишната смъртност от 18,5% на 8,2%.<sup>12</sup> Наскоро други автори докладваха подобни резултати.<sup>56</sup> Отчитайки всички тези резултати, екипният подход наскоро беше препоръчан като клас IB в ръководството на American Heart Association/American College of Cardiology от 2014 г. за поведение при пациенти с клапна сърдечни заболявания.<sup>25</sup>

*Настоящата работна група по ИЕ на ESC горещо подкрепя лечението на пациенти с ИЕ да се извършва в референтни центрове от специализиран тим („ендокардитен тим“). Основните характеристики на ендокар-*

**Таблица 8: Характеристики на „ендокардитния тим“**

**Кога да се насочва даден пациент с ИЕ към „ендокардитен тим“ в референтен център**

1. Пациенти с усложнен ИЕ (т.е. ендокардит с HF, абсцес или емболични или неврологични усложнения, или CHD) трябва да се насочват рано за лечение в референтен център с възможности за незабавно хирургично лечение.
2. Пациенти с неусложнен ИЕ могат да бъдат лекувани първоначално в нереферентен център, но при редовна комуникация с референтния център, консултации с мултидисциплинарния „ендокардитен тим“ и при – нужда амбулаторна консултация в референтния център.

**Характеристики на референтния център**

1. Трябва да има възможности за неотложно извършване на диагностични процедури, включително TTE, TOE, многосрезова CT, MRI и нуклеарна образна диагностика.
2. Трябва да има възможности за неотложен достъп до сърдечна хирургия в ранната фаза на болестта, особено в случай на усложнен ИЕ (HF, абсцес, голяма вегетация, неврологични и емболични усложнения).
3. На място трябва да има на разположение няколко специалисти („ендокардитен тим“), включващи поне кардиохирурзи, кардиолози, анестезиолози, инфекционисти, микробиолози и по възможност специалисти по: клапни болести, CHD, екстракция на пейсмейкър, ехокардиография и други сърдечни образни методи, невролози, както и материална база за неврохирургия и интервенционална неврорадиология.

**Роля на „ендокардитния тим“**

1. „Ендокардитният тим“ трябва да има редовни срещи с цел обсъждане на случаи, вземане на хирургични решения и определяне на начина на проследяване.
2. „Ендокардитният тим“ определя вида, продължителността и начина на контролиране на антибиотичната терапия, в съответствие със стандартизиран протокол, отговарящ на актуалните препоръки.
3. „Ендокардитният тим“ трябва да участва в национални или международни регистри, да докладва публично смъртността и болестността в техните центрове и да взема участие в програма за подобряване на качеството, както и в програма за обучение на пациенти.
4. Проследяването трябва бъде организирано на базата на амбулаторни прегледи с честота, зависеща от клиничния статус на пациента (най-добре 1, 3, 6 и 12 месеца след дехоспитализацията, тъй като повечето от събитията настъпват през този период<sup>57</sup>).

CHD = вродена(и) сърдечна(и) болест(и); CT = компютърна томография; HF = сърдечна недостатъчност; ID = инфекциозна(и) болест(и); ИЕ = инфекциозен ендокардит; MRI = ядрено-магнитен резонанс; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография.

**Таблица 9: Препоръки за насочване на пациентите към референтен център**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Пациенти с усложнен ИЕ трябва да бъдат оценени и лекувани още от ранна фаза в референтен център с възможности за неотложна хирургия и наличие на мултидисциплинарен „ендокардитен тим“, включващ ID специалист, микробиолог, кардиолог, специалист по образна диагностика, сърдечен хирург и при нужда специалист по CHD	IIa	B	12, 56
При пациенти с неусложнен ИЕ, лекувани в нереферентен център, трябва да се правят ранни и редовни консултации с референтния център и при необходимост да бъдат провеждани визити в референтния център	IIa	B	12, 56

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

CHD = вродени сърдечни болести; ID = инфекциозни болести; ИЕ = инфекциозен ендокардит.

*дитния тим и показанията за насочване, са обобщени в Таблицы 8 и 9.*

## 5. Диагноза

### 5.1. Клинични признаци

Разнообразната картина и еволюиращият епидемиологичен профил на ИЕ гарантират, че той ще продължи да бъде диагностично предизвикателство. Клиничната анамнеза на ИЕ варира значително в зависимост от причиняващия микроорганизъм, наличието или липсата на предшестващо сърдечно заболяване, наличието или отсъствието на клапни протези или сърдечни дивайси и начина на клинична изява. Така например, ИЕ трябва да бъде заподозрян при широк кръг от много различни клинични ситуации. Той може да се представи под формата на остра, бързо прогресираща инфекция, но също и като подостра или хронична болест с лекостепенен фебрилитет и неспецифични симптоми, които могат да подведат или объркат началната оценка.

По тази причина, пациентите могат да се явят при различни специалисти, които да мислят за редица алтернативни диагнози, включително хронична инфекция; ревматологични, неврологични и аутоимунни болести; злокачествени заболявания. В определянето на подхода при тези пациенти силно се препоръчва ранното включване на кардиолог и инфекционист.

До 90% от пациентите се представят с фебрилитет, свързан често със системни симптоми на втрисане, безапетитие и загуба на тегло. Сърдечни шумове се установяват в до 85% от случаите. До 25% от пациентите имат емболични усложнения по време на поставяне на диагнозата. Поради това, ИЕ трябва да се подозира при всеки пациент с фебри-

литет и прояви на емболизъм. Все още, в развиващите се страни могат да бъдат наблюдавани класическите белези при подострите форми на ИЕ. Периферните стигми на ИЕ се срещат все по-рядко в останалите страни, където пациентите обикновено се явяват в ранния стадий на болестта. Съдовите и имунологичните феномени, като микрохеморагии, петна на Roth и гломерулонефрит, остават чести. Емболии в мозъка, белите дробове или далака настъпват при 30% от пациентите и са често начална проява.<sup>58</sup> При фебрилен пациент подозрението за ИЕ може да се засили при лабораторни данни за инфекция, като повишен С-реактивен протеин (CRP) или повишена скорост на ускоряване на еритроцитите (ESR [erythrocyte sedimentation rate]), левкоцитоза, анемия и микроскопска хематурия. Тези признаци обаче са неспецифични и не са част от сегашните диагностични критерии. Атипичната картина е честа при напреднала възраст или имунокомпрометирани пациенти,<sup>59</sup> при които фебрилитетът е по-рядък, отколкото при по-млади лица. По тази причина, при тези и други високорискови групи, като пациентите с CHD или клапни протези, е необходимо по-висока клинична подозрение и по-нисък праг за провеждане на изследвания, с цел да се изключи ИЕ или да се предотврати забавяне на диагнозата.

## 5.2. Лабораторни данни

Редица лабораторни изследвания и биомаркери са били оценявани при сепсис/септични синдроми и ендокардит, в допълнение към специализираните микробиологични и образни изследвания. Големият брой предложени потенциални биомаркери отразява сложната патофизиология на болестния процес, включващ възпалителни и противодействащи на възпалението елементи, хуморални и клетъчни реакции, циркулаторни и полиорганни увреждания.<sup>60</sup> Поради ниската им позитивна предсказваща стойност в диагнозата на сепсис и липсата на специфичност за ендокардит обаче, тези биомаркери са изключени от големите диагностични критерии и се използват единствено да улеснят рисковата стратификация.

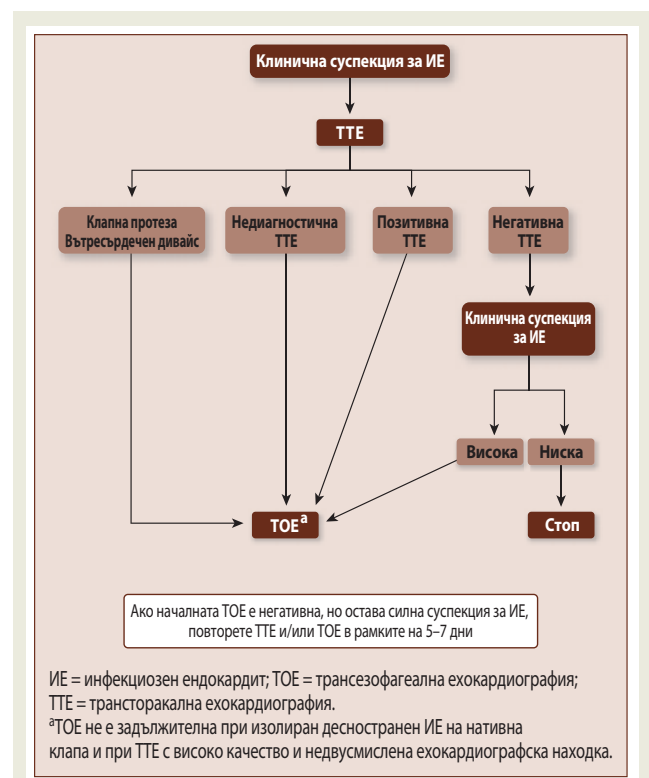
За оценка на тежестта на сепсиса могат да се използват редица лабораторни изследвания, като степен на левкоцитоза/левкопения, брой на незрелите левкоцитни форми, плазмена концентрация на CRP и прокалцитонин, СУЕ (ESR) и показатели за органна дисфункция (лактатемия, повишен билирубин, тромбоцитопения и промени в серумния креатинин); нито един от тези показатели обаче не е диагностичен за ИЕ.<sup>61</sup> Независимо от това, някои лабораторни изследвания се използват в системите за оценка на хирургичния риск при пациенти с ИЕ, по-конкретно, билирубин, креатинин и тромбоцити [Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) скор] и креатининов клирънс [European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II]. И накрая, типът на повишаване на възпалителните медиатори или имунните комплекси подкрепя, но не доказва, диагнозата ИЕ. Такива са случаите с установяването на хипокомплементемия при наличие на повишени антинеутофилни цитоплазмени антитела при ендокардит-асоцииран васкулит, или в случаите с клинична подозрение за електродна инфекция, когато лабораторните стойности на прокалцитонин и левкоцити са в референтни граници, при значително повишени стойности на CRP и/или СУЕ.<sup>62</sup>

## 5.3. Образни методи

Образните методи, особено ехокардиографията, играят ключова роля за диагностиката и поведението при ИЕ. Ехокардиографията има значение и за прогностичната оценка при пациенти с ИЕ, за проследяването на фона на терапията и по време и след хирургия.<sup>63</sup> Ехокардиографията е особено важна за начална оценка на емболичния риск и при вземането на терапевтично решение при ИЕ. Трансезофагеалната ехокардиография (ТОЕ) има главна роля преди, но също и по време на хирургия (интраоперативна ехокардиография). Въпреки това, оценката на пациентите с ИЕ не трябва се свежда само до конвенционална ехокардиография, но трябва да включи и няколко други образни методи, като MSCT, MRI, позитрон-емисионна томография (PET) с <sup>18</sup>F-флуордезоксиглюкоза (FDG)/компютърна томография (CT) или други функционални образни методи.<sup>10</sup>

### 5.3.1. Ехокардиография

Ехокардиографията, включително трансторакална (ТТЕ) и ТОЕ, е метод на избор за диагностика на ИЕ и играе ключова роля за поведението и проследяването при тези пациенти.<sup>64,65</sup> Ехокардиография трябва да се направи незабавно при съмнение за ИЕ. ТОЕ се прави при негативна ТТЕ, когато има голяма вероятност за ИЕ, особено когато ТТЕ е със субоптимално качество. ТОЕ трябва да се направи и при пациенти с позитивна ТТЕ с цел изключване на локални усложнения. Показанията за ехокардиографско изследване с цел диагностика и проследяване на пациенти със suspect ИЕ са обобщени в Таблица 10 и Фигура 1. При пациенти със *S. aureus* бактериемия, ехокардиографията е обоснована с оглед на честотата на ИЕ при тези условия, вирулентността



**Фигура 1:** Показания за ехокардиография при suspect инфекциозен ендокардит.

**Таблица 10: Роля на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
<b>А. Диагноза</b>			
• ТТЕ се препоръчва като образен метод на първи избор при suspectен ИЕ.	I	B	64, 65
• ТОЕ се препоръчва при всички пациенти с клинична suspectия за ИЕ и негативна или недиагностична ТТЕ.	I	B	64, 68-71
• ТОЕ се препоръчва при пациенти с клинична suspectия за ИЕ при наличие на клапна протеза или вътресърдечен дивайс.	I	B	64, 71
• Повторна ТТЕ и/или ТОЕ в рамките на 5-7 дни се препоръчва в случай на начално негативно изследване, когато клиничната suspectия за ИЕ остава висока.	I	C	
• Ехокардиография трябва да се вземе предвид при бактериемия от <i>Staphylococcus aureus</i> .	IIa	B	66, 67
• ТОЕ трябва да се има предвид при пациенти със suspectен ИЕ, даже и в случаите с позитивна ТТЕ, освен при изолиран десностранен ИЕ на нативна клапа с добро качество на ТТЕ изследване и недвусмислена ехокардиографска находка.	IIa	C	
<b>В. Проследяване на фона на медикаментозна терапия</b>			
• Незабавна повторна ТТЕ и/или ТОЕ се препоръчват при suspectия за ново усложнение на ИЕ (нов шум, емболизъм, персистиращ фебрилитет, HF, абсцес, атриовентрикуларен блок).	I	B	64, 72
• Повторна ТТЕ и/или ТОЕ трябва да се има предвид по време на проследяването на неуложнен ИЕ с цел откриване на нови асимптомни усложнения и проследяване на размера на вегетациите. Определянето на подходящия момент и метод (ТТЕ или ТОЕ) на повторното изследване зависи от първоначалната находка, вида на микроорганизма и началния отговор към терапията.	IIa	B	64, 72
<b>С. Интраоперативна ехокардиография</b>			
• Интраоперативна ехокардиография се препоръчва при всички случаи на ИЕ, изискващи хирургия.	I	B	64, 73
<b>Д. След завършване на лечението</b>			
• ТТЕ се препоръчва след завършване на антибиотичното лечение за оценка на сърдечната и клапната морфология и функция.	I	C	

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

HF = сърдечна недостатъчност; ИЕ = инфекциозен ендокардит; ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ = трансторакална ехокардиография.

на този микроорганизъм и деструктивните му ефекти при установена интракардиална инфекция.<sup>66,67</sup> При такива пациенти трябва да се има предвид ТТЕ или ТОЕ в съответствие с индивидуалните рискови фактори на пациента и начина на възникване на *S. aureus* бактериемия.<sup>66,67</sup>

Три ехокардиографски находки са големи критерии за диагнозата на ИЕ: вегетация, абсцес или псевдоаневризма и нова дехисценция на клапна протеза<sup>8,64,65</sup> (вижте Таблица 11 за анатомични и ехокардиографски дефиниции). В днешно време, чувствителността за диагностициране на вегетации при нативни и протезирани клапи е 70% и 50%, съответно, за ТТЕ, и 96% и 92%, съответно, за ТОЕ.<sup>64,65</sup> Докладваната специфичност е около 90%, както за ТТЕ, така и за ТОЕ. Идентифицирането на вегетации може да бъде затруднено при наличие на предшествващи клапни лезии (пролапс на митралната клапа, дегенеративни калцирани лезии), клапни протези, малки вегетации (< 2 – 3 mm), скорошна емболизация и при ИЕ без вегетации. Диагнозата може да бъде особено затруднена при ИЕ на интракардиални дивайси, дори и при провеждане на ТОЕ.

Възможна е фалшиво положителна диагноза ИЕ, тъй като в някои случаи е трудно разграничаването на вегетациите

**Таблица 11: Анатомични и ехокардиографски дефиниции**

	Хирургия/некропия	Ехокардиография
Вегетация	Инфектирана маса, прикрепена към ендокардна структура или имплантиран вътресърдечен материал.	Осцилираща или неосцилираща вътресърдечна маса върху клапа или други ендокардни структури или върху имплантиран вътресърдечен материал.
Абсцес	Перивалвуларна кухина с некроза и пурулентен материал, некомуницираща със сърдечно-съдовия лумен.	Задебелен, нехомоген перивалвуларен участък, който може да е ехографски плътен или свободен от еха.
Псевдоаневризма	Перивалвуларна кухина, комуницираща със сърдечно-съдовия лумен.	Пулсиращо перивалвуларно, свободно от еха пространство, с установен чрез цветен Doppler кръвоток.
Перфорация	Нарушение на целостта на ендокардната тъкан.	Прекъсване на целостта на ендокардната тъкан, с преминаващ кръвоток, установен с цветен Doppler.
Фистула	Комуникация между две съседни кухини през перфорация.	Визуализирана с цветен Doppler комуникация между две съседни кухини през перфорация.
Клапна аневризма	Торбовидно изпъкване на клапна тъкан.	Торбовидно изпъкване на клапна тъкан.
Дехисценция на клапна протеза	Дехисценция на клапната протеза	Паравалвуларна регургитация, идентифицирана с ТТЕ/ТОЕ, с или без люлеещо се движение на протезата.

ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ = трансторакална ехокардиография.

те от тромби, екскресценции на Lamb1, пролапс на платно, руптура на хорди, клапен фиброеластом, дегенеративна или миксоматозна клапна болест, нишковидни образувания, системни лупусни (Libman – Sacks) лезии, първичен антифосфолипиден синдром, ревматоидни лезии или кахектични вегетации.<sup>74</sup> По тази причина, резултатите от ехокардиографското изследване трябва да се интерпретират с повишено внимание, като се има предвид клиничната картина на пациента и вероятността за ИЕ.

Чувствителността на ТТЕ за диагностициране на абсцесите е около 50%, в сравнение с 90% за ТОЕ. И при ТТЕ, и при ТОЕ се съобщава за специфичност, по-висока от 90%.<sup>64,65</sup> Малките абсцеси могат да бъдат трудни за идентификация, особено в ранната фаза на болестта, в постоперативния период и при наличие на клапна протеза. ИЕ трябва винаги да се подозира при пациенти с нова перипротезна регургитация, дори и в отсъствие на други ехокардиографски находки за ИЕ.<sup>64</sup>

В случаите на първоначално негативно изследване, повторна ТТЕ/ТОЕ трябва да се извърши 5–7 дни по-късно, ако степента на клинична суспекция е все още висока, а даже и по-рано в случай на инфекция със *S. aureus*.<sup>75</sup> В такава ситуация трябва да се използват и други образни методи (вижте точка 5.5). В заключение, ехокардиографското проследяване за мониториране на усложненията и отговора към лечението е задължително (Фигура 1).

Триразмерната (3D) ТОЕ в реално време позволява 3D-анализ на обемите на сърдечните структури във всяка възможна равнина. Скорошно проучване е показало, че конвенционалната ТОЕ подценява размера на вегетациите. 3D ТОЕ е подходящ метод за анализ на морфологията и размера им, който преодолява недостатъците на конвенционалната ТОЕ. Това позволява по-добро прогнозиране на емболичния риск при ИЕ.<sup>76</sup> 3D ТОЕ е особено ценна за оценка на перивалвуларно разпространение на инфекцията, дехисценция на клапната протеза и клапна перфорация.<sup>77</sup> Въпреки, че в клиничната практика на много центрове 3D ТОЕ се използва все по-често, заедно с конвенционалната ТОЕ, към днешна дата тя все още се счита за допълнение към стандартната ехокардиография.

### 5.3.2. Многосрезова компютърна томография

Потенциалните рискове от емболизация на вегетация и/или хемодинамична декомпенсация по време на коронарна ангиография (когато е показана) са довели до предложения MSCT коронарна ангиография да се има предвид като алтернативен метод при някои пациенти с ендокардит.<sup>78</sup>

MSCT може да се използва за детекция на абсцеси/псевдоаневризми, при диагностична точност, подобна на тази на ТОЕ, като може да я превъзхожда в информацията по отношение на степента и последствията при перивалвуларно ангажиране, включващо анатомията на псевдоаневризми, абсцеси и фистули.<sup>79</sup> При аортен ИЕ, СТ може да даде допълнителна информация за размера, анатомията и калцификацията на аортната клапа, корена и асцендентната аорта, която да се използва за хирургично планиране. При пулмонален/десностранен ендокардит, СТ може да диагностицира придружаващи белодробни заболявания, като абсцеси и инфаркти.

За оценка на клапно-протезната дисфункция, едно скорошно проучване е показало, че MSCT е равностойна или дори превъзхожда ехокардиографията за визуализация на клапни протезни, абсцеси, псевдоаневризми и дехисценция.<sup>80</sup> Липсват обаче големи сравнителни проучвания меж-

ду двете методики, като провеждането на ехокардиография трябва винаги да е на първо място.

По-голямата чувствителност на MRI, в сравнение със СТ при откриването на мозъчни лезии, е добре известна и беше потвърдена в контекста на ендокардита. При пациенти в критично състояние обаче, СТ е по-лесна и практична за провеждане и е приемлива алтернатива при липса на MRI. MSCT ангиография позволява пълна визуализация на интракраниалното съдово русло, при по-малко контрастно обременяване и риск от трайно неврологично увреждане, в сравнение с конвенционалната дигитална субтракционна ангиография, с чувствителност 90% и специфичност 86%.<sup>81</sup> При откриване на субарахноидална и/или вълтрепаренхимна хеморагия се изисква друга съдова образна методика (т.е. ангиография) за диагностициране или изключване на микотична аневризма, ако не е визуализирана на СТ.

MSCT с контрастно усилване показва висока чувствителност и специфичност за диагностициране на далачни и други абсцеси; въпреки това, разграничаването от инфаркт може да е трудно. MSCT ангиография дава бързо и подробно изследване на системното артериално русло. Подробната многоравнинна и контрастно усиlena ангиографска 3D реконструкция позволява съдов мепинг с идентификация и характеристика на периферните съдови усложнения на ИЕ, както и тяхното проследяване.<sup>82</sup>

### 5.3.3. Ядрено-магнитен резонанс

Предвид по-високата му чувствителност от тази на СТ, MRI повишава вероятността за откриване на мозъчни усложнения на ИЕ. Различни проучвания, включващи системно приложение на мозъчен MRI при остър ИЕ, съобщават за чести лезии при 60–80% от пациентите.<sup>83</sup> Независимо от неврологичните симптоми, повечето патологични промени представляват исхемични лезии (при 50–80% от пациентите), като е по-голяма честотата на малките лезии, отколкото на по-обширните инфаркти.<sup>84</sup> Други лезии се установяват при <10% от пациентите и са паренхимни или субарахноидални хеморагии, абсцеси или микотични аневризми.<sup>83–86</sup>

Системното приложение на MRI е важно за диагнозата при ИЕ, тъй като добавя един малък критерий на Duke<sup>87</sup> при пациенти, които имат мозъчни лезии, но нямат неврологична симптоматика. В едно проучване, находките от мозъчния MRI са подобрили диагнозата на ИЕ при 25% от пациентите, които първоначално са били с неуточнен ИЕ и по-този начин са ускорили поставянето на диагнозата.<sup>85</sup>

Мозъчни микрохеморагии се откриват, само когато се използва техниката на градиентните ехо T2\* секвенции и се установяват при 50–60% от пациентите.<sup>85</sup> Микрохеморагиите представляват малки хемосидеринови натрупвания и се считат за индикатор за болест на малките съдове. Липсата на конкордантност между исхемичните лезии и микрохеморагиите, и разликата в техните прогнозиращи фактори, показва, че микрохеморагиите не са от емболичен произход.<sup>86,88</sup> По тази причина, въпреки че ИЕ и наличието на микрохеморагии са в тясна връзка, микрохеморагиите не трябва да бъдат считани за малък критерий в Duke-класификацията.<sup>87</sup>

Мозъчният MRI в повечето от случаите е патологичен при пациентите с ИЕ и неврологична симптоматика.<sup>89</sup> Той има по-голяма чувствителност от СТ за диагностициране на виновната лезия, особено при инсулт, транзиторна исхемична атака и енцефалопатия. MRI може да установи и допълнителни мозъчни лезии, които не са свързани с клиничната симптоматика. Мозъчният MRI не е от значение за диагноза-

та ИЕ при пациенти с неврологична симптоматика, тъй като те вече имат един малък критерий на Duke, но може да повлияе терапевтичната стратегия, особено при определянето на подходящия момент за хирургия.<sup>89</sup> При пациенти без неврологична симптоматика, MRI показва мозъчни лезии при поне половината от пациентите, най-често исхемични лезии.<sup>90</sup> Системният абдоминален MRI открива лезии при един от трима изследвани пациенти, най-често засягащи слезката.<sup>91</sup> Най-чести са исхемичните лезии, следвани от абсцеси и хеморагични лезии. Находките от абдоминалния MRI нямат допълнително влияние върху поставянето на диагнозата на ИЕ, ако се вземат предвид находките от мозъчния MRI.

В заключение, мозъчния MRI позволява по-добро характеризиране на лезията при пациенти с ИЕ и неврологична симптоматика, докато значението му за диагнозата е по-голямо при пациентите с недоказан ИЕ и без неврологична симптоматика.

### 5.3.4. Нуклеарна образна диагностика

С въвеждането на хибридно оборудване за конвенционална нуклеарна медицина [напр. единична фотон емисионна CT (SPECT, single-photon emission CT)/CT] и PET (т.е. PET/CT), нуклеарните молекулярни методи се развиват като допълнително диагностично средство при пациенти със суспектен ИЕ и диагностични затруднения. Образната диагностика със SPECT/CT залага на употреба на автоложни, белязани с радиоелемент, левкоцити (<sup>111</sup>In-оксин или <sup>99m</sup>Tc-хексаметилпропиленамин-оксим), които се натрупват по време-зависим начин в късните образи спрямо ранните образи,<sup>92</sup> докато PET/CT се извършва едновременно (обикновено 1 ч.) след приложение на <sup>18</sup>F-FDG, който се инкорпорира активно *in vivo* от активирани левкоцити, моноцити-макрофаги и CD4<sup>+</sup> T-лимфоцити, натрупващи се в местата на инфекцията.

Няколко съобщения са отчетливи обещаващи резултати от образната диагностика със SPECT/CT с радиобелязани бели кръвни клетки (white blood cell, WBC) и <sup>18</sup>F-FDG PET/CT при ИЕ. Главната допълнителна стойност при използване на тези методи е намаляване на случаите на неправилно диагностициран ИЕ, причислен към категорията „възможен ИЕ“ според критериите на университета Duke, и откриване на емболични и метастатични инфекциозни усложнения.<sup>93</sup> Ограниченията в използването на <sup>18</sup>F-FDG PET/CT са представени от локализацията на септични емболи в мозъка, поради високото физиологично усвояване на този маркер в мозъчната кора, както и от факта, че на това място метастатичните инфекции обикновено са <5 mm, каквото е нивото на пространствената резолюция на съвременните PET/CT скенери.

При интерпретация на резултатите от <sup>18</sup>F-FDG PET/CT при пациенти, преминали наскоро сърдечна хирургия е необходимо повишено внимание, тъй като следоперативният възпалителен отговор може да доведе до неспецифично усвояване на <sup>18</sup>F-FDG в ранния следоперативен период. Освен това, редица патологични състояния могат да наподобяват модела на фокално повишено усвояване на <sup>18</sup>F-FDG, който типично се наблюдава при ИЕ. Таква са активните тромби, меките атеросклеротични плаки, васкулит, първични сърдечни тумори, сърдечни метастази от несърдечни тумори, постоперативно възпаление и реакции тип чуждо тяло.<sup>94</sup>

SPECT/CT с радиобелязани WBC е по-специфичен метод за откриване на ИЕ и инфекциозни огнища, отколкото <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, и трябва да се предпочита при всички ситуации, които изискват повишаване на специфичността.<sup>95</sup> Недостатъци на сцинтиграфията с радиобелязани WBC са

обработването на кръв за радиофармацевтичната подготовка, продължителността на процедурата, която отнема повече време от PET/CT, и малко по-ниската пространствена резолюция и способност за фотонна детекция, в сравнение с PET/CT.

Допълнителна обещаваща роля <sup>18</sup>F-FDG PET/CT има при пациенти с установен ИЕ, при които тя може да се използва за проследяване на отговора към антимикробната терапия. Понастоящем обаче липсват достатъчно данни за формулиране на общовалидна препоръка.

## 5.4. Микробиологична диагноза

### 5.4.1. Инфекциозен ендокардит с позитивни хемокултури

Позитивните хемокултури остават крайъгълен камък в диагностиката и осигуряват живи бактерии за идентификация и тестване за чувствителност. Вземат се най-малко три проби през 30-минутни интервали, всяка от които трябва съдържа 10 mL кръв и да бъде инкубирана в аеробна и анаеробна среда. За предпочитане, пробата трябва да се вземе от периферна вена, отколкото от централен венозен катетър (поради риска от контаминация и погрешна интерпретация), с използване на най-щателна стерилна техника. Това е почти винаги достатъчно за идентифициране на обичайните причиняващи микроорганизми. Нуждата от вземане на хемокултури преди приложението на антибиотик е очевидна. При ИЕ бактериемията е почти постоянна, от което следват два извода: (i) няма основания за отлагане на вземането на кръвна проба до пиковите на фебрилитета и (ii) практически всички хемокултури са положителни. Поради това, една единствена позитивна хемокултура трябва да се обсъжда внимателно при потвърждаването на диагнозата ИЕ. Микробиологичната лаборатория трябва да е информирана за клиничната суспекция за ИЕ при вземането на кръв за хемокултури. При изолиране на микроорганизъм, хемокултурите трябва да бъдат повторени след 48–72 ч. за проверка на ефективността на лечението. Автоматизирана апаратура следи непрекъснато бактериалния растеж, което осигурява бърза информация за лекарите. При позитивиране на дадена хемокултура началната идентификация се прави с оцветяване по Gram. Тази информация се дава незабавно на лекуващите лекари с цел съобразяване на предварителната антибиотична терапия. Пълната идентификация се постига рутинно в рамките на 2 дни, но може да е необходимо и повече време при „злояди“ или атипични микроорганизми. Тъй като периодът между вземането на хемокултури и окончателната идентификация на микроорганизма, отговорен за бактериемията и тестването за антибиотична чувствителност е дълъг, има предложени много подобрения за ускоряване на процеса на позитивиране и идентификация. Една от най-новите процедури за бърза бактериална идентификация се базира на пептидните спектри, получени с матрикс-асистирана лазерна десорбционна йонизационна TOF (time-of-flight) мас спектрометрия (спектрографски анализ). Този метод показва напоследък значението си в клиничната микробиология; той притежава също потенциал за директна идентификация на бактериални колонии във флакон със супернатант от хемокултура.<sup>96</sup>

### 5.4.2. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури

ИЕ с негативни хемокултури (BCNIE [blood culture–negative IE]) означава ИЕ, при който с помощта на обичайните методи за култивиране, не може да бъде изолиран микроорганизъм.

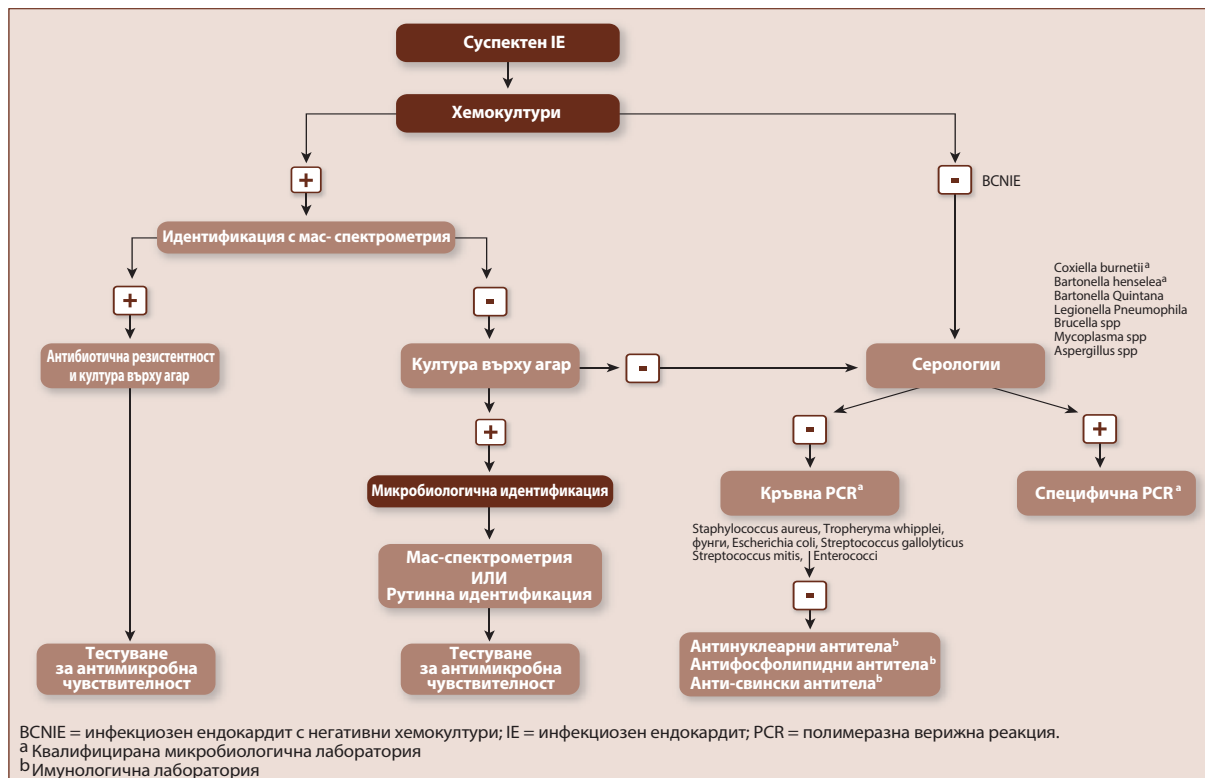
**Таблица 12: Изследване за редки причини за инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури**

Патоген	Диагностични процедури
<i>Brucella spp.</i>	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал.
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фаза I >1:800), тъканна култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал.
<i>Bartonella spp.</i>	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Хистология и PCR на хирургичен материал.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал.
<i>Legionella spp.</i>	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал.
Фунги	Хемокултури, серология и PCR на хирургичен материал.

Ig = имуноглобулин; PCR = полимеразна верижна реакция.

зъм. BCNIE може да достигне до 31% от всички причини за ИЕ и често поражда значителни диагностични и терапевтични проблеми. BCNIE е най-често следствие от предшествашо приложение на антибиотици, което подчертава нуждата от спиране на антибиотиците и повтаряне на хемокултурите в тази ситуация. BCNIE може да се дължи на фунги или „злояди“ бактерии, особено облигатни интрацелуларни бактерии. Изолирането на тези микроорганизми налага култивирането им върху специални среди, а растежът им е относително бавен. В зависимост от локалната епидемиология, трябва да бъде предложено системно серологично тестване за *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* и *Legionella pneumophila*, последвано от анализ за специфична реакция към полимеразни вериги (PCR [specific polymerase chain reaction]) за *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* и фунги (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*)<sup>97</sup> (Таблица 12). Повечето проучвания, използващи кръвна PCR за диагностика на BCNIE, подчертават значението ѝ при *Streptococcus gallolyticus* и *Streptococcus mitis*, ентерококи, *S. aureus*, *Escherichia coli* и „злояди“ бактерии, съответната честота на които варира в зависимост от особеностите и състоянието на пациента.<sup>98</sup>

Когато всички микробиологични тестове са негативни, трябва да бъде обсъдена диагнозата неинфекциозен ендокардит и да бъдат направени изследвания за антинуклеарни антитела, както и за антифосфолипиден синдром {антикардиолипинови антитела [имуноглобулин (Ig)G] и анти-β2-гликопротеин 1 антитела [IgG и IgM]}. Ако всички други тестове са негативни и пациентът има свинска биопротеза плюс маркери за алергичен отговор, трябва да се търсят анти-свински антитела.<sup>99</sup>



**Фигура 2:** Микробиологичен диагностичен алгоритъм при ИЕ с позитивни хемокултури и ИЕ с негативни хемокултури.

### 5.4.3. Хистологична диагноза на инфекциозния ендокардит

Патологичното изследване на резецирана клапна тъкан или емболични фрагменти остава златен стандарт за диагнозата ИЕ. Всички тъканни материали, които са изрязани при хирургично отстраняване на сърдечни клапи, трябва да бъдат събрани в стерилен контейнер, без фиксатор или среда за култивиране. Цялата проба трябва да бъде взета в диагностична микробиологична лаборатория за оптимално култивиране и идентификация на микроорганизми.

### 5.4.4. Предложение за микробиологичен диагностичен алгоритъм при suspicions ИЕ

Предложената диагностична схема е представена във *Фигура 2*. Когато има клинично съмнение за ИЕ, а хемокултурите останат негативни 48 ч., е необходимо да се свържем с микробиолог. Една от предлаганите стратегии е употреба на диагностичен набор, включващ хемокултури и системно серологично тестване за *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *L. pneumophila*, *Brucella spp.*, *M. pneumoniae*, както и ревматоиден фактор, серологични тестове за антифосфолипиден синдром [антикардиолипин (Ig)G и анти-β2-гликопротеин 1 антитела (IgG и IgM)], антинуклеарни антитела и анти-свински антитела. Допълнително, сърдечният клапен материал, получен при операция, трябва да бъде подложен на системно култивиране, хистологично изследване и PCR, целящи доказване на наличието на „злояди“ микроорганизми.

## 5.5. Диагностични критерии

Въпреки патологичните данни, получени след сърдечна хирургия, в клиничната практика диагностиката на ИЕ обикновено разчита на комбинацията от инфекциозен синдром и скорошно ендокардно засягане. Това е крайъгълният камък на различните критерии, предложени за улесняване на трудната диагноза при това заболяване. По този начин, през 2000 г. бяха препоръчани модифицираните Duke-критерии за диагностична класификация (*Таблица 13*). Тези критерии се базират на клинични, ехокардиографски и биологични находки, както и на резултатите от хемокултури и серология.<sup>87</sup> Тази класификация като цяло има приблизителна чувствителност 80%, когато критериите са оценени в края на периода на проследяване на пациентите в епидемиологични проучвания.<sup>100</sup> Модифицираните Duke-критерии обаче, показват по-ниска диагностична точност за ранна диагноза в клиничната практика, особено в случаите на клапно-протезен ендокардит (PVE [prosthetic valve endocarditis]) и ИЕ на пейсмейкърни и дефибрилаторни електроди, при които ехокардиографията е нормална или неинформативна в до 30% от случаите.<sup>101,102</sup> Скорошният напредък в образната диагностика е довел до подобряване на идентификацията на ендокардното увреждане и извънсърдечните усложнения на ИЕ.<sup>10,103</sup> Така например, скорошни изследвания са демонстрирали, че СТ-скенирането на сърцето/цялото тяло, мозъчният MRI, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and SPECT/CT с радиобележани левкоцити, подобрява откриването на асимптомни съдови феномени (емболични инциденти или инфекциозни аневризми), както и на ендокардни лезии.<sup>79,80,83-85,93,94,104-108</sup> Добавянето на резултатите от тези образни изследвания, може да подобри чувствителността на модифицираните Duke-критерии при трудни случаи.

**Таблица 13: Дефиниции на инфекциозния ендокардит според модифицираните Duke-критерии (по Li et al.<sup>87</sup>)**

Сигурен ИЕ
<p><b>Патологични критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Установяване на микроорганизми в култури или при хистологично изследване на вегетация, емболизирана вегетация или проба от вътресърдечен абсцес; или</li> <li>Патологични лезии; вегетация или вътресърдечен абсцес, потвърдени с хистологично изследване, показващо активен ендокардит</li> </ul> <p><b>Клинични критерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 големи критерия; или</li> <li>1 голям критерий и 3 малки критерии; или</li> <li>5 малки критерии</li> </ul>
Възможен ИЕ
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 голям критерий и 1 малък критерий; или</li> <li>3 малки критерии</li> </ul>
Отхвърлен ИЕ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Сигурна алтернативна диагноза; или</li> <li>Изчезване на симптомите, насочващи към ИЕ, с антибиотична терапия ≤4 дни; или</li> <li>Липса на патологични данни за ИЕ от хирургията или аутопсията, с антибиотична терапия за ≤4 дни; или</li> <li>Случаят не отговаря на критериите за възможен ИЕ, посочени по-горе</li> </ul>

Предвид наскоро публикуваните данни, работната група предлага добавяне на три допълнителни точки към диагностичните критерии (*Таблица 14*):

- Идентификацията на паравалвуларни лезии със СТ на сърцето трябва да се разглежда като голям критерий.
- В условията на suspекция за ендокардит на клапна протеза, абнормна активност около мястото на имплантация, установена с <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (само ако протезата е имплантирана преди повече от 3 месеца) или SPECT/CT с маркирани левкоцити, трябва да се приеме за голям критерий.
- Идентификацията на скорошни емболични прояви или инфекциозни аневризми само с образна диагностика (тихи инциденти) трябва да се счита за малък критерий.

*Фигура 3* показва предложенията от ESC диагностичен алгоритъм, включващ модифицираните диагностични критерии на ESC от 2015 г. Диагнозата ИЕ все още се базира на критериите на университета Duke, при които ехокардиографията и хемокултурите имат главна роля. Когато диагнозата остава все още „възможен ИЕ“ или дори „отхвърлен ИЕ“, при персистиращо високо ниво на клинична suspекция, ехокардиографията и хемокултурите трябва да бъдат повторени и да се използват допълнителни образни методи за диагноза на сърдечно засягане (сърдечна СТ, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT или SPECT/CT с радиобележани левкоцити), или за визуализиране на емболични събития (мозъчен MRI, СТ и/или PET/CT на цялото тяло). Резултатите от тези нови изследвания трябва да бъдат интегрирани с модифицираните диагностични критерии на ESC от 2015 г.

И накрая, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT SPECT/CT с радиобележани левкоцити имат доказана роля за диагностиката при имплантираните сърдечно-съдови електронни дивайси,<sup>108</sup> но данните не са достатъчни за включването им в диагностичните критерии в специфичната тема за ИЕ на пейсмейкърни и дефибрилаторни електроди.

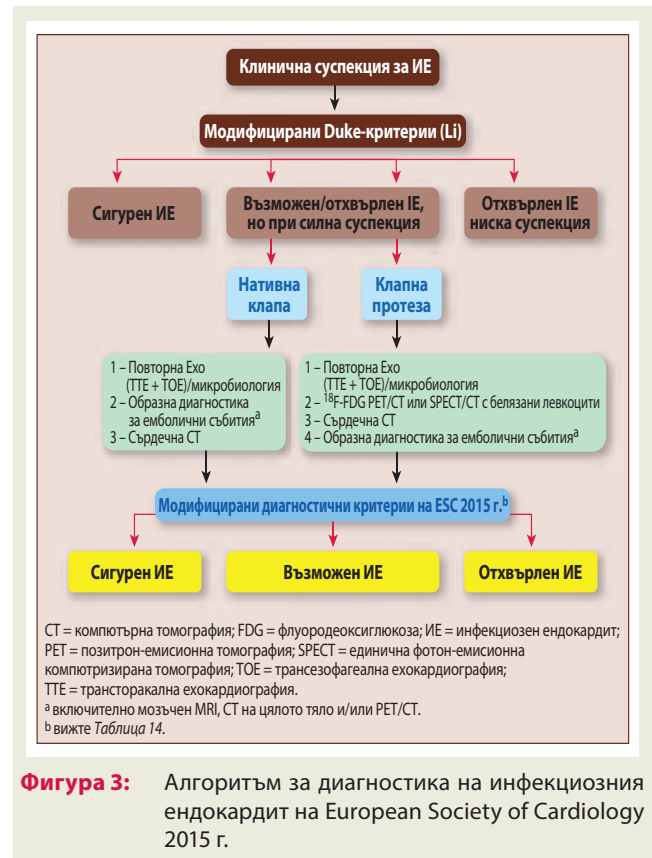


**Таблица 14: Дефиниции на термините, използвани в модифицираните критерии на European Society of Cardiology 2015 за диагноза на инфекциозния ендокардит**

Големи критерии	
<b>1. Позитивни за ИЕ хемокултури</b>	
a.	Типични микроорганизми, които причиняват ИЕ, от 2 отделни хемокултури: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viridans стрептококи, Streptococcus gallolyticus (Streptococcus bovis), група HACEK, Staphylococcus aureus; или</li> <li>• Амбулаторно-придобити ентерококи, при липса на първичен фокус; или</li> </ul>
b.	Микроорганизми, които причиняват ИЕ, от повторно позитивни хемокултури: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 позитивни хемокултури от кръвни проби, взети с интервал &gt;12 ч.; или</li> <li>• Всичките 3 или повечето от ≥4 отделни хемокултури (при първа и последна проба взета с интервал ≥1 ч. между тях); или</li> </ul>
c.	Единична хемокултура, позитивна за Coxiella burnetii, или титър на фаза I IgG >1:800
<b>2. Позитивна за ИЕ образна находка</b>	
a.	Позитивна за ИЕ ехокардиограма: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вегетация;</li> <li>• Абсцес, псевдоаневризма, вътресърдечна фистула</li> <li>• Клапна перфорация или аневризма;</li> <li>• Нова частична дехисценция на клапна протеза.</li> </ul>
b.	Абнормна активност около мястото на имплантация на клапна протеза, установена с <sup>18</sup> F-FDG PET/CT (само ако протезата е имплантирана преди >3 месеца) или SPECT/CT с радиобелязани левкоцити.
c.	Паравалвуларни лезии, установени със сърдечна СТ.
Малки критерии	
1.	Предиспозиция, като например предразполагашо сърдечно състояние или употреба на инжекционни наркотици.
2.	Фебрилитет, дефиниран като температура >38°C.
3.	Съдови феномени (включително и такива установени единствено с образни методи): големи артериални емболи, септични белодробни инфаркти, инфекциозна (микотична) аневризма, интракраниална хеморагия, конюнктивални хеморагии и лезии на Janeway.
4.	Имунологични феномени: гломерулонефрит, възли на Osler, петна на Roth и ревматоиден фактор.
5.	Микробиологични данни: позитивни хемокултури, които не покриват голям критерий, посочен по-горе или серологични данни за активна инфекция с организми, причиняващи ИЕ.

СТ = компютърна томография; FDG = флуородезоксиглюкоза; HACEK = Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae и K. denitrificans; ИЕ = инфекциозен ендокардит; Ig = имуноглобулин; PET = позитрон-емисионна компютризирана томография. По Li et al.<sup>87</sup>

В заключение, ехокардиографията (TTE и TOE), позитивните хемокултури и клиничните признаци остават крайъгълен камък на диагнозата ИЕ. При негативни хемокултури са необходими допълнителни микробиологични изследвания. Чувствителността на Duke-критериите може да бъде подобрена с нови образни методи (MRI, СТ, PET/CT), които позволяват диагностициране на емболични събития и сърдечно засягане, когато данните от TTE/TOE са негативни или несигурни. Тези критерии са от полза, но не могат да заменят клиничната преценка на ендокардитния тим.



**Фигура 3:** Алгоритъм за диагностика на инфекциозния ендокардит на European Society of Cardiology 2015 г.

## 6. Прогностична оценка при приемането

Вътреболничната смъртност при пациенти с ИЕ варира от 15% до 30%.<sup>109–114</sup> Бързата идентификация на пациентите с най-висок риск от смърт може да даде възможност за промяна на хода на болестта (т.е. неотложна или спешна хирургия) и да подобри прогнозата.<sup>115</sup> Прогнозата при ИЕ се влияе от четири основни фактора: характеристика на пациента, наличие или отсъствие на сърдечни и несърдечни усложнения, инфектиращ микроорганизъм и ехокардиографска находка (Таблица 15). Рискът при пациенти с левостранен ИЕ беше официално оценен в зависимост от тези параметри.<sup>116,117</sup> Пациенти със СН (HF), периауларни усложнения и/или инфекция със *S. aureus*, са с най-висок риск от смърт и имат нужда от хирургия в активната фаза на болестта.<sup>117</sup> Когато три от тези фактори са налице, рискът достига 79%.<sup>117</sup> По тази причина, пациентите с усложнен ИЕ трябва да бъдат насочени рано и лекувани в референтен център с възможности за хирургия и за предпочитане, от ендокардитен тим.<sup>118</sup> Значителната коморбидност, диабет, септичен шок, умерен до тежък исхемичен инсулт, мозъчна хеморагия или нужда от хемодиализа, са също предиктори на неблагоприятен вътреболничен изход.<sup>111–115,119–122</sup> Персистирането на позитивни хемокултури 48–72 ч. след започване на лечение показва липса на контрол на инфекцията и е независим рисков фактор за вътреболнична смъртност.<sup>123</sup>

В днешно време, при 40–50% от пациентите се налага сърдечна хирургия по време на хоспитализацията.<sup>37,109–114</sup> Хирургичната смъртност при ИЕ силно зависи от индикациите. Сред пациенти, с необходимост от неотложна или спеш-

**Таблица 15: Предиктори на неблагоприятен изход при пациенти с инфекциозен ендокардит**

<p><b>Характеристики на пациента</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• По-напреднала възраст</li> <li>• Протезен клапен ИЕ</li> <li>• Захарен диабет</li> <li>• Коморбидности (напр. физическа слабост, потиснат имунитет, бъбречна или белодробна болест)</li> </ul>
<p><b>Клинични усложнения на ИЕ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сърдечна недостатъчност</li> <li>• Бъбречна недостатъчност</li> <li>• &gt; Умерено голям исхемичен инсулт</li> <li>• Мозъчна хеморагия</li> <li>• Септичен шок</li> </ul>
<p><b>Микроорганизъм</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• Фунги</li> <li>• Не-НАСЕК Грам-негативни бацили</li> </ul>
<p><b>Ехокардиографска находка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периануларни усложнения</li> <li>• Тежка левостранна клапна регургитация</li> <li>• Ниска левокамерна фракция на изтласкване</li> <li>• Пулмонална хипертония</li> <li>• Големи вегетации</li> <li>• Тежка клапно-протезна дисфункция</li> <li>• Преждевременно затваряне на митралната клапа и други белези на повишено диастолно налягане</li> </ul>

НАСЕК = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*; ИЕ = инфекциозен ендокардит.

на хирургия, септичният шок, персистиращите признаци на инфекция и бъбречната недостатъчност, са предиктори за смъртност.<sup>112,120,124</sup> Както се очаква, пациентите с показания за хирургия, които са неоперабилни поради неоправдано висок хирургичен риск, са с най-лоша прогноза.<sup>125</sup>

*В заключение, прогностичната оценка при постъпването може да бъде направена с помощта на обикновените клинични, микробиологични и ехокардиографски параметри и въз основа на нея да се избере най-добрият начален подход за лечение. Пациентите, които имат позитивни хемокултури, персистиращи 48–72 ч. след започване на антибиотиците, са с лоша прогноза.*

## 7. Антимикробна терапия: принципи и методи

### 7.1. Общи принципи

Успешното лечение на ИЕ разчита на пълно унищожаване на микробите с антимикробни лекарства. Хирургията допринася чрез отстраняване на инфектираната материя и дрениране на абсцесите. Защитните механизми на гостоприемника имат малко значение. Това обяснява защо бактерицидните режими са по-ефективни от бактериостатичната терапия, както при експерименти с животни, така и при хора.<sup>126,127</sup> Аминогликозидите имат синергично бактерицидно действие с инхибиторите на клетъчната стена (т.е. бета-лактами и гликопептиди). Те са от полза за скъсяване на продължителността на терапията (напр. орални стрептококи) и за ерадикация на проблемни микроорганизми (напр. *Enterococcus spp.*).

Една от главните пречки за медикаментозната ерадикация е бактериалният антибиотичен толеранс. Толерантните микроби не са резистентни (т.е. те са все пак чувствителни към растежната инхибиция чрез медикаменти), но не подлежат на медикаментозно унищожаване и могат да възобновят растежа си след спиране на лечението. Бавно-растящите и спящите микроби проявяват фенотипен толеранс към повечето антимикробни средства (с изключение на рифампин, до известна степен). Те присъстват във вегетациите и в образувания биофилм (напр. при протезен клапен ендокардит [PVE]) и обуславят нуждата от удължена терапия (6 седмици), за да се стерилизира напълно инфектираните клапи. Някои бактерии са носители на мутации, които ги правят толерантни, както по време на активния растеж, така и в стационарните (спящите) фази. Бактерицидните лекарствени комбинации се предпочитат пред монотерапията срещу толерантните микроорганизми.

Медикаментозното лечение при PVE трябва да продължи по-дълго (най-малко 6 седмици) от лечението при нативен клапен ендокардит (NVE [native valve endocarditis]) (2–6 седмици). В други отношения лечението е подобно, с изключение на стафилококовия PVE, при който режимът трябва да включва рифампин, ако щамът е чувствителен.

При NVE, налагащ клапно протезиране по време на антибиотичната терапия, постоперативният антибиотичен режим трябва да бъде препоръчаният за NVE, а не за PVE. Както при NVE, така и при PVE продължителността на лечението се определя от първия ден на ефективната антибиотична терапия (негативна хемокултура в случай на начална позитивна хемокултура), а не от деня на операцията. Нов пълен курс на лечение трябва да бъде започнат, само ако клапните посявки са позитивни, с избор на антибиотик въз основа на чувствителността на последния изолиран микроорганизъм.

В резюме, настоящите препоръки съдържат шест важни момента:

- (1) Показанията и начинът на използване на аминогликозидите са променени. Те не се препоръчват вече при стафилококов NVE, защото клиничната им полза не е доказана, като в същото време могат да повишат бъбречната токсичност.<sup>128</sup> Когато са показани при други състояния, аминогликозидите трябва да бъдат приложени под формата на еднократна дневна доза, с цел намаляване на нефротоксичността.<sup>129</sup>
- (2) Рифампин трябва да се използва само при инфекции, свързани с чуждо тяло, като PVE, като се започне след 3–5 дена ефективна антибиотична терапия и премахване на бактериемията. Причините в подкрепа на тази препоръка се базират на вероятните антагонистични ефекти на антибиотичните комбинации с рифампин спрямо „планктонни“/размножаващи се бактерии,<sup>130</sup> данните за синергизъм спрямо спящи бактерии в биофилм и превенцията на рифампин-резистентни варианти.<sup>131</sup>
- (3) Даптомицин и фосфомицин се препоръчват за лечение на стафилококов ендокардит, а нетилмицин за лечение на пеницилин-чувствителни орални и дигестивни стрептококи. Те се считат за алтернативни терапии в тези препоръки, тъй като не са налични във всички европейски страни. Когато е показан, даптомицин трябва да се дава във високи дози ( $\geq 10$  mg/

kg веднъж дневно<sup>132</sup>) и да се комбинира с втори антибиотик за повишаване на активността и избягване на развита на резистентност.<sup>133,134</sup>

- (4) В тези препоръки са взети предвид само публикуваните данни за антибиотична ефикасност от клинични изпитвания и кохортни проучвания при пациенти с ендокардит (или бактериемия, ако няма данни за ендокардит). В повечето случаи не са взети предвид данните от експериментални модели на ендокардит.
- (5) Все още използваме стойностите за минимална инхибираща концентрация (MIC [minimum inhibitory concentration]) на Clinical and Laboratory Standards Institute, вместо тези на Европейския комитет по тестване за антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), защото повечето данни при ендокардит са взети от проучвания, използващи първите стойности.
- (6) Въпреки, че за повечето от антибиотичните режими на лечение е постигнат консенсус, все още оптималното лечение на стафилококовия ИЕ и емпиричното лечение са обект на дебати.

## 7.2. Пеницилин-чувствителни орални стрептококи и група *Streptococcus bovis*

Препоръчаните режими срещу чувствителни стрептококи (MIC  $\leq 0,125$  mg/L пеницилин) са обобщени в Таблица 16.<sup>6,8,135,136</sup> Честотата на излекуване се очаква да бъде >95%. При неусложнени случаи може да бъде приложена краткотрайна 2-седмична терапия чрез комбиниране на пеницилин или цефтриаксон с гентамицин или нетилимицин.<sup>137,138</sup> Гентамицин и нетилимицин могат да се прилагат веднъж дневно при пациенти с ИЕ, причинен от чувствителни стрептококи и с нормална бъбречна функция. Цефтриаксон, самостоятелно или в комбинация с гентамицин или нетилимицин, приложени веднъж дневно, е особено подходящ за извънболнична терапия.<sup>137–139</sup> При невъзможност за извършване на десенсибилизация, пациентите, алергични към бета-лактами, трябва да получат ванкомицин. Тейкопланин се предлага като алтернатива,<sup>8</sup> но изисква насищащи дози (6 mg/kg/12 ч. за 3 дни), последвани от 6–10 mg/kg/ден. Насищането е важно, тъй като лекарството има висок процент на свързване ( $\geq 98\%$ ) със серумните протеини и прониква бавно във вегетациите.<sup>140</sup> Ефикасността му при стрептококов<sup>141</sup> и ентерококов<sup>142</sup> ИЕ, обаче е оценена само в ограничен брой ретроспективни проучвания.

## 7.3. Пеницилин-резистентни орални стрептококи и група *Streptococcus bovis*

Пеницилин-резистентните орални стрептококи се класифицират като умерено-резистентни (MIC 0,25–2 mg/L) и напълно резистентни (MIC  $\geq 4$  mg/L). Някои ръководства обаче приемат за пълна резистентност MIC  $> 0,5$  mg/L.<sup>6,8,135</sup> Броят на такива резистентни стрептококи нараства. При големи колекции от щамове се съобщава за >30% умерено и напълно резистентни *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis*.<sup>142,143</sup> От друга страна, >99% от дигестивните стрептококи остават пеницилин-чувствителни.

Препоръките за лечение на пеницилин-резистентен стрептококов ИЕ се основават на ретроспективни серии. В една компилация на четири такива серии 47 от 60 пациенти (78%) са били лекувани с пеницилин или цефтриаксон, комбиниран в повечето случаи с аминогликозиди, а в някои случаи самостоятелно с клиндамицин или аминогликозиди.<sup>144–147</sup> В повечето случаи пеницилиновата MICs е била  $\geq 1$  mg/L. Петдесет пациенти (83%) са били излекувани, а 10 (17%) са починали. Смъртта не е била свързана с резистентността, а с подлежащото състояние на пациентите.<sup>146</sup> Терапевтичният изход е бил сходен при PVE и NVE.<sup>145</sup> Следователно, антибиотичната терапия при пеницилин-резистентни и пеницилин-чувствителни орални стрептококи е качествено подобна (Таблица 16). Все пак, при пеницилин-резистентни случаи аминогликозидното лечение трябва да се приложи за най-малко 2 седмици, а краткотрайна терапия не се препоръчва. Опитът с високо-резистентни изолати (MIC  $\geq 4$  mg/L) е малък, но при тези обстоятелства се предпочита ванкомицин (в комбинация с аминогликозиди). Опитът с даптомицин е силно ограничен.

## 7.4. *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитични стрептококи (група А, В, С и G)

ИЕ с причинител *S. pneumoniae* се среща рядко след въвеждане на антибиотиците. До 30% от случаите са свързани с менингит,<sup>149</sup> което налага специално разглеждане в случаите с пеницилинова резистентност. Лечението на пеницилин-чувствителни щамове (MIC  $\leq 0,06$  mg/L) е подобно на това при орални стрептококи (Таблица 16), с изключение на употребата на краткотрайна 2-седмична терапия, която не е официално изследвана. Същото се отнася и за умерено-чувствителни към пеницилин (MIC 0,125–2 mg/L) или резистентни (MIC  $\geq 4$  mg/L) щамове, без менингит, въпреки че при резистентни щамове някои автори са препоръчвали високи дози цефалоспорици (напр. цефотаксим или цефтриаксон) или ванкомицин. В случаите с менингит пеницилинът трябва да се избягва, поради слабото си проникване в цереброспиналната течност. Той трябва да се замени с цефтриаксон или цефотаксим, самостоятелно или в комбинация с ванкомицин,<sup>150</sup> в зависимост от антибиотичната чувствителност.

ИЕ причинен от стрептококи група А, В, С или G – включително група *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. Anginosus* и *S. intermedius*) – е относително рядък.<sup>151</sup> Група А стрептококи са еднакво чувствителни към бета-лактами (MIC  $\leq 0,12$  mg/L), докато други серогрупи могат да проявят известна степен на резистентност. ИЕ, дължащ се на група В стрептококи беше на времето свързан с перипарталния период, но сега се среща и при други възрасти, особено при напреднала възраст. Групи В, С и G стрептококи и *S. anginosus* предизвикват абсцеси, което да може да изисква съпътстваща хирургия.<sup>151</sup> Смъртността при група В PVE е много висока и се препоръчва сърдечна хирургия.<sup>152</sup> Антибиотичното лечение е подобно на това при орални стрептококи (Таблица 16), но краткотрайният курс не се препоръчва. Гентамицин трябва да бъде приложен за 2 седмици.

**Таблица 16: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от орални стрептококи и група *Streptococcus bovis*<sup>a</sup>**

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение	Продължителност (седмици)	Клас <sup>b</sup>	Ниво <sup>c</sup>	Изт <sup>d</sup>	Забележки
<b>Щамове пеницилин-чувствителни (MIC ≤ 0,125 mg/L) орални и дигестивни стрептококи</b>						
<b>Стандартно лечение: 4-седмична продължителност</b>						
Пеницилин G или Амоксицилин <sup>e</sup> или Цефтриаксон <sup>f</sup>	12–18 млн. U/ден i.v., разделен на 4–6 дози или непрекъснато	4	I	B	6, 8, 135–139	Предпочита се при пациенти >65 години или с нарушена функция на бъбреците или VIII (вестибулокохлеарен) краниален нерв. 6-седмична терапия се препоръчва при пациенти с PVE
	100–200 mg/kg/ден i.v. разделен на 4–6 дози	4	I	B		
	2 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза <b>Педиатрични дози:</b> <sup>g</sup> Пеницилин G 200 000 U/kg/ден i.v. разделен на 4–6 дози Amoxicillin 300 mg/kg/ден i.v. разделен на 4–6 еднакви дози Цефтриаксон 100 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	4	I	B		
<b>Стандартно лечение: 2-седмична продължителност</b>						
Пеницилин G или Амоксицилин <sup>e</sup> или Цефтриаксон <sup>f</sup> комбиниран с Гентамицин <sup>h</sup> или Нетилмицин	12–18 млн. U/ден i.v., разделен на 4–6 дози или непрекъснато	2	I	B	6, 8, 127, 135–138	Препоръчва се само при пациенти с неуспешен NVE и нормална бъбречна функция.  Нетилмицин не се разпространява във всички европейски страни.
	100–200 mg/kg/ден i.v. разделен на 4–6 дози	2	I	B		
	2 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза	2	I	B		
	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	2	I	B		
	4–5 mg/kg/ден i.v. в 1 доза <b>Педиатрични дози:</b> <sup>g</sup> Пеницилин G, амоксицилин, и цефтриаксон, като посочените по-горе Гентамицин 3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза или разделен на 3 еднакви дози	2	I	B		
<b>При бета-лактам алергични пациенти<sup>i</sup></b>						
Ванкомицин <sup>j</sup>	30 mg/kg/ден i.v. разделен на 2 дози <b>Педиатрични дози:</b> <sup>g</sup> Ванкомицин 40 mg/kg/ден i.v. разделен на 2 или 3 еднакви дози	4	I	C		При пациенти с PVE се препоръчва 6-седмична терапия
<b>Щамове, относително резистентни към пеницилин (MIC 0,250–2 mg/l)<sup>k</sup></b>						
<b>Стандартно лечение</b>						
Пеницилин G или Амоксицилин <sup>e</sup> или Цефтриаксон <sup>f</sup> комбиниран с Гентамицин <sup>h</sup>	124 млн U/ден i.v. разделен на 4–6 дози или непрекъснато	4	I	B	6, 8, 135, 136	При пациенти с PVE се препоръчва 6-седмична терапия
	200 mg/kg/ден i.v. разделен на 4–6 дози	4	I	B		
	2 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза	4	I	B		
	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	2	I	B		
<b>При пациенти, алергични към бета-лактами<sup>i</sup></b>						
Ванкомицин <sup>j</sup> с Гентамицин <sup>k</sup>	30 mg/kg/ден i.v. разделен на 2 дози	4	I	C		6-седмична терапия се препоръчва при пациенти с PVE
	3 mg/kg/day i.v. или i.m. в 1 доза <b>Педиатрични дози:</b> <sup>g</sup> Както е посочено по-горе.	2	I	C		

Stin = минимална концентрация; IE = инфекциозен ендокардит; i.m. = интрамускулно; i.v. = интравенозно; MIC = минимална инхибираща концентрация; NVE = нативен клапен ендокардит; PVE = протезен клапен ендокардит; U = единици.

<sup>a</sup>Вижте в текста за други стрептококови видове; <sup>b</sup>Клас на препоръките; <sup>c</sup>Ниво на доказателственост; <sup>d</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките; <sup>e</sup>Или ампицилин в същите дози, както амоксицилин; <sup>f</sup>Предпочита се за извънболнична терапия; <sup>g</sup>Педиатричните дози не трябва да надхвърлят дозите за възрастни; <sup>h</sup>Бъбречната функция и серумните концентрации на гентамицин трябва да бъдат контролирани веднъж седмично. Когато се прилага в единична дневна доза, минималните концентрации (преди следващото приложение) трябва да бъдат < 1 mg/L, а пиковите (1 час след инжектиране) серумни концентрации трябва да бъдат ~10–12 mg/L.<sup>148</sup>; <sup>i</sup>При стабилни пациенти може да се опита пеницилинова десенсибилизация; <sup>j</sup>Серумните концентрации на ванкомицин трябва да достигнат ниво 10–15 mg/L преди прилагане на дозата (минимално ниво), макар че някои експерти препоръчват повишаване на дозата до 45–60 mg/kg/ден i.v., разпределена в 2 или 3 дози, за постигане на минимални серумни концентрации (Stin) 15–20 mg/L, както при стафилококов ендокардит. Ванкомициновата доза обаче, не трябва да надхвърля 2 g/ден, освен когато серумните концентрации се мониторира и могат да бъдат коригирани за постигане на пикови плазмени концентрации 30–45 mg/mL 1 час след приключване на i.v. инфузия на антибиотика; <sup>k</sup>Пациентите с пеницилин-резистентни щамове (MIC > 2 mg/L) трябва да бъдат лекувани както при ентерококов ендокардит (вижте Таблица 18).

## 7.5. *Granulicatella* и *Abiotrophia* (наричани преди нутритивно вариантни стрептококи)

*Granulicatella* и *Abiotrophia* предизвикват ИЕ с протрахиран ход, който се характеризира с големи вегетации (>10 mm), по-висока честота на усложнения и клапно протезиране (около 50%),<sup>153,154</sup> вероятно поради забавена диагноза и лечение. Антибиотичните препоръки включват пеницилин G, цефтриаксон или ванкомицин за 6 седмици, в комбинация с аминогликозид, най-малко за първите 2 седмици.<sup>153,154</sup>

## 7.6. *Staphylococcus aureus* и коагулаза-негативни стафилококи

*Staphylococcus aureus* е обикновено отговорен за остър и деструктивен ИЕ, докато CoNS предизвикват по-протрахирана клапна инфекция (с изключение на *S. lugdunensis*<sup>155</sup> и някои случаи на *S. capitis*).<sup>156,157</sup> Таблица 17 обобщава препоръките за лечение на метилин-чувствителен и метицилин-резистентен *S. aureus* и CoNS при ИЕ на нативни клапи и клапни протези. За отбелязване е че, добавянето на аминогликозид при стафилококов ИЕ на нативни клапи не се препоръчва повече, защото повишава бъбречната токсичност.<sup>128,158</sup> При неусложнен десностранен метицилин-чувствителен (methicillin-susceptible) *S. aureus* (MSSA) ИЕ на нативни клапи, се предлагат краткотрайни (2-седмични) и перорални режими на лечение (вижте и точка 12.4.2). Тези режими, обаче не могат да бъдат приложени при левостранен ИЕ. При стабилни пеницилин-алергични пациенти с MSSA ИЕ може да се опита пеницилинова десенсибилизация, тъй като ванкомицинът е по-ниско ефективен от бета-лактамите,<sup>159</sup> и не трябва да бъде прилаган. Ако не могат да бъдат назначени бета-лактами, трябва да бъде избран даптомицин, ако е наличен, в комбинация с друго ефективно антистафилококово средство, за повишаване на активността и избягване на развитието на резистентност. Някои експерти препоръчват като алтернатива комбинацията от високи дози котримоксазол плюс клиндамицин при *S. aureus* ИЕ.<sup>160</sup> *S. lugdunensis* е винаги метицилин-чувствителен и може да бъде лекуван с клоксацилин.<sup>155</sup>

*Staphylococcus aureus* PVE е свързан с висока смъртност (>45%)<sup>161</sup> и често изисква ранна клапна операция. Другите разлики в сравнение с NVE включват обща продължителност на терапията, употреба на аминогликозиди и добавяне на рифампин след 3–5 дена ефективна антибиотична терапия, веднага след като с бактериемията е елиминирана. Основания в подкрепа на тази препоръка са антагонистичните ефекти на антибиотичните комбинации с рифампин спрямо „планктонни“/размножаващи се бактерии и синергизмът спрямо спящи бактерии в биофилм. Тези ефекти са демонстрирани при експериментални модели на инфекция върху чуждо тяло и клинично при протезни ортопедични и съдови инфекции. Въпреки ниското ниво на доказателственост, добавянето на рифампин в лечение на стафилококов PVE е стандартна практика, въпреки че понякога е свързано с микробна резистентност, хепатотоксичност и лекарствени взаимодействия.<sup>164</sup>

## 7.7. Метицилин-резистентни и ванкомицин-резистентни стафилококи

Метицилин-резистентните *S. aureus* (MRSA) произвеждат ниско афинитетен пеницилин-свързващ протеин 2a (PBP2a [penicillin binding protein 2a]), който създава кръстосана резистентност към повечето бета-лактами. MRSA са обичайно резистентни към множество антибиотици, оставяйки само ванкомицин и даптомицин като възможност за лечение на тежки инфекции. Всъщност, умерено ванкомицин-чувствителните *S. aureus* (MIC 4–8 mg/L) и умерено хетеро-ванкомицин-чувствителните *S. aureus* (MIC ≤2 mg/L, но с растеж на субпопулации и при по-високи концентрации) вече се срещат навсякъде по света и са причина за неуспешно лечение на ИЕ.<sup>165,166</sup> Нещо повече, в последните години са изолирани някои високо ванкомицин-резистентни щамове *S. aureus* от инфектирани пациенти, които изискват нови подходи при лечението. В допълнение, системният обзор и мета-анализ на проучванията, публикувани между 1996 и 2011 г. при пациенти с MRSA-бактериемия с ванкомицин-чувствителни щамове (MIC ≤2 mg/L)<sup>167</sup> показва, че високата MIC (≥1,5 mg/L) на ванкомицин е свързана с по-висока смъртност. Даптомицин е липопептиден антибиотик, одобрен за *S. Aureus*-бактериемия и десностранен ИЕ.<sup>168</sup> Кохортни проучвания със *S. aureus* и CoNS ИЕ<sup>132,168–170</sup> са показали, че даптомицин е поне толкова ефективен, колкото ванкомицин. В две такива проучвания при MRSA-бактериемия с високи стойности на MICs (>1 mg/L) на ванкомицин,<sup>171,172</sup> даптомицин е показал по-добър клиничен изход (включително преживяемост), в сравнение с ванкомицин. От значение е, че даптомицин трябва да се прилага в достатъчни дози и комбиниран с други антибиотици, за да се избегне последваща резистентност при пациентите с ИЕ.<sup>168,173</sup> По тази причина, даптомицин трябва да се прилага във високи дози (≥10 mg/kg), а повечето експерти препоръчват комбинирането му с бета-лактами<sup>133</sup> или фосфомицин [бета-лактамите (и вероятно фосфомицин) повишават мембранното свързване на даптомицин чрез намаляване на положителния повърхностен заряд] при NVE, и с гентамицин и рифампин при PVE.<sup>168,173,174</sup>

Други алтернативи са фосфомицин плюс имипенем,<sup>175</sup> по-нови бета-лактами с относително добър PBP2a-афинитет, като цефтаролин,<sup>176</sup> квинупристин–далфопристин, с или без бета-лактами,<sup>177,178</sup> бета-лактами плюс оксазолидинони (линезолид),<sup>179</sup> бета-лактами плюс ванкомицин<sup>180</sup> и високи дози триметоприм/сулфаметоксазол и клиндамицин.<sup>160</sup> Такива случаи налагат задължителна колаборация с инфекционист (ID специалист).

## 7.8. *Enterococcus* spp.

Ентерококов ИЕ се причинява главно от *Enterococcus faecalis* (90% от случаите) и по-рядко от *Enterococcus faecium* (5% от случаите) или други видове.<sup>181</sup> Той поражда два главни проблема. Първо, ентерококите са силно резистентни към бактерицидният антибиотичен ефект и ерадикацията изисква продължително приложение (до 6 седмици) на синергични бактерицидни комбинации от два инхибитора на клетъчната стена (ампицилин плюс цефтриаксон, чиято синергия е чрез инхибиция на допълнителни пеницилин-свързващи протеини [PBPs]) или един инхибитор на клетъчната стена с аминогликозиди (Table 18). Второ, те могат да бъдат резис-

**Таблица 17: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от *Staphylococcus spp.***

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение	Продължителност (седмици)	Клас <sup>i</sup>	Ниво <sup>j</sup>	Изт <sup>k</sup>	Забележки
<b>Нативни клапи</b>						
<b>Метицилин-чувствителни стафилококи</b>						
(Флу)клоксацилин или оксацилин	12 g/ден i.v. в 4–6 дози  Педиатрични дози: <sup>9</sup> 200–300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равно разделени дози	4–6	I	B	6, 8, 128, 135, 136, 158	Добавяне на гентамицин не се препоръчва, поради липсата на демонстрирана клинична полза и повишаване на реналната токсичност
Алтернативна терапия* Котримоксазол <sup>a</sup> с Клиндамицин	Сулфаметоксазол 4800 mg/ден и Триметоприм 960 mg/ден (i.v. в 4–6 дози)  1800 mg/ден i.v. в 3 дози  Педиатрични дози: <sup>9</sup> Сулфаметоксазол 60 mg/kg/ден и Триметоприм 12 mg/kg/ден (i.v. в 2 дози) Клиндамицин 40 mg/kg/ден (i.v. в 3 дози)	1 i.v. + 5 перорален прием  1	IIb  IIb	C  C		*при <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Пеницилин-алергични пациентѝ или метицилин-резистентни стафилококи</b>						
Ванкомицин <sup>b</sup> **	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози  Педиатрични дози: <sup>9</sup> 40 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равно разделени дози	4–6	I	B	6, 8, 135, 136	Цефалоспорици (цефазолин 6 g/ден или цефотаксим 6 g/ден i.v. в 3 дози) се препоръчват при пеницилин-алергични пациенти с не-анафилактични реакции, с метицилин-чувствителен ендокардит.
Алтернативна терапия** Даптомицин <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/ден i.v. веднъж дневно  Педиатрични дози: <sup>9</sup> 10 mg/kg/ден i.v. веднъж дневно	4–6	IIa	C		Даптомицин превъзхожда ванкомицин при MSSA- и MRSA-бактериите с MIC на ванкомицин > 1 mg/L.
Алтернативна терапия* Котримоксазол <sup>a</sup> с Клиндамицин	Сулфаметоксазол 4800 mg/ден и Триметоприм 960 mg/ден (i.v. в 4–6 дози)  1800 mg/ден i.v. в 3 дози	1 i.v. + 5 перорален прием  1	IIb  IIb	C  C		*при <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Клапни протези</b>						
<b>Метицилин-чувствителни стафилококи</b>						
(Флу)клоксацилин или оксацилин с Рифампин <sup>e</sup> и Гентамицин <sup>f</sup>	12 g/ден i.v. в 4–6 дози  900–1200 mg i.v. или перорално, разпределени в 2 или 3 дози 3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 или 2 дози  Педиатрични дози: <sup>9</sup> Оксацилин и (флу)клоксацилин, както е посочено по-горе Рифампин 20 mg/kg/ден i.v. или перорално в 3 равни дози	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6, 8, 135, 136	Някои експерти препоръчват започване на рифампин 3–5 дни след ванкомицин и гентамицин.  Гентамицин може да се приложи в еднократна дневна доза с цел намаляване на реналната токсичност.
<b>Пеницилин-алергични пациентѝ и метицилин-резистентни стафилококи</b>						
Ванкомицин <sup>b</sup> с Рифампин <sup>e</sup> и Гентамицин <sup>f</sup>	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози  900–1200 mg i.v. или перорално в 2 или 3 разделни дози  3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 или 2 дози  Педиатрични дози: <sup>9</sup> Както е посочено по-горе.	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6, 8, 135, 136	Цефалоспорици (цефазолин 6 g/ден или цефотаксим 6 g/ден i.v. в 3 дози) се препоръчват при пеницилин-алергични пациенти с не-анафилактични реакции и метицилин-чувствителен ендокардит.  Някои експерти препоръчват започване на рифампин 3–5 дни след ванкомицин и гентамицин.  Гентамицин може да се приложи в еднократна дневна доза с цел намаляване на реналната токсичност

AUC = площ под кривата; C<sub>min</sub> = минимална концентрация; IE = инфекциозен ендокардит; MIC = минимална инхибираща концентрация; MRSA = метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*; MSSA = метицилин-чувствителни *S. aureus*; PVE = клапно-протезен ендокардит.

<sup>a</sup>Бъбречна функция, серумните концентрации на котримоксазол трябва да бъдат контролирани веднъж седмично (два пъти седмично при пациенти с бъбречна недостатъчност); <sup>b</sup>Минималните серумни концентрации на ванкомицин (C<sub>min</sub>) трябва да бъдат ≥ 20 mg/L. AUC/MIC на ванкомицин > 400 се препоръчва при инфекции с MRSA; <sup>c</sup>Контрол на стойностите на CPK поне веднъж седмично. Някои експерти препоръчват добавяне на клоксацилин (2 g/4 h i.v.) или фосфомицин (2 g/6 h i.v.) към даптомицин за повишаване на активността му и избягване на развитието на даптомицинова резистентност; <sup>d</sup>Даптомицин и фосфомицин не са налични в някои Европейски страни; <sup>e</sup>Смята се, че рифампин играе специална роля при инфекции на протезни дивайси, защото спомага за унищожаване на бактериите, прикрепени към чуждия материал.<sup>157</sup> Монотерапията с рифампин е свързана с висока честота на микробна резистентност и не се препоръчва. Рифампин повишава чернодробния метаболизъм на варфарин и други лекарства; <sup>f</sup>Бъбречната функция и серумните гентамицинови концентрации трябва да бъдат контролирани веднъж седмично (два пъти седмично при пациенти с бъбречна недостатъчност); <sup>9</sup>Педиатричните дози не трябва да превишават дозите при възрастни; <sup>h</sup>При стабилни пациенти може да се опита пеницилинова десенсибилизация; <sup>i</sup>Клас на препоръките; <sup>j</sup>Ниво на доказателственост; <sup>k</sup>Източник(ци) подкрепящи препоръките.

\*\* Няма клинична полза от добавяне на рифампин или гентамицин.

**Таблица 18: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от *Enterococcus* spp.**

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение	Продължителност (седмици)	Клас <sup>g</sup>	Ниво <sup>h</sup>	Изм. <sup>i</sup>	Забележки
<b>Щамове, чувствителни към бета-лактами и гентамицин (за резистентните изолати вижте<sup>a,b,c</sup>)</b>						
Амоксицилин* с	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози	4–6	I	B	6, 8, 129, 135, 136, 186	6-седмична терапия се препоръчва при пациенти с >3-месечна симптоматика или PVE
Гентамицин <sup>d</sup>	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	2–6**	I	B		
<b>Педиатрични дози:</b> <sup>e</sup> Ампицилин 300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 еднакви дози Гентамицин 3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 еднакви дози						
Ампицилин с	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози	6	I	B	183–185	Тази комбинация е активна срещу щамове <i>Enterococcus faecalis</i> с и без HLAR и представлява комбинация на избор при пациенти с ендокардит, причинен от <i>E. faecalis</i> с HLAR Тази комбинация не е активна срещу <i>E. faecium</i> .
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. или i.m. в 2 дози	6	I	B		
<b>Педиатрични дози:</b> <sup>e</sup> Ампицилин - както по-горе Цефтриаксон 100 mg/kg/12 h i.v. или i.m.						
Ванкомицин <sup>f</sup> с	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози	6	I	C		
Гентамицин <sup>d</sup>	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	6	I	C		
<b>Педиатрични дози:</b> <sup>e</sup> Ванкомицин 40 mg/kg/ден i.v. в 2–3 еднакви дози. Гентамицин - както е посочено по-горе.						

HLAR: високо ниво на аминогликозидна резистентност; ИЕ: инфекциозен ендокардит; MIC: минимална инхибираща концентрация; PBP: пеницилин-свързващ протеин; PVE: клапно-протезен ендокардит.

<sup>a</sup>Високо ниво на резистентност към гентамицин (MIC >500 mg/L): при чувствителност към стрептомицин, гентамицин да се замени със стрептомицин 15 mg/kg/ден в две еднакви дози.

<sup>b</sup>Бета-лактамна резистентност: (i) ако се дължи на производство на бета-лактамази, заменете ампицилин с ампицилин-сулбактам или амоксицилин с амоксицилин-клавуланова киселина; (ii) ако се дължи на промяна на PBP5, приложете ванкомицин-базирани режими.

<sup>c</sup>Мултирезистентност към аминогликозиди, бета-лактами и ванкомицин: предлагани алтернативи са (i) даптомицин 10 mg/kg/ден плюс ампицилин 200 mg/kg/ден i.v. в четири до шест дози; (ii) линезолид 2 × 600 mg/ден i.v. или перорално за ≥8 седмици (IIa, C) (да се контролира за хематологична токсичност); (iii) квинупростин-далфопристин 3 × 7.5 mg/kg/ден за ≥8 седмици. Квинупростин-далфопристин не е активен срещу *E. faecalis*; (iv) за други комбинации (даптомицин плюс ертапенем или цефтаролин) се консултирайте със специалисти по инфекциозни болести.

<sup>d</sup>Контролирайте серумните нива на аминогликозидите и бъбречната функция, както е указано в Таблица 16.

<sup>e</sup>Педиатричните дози не трябва да превишават дозите при възрастни;

<sup>f</sup>Мониторирате на серумните ванкомицинови концентрации, както е указано в Таблица 16.

<sup>g</sup>Клас на препоръките.

<sup>h</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>i</sup>Източник(ци), подкрепящи препоръките.

\*Или ампицилин в същата дозировка, както амоксицилин.

\*\*Някои експерти препоръчват приложение на гентамицин само за 2 седмици (IIa, B).

тентни към много лекарства, включително аминогликозиди [високо ниво на аминогликозидна резистентност, high-level aminoglycoside resistance (HLAR)], бета-лактами (посредством модификация на PBP5 и понякога бета-лактамази) и ванкомицин.<sup>182</sup>

Напълно пеницилин-чувствителните щамове (пеницилинова MIC ≤8 mg/L) се лекуват с пеницилин G или ампицилин (или амоксицилин), в комбинация с гентамицин. Ампицилин (или амоксицилин) се предпочитат, тъй като MICs са два до четири пъти по-ниски. Гентамициновата резистентност е честа, както при *E. faecalis*, така и при *E. faecium*.<sup>182</sup> Аминогликозидната MIC >500 mg/L (HLAR) е свързана със загуба на бактерициден синергизъм с инхибитори на клетъчната стена

и не трябва да се използват аминогликозиди. Стрептомицин може да остане активен в тези случаи и е ефективна алтернатива.

В последните години имаше два важни напредъка. Първият е демонстрацията в няколко кохортни проучвания на *E. Faecalis* ИЕ, включващи стотици случаи, че комбинацията ампицилин плюс цефтриаксон има същата ефективност, както ампицилин плюс гентамицин, при *E. faecalis* ИЕ без HLAR. Комбинацията е и по-безопасна, няма никаква нефротоксичност.<sup>183–185</sup> Допълнително, тя е комбинация на избор за лечение на *E. faecalis* ИЕ с HLAR. Второ, цялата дневна доза гентамицин може да бъде приложена веднъж дневно, вместо в две или три разделни дози, както се препоръчваше до-

сега, а продължителността на лечението при *E. faecalis* IE без HLAR може да бъде съкратена без риск от 4–6 седмици на 2 седмици, което намалява честотата на нефротоксичността до много ниски нива.<sup>129,186,187</sup>

Бета-лактамна и ванкомицинова резистентност се наблюдават главно при *E. faecium*. Тъй като двойната резистентност е рядка, срещу ванкомицин-резистентни щамове могат да се използват бета-лактами и обратно. Разнообразни резултати се съобщават с квинупристин–далфопристин (неактивни срещу *E. faecalis*), линезолид, даптомицин (комбиниран с ампицилин, ертапенем или цефтаролин) и тигециклин. Тези ситуации също изискват експертното мнение на специалист по инфекциозни болести.

## 7.9. Грам-негативни бактерии

### 7.9.1. Видове близки до НАСЕК

Грам-негативните НАСЕК-бацили са „злояди“ организми и лабораторията трябва да е наясно, че се подозира инфекция с такъв причинител, защото може да са необходими специфични изследвания (вижте също точка 5). Тъй като те растат бавно, стандартните МИС-тестове могат да бъдат трудни за интерпретация. Някои бацили от група НАСЕК произвеждат бета-лактамази и по тази причина ампицилин вече не е средство на първи избор. От друга страна, те са чувствителни на цефтриаксон, други цефалоспорици от трета генерация и квинолони; стандартното лечение е цефтриаксон 2 g/ден за

4 седмици при NVE и за 6 седмици при PVE. Ако те не произвеждат бета-лактамази, алтернативата е ампицилин (12 g/ден i.v. в четири или шест дози) плюс гентамицин (3 mg/kg/ден, разделени на две или три дози) за 4–6 седмици. Ципрофлоксацин (400 mg/8–12 ч. i.v. или 750 mg/12 ч. пер ос) е по-слабо валидирана алтернатива.<sup>188,189</sup>

### 7.9.2. Не-НАСЕК видове

International Collaboration on Endocarditis (ICE) съобщават не-НАСЕК Грам-негативни бактерии при 49 от 2761 (1,8%) случаи на IE.<sup>190</sup> Препоръчаното лечение е ранна хирургия плюс продължителна (минимум 6 седмици) терапия с бактерицидни комбинации от бета-лактами и аминогликозиди, понякога с добавяне на квинолони или котримоксазол. Могат да се окажат полезни ин витро бактерицидни тестове и мониториране на серумните антибиотични концентрации. Поради редкостта и тежестта им, тези състояния трябва да се обсъждат от ендокардитния тим или със специалист по инфекциозни болести.

## 7.10. Ендокардит с негативни хемокултури

Основните причини за инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури (BCNIE) са обобщени в точка 5.4.2.<sup>191,192</sup> Терапевтичните опции са обобщени в Таблица 19.<sup>192,193</sup> Препоръчва се ендокардитният тим да се консултира с инфекционист.

**Таблица 19: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури (по Brouqui et al.<sup>193</sup>)**

Патогени	Препоръчвана терапия <sup>a</sup>	Исход от лечението
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 mg/24 ч.) плюс котримоксазол (960 mg/12 ч.) плюс рифампин (300–600/24 ч.) за ≥3–6 месеца <sup>b</sup> пер ос	Успешно лечение при титър на антителата <1:60. Някои автори препоръчват добавяне на гентамицин през първите 3 седмици.
<i>C. burnetii</i> (причинител на Q-треска)	Доксициклин (200 mg/24 ч.) плюс хидроксицхлороквин (200–600 mg/24 ч.) <sup>c</sup> пер ос (>18 месеца лечение)	Терапевтичен успех се отчита при титър на анти-фаза I IgG <1:200, а IgA и IgM титри <1:50.
<i>Bartonella</i> spp. <sup>d</sup>	Доксициклин 100 mg/12 ч. пер ос за 4 седмици плюс гентамицин (3 mg/24 ч.) i.v. за 2 седмици	Очакван терапевтичен успех ≥90%.
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин (500 mg/12 ч.) i.v. или пер ос за ≥6 седмици или кларитромицин (500 mg/12 ч.) i.v. за 2 седмици, след това пер ос за 4 седмици плюс рифампин (300–1200 mg/24 ч.)	Оптималното лечение не е известно.
<i>Mycoplasma</i> spp	Левофлоксацин (500 mg/12 ч.) i.v. или пер ос за ≥6 месеца <sup>e</sup>	Оптималното лечение не е известно.
<i>T. whipplei</i> (причинител на болестта на Whipplef)	Доксициклин (200 mg/24 ч.) Плюс хидроксицхлороквин (200–600 mg/24 ч.) <sup>c</sup> пер ос за ≥18 месеца	Дългосрочно лечение, оптималната продължителност е неизвестна.

ID = инфекциозна(и) болест(и); IE = инфекциозен ендокардит; Ig = имуноглобулин; i.v. = интравенозно; U = единици.

<sup>a</sup> Поради липса на големи серии, оптималната продължителност на лечението на IE, причинен от тези патогени е неизвестна. Показаните срокове на базата на избрани публикации на клинични случаи. Препоръчва се консултация с ID специалист.

<sup>b</sup> Възможно е добавяне на стрептомицин (15 mg/kg/24 ч. в 2 дози) през първите седмици.

<sup>c</sup> Комбинацията доксициклин плюс хидроксицхлороквин (с мониториране на серумните хидроксицхлороквинови нива) има значително по-добър ефект от доксициклин.<sup>194</sup>

<sup>d</sup> Съобщават се няколко терапевтични режима, включително аминопеницилини (ампицилин или амоксицилин, 12 g/24 ч. i.v.) или цефалоспорици (цефтриаксон, 2 g/24 ч. i.v.) в комбинация с аминогликозиди (гентамицин или нетилимицин).<sup>195</sup> Дозировките са както за стрептококови и ентерококови IE (Таблица 16 и 18).<sup>196,197</sup>

<sup>e</sup> Новите флуорквинолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) са по-мощни от ципрофлоксацин срещу интрацелуларни патогени, като *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.

<sup>f</sup> Лечението на IE на Whipple остава до голяма степен емпирично. В случай на засягане на централната нервна система, към доксициклин трябва да бъде добавен сулфадиазин 1,5 g/6 h перорално. Алтернативна терапия е цефтриаксон (2 g/24 ч. i.v.) за 2–4 седмици или пеницилин G (2 млн. U/4 ч.) и стрептомицин (1 g/24 ч.) i.v. за 2–4 седмици, последвани от котримоксазол (800 mg/12 ч.) пер ос. Триметоприм не е активен срещу *T. whipplei*. Съобщава се за успешни случаи при продължително лечение (>1 година).



**Таблица 20: Предложени антибиотични режими за начално емпирично лечение на инфекциозен ендокардит при остро и тежко болни пациенти (преди идентификация на патогена)<sup>a</sup>**

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение	Клас <sup>b</sup>	Ниво <sup>c</sup>	Забележки
<b>Придобит в общността ендокардит на нативни клапи или късен протезен ендокардит (≥12 месеца след хирургия)</b>				
Ампицилин с (Флу)клоксацилин или оксацилин с Гентамицин <sup>d</sup>	12 g/ден i.v. в 4–6 дози  12 g/ден i.v. в 4–6 дози  3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	IIa	C	Пациенти с BCNIE трябва да бъдат лекувани след консултация с ID специалист.
Ванкомицин <sup>d</sup> с Гентамицин <sup>d</sup>	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози  3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза			
Ванкомицин <sup>d</sup> с Гентамицин <sup>d</sup> с Рифампин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози  3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза  900–1200 mg i.v. или пер ос в 2 или 3 разделни дози	IIb	C	Рифампин се препоръчва само при PVE, като експерти препоръчват да бъде започнат 3–5 дни след началото на ванкомицин и гентамицин. При свързан със здравеопазването нативен клапен ендокардит някои експерти препоръчват, при условие, че честотата на инфекциите с MRSA е >5%, да се започне комбинация от клоксацилин плюс ванкомицин до окончателното идентифициране на <i>S. aureus</i> .

BCNIE = инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури; ID = инфекциозна(и) болест(и); i.m. = интрамускулно; i.v. = интравенозно; PVE = клапно-протезен ендокардит.

<sup>a</sup> Ако началните хемокултури са негативни и липсва клиничен отговор, трябва да се вземе предвид BCNIE етиология (вижте точка 7.10) и да се обърне евентуална хирургия за молекулярна диагноза и лечение, и разширяване на антибиотичния спектър до патогени с негативни хемокултури (доксикалин, квинолони).

<sup>b</sup> Клас на препоръките.

<sup>c</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>d</sup> Мониторирани на дозировките на гентамицин или ванкомицин, както е описано в Таблицы 16 и 17.

## 7.11. Фунги

Фунги се наблюдават най-често при PVE и при ИЕ засягащ злоупотребяващи с i.v. наркотици (IVDAs [i.v. drug abusers]) и имунокомпрометирани пациенти.<sup>198</sup> Преобладават *Candida* и *Aspergillus spp.*, последният се проявява като BCNIE (ИЕ с негативни хемокултури).<sup>199,200</sup> Смъртността е много висока (>50%), а лечението налага комбинирано приложение на антимикотици и клапно протезиране.<sup>135,198–200</sup> Антимикотичната терапия за *Candida* ИЕ включва липозомен амфотерицин В (или друга липидна лекарствена форма) с или без флуцитозин или ехинокандин във високи дози; за *Aspergillus* ИЕ, лекарство на избор е вориконазол, като някои експерти препоръчват добавянето на ехинокандин или амфотерицин В.<sup>135,198,200,201</sup> Препоръчва се продължително супресивно лечение с перорални азоли (флуконазол при *Candida* и вориконазол при *Aspergillus*), понякога за цял живот.<sup>135,198,201</sup> Препоръчва се ендокардитният тим да проведе консултация с инфекционист.

## 7.12. Емпирична терапия

Лечението на ИЕ трябва да започне незабавно. Преди да бъдат започнати антибиотичите, три набора хемокултури трябва да бъдат взети през 30-минутни интервали.<sup>202</sup> Началният избор на емпирично лечение зависи от няколко обстоятелства:

- (1) Дали пациентът е бил лекуван с антибиотици преди това.
- (2) Дали инфекцията засяга нативна клапа или протеза [и ако е така, кога е осъществена операцията (ранен или късен PVE)].

**Таблица 21: Критерии за определяне до каква степен е подходяща извънболничната парентерална антибиотична терапия при инфекциозен ендокардит (по Andrews et al.<sup>205</sup>)**

Фаза на лечението	Указания за приложение
Критична фаза (седмици 0–2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усложненията настъпват в тази фаза</li> <li>Предпочита се болнично лечение в тази фаза</li> <li>OPAT се обсъжда при орални стрептококи или <i>Streptococcus bovis</i>,<sup>a</sup> нативна клапа,<sup>b</sup> стабилно състояние на пациента, липса на усложнения</li> </ul>
Фаза на продължаващо лечение (след 2 седмици)	<ul style="list-style-type: none"> <li>OPAT се обсъжда при стабилно състояние на пациента</li> <li>OPAT не се обсъжда при: HF, сериозна ехокардиографска находка, неврологични прояви или бъбречно увреждане</li> </ul>
Важно значение за OPAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обучен пациент и персонал</li> <li>Редовна оценка след изписването (медицинска сестра 1/ден, визити от лекар<sup>c</sup> 1 или 2/седмично)<sup>d</sup></li> <li>Предпочита се наблюдение на лекарско ниво, а не инфузия в домашни условия</li> </ul>

HF = сърдечна недостатъчност; ID = инфекциозна(и) болест(и); ИЕ = инфекциозен ендокардит; OPAT = извънболнична парентерална антибиотична терапия; PVE = клапно-протезен ендокардит.

<sup>a</sup> При други патогени се препоръчва консултация с ID специалист.

<sup>b</sup> При пациенти с късен PVE се препоръчва консултация с ID специалист.

<sup>c</sup> За предпочитане от ендокардитния тим.

<sup>d</sup> Общопрактикуващият лекар, ако е необходимо, да преглежда пациента ежеседмично.

- (3) Място на инфектиране (в обществото, нозокомиален или ненозокомиален, свързан със здравеопазването ИЕ) и информация за локалната епидемиология, особено за антибиотична резистентност и специфични патогени, свързани с наистина негативни хемокултури (Таблица 19).
- (4) Приложението на клоксацилин/цефазолин е свързано с по-ниска смъртност от други бета-лактами, включително амоксицилин/клавуланова киселина или ампицилин/сулбактам<sup>203</sup> и ванкомицин за емпирично лечение на MSSA-бактериемия/ендокардит.<sup>159</sup>

Предлаганите режими за емпирично лечение при остра форма на заболяването, са обобщени в Таблица 20. Режимите за NVE и късен PVE трябва да покриват стафилококи, стрептококи и ентерококи. Режимите за ранен PVE или свързан със здравеопазването ИЕ, трябва да покриват метицилин-резистентни стафилококи, ентерококи и, в идеалния случай, не-HACEK Грам-негативни патогени. След идентифициране на патогена (обикновено за <48 ч.), антибиотичното лечение трябва да се адаптира към модела на антимикробната чувствителност.

### 7.13. Извънболнична парентерална антибиотична терапия на инфекциозен ендокардит

Извънболничната парентерална антибиотична терапия (OPAT [outpatient parenteral antibiotic therapy]) се използва за затвърждаване на антимикробната терапия, след като критичните, свързани с инфекцията усложнения, са поставени под контрол (напр. перивалвуларни абсцеси, остра СН [HF], септичен емболизъм и инсулт).<sup>204–207</sup> Две различни фази могат да бъдат идентифицирани в хода на антибиотичната терапия: (i) първа критична фаза (първите 2 седмици от терапията), през която показанията за OPAT са ограничени; и (ii) втора фаза на продължаващо лечение (след двуседмична терапия), през която OPAT е възможна. Таблица 21 обобщава открояващите се въпроси, на които трябва да се обърне внимание, когато се обсъжда OPAT за ИЕ.<sup>205</sup>

## 8. Главни усложнения и поведение при инфекциозен ендокардит на левостранните клапи

Хирургично лечение се налага в приблизително половината от случаите с ИЕ, поради тежки усложнения.<sup>54</sup> Причини за ранна хирургия в активната фаза (т.е. докато пациентът все още е на антибиотично лечение), са избягване на прогресираща СН (HF) и необратимо структурно увреждане, причинено от тежка инфекция, както и предпазване от системен емболизъм.<sup>6,54,115,208–210</sup> От друга страна, хирургичната терапия по време на активната фаза на болестта е свързана със значителен риск. Хирургията е оправдана при пациенти с високорискови белези, които правят малко вероятно излекуването с антибиотично лечение, и които нямат придружаващи заболявания или усложнения, влошаващи перспективата за възстановяване. Възрастта сама по себе си не е противопоказание за хирургия.<sup>211</sup>

Препоръчва се ранна консултация със сърдечен хирург за определяне на най-добрия терапевтичен подход. Идентификацията на пациентите, нуждаещи се от ранна хирургия често е трудна, и е основна цел на „сърдечния тим“. Всеки отделен случай трябва да бъде индивидуализиран и всички фактори, свързани с повишен риск, трябва да бъдат установени при поставяне на диагнозата. Често нуждата от хирургия се определя от комбинация от няколко високорискови признаци.<sup>211</sup>

В някои случаи, хирургичната интервенция трябва да бъде проведена спешно (в рамките на 24 ч.) или неотложно (в рамките на няколко дни, <7 дни), независимо от продължителността на антибиотичното лечение. В други случаи, хирургията може да се отложи за 1 или 2 седмици, за да се проведе антибиотично лечение под внимателно клинично и ехокардиографско наблюдение, преди извършване на планова хирургична процедура.<sup>63,115</sup> Трите главни показания за ранна хирургия при ИЕ са СН (HF), неконтролирана инфекция и превенция на емболични инциденти<sup>212–216</sup> (Таблица 22).

### 8.1. Сърдечна недостатъчност

#### 8.1.1. Сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит

СН (HF) е най-честото усложнение на ИЕ и е най-честото показание за хирургия при ИЕ.<sup>54</sup> СН (HF) се наблюдава в 42–60% от случаите на NVE и е по-често налице, когато ИЕ засяга аортната, а не митралната клапа.<sup>111,208,212</sup> СН (HF) се причинява главно от новопоявила се или влошаваща се тежка аортна или митрална регургитация, макар че вътресърдечни фистули,<sup>213</sup> и по-рядко клапна обструкция, също могат да доведат до СН.

Клапна регургитация при нативен ИЕ може да настъпи в резултат на руптура на митрални хорди, руптура на платно (флейл на платното), перфорация на платно или вегетации, пречещи на затварянето на платното. Специфична ситуация е вторичното инфектиране на предното митрално платно от инфектирания регургитационен джет при първичен аортен ендокардит.<sup>214</sup> Образуваната в резултат на това аневризма върху предсърдната страна на митралното платно, може да доведе по-късно до митрална перфорация.<sup>215</sup>

Клиничната картина на СН (HF) включва диспнея, белодробен едем и кардиогенен шок.<sup>111,120</sup> В голямото проспективно кохортно проучване ICE, 66% от пациентите със СН (HF) и ИЕ са били в III или IV клас по New York Heart Association.<sup>216</sup> В допълнение към клиничните данни, ТТЕ има решаващо значение за началната оценка и проследяването.<sup>64</sup> Клапната перфорация, вторичните митрални лезии и аневризми се оценяват най-добре с помощта на ТОЕ.<sup>64,65,214</sup> Ехокардиографията е полезна и за оценка на хемодинамичните последствия от клапната дисфункция, измерване на налягането в белодробната артерия, откриването на перикарден излив и оценка и проследяване на левокамерната систолна функция и левостранните и десностранните налягания на пълнене.<sup>64</sup> Натриуретичният пептид тип В има потенциална роля при диагностиката и мониторирането на СН (HF) при ИЕ.<sup>217</sup> Повишените нива на сърдечните тропонини и на натриуретичния пептид тип В, са свързани с неблагоприятен изход при ИЕ.<sup>218,219</sup> Умерената до тежка СН (HF) е най-важният предиктор за вътреболнична, 6-месечна и 1-годишна смъртност.<sup>52,109,111,117,208</sup>

**Таблица 22: Показания и определяне на подходящ момент за хирургия при инфекциозен ендокардит на левостранни клапи (ендокардит на нативни клапи и клапно-протезен ендокардит)**

Показания за хирургия	Хирургия <sup>a</sup>	Клас <sup>b</sup>	Ниво <sup>c</sup>	Изт. <sup>d</sup>
<b>1. Сърдечна недостатъчност</b>				
Аортен или митрален NVE или PVE с тежка остра регургитация, обструкция или фистула, причиняващи рефрактерен белодробен едем или кардиогенен шок	Спешна	I	B	111, 115, 213, 216
Аортен или митрален NVE или PVE с тежка регургитация или обструкция, причиняващи симптоми на HF или ехокардиографски признаци на лоша хемодинамична поносимост	Неотложна	I	B	37, 115, 209, 216, 220, 221
<b>2. Неконтролирана инфекция</b>				
Локално неконтролирана инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастваща вегетация)	Неотложна	I	B	37, 209, 216
Инфекция, причинена от фунги или полирезистентни организми	Неотложна/планова	I	C	
Персистиращи позитивни хемокултури, въпреки подходящата антибиотична терапия и адекватния контрол на септичните метастатични огнища	Неотложна	IIa	B	123
PVE, причинен от стафилококи или не-HACEK Грам-негативни бактерии	Неотложна/планова	IIa	C	
<b>3. Превенция на емболизма</b>				
Аортен или митрален NVE или PVE с персистиращи вегетации >10 mm след един или повече емболични епизоди, въпреки подходящата антибиотична терапия	Неотложна	I	B	9, 58, 72, 113, 222
Аортен или митрален NVE с вегетации >10 mm, свързани с тежка клапна стеноза или регургитация при нисък оперативен риск	Неотложна	IIa	B	9
Аортен или митрален NVE или PVE с изолирани много големи вегетации (>30 mm)	Неотложна	IIa	B	113
Аортен или митрален NVE или PVE с изолирани големи вегетации (>15 mm) и липса на други показания за хирургия <sup>e</sup>	Неотложна	IIb	C	

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprophiophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *Kingella denitrificans*; HF = сърдечна недостатъчност; ИЕ = инфекциозен ендокардит; NVE = ендокардит на нативни клапи; PVE = клапно-протезен ендокардит.

<sup>a</sup> Спешна хирургия: хирургия извършена в рамките на 24 h; неотложна хирургия: в рамките на няколко дни; планова хирургия: след най-малко 1–2 седмици антибиотично лечение.

<sup>b</sup> Клас на препоръките.

<sup>c</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>d</sup> Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

<sup>e</sup> Хирургия може да бъде предпочетена, ако е възможна съхраняваща нативната клапа процедура.

### 8.1.2. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия при инфекциозен ендокардит с прояви на сърдечна недостатъчност (Таблица 22)

За предпочитане е решенията по определяне на кандидатите за хирургия и на подходящия момент за операция да се вземат от ендокардитния тим.<sup>118</sup> Наличието на СН (HF) е показание за хирургия при повечето от пациентите с ИЕ и е главната индикация за неотложна хирургия.<sup>115,124</sup> Хирургията е показана при пациенти с HF, причинена от тежка аортна или митрална регургитация, вътресърдечни фистули или клапна обструкция от вегетации. Хирургия е показана и при пациенти с тежка остра аортна или митрална регургитация без клинична СН (HF), но с ехокардиографски белези на повишено левокамерно теледиастолно налягане (напр. преждевременно затваряне на митралната клапа), високо левопредсърдно налягане или умерена до тежка пулмо-

нална хипертония. Тези правила са валидни при NVE и при PVE.<sup>37,220,221</sup>

Спешна операция, независимо от статуса на инфекцията, трябва да се извърши, когато пациентът е в персистиращ белодробен едем или кардиогенен шок, въпреки медикаментозното лечение.<sup>63</sup> Неотложна операция трябва да се извърши при пациенти с тежка аортна или митрална инсуфициенция с големи вегетации, дори и да нямат СН (HF).<sup>9</sup>

При пациенти с добре толерирана (клас I или II по New York Heart Association) тежка клапна регургитация и без други причини за хирургия, медикаментозното лечение с антибиотици под стриктно клинично и ехокардиографско наблюдение е добра опция, въпреки че ранното оперативно лечение може да е вариант при подбрани пациенти с нисък хирургичен риск. Планова хирургия трябва да се обсъди в зависимост от понасянето на клапната лезия и съгласно Препоръките на ESC за поведение при клапни сърдечни болести.<sup>55</sup>

В заключение, СН (HF) е най-честото и сред най-тежките усложнения на ИЕ. При липса на тежка коморбидност, наличието на HF е показание за ранна хирургия при NVE и PVE, даже и при пациенти в кардиогенен шок.

## 8.2. Неконтролирана инфекция

Неконтролираната инфекция е едно от усложненията, които будят най-голяма тревога при ИЕ и е втората по честота причина за хирургия.<sup>54</sup> Приема се, че неконтролирана инфекция е налице, когато има персистираща инфекция и когато има белези на локално неконтролирана инфекция. Инфекция, дължаща се на резистентни или силно вирулентни организми, често протича като неконтролирана инфекция.

### 8.2.1. Персистираща инфекция

Дефиницията за персистираща инфекция е условна и включва фебрилитет и персистиращи позитивни култури след 7–10 дни антибиотично лечение. Персистиращият фебрилитет е чест проблем, наблюдаван по време на лечението за ИЕ. Обикновено температурата се нормализира в рамките на 7–10 дни на фона на специфична антибиотична терапия. Персистиращият фебрилитет може да се дължи на няколко фактора, включително неадекватно антибиотично лечение, резистентни организми, инфектиран венозен път, локално неконтролирана инфекция, емболични усложнения или извънсърдечно огнище на инфекция и нежелани реакции към антибиотици.<sup>3</sup> Поведението при персистиращ фебрилитет включва подмяна на i.v. път, повторни лабораторни изследвания, хемокултури, ехокардиография и търсене на вътресърдечни или извънсърдечни фокуси на инфекция.

### 8.2.2. Перивалвуларно разпространение на инфекциозния ендокардит

Перивалвуларното разпространение на ИЕ е най-честата причина за неконтролирана инфекция и е свързано с лоша прогноза и голяма вероятност за хирургия. Перивалвуларните усложнения включват образуване на абсцеси, псевдоаневризми и фистули (дефинирани в Таблица 11).<sup>223,224</sup>

Перивалвуларният абсцес е най-чест при аортен ИЕ (10–40% при NVE)<sup>3,225–227</sup> и чест при PVE (56–100%).<sup>3,6</sup> При митрален ИЕ, перивалвуларните абсцеси са обикновено локализиращи задно или латерално.<sup>228</sup> При аортен ИЕ, перивалвуларно разпространение настъпва най-често в митрално-аортната междуклапна фиброзна тъкан.<sup>229</sup> Серийни ехокардиографски проучвания са показали, че образуването на абсцес е динамичен процес, който започва със задебеляване на стената на аортния корен и напредва до развитие на фистули.<sup>229</sup> В едно проучване, най-важните рискови фактори за перивалвуларни усложнения са били клапна протеза, аортна локализация и инфекция с CoNS.<sup>230</sup>

Псевдоаневризмите и фистулите са тежки усложнения на ИЕ и са често свързани с много тежко клапно и перивалвуларно увреждане.<sup>213,231–233</sup> Докладваната честота на образуване на фистули е 1,6%, а най-честият причинител е *S. aureus* (46%).<sup>233</sup>

Въпреки високата честота на хирургия в тази популация (87%), болничната смъртност остава висока (41%).<sup>213,233,234</sup> Другите усложнения, дължащи се на голямо разпространение на инфекцията са по-редки и включват дефект на междуклапния септум, атриовентрикуларен блок III сте-

пен и остър коронарен синдром.<sup>223,224,234</sup> Перивалвуларно разпространение трябва да се подозира в случаите на необяснимо персистиране на фебрилитета или поява на атриовентрикуларен блок. Затова, на фона на лечението трябва често да се правят електрокардиограми, особено при аортен ИЕ. TOE, MSCT и PET/CT<sup>103</sup> са особено полезни за диагностиката на перивалвуларните усложнения, докато чувствителността на TTE е <50%<sup>225–228</sup> (вижте точка 5). Всъщност при цялостно и подробно трансезофагеално изследване, перивалвуларно разпространение на инфекцията се установява често. Когато е налице ануларна калциноза, малките абсцеси могат обаче да бъдат пропуснати, дори и с TOE, особено тези с митрална локализация.<sup>101</sup>

### 8.2.3. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия при инфекциозен ендокардит с неконтролирана инфекция (Таблица 22)

Резултатите от хирургията са по-лоши, когато причината е неконтролирана инфекция, отколкото когато хирургията се извършва по други причини.<sup>124,235</sup>

#### 8.2.3.1. Персистираща инфекция

В някои случаи на ИЕ само антибиотици не са достатъчни за ерадикация на инфекцията. Хирургия се препоръчва при персистиране на фебрилитет и позитивни хемокултури за няколко дни (7–10 дни), въпреки подходящия антибиотичен режим, след изключване на извънсърдечни (далачни, вертебрални или ренални) абсцеси и други причини за фебрилитет. Най-подходящият момент за хирургия в тази трудна ситуация обаче, е неизвестен. Напоследък беше демонстрирано, че персистирането на положителни хемокултури 48–72 ч. след започване на антибиотици е независим рисков фактор за болнична смъртност.<sup>123</sup> Тези резултати показват, че хирургия трябва да бъде обсъдена, ако хемокултурите останат позитивни след 3-дневно антибиотично лечение, след изключване на други причини за персистиращи позитивни хемокултури (съобразен антибиотичен режим).

#### 8.2.3.2. Признаци на локално неконтролирана инфекция

Признаците на локално неконтролирана инфекция включват нарастващ размер на вегетациите, образуване на абсцеси, фалшиви аневризми и развите на фистули.<sup>213,236,237</sup> Обикновено има и персистиращ фебрилитет и хирургията се препоръчва възможно по-рано. Рядко, когато няма други причини за хирургия, а фебрилитетът е контролиран лесно с антибиотици, малките абсцеси или фалшиви аневризми могат да бъдат лекувани консервативно под често клинично и ехокардиографско наблюдение.

#### 8.2.3.3. Инфекция с микроорганизми с малка вероятност за постигане на контрол с антимикробна терапия

Хирургия е показана при микотичен ИЕ,<sup>238,239</sup> в случай на полирезистентни микроорганизми (напр. MRSA или ванкомицин-резистентни ентерококи) или при редките инфекции, причинени от Грам-негативни бактерии. Операция трябва да се обсъди при PVE, причинен от стафилококи или не-HACEK Грам-негативни бактерии. При NVE, причинен от *S. aureus*, хирургия е показана, ако не се постигне благоприятен ранен отговор към антибиотици<sup>161,240,241</sup> (Таблица 22). И накрая, операция трябва да се извърши при пациенти с PVE при инфекция със *S. aureus*.

В заключение, неконтролираната инфекция се дължи най-често на перивалвуларно разпространение или на „трудно лечими“ организми. При липса на тежка коморбидност, наличието на локално неконтролирана инфекция е показание за ранна хирургия при пациенти с ИЕ.

### 8.3. Превенция на системен емболизъм

#### 8.3.1. Емболични инциденти при инфекциозен ендокардит

Емболичните събития са чести и живото-застрашаващи усложнения на ИЕ, свързани с миграция на сърдечни вегетации. Мозъкът и далакът са най-честите места на емболизъм при левостранен ИЕ, докато белодробният емболизъм е чест при нативен десностранен ИЕ и ИЕ на пейсмейкърни електроди. Инсултът е тежко усложнение и е свързан с повишена заболеваемост и смъртност.<sup>105</sup> От друга страна, емболичните събития могат да бъдат напълно безсимптомни при 20–50% от пациентите с ИЕ, особено тези, засягащи далачната или мозъчната циркулация, и могат да бъдат диагностицирани с неинвазивни образни методи.<sup>83,85,242</sup> В това отношение, плановото СТ-скениране на корема и мозъка могат да бъдат от полза. Контрастните вещества обаче, трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане или хемодинамична нестабилност, поради риска от влошаване на бъбречната функция, в комбинация с антибиотичната нефротоксичност.

Емболичният риск като цяло е много висок при ИЕ, тъй като емболични събития настъпват при 20–50% от пациентите.<sup>72,242–249</sup> Рискът от нови (настъпващи след започване на антибиотична терапия) събития обаче е само 6–21%.<sup>72,115,243</sup> Проучване от група ICE<sup>250</sup> показва, че честотата на инсулта при пациенти, получаващи подходяща антимикробна терапия, е била 4,8/1000 пациенто-дни през първата седмица на терапията, намаляла е до 1,7/1000 пациенто-дни през втората седмица, а по-късно и до още по-ниски стойности.

#### 8.3.2. Предсказване на риска от емболизъм

Ехокардиографията играе ключова роля за предсказване на емболични събития,<sup>72,115,246–252</sup> въпреки че предикцията остава трудна при конкретния пациент. Няколко фактора са свързани с повишен риск от емболизъм, включващи размера и подвижността на вегетациите,<sup>72,242,246–253</sup> локализацията на вегетацията на митралната клапа,<sup>72,246–249</sup> нарастващия или намаляващ размер на вегетацията на фона на антибиотично лечение,<sup>72,253</sup> специфични микроорганизми (*S. aureus*,<sup>72</sup> *S. bovis*,<sup>254</sup> *Candida spp.*), предшестваш емболизъм,<sup>72</sup> ИЕ на няколко клапи<sup>246</sup> и биологични маркери.<sup>255</sup> Сред тях размерът и подвижността на вегетациите са най-силните независими предиктори на нов емболичен инцидент.<sup>253</sup> Пациенти с вегетации с дължина >10 mm са с по-висок риск от емболизъм.<sup>58,253</sup> Този риск е дори по-висок при по-големи (>15 mm) и по-мобилни вегетации, особено при стафилококов ИЕ, засягащ митралната клапа.<sup>219</sup> Скорошно проучване<sup>113</sup> установява, че рискът от неврологични усложнения е бил изключително висок при пациенти с много големи (дължина >30 mm) вегетации.

Няколко фактора трябва да бъдат взети предвид при оценката на емболичния риск. В скорошно проучване върху 847 пациенти с ИЕ, 6-месечната честота на нов емболизъм е била 8,5%.<sup>222</sup> Шест фактора (възраст, диабет, предсърдно

мъждене, предшестваш емболизъм, дължина на вегетацията и инфекция със *S. aureus*) са били свързани с повишен емболичен риск и са били използвани за създаване на „калкулатор на емболичния риск“.<sup>222</sup>

Независимо от рисковите фактори, наблюдавани при конкретния пациент, трябва да бъде подчертано отново, че рискът от нов емболизъм е най-висок през първите дни след започване на антибиотична терапия и след това намалява бързо, особено след 2 седмици.<sup>58,72,243,250</sup> Все пак, докато има вегетации съществува известен риск за неопределено време, особено при много големите вегетации.<sup>113</sup> По тази причина, ползата от хирургия за превенция на емболизма е най-голяма през първите 2 седмици на антибиотичното лечение, когато емболичният риск е най-голям.

#### 8.3.3. Показания и определяне на подходящия момент за хирургия с цел превенция на емболизъм при инфекциозен ендокардит (Таблица 22)

Избягването на емболични събития е трудно, тъй като повечето настъпват преди хоспитализацията.<sup>222</sup> Най-доброто средство за намаляване на риска от емболичен епизод е своевременно започване на подходяща антибиотична терапия.<sup>38</sup> Въпреки очакванията,<sup>256,257</sup> добавянето на анти тромботична терапия не намалява риска от емболизъм в единственото публикувано рандомизирано проучване.<sup>258</sup>

Точната роля на ранната хирургия за превенция на емболични прояви остава спорна. В Euro Heart Survey, големината на вегетацията е била една от причините за хирургия при 54% от пациентите с NVE и при 25% от тези с PVE,<sup>54</sup> но рядко единствената причина. Значението на ранната хирургия при изолирана голяма вегетация е противоречиво. Скорошно рандомизирано изпитване демонстрира, че ранната хирургия при пациенти с големи вегетации намалява сигнификантно риска от смърт и емболични събития, в сравнение с конвенционалната терапия.<sup>9</sup> Проучваните пациенти обаче са били нискорискови и не е установена сигнификантна разлика в общата смъртност след 6 месеца между групата с ранна хирургия и групата с конвенционална терапия.

В крайна сметка, решението за ранна операция с цел превенция на емболизма, трябва да бъде съобразено с наличието на предишни емболични епизоди, други усложнения на ИЕ, размера и подвижността на вегетацията, вероятността за планова хирургия и продължителността на антибиотичната терапия.<sup>115</sup> Цялостната полза от хирургията е необходимо да бъде преценена спрямо оперативния риск, като трябва да се вземе предвид клиничния статус и коморбидността на пациента.

Главните показания и изборът на подходящия момент за хирургия, с цел превенция на емболизма, са представени в Таблица 22. Хирургията е показана при пациенти с персистиращи вегетации >10 mm, след един или повече клинично проявени или безсимптомни емболични епизоди, въпреки подходящата антибиотична терапия.<sup>58</sup> Хирургия може да се има предвид при пациенти с големи (>15 mm) изолирани вегетации върху аортната или митралната клапа, въпреки че това решение е по-трудно и трябва да бъде индивидуализирано много внимателно в съответствие с вероятността за планова хирургия.<sup>58</sup>

Хирургията, предприета за превенция на емболизма, трябва да бъде осъществена много рано, през първите дни след започване на антибиотичната терапия (неотложна хи-

рургия), тъй като рискът от емболизъм е най-висок по това време.<sup>58,72</sup>

*В заключение, емболизъмът е много чест при ИЕ, като усложнява 20–50% от случаите на ИЕ, но спада до 6–21% след започване на антибиотична терапия. Рискът от емболизъм е най-висок през първите 2 седмици на антибиотичната терапия и е отчетливо свързан с размера и подвижността на вегетацията, въпреки, че съществуват и други рискови фактори. Решението да се оперира рано, за да се предотврати емболизъм, е винаги трудно и специфично за конкретния пациент. Водещи фактори са размера и подвижността на вегетациите, предишен емболичен епизод, вида на микроорганизма и продължителността на антибиотичната терапия.*

## 9. Други усложнения на инфекциозния ендокардит

### 9.1. Неврологични усложнения

Симптомни неврологични усложнения настъпват при 15–30% от пациентите с ИЕ и са главно вследствие на емболизъм от вегетации.<sup>110,113,259</sup> Неврологичните прояви настъпват преди или към момента на поставяне на диагнозата ИЕ в мнозинството от случаите, но нови или рекурентни събития могат да настъпят и по-късно в хода на ИЕ. Клиничната картина е разнообразна и може да включва множество симптоми или признаци при един и същ пациент, но фокалните признаци преобладават и най-често се установява исхемичен инсулт. Може да се наблюдава транзиторна исхемична атака, втремозъчен или субарахноидален кръвоизлив, мозъчен абсцес, менингит и токсична енцефалопатия. Налице са сигурни доказателства, че при 35–60% от пациентите с ИЕ може да има допълнителни асимптомни епизоди на мозъчен емболизъм.<sup>83,85,90</sup> *S. aureus* ИЕ е свързан по-често с неврологични усложнения, в сравнение с ИЕ, причинен от други бактерии. Дължината на вегетациите и подвижността им също корелират с емболичната тенденция.<sup>88,242</sup> Неврологичните усложнения са свързани с допълнителна смъртност, както и последствия, особено в случай на инсулт.<sup>113,259</sup> Бързото поставяне на диагноза и започване на подходящи антибиотици играят главна роля за превенцията на първо или рекурентно неврологично усложнение.<sup>250</sup> Ранната хирургия при високорискови пациенти е вторият стълб на емболичната превенция, докато антикоагулантите лекарства нямат ефект (вижте точка 12.7).

Успешното лечение на ИЕ изисква комбиниране на медикаментозен и хирургичен подход при значителна част от пациентите. След неврологично събитие показанията за сърдечна хирургия често остават валидни или стават още по-сигурни, но трябва да се съобразят с периперативния риск и следоперативната прогноза. Рандомизирани проучвания не са възможни, а кохортните проучвания страдат от влияния, които могат само частично да бъдат компенсирани със статистически методи.<sup>115,260–262</sup> Все пак, рискът от следоперативно неврологично влошаване е нисък след безсимптомно мозъчен емболизъм или транзиторна исхемична атака, а хирургията трябва да се осъществи без отлагане, ако все още има показания за нея.<sup>105</sup> След исхемичен инсулт сърдечната хирургия не е противопоказана, ако се прецени, че неврологичната прогноза не е съвсем лоша.<sup>263</sup> Данните относно оптималното време между инсулт и сърдечна хи-

рургия са противоречиви, но новите данни подкрепят ранната хирургия.<sup>9,115</sup> След изключване на мозъчен кръвоизлив с краниална СТ и при нетежко неврологично увреждане (т.е. кома), хирургията, която е показана поради СН, неконтролирана инфекция, абсцес или персистиращ висок емболичен риск, не трябва да се бави. В тези случаи тя може да бъде извършена с нисък неврологичен риск (3–6%) и добра вероятност за пълно неврологично възстановяване.<sup>105,263</sup> От друга страна, в случай на интракраниална хеморагия неврологичната прогноза е по-неблагоприятна и хирургията по принцип трябва да бъде отложена с най-малко 1 месец.<sup>264,265</sup> Въпреки тези данни, едно скорошно проучване съобщава за относително нисък риск от неврологично влошаване при пациенти с ИЕ, подложени на хирургия в рамките на 2 седмици след интракраниална хеморагия.<sup>266</sup> Поради тази причина, Работната група реши да повиши нивото на доказателственост до клас IIa. При нужда от неотложна хирургия трябва задължително да има тясна колаборация между неврохирургичния тим и ендокардитния тим. Таблица 23 и Фигура 4

**Таблица 23: Поведение при неврологични усложнения на инфекциозния ендокардит**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
След безсимптомно емболизъм или транзиторна исхемична атака, сърдечната хирургия, за която има показания, се препоръчва без забавяне	I	B	105, 263
Неврохирургия или ендоваскуларна терапия се препоръчва при много големи, нарастващи или руптурирани интракраниални инфекциозни аневризми	I	C	
След интракраниална хеморагия, хирургията по принцип трябва да се отложи за ≥1 месец	IIa	B	264–266
След мозъчен инсулт хирургията, която е показана поради СН (HF), неконтролирана инфекция, абсцес или персистиращ висок емболичен риск, трябва да се има предвид без никакво отлагане, освен ако няма кома, а наличието на мозъчен кръвоизлив е изключено чрез краниална СТ или MRI	IIa	B	9, 263
При пациенти с ИЕ и неврологична симптоматика трябва да се търсят интракраниални инфекциозни аневризми. За диагностицирането им трябва да се имат предвид СТ или MR ангиография. Ако неинвазивните изследвания са негативни, а suspectията за интракраниална аневризма остава, трябва да се обсъди конвенционална ангиография	IIa	B	267, 268

СТ = компютърна томография; HF = сърдечна недостатъчност; ИЕ = инфекциозен ендокардит; MR = магнитно-резонансна; MRI = ядрено-магнитен резонанс.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

обобщават препоръчаното поведение при неврологични усложнения на ИЕ.

Образната диагностика на мозъка е задължителна при всяко съмнение за неврологично усложнение на ИЕ. Най-често се извършва СТ-скениране с или без контрастно вещество. По-високата чувствителност на MRI с или без контрастно гадолиниеве усилване позволява по-добро откриване и анализ на мозъчните лезии при пациенти с неврологична симптоматика и това може да повлияе върху избора на подходящ момент за хирургия<sup>89</sup> (вижте точка 5). При пациенти без неврологична симптоматика мозъчният MRI често открива лезии, които могат да променят терапевтичната стратегия; по-специално показанията и избора на подходящ момент за хирургия.<sup>85,90</sup> Мозъчният MRI често долавя микрохеморагии (кръгли T2\* хипоинтензивни зони с диаметър  $\leq 10$  mm) при пациенти с ИЕ. Липсата на връзка с паренхимен кръвоизлив и отсъствието на следоперативни неврологични усложнения при пациенти с микрохеморагии показва, че микрохеморагиите не трябва да бъдат интерпретирани като активно кървене и не трябва да водят до отлагане на хирургията, когато тя е показана.<sup>89,90</sup>

*В заключение, симптомни неврологични усложнения се развиват при 15–30% от всички пациенти с ИЕ, а допълнителните безсимптомни инциденти са чести. Инсултът (исхемичен и хеморагичен) е свързан с допълнителна смъртност. Бързата диагностика и започване на подходящи антибиотици имат основно значение за превенция на първо или рекурентно неврологично усложнение. След първи неврологичен инцидент сърдечната хирургия, ако е показана, по принцип не е противопоказана, с изключение на случаите на обширно мозъчно увреждане или интракраниална хеморагия.*

## 9.2. Инфекциозни аневризми

Инфекциозните (микотични) аневризми са следствие на септичен артериален емболизъм към вътрелуменното пространство или vasa vasorum, или на последващо разпространение на инфекцията през съдовете на интимата. Инфекциозните аневризми са обикновено тънкостенни и лесно раними и като такива, са силно податливи на руптура и хеморагия. Не са идентифицирани предиктори на руптурата и, за разлика от неинфекциозните аневризми, размерът най-вероятно не е надежден предиктор на потенциална руптура.<sup>268,269</sup>

Най-честа е интракраниалната локализация, а съобщаваната честота 2–4% е вероятно по-ниска от действителната, тъй като някои инфекциозни аневризми са безсимптомни.<sup>267,270</sup> Ранното откриване и лечение на инфекциозните аневризми има важно значение, предвид високата морбидност и смъртност в резултат на руптура. Клиничната картина е силно вариабилна (т.е. фокален неврологичен дефицит, главоболие, обърканост, гърчове), така че при всеки случай на ИЕ с неврологична симптоматика трябва да се прави системна образна диагностика за откриване на интракраниални инфекциозни аневризми.<sup>268</sup>

Мозъчната СТ и MRI имат еднакво добра чувствителност и специфичност за надеждно диагностициране на инфекциозните аневризми.<sup>271</sup> Конвенционалната ангиография обаче остава златен стандарт и трябва да се направи при негативно неинвазивно изследване и продължаваща суспекция.<sup>267</sup>

Поради липса на рандомизирани изпитвания, няма общоприето стандартно поведение при инфекциозни ане-



вризми. Затова, поведението трябва да бъде определено от ендокардитния тим и съобразено с индивидуалните особености на пациента. Някои инфекциозни аневризми могат да се излекуват на фона на антибиотично лечение, докато други налагат хирургична или ендоваскуларна интервенция, в зависимост от настъпването на руптура и локализацията в артериалното русло, както и от клиничния статус на пациента.<sup>268,269</sup>

Що се отнася до интракраниалните инфекциозни аневризми, руптуриралите аневризми трябва да бъдат лекувани незабавно с хирургична или ендоваскуларна процедура. Неруптуриралите инфекциозни аневризми трябва да бъдат проследени със серийни мозъчни образни изследвания под антибиотична терапия. Ако размерът на аневризмата намалява или тя изчезва напълно, хирургично или ендоваскуларно лечение обикновено не е необходимо. Ако обаче размерът на аневризмата нараства или остава непроменен, при пациента най-вероятно ще се наложи интервенция. От друга страна, ако инфекциозната аневризма е обемна и симптомна, неврохирургична или ендоваскуларна терапия е препоръчителна.<sup>272</sup> И накрая, ако е необходима ранна сърдечна хирургия, би трябвало да се вземе предвид ендоваскуларна интервенция преди операцията, в зависимост от церебралните лезии, хемодинамичния статус на пациента и риска от процедурата.

## 9.3. Далачни усложнения

Далачните инфаркти са чести и много често безсимптомни. Персистиращият или рекурентен фебрилитет, коремната болка и бактериемията, насочват към наличие на усложнения (далачен абсцес или руптура). Въпреки, че далачните емболии са чести, далачните абсцеси са редки. Персистиращият или рекурентен фебрилитет и бактериемията насочват

към тази диагноза. Такива пациенти трябва да бъдат оценени с абдоминална CT, MRI или ултразвук. Напоследък се доказва полза от PET за диагностика на далечна метастатична инфекция при пациенти с ИЕ.<sup>273</sup> Лечението се състои от подходящи антибиотични режими. Спленектомия може да се вземе предвид при лиенална руптура или големи абсцеси с недостатъчен отговор към антибиотиците и трябва да се извърши преди клапната хирургия, освен ако тя е неотложна. Рядко спленектомия и клапна хирургия се провеждат по едно и също време. Перкутантият дренаж е алтернатива при показани пациенти с висок хирургичен риск.<sup>274,275</sup>

## 9.4. Миокардит и перикардит

Сърдечната недостатъчност може да се дължи на миокардит, който е свързан често с образуване на абсцеси или имунна реакция. Камерните аритмии може да се изразят на миокардно засягане и показват лоша прогноза.

Миокардното ангажиране се оценява най-добре с TTE и сърдечен MRI. Възпалителният отговор, СН (HF), периауларните усложнения или самата инфекция могат да причинят перикарден излив, който би могъл да бъде белег за по-тежък ИЕ. Рядко, руптурирали псевдоаневризми или фистули могат да комуникират с перикарда, с драматични и често фатални последици. Пурулентният перикардит е рядък и може да наложи хирургичен дренаж.<sup>276,277</sup>

## 9.5. Ритъмни и проводни нарушения

Проводните нарушения не са често усложнение на ИЕ. По данни на пациентски регистри, честотата им е между 1% и 15% от случаите и наличието им е свързано с по-лоша прогноза и по-висока смъртност.<sup>278</sup>

Проводните нарушения (главно атриовентрикуларен блок първа, втора и трета степен, рядко бедрен блок) се дължат на разпространение на инфекцията навътре от ендокарда, от клапите към проводната система и по принцип се дължат на перивалвуларни усложнения. Пълният атриовентрикуларен блок е най-често свързан с обхващане на левостранните клапи (аортна, 36%; митрална, 33%).<sup>278</sup> Това се дължи на анатомичната локализация на атриовентрикуларния възел, който се намира близо до некоронарното аортно платно и предното митрално платно. В проучване на пациенти с ИЕ и пълен атриовентрикуларен блок, морфологичната диагностика е установила наличие на инфекция, често придружена от абсцеси и фистули, засягащи проводните пътища; в случаите на пароксизмален атриовентрикуларен блок възпалението е било на място, което би могло да обясни обратимостта на проявите.<sup>279</sup>

Следователно, настъпването на проводни нарушения в хода на електрокардиографското проследяване на пациентите с ендокардит може да даде сигнал на лекарите за поява на перивалвуларни усложнения. В случай на емболизация на фрагменти от вегетации в коронарна артерия, възникналата миокардна исхемия може да бъде субстрат за поява на тахикардии.<sup>280</sup>

При пациенти с ИЕ може да се наблюдава предсърдно мъждене, което е налице преди ИЕ или настъпва като усложнение на ИЕ. Съобщава се, че предсърдното мъждене е по-често в напреднала възраст и е свързано с лоша прогноза.<sup>281</sup> Напоследък, в големи проспективни серии с ИЕ беше установено, че предсърдното мъждене е свързано с повишен

емболичен риск, което се отнася и за други фактори (възраст, диабет, предшестваш емболизъм, дължина на вегетациите и инфекция със *S. aureus*).<sup>222</sup> Съответно, предсърдното мъждене повишава потенциалния риск от застойна сърдечна недостатъчност, както и от емболизъм при ИЕ. Няма обаче специфично изследване и международен консенсус за поведението при такива пациенти. Решението за антикоагулантна терапия при тези пациенти трябва да бъде взето на индивидуална основа от ендокардитния тим.

## 9.6. Мускуло-скелетни прояви

Мускуло-скелетна симптоматика (артралгии, миалгии, болки в гърба) се среща често при ИЕ.<sup>282,283</sup> Ревматологичните прояви могат да бъдат първи прояви на ИЕ и могат да доведат до забавяне на диагнозата, особено когато класическите прояви са по-слабо проявени и се намират разнообразни антитела (т.е. позитивен тест за антинеутофилни цитоплазмени антитела), индуцирани от инфекцията.<sup>284,285</sup> Артралгии имат около 10% от пациентите, а миалгии се срещат при 12–15%.<sup>282,286</sup> Болки в гърба се наблюдават в около 13% от случаите, а лумбалната болка е най-честият симптом при пациенти с ИЕ и вертебрален остеомиелит.<sup>282,283,287,288</sup> Периферни артрити се срещат в около 14% от случаите.<sup>282</sup> Честотата на спондилодисцит е 1,8–15% при пациенти с ИЕ.<sup>282</sup> Пиогенен вертебрален остеомиелит получават 4,6–19% от пациентите с ИЕ при висока честота на стрептококовата и стафилококовата бактериемия.<sup>283,287</sup> ИЕ може да усложни или да бъде усложнен от пиогенен остеомиелит. Честотата на ИЕ при вертебрален остеомиелит е по-висока<sup>288,289</sup> при причинител *Streptococcus viridans*. При пациенти с ИЕ и болки в гърба или костите трябва да се направи CT, или за предпочитане MRI на гръбнака или <sup>18</sup>F-FDGPET/CT на цялото тяло<sup>290</sup>. И обратното, при пациенти със сигурна диагноза пиогенен спондилодисцит/остеомиелит и подлежащо състояние, предразполагащо към ИЕ, трябва да се направи ехокардиография.

При сигурен спондилодисцит и остеомиелит по принцип е необходима продължителна антибиотична терапия до пълно изчезване на признаците за възпалителна активност в изследванията с <sup>18</sup>FDG PET/CT или MRI. Другите мускуло-скелетни прояви са по-редки при ИЕ и включват сакроилиит при около 1% от случаите, състояние наподобяващо ревматична полимиалгия с болка и сутрешна скованост на раменете и тазобедрените стави, проксимална мускулна слабост при около 0,9% от случаите и кожен левкоцитокластичен васкулит (кожна пурпура) в 3,6% от случаите.<sup>282,289</sup>

## 9.7. Остра бъбречна недостатъчност

Острата бъбречна недостатъчност е често усложнение на ИЕ и може да влоши прогнозата на ИЕ. Появата на бъбречна дисфункция е независимо свързана с повишен риск от вътреболнична смъртност<sup>291,292</sup> и следоперативни събития.<sup>293</sup>

Остра бъбречна дисфункция настъпва при около 6–30% от пациентите.<sup>291,292,294,295</sup> Често причина са множество фактори:<sup>296,297</sup> (i) имунокомплексен и васкулитен гломеруло-нефрит; (ii) бъбречен инфаркт, най-често поради септичен емболизъм, настъпващ по всяко време в хода на болестта; (iii) нарушена хемодинамика в случаите със СН (HF) или тежък сепсис, или след сърдечна хирургия; (iv) антибиотична токсичност (остър интерстициален нефрит), особено свързана с аминоклиозиди, ванкомицин (синергична токсич-



ност с аминокликозиди), а дори и с високи дози пеницилин; и (v) нефротоксичност от контрастни средства, използвани за образни цели.

При някои пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност може да е необходима хемодиализа, което е свързано с висока смъртност.<sup>295</sup> Острата бъбречна недостатъчност в по-лека степен е често обратима.<sup>295</sup> За смекчаване на това усложнение антибиотичните дози трябва да бъдат съобразени с креатининовия клирънс при внимателно мониториране на серумните нива (аминокликозиди и ванкомицин). Образната диагностика с нефротоксични вещества трябва по възможност да се избягва при пациенти с нарушена хемодинамика или предшестваща бъбречна недостатъчност.

## 10. Хирургична терапия: принципи и методи

### 10.1. Оценка на оперативния риск

Малко проучвания са оценили ползата от оперативни рискови скорове в условията на ИЕ. Въпреки че EuroSCORE II се прилага често,<sup>298</sup> той е разработен и валидиран предимно при коронарен артериален байпас и клапна хирургия. Разработени са специфични за ИЕ рискови скорове: (i) от базата данни на дружеството на торакалните хирурзи (Society of Thoracic Surgeons) включваща 13 617 пациенти<sup>299</sup> и (ii) допълнителен рисков скор при NVE в един център при 440 пациенти на De Feo *et al.*<sup>300</sup> Едно проучване е направило оценка на прогностичната стойност на тези съвременни рискови скорове по отношение на смъртността и морбидността след хирургия за ИЕ при 146 пациенти.<sup>301</sup> Въпреки че EuroSCORE II разграничава смъртността и следоперативната морбидност (по-специално инсулт), в това проучване ендокардитният скор на Society of Thoracic Surgeons и скорът на De Feo *et al.*<sup>300</sup> са показали по-добри резултати в предсказването на оперативната смъртност след хирургия за активен ИЕ. Значението на тези данни обаче е ограничено поради малкия брой включени пациенти. Подобно на предишни проучвания, предоперативната употреба на инотропни средства или интра-аортна балонна помпа, проведена коронарна артериална байпас хирургия и бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, са били независими предиктори на оперативна и дългосрочна смъртност.

В крайна сметка, въпреки че нито един отделен оперативен рисков скор не е свършен, предоперативната оценка на риска има много голямо значение. Въпреки, че теоретичните показания за хирургия при ИЕ са ясни (Таблица 22), практическото им приложение разчита до голяма степен на клиничното състояние, коморбидностите и оперативния риск при пациента.

## 10.2. Предоперативно и периоперативно поведение

### 10.2.1. Коронарна ангиография

В съответствие с Препоръките на ESC за поведение при клапни сърдечни болести,<sup>55</sup> коронарна ангиография се препоръчва при мъже >40 години, при жени след менопауза и при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор

или анамнеза за коронарна артериална болест. Изключение правят случаите с аортни вегетации, които могат да се откъснат по време на катетеризация или при нужда от спешна хирургия. В тези ситуации може да се използва СТ с висока резолюция за изключване на сигнификантна коронарна артериална болест при хемодинамично стабилни пациенти.<sup>55</sup>

### 10.2.2. Извънсърдечна инфекция

Ако най-вероятният отговорен за ИЕ, първичен фокус е идентифициран, той трябва да бъде премахнат преди сърдечната хирургична намеса, освен когато клапната хирургия е спешна. Във всеки случай, той трябва да бъде ликвидиран преди края на антибиотичната терапия.

### 10.2.3. Интраоперативна ехокардиография

Интраоперативната TOE е най-полезна за определяне на точната локализация и обхват на инфекцията, за ръководене по време на хирургията, за оценка на резултата и подпомагане на ранното следоперативно проследяване.<sup>73</sup>

## 10.3. Хирургичен подход и техники

Двете главни цели на хирургията са пълно отстраняване на инфектираните тъкани и реконструкция на сърдечната морфология, включително пластика или протезиране на засегнатата(ите) клапа(и).

Когато инфекцията е ограничена до клапните платна, може да се използва всякакъв метод за пластика или протезиране на клапата. Все пак, пластиката на клапата е за предпочитане, ако е възможно, особено когато ИЕ засяга митралната или трикуспидалната клапа без значима деструкция.<sup>302</sup> Перфорацията на единично клапно платно може да бъде коригирана с необработен или третиран с глутаралдехид автоложен или говежди перикарден пач. Отделни или повече на брой руптурирани хорди могат да бъдат заместени от политетрафлуороетиленови нео-хорди.

По-обширната деструкция на отделно платно или наличието на абсцес не е непременно противопоказание за клапна пластика.<sup>302</sup> Всъщност, интраоперативната оценка на клапата след дебридмънт е от изключително значение, за да се направи оценка дали останалата тъкан е с достатъчно качество за постигне на трайна пластика. Използването на пач за възстановяване на клапната компетентност – перикарден пач, трикуспидален автографт или обърнат (flipped-over) митрален пач – не е свързано с по-лоши резултати по отношение на рецидивирването на ИЕ или митралната регургитация, когато се направи от опитни хирурзи.<sup>303</sup>

За избягване на паравалвуларни ликове (leaks) при сложни случаи с локално неконтролирана инфекция, тоталната ексцизия на инфектираната и девитализирана тъкан трябва да бъде последвана от клапно протезиране и пластика на придружаващите дефекти, за да се осигури фиксиране на клапата.<sup>304</sup>

Механичните и биологичните протези имат сходна оперативна смъртност.<sup>305</sup> По тази причина, работната група не фаворизира никоя специфична клапна протеза, но препоръчва да се подхожда индивидуално към всеки конкретен пациент и клинична ситуация. Употребата на чужд материал трябва да бъде сведено до минимум. Малките абсцеси могат да бъдат затворени директно, но на по-големите кухини трябва да се създаде възможност за дрениране в перикардното пространство или циркулацията.

При ИЕ на митралната клапа, успешна клапна корекция може да бъде постигната от опитни екипи при 80% от пациентите, но такива резултати не са постижими в неспециализирани центрове.<sup>306</sup> Нещо повече, въпреки че хирургията може да се отсрочи, ако е постигнат контрол на инфекцията с антибиотична терапия и липсва сърдечна недостатъчност, в скорошни публикации ранната операция е свързана с клапно съхраняване от порядъка на 61–80% и подобрена вътреболнична и дългосрочна преживяемост.<sup>209,210,302,303,307</sup> Резидуалната митрална регургитация трябва да бъде оценена с помощта на ТОЕ. Митралните субануларни, ануларни или супраануларни тъканни дефекти се коригират предимно с автоложен или говежди перикард, след което за реконструкция/заздравяния анулус може, ако е необходимо, без риск да се зашия клапна протеза. Изборът на техника зависи от вертикалното разпространение на лезията/тъканния дефект.<sup>308–310</sup> Има предложения за употреба на митрални клапни хомографтове и пулмонални автографтове (Ross II-процедура),<sup>311,312</sup> но приложението им е ограничено от слабата наличност и трудната хирургична техника, а резултатите не са еднозначни.

При аортен ИЕ техниката на избор е заместване на аортната клапа с механична или биологична протеза. Независимо от това, в центрове с голям опит при ИЕ може да се отдаде извършване на пластика на аортната клапа в до 33% от пациентите. Все пак, опитът с аортна клапна пластика в тези условия е все още много малък и няма данни, че пластиката е свързана с подобрен клиничен изход в сравнение с протезирането.<sup>313,314</sup> Предполага се, че употребата на криосъхранени или стерилизирани хомографтове, поради естествената им биосъвместимост, намалява риска от персистираща или рекурентна инфекция, особено при наличие на ануларни абсцеси.<sup>315,316</sup> В много институции експертното мнение и стандартната стратегия фаворизират употребата на хомографтове пред клапни протези, особено при наличие на абсцес на аортния корен.<sup>316,317</sup> Въпреки това, механичните протези и ксенографтовете водят до сходни резултати по отношение на персистиращата или рецидивираща инфекция и преживяемостта, ако се съчетаят с дебридмънт на ануларните абсцеси.<sup>313,318</sup> Хомографтове или безстендови ксенографтове биха могли да се предпочетат при PVE или в случаите на обширна деструкция на аортния корен с прекъсване на аорто-вентрикуларния континуитет.<sup>315,319</sup> Предното митрално платно на аортния хомографт може да се използва ефективно за реконструкция на изходния тракт. Като хирургична опция при обширен бивалвуларен ИЕ се предлага аорто-митрален хомографт под формата на моноблок.<sup>320</sup> От опитни кардиохирурзи, при деца или в юношеска възраст може да се извърши процедурата на Ross с цел улесняване на растежа, и при малди възрастни – за удължаване трайността на резултата.<sup>321,322</sup>

В екстремни случаи може да се обсъди сърдечна трансплантация, когато повторни оперативни процедури не са успели да премахнат персистиращ или рекурентен PVE.<sup>323</sup>

## 10.4. Следоперативни усложнения

Следоперативното поведение при пациента трябва да се придържа към обичайните препоръки след клапна хирургия,<sup>324</sup> но трябва да бъде съобразено със специфичните особености на ИЕ. Следоперативното проследяване трябва да бъде особено внимателно, предвид вътреболничната смъртност при пациенти, оперирани за остър ИЕ в условията на

спешност или неотложност, която варира между 10% и 20% в повечето серии,<sup>1</sup> и повишения риск от следоперативни усложнения.

Сред най-честите усложнения са тежка коагулопатия, изискваща лечение с фактори на съсирването, ревизия на гръдния кош при кървене или тампонада, остра бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа, инсулт, нискодебитен синдром, пневмония и атриовентрикуларен блок след радикална резекция на абсцес на аортния корен с нужда от имплантация на пейсмейкър.<sup>325</sup> Предоперативна електрокардиограма с ляв бедрен блок предсказва нужда от постоянен следоперативен пейсмейкър.<sup>23</sup> При летален изход, причината за смъртта обикновено е многофакторна.<sup>325</sup>

## 11. Клиничен изход след изписването: наблюдение и дългосрочна прогноза

Главните усложнения след болничното лечение са рецидивирание на инфекцията, СН (HF), нужда от клапна хирургия и смърт.<sup>57,326,327</sup>

### 11.1. Рецидиви: реактивиране и реинфекция

Реалният риск от рецидиви сред преживелите ИЕ варира между 2% и 6%.<sup>57,326–332</sup> Различават се два вида рецидивирание: реактивиране и реинфекция. Въпреки че не се разграничава в литературата, терминът „реактивиране“ („релапс“) означава повторен епизод на ИЕ, предизвикан от същия микроорганизъм, докато „реинфекция“ означава инфекция, причинена от различен микроорганизъм.<sup>38</sup> Когато бъде изолиран същият вид по време на последващ епизод на ИЕ, често съществува несигурност дали повторната инфекция е релапс на началната инфекция или нова инфекция (реинфекция). В тези случаи трябва да бъдат приложени молекулярни методи, включително типизиране на щамове.<sup>8,38</sup> Когато тези методи не са налични или няма данни дали двата изолирани организма са идентични, може да се използва моментът на възникване на втория епизод на ИЕ за разграничаване на релапс от реинфекция. Така например, макар и вариабилно, времето между епизодите е обикновено по-кратко при релапс, отколкото при реинфекция. В обобщение, рецидив предизвикан от същия вид в рамките на 6 месеца след началната инфекция, представлява релапс, докато по-късните епизоди говорят за реинфекция.<sup>38</sup> За тази цел се препоръчва съхранение на изолираните при ИЕ организми за най-малко 1 година.<sup>8,38</sup>

Фактори, свързани с повишена честота на релапс са изброени в Таблица 24. Релапсите най-често се дължат на недостатъчна продължителност на основното лечение, субоптимален избор на начални антибиотици или персистиращ фокус на инфекция. Когато продължителността на терапията е била недостатъчна или изборът на антибиотик неправилен, релапсът трябва да се лекува за още 4–6 седмици, в зависимост от причиняващия микроорганизъм и неговата антибиотична чувствителност (като се има предвид, че междувременно може да се развие резистентност).

Пациенти с предшестваш ИЕ са с повишен риск от реинфекция<sup>332</sup> и профилактичните мерки трябва да бъдат много

**Таблица 24: Фактори свързани с повишена честота на релапс**

• Неадекватно антибиотично лечение (лекарство, доза, продължителност)
• Резистентни микроорганизми, т.е. <i>Brucella</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Bartonella</i> spp., <i>Coxiella Burnetii</i> , фунги
• Полимикробна инфекция при IVDA
• Емпирична антимикробна терапия при BCNIE
• Периануларно разпространение
• Клапно-протезен ИЕ
• Персистиращи метастатични фокуси на инфекция (абсцеси)
• Резистентност към конвенционалните антибиотични режими
• Позитивна култура от клапа
• Персистиране на фебрилитета към седмия следоперативен ден
• Хронииодиализа

BCNIE = инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури; ИЕ = инфекциозен ендокардит; IVDA = интравенозен наркоман.

стриктни. Реинфекциите са по-чести при венозни наркомани (IVDAs, особено през първата година след началния епизод),<sup>332,333</sup> при PVE,<sup>334</sup> при пациенти на хронична диализа<sup>326,332</sup> и при тези с множество рискови фактори за ИЕ.<sup>8</sup> Пациентите с реинфекция имат висок риск от смърт и необходимост от клапно протезиране.<sup>325,332</sup> Паравалвуларната деструкция е свързана с висока честота на рецидиви и по-висока оперативна смъртност.<sup>331</sup> В голяма серия от хирургично лекувани пациенти с NVE (358 случая), 21% са имали паравалвуларна деструкция, а без развитие на рекурентен PVE при 15 годишно проследяване са били 78,9%.<sup>331</sup>

Вида на имплантираната клапа не оказва никакво влияние върху риска от рекурентен ИЕ.<sup>325,331</sup> Протезирането на аортната клапа и аортния корен с протезен кондукт води до резултати, подобни на тези при заместване на аортния корен с хомографт.<sup>335,336</sup>

## 11.2. Краткосрочно наблюдение

Първият епизод на ИЕ не трябва да се разглежда като приключил след изписването на пациента. Некоригираната тежка клапна регургитация може да доведе до декомпенсация на левокамерната функция, клапното увреждане може да прогресира въпреки бактериологичното излекуване и обикновено се проявява под формата на остра СН (HF). След завършване на лечението показанията за хирургия следват конвенционалните препоръки.<sup>55</sup> В резултат на нарастващата честота на операциите в активна фаза на инфекцията, нуждата от късна клапна хирургия е ниска и варира от 3% до 8% в по-нови серии.<sup>326–328</sup>

Пациентите трябва да бъдат обучени относно признаците и симптомите на ИЕ след изписването. Те трябва да са информирани, че при ИЕ са възможни рецидиви и че появата на фебрилитет, втрисане или други признаци на инфекция налагат задължително незабавна оценка, включително вземане на хемокултури преди емпирична употреба на антибиотици. С цел проследяване за развитие на вторична СН (HF) трябва да се направи начална клинична оценка и базална

ТТЕ след завършване на антимикробната терапия, които се повтарят периодично, особено през първата година.

Клиничното проследяване трябва да се прави от ендокардитен тим или от специалист от клиника по клапни сърдечни болести.<sup>11,337</sup> През първата година след приключване на лечението трябва да се прави редовен клиничен и ехокардиографски контрол.<sup>8,12</sup> Работната група препоръчва системно лабораторно кръвно изследване (т.е. левкоцити, CRP и т.н.) и вземане на хемокултури при първия контролен преглед, а при следващи прегледи – ако има клинична суспекция.

Задължително трябва да се спазват съветите за добра орална хигиена, превантивни дентални мерки и кожна хигиена, включително за татуировки и пийрсинг на кожата. Недостатъчната дентална поддръжка допринася за непрекъснатото постепенно нарастване на честотата на ИЕ.<sup>30,337</sup> Това нарастване подчертава нуждата от припомняне на принципите на превенция на ИЕ при всеки контролен преглед.

## 11.3. Дългосрочна прогноза

Дългосрочната преживяемост след завършване на лечението в съвременните серии е по-голяма изчисления 80–90% след 1 година, 70–80% след 2 години и 60–70% след 5 години.<sup>57,326–332</sup> Основни предиктори на дългосрочната смъртност са по-напреднала възраст, придружаващи заболявания, рецидиви и СН (HF), особено когато сърдечна операция не може да бъде проведена.<sup>57,327,330</sup>

В сравнение със съответни по възраст и пол представители на общата популация, пациентите преживели първи епизод на ИЕ имат значително по-ниска преживяемост.<sup>57</sup> Тази допълнителна смъртност е особено висока през първите години след дехоспитализацията и се обуславя от късните усложнения, като СН (HF), по-високия риск от рецидиви и по-голямата уязвимост на пациентите.<sup>57,329</sup> Повечето рецидиви и късни сърдечни операции се наблюдават през този период.<sup>57,328,329</sup>

*В заключение, рецидивите след ИЕ са редки и са свързани с неадекватна начална антибиотична терапия, резистентни микроорганизми, персистиращо огнище на инфекция, интравенозна наркомания и хронииодиализа. Пациентите с ИЕ трябва да бъдат информирани за риска от рецидиви и обучени как да познаят и профилактират нов епизод на ИЕ. Нуждата от късна клапна хирургия е ниска.*

## 12. Поведение при специфични ситуации

### 12.1. Клапно-протезен ендокардит

PVE е най-тежката форма на ИЕ и настъпва при 1–6% от пациентите с клапни протези,<sup>338</sup> с честота 0,3–1,2% за пациенто-година.<sup>216,233,339,340</sup> PVE съставлява 10–30% от всички случаи на ИЕ<sup>341</sup> и засяга в еднаква степен механични и биологични клапни протези. Честотата на PVE е 16% в едно френско обследване,<sup>122</sup> 26% в Euro Heart Survey<sup>54</sup> и 20% от общо 2670 пациенти със сигурен ИЕ в проспективното кохорно проучване ICE.<sup>340</sup> PVE е все още свързан с трудности при диагностицирането му, с определянето на оптимална терапевтична стратегия и с лоша прогноза.

### 12.1.1. Определение и патофизиология

Ранният PVE се дефинира като ИЕ, настъпващ в рамките на 1 година след хирургията, а късният PVE – като ИЕ, настъпващ след повече от 1 година, поради значителни разлики между микробиологичния профил, наблюдаван преди и след този срок.<sup>3,342</sup> Все пак, това е изкуствено разграничение. Важно е не времето, изминало между клапното протезиране и началото на ИЕ, а дали ИЕ е придобит перипротезно и кой е причиняващият микроорганизъм. Скорошен голям проспективен многоцентров международен регистър докладва, че 37% от случаите на PVE са били свързани с нозокомиална инфекция или не-нозокомиални, свързани със здравеопазването инфекции при амбулаторни пациенти с широк контакт със здравната система.<sup>340</sup>

Патогенезата на PVE се различава и по начина на контаминация, и по вида клапна протеза. В случаите на перипротезна контаминация, инфекцията обикновено засяга контактното място между протезния маншон и анулуса, водейки до перивалвуларен абсцес, дехисценция, псевдоаневризми и фистули.<sup>339,343,344</sup> При късния PVE може да има допълнителни механизми. Например, при късен биопротезен PVE инфекцията е обикновено локализирана върху платната на протезата, което води до вегетации, руптура на платната и перфорация. Напоследък беше описан PVE след транскатетърна имплантация на аортна клапна биопротеза, който трябва да бъде лекуван по същия начин, както при други протезни клапи.<sup>345,346</sup> Рискът от ендокардит при имплантация на клапна протеза нараства с използването на оро-трахеална интубация и саморазгъваща се клапна система.

Последствието от PVE обикновено е нова протезна регургитация. По-рядко големи вегетации могат да причинят клапно-протезна обструкция, която се диагностицира с TOE, а понякога с TTE или флуороскопия.

### 12.1.2. Диагноза

Диагностиката е по-трудна при PVE, отколкото при NVE. Клиничната картина е често нетипична, особено в ранния следоперативен период, при който фебрилитетът и възпалителните синдроми са чести и при липса на ИЕ. Въпреки това, персистиращият фебрилитет трябва да породни съмнение за PVE. Както при NVE, диагностиката на PVE се базира основно на резултатите от ехокардиографията и хемокултурите. Все пак, и двете са по-често негативни при PVE.<sup>100</sup> Въпреки че TOE е задължителна при подозителен PVE (Фигура 3), диагностичната ѝ стойност е по-ниска, отколкото при NVE. При PVE се среща често негативна ехокардиограма,<sup>2</sup> която не отхвърля диагнозата, но идентификацията на нов перипротезен лийк (leak) е основен критерий, който налага да се обсъди използването на допълнителен образен метод (като СТ или нуклеарна диагностика).

При PVE по-често се срещат стафилококови и микотични инфекции, а стрептококовата инфекция е по-рядка, отколкото при NVE. Стафилококите, фунгите и Грам-негативните бактерии са главни причинители на ранен PVE, докато микробиологията на късния PVE копира NVE, като стафилококите, оралните стрептококи, *S. bovis* и ентерококите са най-честите организми, най-вероятно в резултат на придобити в обществото инфекции. Стафилококите и ентерококите са най-честите причинители на ендокардит при имплантация на клапна протеза.<sup>345,346</sup>

Има данни, че Duke-критериите помагат за диагностициране на NVE с чувствителност 70–80%,<sup>100,347</sup> но не са толкова полезни при PVE, поради ниската си чувствителност при

такива случаи.<sup>348,349</sup> Напоследък има данни, че нуклеарните методи, по-специално <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, са полезни за диагностиката на PVE.<sup>93</sup> По този начин, абнормното усвояване на FDG се доказва като нов голям критерий за PVE. Беше предложен алгоритъм за оценка на пациентите със suspectен PVE, включващ ехокардиография и PET/CT (вижте Фигура 3).<sup>93</sup>

### 12.1.3. Прогноза и лечение

При PVE е установена много висока вътреболнична смъртност: 20–40%.<sup>338,341</sup> Както при NVE, прогностичната оценка има решаващо значение при PVE, тъй като позволява идентификация на високорискови подгрупи пациенти, при които може да е необходима агресивна стратегия. Няколко фактора са свързани с лоша прогноза при PVE,<sup>161,216,350–353</sup> включително по-напреднала възраст, захарен диабет, свързани със здравеопазването инфекции, стафилококова или микотична инфекция, ранен PVE, СН (HF), инсулт и вътресърдечен абсцес. Сред тях усложненият PVE и стафилококовата инфекция са най-силните маркери. Такива пациенти се нуждаят от агресивно поведение, включващо антибиотична терапия и ранна радикална хирургия.

Антимикробната терапия на PVE е подобна на тази при NVE. Изключение прави причиненият от *S. aureus* PVE, който изисква по-продължителен (≥6 седмици) антибиотичен режим (специално в съчетание с аминогликозиди), а често и употреба на рифампин.

Хирургията за PVE следва общите принципи, очертани при NVE. Радикален дебридмънт в тези случаи означава отстраняване на целия инфектиран чужд материал, включително оригиналната протеза и всякакъв калций, останал от предишната операция. При аортен PVE могат да се имат предвид хомографтове, безстендови ксенографтове или автографтове, а протезиране на аортния корен с хомографт или ксенографт е показано при всяко засягане на аортния корен, което деформира аортните синуси. Алтернативно може да се използва съдържащ клапна протеза дакронов кондюит.<sup>336</sup>

Най-добрата терапевтична опция при PVE все още се дебатират.<sup>221,354–359</sup> Въпреки, че по принцип хирургията се счита за най-добрият подход, когато PVE води до тежка протезна дисфункция или СН (HF),<sup>220</sup> такава е била извършена само при 50% от пациентите с PVE в Euro Heart Survey.<sup>54</sup> Тази честота е подобна при пациентите с NVE. Други групи съобщават подобни данни.<sup>221,340</sup> Ранната хирургия е била свързана с по-ниска вътреболнична и 1-годишна смъртност в голяма кохорта от 4166 пациенти, включваща нативен и клапно-протезен ИЕ, усложнен със СН (HF).<sup>216</sup> От друга страна, в една голяма международна кохорта, след корекция за разлики в клиничните характеристики и отклонения в данните за преживяемост, ранното клапно протезиране не се е оказало свързано с по-ниска смъртност, отколкото медикаментозната терапия.<sup>37</sup> В тези серии обаче, хирургията е имала благоприятен ефект в подгрупите пациенти с най-голяма нужда от хирургия, включително тези с клапна регургитация, вегетация и дехисценция или паравалвуларен абсцес/фистула.<sup>37</sup>

Следователно, хирургична стратегия се препоръчва при високорискови подгрупи с PVE, идентифицирани чрез прогностична оценка, т.е. PVE, усложнен със СН (HF), тежка протезна дисфункция, абсцес или персистиращ фебрилитет (Таблица 22). Спешна хирургия е показана само в случаите на рефрактерна застойна СН (HF), водеща до белодробен едем или шок, както при NVE. Напротив, пациенти с неусложнен нестафилококов и немикотичен късен PVE могат да бъдат

лекувани консервативно.<sup>350,357,358</sup> Пациентите с начална медуларна терапия обаче, се нуждаят от внимателно проследяване, поради риск от късни събития.

*В заключение, PVE съставлява 20% от всички случаи на ИЕ, като честотата му нараства. Диагностиката на PVE е по-трудна, отколкото на NVE. Усложненият PVE и стафилококовият PVE са свързани с по-лоша прогноза, ако се лекуват без хирургия. Тези форми на PVE трябва да бъдат лекувани агресивно. Пациенти с неусложнен не-стафилококов късен PVE могат да бъдат лекувани консервативно при внимателно проследяване.*

## 12.2. Инфекциозен ендокардит, засягащ сърдечни имплантируеми електронни дивайси

### 12.2.1. Въведение

Инфекцията на сърдечните имплантируеми електронни дивайси (CIEDs, cardiac implantable electronic devices) е тежко заболяване, свързано с висока смъртност.<sup>360</sup> Повишената честота на имплантации на CIED, особено при по-възрастни пациенти с повече придружаващи болести, обуславят повишаването на честотата на CIED-инфекциите и на ИЕ при тези пациенти.<sup>361</sup> Регистрираната честота на инфекциите на постоянни пейсмейкъри варира в широки граници в различните проучвания.<sup>362,363</sup> Едно популационно проучване намира, че честотата на CIED-инфекциите е 1,9 на 1000 дивайс-години и по-висока вероятност за инфекция при имплантируемите кардиовертер-дефибрилатори, в сравнение с пейсмейкърите.<sup>364</sup> И диагностиката, и терапевтичната стратегия са особено трудни при тези пациенти.<sup>365</sup>

### 12.2.2. Определение за инфекция на сърдечен дивайс

Трябва да се направи разграничение между локална инфекция на дивайс и ИЕ, свързан със сърдечен дивайс (CDRIE, cardiac device-related IE). Локалната дивайс-инфекция се определя като инфекция, ограничена до джоба на сърдечния дивайс и се подозира клинично при наличие на локални признаци на възпаление при джоба на генератора, включително еритем, затопляне, флукутация, ранева дехисценция, ерозия, болезненост или пурулентна секреция.<sup>366</sup> CDRIE се определя като инфекция, която обхваща електродите, платната на сърдечни клапи или ендокардната повърхност. Разграничаването на локалната дивайс-инфекция от CDRIE обаче често е трудно. В едно проучване,<sup>367</sup> културата взета от части на вътресъдови електроди е била позитивна в 72% при 50 пациенти със строго ограничени до имплантационното място прояви. При тези пациенти обаче, не може се изключи вероятността за интраоперативна контаминация на върха на електрода.

### 12.2.3. Патофизиология

Джобът може да се инфектира по време на имплантацията, по време на последващата хирургична манипулация на джоба (ложето) или ако генераторът или подкожните електроди еродират през кожата. Инфекцията на ложето може да си пробие път по хода на вътресъдовата част на електрода, до засягане на вътресърдечната част на пейсмейкъра или имплантируемия кардиовертер-дефибрилатор. Освен по този начин, джобът или вътресърдечната част на електрода мо-

гат да се инфектират хематогенно, по време на бактериемия от далечен инфектиран фокус. Последствието може да бъде образуване на вегетации, които могат да бъдат открити на всяко място, от инсерционната вена до горната празна вена, върху електрода или върху трикуспидалната клапа, както и върху деснопредсърдния и камерния миокард. Септичният белодробен емболизъм е много често усложнение на CDRIE.

### 12.2.4. Рискови фактори

Редица фактори се свързват със CIED-инфекции.<sup>366,367</sup> Факторите от страна на пациента са бъбречна недостатъчност, употреба на кортикостероиди, застойна СН (HF), образуване на хематом, захарен диабет и употреба на антикоагуланти.<sup>368–370</sup> В допълнение, процедурните характеристики също могат да имат важна роля в развитието на CIED-инфекция. Факторите, свързани с повишен риск от инфекция включват типа на интервенция,<sup>371,372</sup> ревизии на дивайса, място на интервенцията, имплантираното устройство, предпроцедурното използване на временно пейсиране, пропуски в провеждането на периоперативна антимикробна профилактика,<sup>373</sup> фебрилитет през последните 24 ч. преди имплантация и опита на оператора.<sup>374</sup>

### 12.2.5. Микробиология

Стафилококите и особено CoNS са отговорни за 60–80% от случаите в повечето публикувани серии.<sup>375,376</sup> Описани са разнообразни CoNS видове.<sup>366,377</sup> Метицилиновата резистентност на стафилококите варира между проучванията,<sup>376,378</sup> но сред лица без контакти със здравеопазването, се съобщава ниска честота на метицилин-резистентните CoNS, докато в сферата на здравеопазването се наблюдава висока честота на метицилинова резистентност при CoNS.<sup>379</sup> Полимикробната инфекция понякога включва повече от един вид CoNS.<sup>376,380,381</sup> Макар и рядко, при CIED-инфекции като причинители са идентифицирани *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, Грам-негативни бацили и *Candida* spp.<sup>366,376,377</sup>

### 12.2.6. Диагноза

Клиничната картина е често подвеждаща, с преобладаващи респираторни и ревматологични симптоми, както и локални признаци на инфекция.<sup>382</sup> CDRIE трябва да се наблюдава при наличие на необясним фебрилитет при пациент със CIED. Фебрилитетът е често неотчетлив, особено при стари хора. Както при други форми на ИЕ, ехокардиографията и хемокултурите са крайъгълен камък на диагнозата. *S. aureus*-бактериемията може да е единствената проява на дивайс-инфекция.

Ехокардиографията играе ключова роля при CDRIE и е полезна за диагностициране на електродните вегетации и на трикуспидалното участие, за количествена оценка на трикуспидалната регургитация, за определяне на размера на вегетациите и за проследяване след екстракция на електродите. Няколко прогностични признаци могат да бъдат по-добре установени с TTE, отколкото с TOE, като перикарден излив, камерна дисфункция и изчисляване на белодробно-съдовите налягания. TOE има по-добра чувствителност и специфичност от TTE за диагностика на свързания с електродите ендокардит.<sup>381–385</sup> TOE позволява визуализация на електрода в различни позиции, като в проксималната горна куха вена и в региони, трудни за визуализация с TTE. Освен това, чувствителността на TOE при левостранна локализация и при перивалвуларно раз-

пространение на инфекцията е по-висока от тази на TTE. Препоръчва се при суспектен CDRIE да се прилагат и двата вида изследвания, предвид тяхната взаимно допълваща се роля.

При наличие на инфекциозен материал по хода на електрода, който не се изобразява като измерими типични вегетации, TTE и TOE могат да бъдат фалшиво негативни при CDRIE. Напоследък беше установено, че при пациенти със сърдечни дивайси интракардиалната ехокардиография е приложима и ефективна<sup>386</sup> и има по-добра чувствителност за откриване на вегетации при сърдечни дивайси.<sup>386–388</sup>

Нормалното ехокардиографско изследване не отхвърля CDRIE. Като допълнително средство за диагностика на CDRIE и свързаните с него усложнения, включително септичен белодробен емболизъм, при диагностично трудни случаи са описани други методи, като сцинтиграфия с радиобелезани левкоцити<sup>389</sup> и <sup>18</sup>F-FDG PET/CT скен<sup>108,390</sup>.

Duke-критериите са трудни за приложение, поради пониската си чувствителност при тези пациенти.<sup>347</sup> Предлагат се модифицирани Duke-критерии,<sup>382,391</sup> включващи локалните признаци на инфекция и белодробния емболизъм като големи критерии.<sup>382</sup>

### 12.2.7. Лечение

CDRIE трябва да се лекува чрез продължителна антибиотична терапия, в съчетание с пълно отстраняване на устройството.<sup>360,391</sup>

### 12.2.8. Антимикробна терапия

Антимикробната терапия за CDRIE трябва да бъде индивидуализирана и по възможност да се базира на резултатите от хемокултурите и пробите за чувствителност (вижте точка 7). Тъй като повечето CDRIE-инфекции се дължат на стафилококи и до 50% от тях са метицилин-резистентни,<sup>376,392</sup> първоначално трябва да се приложи ванкомицин, като емпирично антибиотично покритие до получаване на микробиологичните резултати. Даптомицин, одобрен за десностранен ИЕ и бактериемия със *S. aureus*,<sup>168</sup> е обещаваща молекула за лечение на CIED-инфекция.<sup>393–395</sup> Преди отстраняване на устройството, но след вземане на хемокултури, трябва да бъдат започнати i.v. антибиотици. Няма клинични изпитвания, определящи оптималната продължителност на антимикробната терапия. В повечето случаи продължителността на терапията трябва да бъде 4–6 седмици.<sup>362</sup> След екстракция на инфектиран дивайс при пациенти с циркулираща инфекция, се препоръчва най-малко 2 седмици парентерална терапия. Пациенти с персистиращи (>24 ч.) позитивни хемокултури, въпреки отстраняването на CIED и подходящата антимикробна терапия, трябва да получат парентерална терапия за не по-малко от 4 седмици.<sup>362,366</sup>

### 12.2.9. Пълно отстраняване на устройството (екстракция на дивайса и електродите)

В случай на сигурен CDRIE, самостоятелната медикаментозна терапия е свързана с висока смъртност и риск от рецидивирание.<sup>360,363,391</sup> По тази причина, при всички случаи на доказан CDRIE се препоръчва отстраняване на CIED. Това трябва да се има предвид и когато в случай на окултна инфекция има само суспекция за CDRIE, без друг очевиден източник, освен дивайс.<sup>396</sup>

При пациенти с установен CDRIE се препоръчва пълно отстраняване на системата.<sup>363,391,396</sup> Поради присъщия на

откритите хирургични процедури риск,<sup>380</sup> предпочитан метод е трансвенозната екстракция на електродите. Основно значение има пълното отстраняване на цялата апаратура, с цел избягване на рецидив на инфекцията.<sup>368,397</sup> В центрове с опит процедурният леталитет е между 0,1% и 0,6%.<sup>396,398</sup> Дългосрочната смъртност варира сред различните подгрупи, но е по-висока при системни инфекции.<sup>399</sup> Трансвенозните екстракции не са лишени от риск, а сложността на процедурата може да варира значително, в зависимост от вида и особеностите на електродите. В типичните случаи ICD-проводниците са по-трудни за отстраняване от проводниците в коронарния синус, които обикновено се отстраняват чрез просто мануално издърпване.<sup>400–402</sup> Трансвенозна екстракция на електроди трябва да се извършва в специализирани центрове с процедурен обем, който позволява поддържане на уменията на достатъчно трениран екип и възможности за осигуряване на незабавна хирургична намеса, в случай че се наложи спешна торакотомия или стернотомия.<sup>396,403</sup>

Белодробният емболизъм в резултат на откъсване на вегетации по време на екстракцията е чест, особено при големи вегетации.<sup>367,404</sup> Тези епизоди обаче са често безсимптомни, а перкутанната екстракция остава предпочитан метод, дори и при големи вегетации,<sup>360,391,404</sup> тъй като цялостният риск е още по-голям при хирургична екстракция.<sup>367,380</sup>

Някои автори препоръчват хирургия при пациенти с много големи вегетации.<sup>405</sup> До получаването на допълнителни данни, изборът между перкутанно и хирургично отстраняване на електроди при вегетации с диаметър >2 cm, трябва да бъде индивидуален. Други показания за хирургичен подход за отстраняване на електродите, включват пациенти, които се нуждаят от едновременно клапно протезиране или пластика заради ИЕ или пациенти, при които е останала значителна част от устройството след опитите за перкутанно отстраняване. Смъртността, свързана с хирургичното отстраняване обаче, е висока при тези пациенти, които често са много възрастни и с придружаващи заболявания.<sup>380</sup>

### 12.2.10. Реимплантация

Първата стъпка преди реимплантацията е преоценка на показанията за имплантация на CIED.<sup>377,403</sup> При значителен брой случаи реимплантация не е необходима.<sup>366,398</sup> Дивайсът трябва да бъде реимплантиран от контралатералната страна. Няма ясна препоръка относно избора на оптимален момент за реимплантация. Трябва да се имат предвид фактори, като персистираща бактериемия, персистираща вегетация и зависимост от пейсмейкъра и имплантируемия кардиовертер-дефибрилатор, а решението трябва да бъде съобразено с конкретния пациент. Незабавна реимплантация трябва да се избягва, поради риск от нова инфекция.<sup>366,377,398,403</sup> Хемокултурите трябва да са били негативни най-малко 72 ч. преди поставяне на нов дивайс. При данни за остатъчна клапна инфекция, имплантацията трябва да бъде отложена с най-малко 14 дни.<sup>366,406</sup>

Временното пейсиране е рисков фактор за последваща инфекция на сърдечен дивайс<sup>367</sup> и трябва по възможност да се избягва. При зависими от пейсиране пациенти, временната употреба на активно фиксирани проводници, свързани с външни дивайси, се описва като „мост“,<sup>407</sup> позволяващ поранна мобилизация при намален риск от неблагоприятни събития, свързани с пейсиране.<sup>408–410</sup>

### 12.2.11.Профилактика

Въпреки, че няма големи контролирани проучвания по тази тема, преди имплантация се препоръчва антибиотична профилактика.<sup>367,368,373</sup> Обикновено с профилактична цел се използва цефалоспорин от първо поколение, като цефазолин (6 г/ден за 24–36 ч. след интервенцията), който трябва да се започне парентерално 1 ч. преди процедурата.

**Таблица 25: Инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечен дивайс: диагностика, лечение и превенция**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
<b>А. Диагностика</b>			
1. Три или повече комплекта хемокултури се препоръчват преди незабавното започване на антимикробната терапия при CIED-инфекция	I	C	
2. Микробиологична култура от върха на катетъра се препоръчва в случаите с експлантиран CIED	I	C	
3. TOE се препоръчва при пациенти със suspekten CDRIE с позитивни или негативни хемокултури, независимо от резултатите от TTE, за да се оцени наличието на свързан с електродите ендокардит и клапна инфекция	I	C	
4. Интракардиална ехокардиография се обсъжда при пациенти със suspekten CDRIE, позитивни хемокултури и негативни резултати от TTE и TOE	IIb	C	
5. Сцинтиграфията с радиобелязани левкоцити и скениране с <sup>18</sup> F-FDG PET/CT може да се счита за допълнителни методи при пациенти със suspekten CDRIE, позитивни хемокултури и негативна ехокардиография.	IIb	C	
<b>В. Принципи на лечение</b>			
1. Продължителна (т.е. преди и след екстракцията) антибиотична терапия и пълно отстраняване на устройството (дивайс и електроди) се препоръчват при дефинитивен CDRIE, както и при предполагаема изолирана инфекция на ложето	I	C	
2. Пълно отстраняване на устройството трябва да се обсъди на базата на окултна инфекция, без друг ясен източник на инфекция	IIa	C	
3. При пациенти с NVE или PVE и вътресърдечен дивайс, при липса на данни за асоциирана инфекция на дивайса, може да се обсъди пълно отстраняване на устройството.	IIb	C	

**Таблица 25: Продължение**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
<b>С. Начин на отстраняване на дивайса</b>			
1. Перкутанна екстракция се препоръчва при повечето пациенти с CDRIE, дори и тези с вегетации >10 mm	I	B	382, 391, 405
2. Хирургична екстракция трябва да бъде обсъдена, ако перкутанната екстракция е непълна или невъзможна, или когато има придружаващ тежък деструктивен трикуспидален ИЕ	IIa	C	
3. Хирургична екстракция може да се обсъди при пациенти с големи вегетации (>20 mm)	IIb	C	
<b>Д. Реимплантация</b>			
1. След екстракция на дивайса се препоръчва преоценка на нуждата от реимплантация	I	C	
2. Когато е показана, дефинитивната реимплантация трябва да бъде отложена, ако е възможно, за да позволи провеждането на антибиотична терапия за няколко дни или седмици	IIa	C	
3. Стратегия на „временна“ ипсилатерална активна фиксация може да се обсъди при пейсмейкър-зависими пациенти, които се нуждаят от подходяща антибиотична терапия преди реимплантация	IIb	C	
4. Временно пейсиране не се препоръчва рутинно	III	C	
<b>Е. Профилактика</b>			
1. Рутинна антибиотична профилактика се препоръчва преди имплантация на дивайс	I	B	367, 368, 373
2. Потенциалните източници на сепсис трябва да бъдат елиминирани ≥2 седмици преди имплантация на интраваскуларен/кардиален чужд материал, с изключение при спешни процедури	IIa	C	

CDRIE = инфекциозен ендокардит свързан със сърдечен дивайс; CIED = сърдечен имплантируем електронен дивайс; FDG = флуородооксиглюкоза; IE = инфекциозен ендокардит; NVE = нативен клапен ендокардит; PET = позитрон-емисионна томография; PVE = клапно-протезен ендокардит; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Ванкомицин, тейкопланин и даптомицин могат да се имат предвид вместо цефазолин в центрове с висока оксацилинова резистентност сред стафилококите, при високорискови пациенти или при пациенти с противопоказания за цефало-

спорини. Те трябва да бъдат започнати винаги преди процедурата, в съответствие с фармакокинетиката на лекарството.

*В заключение, CDRIE е една от най-трудните за диагностика форми на ИЕ, които трябва да се наблюдават при често „подвеждащи“ симптоми, особено при по-възрастни пациенти. Прогнозата е неблагоприятна, вероятно поради честото му настъпване при по-възрастни пациенти с придружаващи заболявания. При повечето пациенти CDRIE трябва да бъде лекуван с продължителна антибиотична терапия и отстраняване на дивайса. Таблица 25 обобщава главните особености, засягащи диагнозата, лечението и превенцията на CDRIE.*

## 12.3. Инфекциозен ендокардит в звено за интензивни грижи

Приемането в звено за интензивни грижи (ICU, intensive care unit) е често част от нормалния път на пациента след хирургия за ИЕ. Освен това, пациенти с ИЕ могат да бъдат приети в ICU, поради хемодинамична нестабилност, свързана с тежък сепсис, манифестна СН (HF) и/или тежка клапна патология, или органна недостатъчност от свързани с ИЕ усложнения.<sup>411,412</sup> Честотата на нозокомиалната инфекция нараства и пациентите могат да развият ИЕ в резултат на свързана със здравеопазването инфекция, придобита по време на престоя в болница или звено за интензивни грижи. В някои случаи диагнозата ИЕ може да бъде предизвикателна и при редица пациенти се поставя едва пост мортем.<sup>413</sup> Въпреки напредъка в диагностиката и лечението, смъртността остава особено висока при пациенти в критично състояние, като варира между 29% и 84%.<sup>411,414,415</sup>

Оценката на броя пациенти, които се нуждаят се от прием в ICU за ИЕ е трудно. В ретроспективно многоцентрово наблюдателно проучване на 4106 пациенти приети в четири медицински ICUs, ИЕ е бил идентифициран при 0,8% от приемите.<sup>416</sup> Причини за приемане в ICU са били застойна сърдечна недостатъчност (64%), септичен шок (21%), неврологично влошаване (15%) и кардио-пулмонална ресусцитация (9%).<sup>416</sup> Смъртността при нужда от интензивни грижи е висока – до 79% от пациентите, нуждаещи се от механична вентилация, 73% от поставените на инотропна поддръжка и 39% от развиващите бъбречна недостатъчност.

### 12.3.1. Организми

Данните за организмите, причинители на ИЕ в ICU са ограничени. Сериите от случаи разкриват, че най-честите причинители са *Staphylococci* spp., отговорни за 74% от всички случаи на нозокомиален ИЕ. Стрептококите са на второ място сред най-честите причиняващи организми. Микотичният ИЕ е нарастващ проблем в ICU, а ИЕ, причинен от *Candida* се среща значително по-често в ICU, отколкото при нехоспитализирани в ICU пациенти.<sup>417</sup> В условията на ICU трябва да има висока степен на подозрение за микотичен ИЕ, особено при неуспешна емпирична антимикробна терапия.

### 12.3.2. Диагноза

Диагностичните критерии за ИЕ в ICU са идентични на тези в популацията от не-ICU пациенти. Клиничните прояви обаче, могат да бъдат нетипични, а класическите признаци могат да бъдат маскирани от съпътстващата патология и интензивните мерки. Така например, пирексията може да бъде отпадна на съпътстващи вътреболнични инфекции, неврологичните

прояви могат да бъдат маскирани от допълнителни фактори, като седация, ICU-делириум, различни придружаващи състояния, а остро бързо увреждане да бъде обяснено със съпътстващата патология. Ехокардиографията може да бъде предизвикателство в условията на интензивни грижи, поради намалената ѝ чувствителност по отношение на диагнозата ИЕ. Прагът за извършване на ТОЕ трябва да бъде нисък при критично болни пациенти със съдово-катетърна *S. aureus* инфекция, поради висок риск от ИЕ, а и защото, ако е негативна, може да позволи провеждане на краткотрайно антибиотично лечение.

### 12.3.3. Поведение

Пациенти с тежък сепсис или септичен шок трябва да бъдат лекувани съгласно протоколите, включени в международните препоръки.<sup>418</sup> Антимикробното лечение и показанията за хирургия при пациенти с ИЕ са описани съответно в точка 7 и точка 10. Състоянията, изискващи спешна/спасителна хирургия обаче са свързани с най-висок леталитет в регистрите с пациенти, оперирани за ИЕ,<sup>299</sup> а пациенти със SOFA скор >15 в деня на операцията имат изключително лоша прогноза.<sup>125</sup> Вземането на решение при тези най-критично болни пациенти, при които съществуват едновременно показания и противопоказания за сърдечна хирургия, е голямо предизвикателство и трябва да бъде взето от мултипрофесионален мултидисциплинарен ендокардитен тим.

## 12.4. Десностранен инфекциозен ендокардит

Десностранен ИЕ има при 5–10% от случаите на ИЕ.<sup>419,420</sup> Въпреки че може да настъпи при пациенти с пейсмейкър, ICD, централен венозен катетър или CHD, такава ситуация се наблюдава най-често при IVDAs, особено при пациенти, които са същевременно серопозитивни за HIV (human immunodeficiency virus) или при пациенти с потиснат имунитет.<sup>420–422</sup> *S. aureus* е преобладаващият микроорганизъм (60–90% от случаите),<sup>419,423</sup> с нарастващ дял на метицилин-резистентните щамове.<sup>414</sup> Честотата на полимикробни инфекции също нараства.<sup>424</sup> Най-често се засяга трикуспидалната клапа, но и други – включително левостранни – клапи могат също да бъдат инфектирани.<sup>425</sup> Вътреболничната смъртност е приблизително 7%.<sup>426–429</sup>

### 12.4.1. Диагноза и усложнения

Обичайните прояви на десностранен ИЕ са персистиращ фебрилитет, бактериемия и повторен септичен белодробен емболизъм, който може да се манифестира като гръдна болка, кашлица или хемоптиза. При настъпване на системен емболизъм, трябва да се има предвид парадоксален емболизъм или придружаващ левостранен ИЕ. Изолираната десностранна СН (HF) е рядка, но може да се причини от белодробна хипертония или тежка регургитация или обструкция на десностранна клапа.<sup>425</sup> Белодробната хипертония може да бъде следствие на левостранен ИЕ.

ТТЕ обикновено позволява оценка на трикуспидалното участие, поради предната локализация на тази клапа и обичайно големите вегетации.<sup>430,431</sup> Евстахиевата и пулмоналната клапа също трябва да бъдат оценени. ТОЕ е по-чувствителен метод за откриване на пулмонални вегетации<sup>432</sup> и левостранно съучастие.



### 12.4.2. Прогноза и лечение

В голяма проспективна кохорта с десностранен ИЕ при IVDA, дължината на вегетациите >20 mm и микотичната етиология, са били основните предиктори за смърт.<sup>433</sup> При инфектирани с HIV пациенти, броят на CD4 <200 клетки/μL има висока прогностична стойност.<sup>420,421</sup>

#### 12.4.2.1. Антимикробна терапия

Изборът на емпирична антимикробна терапия зависи от дозирания микроорганизъм, вида на наркотика и разтворителя, използвани от пациента и локализацията на инфекцията.<sup>424</sup> Във всеки случай, *S. aureus* трябва винаги да бъде покрит. Началното лечение включва пеницилиназа-резистентни пеницилини, ванкомицин или даптомицин, в зависимост от локалното превалиране на MRSA,<sup>424</sup> в комбинация с гентамицин. Ако пациентът злоупотребява с пентазоцин, трябва да се добави медикамент срещу псевдомонас.<sup>434</sup> Ако IVDA използва кафяв хероин, разтворен в лимонен сок, трябва да се имат предвид *Candida* spp. (но не *Candida albicans*) и трябва да се добави антимикотично лечение.<sup>435</sup> Веднага след изолиране на причиняващия организъм, терапията трябва да се прецизира. Данните показват, че 2-седмично лечение може да бъде достатъчно, и че добавянето на аминогликозид може да се окаже ненужно.<sup>436</sup> Двуседмично лечение с оксацилин (или клоксацилин) е ефективно при повечето пациенти с изолиран трикуспидален ИЕ, ако са изпълнени следните критерии:

- MSSA;
- Добър отговор към лечението;
- Липса на метастатични огнища на инфекция или емпием,
- Липса на сърдечни и извънсърдечни усложнения;
- Липса на придружаваща клапно-протезна или левостранна клапна инфекция;
- Вегетация <20 mm; и
- Липса на тежка имуносупресия (<200 CD4 клетки/μL) със или без синдром на придобита имунна недостатъчност (AIDS, acquired immune deficiency syndrome).

Поради ограничената бактерицидна активност, лошата пенетрация във вегетациите и ускорения лекарствен клирънс при IVDA, гликопептидите (ванкомицин) не трябва да се използват при 2-седмичния курс на лечение. Стандартният 4–6-седмичен режим трябва да се използва в следните ситуации:

- Бавен клиничен или микробиологичен отговор (> 96 ч.) към антибиотичната терапия;<sup>426</sup>
- Десностранен ИЕ, усложнен с десностранна СН (HF), вегетации >20 mm, остра респираторна недостатъчност, септични метастатични огнища извън белите дробове

(включително емпием) или извънсърдечни усложнения, напр. остра бъбречна недостатъчност;<sup>426</sup>

- Терапия с антибиотици, различни от пеницилиназа-резистентни пеницилини;<sup>437</sup>
- IVDA с тежка имуносупресия (брой на CD4 <200 клетки/μL) с или без AIDS;<sup>438</sup> или
- Придружаващ левостранен ИЕ.

Алтернативно, когато конвенционалната i.v. терапия не е възможна, десностранният *S. aureus* ИЕ при IVDA може да бъде лекуван с перорален ципрофлоксацин [750 mg два пъти дневно (b.i.d., bis in die)] плюс рифампицин (300 mg b.i.d.), при условие че шамът е напълно чувствителен към двете лекарства, случаят е неусложен и при внимателно проследяване на пациента за спазване на назначенията.<sup>439</sup> Едно рандомизирано контролирано проучване е показало съпоставим ефект на даптомицин, в сравнение със стандартна терапия при лечение на *S. aureus*-инфекции, включително десностранен ИЕ.<sup>168</sup> Когато е избран даптомицин, повечето автори препоръчват високи дози (10 mg/kg/24 ч.) и комбинирането му с клоксацилин или фосфомицин, за да се избегне развитие на резистентност към това лекарство.<sup>174</sup> Гликопептидите (напр. ванкомицин) или даптомицин са средства на избор при инфекции с MRSA. Ванкомицин може да има по-слаба ефикасност при инфекции, причинени от MRSA щамове с MIC на ванкомицин >1 μg/mL.<sup>171,172,440</sup> В тези случаи даптомицин е средство на избор. За организми, различни от *S. aureus*, терапията при IVDA не се различава от тази при не-IVDA.

#### 12.4.2.2. Хирургия

Предвид честото рецидивирание на ИЕ на фона на продължаващо използване на наркотици, при IVDA с десностранен нативен ИЕ, хирургията трябва по принцип да се избягва, но трябва да се има предвид в следните ситуации (Таблица 26):

- Дясна СН (HF) в резултат на тежка трикуспидална регургитация с незадоволителен отговор към диуретична терапия;
- ИЕ, причинен от организми, които са трудни за ерадикация (т.е. персистиращи фунги) или бактериемия с продължителност 7 или повече дни (напр. *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), въпреки адекватната антимикробна терапия;<sup>441</sup> и
- Вегетации на трикуспидалната клапа >20 mm, които персистират след рекурентен белодробен емболизъм с или без съпътстваща дясна СН (HF).<sup>426,433</sup>

Сърдечната хирургия при инфектирани с HIV IVDA с ИЕ не влошава прогнозата на ИЕ или на HIV.

Скорешни данни на национално ниво показват, че трите най-чести хирургични стратегии при ИЕ на трикуспидалната клапа са били валвектомия, клапна пластика

**Таблица 26: Показания за хирургично лечение при десностранен инфекциозен ендокардит**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<p>Хирургично лечение трябва да се обсъди в следните ситуации:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трудни за ерадикация микроорганизми (напр. персистиращи фунги) или бактериемия за &gt;7 дни (напр. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>), въпреки адекватната антимикробна терапия или</li> <li>• Персистиращи вегетации на трикуспидалната клапа &gt;20 mm след рекурентен белодробен емболизъм, с или без придружаваща десностранна сърдечна недостатъчност или</li> <li>• Дясна СН (HF), вторична на тежка трикуспидална регургитация, с лош отговор към диуретична терапия</li> </ul>	IIa	C

HF = сърдечна недостатъчност.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

и клапно протезиране.<sup>429</sup> В повечето случаи е направено трикуспидално клапно протезиране, предимно с био-протеза. Някои автори предпочитат клапна пластика (по възможност с избягване на изкуствен материал) пред клапно протезиране, но първата не води до по-добър клиничен изход, в сравнение с клапното протезиране или валвектомията.<sup>429</sup> Валвектомия без клапно протезиране се прави по изключение и може да доведе до тежка следоперативна дясна СН (HF), особено при пациенти с белодробна хипертония. В тези случаи впоследствие може да бъде направено клапно протезиране, след излекуване на инфекцията и прекратяване на употребата на наркотици. Трябва да се избягва протезиране на пулмоналната клапа, но ако се прецени за необходимо, се предпочита употреба на пулмонален хомографт (или, ако не е наличен, на клапен ксенографт).

*В заключение, десностранният ИЕ е болест, която засяга главно IVDAs и пациенти с CHD. Диагностичните признаци включват респираторни симптоми и фебрилитет. S. aureus е отговорен за повечето случаи. TTE има голямо значение при тези пациенти. Въпреки относително ниската вътреболнична смъртност, десностранният ИЕ носи висок риск от рецидивирание при IVDAs, а хирургия се препоръчва само при упорита симптоматика, неуспех на медикаментозната терапия, рекурентен септичен емболизъм в белите дробове или парадоксален емболизъм.*

## 12.5. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни болести

Популацията от деца и възрастни с CHD се разраства, като те са основен субстрат за ИЕ при по-млади пациенти. Познанията ни за ИЕ в тези ситуации са ограничени, тъй като системните проучвания са малко и често ретроспективни, а противоречивата селекция в проучвания от високо специализирани центрове е пречка за общовалидното им прилагане.

Публикуваната честота на ИЕ при CHD е 15–140 пъти по-висока от тази сред цялото население (най-високата стойност идва от високоспециализирано звено).<sup>442,443</sup> Честотата е по-ниска при деца (0,04% на година), отколкото при възрастни с CHD (0,1% на година).<sup>444,445</sup> Докладваната пропорция на CHD при пациенти с ИЕ варира (вероятно поради разлики в селекцията) между 2%–60%,<sup>446–450</sup> със слабо преобладаване на мъжкия пол.<sup>443,451,452</sup>

Някои прости лезии, като междупредсърден дефект тип септум и болести на пулмоналната клапа, са свързани с нисък риск от ИЕ, докато други, като бicuspidна аортна клапа, носят по-висок риск. CHD често включва обаче повече сърдечни лезии, всяка от които допринася за общия риск от ИЕ. Честотата на ИЕ, например, е значително по-висока при пациенти с междукламерен дефект, когато има придружаваща аортна регургитация.<sup>453</sup>

Разпределението по честота на причиняващите организми не се различава от установения модел при придобити сърдечни болести, а най-често срещаните щамове са стрептококи и стафилококи.<sup>443,451,452</sup>

Както и при другите групи, диагнозата ИЕ често се поставя прекалено късно, което подчертава необходимостта при всеки пациент с CHD, който се представя с фебрилитет или други признаци на настояща инфекция, да се обсъжда

ИЕ. Хемокултури трябва да се вземат преди започване на антибиотичното лечение. Като цяло, главните симптоми, усложнения и основи на диагностиката не се различават от тези при ИЕ. Десностранният ИЕ е по-чест при CHD, отколкото при придобитите заболявания. Превъзходството на TOE спрямо TTE не е системно проучено в тази ситуация. Независимо от това, сложната анатомия и наличието на изкуствен материал може да намали вероятността за откриване на вегетации и други белези на ИЕ, което фаворизира добавянето на TOE, особено при възрастни.<sup>443</sup> Негативното изследване не изключва обаче диагнозата.

Най-добро обслужване на пациенти с CHD и ИЕ, от диагностиката до лечението, се осигурява от специализирани центрове по CHD с експертиза в образната диагностика, хирургията и интензивните грижи. Сърдечната хирургия е подходяща при неуспех на медикаментозната терапия, при възникване на сериозни хемодинамични усложнения и при висок риск от катастрофален септичен емболизъм.

ИЕ при CHD има смъртност 4–10%.<sup>443,451,452,454</sup> Тази по-добра прогноза, в сравнение с придобитите сърдечни болести, може би отразява по-високия процент десностранен ИЕ или по-добрите грижи в специализираните центрове по CHD.

Първичната профилактика има решаващо значение.<sup>455</sup> Значението на добрата орална, дентална и кожна хигиена вече беше подчертано, а антибиотичната профилактика е показана при високорискови групи, които са дефинирани в точка 3. Все пак, съществува проблем с обучението, особено при пациенти, които не се проследяват в специализирани центрове по CHD, поради което неосъзнаването на риска от ИЕ и нуждата от превантивни мерки не са достатъчно застъпени сред популацията с CHD.<sup>456</sup> В тази група трябва да се агитира против козметично татуиране и пиърсинг, особено тези на езика и лигавиците.

Хирургичната корекция на CHD често намалява риска от ИЕ, при условие че няма остатъчни лезии.<sup>447,457</sup> От друга страна обаче, когато са имплантирани изкуствени клапни протези, това може да увеличи като цяло риска от ИЕ. Липсват научни данни, оправдаващи сърдечна хирургия или перкутанти интервенции (напр. затваряне на персистиращ ductus arteriosus) с единствена цел елиминиране на риска от ИЕ.<sup>458</sup> Сърдечната пластика се описва като вторична превантивна мярка за намаляване на риска от рекурентен ИЕ, но не е системно проучена.

*В заключение, ИЕ при CHD е рядък и по-често засяга дясното сърце. Грижите за пациенти със CHD и ИЕ, от диагнозата до лечението, се осъществяват най-добре в CHD-центрове, специализирани в образната диагностика, хирургията и интензивните грижи. Това се отнася за повечето пациенти с CHD. Сложната анатомия прави ехокардиографската оценка трудна. Диагнозата обаче, трябва да се има предвид при всички пациенти с CHD и активна инфекция или фебрилитет. Прогнозата е по-добра, отколкото при други форми на ИЕ, с леталитет <10%. Превантивните мерки и обучението на пациентите имат голямо значение сред тази популация.*

## 12.6. Инфекциозен ендокардит по време на бременност

Предизвикателство за лекарите по време на бременност при кардиологичен пациент е променящата се сърдеч-

но-съдова физиология, която може да имитира сърдечна болест и да промени клиничната картина.<sup>459,460</sup> Публикуваната честота на ИЕ по време на бременност е 0,006%.<sup>196</sup> Честотата на ИЕ при пациенти със сърдечна болест е 0–1,2% и е по-висока при жени с механична клапна протеза.<sup>461–464</sup> По тази причина, ИЕ е изключително рядък при бременност и е или усложнение на предшестваща сърдечна лезия, или резултат от i.v. наркомания. Майчината смъртност е близо 33%, а повечето смъртни случаи се дължат на СН (HF) или на емболизъм, докато публикуваната фетална смъртност е около 29%.<sup>196</sup> Специално внимание трябва да се обърне на всяка бременна жена с необясним фебрилитет и сърдечен шум.

**Таблица 27: Препоръки за приложение на антиромбозна терапия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Прекъсване на антиромбоцитната терапия се препоръчва при голяма хеморагия	I	B	257
При интракраниална хеморагия се препоръчва спиране на всички антикоагулантни средства	I	C	
При исхемичен инсулт без хеморагия трябва да се обсъди заместване на пероралната антикоагулантна (анти-витамин К) терапия с нефракциониран или нискомолекулен хепарин за 1–2 седмици, при строго мониториране <sup>d</sup>	IIa	C	
При пациенти с интракраниална хеморагия и механична клапа терапията с нефракциониран или нискомолекулен хепарин трябва да се възстанови колкото може по-рано, след мултидисциплинарно обсъждане	IIa	C	
При липса на инсулт, в случай на <i>Staphylococcus aureus</i> ИЕ, трябва да се обсъди заместване на пероралната антикоагулантна терапия с нефракциониран или нискомолекулен хепарин за 1–2 седмици, при строго мониториране	IIa	C	
Тромболитична терапия не се препоръчва при пациенти с ИЕ	III	C	

ИЕ = инфекциозен ендокардит.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup> Опитът с новите перорални антикоагулантни средства в областта на ИЕ е силно ограничен.

Бързото откриване на ИЕ и подходящото лечение е важно за намаляване на риска от майчина и фетална смъртност.<sup>196</sup> Въпреки високата фетална смъртност, по време на бременност трябва да се извърши спешна операция при жени с изявена СН (HF) поради остра регургитация.

## 12.7. Антиромбозна терапия при инфекциозен ендокардит

Показанията за антикоагулантна и антиромбоцитна терапия при пациенти с ИЕ са същите, както и при други пациенти. Данните не подкрепят започване на медикаменти, взаимодействащи с коагулационната система като допълнителна терапия при ИЕ.<sup>258</sup> Тромболитичната терапия е по принцип противопоказана, като в някои случаи е довела до тежка интракраниална хеморагия,<sup>465</sup> но тромбектомията може да бъде алтернатива при подбрани пациенти с исхемичен инсулт във връзка с ИЕ (вижте точка 9.1).

Рискът от интракраниална хеморагия може да нарасне при пациенти, приемащи перорални антикоагуланти към момента на диагностициране на ИЕ, особено при пациенти със *S. aureus* PVE.<sup>113,466</sup> От друга страна, продължаващата перорална антикоагулация в хода на еволюцията на ИЕ може да потисне ранната тенденция към емболизъм.<sup>467</sup>

Препоръките за поведение по отношение на антикоагулантната терапия при пациенти с ИЕ се базират на ниско ниво на доказателственост и решенията трябва да се вземат на индивидуална основа от ендокардитен тим. Ролята на "bridging"-терапия с нефракциониран или нискомолекулен хепарин, не е проучена при пациенти с ИЕ, но може да има логични предимства в специфични ситуации (т.е. при нестабилни пациенти), преди вземане на решение за операция или за избягване на лекарствени взаимодействия.

Данните не подкрепят започване на антиромбоцитна терапия при пациенти с доказан ИЕ,<sup>258</sup> въпреки обещаващите резултати в експериментални проучвания.<sup>468</sup> Някои кохортни проучвания сочат възможна редукция в честотата на емболичните усложнения<sup>257</sup> или развитието на ИЕ при подгрупи пациенти, поставени предварително на антиромбоцитна терапия,<sup>469</sup> но данните са противоречиви.<sup>470,471</sup>

## 12.8. Небактериален тромбендокардит и ендокардит, свързан с карциноми

### 12.8.1. Небактериален тромбендокардит

Небактериалният тромбендокардит (NBTE) (т.е. марантчен ендокардит, ендокардит на Libman–Sacks или верукозен ендокардит) се характеризира с наличие на стерилни вегетации, състоящи се от фибрин и тромбоцитни агрегати върху сърдечните клапи. Тези вегетации не са свързани нито с бактериемия, нито с деструктивни промени на подлежащата клапа.<sup>472</sup> На практика е необходимо да се направи разграничение между истинския NBTE и пациенти с негативни култури, поради предшестваща антибиотична терапия.<sup>473</sup>

NBTE е състояние, свързано с редица болести, като карцином, съединително-тъканни болести (т.е. при пациенти с лупус еритематозус и антифосфолипидни антитела, наречен Libman–Sacks ендокардит), аутоимунни разстройства, хиперкоагулационни състояния, септицемия, тежки изгаряния или хронични болести, като туберкулоза, уремия или AIDS. Той е потенциално живото-застрашаващ източник на тромбоемболизъм – основната му клинична проява.

Важно е да се направи разграничение между NBTE и ИЕ. Препоръчва се същият диагностичен алгоритъм, както при ИЕ. Диагностиката на NBTE е трудна и разчита на

силна клинична усъспекция в контекста на болестен процес, за който се знае, че е свързан с NBTE, наличието на сърдечен шум, наличието на вегетации, които не се влияват от антибиотично лечение и данни за множествен системен емболизъм.<sup>474</sup>

Появата на нов шум или промяната в предшестваш шум, макар и редки, в условията на предразполагащо заболяване, трябва да накарат клинициста да наблюдава NBTE.

Клапните вегетации при NBTE са обикновено малки, на широка основа и с неравна форма. Те предизвикват слаба възпалителна реакция на мястото на прикрепване, което ги прави по-крехки и лесно отделящи се. След емболизацията, малките остатъци върху засегнатите клапи ( $\leq 3$  mm) могат да бъдат причина за фалшиво-негативни ехокардиографски резултати. При силно съмнение за NBTE трябва да се назначи ТОЕ. Левостранните (митралните повече от аортните) и билатералните вегетации са по-чести при NBTE, отколкото при ИЕ.<sup>475</sup> Извършването на ранна диагностична ТОЕ води до подобряване на прогнозата на NBTE.<sup>476</sup>

Трябва да се извършат подробни хематологични и коагулационни изследвания за намиране на потенциалната причина. Трябва да бъдат взети няколко хемокултури за изключване на ИЕ, въпреки че негативни хемокултури могат да се наблюдават и при ИЕ (т.е. при предшестваща антибиотична терапия, НАСЕК-група, фунги и т.н.). Имунологични проби за антифосфолипиден синдром (т.е. за лупус-антикоагулант, антикардиолипинови антитела и анти- $\beta 2$ -гликопротеин 1-антитела; поне една от тях трябва да бъде позитивна за диагноза антифосфолипиден синдром в най-малко две изследвания, направени през интервал от 12 седмици), трябва да бъдат направени при пациенти с клиника на рецидивиращ системен емболизъм или известен лупус еритематозус.<sup>477</sup>

NBTE се лекува преди всичко чрез лечение на подлежащата патология. При липса на противопоказания тези пациенти трябва да бъдат антикоагулирани с нефракциониран или нискомолекулен хепарин, или варфарин, въпреки че има малко данни в подкрепа на тази стратегия. Употребата на директни инхибитори на тромбин или фактор Ха при NBTE не е оценена. При антифосфолипиден синдром е показана доживотна антикоагулация. В момента се провежда изпитване, сравняващо ривароксабан (инхибитор на фактор Ха) с варфарин при пациенти с тромботичен антифосфолипиден синдром.<sup>478</sup> Антикоагулацията обаче е свързана с риск от хеморагична конверсия на емболиите. При пациенти с NBTE и мозъчен инцидент преди антикоагулацията трябва да се направи СТ на мозъка за изключване на интракраниална хеморагия.

Хирургична интервенция, клапен дебридмънт и/или реконструкция обикновено не се препоръчват, освен при пациенти с рецидивиращ тромбоемболизъм, въпреки правилно проведената антикоагулация. Другите показания за клапна хирургия са същите, както при ИЕ. При карцином се препоръчва мултидисциплинарен подход (ендокардитен тим).

### 12.8.2. Инфекциозен ендокардит, свързан с карцином

ИЕ може да бъде потенциален маркер на окултни карциноми. В голямо датско общонационално популационно кохортно проучване са били идентифицирани 997 карцинома сред 8445 пациенти с ИЕ за среден срок на проследяване 3,5 години. Рискът от абдоминални и хематологич-

ни карциноми е бил висок след поставяне на диагноза ИЕ (през първите 3 месеца) и е останал по-висок от очакваното за абдоминалния карцином при дългосрочно проследяване ( $>12$  месеца).<sup>479</sup>

Няколко бактерии се съобщават във връзка с карцином на дебелото черво, а най-силна и добре документирана е връзката със *S. bovis* инфекция, по-специално подвид *S. gallolyticus*; инфекцията със *S. bovis* се свързва с наличие на гастроинтестинална неоплазия, която в повечето случаи е аденом или карцином на колона.<sup>480</sup> Все още се дебатира дали връзката между *S. bovis/S. gallolyticus* ИЕ и колоректалните тумори е просто следствие от гастроинтестиналната лезия, или той е пусков механизъм или предразполага към колоректален карцином.<sup>481</sup>

В условията на *S. bovis* ИЕ се налага точна микробиологична класификация. В случай на *S. bovis/S. gallolyticus* ИЕ се препоръчва изключване на окултен карцином на колона по време на хоспитализацията. При липса на всякакъв тумор силно се препоръчва назначаване на ежегодна колоноскопия.<sup>482</sup>

Както и другите тестове, (т.е. фекална проба за окултни кръвоизливи), серологичните изследвания за колоректален карцином – концентрация на серумните IgG срещу антигени на *S. bovis* – не са нито чувствителни (не всички колоректални карциноми се колонизират със *S. bovis*), нито специфични.<sup>483</sup>

Нараства използването на FDG PET/CT за диагностични цели при ИЕ. Това изследване може да има роля при откриването на гастроинтестинална патологична активност и за насочване на колоноскопията. Негативният резултат от PET/CT обаче не изключва значима патология на колона. На този етап все още няма проучване, изследващо клиничната стойност на тази методика за откриване на окултен колоректален карцином при пациенти със *S. bovis/S. gallolyticus* ИЕ.

## 13. Изводи от препоръките „какво да правим“ и „какво да не правим“

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>1. Профилактика/превенция</b>		
Антибиотична профилактика трябва да се има предвид при пациенти с най-висок риск за ИЕ: а. Пациенти с клапна протеза, включително транскатетърна клапа, или тези, при които е използван протезен материал за клапната пластика б. Пациенти с предишен епизод на ИЕ в. Пациенти с вродена сърдечна болест (т.е. всеки тип цианотична вродена сърдечна болест или всеки тип вродена сърдечна болест, коригирана с протезен материал)	IIa	C
Антибиотична профилактика не се препоръчва при други форми на клапна или вродена сърдечна болест	III	C

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>Дентални процедури</b>		
Антибиотична профилактика трябва да се има предвид само при дентални процедури, изискващи манипулация върху гингивите или периапикалната зона на зъбите, или перфорация на оралната лигавица	IIa	C
Антибиотична профилактика не се препоръчва при инжектиране на локален анестетик в неинфектирани тъкани, лечение на повърхностен кариес, отстраняване на шевове, дентални рентгенографи, поставяне или наместване на временни простодонтни или ортодонтни апарати или скоби, или след смяна на млечни зъби или травма на устните и оралната лигавица	III	C
<b>Други процедури</b>		
Антибиотична профилактика не се препоръчва при процедури на респираторния тракт, включително бронхоскопия или ларингоскопия, трансназална или ендотрахеална интубация, гастроскопия, колоноскопия, вагинално раждане или с цезарово сечение, ТОЕ или процедури върху кожата и меките тъкани	III	C
<b>2. Препоръки за насочване на пациенти към референтен център</b>		
Пациенти с ИЕ трябва да бъдат оценени и лекувани в ранен стадий в референтен център с възможности за спешна хирургия и наличие на мултидисциплинарен ендокардитен тим, включващ специалист по инфекциозни болести, микробиолог, кардиолог, специалист по образна диагностика, сърдечен хирург и при нужда специалист по CHD	IIa	B
При пациенти с неусложнен ИЕ, лекувани в нереферентен център, трябва да има възможности за ранна и редовна комуникация с референтен център и при необходимост, за провеждане на прегледи в референтния център	IIa	B
<b>3. Диагноза</b>		
ТТЕ се препоръчва като образна методика от първа линия при suspectен ИЕ	I	B
ТОЕ се препоръчва при всички пациенти с клинична suspectия за ИЕ и негативна или недиагностична ТТЕ	I	B
ТОЕ се препоръчва при пациенти с клинична suspectия за ИЕ при наличие на клапна протеза или вътресърдечен дивайс	I	B
Повторна ТТЕ и/или ТОЕ в рамките на 5–7 дни се препоръчва в случай на начално негативно изследване, когато клиничното подозрение за ИЕ остава високо	I	C
Повторна ТТЕ и/или ТОЕ се препоръчва веднага при подозрение за ново усложнение на ИЕ (нов шум, емболизъм, персистиращ фебрилитет, HF, абсцес, атриовентрикуларен блок)	I	B
Интраоперативна ехокардиография се препоръчва при всички случаи на ИЕ, изискващи хирургия	I	B

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>4. Лечение</b>		
Аортен или митрален NVE или PVE с тежка регургитация или обструкция, причиняващи симптоми на HF или ехокардиографски белези на лош хемодинамичен толеранс, трябва да бъдат лекувани с неотложна хирургия	I	B
Локално неконтролираната инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастващи вегетации) трябва да бъдат лекувани с неотложна хирургия	I	B
Инфекции, причинени от фунги или полирезистентни организми, трябва да бъдат лекувани с неотложна хирургия	I	C
Аортен или митрален NVE или PVE с персистиращи вегетации >10 mm след ≥1 емболични епизода, въпреки подходящата антибиотична терапия, трябва да бъдат лекувани с неотложна хирургия	I	B
<b>5. Неврологични усложнения</b>		
След безсимптомен емболизъм или транзиторна исхемична атака, сърдечната хирургия, ако е показана, се препоръчва без забавяне	I	B
Неврохирургия или ендоваскуларна терапия се препоръчват при много големи, нарастващи или руптурирани интракраниални инфекциозни аневризми	I	C
След интракраниална хеморагия, хирургията по принцип трябва да бъде отложена с ≥1 месец	IIa	B
<b>6. Инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечни дивайси</b>		
Продължителна (т.е. преди и след екстракцията) антибиотична терапия и пълно отстраняване на устройството (дивайс и електроди), се препоръчват при сигурен CDRIE, както и при предполагаема изолирана инфекция на ложето	I	C
Перкутанна екстракция се препоръчва при повечето пациенти с CDRIE, дори и при тези с вегетации >10 mm	I	B
След екстракция на дивайса се препоръчва преоценка на нуждата от реимплантация	I	C
Временно пейсиране не се препоръчва рутинно	III	C
Рутинна антибиотична профилактика се препоръчва преди имплантация на дивайс	I	B
<b>7. Препоръки за употреба на анти тромбозна терапия</b>		
Прекъсване на анти тромбозната терапия се препоръчва при голяма хеморагия	I	B
При интракраниална хеморагия се препоръчва пълно прекъсване на антикоагулантната терапия	I	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при пациенти с ИЕ	III	C

## 14. Приложение

**ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):** Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Van (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

**Национални кардиологични дружества към ESC, включени активно в редакцията на 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis:**

**Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofig Jahangirov; **Беларус:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **Чешка Република:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Естония:** Estonian Society of

Cardiology, Sirje Kõvask; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **Франция:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Израел:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Полша:** Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Русия:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Biljana Obrenovic-Kircanski; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Vasil Hricák; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Alberto San Roman; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

Текстът за СМЕ (непрекъснато медицинско обучение) Препоръки на ESC за диагностика и лечение на хипертрофичната кардиомиопатия 2014 (2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy) е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с препоръките на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за СМЕ.

Въпроси за СМЕ върху тази статия са налични на адрес:

European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.



## Източници

- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;**379**:965–975.
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;**92**:124–130.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez BE, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**:267–276.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, O’Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;**118**:887–896.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyanopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;**30**:2369–2413.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;**366**:2466–2473.
- Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014;**35**:624–632.
- Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;**34**:1597–1606.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1290–1298.
- Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:225–232.
- Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;**91**:715–718.
- 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.
- Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, Entenza JM. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;**79**:2006–2011.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1172–1173.
- Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**10**:CD003813.
- Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:1035–1042.
- Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, Moulds RF, Smith JA, Strathmore NF, Street AC, Goss AN. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J* 2008;**53**:196–200.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2438–2488.
- Naber C, Al Nawas B, Baumgartner H, Becker H, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Barwolf C. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe* 2007;**1**:243–250.
- Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
- Mohindra RK. A case of insufficient evidence equipoise: the NICE guidance on antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis. *J Med Ethics* 2010;**36**:567–570.
- Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med* 2011;**104**:138–140.
- Thornhill M, Dayer M, Forde J, Corey G, Chu V, Couper D, Lockhart P. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;**342**:d2392.
- Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians’ attitudes. *QJM* 2013;**106**:237–243.
- Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;**385**:1219–1228.
- Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le MV, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Iung B, Selton-Suty C, Hoen B. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1968–1976.
- Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association’s endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012;**126**:60–64.
- Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, Shah SS. Trends in endocarditis hospitalizations at US children’s hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012;**163**:894–899.
- Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and

- valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**: 2070–2076.
37. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, Fowler VG Jr, Gordon D, Grossi P, Hannan M, Hoen B, Munoz P, Rizk H, Kanj SS, Selton-Suty C, Sexton DJ, Spelman D, Rvasio V, Tripodi MF, Wang A. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:1495–1504.
  38. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:406–409.
  39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;**31**:2915–2957.
  40. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;**170**:1111–1127.
  41. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;**6**:165–170.
  42. Findler M, Chackartchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;**43**: 1282–1285.
  43. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, lung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:3147–3197.
  44. Yu CH, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;**21**:e70–e74.
  45. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D'Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:29–34.
  46. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One* 2012;**7**:e43065.
  47. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;**362**:9–17.
  48. Recommendations on the management of oral dental foci of infection. French Society of Oral Surgery. [http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/foyers\\_infectieux\\_argument-EN.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/foyers_infectieux_argument-EN.pdf).
  49. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C, Buckley MJ, Moellering RC Jr. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;**73**:470–479.
  50. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1287–1297.
  51. Selton-Suty C, Celard M, Le MV, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year populationbased survey. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:1230–1239.
  52. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Rio A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;**150**:586–594.
  53. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;**8**:e82665.
  54. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;**91**:571–575.
  55. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
  56. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, De Leo A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1171–1176.
  57. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Analdi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;**164**:94–101.
  58. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;**112**:69–75.
  59. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;**53**:245–249.
  60. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;**14**:R15.
  61. Yu CW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, Wu CW, Lee CC, Wu JY. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2013;**31**: 935–941.
  62. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of lead-dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;**33**:1601–1608.
  63. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;**22**:77–83.
  64. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:202–219.
  65. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**: 631–638.
  66. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**: 414–420.
  67. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;**32**:1003–1008.
  68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;**324**: 795–800.
  69. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:216–221.
  70. Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl J, Ross J, Mintz G. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J* 1990;**119**:1209–1211.
  71. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, Longe T, Kane M, Mooney MR. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991;**100**:351–356.
  72. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarrica C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**: 1489–1495.
  73. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanan E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;**9**:299–302.
  74. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J* 2014;**78**:2325–2327.
  75. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**147**:e26–e28.
  76. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudev SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:149–154.



77. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;**43**:318–323.
78. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, Leplat C, Steg G, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010;**96**:696–700.
79. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:436–444.
80. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;**22**:2407–2414.
81. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005;**60**:1221–1236.
82. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011;**18**:335–343.
83. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:23–30.
84. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009;**120**:585–591.
85. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;**152**: 497–504, W175.
86. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2013;**35**:155–162.
87. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–638.
88. lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, Al Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;**44**:3056–3062.
89. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, Laissy JP, Leport C, lung B, Duval X. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;**35**:327–336.
90. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee P, Ilic-Habensuss E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;**34**:1579–1584.
91. lung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Detaint D, Longuet P, Ruimy R, Fourchy D, Laurichesse JJ, Laissy JP, Escoubet B, Duval X. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;**13**:703–710.
92. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, Royal HD, Schauwecker DS, Seabold JE, Signore A. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation, version 3.0, 2004. *HMPAO\_v3 pdf* 2004.
93. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouret F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2374–2382.
94. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;**53**:1235–1243.
95. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, lung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;**55**:1980–1985.
96. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009;**4**:e8041.
97. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouret F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5238–5242.
98. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Celard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;**51**:131–140.
99. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, Habib G, Raoult D. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol* 2013;**167**:600–602.
100. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**: 2023–2029.
101. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;**154**:923–928.
102. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:1020–1024.
103. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;**106**:52–62.
104. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambia H, Albat B, Vernhet-Kovacsik H. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;**194**:574–578.
105. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, 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.
106. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, lung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D. Role of radiolabeled leukocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:586–594.
107. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**:836–844.
108. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O'Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1616–1625.
109. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, Barzaghi N, Falcone M, Chinello P, Pasticci MB, Grossi P, Utili R, Viale P, Rizzi M, Suter F. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012;**40**:527–535.
110. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;**169**:463–473.
111. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in leftsided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:668–675.
112. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1999–2006.
113. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Galvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Torre-Lima J, de Alarcon GA. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;**127**:2272–2284.
114. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective

- endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:849–857.
115. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouret F, Tafaneli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;**32**: 2027–2033.
  116. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;**109**:1745–1749.
  117. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;**120**: 369–367.
  118. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;**100**:524–527.
  119. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le MV, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Lepout C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;**28**:59–64.
  120. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Veghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:1469–1476.
  121. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Ferrera C, Maroto L, Gonzalez I, Vivas D, Palacios J, San Roman JA. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:114–119.
  122. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;**288**:75–81.
  123. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gomez I, San Roman JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1749–1754.
  124. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;**28**:65–71.
  125. Mirabel M, Sonneviller R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso-Dessap A, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvrenat H, Hssain AA, Timsit JF, Megarbane B, Wolff M, Trouillet JL. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014;**35**:1195–1204.
  126. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;**53**:829–833.
  127. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;**57**:1158–1161.
  128. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:713–721.
  129. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, Bruun NE. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;**127**:1810–1817.
  130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, Almela M, Sarasa M, Mestres CA, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Marco F. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;**53**:4172–4177.
  131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguier R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:606–610.
  132. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, Sakoulas G, Cosgrove SE, Rybak MJ. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:2921–2926.
  133. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, Wang G, Sakoulas G. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:158–163.
  134. Miro JM, Entenza JM, del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, Giddey M, Armero Y, Pericas JM, Cervera C, Mestres CA, Almela M, Falces C, Marco F, Moreillon P, Moreno A. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4511–4515.
  135. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:269–289.
  136. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogeveik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:929–946.
  137. 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.
  138. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;**267**:264–267.
  139. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1470–1474.
  140. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;**159**:938–944.
  141. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:507–521.
  142. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:449–452.
  143. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:333–336.
  144. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:577–579.
  145. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007;**44**: 1585–1592.
  146. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;**105**: 234–239.
  147. Shelburne SA III, Greenberg SB, Aslam S, Twardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;**54**:e99–e101.
  148. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:650–655.
  149. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Bronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:130–139.
  150. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;**331**:377–382.
  151. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2450–2456.
  152. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1576–1584.
  153. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;**20**:67–74.

154. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, Caramelli B, Mansour AJ, Strabelli TM. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;**31**:56–58.
155. Anguera I, del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, de Lazzari E, Gatell JM. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005;**91**:e10.
156. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;**9**:335–339.
157. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;**82**:e1.
158. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;**97**:496–503.
159. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, Gomez J. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;**9**:208–210.
160. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, Grisoli D, Deharo JC, Raoult D. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2013;**42**:190–191.
161. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1323–1327.
162. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;**279**:1537–1541.
163. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemain JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006;**44**:38–45.
164. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:2463–2467.
165. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3039–3047.
166. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattevin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009;**200**:1355–1366.
167. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:755–771.
168. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigiiani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;**355**:653–665.
169. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;**120**(Suppl 1):S28–S33.
170. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, Fortes CQ, Durante-Mangoni E, Hannan MM, Nacinovich F, Fernandez-Hidalgo N, Grossi P, Tan RS, Holland T, Fowler VG Jr, Corey RG, Chu VH. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:6213–6222.
171. Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:51–58.
172. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration .1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:1562–1569.
173. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013;**42**:202–210.
174. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:831–836.
175. del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, Mestres CA, Suarez C, Pare JC, Tubau F, Garcia de la Maria C, Marco F, Carratala J, Gatell JM, Gudiol F, Miro JM. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014;**59**:1105–1112.
176. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, Al-fandari S, Stahl JP. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicenter observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:2010–2013.
177. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;**5**:479–489.
178. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolidelicinamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1789–1795.
179. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:395–401.
180. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3622–3630.
181. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoen B. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2013;**19**:1140–1147.
182. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;**53**:1018–1032.
183. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;**146**:574–579.
184. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, de Alarcon A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, Lopez-Medrano F, Plata A, Lopez J, Hidalgo-Tenorio C, Galvez J, Saez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martinez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:1261–1268.
185. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, Falces C, Ninot S, Castaneda X, Armero Y, Soy D, Gatell JM, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014;**20**:O1075–O1083.
186. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;**34**:159–166.
187. Miro JM, Pericas JM, del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation* 2013;**127**:1763–1766.
188. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;**48**:25–33.
189. Patrel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:98–118.
190. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira RA, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;**147**:829–835.

191. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;**84**:162–173.
192. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect* 2015;**45**:1–8.
193. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:177–207.
194. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;**70**:1501–1506.
195. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:1921–1933.
196. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;**96**:358–366.
197. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemercier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:226–230.
198. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;**44**:290–294.
199. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;**14**:e1040–e1047.
200. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;**90**:237–249.
201. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:753–755.
202. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3546–3548.
203. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**: 1581–1586.
204. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1651–1672.
205. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:203–209.
206. Cervera C, del Rio A, Garcia L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, Mestres CA, Marco F, Robau M, Gatell JM, Miro JM. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;**29**:587–592.
207. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:1650–1654.
208. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;**289**:1933–1940.
209. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:364–372.
210. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;**290**:3207–3214.
211. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;**24**:1576–1583.
212. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernandez M, Rodriguez E, San Roman JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol* 2014;**114**:278–283.
213. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;**26**:288–297.
214. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;**23**:79–86.
215. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999;**84**:110–113, A9.
216. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miro JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Uthoff R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;**306**:2239–2247.
217. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degerterkin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1429–1433.
218. Purcell JB, Patel M, Khera A, De Lemos JA, Forbess LW, Baker S, Cabell CH, Peterson GE. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1479–1481.
219. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, De Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1011–1015.
220. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, Silva J, Revilla A, Varvaro G, del Palacio M, Gomez I, San Roman JA. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. *A multicenter study with 257 patients*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;**66**:384–390.
221. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Covaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;**91**:954–959.
222. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1384–1392.
223. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1254–1260.
224. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1261–1268.
225. Daniel W, Flaschkampf F. Infective endocarditis. In: Camm A, Luscher T, Seruys P, eds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell, 2006.
226. 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.
227. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1204–1211.
228. Lengyel M. The impact of transoesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;**6**:204–211.
229. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, Lopez MJ, Cortina J. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;**99**:838–845.
230. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;**167**:19–24.
231. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Petterson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transoesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;**130**:93–100.
232. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005;**26**:213–214.
233. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;**31**:274–352.

234. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;**60**:24–31.
235. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, Pettersson G, Fraser TG. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:489–493.
236. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:1177–1182.
237. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;**21**:490–497.
238. Ellis ME, Al Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:50–62.
239. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell C. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:519–529.
240. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1636–1643.
241. Remadi JP, Habib G, Nadjji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1295–1302.
242. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvenet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoul D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1069–1076.
243. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;**114**:635–640.
244. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1030–1034.
245. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;**74**: 799–801.
246. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;**13**:446–452.
247. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;**16**:588–602.
248. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:1191–1199.
249. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**: 631–638.
250. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Leconte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;**154**:1086–1094.
251. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;**142**:75–80.
252. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;**10**: 562–568.
253. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;**4**: 465–474.
254. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoul D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of Streptococcus bovis endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;**88**:871–875.
255. Durante ME, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;**146**:311–316.
256. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis de termines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**: 1365–1371.
257. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1180–1186.
258. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson 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.
259. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2781–2787.
260. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HM, Hoskin TL, Enders FB, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart* 2008;**94**:892–896.
261. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabe JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, Fortes CQ, Olaison L, Pangercic A, Patel M, Rudez I, Tamin SS, Vincelj J, Bayer AS, Wang A. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:209–217.
262. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le MV, Tattevin P, lung B, Delahaye F, Alla F. The impact of valve surgery on short and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011;**32**:2003–2015.
263. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;**37**:2094–2099.
264. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:489–495.
265. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:1745–1755.
266. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;**18**:740–747.
267. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;**7**:449–452.
268. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobely BT, Gorski J, Connolly ES Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010;**33**:37–46.
269. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**: 742–748.
270. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;**16**:745–748.
271. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;**219**:739–749.
272. Gonzalez I, Sarria C, Lopez J, Vilacosta I, San Roman A, Olmos C, Saez C, Revilla A, Hernandez M, Caniego JL, Fernandez C. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:42–52.
273. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferretti A, Rubello D, Rapezzi C, Viale PL, Fanti S. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;**40**:1190–1196.
274. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimpptsch K, Minol JP, Tochtermann U, Godehardt E, Weitz J, Lichtenberg A, Karck M, Ruhparwar A. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012;**397**:1261–1266.
275. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;**17**:262–266.

276. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2008;**40**:785–791.
277. Regueiro A, Falces C, Cervera C, del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M, Marco F, Ninot S, Almela M, Moreno A, Miro JM. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1646–1651.
278. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986;**58**:1213–1217.
279. Ryu HM, Bae MH, Lee SH, Lee JH, Lee JH, Kwon YS, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC, Jun JE, Park WH. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis. *Heart Vessels* 2011;**26**: 298–305.
280. Kitkungvan D, Denktas AE. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;**14**:204–205.
281. Eisinger AJ. Atrial fibrillation in bacterial endocarditis. *Br Heart J* 1971;**33**:739–741.
282. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:9–19.
283. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, 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.
284. Bojalil R, Mazon-Gonzalez B, Carrillo-Cordova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol* 2012;**18**:67–70.
285. Ying CM, Yao DT, Ding HH, Yang CD. Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One* 2014;**9**: e89777.
286. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis* 2010;**14**:e394–e398.
287. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother* 2010;**16**:260–265.
288. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis coinfection. *Am J Med* 2014;**127**:669.e9–669.e15.
289. Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep* 2014 Jan 10;2014. pii: bcr2013200865. doi:10.1136/bcr-2013-200865.
290. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2010;**17**:516–519.
291. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, Cicardi M, Raimondi F, Tocalli L, Cialfi A, Vanelli P, Galli M, Antona C, Antinori S. Profile of infective endocarditis observed from 2. *BMC Infect Dis* 2013;**13**:545.
292. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull* 2010;**57**:A4192.
293. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**18**: 216–221.
294. Conlon PJ, Jefferies F, Frigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;**49**:96–101.
295. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:1782–1787.
296. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol* 2008;**18**:2433–2445.
297. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, Vrtovsnik F, Klein I, lung B, Duval X. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014;**66**:1672–1677.
298. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**41**:734–744.
299. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, Hughes GC, Glower DD, Gammie JS, Smith PK. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**: 98–106.
300. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, Della Ratta EE, Nappi G, Della CA. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal* 2012;**2012**:307571.
301. Wang J, Liu H, Sun J, Xue H, Xie L, Yu S, Liang C, Han X, Guan Z, Wei L, Yuan C, Zhao X, Chen H. Varying correlation between 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and dynamic contrast-enhanced MRI in carotid atherosclerosis: implications for plaque inflammation. *Stroke* 2014;**45**:1842–1845.
302. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:592–599.
303. de Kerchove L, Price J, Tamer S, Glineur D, Momeni M, Noirhomme P, El Khoury G. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**(Suppl):S91–S95.
304. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, Konig T, Schonhoff F, Reineke D, Roost-Krahenbuhl E, Schmidl J, Czerny M, Carrel TP. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:1204–1210.
305. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;**14**:156–164.
306. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;**49**:706–711.
307. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, Chim J, Brown JM, Zhan M, Zoarski GH, Griffith BP, Gammie JS. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg* 2009;**87**:1728–1733.
308. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:43–48.
309. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;**16**(Suppl B):99–102.
310. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;**16**:611–616.
311. Ali M, lung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**128**:529–534.
312. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koukdi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary aortograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**134**:902–908.
313. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**42**:127–128.
314. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kunihara T, Schafers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**42**: 122–127.
315. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**32**:126–130.
316. Musci M, Weng Y, Hubler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:665–673.
317. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg* 2009;**88**:1814–1821.
318. Avierinos JF, Thuny F, Chalhagnac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1935–1942.
319. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:851–859.
320. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninot J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:243–245.
321. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**: 1450–1452.
322. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:36–39.
323. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, Verhoye JP, Michelet C, Tattevin P, Flecher E. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:371.e1–371.e4.

324. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Lepout C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2013;**34**:2463–2471.
325. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:144–149.
326. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:49.
327. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:1213–1217.
328. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:E522–E530.
329. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One* 2013;**8**:e67519.
330. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;**91**:1407–1412.
331. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**137**:326–333.
332. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich FM, Shahid R, Woods CW, Joyce MJ, Sexton DJ, Chu VH. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;**20**: 566–575.
333. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano Jr RJ, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:30–35.
334. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;**92**:1457–1462.
335. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;**74**:650–659.
336. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;**74**: S1781–S1785.
337. Chambers JB, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Grothier L, Arden C, Wilson J, Campbell B, Sandoe J, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Otto C. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease. *Heart* 2013;**99**:1714–1716.
338. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;**335**:407–416.
339. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;**363**:139–149.
340. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, 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.
341. Habig G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;**50**:274–281.
342. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rolan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;**28**:760–765.
343. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;**85**: 590–593.
344. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:1151–1158.
345. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema A, Gutierrez-Ibanez E, Munoz-Garcia A, Pan M, Webb JG, Herrmann H, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jiliahawi H, Masson JB, Sandoli dB, Ferreira MC, Correa LV, Mangione JA, Iung B, Durand E, Vahanian A, Tuzcu M, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gomez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, Makkar R, Barbosa RH, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodes-Cabau J. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015;**131**:1566–1574.
346. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, Garcia de la Maria C, Ninot S, Vidal B, Almela M, Pare JC, Sabate M, Moreno A, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect* 2015;**70**:565–576.
347. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;**96**:200–209.
348. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:713–719.
349. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;**160**:1185–1191.
350. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:381–386.
351. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;**89**:269–272.
352. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1302–1309.
353. Wolff M, Witthitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;**108**:688–694.
354. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM III. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;**69**:1388–1392.
355. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;**119**:147–154.
356. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;**150**:1086–1091.
357. Truninger K, Attenhofer-Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;**82**: 714–720.
358. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;**101**: 1174–1178.
359. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:e523–e661.
360. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;**36**:674–679.
361. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1001–1006.
362. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, Masoudi FA, Okum EJ, Wilson WR, Beerman LB, Bolger AF, Estes NA III, Gewitz M, Newburger JW, Schron EB, Taubert KA. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**121**:458–477.
363. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;**108**:2015–2031.
364. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable

- cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;**167**:669–675.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013;**34**:229–236.
366. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1851–1859.
367. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;**116**:1349–1355.
368. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:166–173.
369. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:142–145.
370. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, Bootsma M, Zeppenfeld K, Jukema JW, Borleffs JW, Schalij MJ, van Erven L. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart* 2009;**95**:715–720.
371. Johansen J, Nielsen J, Arnsbo P, Moller M, Pedersen A, Mortensen P. Higher incidence of pacemaker infection after replacement than after implantation: experiences from 36,076 consecutive patients. 2006. p. 102–103.
372. Gould PA, Krahn AD. Complications associated with implantable cardioverterdefibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006;**295**:1907–1911.
373. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;**97**:1796–1801.
374. Al Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Malenka DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1536–1540.
375. Villamil CI, Rodriguez FM, Van den Eynde CA, Jose V, Canedo RC. Permanent transvenous pacemaker infections: An analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med* 2007;**18**:484–488.
376. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, Zucchelli G, Ciullo I, Menichetti F. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012;**14**:1334–1339.
377. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, Fraser TG, Kim A, Gordon SM, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm* 2010;**7**:1043–1047.
378. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:2231–2237.
379. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive S aureus and methicillin-resistant S aureus bacteremia. *Am Heart J* 2004;**147**:536–539.
380. del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003;**124**:1451–1459.
381. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavié A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;**82**:480–484.
382. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;**95**:2098–2107.
383. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez EL. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;**89**:2684–2687.
384. Victor F, de Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;**81**:82–87.
385. Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M, Pelissero E, Morello M, Grosso MW, Gaita F. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects. *Europace* 2013;**15**:89–100.
386. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Arena G, Segreti L, De Lucia R, Marzilli M. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography* 2008;**25**:632–638.
387. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, Ben-cardino G, Casella M, Di Biase L, Santangeli P, Palmieri R, Lauria C, Al Mohani G, Di Clemente F, Tondo C, Pennestri F, Ierardi C, Rebuzzi AG, Crea F, Bellocci F, Natale A, Dello RA. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1398–1405.
388. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:1027–1028.
389. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, Zucchelli G, Doria R, Menichetti F, Bongiorni MG, Lazzeri E, Mariani G. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1075–1086.
390. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papanannou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, Haissaguerre M, Bordachar P. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1478–1481.
391. Sohail MR, 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.
392. Jan E, Camou F, Texier-Maugein J, Whinnett Z, Caubet O, Ploux S, Pellegrin JL, Ritter P, Metayer PL, Roudaut R, Haissaguerre M, Bordachar P. Microbiologic characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:375–381.
393. Tumbarello M, Pelargonio G, Trecarichi EM, Narducci ML, Fiori B, Bellocci F, Spanu T. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:1516–1517.
394. Tascini C, Bongiorni MG, Di Cori A, Di Paolo A, Polidori M, Tagliaferri E, Fondelli S, Soldati E, Ciullo I, Leonildi A, Danesi R, Coluccia G, Menichetti F. Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart Lung* 2012;**41**:e24–e30.
395. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, Agrusta F, Caprioli R, Albinetti R, Ragone E, Utili R. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:347–354.
396. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorni MG, Carrillo RG, Crossley GH III, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CE, Mitkowski P, Schaefer RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;**6**:1085–1104.
397. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**142**:1482–1490.
398. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrbel MJ, Horrow J, Chowdhury M, Fontaine JM, Kutalek SP. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:886–894.
399. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:252–257.
400. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, Paperini L, Soldati E. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:1376–1381.
401. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, De Lucia R, Paperini L, Soldati E. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;**35**:215–222.
402. Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P, Schaefer RH, Bongiorni MG, Di Cori A, Curnis A, Cooper JM, Kennergren C, Epstein LM. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;**35**:641–647.
403. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 2012;**14**:124–134.
404. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;**146**:339–344.



405. Ruttmann E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:231–236.
406. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS, Gleva MJ, Damiano RJ Jr., Moon MR. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:1352–1358.
407. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, Kappert U, Boscheri A, Schnabel A, Strasser RH. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection—a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:875–879.
408. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, Stock UA, Doernberger V, Khalil M, Lisy M. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;**36**:1096–1103.
409. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace* 2013;**15**:1287–1291.
410. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, Sill B, Reiter B, Wilke I, Reichenspurner H, Treede H. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace* 2013;**15**:1205–1209.
411. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;**30**: 2046–2052.
412. Sonneviller R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso DA, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Tabah A, Trouillet JL, Wolff M. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;**39**:1474–1481.
413. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)* 2012;**91**:152–164.
414. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;**25**:248–253.
415. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009;**23**:643–664.
416. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, Honninger R, Heinz G, Siostroznek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;**6**:149–154.
417. Glockner A, Cornely OA. [Invasive candidiasis in non-neutropenic adults: guideline-based management in the intensive care unit]. *Anaesthetist* 2013;**62**: 1003–1009.
418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;**39**:165–228.
419. Frontera JA, Graddon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:374–379.
420. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002;**185**: 1761–1766.
421. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**43**:426–432.
422. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1200–1203.
423. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;**21**:167–184.
424. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;**31**: 2905–2910.
425. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della CA, Ursomando F, Scardone M, Cianiello G, Cotrufo M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 2006;**15**:125–131.
426. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;**117**:560–566.
427. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;**89**: 577–581.
428. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1943–1948.
429. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, Rankin JS, Williams ML, O'Brien SM, Gammie JS. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:1374–1381.
430. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Revilla A, Arnold R, Sevilla T, Rollan MJ. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**: 807–814.
431. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:1226–1230.
432. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;**5**:206–210.
433. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;**151**:209–216.
434. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;**150**:1099–1106.
435. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:910–923.
436. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;**125**:969–974.
437. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:525–528.
438. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:40–45.
439. Al Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;**14**:10.
440. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2398–2402.
441. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**42**:470–479.
442. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26 to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;**70**:661–667.
443. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;**91**: 795–800.
444. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Veen G, Stappers JL, Grobbee DE, Mulder BJ. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011;**32**:1926–1934.
445. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, Marelli AJ. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013;**128**:1412–1419.
446. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;**16**(Suppl B):2–6.
447. De Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J* 1995;**16**(Suppl B):7–14.
448. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;**102**:379–386.
449. Baek JE, Park SJ, Woo SB, Choi JY, Jung JW, Kim NK. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution. *Korean Circ J* 2014;**44**:37–41.

450. Webb R, Voss L, Roberts S, Hornung T, Rumball E, Lennon D. Infective endocarditis in New Zealand children 1994–2012. *Pediatr Infect Dis J* 2014;**33**:437–442.
451. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sasselou F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;**92**:1490–1495.
452. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;**19**:166–173.
453. 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.
454. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;**101**:114–118.
455. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:e143–e263.
456. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart* 2001;**86**:74–80.
457. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;**87**:1121–1126.
458. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;**18**:503–506.
459. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, Phelan J, Hankins G, Clark S, eds. *Critical care obstetrics*, 4th ed. Oxford: Blackwell, 2004:252–274.
460. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;**96**:1156–1157.
461. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:657–665.
462. Morissens M, Viart P, Tecco L, Wauthy P, Michiels S, Dessy H, Malekzadeh MS, Verbeet T, Castro RJ. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. *Cardiol Young* 2013;**23**:41–46.
463. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, Chopra S, Rohila M, Vijayvergiya R. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: single-centre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;**49**:376–381.
464. Mazibuko B, Rammnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr* 2012;**23**:216–221.
465. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, Cho TH, Diallo LL, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neuro* 2013;**260**:1339–1342.
466. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;**159**:473–475.
467. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;**30**:151–157.
468. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;**99**:2791–2797.
469. Habib A, Irfan M, Baddour LM, Le KY, Anavekar NS, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Sohail MR. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace* 2013;**15**:227–235.
470. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:37–41.
471. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2011;**43**:899–904.
472. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2009;**18**:159–166.
473. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedí M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis* 2003;**12**:256–260.
474. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;**10**:84–86.
475. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 2006;**97**:894–898.
476. Zamorano J, de Isla LP, Moura L, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele A, Macaya C. Impact of echocardiography in the short and long-term prognosis of patients with infective endocarditis and negative blood cultures. *J Heart Valve Dis* 2004;**13**:997–1004.
477. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014;**384**:1878–1888.
478. Giles I, Khamashta M, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2012;**21**:1263–1265.
479. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, Svaerke C, Ording AG, Norgaard M, Sorensen HT. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2013;**126**:58–67.
480. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis* 2010;**12**:164–171.
481. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:870–878.
482. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, Dominioni T, Cavazzi E, Dionigi P. Colonoscopy is mandatory after *Streptococcus bovis* endocarditis: a lesson still not learned. Case report. *World J Surg Oncol* 2008;**6**:49.
483. Darjee R, Gibb AP. Serological investigation into the association between *Streptococcus bovis* and colonic cancer. *J Clin Pathol* 1993;**46**:1116–1119.



