

Ghid de management al endocarditei infecțioase 2015

Grupul de Lucrul pentru endocardita infecțioasă al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Susținut de: Asociația Europeană de Chirurgie-Toracică (EACTS), Asociația Europeană de Medicină Nucleară (EANM)

Authors/Task Force Members: Gilbert Habib* (Președinte) (Franța), Patrizio Lancellotti* (co-președinte) (Belgia), Manuel J. Antunes (Portugalia), Maria Grazia Bongiorni (Italia), Jean-Paul Casalta (Franța), Francesco Del Zotti (Italia), Raluca Dulgheru (Belgia), Gebrine El Khoury (Belgia), Paola Anna Erba (Italia), Bernard Jung (Franța), Jose M. Miró (Spania), Barbara J. Mulder (Țările de Jos), Edyta Plonska-Gosciniak (Polonia), Susanna Price (Regatul Unit), Jolien Roos-Hesseling (Țările de Jos), Ulrika Snygg-Martin (Suedia), Franck Thuny (Franța), Pilar Tornos Mas (Spania), Isidre Vilacosta (Spania), and Jose Luis Zamorano (Spania)

Examinatorii documentului: Çetin Erol (CPG Coordonatorul recenziei) (Turcia), Petros Nihoyannopoulos (CPG Coordonatorul recenziei) (Regatul Unit), Victor Aboyans (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), George Athanassopoulos (Grecia), Saide Aytekin (Turcia), Werner Benzer (Austria), Héctor Bueno (Spania), Lidewij Broekhuizen (Țările de Jos), Scipione Carerj (Italia), Bernard Cosyns (Belgia), Julie De Backer (Belgia), Michele De Bonis (Italia), Konstantinos Dimopoulos (Regatul Unit), Erwan Donal (Franța), Heinz Drexler (Austria), Frank Arnold Flachskampf (Suedia), Roger Hall (Regatul Unit), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Bruno Hoenb (Franța), Paulus Kirchhof (Regatul Unit/Germania)

* Autori corespondenți: 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

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

Entități ESC care au participat la acest document:

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

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

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

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) au fost publicate doar pentru utilizare personală și educațională. Nu este autorizată nicio utilizare comercială din partea ESC. Ghidurile pot fi traduse și reproduse în orice formă fără permisia ESC. Permisia poate fi obținută în urma unei cereri la Universitatea Oxford. Presa, editorul *European Heart Journal* și părțile autorizate să se ocupe cu astfel de permisiuni în numele ESC. Disclaimer: Ghidurile ESC reprezintă părerea ESC și au fost realizate după o considerație atentă științifică și medicală disponibilă la momentul publicării. ESC nu este responsabilă într-un eventual eveniment de contradicție, discrepanță și/sau ambiguitate între ghidurile ESC și orice alte recomandări oficiale sau ghiduri publicate de autorități cu relevanță în domeniul sanitar, în particular în relație cu buna folosire a strategiilor de sănătate sau terapeutice. Personalul din domeniul sanitar este încurajat să țină cont de ghidurile ESC de asemenea în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenire, diagnostice și terapeutice; oricum, ESC nu trece peste responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sanitar pentru a lua decizii corecte și apropiate în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient și respectiv în urma examinării pacientului și, când este cazul cu aparținătorul pacientului. Ghidurile ESC nu scutesc profesioniștii din domeniul sanitar de a lua în considerare recomandări actualizate sau ghidurile publicate de către autoritățile din domeniul sanitar competente, pentru a conduce fiecare caz în temeiul datelor științifice acceptate din motive și obligații etice și profesionale. Este de asemenea responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sanitar de a verifica și de a reglementa drogurile și dispozitivele medicale înainte de prescripție.

&The European Society of Cardiology 2015. All rights reserved. For permissions please e-mail: journals.permissions@oup.com.

European Heart Journal (2015) 36, 3075–3123

doi:10.1093/eurheartj/ehv319

Traducere realizată de către Daniela Anghelina, Sevgean Ali, Radu Stavaru, Lucian Marius Predescu, Nicolae Carstea, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară (Președinte Prof. Dr. Mircea Ioachim Popescu, Secretar Dr. Iulia Daniela Kulcsar).

CUPRINS

Abrevieri și acronime	345
1. Preambul.....	345
2. Justificarea/scopul problemei	346
3. Prevenția	347
3.1 Argumentare.....	347
3.2 Populația la risc	348
3.3 Situații și proceduri la risc	348
3.3.1 Proceduri dentare	348
3.3.2 Alte proceduri la risc.....	349
3.4 Profilaxia procedurilor dentare.....	349
3.5 Profilaxia procedurilor non-dentare	349
3.5.1 Proceduri ale tractului respirator.....	349
3.5.2 Proceduri ale tractului gastrointestinal și genitourinar	350
3.5.3 Proceduri dermatologice și musculoscheletale.....	350
3.5.4 Piercinguri și tatuaje corporale	350
3.5.5 Intervenții cardiace sau vasculare	350
3.5.6 Endocardita infecțioasă- asociată cu serviciile.....	350
4. Echipa Endocarditei.....	351
5. Diagnosticul	352
5.1 Caracteristicile clinice	352
5.2 Examine de laborator	353
5.3 Tehnici imagistice	353
5.3.1 Ecocardiografia.....	353
5.3.2 Tomografia computerizată multislice.....	354
5.3.3 Imagistica prin rezonanță magnetică	355
5.3.4 Imagistică nucleară.....	356
5.4 Diagnosticul microbiologic	356
5.4.1 Endocardita infecțioasă cu culturi- pozitive...	356
5.4.2 Endocardita infecțioasă cu culturi-negative ...	357
5.4.3 Diagnosticul histologic de endocardită infecțioasă.....	357
5.4.4 Algoritmul propus al diagnosticului microbiologic în EI suspectă.....	357
5.5 Criterii de diagnostic	357
6. Evaluarea prognosticului la admisie	358
7. Terapia antimicrobiană: principii și metode.....	360
7.1 Principii generale.....	360
7.2 Streptococci orali susceptibili la penicilină și grupul Streptococcus bovis.....	361
7.3 Streptococci orali rezistenți la penicilină și grupul Streptococcus bovis.....	362
7.4 Streptococcus pneumoniae, streptococi beta-hemolytic (grupe A, B, C și G).....	362
7.5 Granulicatella și Abiotrophia (variente nutriționale de streptococi)	362
7.6 Staphylococcus aureus su stafilococi rezistenți la vancomicină	362
7.7 Stafilococi rezistenți la meticilină și vancomicină.....	365
7.8 Enterococcus spp	366
7.9 Bacterii gram-negative	366
7.9.1 Specii-HACEK	366
7.9.2 Specii NON-HACEK.....	366
7.10 Endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative	366
7.11 Fungi	367
7.12 Tratamentul empiric.....	367
7.13 Terapie antibiotică empirică ambulatorie pentru endocardită infecțioasă	368
8. Complicațiile principale ale endocarditei infecțioase stângi și managementul acestora	368
8.1 Insuficiența cardiacă	369
8.1.1 Insuficiența cardiacă în endocardita infecțioasă.....	369
8.1.2 Indicațiile și momentul oportun al intervenției cardiace în prezența insuficienței cardiace în endocardita infecțioasă.....	370
8.2 Infecția necontrolată	371
8.2.1 Infecția persistentă	371
8.2.2 Extensia perivalvulară în endocardita infecțioasă.....	371
8.2.3 Indicații și momentul optim al intervenției chirurgicale în prezența infecției necontrolate în endocardita infecțioasă	372
8.2.3.1 Infecția persistentă	372
8.2.3.2 Semne locale de infecție necontrolată...	372
8.2.3.3 Infecție determinată de microorganisme cu probabilitate mică de a fi controlată de terapia antibiotică	372
8.3 Prevenirea embolismului sistemic	372
8.3.1 Evenimente embolice în endocardita infecțioasă.....	372
8.3.2 Prezicerea riscului de embolism	372
8.3.3 Indicațiile și momentul oportun al intervenției cardiace pentru prevenirea embolismului sistemic în endocardita infecțioasă	373
9. Alte complicații ale endocarditei infecțioase.....	373
9.1 Complicații neurologice	373
9.2 Aneurisme infectate	374
9.3 Complicații splenice.....	375
9.4 Miocardita și pericardita	375
9.5 Tulburări de ritm și de conducere.....	375
9.6 Manifestări musculoscheletale	376
9.7 Insuficiența renală acută	376
10. Cura chirurgicală: Principii și metode.....	377
10.1 Determinarea riscului preoperator	377
10.2 Managementul preoperator și perioperator	377
10.2.1 Angiografia coronariană	377
10.2.2 Infecția extracardiacă	377
10.2.3 Ecocardiografia intraoperatorie	377
10.3 Abordarea și tehnicile chirurgicale.....	377
10.4 Complicațiile postoperatorii.....	378
11. Prognosticul după externare urmărire și prognostic pe termen lung	378

11.1 Recurența, recidiva și reinfectarea	379
11.2 Urmărirea pe termen scurt.....	379
11.3 Urmărirea pe termen lung.....	379
12. Managementul situațiilor specifice.....	380
12.1 Endocardita pe proteze valvulare.....	380
12.1.1 Definiție și fiziopatologie.....	380
12.1.1 Diagnostic.....	380
12.1.3 Prognostic și tratament	380
12.2 Endocardita infecțioasă care afectează dispozitivele cardiace electronice implantabile	381
12.2.1 Introducere	381
12.2.2 Definiția dispozitivelor cardiace infectate ...	381
12.2.3 Fiziopatologie.....	382
12.2.4 Factori de risc.....	382
12.2.5 Microbiologie.....	382
12.2.6 Diagnostic.....	382
12.2.7 Tratament	382
12.2.8 Terapia antimicrobiană.....	382
12.2.9 Îndepărtarea completă (dispozitive și extracția sondelor).....	383
12.2.10 Reimplantarea.....	383
12.2.11 Profilaxia	383
12.3 Endocardita infecțioasă în unitățile de terapie intensivă.....	384
12.3.1 Organisme.....	384
12.3.2 Diagnostic.....	385
12.3.3 Management.....	385
12.4 Endocardita infecțioasă dreaptă.....	385
12.4.1 Diagnostic și complicații.....	385
12.4.2 Prognostic și tratament	385
12.4.2.1 Terapia antimicrobiană	385
12.4.2.2 Intervenția chirurgicală	386
12.5 Endocardita infecțioasă bolile cardiace congenitale	386
12.6 Endocardita infecțioasă în timpul sarcinii	388
12.7 Terapia antitrombotică în endocardita infecțioasă.....	388
12.8 Endocardita trombotică non-bacteriană și endocardita asociată cu cancerul	389
12.8.1 Endocardita trombotică non-bacteriană.....	389
12.8.2 Endocardita infecțioasă asociată cu cancerul	390
13. Mesaje "to do" și "not to do" preluate din ghiduri	390
14. Supliment.....	391
15. Referințe.....	392

ABREVIERI ȘI ACRONIME

3D	tridimensional
AIDS	sindromul imunodeficienței umane
b.i.d	bis in die (de două ori pe zi)
BCNIE	endocardită infecțioasă cu culturi sangvine negative
CDRIE	endocardită infecțioasă asociată cu dispozitivele cardiace
CHD	boală cardiacă congenitală

CIED	dispozitive electronice cardiace implantabile
CoNS	stafilococi coagulazo-negativi
CPG	Comitetul pentru ghidurile practice
CRP	proteină C-reactivă
CT	tomografie computerizată
E.	enterococ
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative
FDG	fluorodeoxiglucoză
HF	insuficiență cardiacă
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLAR	rezistență la doze mari de aminoglicozide
i.m	intramuscular
i.v.	intravenos
ICE	Colaborare internațională în endocardită
ICU	unitate de terapie intensivă
ID	boală infecțioasă
IE	endocardită infecțioasă
Ig	imunoglobuline
IVDA	consumator de droguri intravenoase
MIC	concentrație minimă inhibitorie
MR	rezonanță magnetică
MRI	imagistica prin rezonanță magnetică
MRSA	stafilococ auriu meticilo rezistent
MSCT	tomografie computerizată multislice
MSSA	stafilococ auriu meticilino sensibil
NBTE	endocardită trombotică non-bacteriană
NICE	National Institut for Health and care Excellence
NVE	endocardită infecțioasă pe valve native
OPAT	terapie antibiotică parenterală a pacienților ambulatori
PBP	proteină de legare a penilicinei
PCR	reacția de polimerizare în lanț
PET	tomografie cu emisie de pozitroni
PVE	endocardită infecțioasă pe proteze valvulare
SOFA	Determinarea secvențială a insuficienței organelor
TOE	ecografie transesofagiană
TTE	ecografie tratoracică
WBC	celule albe sangvine

I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile clinice disponibile la momentul scrierii despre o anumită problemă particulară cu scopul de a-l sprijini pe medic în selecția celor mai bune strategii de management pentru un pacient cu o boală dată luând în considerare impactul asupra prognosticului cât și raportul risc be-

neficiu în cazul unui diagnostic particular sau al unor mijloace terapeutice. Ghidurile și recomandările ar trebui să îl ajute pe medic pentru a lua decizii în practica de zi cu zi; totuși, decizia finală pentru un pacient index trebuie să aparțină medicului curant, în colaborare cu pacientul și aparținătorii acestuia.

Un mare număr de ghiduri a fost publicat în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS), cât și de alte societăți și organizații. Datorită impactului în practica clinică au fost stabilite criterii de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor în scopul de a face cât mai transparente deciziile utilizatorului. Recomandările pentru formularea și publicarea ghidurilor pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile ESC/EACTS reprezintă poziția oficială a acestor doua societăți față de o anumită problemă și sunt reînnoite periodic.

Tabelul 1. Nivel de recomandare

Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/ indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Ilb	Beneficiul/ eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Membrii grupului de lucru au fost selectați de ESC și EACTS pentru a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au întreprins o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru managementul (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și reabilitarea) unei anumite afecțiuni în acord cu criteriile de securitate ale comitetului ESC pentru ghiduri practice (CGP) și politica comitetului pentru ghiduri ale EACTS. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice incluzând evaluarea raportului risc beneficiu. Au fost incluse estimări ale rezultatelor finale pentru populații mari acolo unde astfel de date au fost disponibile. Nivelul de evidență și clasa de indicație ale unei opțiuni particulare de tra-

tament au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite așa cum este subliniat în Tabelul 1 și 2. Experții panelurilor de scriere și revizuire au completat formularele de “declarații de interes” acolo unde surse reale sau potențiale de conflict ar fi putut fi percepute. Aceste formulare au fost îmbinate într-un singur formular care poate fi găsit pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes ce poate apărea pe parcursul procesului de scriere trebuie adus la cunoștința ESC/EACTS și actualizat. Grupul de lucru a primit întregul sprijin financiar de la ESC și EACTS fără nicio implicare a industriei medicale.

Tabelul 2. Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

CGP al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri de către grupul de lucru, grupuri de experți sau consensuri în panel. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de endorsare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC și ghidurile în colaborare suportă o revizuire extensivă efectuată de către CGP și experți externi. După o revizuire adecvată, sunt aprobate de către toți experții implicați în grupul de lucru.

2. JUSTIFICAREA/SCOPUL PROBLEMEI

Endocardita infecțioasă (EI) este o boală mortală^{1,2}. În ciuda îmbunătățirii managementului, EI este asociată cu o rată crescută a mortalității și al complicațiilor. Până recent ghidurile ce privesc EI au fost preponderat bazate pe opinia experților din cauza incidenței scăzute a bolii, absenței trialurilor randomizate și al numărului limitat de trialuri randomizate³⁻⁷.

Ghidurile ESC 2009 ce privesc prevenția, diagnosticul și tratamentul EI au introdus câteva concepte inovatoare, care cuprind administrarea profilaxiei antibiotice doar pacienților cu risc înalt, EI nozocomială și identificarea timpului optim al chirurgiei cardiace. Câteva motive au justificat decizia ESC de a adapta ghidurile precedente: publicarea unor studii largi despre EI, care includ primul studiu randomizat în ceea ce privește terapia chirurgicală⁹; și îmbunătățirea procedurilor imagistice¹⁰, în mod particular în aria imagisticii nucleare; și discrepanțele dintre ghidurile precedente⁵⁻⁸. În plus, necesitatea de abordare a problemei prin

colaborarea dintre specialități medicină primară, cardiologie, chirurgie, microbiologie, boli infecțioase (ID) și frecvent și alte specialități - anume „Echipa Endocarditei” - a fost recent conturată^{11,12} și va fi dezvoltată în aceste ghiduri.

Obiectivul principal al acestui grup de lucru este de a furniza recomandări clare și simple, de a asista furnizorii de servicii medicale în luarea deciziilor. Aceste recomandări au fost obținute prin consensul experților după o revizuire aprofundată a literaturii. A fost utilizat un sistem de notare bazat pe dovezi, bazat pe o clasificare a recomandărilor și al nivelului de evidență.

3. PREVENȚIA

3.1 Argumentare

Principiul profilaxiei antibiotice pentru EI a fost dezvoltat în baza studiilor observaționale și al modelelor animale având ca scop prevenirea atașării bacteriilor de endocard după un episod tranzitoriu de bacteremie în urma procedurilor invazive. Acest concept a condus ca profilaxia antibiotică să fie recomandată unui număr însemnat de pacienți supuși unei game largi de proceduri¹³.

Restricția indicației de profilaxie antibiotică a fost inițiată în 2002 din cauza analizei schimbării conceptului fiziopatologic și al raportului risc-beneficiu după cum urmează¹⁴:

- Bacteremie de grad-redus dar repetitivă apare mai frecvent în timpul activităților de rutină ca de ex. spălatul dinților, folosirea aței dentare sau al mestecatului sau chiar mai frecvent pacienților cu o igienă dentară deficitară¹⁵. Importanța bacteremiei de grad-redus a fost demonstrată pe un model animal¹⁶. Riscul de EI poate fi relaționat mai mult prin cumularea episoadelor de bacteremie de grad-redus în timpul vieții cotidiene decât prin episoade sporadice de bacteremie de risc-înalt în urma procedurilor dentare.
- În majoritatea cazurilor studiile de control nu au raportat o asociere între procedurile dentare invazive și incidența EI¹⁷⁻¹⁹.
- Riscul estimat de EI în urma procedurilor dentare este foarte scăzut. Profilaxia antibiotică poate să evite doar un număr scăzut de cazuri de EI, în urma estimărilor 1 caz de EI per 150 000 de proceduri dentare cu antibiotice și 1 per 46 000 de proceduri fără antibiotice²⁰.
- Administrarea antibioticelor poartă un risc scăzut de anafilaxie, care poate deveni semnificativ în cazul unei utilizări răspândite. Oricum, riscul

letal de anafilaxie pare să fie foarte scăzut când se folosește amoxicilina orală²¹.

- Folosirea la scară largă a antibioticelor poate să determine formarea microorganismelor rezistente¹³.
- Eficacitatea profilaxiei antibiotice în bacteremie și incidența EI a fost demonstrată doar în modele animale. Efectul bacteremiei în cazul oamenilor este controversat¹⁵.
- Niciun trial randomizat prosectiv nu a investigat eficacitatea profilaxiei antibiotice în prevenirea EI și este puțin probabil ca un asemenea trial să fie efectuat având în vedere numărul de subiecți necesari²².

De aceste puncte s-a ținut în mod progresiv cont în majoritatea ghidurilor, incluzând ghidurile ESC din 2009^{5,8,23-26}, și a condus la restricția profilaxiei antibiotice doar la pacienții cu risc înalt (pacienți cu o incidență crescută de EI și/sau prognostic rezervat de EI).

În 2008 ghidurile *the National Institute for health and Care Excellence* (NICE) au mers un pas înainte și au avizat împotriva profilaxiei antibiotice pentru proceduri dentare sau non-dentare indiferent de riscul pacientului²⁷. Autorii au concluzionat ca s-a decelat o absență a beneficiului profilaxiei antibiotice, care a fost de asemenea foarte costisitoare. Aceste concluzii au fost cerute în urma estimărilor riscului de EI care sunt bazate pe nivele de evidență scăzută din cauza multiplelor extrapolări^{28,29}.

Patru studii epidemiologice au analizat incidența EI în urma restricțiilor de indicație a profilaxiei antibiotice. Analiza în perioada 2000-2010 a externărilor din spitalele naționale din UK nu a arătat creșterea incidenței EI streptococice după lansarea ghidurilor NICE în 2008³⁰. Restricția profilaxiei antibiotice a determinat scăderea cu 78% a prescripțiilor antibiotice înainte de procedurile dentare. Oricum, prescripția rezidulă a ridicat îngrijorări în ceea ce privește utilizarea profilaxiei antibiotice. Un sondaj de opinie efectuat în 2012 în UK a arătat că majoritatea cardiologilor și chirurgilor cardiaci au simțit că profilaxia antibiotică este necesară pacienților cu valve protetice sau istoric de EI³¹. O analiză recentă a unei baze de date din UK din perioada 2000-2013 a arătat o creștere semnificativă a incidenței EI atât în rândul pacienților cu risc înalt cât și cu risc scăzut începând cu 2008³². Oricum, această relaționare atemporală nu trebuie interpretată ca o consecință directă cu ghidurile NICE. Aceste date pot fi influențate de factori asociați, în particular schimbări în numărul de pacienți la risc pentru spitalizare și EU asociată cu serviciile medicale. În plus nu au fost disponibile date

microbiologice. Astfel nu putem ști dacă creșterea este datorită speciilor microbiologice acoperite de profilaxia antibiotică.

Un sondaj de opinie proseptiv repetat pe 1 an, bazat pe o populație franceză nu a arătat creșterea incidenței EI, în mod particular EI streptococică, între 1999 și 2008, în timp ce profilaxia antibiotică a fost restricționată pentru valvele native din 2002³².

Două studii din USA nu au găsit un impact negativ al abandonării profilaxiei antibiotice pentru boala valvelor native în ghidurile 2007 ale *American Heart Association*^{34,35}. O analiză recentă a unei baze de date administrative a găsit o creștere a incidenței spitalizărilor între 2000 și 2011, fără o schimbare semnificativă după modificarea ghidurilor Americane din 2007³⁶. Creșterea incidenței EI a fost observată pentru toate tipurile de microorganism, dar a fost semnificativă pentru streptococi după 2007³⁶. Nu a fost stabilit dacă aceasta a fost datorită streptococilor orali sau dacă au fost implicați pacienți cu risc intermediar sau crescut.

Ghidurile prezente mențin principiul profilaxiei antibiotice pentru pacienții cu risc înalt din următoarele motive:

- Datorită incertitudinii în ceea ce privesc estimările riscului de EI, care joacă un rol important în raționala ghidurilor NICE.
- Prognosticului nefavorabil a EI la pacienții cu risc înalt, în mod particular cei cu EI protetică.
- Datorită faptului că numărul pacienților cu risc înalt este mult mai redus ca cel al pacienților cu risc intermediar, prin aceasta reducând prejudiciul evenimentelor adverse determinate de profilaxia antibiotică.

3.2 Populația la risc

Pacienții cu risc înalt de EI pot fi împărțiți în trei categorii (Tabel 3).

1. Pacienții cu proteză valvulară sau cu material protetic folosit pentru repararea valvelor cardi-

ace: acești pacienți au risc mare de EI, un risc mai mare de mortalitate din cauza EI și dezvoltă complicații ale bolii față de pacienții cu valve native și patogen identic³⁷. Acesta se aplică și protezelor transcater și homografturilor.

2. Pacienții cu istoric de EI au risc mai crescut de EI iterativă, mortalitate crescută și o incidență mai crescută a complicațiilor decât pacienții cu un prim episod de EI³⁸.
3. Pacienții cu boli cianogene congenitale cardiace netratate (CHD) și aceia cu CHD care au fost postoperator paliativ, conducte sau alte proteze^{39,40}. După tratamentul chirurgical care nu a lăsat niciun șunt rezidual, acest grup de lucru recomandă profilaxia antibiotică în primele 6 luni după procedură până se realizează endotelizarea materialului protetic.

Deși ghidurile *American Heart Association/ American College of Cardiology* recomandă profilaxia pacienților cu transplant cardiac care dezvoltă valvulopatie cardiacă, aceasta nu este susținută de o evidență puternică^{5,25,41} și nu este recomandată de grupul de lucru ESC.

Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru pacienții cu risc intermediar, ex. orice formă de boală valvulară nativă (incluzând cele mai frecvente condiții identificate: bicuspidie aortică, prolaps de valvă mitrală și stenoză aortică calcificată). Totuși, atât pacienții cu risc intermediar - cât și cei cu risc înalt - ar trebui sfătuiți de importanța igienei dentare și cutanate¹³ (Tabel 4). Aceste măsuri de igienă generală se aplică pacienților și personalului medical și ar trebui în mod ideal aplicate populației generale, deoarece EI apare frecvent fără boală cardiacă cunoscută.

3.3 Situații și proceduri la risc

3.3.1 Procedurile dentare

Procedurile la risc implică manipularea gingivală sau a regiunii peripapicale a dinților sau perforarea mucoasei orale (incluzând detartrajul și procedurile de

Tabel 3. Condițiile cardiace la risc înalt pentru endocardita infecțioasă pentru care profilaxia ar trebui considerată atunci când se efectuează o procedură la risc înalt

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Profilaxia antibiotică ar trebui considerată pentru pacienții la risc înalt de endocardită: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu proteză valvulară, care includ și valve transcater sau orice material protetic utilizat pentru repararea valvulară. • Pacienții cu istoric de EI. • Pacienți cu boli congenitale. • Orice boală cianogenă cardiacă congenitală • Boli cardiace congenitale reparate cu material protetic prin tehnici fie chirurgicale, fie percutane, până la 6 luni după procedură sau pe tot parcursul vieții dacă prezintă șunt rezidual sau regurgitare valvulară. 	IIa	C
Profilaxia antibiotică nu este recomandată altor forme de boală valvulară sau congenitală.	III	V

^a Clasa de recomandare.
^b Nivelul de evidență.
^c Referință ce suportă recomandări.

canal) (Tabel 5)^{15,20}. Utilizarea implanturilor dentare ridică îngrijorări în ce privește riscul potential datorită unui corp străin la interfața dintre cavitatea bucală și sânge. Sunt foarte puține studii disponibile⁴². În opinia grupului de lucru nu există o evidență de acontraindica implantul dentar pacienților la risc. Indicația ar trebui bazată pe caz după caz. Pacientul ar trebui informat despre incertitudinile și de nevoia unei urmăririi mai apropiate.

3.3.2 Alte proceduri la risc

Nu există o evidență convingătoare că bacteremia care este secundară unor proceduri ale tractului respirator, gastrointestinal sau genitourinar, care includ nașterea pe cale vaginală sau cezariană, sau procedurile dermatologice sau musculoscheletale determină EI (Tabel 5).

3.4 Profilaxia procedurilor dentare

Profilaxia antibiotică ar trebui considerată doar pacienților la risc înalt pentru endocardită, cum este descris în Tabelul 3, supuși procedurilor dentare la risc enumerate în Tabelul 5, și nu este recomandată în alte situații. Țintele principale ale profilaxiei antibiotice sunt streptococii orali. Tabelul 6 sumarizează regimu-

rile profilaxiei antibiotice înainte de procedurile dentare. Fluorochinolonele și glicopetidele nu sunt recomandate datorită eficacității neclare și a potențialei rezistențe pe care o induc.

Cefalosporinele nu ar trebui folosite la pacienți cu anafilaxie, angioedem sau urticarie după administrare de penicilină sau ampicilină datorită sensibilității încrucisate.

Cefalosporinele nu ar trebui utilizate pacienților cu anafilaxie, angio-edem sau urticarie după administrarea de penicilină sau ampicilină datorită reactivității încrucisate.

3.5 Profilaxia pentru procedurile non-dentare

Profilaxia antibiotică sistematică nu este recomandată pentru procedurile non-dentare. Terapia antibiotică este necesară doar atunci când se efectuează proceduri în context de infecție.

3.5.1 Proceduri ale tractului respirator

Pacienții enumerați în Tabelul 3 care sunt supuși unei proceduri invazive a tractului respirator pentru a trata un proces infecțios (ex. drenajul unui abces) ar trebui să primească un regim antibiotic care conține un drog antistafilococic.

Tabel 4. Măsurile nespecifice de prevenire care trebuie efectuate pacienților cu risc înalt și intermediar

Aceste măsuri ar trebui aplicate ideal populației generale și în mod particular implementată pacienților cu risc înalt.	
<ul style="list-style-type: none"> Igiena dentară și cutanată strictă. Urmărire stomatologică efectuată bi-anual pacienților cu risc foarte înalt și anual în rest. Dezinfecția rănilor. Eradicarea sau scăderea portajului bacterian: piele, urină. Antibiotice curative pentru orice focar bacterian infecțios. Fără medicație administrată individual care este asociată cu antibioticele. Control aseptice strict al pacienților pentru orice procedură la risc înalt. Descurajarea piercingurilor și al tatuajelor. Limitarea utilizării procedurilor invazive și al implantării de catetere. Favorizarea utilizării cateterelelor periferice față de cele centrale, și înlocuirea sistematică a cateterelelor periferice la 3-4 zile. Trebuie performată o îngrijire strictă a legăturilor canulelor centrale și periferice 	

Tabelul 5. Recomandări de profilaxie a endocarditei infecțioase la pacienții cu risc înalt în funcție de riscul periprocedural

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Proceduri dentare Profilaxia antibiotică ar trebui considerată pentru procedurile dentare care necesită manipularea gingivală sau periapicală a regiunii dentare a mucoasei orale.	IIa	C
Profilaxia antibiotică nu este recomandată atunci când se administrează injecții anestezice în țesuturi non-infectate, tratamentul cariilor superficiale, îndepărtarea șuturilor, radiografiilor X, plasarea sau îndepărtarea aplicațiilor protodontice sau ortodontice, sau urmărirea părților exfoliante ale dinților sau trauma buzelor sau a mucoasei bucale.	III	C
Proceduri ale tractului respirator Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru procedurile respiratorii, care includ bronhoscopia sau laringoscopia, intubarea transnazală sau endotraheală.	III	C
Proceduri gastrointestinale sau urogenitale sau TOE Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru gastroscopie, colonoscopie, cistoscopie, naștere vaginală sau cezariană sau TOE.	III	C
Proceduri cutanate și mucoase Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru aceste proceduri.	III	C

TOE = Ecografie transesofagiană.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivelul de recomandare.

Tabel 6. Recomandări de profilaxie a procedurilor dentare cu risc înalt la pacienții cu risc înalt			
Situție	Antibiotic	Doza-unică cu 30-60 de minute înainte de procedură	
		Adulți	Copii
Fără alergie la penicilină sau ampicilină	Amoxicilină sau ampicilină ^a	2 g oral sau i.v.	50 mg/kg oral sau i.v.
Alergie la penicilină sau ampicilină	Clindamicină	600 mg oral sau i.v.	20 mg/kg oral sau i.v.

^a Alternativă, cefalosporina 2 g i.v. pentru adulți sau 50 mg/kg i.v. pentru copii, cefazolina sau ceftriaxona 1 g i.v. pentru adulți sau 50 mg/kg i.v. pentru copii.

3.5.2 Proceduri gastrintestinale sau genitourinare

În cazul unor procese infecțioase stabilite sau dacă terapia antibiotică este indicată pentru prevenirea infecției plăgii sau sepsisului asociat cu o procedură a tractului gastrointestinal sau genitourinar pacienților descrisă în Tabelul 3, este rezonabil ca regimul antibiotic să includă un agent împotriva enterococilor (ex. ampicilină, amoxicilină sau vancomicină; doar pacienților care nu tolerează betalactamine). Utilizarea dispozitivelor intrauterine a avut cotraindicație, dar aceasta este bazată pe nivele de evidență scăzută. Utilizarea unui dispozitiv intrauterin este considerată acceptabilă în prezent, în particular atunci când alte metode contraceptive nu sunt posibile și la femeile cu risc scăzut de infecții genitale⁴³.

3.5.3 Proceduri dermatologice sau musculoscheletale

Pentru pacienții descriși în tabelul 3 supuși unor proceduri chirurgicale care includ pielea (incluzând abcesele orale), structura pielii sau țesuturile musculoscheletale, este rezonabil ca un regim terapeutic să conțină un agent activ împotriva stafilococilor și streptococilor beta-hemolitici.

3.5.4 Pierciengurile corporale și tatuajele

Aceste tendințe sociale în creștere sunt o cauză de îngrijorare, în particular pentru indivizii cu CHD care sunt la risc pentru dobândirea unei EI. Rapoartele de caz după efectuarea unor piercienguri sau tatuaje sunt în creștere, în particular când piercingul implică limba⁴⁴, deși anumite publicații pot influența fie în supra- sau subestimarea problemei. În prezent nu există date disponibile ale incidenței EI după asemenea proceduri și despre eficacitatea antibioticelor în prevenire. Educația pacienților la risc este esențială. Ar trebui informați despre riscurile efectuării pierciengurilor și tatuajelor și aceste proceduri ar trebui descurajate nu doar pacienților la risc înalt, ci tuturor pacienților cu boala valvulară nativă. Dacă sunt efectuate, aceste proceduri ar trebui realizate în condiții sterile stricte, deși profilaxia antibiotică nu este recomandată.

3.5.5 Intervenții cardiace și vasculare

Pacienții care sunt supuși unei intervenții de implantare a unei valve, orice tip de proteză sau pacemaker, profilaxia antibiotică peri-intervențională ar trebui să fie considerată datorită riscului crescut și prognosticului sever al unei infecții⁴⁵⁻⁴⁹ (Tabel 7). Cel mai frecvent microorganism care stă la baza unei infecții valvulare protetice (la un an după chirurgie) este stafilococul coagulazo-negativ și stafilococul auriu. Profilaxia ar trebui inițiată imediat înainte și după procedură, repetată dacă procedura este de durată și terminată la 48H post-procedural. Un trial randomizat a arătat eficacitatea a 1g intravenos (i.v.) de cefazolină în prevenirea infecțiilor locale și sistemice înainte de implantarea unui pacemaker⁴⁵. Screeningul preoperator al portajului nazal de *S. aureus* este recomandat înainte de chirurgia cardiacă elective pentru a trata purtătorii prin tratament local de mupirocin sau clorhexidine^{46,47}. Identificarea rapidă a tehnicilor utilizând amplificarea genică sunt de folos pentru a evita amânarea urgențelor chirurgicale. Tratatamentul sistematic fără screening nu este recomandat. Este recomandat ca potențialele surse de sepsis dentar să fie îndepărtate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de implantarea unei proteze valvulare sau al altor dispozitive intracardiacă sau material străin intravascular, doara dacă procedura nu este efectuată de urgență⁴⁸.

3.5.6 Endocardita infecțioasă asociată cu serviciile medicale

Endocardita infecțioasă asociată cu serviciile medicale reprezintă până la 30% din toate cazurile de EI și este caracterizată de o incidență crescută și de un prognostic sever, astfel reprezentând o problemă de sănătate importantă^{50,51}. Deși profilaxia antibiotică de rutină administrată înainte de majoritatea procedurilor invazive nu este recomandată, dar măsurile aseptice luate în timpul intervenției, manipularea cateterelor venoase centrale și pe parcursul procedurilor sunt obligatorii pentru a reduce Endocardita infecțioasă asociată cu serviciile medicale⁵².

Sumarizând aceste ghiduri propun continuarea limitării profilaxiei antibiotice la pacienții cu risc înalt de endocardită care sunt supuși unor intervenții dentare la risc înalt. Se sublinează importanța măsurilor de in-

Tabelul 7. Recomandări ale profilaxiei antibiotice pentru prevenirea infecțiilor locale sau sistemice înainte de intervenții locale sau sistemice.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Screeningul preoperator al portajului nazal al stafilococului auriu înainte de chirurgia cardiacă elective pentru a trata purtătorii.	I	A
Profilaxia perioperatorie este recomandată înainte de implantarea unui stimulator sau defibrilator cardiac.	I	B
Eliminarea surselor potențiale ale sepsisului ar trebui efectuată cu >= 2 săptămâni înainte de implantarea unei valve protetice sau a altor materiale străine intracardice sau intravasculare, exceptând procedurile urgente.	IIa	C
Profilaxia antibiotică perioperatorie ar trebui considerată pacienților supuși intervenției de implantarea chirurgicală sau transcater a unei valve protetice, proteze intravasculare sau a altor materiale străine.	IIa	C
Tratamentul local sistematic fără screeningul stafilococului auriu nu este recomandat.	III	C

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de recomandare.

giena, în particular igiena orală și cutanată. Schimbările epidemiologice sunt marcate de creșterea incidenței EI datorită stafilococilor și a EI asociate cu serviciile medicale, astfel subliniind importanța măsurilor de control nespecifice a infecțiilor^{51,53}. Aceasta ar trebui să preocupe nu doar pacienții la risc înalt, dar ar trebui să fie parte a unei îngrijiri de rutină al pacienților, deoarece EI care apare la pacienții fără boli cardiovasculare cunoscute este în creștere. Aceasta înseamnă că deși profilaxia antibiotică trebuie restricționată pacienților la risc înalt, măsurile de prevenire ar trebui menținute și extinse tuturor pacienților cu boală cardiacă.

Deși această secțiune a ghidurilor de profilaxie a EI este bazată pe o evidență slabă, acesta a fost întărită de sondajele de opinie epidemiologică, care în majoritatea lor nu au arătat o creștere a incidenței EI datorită streptococilor orali³³⁻³⁵. Aplicarea lor asupra pacienților ar trebui să urmeze un proces decizional comun. Viitoarele provocări este de a înțelege mai bine mecanismul asociat cu infecția valvulară, adaptarea profilaxiei la schimbările epidemiologice continue și performanța sondajelor prospective specifice relateate cu incidente și caracteristicile EI.

4. 'ECHIPA ENDOCARDITEI'

EI este o boală care necesită o abordare de colaborare din următoarele motive:

- În primul rând, EI nu este o boală singulară, dimpotrivă poate fi prezentă cu diverse trasături depinzând de primul organ afectat, de boala cardiacă care stă la bază (dacă există vreuna), microorganismul implicat, de prezența sau absența complicațiilor și de caracteristicile pacientului⁸. Niciun un practician nu va fi capabil să managerizeze și să trateze singur un pacient la care simptomatologia clinică principală poate fi cardiacă, reumatologică, infecțioasă, neurologică sau altele.
- În al doilea rând, este necesar un nivel înalt de expertiză de la practicieni de diverse specialități, incluzând cardiologi, chirurși cardiaci, specialiști

ID, microbiologi, neurologi, neurochirurși, experți în CHD și alții. Ecocardiografia este cunoscută a avea o importanță majoră în diagnosticul și managementul EI. Oricum, alte tehnici imagistice, care includ imagistica prin rezonanță magnetică (MRI), tomografia computerizată multislice (MSCT), și imagistica nucleară, sunt cunoscute ca niște metode de diagnostic folosite, metode de urmărire și de luare a deciziilor la pacienții cu EI¹⁰. Includerea acestor specialități în această echipă este foarte importantă.

- În final, aproximativ jumătate din pacienții cu EI urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale în timpul spitalizării⁵⁴. Discuția timpurie cu echipa chirurgicală este importantă și este considerată obligatorie în toate cazurile de EI complicată [ex. endocardita asociată cu insuficiența cardiacă (HF), complicații neurologice sau abecese sau embolii].

Astfel importanța echipei endocarditei este crucială. Această abordare multidisciplinară s-a dovedit a fi folosite în managementul bolii valvulare¹¹ (the 'Heart Valve Clinic'), în particular în selecția pacienților pentru implantarea transcater a valvei aortice (abordarea 'Echipa inimii')⁸⁵. În domeniul EI, abordarea prin echipă a fost adoptată în Franța, incluzând terapia medicală standard, indicațiile chirurgicale conform recomandărilor ghidului și urmărirea la 1 an, s-au dovedit a reduce mortalitatea la 1 an, de la 18,5% la 8,2%¹². Alți autori au raportat rezultate similare⁵⁶. Sumarizând, o asemenea abordare prin echipă a fost recent recomandată în ghidurile de management al pacienților cu boală valvulară ca și clasă IB în 2014 de către *American Heart Association/American College of Cardiology*²⁵.

Acest grup de lucru al managementului EI al ESC sprijină managementul pacienților cu EI în centre de referință de o echipă specializată ('Echipa Endocarditei'). Caracteristicile principale și indicațiile sunt summarize în Tabelele 8 și 9.

5. DIAGNOSTIC

5.1. Caracteristici clinice

Diversitatea prezentărilor clinice și variabilitatea profilului epidemiologic conferă EI statutul de provocare diagnostică. Istoricul clinic al endocarditei infecțioase (EI) este extrem de variat în funcție de tipul microorganismului implicat, prezența sau absența unei patologii cardiace preexistente, a unei proteze valvulare sau dispozitive intracardiacă și de modul de prezentare. Astfel, EI ar trebui suspiciunată într-o multitudine de scenarii clinice. Ea se poate prezenta ca o infecție acută, rapid progresivă, sau subacută sau cronică cu febră scăzută și simptome non-specifice, care ar putea crea o confuzie în evaluarea inițială. Astfel, pacienții se pot adresa diferiților specialiști, care ar putea lua în considerare o varietate de diagnostice alternative, inclusiv infecția cronică; boli reumatologice, neurologice, autoimune sau neoplazii. Implicarea precoce a unui cardiolog și a unui infecționist pentru a ghida tratamentul este puternic recomandată.

Un procent de până la 90% dintre pacienți prezintă febră, asociată adeseori cu simptome sistemice de frisoane, inapetență și scădere ponderală. Suflurile cardi-

ace se regăsesc într-un procent de până la 85% dintre pacienți. Până la 25% dintre pacienți prezintă complicații embolice la momentul stabilirii diagnosticului. Astfel, EI trebuie suspiciunată la orice pacient cu febră și fenomene embolice. În țările în curs de dezvoltare, semnele clasice se pot regăsi în continuare în formele subacute de EI, cu toate că stigmatul periferic de EI sunt din ce în ce mai rare, având în vedere tendința pacienților de a se prezenta în fazele incipiente ale bolii. Totuși, fenomene vasculare și imunologice precum hemoragiile „în așchie”, petele Roth și glomerulonefrita rămân destul de comune. Emboliile cerebrale, pulmonare și splenice survin la 30% dintre pacienți și sunt adesea forma de prezentare. În cazul unui pacient febril, suspiciunea diagnostică poate fi întărită de semne de infecție detectate la analizele de laborator, precum niveluri crescute ale proteinei C-reactive (PCR) sau ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), leucocitoză, anemie și hematurie microscopică. Cu toate acestea, aceste semne sunt nespecifice și nu sunt incluse în criteriile curente de diagnostic. Prezentarea atipică este comună la vârstnici și pacienții imunodeprimați, febra fiind mai frecventă la pacienții tineri. Un indice suspiciune și un prag scăzut pentru investigații sunt esențiale la această

Tabelul 8. Caracteristicile 'Echipei Endocarditei'

Când trebuie inclus un pacient cu EI într-o 'Echipă a endocarditei' într-un centru de referință
Pacienții cu EI complicate, ex. Endocardită cu HF, absces, sau embolie sau complicații neurologice și CHD, ar trebui adresat devreme într-un centru cu facilități chirurgicale.

Pacienții cu EI non-complicată inițial poate fi tratat într-un centru fără referință, dar cu o comunicare regulată cu un centru de referință, consultații multidisciplinare cu o 'Echipă a endocarditei' și, când este necesar cu vizite externe într-un centru de referință.

Caracteristicile unui centru de referință

Acces imediat la procedurile diagnostice care includ TTE, TOE, CT multislice, MRI și imagistică clasică.

Acces imediat la chirurgia cardiacă ar trebui să fie posibil în stadiul timpuriu al bolii, în mod particular în cazurile complicate EI (HF, absces, vegetație masivă, complicații neurologice sau embolice).

Numeroși specialiști ar trebui să fie prezenți ('Echipa endocarditei'), incluzând: cel puțin un chirurg cardiac, cardiolog, anestezist, specialist ID, microbiolog, și când este disponibil un specialist în boli valvulare, CHD, extracția stimulatorului cardiac, ecocardiografie sau alte tehnici imagistice cardiac, neurolog, și facilități de chirurgie neurovasculară sau radiologie neurologică intervențională.

Rolul unei 'echipe a endocarditei'

'Echipa endocarditei' ar trebui să efectueze întâlniri regulate pentru discuția cazurilor; pentru a lua decizii chirurgicale și să definească tipul de urmărire.

'Echipa endocarditei' alege tipul, durata și modul de urmărire al terapiei antibiotice, în funcție de un protocol standardizat, urmând ghidurile curente.

'Echipa endocarditei' ar trebui să participe în registre naționale și internaționale, să publice mortalitatea și morbiditatea centrului respective, și să fie implicată într-un program de îmbunătățire, și într-un program de educare a pacienților.

Urmărirea ar trebui organizată într-un mod ambulator la o frecvență determinată de statusul clinic al pacientului (ideal la 1, 3, 6 și 12 luni după externare, deoarece majoritatea acestor evenimente apar în această perioadă).

CHD = boală congenitală; CT = tomografie computerizată; HF = insuficiență cardiacă; ID = boală infecțioasă; IE = endocardita infecțioasă; MRI = imagistică prin rezonanță magnetică; TOE = ecocardiografie transesofagiană; TTE = ecocardiografie transtoracică.

Tabelul 9. Recomandări pentru adresarea pacienților unui centru de referință

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pacienții cu EI complicate ar trebui evaluați și tratați timpuriu într-un centru de referință, cu facilități chirurgicale imediate și cu prezența a unei echipe multidisciplinare 'Echipa endocarditei', care include specialist ID, microbiolog, cardiolog, specialist în imagistică, chirurg cardiac și dacă este necesar un specialist CHD.	Ila	B
Pacienții cu EI non-complicată managementul trebuie efectuat într-un centru fără referință, cu o comunicare timpurie și regulată cu un centru de referință, și atunci când este necesar cu vizite la un asemenea centru.	Ila	B

CD = boală congenitală cardiacă; ID = boală infecțioasă; EI = endocardita infecțioasă.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivelul de recomandare.

categorie de pacienți și alte grupuri cu risc înalt, cum ar fi cei cu boli cardiace congenitale (BCC) sau purtătorii de proteze valvulare, cu scopul de a exclude EI sau de a evita întârzierile în stabilirea diagnosticului.

5.2. Examen de laborator

O serie de analize de laborator și biomarkeri au fost evaluați pentru în sepsis/ sindroame septic și endocardită, pe lângă investigațiile imagistice și microbiologice specializate. Numărul mare de potențiali biomarkeri propuși reflectă complexitatea procesului fiziopatologic, incluzând procesele pro și antiinflamatorii, reacțiile celulare și umorale și anomaliile circulatorii și de organ-țintă. Cu toate acestea, având în vedere valoarea lor predictivă pozitivă scăzută pentru diagnosticul sepsisului și lipsa de specificitate pentru endocardită, acești biomarkeri au fost excluși ca fiind criteriu major de diagnostic și sunt folosiți doar pentru a facilita stratificarea riscului.

Severitatea sepsisului poate fi demonstrată printr-o serie de examene de laborator, printre care gradul leucocitozei/leucopeniei, numărul de elemente leucocitare imature, nivelul CRP și procalcitoninei, VSH și markeri ai disfuncției de organ-țintă (lactatemie, bilirubină crescută, trombocitopenie și modificări ale nivelelor creatininei); totuși, niciuna nu sunt diagnostice pentru EI. Mai mult, anumite investigații de laborator sunt folosite în cadrul unor scoruri chirurgicale de stratificare a pacienților cu EI, precum bilirubina, creatinina și numărul de trombocite pentru scorul SOFA (*Sequential Organ Failure Assesement*) și clearance-ul la creatinină – în EuroSCORE II (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*). O tendință la creștere a mediatorilor inflamației sau a complexelor imune pot susține fără a dovedi diagnosticul de EI, inclusiv hipocomplementaritatea în prezența unor anticorpi citoplasmatici antineutrofilici din cadrul vasculitei endocarditice sau în situația de suspiciune clinică a infecției cu procalcitonină și leucocite normale și PCR și/sau VSH semnificativ crescute.

5.3. Tehnici imagistice

Imagistica, și în principal ecocardiografia, deține un rol esențial atât în diagnosticarea, cât și în urmărirea pacienților cu EI. Ecocardiografia este de asemenea utilă pentru evaluarea prognosticului pacienților cu EI, urmărirea lor sub tratament antibiotic, intra- și postoperator. Ecocardiografia este utilă îndeosebi pentru evaluarea inițială a riscului embolic și stabilirea conduitei terapeutice. Ecocardiografia transesofagiană (ETE) deține un rol major perioperator. Cu toate acestea, evaluarea pacienților cu EI nu mai este limitată la ecocardiografia convențională, și ar trebui să includă și alte

tehnici imagistice, precum tomografia computerizată multi-slice (MSCT), rezonanță magnetică (IRM), tomografie computerizată cu emisie de pozitron (PET-CT) cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG) sau alte tehnici de imagistică funcțională.

5.3.1. Ecocardiografie

Ecocardiografia, fie transtoracică (ETT), fie ETE, reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul de EI, și deține un rol esențial în urmărirea acestor pacienți. Ecocardiografia trebuie efectuată de îndată ce este suspiciat diagnosticul de EI. ETE trebuie efectuată în cazul unei ETT negative cu index ridicat de suspiciune de EI, mai ales dacă imaginile transtoracice sunt suboptimale. ETE ar trebui efectuată și în cazul pacienților cu ETT pozitivă cu scopul de a exclude complicațiile locale. Indicațiile pentru examinarea ecocardiografică pentru diagnostic și urmărirea pacienților cu suspiciune de EI sunt sumarizate în Tabelul 10 și Figura 1. În cazul pacienților cu bacteriemie cu *S. aurii*, ecocardiografia este justificată prin prisma frecvenței EI în această infecție, a virulenței acestui organism și a efectelor devastatoare ale infecției intracardiace. ETT sau ETE ar trebui luate în considerare la pacienții cu factori de risc și modalități particulare de contractare a bacteriemiei cu *S. aurii*.

Criteriile ecografice majore de diagnostic al EI sunt vegetația, abcesul sau pseudoanevrismul și dehiscența nouă a unei proteze valvulare (vezi Tabelul 11 pentru definițiile anatomice și ecocardiografice). În era curentă, sensibilitatea pentru diagnosticul vegetațiilor de valvă native sau protetică este de 70%, respectiv 50% pentru ETT și 96% cu 92% pentru ETE. Specificitatea este de aproximativ 90% pentru ETT și ETE. Identificarea vegetațiilor poate fi dificilă în prezența leziunilor valvulare preexistente (prolaps de valvă mitrală, leziuni calcifice degenerative), proteze valvulare, vegetații de dimensiuni mici (<2-3 mm), embolizare recentă sau EI fără vegetații. Diagnosticul EI legate de dispozitive intracardiace poate fi dificil de stabilit chiar și prin ETE.

Diagnosticul poate fi uneori fals-pozitiv, iar în unele cazuri diferențierea vegetațiilor de trombi, excrescențe Lambi, prolaps de cusă, ruptură de cordaj, fibroelastom valvular, boală valvulară degenerativă sau mixomatoasă, leziuni lupice (Libman-Sacks), sindrom antifosfolipidic primar, leziuni reumatoide sau vegetații marantice. Astfel, rezultatele evaluării ecocardiografice trebuie interpretate cu precauție, integrate în context clinic și probabilitatea EI.

Sensibilitatea ETT pentru diagnosticul abceselor este de aproximativ 50%, comparativ cu 90% pentru ETE. Specificitatea este de peste 90% atât pentru ETT,

cât și pentru ETE. Abcesele de dimensiuni mici pot fi dificil de identificat, îndeosebi în fazele incipiente ale bolii, în postoperator și în prezența unei valve protetice. El trebuie întotdeauna suspiciunată la pacienții cu regurgitare nouă periprotetică, chiar și în absența altor elemente ecografice specifice EI.

În cazul unei examinări inițiale negative, o nouă evaluare ETT/ETE trebuie efectuată la 5-7 zile dacă suspiciunea clinică rămâne ridicată, sau chiar mai precoce în caz de infecție ci *S. Auriu*. În această situație ar trebui utilizate și alte tehnici imagistice (vezi Secțiunea 5,5). Ecocardiografia de urmărire cu scopul de a detecta complicațiile și a monitoriza răspunsul la tratament este obligatorie (Figura 1).

ETE tridimensională (3D) în timp real permite analiza în orice plan a volumelor 3D ale structurilor intracardiac. Un studiu recent a demonstrat că ETE con-

vențională subestimează dimensiunile vegetației și că ETE 3D este o tehnică fezabilă de analiză a morfologiei și dimensiunilor vegetației, care ar putea depăși neajunsurile ETE convenționale și ar avea o valoare predictivă a riscului embolic în EI. ETE 3D este utilă mai ales în evaluarea extensiei perivalvulare a infecției, a dehiscenței de proteză sau perforației de valvă. În pofida utilizării pe scară largă a ETE 3D alături de ETE convențională, ETE 3D ar trebui în continuare considerată ca o modalitate adjuvantă la ecocardiografia standard.

5.3.2. Tomografie computerizată multi-slice

Potențialele embolizări din vegetații și/sau decompensarea hemodinamică survenite în cursul coronarografiei (în situațiile în care este indicată) au condus la propunerea de a lua în considerare angio-CT coronariana multi-slice ca tehnică alternativă la unii pacienți cu endocardită.

Recomadări	Clasa ^a	Nivel ^b
ETE este recomandată la toți pacienții cu suspiciune clinică de EI și ETT negativă sau neconcludentă pentru EI.	I	B
ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune clinică de EI, în cazul prezenței de proteză valvulară sau dispozitiv intracardiac.	I	B
Repetarea ETT/ ETE în decurs de 5-7 zile este recomandată dacă examinarea inițială a fost negativă, dar indexul de suspiciune clinică rămâne înalt.	I	C
Ecocardiografia ar trebui luată în considerare la pacienții cu bacteriemie cu <i>Stafilococ auriu</i> .	Ila	B
ETE ar trebui luată în considerare la majoritatea pacienților adulți cu suspiciune de EI, chiar și în cazurile cu ETT pozitivă.	Ila	C
Urmărire sub tratament medical		
Repetarea ETT și ETE este recomandată cât mai curând posibil/ de îndată ce este suspectată o nouă complicație a EI (suflet nou, embolie, febră persistentă, IC, abces, bloc atrioventricular).	I	B
Repetarea ETT și ETE ar trebui luată în considerare în timpul urmăririi EI necomplicate, cu scopul de a depista o nouă complicație silențioasă și a monitoriza mărimea vegetațiilor. Momentul și modul (ETT sau ETE) examinării repetate depind de aspectul inițial, tipul microorganismului și răspunsul inițial la terapie.	Ila	B
Ecocardiografia intraoperatorie		
Ecocardiografia intraoperatorie este recomandată în toate cazurile de EI ce necesită intervenție chirurgicală.	I	B
Urmărirea după finalizarea terapiei		
ETT este recomandată la finalizarea terapiei antibiotice pentru evaluarea morfologiei și funcției cardiace și valvulare.	I	C

^a Clasa de recomandare.
^b Nivelul de recomandare.

	Chirurgie/ necropsie	Ecocardiografie
Vegetații	Masă infectată atașată unei structuri endocardice sau unui material intracardiac.	Masă intracardiacă oscilantă sau non-oscilantă (monbilă/imbilă???)atașată unei valve sau altor structuri endocardice, sau unor materiale intracardiac implantate.
Abces	Cavitate perivalvulară cu necroză și material purulent, fără comunicare cu lumenul vascular.	Zonă perivalvulară îngroșată, neomogenă cu structură ecodensă sau hipocogenă.
Pseudoanevrism	Cavitate perivalvulară ce comunică cu lumenul vascular.	Spațiu pulsatil perivalvular echo-free???, cu semnal Doppler color prezent.
Perforație	Soluție de continuitate la nivelul țesutului endocardic.	Soluție de continuitate la nivelul țesutului endocardic, traversat de semnal Doppler color.
Fistulă	Comunicarea dintre două cavități vecine printr-o perforație.	Semnal Doppler color de comunicare între două cavități vecine printr-o perforație.
Anevrism de valvă	Dilatate saculară a țesutului valvular.	Dilatate saculară a țesutului valvular.
Dehiscență de valvă protetică	Dehiscența protezei.	Regurgitare paravalvulară obiectivată prin ETT/ETE, cu sau fără mișcare de rocking a protezei.

ETT= ecocardiografie transtoracică; ETE= ecocardiografie transesofagiană.

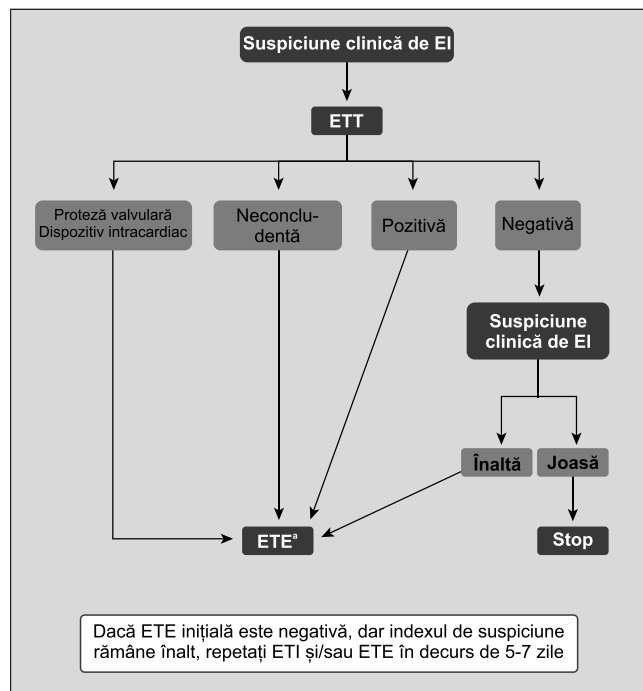


Figura 1. Indicații pentru ecocardiografie în suspiciunea de endocardită infecțioasă.

EI = endocardita infecțioasă, ETT = ecografie transtoracică, ETE = ecografie transesofagiană

* ETE nu este necesară în EI izolată a cordului drept pe valva nativă, dacă examinarea ETT este de bună calitate și rezultatele sunt clare.

MSCT (tomografia computerizată multi-slice) poate fi folosită pentru a identifica abcese/ pseudoanevrisme cu o acuratețe similară ETE, și potențial superioară în ceea ce privește extensia și consecințele extensiei perivalvulare, descriind anatomia pseudoanevrismelor, abceselor și fistulelor. În EI a valvei aortice, CT ar putea fi utilă pentru a defini anatomia și calcificarea valvei, măsurătorile rădăcinii și aortei ascendente, cu aplicabilitate chirurgicală. În endocardita pulmonară/ a cordului drept, CT ar putea identifica boală pulmonară concomitentă, abcese și infarcte pulmonare.

În ceea ce privește evaluarea disfuncției protezelor valvulare, un studiu recent a arătat că MSCT ar putea fi echivalentă sau chiar superioară ecocardiografiei în identificarea vegetațiilor, abceselor, pseudoanevrismelor și dehiscentei de proteză. Cu toate acestea, nu există studii mari comparative între cele două tehnici imagistice, deci ecocardiografia ar trebui să fie întotdeauna de primă intenție.

Sensibilitatea mai mare a RM (rezonanță magnetică) comparativ cu CT în detectarea leziunilor cerebrale este bine cunoscută și confirmată în context de endocardită. Totuși, la pacientul critic, CT este mai practică și reprezintă o alternativă acceptabilă atunci când RM este inaccesibilă. MSCT permite vizualizarea completă a arborelui vascular intracerebral, necesită o cantitate

mai mică de substanță de contrast și comportă un risc mai scăzut de leziuni neurologice permanente comparativ cu angiografia cu substracție digitală convențională, având o sensibilitate de 90% și specificitate de 86%. În cazul identificării hemoragiei subarahnoidiene și/sau intraparenchimotoase, sunt necesare alte tehnici de imagistică vasculară (angiografie), pentru a diagnostica sau a exclude un anevrism micotic nedecelat la examenul CT.

MSCT cu substanță de contrast are o sensibilitate și specificitate crescută pentru diagnosticul abceselor splenice; totuși, diagnosticul diferențial cu infarctele splenice poate fi dificil. Angiografia MSCT oferă o explorare rapidă și comprehensivă a patului arterial sistemic. Reconstrucția 3D permite cartografierea vasculară cu identificarea și monitorizarea complicațiilor vasculare periferice ale EI.

5.3.3 Rezonanță magnetică

Având o sensibilitate superioară tomografiei, RM poate detecta mai ușor complicațiile cerebrale ale EI. Diferite studii care au inclus evaluarea sistematică prin RM cerebral în cadrul fazei acute a EI au arătat prezența leziunilor la 60-80% dintre pacienți. Independent de simptomatologia neurologică, majoritatea anomaliilor sunt leziuni ischemice (la 50-80% dintre pacienți), de regulă de dimensiuni reduse. Alte tipuri de leziuni care se regăsesc la <10% dintre pacienți sunt reprezentate de hemoragii parenchimatose sau subarahnoidiene, anevrisme micotice sau abcese.

În cazul pacienților cu leziuni cerebrale, dar fără simptome neurologice, examinarea sistematică prin RM cerebral constituie un criteriu Duke minor de diagnostic al EI. Conform unui studiu, rezultatele obținute prin RM cerebral au stabilit diagnosticul cert de EI la 25% dintre pacienții cu EI inițial probabilă.

Microhemoragiile cerebrale sunt detectate doar în cadrul secvențelor echo T2, într-un procent de 50-60% dintre pacienți. Microhemoragiile, indicative de boală a vaselor mici, reprezintă zone mici de depozite de hemosiderină. Lipsa de concordanță între leziunile ischemice și microhemoragii, precum și diferențele între factorii predictivi sugerează că microhemoragiile nu sunt de origine embolică. Astfel, cu toate că există o legătură puternică între EI și microhemoragii, acestea nu trebuie considerate ca fiind un criteriu minor în clasificarea Duke.

În majoritatea cazurilor de EI cu simptome neurologice, rezultatul RM cerebral este anormal, cu o sensibilitate mai bună decât CT în diagnosticarea leziunii inculcate de AVC, AIT sau encefalopatie. RM ar putea detecta și leziunile cerebrale suplimentare, dar nu are

impact diagnostic la pacienții cu EI și simptome neurologice; totuși, ar putea avea impact asupra strategiei terapeutice, îndeosebi asupra stabilirii momentului chirurgical. La pacienții fără simptome neurologice, RM arată leziuni cerebrale (leziuni ischemice) la cel puțin jumătate dintre aceștia. RM abdominală efectuată sistematic detectează leziuni splenice la unul din trei pacienți examinați. Cele mai frecvente sunt leziunile ischemice, urmate de abcese și leziuni hemoragice. RM abdominală nu deține niciun rol în diagnosticul EI.

Sumarizând, RM cerebrală permite o evaluare mai bună a leziunilor la pacienții cu EI și simptome neurologice, în timp ce valoarea sa diagnostică este importantă la pacienții cu EI probabilă, dar fără simptome neurologice.

5.3.4 Imagistică nucleară

O dată cu introducerea echipamentului hibrid în medicina nucleară (SPECT – CT cu emisie de fotoni și PET-CT), tehnicile moleculare nucleare prezintă o dezvoltare importantă ca metodă adjuvantă de diagnostic la pacienții cu suspiciune de EI. Imagistica SPECT/CT se bazează pe identificarea leucocitelor radiotrasate autologe, care se acumulează într-o manieră dependent de timp în imagini tardive și precoce, în timp ce PET/CT se efectuează folosind un singur moment de achiziție (de regulă 1 oră) după administrarea de ^{18}F -FDG, care este încorporată în mod activ de către leucocitele, monocito-macrofagele și limfocitele T-CD4 activate, acumulate la locul infecției.

O serie de studii au arătat rezultate promițătoare pentru SPECT/CT cu leucocite radiotrasate și PET/CT cu ^{18}F -FDG. Principala valoare adăugată a acestor tehnici constă în reducerea diagnosticului eronat de EI, etichetată ca “EI posibilă” în clasificarea Duke, și identificarea evenimentelor embolice periferice și metastatice. Limitele metodei sunt date de localizarea cerebrală a emboliilor septice, datorită captării intense fiziologice a radiotrasorului la nivelul cortexului cerebral, de faptul că infecțiile metastatice de la acest nivel sunt de regulă de dimensiuni reduse (sub 5 mm), și de pragul de rezoluție spațială al PET/CT la momentul actual.

În cazul pacienților cu istoric recent de intervenție chirurgicală cardiacă, interpretarea examenului PET/CT cu ^{18}F -FDG trebuie făcută cu precauție, datorită răspunsului inflamator non-specific din perioada imediat postoperatorie. De asemenea, o serie de condiții patologice precum trombi activi, plăci aterosclerotice moi, vasculite, tumori cardiace primare sau secundare pot mima tiparul de captare locală intensă întâlnit în EI.

SPECT/CT cu leucocite radiotrasate este mult mai specific decât PET/CT cu ^{18}F -FDG în detectarea EI și

ar trebui preferate în toate situațiile care necesită specificitate crescută. Dezavantajele scintigrafiei cu leucocite radiotrasate sunt reprezentate de necesitatea de manipulare a materialului sangvin, durata procedurii, mult mai lungă decât la PET/CT și o rezoluție spațială mai redusă comparativ cu PET/CT.

Un potențial rol al PET/CT cu ^{18}F -FDG ar putea fi la pacienții cu EI stabilită, cu scopul de a monitoriza răspunsul la tratamentul antimicrobian, însă la ora actuală nu există suficiente date care să susțină această indicație.

5.4 Diagnostic microbiologic

5.4.1 Endocardita infecțioasă cu hemoculturi pozitive

Hemoculturile pozitive rămân piatra de temelie în diagnosticarea EI. Se recoltează cel puțin trei seturi a câte 10 ml de sânge, la interval de 30 de minute, ce sunt incubate atât în mediu aerob, cât și anaerob. Abordul ar trebui să fie unul periferic, evitându-se recoltarea dintr-un cateter venos central (datorită riscului de contaminare și ambiguitatea rezultatului); se va folosi o metodă sterilă de recoltare. Teoretic, această metodă ar trebui să fie întotdeauna suficientă pentru a identifica microorganismul cauzator. Necesitatea recoltării hemoculturilor înainte de inițierea antibioterapiei este evidentă. În EI, bacteriaemia este aproape constantă și are două implicații: (i) nu există o justificare pentru amânarea recoltării hemoculturilor în puseul febril și (ii) teoretic toate hemoculturile sunt pozitive. Prin urmare, un singur set de hemoculturi pozitive trebuie judecat cu precauție în stabilirea diagnosticului de EI. Laboratorul de microbiologie ar trebui să fie anunțat de suspiciunea clinică de EI. În cazul în care se identifică un microorganism, hemoculturile ar trebui repetate la 48-72 ore pentru a verifica eficacitatea tratamentului. Dispozitive automate monitorizează continuu creșterea bacteriană, oferind date constante medicului curant. Atunci când un set se pozitivează, identificarea se bazează pe colorația Gram, permițând clinicianului inițierea antibioterapiei empirice. Rezultatul final este de regulă obținut în 2 zile, cu posibilitate de prelungire în cazul microorganismelor speciale sau atipice. În contextul intervalului de timp lung dintre recoltarea hemoculturilor și rezultatul final microbiologic cu antibiograma corespunzătoare, au fost propuse o serie de îmbunătățiri cu scopul de a reduce aceste decalaje. Una dintre cele mai recente proceduri de identificare bacteriologică rapidă se bazează pe spectrometria de masă ionizată cu obținerea de peptide. Această tehnică și-a dovedit eficacitatea în microbiologia clinică, cu

potențial de identificare directă a coloniilor bacteriene în hemoculturi.

5.4.2 Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative

EI cu hemoculturi negative (EIHN) este EI la care hemoculturile standard nu identifică niciun microorganism cauzator. EIHN poate ajunge până la 30% din toate cazurile de EI și comportă adesea dileme diagnostice și terapeutice. EIHN survine de regulă ca o consecință a administrării anterioare de antibiotic, de unde necesitatea de a întrerupe antibioterapia și repetarea hemoculturilor în această situație. EIHN poate fi cauzată de fungi sau bacterii atipice, în mod obligatoriu bacterii intracelulare. Izolarea acestora necesită medii de cultură speciale, și au o viteză de creștere lentă. Ținând cont de epidemiologia locală, sunt recomandate testările serologice sistematice pentru *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* și *Legionella pneumophila*, urmate de testările de tip reacție de polimerizare în lanț specifice *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp* și fungi (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) (Tabelul 12). Majoritatea studiilor care au utilizat reacția de polimerizare în lanț pentru diagnosticul EIHN au demonstrat importanța *Streptococcus gallolyticus* și *Streptococcus mitis*, enterococilor, *S. auriu*, *E.coli* și ale bacteriilor atipice ca microorganism cauzatoare.

În situația în care toate hemoculturile sunt negative, ar trebui luat în calcul posibilul diagnostic de endocardită non-infecțioasă și efectuate testări imunologice- anticorpi antinucleari și sindrom antifosfolipidic {anticorpi anticardiolipinici [imunoglobulina (Ig)G] și anticorpii anti-β₂-glicoproteina I [IgG și IgM]}. Când toate testele sunt negative, iar pacientul este purtător de proteză biologică din material porcin și prezintă markeri de răspuns alergic, ar trebui căutați anticorpii anti-porcină.

5.4.3 Diagnosticul histologic al endocarditei infecțioase

Examenul morfopatologic al țesutului valvular rezezat sau al fragmentelor embolice rămâne standardul de aur în diagnosticul EI. Toate mostrele de țesut care sunt excizate intraoperator trebuie colectate într-un recipient steril fără mediu de cultură. Întreaga mostră trebuie trimisă la laborator pentru identificarea de microorganisme.

5.4.4 Strategia propusă pentru algoritmul de diagnostic microbiologic în suspiciunea de EI

O schemă propusă este ilustrată în Figura 2. Atunci când suspiciunea clinică este înaltă și hemoculturile sunt negative la 48h, este necesară discuția cu microbiologul. O strategie ar fi folosirea unui set diagnostic care să includă hemoculturi și testări serologice pentru *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *L. pneumophila*, *Brucella spp.*, *M. pneumoniae*, factorul reumatoid, testările pentru sindrom antifosfolipidic [anticardiolipina (IgG) și anti-β₂-glicoproteina I (IgG și IgM)], anticorpii antinucleari și anticorpii anti-porcină. Suplimentar, materialele cardiace valvulare obținute intraoperator trebuie supuse în mod sistematic însămânțării, examenului histopatologic și reacției de polimerizare în lanț cu scopul de a detecta microorganismele speciale.

5.5 Criterii de diagnostic

Dincolo de rezultatul anatomopatologic obținut după corecția chirurgicală valvulară, diagnosticul clinic de EI se bazează pe asocierea dintre un sindrom infecțios și implicarea recentă a endocardului, fiind piatra de temelie în diferitele criterii propuse pentru satbilirea diagnosticului acestei patologii. Astfel, în 2000, au fost recomandate criteriile Duke modificate, bazate pe caracteristici clinice, ecocardiografice și biologice, alături de rezultatele hemoculturilor și serologiilor. Această clasificare are o sensibilitate de aproximativ 80% la finalul monitorizării pacientului în studii epidemiologice. Cu toate acestea, criteriile Duke modificate dețin o acuratețe mai joasă de diagnostic precoce în practi-

Tabelul 12. Investigarea cauzelor rare de endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative

Agent patogen	Proceduri diagnostice
<i>Brucella spp.</i>	Hemoculturi, serologie, cultură, imunohistologie, PCR din material chirurgical.
<i>Coxiella burnetii</i>	Serologie (IgG fază I >1:800), culturi tisulare, imunohistologie, și PCR din material chirurgical.
<i>Bartonella sp.</i>	Hemoculturi, serologie, cultură, imunohistologie, PCR din material chirurgical.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histologie și PCR din material chirurgical.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Serologie, cultură, imunohistologie, și PCR din material chirurgical.
<i>Legionella spp.</i>	Hemoculturi, serologie, cultură, imunohistologie, și PCR din material chirurgical.
Fungi	Hemoculturi, serologie, PCR din material chirurgical.

Ig = imunoglobulină, PCR = reacție de polimerizare în lanț.

ca medical, îndeosebi în cazul EI pe proteze valvulare (EPV) sau EI legate de dispozitive intracardiace (cardiostimulator sau defibrilator), situații în care ecocardiografia este normal sau neconcludentă într-un procent de până la 30% dintre cazuri. Progresul recent al tehnicilor imagistice a condus la îmbunătățirea identificării implicării endocardice și complicațiilor extracardiace ale EI. Astfel, studii recente au demonstrat utilitatea efectuării CT integral, RM cerebral, PET/CT cu ¹⁸F-FDG și SPECT/CT cu leucocite radiotrasate, putând îmbunătăți rata de detecție a fenomenelor vasculare silențioase (evenimente embolice sau anevrisme infecțioase) sau a leziunilor endocardice. Aplicabilitatea acestor tehnici imagistice suplimentare ar consta în îmbunătățirea sensibilității criteriilor Duke modificate în diagnosticul cazurilor dificile.

În contextul datelor recent publicate, Comitetul de Ghiduri propune includerea a trei criterii în algoritmul de diagnostic (Tabelul 14):

1. Identificarea leziunilor paravalvulare prin CT cardiac ar trebui să constituie un criteriu major.
2. În suspiciunea de Ei pe proteză valvulară, detectarea de activitate anormală în jurul locului de implantare prin PET/CT cu ¹⁸F-FDG (doar dacă proteza a fost implantată de cel puțin 3 luni) sau prin SPECT/CT cu leucocite radiotrasate ar trebui să constituie un criteriu major.

3. Identificarea prin tehnici exclusiv imagistice a unor evenimente embolice recente sau anevrisme infecțioase ar trebui să constituie un criteriu minor.

Sumarizând, PET/CT cu ¹⁸F-FDG și SPECT/CT cu leucocite radiotrasate și-au demonstrat rolul în diagnosticul EI legate de dispozitive intracardiace, dar datele nu sunt suficiente pentru a putea fi incluse în criteriile de diagnostic ale EI legate de sondele de stimulare cardiacă sau defibrilatoare.

Sumarizând, ecocardiografia (ETT și ETE), hemoculturile pozitive și caracteristicile clinice rămân piatra de temelie în diagnosticul EI. În situația hemoculturilor negative, sunt necesare studii microbiologice suplimentare. Sensibilitatea criteriilor Duke poate fi îmbunătățită prin utilizarea de noi tehnici imagistice (RM, CT, PET/CT) care pot diagnostica evenimentele embolice sau implicarea cardiacă atunci când ETT/ETE sunt negativă sau neconcludentă. Aceste criterii sunt utile, dar nu înlocuiesc judecata clinică a Echipei de Endocardită.

6. EVALUAREA PROGNOSTICULUI LA ADMISIE

Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu EI variază între 15-30%. Identificarea rapidă a pacienților cu risc crescut de deces ar putea oferi o șansă de a schimba cursul bolii (gradul de urgență a intervenției chirur-

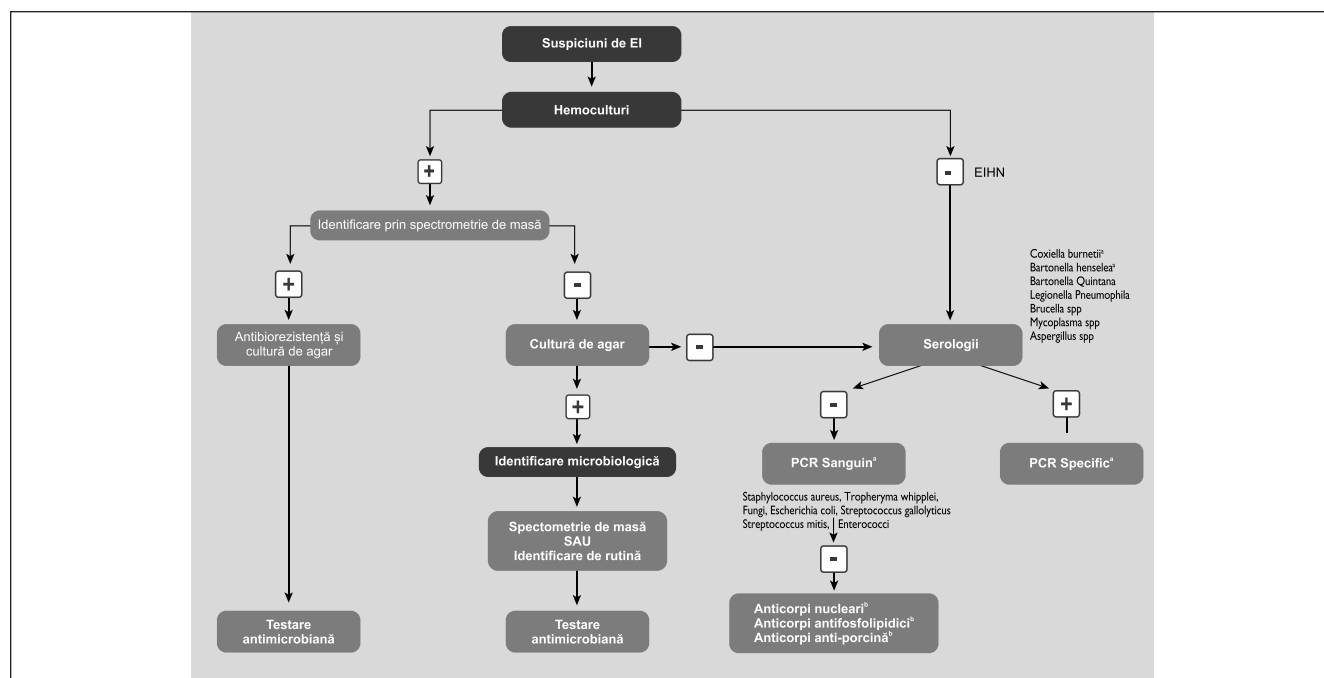


Figura 2. Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2015 de diagnostic al endocarditei infecțioase.

EIHN = endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative; EI = endocardită infecțioasă; PCR = reacția de polimerizare în lanț.

^a Laborator atestat de microbiologie

^b Laborator de imunologie

Tabelul 13. Definiția endocarditei infecțioase în conformitate cu criteriile Duke modificate (adaptat după Li și colab.)
El certă
Criterii morfolopatologice
<ul style="list-style-type: none"> • Microorganisme identificate în culturi sau la examinarea histologică a unei vegetații, o vegetație embolizată sau abces intracardiac, sau • Leziuni morfolopatologice, vegetații sau abcese intracardiac confirmate la examenul morfolopatologic indicative de endocardită active
Criterii clinice
<ul style="list-style-type: none"> • 2 criterii majore sau • 1 criteriu major și 3 criterii minore sau • 5 criterii minore
El posibilă
<ul style="list-style-type: none"> • 1 criteriu major și 1 criteriu minor sau • 3 criterii minore
El infirmată
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic alternativ ferm sau • Rezoluția simptomelor sugestive de El sub antibioterapie de 4 zile sau • Fără leziuni anatomopatologice de El la autopsie sau postchirurgical, cu antibioterapie de 4 zile sau • Nu întrunește criteriile mai sus menționate de El posibilă.

Tabelul 14 Definiția termenilor utilizați în Criteriile modificate ESC 2015 de diagnostic al EI
Criterii majore
1. Hemoculturi pozitive pentru EI
a. Microorganisme tipice sugestive pentru EI în 2 hemoculturi diferite: <ul style="list-style-type: none"> • Streptococ Viridans, Streptococ galloyticus (streptococ bovis), grupul HACEK, Stafilococ auriu; sau • Enterococi dobândiți în comunitate, în absența unui focar primar; sau
b. Microorganisme sugestive pentru EI în hemoculturi repetat pozitive: <ul style="list-style-type: none"> • Cel puțin 2 hemoculturi pozitive din probe prelevate la mai mult de 12 ore diferență; sau • Toate cele 3 sau majoritatea din cel puțin 4 hemoculturi separate (cu prima și ultima probă prelevate la cel puțin 1 oră diferență); sau
c. O singură hemocultură pozitivă pentru <i>Coxiella burnetii</i> sau un titru de anticorpi IgG de fază I >1:800
2. Imagistică pozitivă pentru EI
a. Ecocardiografie pozitivă pentru EI: <ul style="list-style-type: none"> • Vegetații • Abces, pseudoanevrism, fistulă intracardiacă • Perforație valvulară sau anevrism • Dehiscentă parțială nouă a unei valve protetice
b. Activitate anormală în jurul locului de implantare a unei valve protetice detectată prin ¹⁸F-FDG PET/CT (doar dacă proteza a fost implantată de >3 luni) sau prin SPECT/CT cu leucocite radiotrasate.
c. Leziuni paravalvulare obiectivate prin CT cardiac.
Criterii minore
1. Factori predispozanți: afecțiune cardiacă predispozantă, utilizarea de droguri injectabile.
2. Febră: temperatură >38°C.
3. Fenomene vasculare (inclusiv cele detectate doar prin tehnici imagistice): embolie arterială majoră, infarct pulmonare septice, anevrisme infecțioase (micotice), hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway.
4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
5. Dovezi microbiologice: hemoculturi pozitive, dar care nu îndeplinesc un criteriu major din cele menționate, sau dovadă serologică pentru o infecție activă cu un microorganism sugestiv pentru EI.
<small>CT = tomografie computerizată; FDG = fluorodeoxiglucoză; HACEK = <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>H. aphrophilus</i>, <i>H. paraphrophilus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Kingella kingae</i>, și <i>K. denitrificans</i>; EI = endocardită infecțioasă; Ig = imunoglobulină; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT = tomografie computerizată cu emisie de fotoni.</small>

gicale) și de a îmbunătăți prognosticul. Prognosticul în EI este influențat de patru factori principali: caracteristicile pacientului, prezența sau absența complicațiilor cardiace și non-cardiace, organismul cauzator și aspectele ecocardiografice (Tabelul 15).

Riscul pacienților cu EI a cordului stâng a fost evaluat în concordanță cu aceste variabile. Pacienții cu IC, complicații perianulare și/sau infecție cu *S. aurii* au riscul cel mai mare de deces și necesită intervenția chirurgicală în cursul fazei active a bolii. În prezența a trei factori, riscul ajunge la 79%. De aceea, pacienții cu EI complicată ar trebui direcționați și tratați într-un cen-

tru de referință cu acces la chirurgie și de preferință de către o Echipă de Endocardită. Prezența unor comorbidații severe, a diabetului, șocului septic, AVC ischemic moderat-sever, hemoragiei cerebrale, necesitatea de hemodializă sunt predictorii negativi ai rezultatului intraspitalicesc. Persistența hemoculturilor pozitive la 48-72 ore de la inițierea antibioterapiei este un indicator al lipsei de control și reprezintă un factor de risc independent pentru mortalitatea intraspitalicească.

În prezent, 40-50% dintre pacienți beneficiază de intervenție chirurgicală pe parcursul spitalizării. Mortalitatea operatorie în Europa depinde de indicația ope-

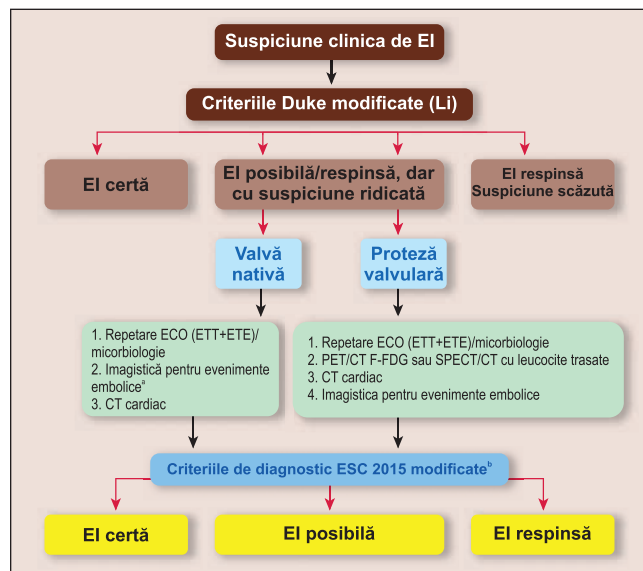


Figura 3. Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2015 de diagnostic al endocarditei infecțioase.

CT = tomografie computerizată; FDG = fluorodeoxiglucoză; EI = endocardită infecțioasă; PET = tomografie cu emisie de pozitron; SPECT = tomografie computerizată cu emisie de fotoni; ETE = ecocardiografie transtoracică; ETT = ecocardiografie transtoracică.

^a Poate include RM cerebral, CT complet, și/sau PET/CT

^b Vezi tabelul 14

ratorie. Șocul septic, semnele persistente de infecție și insuficiența renală reprezintă factori predictivi pentru mortalitate în cazul pacienților care necesită intervenție chirurgicală în urgență. În mod predictibil, pacienții cu indicație chirurgicală care nu pot fi operați datorită unor riscuri prohibitive au prognosticul cel mai sumbru.

În concluzie, evaluarea prognostică la admisie poate fi efectuată prin parametri simpli clinici, microbiologici și ecocardiografici și ar trebui folosită pentru a selecta conduita terapeutică inițială cea mai potrivită. Pacienții cu hemoculturi persistente pozitive la 48-72 h de la începerea antibioterapiei au un prognostic mai sever.

7.TERAPIA ANTIMICROBIANĂ: PRINCIPII ȘI METODE

7.1 Principii generale

Succesul tratamentului EI depinde de eradicarea infecției cu agenți antimicrobieni. Intervenția chirurgicală contribuie prin excizarea materialului infectat și drenarea abceselor. Sistemul imunitar al gazei joacă de asemenea un rol important. Se explică astfel de ce tratamentul bactericid este mai eficient decât cel bacteriostatic, atât în cazul experimentelor efectuate pe animale cât și pe oameni^{126,127}. Amionoglicozidele au o acțiune sinergică cu inhibitorii sintezei peretelui celular microbial (de ex. betalactaminele și glicopeptidele), asocierea lor fiind utilă pentru reducerea duratei tratamentului (streptococi orali) sau pentru eradicarea infecției (*Enterococcus spp.*).

Toleranța bacteriilor la antibiotice reprezintă principala problemă întâlnită în practica medicală. Microorganismele tolerante nu sunt rezistente (sunt susceptibile la antibiotice care le inhibă creșterea) dar după întreruperea administrării medicamentului, proliferarea bacteriană va fi reluată. Microorganismele cu creștere lentă și cele latente (dormante) dezvoltă o toleran-

Tabelul 15. Factori predictivi negativi la pacienții cu endocardită infecțioasă

<p>Caracteristicile pacientului</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vârstă înaintată • EI pe proteză valvulară • Diabet zaharat • Comorbidități (ex. Fragilitate, imunosupresie, boală renală sau pulmonară)
<p>Complicații clinice ale EI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Insuficiență renală • Zonă de AVC ischemic cel puțin moderată • Hemoragie cerebrală • Șoc septic
<p>Microorganism</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Stafilococ auriu</i> • Fungi • Bacili Gram-negativi non-HACEK
<p>Aspecte ecocardiografice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicații perianulare • Regurgitare severă a valvelor cordului stâng • Frație de ejeție scăzută a ventriculului stâng • Hipertensiune pulmonară • Vegetații de dimensiuni mari • Disfuncție severă de proteză valvulară • Închidere prematură a valvei mitrale și alte semne de presiuni diastolice crescute

ță fenotipică împotriva majorității antimicrobienelelor (excepție face rifampicina în unele cazuri). Ele sunt prezente în vegetații și biofilme (proteze valvulare) ceea ce justifică necesitatea prelungirii tratamentului (6 săptămâni), pentru obținerea sterilizării complete a valvelor infectate. Anumite bacterii determină apariția diverselor mutații care le facilitează toleranța atât în faza de creștere activă cât și în cea latentă. Asocierile medicamentoase sunt preferabile monoterapiei pentru tratamentul împotriva microorganismelor tolerante.

Tramentul EI pe proteze valvulare trebuie să dureze mai mult (cel puțin 6 săptămâni) decât cel pe valve native (2-6 săptămâni), în rest tratamentul este similar; excepție face EI cu stafilococ pe proteze valvulare, unde regimul terapeutic trebuie să includă rifampicina (dacă tulpina este susceptibilă).

În cazul pacienților cu EI pe valve native care vor necesita tratament chirurgical de protezare valvulară, regimul antibiotic recomandat postoperator este cel pentru EI pe valve native și nu pentru EI pe proteze. Durata tratamentului este determinată de prima zi de terapie eficientă (negativarea hemoculturilor în cazul în care culturile inițiale au fost pozitive) și nu de ziua în care s-a efectuat intervenția chirurgicală. Un nou regim complet de antibioterapie va fi inițiat numai dacă culturile din valve vor fi pozitive, în funcție de rezultatul antibiogrammei.

Recomandările curente se bazează pe șase aspecte importante:

1. Indicațiile și pattern-ul utilizării aminoglicozidelor s-a schimbat. Nu mai sunt recomandate pentru tratamentul EI cu stafilococ pe valve native, întrucât beneficiile lor clinice nu au fost demonstrate, în plus au efect nefrototoxic¹²⁸; în cazul în care sunt indicate pentru alte condiții clinice, aminoglicozidele vor fi administrate într-o singură doză pe zi pentru a reduce toxicitatea renală¹²⁹.
2. Rifampicina ar trebui utilizată numai pentru anumite tipuri de infecții- de exemplu EI pe proteze valvulare- se va adăuga după 3-5 zile de tratament antibiotic eficient în care bacteriemia a dispărut. Recomandarea se bazează pe efectul antagonist al asocierilor medicamentoase cu rifampicina asupra bacteriilor plantonice/ în curs de replicare, I30 pe sinergismul observat împotriva bacteriilor dormante din biofilme și în plus se previne apariția rezistenței la rifampicină.
3. Daptomicina și Fosfomicina au fost recomandate pentru tratamentul EI cu stafilococ iar Netilmicina pentru EI cu streptococi orali susceptibili la penicilină și streptococi digestivi. Ghidul actual le

recomandă ca tratament alternativ, întrucât nu sunt disponibile în toate țările europene. În cazul daptomicinei sunt recomandate doze mari (>10 mg/kg o dată/zi¹³²) și asocierea cu un alt antibiotic pentru a-i crește eficacitatea și a împiedica apariția rezistenței^{133,134}.

4. Acest ghid ia în considerare numai regimurile antibiotice cu eficacitate demonstrată în trialuri clinice și studii cohortă cu pacienți cu EI (sau bacteriemi în care nu au existat date suficiente pentru EI). Nu au fost luate în calcul datele din modelele experimentale de EI.
5. Încă utilizăm cutoff-urile concentrației minime inhibitorii (CMI) ale Institutului de Standarde Clinice și de Laborator (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) și nu ale Comitetului European de Testare a Susceptibilității Antimicrobiene (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pentru că cele mai multe date despre EI provin din studiile care au folosit aceste cutoff-uri.
6. Deși s-a ajuns la un consens pentru majoritatea regimurilor antibiotice, tratamentul EI cu stafilococ și tratamentul empiric al EI este încă dezbătut.

7.2 Grupul *Streptococci orali* și *Streptococcus bovis* susceptibili la penicilină

Regimurile terapeutice recomandate împotriva streptococilor susceptibili (CMI ≤ 0,125 mg/L) sunt summarize în Tabelul 16^{6,8,135,136}. Se preconizează o rată de vindecare >95%. Pentru cazurile necomplicate se poate opta pentru o terapie de scurtă durată de două săptămâni cu asocierea dintre penicilină sau ceftriaxonă cu gentamicină sau netilmicină.^{137,138} Gentamicina și netilmicina pot fi administrate o dată/zi la pacienții cu EI cu streptococi susceptibili și funcție renală normală. Tratamentul cu ceftriaxonă în monoterapie sau combinată cu gentamicina și netilmicina administrate o dată/zi, este convenabil pentru pacienții ambulatori¹³⁷⁻¹³⁹. Pacienții alergici la betalactamine și cei la care desensibilizarea nu poate fi efectuată, vor primi vancomicină. Teicoplanina a fost propusă ca o alternativă⁸, dar necesită o doză de încărcare (6 mg/kg/12 ore pentru 3 zile), urmată de o doză de 6-10 mg/kg/zi. Încărcarea cu teicoplanină este esențială deoarece medicamentul circulă legat într-o proporție foarte mare (>=98%) de proteinele plasmatică și de aceea penetrează lent în vegetații¹⁴⁰. Oricum există doar studii retrospective limitate care i-au demonstrat eficiența în EI cu streptococ¹⁴¹ și enterococ¹⁴².

7.3 Grupul Streptococci orali și Streptococcus bovis rezistenți la penicilină

Streptococii orali rezistenți la penicilină se clasifică în streptococi cu rezistență intermediară (CMI 0,25- 2 mg/L) și streptococi cu rezistență totală (CMI \geq 4 mg/L). Există însă și anumite ghiduri care consideră o rezistență totală când CMI \geq 0,5mg/L^{6,8,135}. Numărul streptococilor rezistenți la penicilină este în creștere. Mai mult de 30% din streptococii orali și streptococii de tip mitis au rezistență intermediară sau totală^{142,143}. În schimb, >99% din streptococii digestivi rămân sensibili la penicilină.

Recomandările de tratament pentru EI cu streptococi rezistenți la penicilină se bazează pe seriile retrospective. În rezultatele a patru dintre aceste serii, 47 din 60 pacienți (78%) au fost tratați cu penicilină sau ceftriaxonă, de cele mai multe ori în asociere cu aminoglicozide, și doar uneori cu clindamicina sau s-a utilizat monoterapia cu aminoglicozide¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. La cei mai mulți pacienți CMI pentru penicilină a fost \geq 1 mg/L. 50 de pacienți (83%) s-au vindecat și 10 pacienți (17%) au decedat. Decesul nu a fost cauzat de rezistența la penicilină ci de comorbiditățile asociate¹⁴⁶. Prognosticul asociat tratamentului a fost similar pentru EI pe valve native sau pe proteze valvulare. Prin urmare, regimul de tratament pentru EI cu streptococci orali susceptibili sau rezistenți la penicilină este calitativ similar (Tabelul 16). Totuși, în cazurile rezistente la penicilină, tratamentul cu aminoglicozide trebuie administrat minim 2 săptămâni, terapia de scurtă durată nu este recomandată. Există o experiență limitată cu culturile foarte rezistente (CMI \geq 4 mg/L), în aceste cazuri preferându-se vancomicina (asociată cu aminoglicozidele). Experiența cu daptomicina este foarte limitată.

7.4 Streptococcus pneumoniae, streptococci beta-hemolitici (grup A, B, C și G)

EI cauzată de *S. pneumoniae* a devenit foarte rară în era antibioticelor. Se asociază cu meningită în 30% din cazuri, ceea ce impune o atenție deosebită în cazurile rezistente la penicilină. Tratamentul tulpinilor sensibile la penicilină (CMI \leq 0,06 mg/L) este similar cu cel pentru streptococii orali (Tabelul 16), cu excepția utilizării terapiei de scurtă durată de 2 săptămâni care nu a fost testată. Similar este și tratamentul pentru streptococii cu rezistență intermediară (CMI 0,125-2 mg/L) și totală (CMI \geq 4 mg/L), dar fără meningită asociată, deși unii autori recomandă pentru tulpinile rezistente doze mari de cefalosporine (cefotaxim sau ceftriaxon) sau vancomicina. La cazurile cu meningită va fi evitată penicilina din cauza penetrabilității reduse în lichidul cefalorahidian; penicilina va fi înlocuită cu ceftriaxonă sau

cefotaxim în monoterapie sau în asociere cu vancomicina,¹⁵⁰ în funcție de susceptibilitatea la antibiotice.

El determinată de streptococii de grup A, B, C sau G-incluzând grupul *Streptococcus anginosus* (*S. contellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*), este relativ rar întâlnită. Cei din grupul A sunt uniform susceptibili la betalactamine (CMI \leq 0,12 mg/L), în timp ce alte serogrupuri pot manifesta anumite grade de rezistență. El determinată de streptococii din grupul B, asociată în trecut cu perioada peripartum, în prezent apare și la alte categorii de adulți și în special la vârstnici. Grupul de streptococi B, C și G și *S. anginosus*, produc abcese fiind necesară intervenția chirurgicală¹⁵¹. Mortalitatea pacienților cu EI pe proteze valvulare determinată de streptococi de tip B este foarte mare, de aceea se recomandă intervenția chirurgicală¹⁵². Regimul antibiotic este similar cu cel pentru streptococii orali (Tabelul 16), cu mențiunea că regimul de scurtă durată nu este recomandat. Gentamicina ar trebui administrată timp de 2 săptămâni.

7.5 Granulicatella și Abiotrophia (variante nutriționale de streptococi)

Granulicatella și Abiotrophia produc EI cu evoluție trenantă, asociată cu vegetații de mari dimensiuni (>10 mm), cu o rată mai mare de complicații și protezări valvulare (50%),^{153,154} posibil din cauza întârzierii diagnosticului și a inițierii tratamentului. Regimul terapeutic recomandat include Penicilina G, ceftriaxona sau vancomicina pentru 6 săptămâni, în combinație cu un aminoglicozid administrat cel puțin 2 săptămâni^{153,154}.

7.6 Staphylococcus aureus și stafilococi coagulazo-negativi

Staphylococcus aureus este în general responsabil de EI acute și distructive, în timp ce stafilococii coagulazo-negativi produc infecții valvulare trenante (cu excepția *S. lugdunensis*¹⁵⁵ și anumite specii de *S. capitis*)^{156,157}. Tabelul 17 sumarizează recomandările pentru tratamentul EI cu stafilococ aureu meticilino-sensibil (MSSA) și meticilino-rezistent (MRSA) și cu stafilococi coagulazo-negativi atât pe valve native cât și proteze valvulare. Asocierea unui aminoglicozid pentru tratamentul EI pe valve native nu mai este recomandată din cauza faptului că este crescută toxicitatea renală^{128,158}. Terapia de scurtă durată (2 săptămâni) și tratamentul oral au fost propuse pentru tratamentul EI cu MSSA pe valve native ale cordului drept, necomplicată (vezi de asemenea secțiunea 14.4.2), dar aceste recomandări nu pot fi aplicate în cazul EI pe cord stâng. Pentru pacienții cu EI cu MSSA alergici la penicilină, desensibilizarea poate fi încercată la pacienții stabili, întrucât vancomicina este inferioară betalactaminelor¹⁵⁹ și de

Tabel 16 Tratamentul antibiotic al EI produse de grupul Streptococci orali și Streptococcus bovis ^a								
Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata (săptămâni)	Clasa ^b	Nivel de evidență ^c	Ref ^d	Comentarii		
Tulpini penicilin-susceptibile (CMI≤0,125 mg/L) orale și streptococi digestivi								
Tratament standard: durată 4 săptămâni								
Penicilină G sau Amoxicilină ^e sau Ceftriaxonă ^f	12-18 milioane U/zi i.v. fie în 4-6 doze fie continuu 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică Doze pediatrice^g: Penicilină G 200.000 U/kg/zi i.v. în 4-6 doze Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate Ceftriaxonă 100 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică	4 4 4	I I I	B B B	6, 8, 135-139	De preferat la pacienții >65 ani sau cu disfuncție renală sau cu afectarea nervului cranian VIII (vestibulo-cochlear). Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu PVE.		
Tratament standard: durată 2 săptămâni								
Penicilină G sau Amoxicilină ^e sau Ceftriaxonă ^f în combinație cu Gentamicină ^h sau Netilmicină	12-18 milioane U/zi i.v. fie în 4-6 doze fie continuu 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică 4-5 mg/kg/zi i.v. doză unică Doze pediatrice^g: Penicilină G, Amoxicilină, Ceftriaxon -ca mai sus Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică sau în 3 doze egal divizate	2 2 2 2	I I I I	B B B B			6, 8, 127, 135-138	Recomandat numai la pacienții cu EI pe valva nativă, necomplăcată, cu funcție renală normală. Netilmicina nu este disponibilă în toate țările europene
Pacienți alergici la betalactamineⁱ								
Vancomicină ^j	30 mg/kg/zi i.v. în două doze Doze pediatrice^g: Vacomicina 40 mg/kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze egal divizate	4	I	C		Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare		
Tulpini relativ rezistente la penicilină (CMI=0,25-2 mg/L)								
Tratament standard								
Penicilină G sau Amoxicilină ^e sau Ceftriaxonă ^f în combinație cu Gentamicină ^h	24 milioane U/zi i.v. fie în 4-6 doze fie continuu 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze 2 g/zi i.v. sau i.m. doză unică 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică	4 4 4 2	I I I I	B B B B	6, 8, 135, 136	Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare.		
Pacienți alergici la betalactamineⁱ								
Vancomicină ^j plus Gentamicină ^k	30 mg/kg/zi i.v. în două doze 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică Doze pediatrice^g: ca mai sus	4 2	I I	C C				Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare

EI = endocardită infecțioasă; i.m = intramuscular; i.v = intravenos; CMI = concentrația minimă inhibitoare; PVE = endocardită pe proteze valvulare; U = unități;

^a Referință la text pentru alte specii streptococice;

^b Clasă de recomandare;

^c Nivel de evidență;

^d Referințele care susțin recomandările;

^e Sau ampicilina, aceeași doză ca amoxicilina;

^f De preferat la pacienții ambulatori;

^g Dozele pediatrice nu trebuie să depășească dozele adulților;

^h Funcția renală și concentrația serică a gentamicinei trebuie monitorizată o dată pe săptămână. Când este administrată într-o singură doză pe zi, concentrația serică a pre-dozei trebuie să fie mai mică de 1 mg/L iar cea a post-dozei (peak, la o oră după administrare) trebuie să fie între 10-12 mg/L⁴⁸;

ⁱ Desensibilizarea la penicilină poate fi încercată la pacienții stabili;

^j Concentrația serică a vancomicinei trebuie să fie între 10-15 mg/L la pre-doză, deși unii experți recomandă creșterea dozei de vancomicină la 45-60 mg /kg/zi i.v. divizată în 2 sau 3 doze pentru a atinge un nivel seric de 15-20 mg/L ca în endocarditele cu stafilococ. Doza de vancomicină nu trebuie însă să depășească 2 g/zi numai dacă nivelul seric este monitorizat și poate fi ajustat astfel încât să se obțină un peak plasmatic de 30-45 mcg/mL la o oră după administrarea medicamentului i.v.;

^k Pacienții cu tulpini rezistente la penicilină (CMI >2 mg/L) trebuie tratați similar cu cei cu endocardită cu enterococ (vezi Tabelul 18).

aceea nu ar trebui administrată. Dacă betalactaminele nu pot fi administrate, daptomicina (dacă este disponibilă) va fi antibioticul de preferat și va fi asociată cu un alt agent antistafilococic eficient, pentru a-i potența activitatea și a evita apariția rezistenței. Unii experți au recomandat asocierea unor doze mari de cotrimoxazol cu clindamicina ca o alternativă pentru pacienții cu EI cu *S. aureus*¹⁶⁰. *S. lugdunensis* este întotdeauna sensibil la meticilină și poate fi tratat cu cloxacilină¹⁵⁵.

EI cu *Stafilococ aureu* pe proteze valvulare se asociază cu un risc mare de mortalitate (> 45%)¹⁶¹ și de cele mai multe ori necesită intervenție chirurgicală precoce. Alte diferențe comparativ cu EI pe valve native includ durata totală de tratament, utilizarea aminoglicozide-

lor și adăugarea rifampicinei după 3-5 zile de tratament eficient în care bacteriemia a fost eliminată. Suportul rațional al acestei recomandări este bazat pe efectul antagonist al asocierilor medicamentoase cu rifampicina asupra bacteriilor plantonice/ în curs de replicare și sinergismul observat împotriva bacteriilor dormante din biofilme; aceste observații au fost demonstrate pe modele cu infecții necunoscute dar și clinic în infecțiile protezelor ortopedice și vasculare. Deși recomandările nu sunt foarte puternice, adăugarea rifampicinei la tratamentul EI pe proteze valvulare reprezintă practica standard, dar tratamentul poate fi asociat cu rezistență microbiană, hepatotoxicitate și interacțiuni medicamentoase¹⁶⁴.

Table 17. Tratamentul antibiotic al EI produse de Staphylococcus spp.

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata (săptămâni)	Clasa ⁱ	Nivel de evidență ⁱ	Ref ^k	Comentarii
Valve native						
Stafilococi meticulo-sensibili						
(Flu)cloxacilin sau Oxacilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze Doze pediatrice: 200-300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate	4-6	I	B	6,8, 128, 135, 136, 158	Asocierea gentamicinei nu este recomandată întrucât beneficiile clinice nu au fost demonstrate și crește nefrotoxicitatea.
Terapie alternativă* Cotrimoxazol ^a plus Clindamicină	Sulfametozaxol 4800 mg/zi și Trimetoprim 960 mg/zi (i.v. în 4-6 doze) 1800 mg/zi i.v. în 3 doze Doze pediatrice: Sulfametozaxol 60 mg/kg/zi și Trimetoprim 12mg/kg/zi (i.v. în 2 doze) Clindamicină 40 mg/kg/zi (i.v. în 3 doze)	I i.v + 5 oral	IIb	C		*Pentru <i>S. aureus</i>
		I	IIb	C		
Pacienți alergici la penicilină h sau stafilococi meticulo-rezistenți						
Vancomicină ^{b**}	30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze Doze pediatrice: 40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate	4-6	I	B	6,8, 135, 136	Cefalosporinele (cefazolin 6g/zi sau cefotaxim 6g/zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI meticulo-sensibili care sunt alergici la penicilină dar cu reacții non-anafilactice.
Terapie alternativă** Daptomicină ^{c,d}	10 mg/kg/zi i.v. doză unică Doze pediatrice: 10 mg/kg/zi i.v. doză unică	4-6	IIa	C		Daptomicina este superioară vancomicinei pentru bacteriemia cu MSSA și MRSA cu CMI pentru vancomicină > 1 mg /L
Terapie alternativă* Cotrimoxazol ^a plus Clindamicină	Sulfametozaxol 4800 mg/zi și Trimetoprim 960 mg/zi (i.v. în 4-6 doze) ### 1800 mg/zi i.v. în 3 doze	I i.v + 5 oral	IIb	C		*Pentru <i>S. aureus</i>
		I	IIb	C		
Valve protetice						
Stafilococi meticulo-sensibili						

(Flu)cloxacilin sau Oxacilină plus Rifampicină și Gentamicină ^f	12g/zi i.v. în 4-6 doze 900-1200 mg/zi i.v. sau oral, în 2 sau 3 doz 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m în 1 sau 2 doze Doze pediatrice^g: Oxacilină și (Flu)cloxacilin ca mai sus Rifampicina 20 mg/kg/zi i.v. sau oral în 3 doze egal divizate	>=6	I	B	6,8, 135, 136	Rifampicina se va administra la 3-5 zile după vancomicină; gentamicina a fost sugerată de anumiți experți. Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi pentru a reduce nefrotoxicitatea.
		>=6	I	B		
Pacienți alergici la penicilină h sau stafilococi meticilino-rezistenți						
Vancomicină ^b plus Rifampicină ^e și Gentamicină ^f	30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze 900-1200 mg/zi i.v. sau oral, în 2-3 doze 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m în 1-2 doze Doze pediatrice^g: ca mai sus	>=6	I	B	6,8, 135, 136	Cefalosporinele (cefazolin 6g/zi sau cefotaxim 6g/zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI meticilino-sensibili care sunt alergici la penicilină dar cu reacții non-anaflactice. Rifampicina se va administra la 3-5 zile după vancomicină; gentamicina a fost sugerată de anumiți experți. Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi pentru a reduce nefrotoxicitatea.
		>=6	I	B		
<p>C_{min} = concentrația minimă; CMI = concentrația minimă inhibitorie; MRSA = stafilococ meticilino-rezistent; MSSA = stafilococ meticilino-sensibil; ^a Funcția renală și concentrația serică de contrimoxazol trebuie monitorizată o dată pe săptămână (de două ori/ pe săptămână la pacienții cu disfuncție renală); ^b Nivelul seric de vancomicină (C_{min}) trebuie să fie >= 20 mg/L. În cazul infecțiilor cu MRSA raportul AUC/MIC pentru vancomicină trebuie să fie >400. (AUC: area under the curve). ^c Monitorizarea nivelului plasmatic al CPK cel puțin o dată pe săptămână. Anumiți experți recomandă adăugarea de cloxacilină (2 g/4h i.v.) sau fosfomicină (2 g/6h i.v.) la daptomicină cu scopul de a-i crește activitatea și a evita apariția rezistenței. ^d Daptomicina și fosfomicina nu sunt disponibile în anumite țări europene. ^e Se presupune că Rifampicina joacă un rol special în infecțiile protezelor întrucât determină eradicarea bacteriilor atașate materialului străin.¹⁵⁷ Nu se recomandă utilizarea de rutină a rifampicinei pentru a evita dezvoltarea rezistenței. Rifampicina crește metabolismul hepatic al warfarinei și a altor medicamente. ^f Funcția renală și nivelul seric al gentamicinei trebuie monitorizate o dată/săptămână (de două ori/săptămână dacă există disfuncție renală). ^g Dozele pediatrice nu trebuie să depășească dozele adulților. ^h Desensibilizarea la penicilină poate fi încercată la pacienții stabili. ⁱ Clasă de recomandare. ^j Nivel de evidență. ^k Referințele care susțin recomandările. ** Niciun beneficiu clinic dacă se adaugă rifampicină sau gentamicină.</p>						

7.7 Stafilococi meticilino-rezistenți și vancomicino-rezistenți

Stafilococul aureu meticilino-rezistent (MRSA) produce o proteină de legare a penicilinei- proteina 2a (PBP 2a) cu afinitate slabă pentru betalactamine, ceea ce îi conferă rezistență la majoritatea betalactaminelor. MRSA sunt de obicei rezistenți la multiple antibiotice, doar vancomicina și daptomicina putând fi utilizate pentru tratarea infecțiilor severe. Cu toate acestea, *S. aureu* cu rezistență intermediară la vancomicină (CMI 4-8 mg/L) și dar și cei cu CMI <= 2 mg/L care se dezvoltă la concentrații crescute, sunt responsabili de eșecul tratamentului^{165,166}. În ultimii ani au fost izolate anumite tulpini de *S. aureu* cu rezistență foarte înaltă la vancomicină ceea ce impune implementarea unor noi regimuri de tratament. O metanaliză a unor studii publicate între 1996 și 2011, despre pacienții cu bacteriemie cu MRSA dar cu tulpini susceptibile la vancomicină

(CMI <= 2 mg/L)¹⁶⁷, a demonstrat că și o CMI pentru vancomicină >=1,5 mg/L se asociază cu o mortalitate crescută. Daptomicina este un lipopeptid antibiotic aprobat pentru bacteriemia și EI pe cord drept cu *S. aureu*¹⁶⁸. Studiile cohortă care au inclus pacienți cu EI cu *S. aureu* și stafilococi coagulazo-negativi^{132,168-170} au demonstrat că daptomicina este cel puțin la fel de eficientă ca și vancomicina, iar în două studii cohortă cu bacteriemie cu MRSA și cu CMI pentru vancomicină >=1 mg/L^{171,172}, daptomicina a fost asociată cu rezultate mai bune comparativ cu vancomicina, inclusiv în ceea ce privește supraviețuirea. Daptomicina trebuie să fie administrată în doze apropiate și asociată cu alte antibiotice pentru a evita apariția rezistenței^{168,173}. Astfel, daptomicina se administrează în doze mari (>=10 mg/kg) iar cei mai mulți experți recomandă să fie asociată cu betalactamine¹³³ sau cu fosfomicină¹³⁴ (betalactaminele și probabil fosfomicina cresc legarea membranelor

a daptomicinei prin scăderea suprafeței încărcate pozitiv) pentru EI pe valve native și cu gentamicina și rifampicina pentru EI pe valve prostetice^{168,173,174}.

Alte alternative terapeutice includ fosfomicina plus imipenem¹⁷⁵, betalactamine de generație nouă cu afinitate bună a PBP2a cum ar fi ceftarolina¹⁷⁶, quinupristin-dalfopristin cu sau fără betalactamine^{177,178}, betalactamine plus oxazolidinone (linozolid)¹⁷⁹, betalactamine plus vancomicină¹⁸⁰ și doze mari de trimetoprim/sulfametoxazol și clindamicina¹⁶⁰. Aceste cazuri necesită colaborare cu medicul specialist de Boli Infecțioase.

7.8 *Enterococcus spp.*

EI enterococică este cauzată în principal de *Enterococcus faecalis* (90% din cazuri) și, mai rar, de *Enterococcus faecium* (5% din cazuri) sau alte specii. Există două probleme majore. În primul rând, enterococii sunt foarte rezistenți la antibioticele bactericide și eradicarea infecției presupune administrarea prelungită (până la 6 săptămâni) de combinații care includ fie două antibiotice care inhibă sinteza peretele celular bacterian (ampicilină plus ceftriaxonă care acționează sinergic prin inhibarea complementară a PBP) fie un inhibitor al sintezei peretelui celular plus un aminoglicozid (Tabel 18). În al doilea rând, pot fi rezistenți la droguri multiple, incluzând aminoglicozidele (rezistența la doze mari de aminoglicozide- HLAR), betalactaminele (via modificări PBP5 sau uneori betalactamaze) și vancomicina¹⁸².

Tulpinile susceptibile complet la penicilină (CMI ≤ 8 mg/L) sunt tratate cu penicilină G sau ampicilină (sau amoxicilină) în combinație cu gentamicină. Este de preferat ampicilina (sau amoxicilina) deoarece concentrațiile minim inhibitorii (CMI) sunt de 2-4 ori mai mici. La tulpinile *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium* se întâlnește frecvent rezistența la gentamicina¹⁸². O CMI la aminoglicozide >500 mg/L (HLAR) se asociază cu pierderea sinergismului bactericid cu inhibitorii sintezei peretelui celular și de aceea aminoglicozidul nu trebuie utilizat. Pentru aceste cazuri streptomycină rămâne o alternativă.

În ultimii ani s-au înregistrat două progrese importante. În primul rând, prin mai multe studii tip cohortă s-a demonstrat că în EI cu *E. Faecalis* non-HLAR asocierea ampicilină plus ceftriaxonă este la fel de eficientă ca și ampicilină plus gentamicină, cu un nivel de siguranță mai bun și fără a determina nefrotoxicitate¹⁸³⁻¹⁸⁵. De asemenea, această combinație e de elecție pentru tratamentul EI cu HLAR *E. Faecalis*. În al doilea rând, gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi și durata tratamentului EI cu non-HLAR *E. Faeca-*

lis poate fi redusă de la 4-6 săptămâni la 2 săptămâni, reducându-se riscul de nefrotoxicitate^{129,186,187}.

Rezistența la betalactamine și vancomicină este observată în special la *E. Faecium*. Dubla rezistența este rară, de aceea betalactaminele pot fi utilizate în cazul tulpinilor rezistente la vancomicină și vice versa. Au fost publicate rezultate cu privire la tratamentul cu quinupristin-dalfopristin (nu sunt active pe *E. faecalis*), linezolid, daptomicină (combinată cu ampicilina, ertapenem sau ceftarolină) și tigeciclină. Pentru aceste cazuri este necesară colaborarea cu medicul specialist de Boli Infecțioase.

7.9 Bacteriile Gram negative

7.9.1 Speciile HACEK

Bacili Gram negativi din grupul HACEK sunt organisme pretențioase, de aceea în laborator pot fi necesari investigatori speciali (vezi și secțiunea 5). Din cauza faptului că au o creștere lentă, CMI standard pot fi greu de interpretat. Anumiți bacili produc betalactamaze; altfel, ampicilina nu mai este prima linie de tratament. Sunt susceptibili la ceftriaxonă sau alte cefalosporine de generația a treia și chinolone. Tratamentul standard este reprezentat de ceftriaxonă 2 g/zi timp de 4 săptămâni în EI pe valve native și 6 săptămâni în EI pe proteze valvulare. În cazul în care bacili nu produc betalactamaze, se poate administra ampicilină (12 g/zi i.v. în 4-6 doze) plus gentamicină (3 mg /kg/zi în 2-3 doze) timp de 4-6 săptămâni. Ciprofloxacina (400 mg/8-12 h i.v. sau 750 mg/12 h oral) este o alternativă mai puțin validată^{188,189}.

7.9.2 Speciile non-HACEK

Colaborarea Internațională de Endocardită (ICE) a raportat 49 de cazuri din 2761 (1,8%) cu EI determinată de bacili Gram-negativi non-HACEK¹⁹⁰. Se recomandă intervenție chirurgicală precoce și terapie de termen lung (cel puțin 6 săptămâni) cu asocieri de antibiotice bactericide- betalactamine și aminoglicozide, uneori în combinație cu chinolone sau cotrimoxazol. Poate fi necesară monitorizarea concentrației serice a antibioticelor. Aceste cazuri de EI sunt rare și este necesară colaborarea cu medicul specialist de Boli Infecțioase din cadrul „Endocarditis team”.

7.10 Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative

Principalele cauze ale EI cu hemoculturi negative sunt sumatizate în secțiunea 5.4.2^{191,192}. Opțiunile de tratament sunt redată în Tabelul 19^{192,193}. Se recomandă colaborarea cu medicul specialist de Boli Infecțioase din cadrul „Endocarditis team”.

Tabelul 18. Tratamentul antibiotic al EI produse de <i>Enterococcus</i> spp.						
Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata (săptămâni)	Clasa	Nivel de evidență	Ref	Comentarii
Tulpini cu sensibilitate la beta-lactamine și gentamicină (pentru tulpinile rezistente vezi a,b,c)						
Amoxicilină* plus Gentamicină ^d	200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze	4-6	I	B	6,8, 129, 135, 136, 186	Terapia de 6 săptămâni este recomandată pacienților simptomatici de mai mult de 3 luni sau cu PVE.
	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică Doze pediatrice^e: Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze egal divizate	2-6 ^{**}	I	B		
Ampicilină plus Ceftriaxonă	200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze	6	I	B	183, 185	Această combinație este eficientă împotriva tulpinilor de <i>E. faecalis</i> cu sau fără HLLAR; este tratamentul de elecție pentru pacienții cu EI cu <i>E. faecalis</i> HLLAR. Asocierea nu este activă asupra <i>E. faecium</i>
	4 g/zi i.v. sau i.m. în două doze Doze pediatrice^e: Ampicilină- ca mai sus Ceftiaxona 100 mg/kg/12 h i.v. sau i.m.	6	I	B		
Vancomicină ^f plus Gentamicină ^d	30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze	6	I	C		
	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică Doze pediatrice^e: Vancomicina 40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate Gentamicina- ca mai sus	6	I	C		

HLAR: rezistență foarte înaltă la aminoglicozide; EI: endocardită infecțioasă; CIM: concentrația minimă inhibitorie; PBP: proteina de legare a penicilinei; PVE: endocardită pe proteze valvulare.
^a Rezistență foarte înaltă la gentamicină (CMI >500 mg/L); dacă tulpina este sensibilă la streptomycină, înlocuiește gentamicina cu streptomycină 15 mg/kg/zi în două doze egal divizate.
^b Rezistență la betalactamine: (i) dacă este cauzată de producerea de penicililază, înlocuiește ampicilina cu ampicilină-sulbactam sau amoxicilina cu amoxicilină-clavulanat; (ii) dacă este cauzată de alterarea PBP5, utilizează regimurile bazate pe vancomicină.
^c Multirezistența la aminoglicozide, betalactamine și vancomicină: alternativele sugerate sunt (i) daptomicina 10 mg/kg/zi plus ampicilină 200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze; (ii) linozolid 2 X 600 mg/zi i.v. sau oral pentru mai mult de 8 săptămâni (IIaC) (monitorizează toxicitatea hematologică); (iii) quinupristin-dalfopristin 3 X 7,5 mg/kg/zi pentru mai mult de 8 săptămâni. Quinupristin-dalfopristin nu este activă pe *E. faecalis*; (IV) pentru alte combinații (daptomicina plus ertapenem sau ceftarolină) consultă medicul specialist de boli infecțioase.
^d Monitorizează concentrația serică a aminoglicozidelor așa cum s-a menționat în Tabelul 16
^e Dozele pediatrice nu trebuie să depășească dozele adulților
^f Monitorizează concentrația serică a vancomicinei așa cum s-a menționat în Tabelul 16
^g Clasa de recomandare
^h Nivelul de evidență
ⁱ Referințele care susțin recomandările
* Sau ampicilină, aceeași doză ca amoxicilină
** Anumiți experți recomandă utilizarea gentamicinei doar 2 săptămâni (IIa B)

7.11 Fungi

Fungii sunt frecvent implicați în EI pe proteze valvulare și în EI la consumatorii de droguri i.v. și la pacienții imunodeprimați¹⁹⁸. Predomină *Candida* și *Aspergillus spp.*, cel din urmă fung determinând EI cu hemoculturi negative^{199,200}. Mortalitatea este foarte mare (>50%) iar tratamentul constă în administrarea de antifungice și intervenție chirurgicală^{135,198-200}. Terapia antifungică pentru EI cu *Candida* include amfotericina B lipozomală (sau alte formule lipidice) cu sau fără flucitozină sau o echinocandină în doze mari. Pentru EI cu *Aspergillus*, voriconazolul este medicamentul de elecție iar anumiți experți recomandă asocierea de amfotericina B sau o echinocandină^{135,198,200,201}. Se recomandă tratament supresiv pe termen lung cu azoli orali (fluconazol pentru *Candida* și voriconazol pentru *Aspergillus*), uneori pentru toată viața^{135,198,201}. Se recomandă colaborarea cu

medicul specialist de Boli Infecțioase din cadrul „Endocarditis team”.

7.12 Tratamentul empiric

Tratamentul pentru EI trebuie inițiat prompt. Trebuie recoltate trei seturi de hemoculturi la un interval de 30 minute înainte de începerea tratamentului.²⁰² Alegerea tratamentului empiric inițial depinde de următoarele lucruri:

1. Dacă pacientul a mai primit tratament antibiotic anterior.
2. Dacă infecția afectează valve native sau proteze valvulare (și dacă da, când a fost efectuată protezarea valvulară- EI precoce vs tardivă).
3. Locul infectării (EI comunitare, nozocomiale, non-nozocomiale) și cunoașterea epidemiologiei locale în special pentru rezistența la antibiotice și

Tabelul 19. Tratatamentul antibiotic al EI cu hemoculturi negative (adaptat după Brouqui și col. ¹⁹³)		
Agent patogen	Terapia propusă ^a	Rezultatul tratamentului
<i>Brucella spp.</i>	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus cotrimoxazol (960 mg/12 h) plus rifampină (300-600/24 h) pentru ≥3-6 luni, oral	Succesul tratamentului se definește ca un titru de anticorpi <1:60. Unii autori recomandă adăugarea gentamicinei în primele 3 săptămâni.
<i>C. burnetii</i> (agentul febrei Q)	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus hidroxichloroquină (200-600 mg/24 h) ^c , oral (>18 săptămâni de tratament)	Succesul tratamentului se definește ca un titru de anticorpi IgG anti faza I <1:200 și titrul IgA și IgM <1:50
<i>Bartonella spp.</i> ^d	Doxiciclină 100 mg/12 h oral pentru 4 săptămâni plus gentamicină (3 mg/24 h) i.v. pentru 2 săptămâni.	Succesul tratamentului este așteptat la ≥90% din cazuri.
<i>Legionella spp.</i>	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or oral pentru ≥6 săptămâni sau claritromicină (500 mg/12 h) i.v. pentru 2 săptămâni, apoi oral pentru 4 săptămâni plus rifampină (300-1200 mg/24 h)	Tratatamentul optim nu este cunoscut.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or oral pentru ≥6 luni ^e	Tratatamentul optim nu este cunoscut
<i>T. whipplei</i> (agentul bolii Whipple) ^f	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus hidroxichloroquină (200-600 mg/24 h) ^c oral pentru ≥18 luni	Tratatamentul pe termen lung, durata optimă nu sunt cunoscute.

ID: Boli infecțioase; EI: endocardită infecțioasă; Ig: imunoglobuline; i.v.: intravenos; U: unități
^a Nu există multe serii de pacienți, de aceea durata optimă a tratamentului nu este cunoscută. Durata prezentată este bazată de informațiile obținute din publicarea unor cazuri clinice. Se recomandă colaborarea cu un medic specialist de Boli Infecțioase.
^b Adăugarea streptomycinei (15 mg/kg/zi în două doze) în prima săptămână de tratament este opțională.
^c Asocierea doxiciclină plus hidroxichloroquină (cu monitorizarea nivelului seric de hidroxichloroquină) este superioară monoterapiei cu doxiciclină¹⁹⁴
^d Au fost raportate mai multe regimuri terapeutice ce au inclus aminopenicilinele (ampicilina sau amoxicilina, 12 g/zi i.v.) sau cefalosporine (ceftriaxonă 2 g/zi i.v.) combinate cu aminoglicozide (gentamicina sau netilmicină)¹⁹⁵. Dozele sunt similare celor din tratamentul EI cu streptococ și enterococ (tabele 16 și 18)^{196,197}.
^e Florochinolonele de generație nouă (levofloxacin, moxifloxacin) sunt mai potente ca ciprofloxacina împotriva agenților patogeni intracelulari (*Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*).
^f Tratatamentul EI cu *T. Whipplei* rămâne în mare parte empiric. În cazul în care este afectat sistemul nervos, se va adăuga la doxiciclină - sulfadiazina 1,5g/ 6h oral. Un tratament alternativ este reprezentat de ceftriaxon (2 g/zi i.v.) pentru 2-4 săptămâni sau penicilina G (2 MIL U/ 4 ore) și streptomycina (1g/zi i.v.) pentru 2-4 săptămâni, urmate de cotrimoxazol (800 mg/12 ore) oral. Trimetoprim nu este activ împotriva *T. Whipplei*. Succese terapeutice au fost raportate cu tratament de lungă durată (mai mult de 1 an).

pentru existența unor patogeni specifici cu culturi negative.

4. În tratamentul empiric al bacteriemiei/endocarditei cu MSSA, administrarea de cloxacilină/cefazolină se asociază cu o mortalitate mai mică comparativ cu cea a altor betalactamine inclusiv amoxicilină/acid clavulanic sau ampicilină/sulbactam²⁰³ și vancomicină¹⁵⁹.

Regimurile de tratament sugerate pentru tratamentul empiric al EI sunt sumarizate în Tabelul 20. În cazul unei EI pe valve native sau EI tardivă pe proteze valvulare, antibioticele trebuie să fie eficiente împotriva stafilococului, streptococului și enterococului iar pentru EI precoce pe proteze valvulare- MRSA, enterococi și bacili Gram-negativi non-HACEK. După ce agentul patogen va fi identificat (de obicei în primele 48 ore), tratamentul va fi ajustat în funcție de antibiogramă.

7.13 Terapia antibiotică parenterală ambulatorie pentru endocardita infecțioasă

Terapia antibiotică parenterală ambulatorie (TAPA) este utilizată pentru consolidarea tratamentului antimicrobian după stabilizarea complicațiilor infecțioase (abcese perivalvulare, insuficiență cardiacă acută, embolii septice, accidente vasculare)²⁰⁴⁻²⁰⁷. Cuprinde două faze: (i) o primă fază critică (primele 2 săptămâni de tratament) în care TAPA are o indicație restricționată; și (ii) faza de continuare (după primele 2 săptămâni

de tratament) în care TAPA este fezabilă. Tabelul 21 sumarizează principalele elemente ce trebuie luate în calcul când se ia în considerare utilizarea TAPA pentru tratamentul EI.

8. COMPLICAȚIILE PRINCIPALE ALE ENDOCARDITEI INFECȚIOASE VALVULARE A CORDULUI STÂNG ȘI MANAGEMENTUL ACESTUIA

Tratatamentul chirurgical este necesar în aproximativ jumătate dintre pacienții cu EI din cauza complicațiilor severe⁵⁴. Motivele de considerare a intervenției chirurgicale timpurii în faza activă (ex. în timp ce pacientul mai primește terapie antibiotică) sunt pentru a evita HF progresivă și daunele structurale ireversibile cauzate de infecția severă și de a preveni embolia sistemică^{6,54,115,208-210}. Pe de altă parte, terapia chirurgicală în timpul fazei active al bolii este asociată cu risc semnificativ. Chirurgia este justificată pacienților cu caracteristici de risc înalt care sunt puțin probabil să se trateze doar prin tratament antibiotic și care nu au comorbidații sau complicații care nu necesită o recuperare îndelungată. Vârsta per se nu este o contraindicație de chirurgie²¹¹.

Consultația cu chirurgul cardiovascular este recomandată pentru a stabili cea mai bună abordare terapeutică. Identificarea pacienților care necesită in-

Tabelul 20. Regimuri antibiotice propuse pentru tratamentul inițial empiric al EI la pacienții sever afectați (înaintea identificării agentului patogen)^a				
Antibiotic	Doza și calea de administrare	Clasa^b	Nivel de evidență^c	Comentarii
El comunitare pe valve native sau EI tardive pe valve protetice (>=12 luni postoperator)				
Ampicilină plus (Flu)cloxacilin sau Oxacilină plus Gentamicină ^d	12 g/zi i.v. în 4-6 doze 12 g/zi i.v. în 4-6 doze 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m doză unică	IIa	C	Pacienții cu EI cu hemoculturi negative trebuie tratați în colaborare de medicul specialist de Boli Infecțioase.
Vancomicină ^d plus Gentamicină ^d	30-60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m doză unică	IIb	C	Pentru pacienții alergici la penicilină.
El nosocomiale sau non-nosocomiale sau EI precoce pe valve protetice (<12 luni postoperator)				
Vancomicină ^d plus Gentamicină ^d plus Rifampicină	30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m doză unică 900-1200 mg/zi i.v. sau oral, în 2-3 doze	IIb	C	Rifampicina este recomandată doar pentru tratamentul EI pe proteze valvulare și ar trebui administrată la 3-5 zile după începerea vancomicinei; gentamicina a fost sugerată de anumiți experți. Pentru EI pe valve native asociată organizațiilor de sănătate, dacă există o prevalență >5% a infecției cu MRSA, unii autori recomandă asocierea cloxacilină cu vancomicină până la identificarea <i>S. aureu</i> .
<small>i.m: intramuscular; i.v: intravenos ^a Dacă hemoculturile inițiale sunt negative și nu se înregistrează un răspuns clinic favorabil sub tratament, atunci se vor aplica recomandările pentru tratamentul EI cu hemoculturi negative (secțiunea 7.10); poate fi necesară intervenția chirurgicală pentru diagnosticul molecular și tratament; trebuie luat în considerare tratamentul antibiotic cu spectru larg împotriva patogenilor cu culturi negative (doxiciclină, chinolone). ^b Clasă de recomandare ^c Nivel de evidență ^d Monitorizarea administrării gentamicinei și vancomicinei așa cum este descris în Tabelul 16 și 17.</small>				

tervenție chirurgicală timpurie este în mod frecvent dificilă și este un obiectiv principal al 'echipei cardiace'. Fiecare caz trebuie individualizat și toți factorii asociați cu un risc înalt trebuie identificați la momentul diagnosticului. Frecvent necesitatea intervenției chirurgicale este indicată de o combinație de caracteristici cu risc înalt²¹¹.

În unele cazuri, intervenția chirurgicală necesită a fi efectuată în caz de extremă urgență (în 24h) sau în caz de urgență (în câteva zile, <7 zile), indiferent de durata terapiei antibiotice. În alte cazuri intervenția chirurgicală poate fi amânată pentru a putea permite adminis-

trarea tratamentului antibiotic și o urmărire clinică și ecocardiografică înainte de a fi efectuată o intervenție chirurgicală elective^{63,115}. Cele trei indicații principale ale EI sunt HF, infecția necontrolată și prevenirea evenimentelor embolice²¹²⁻²¹⁶ (Tabelul 22).

8.1 Insuficiența cardiacă

8.1.1 Insuficiența cardiacă în endocardita infecțioasă

HF este cea mai frecventă complicație infecțioasă a EI și reprezintă cea mai comună indicație de chirurgie în EI⁵⁴. HF este prezentă în 42-60% din cazurile de NVE

Tabelul 21. Criteriile care stabilesc fezabilitatea terapiei antibiotice parenterale ambulatorie pentru EI	
Faza tratamentului	Recomandări
Faza critică (săptămâna 0-2)	<ul style="list-style-type: none"> • În această fază apar complicațiile • De preferat administrarea terapiei în spital • Consideră TAPA dacă EI este cauzată de streptococi orali sau <i>Streptococcus bovis</i>^a, sunt afectate valve native^b, pacientul este stabil, nu există complicații
Faza de continuare (după săptămâna 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Consideră TAPA dacă pacientul este stabil • Nu se va efectua TAPA în caz de insuficiență cardiacă, elemente ecocardiografice suspecte, semne neurologice, disfuncție renală
Esențial pentru TAPA	<ul style="list-style-type: none"> • Educarea pacientului și personalului medical • Evaluarea regulată a pacientului după externare: asistenta medicală o dată/zi, medicul curant o dată sau de două ori/săptămână^d • Se preferă stabilirea programului de administrare a tratamentului ambulator de către medic.
<small>El: endocardită infecțioasă; TAPA: terapie antibiotică parenterală ambulatorie. ^a Când sunt implicați alți agenți patogeni, se va consulta medicul specialist de Boli Infecțioase ^b Pentru pacienții cu EI tardiv pe proteze valvulare se va consulta medicul specialist de Boli Infecțioase ^c Preferabil din Endocarditis Team ^d Dacă este necesar, medicul generalist poate consulta pacientul o dată/săptămână.</small>	

și este mai des prezentă atunci când EI afectează valva aortică față de cea mitrală^{111,208,212}. HF este în principal cauzată de insufiența aortică nouă sau de înrăutățirea acesteia sau de regurgitare mitrală, deși fistulele intracardiace²¹³ și, mai rar, obstrucțiile valvulare pot să conducă la HF.

Regurgităriile valvulare native în EI pot să apară în urma rupturii de cordaje mitrale, rupturii de foițe valvulare, perforarea foițelor sau interferența masei vegetative cu închiderea foițelor. O situație particulară este infecția foiței mitrale anterioare secundară unui jet infectant regurgitant de la o EI primară aortică²¹⁴. Aneurismul rezultat de pe partea atrială a foiței mitrale poate să conducă mai târziu la perforarea mitrală²¹⁵.

Prezentarea clinică a HF poate să includă dispneea, edemul pulmonar sau șocul cardiogen^{111,120}. Printre pacienții din ICE Prospective Cohort Study cu HF și EI 66% au fost în clasa New York Heart Association III sau IV²¹⁶. În plus față de constatările clinice, ecografia transtoracică este de o importanță crucială pentru evaluarea inițială și pentru urmărirea⁶⁴. Perforația valvulară, secundară leziunilor mitrale și aneurismele sunt cel mai bine evaluate prin ecografia transesofagiană^{64,65,214}. Ecocardiografia este folosită și pentru evaluarea consecințelor hemodinamice ale disfuncției valvulare,

măsurării presiunii arteriale pulmonare, detecției efuziei pericardice și detremării și monitorizării funcției sistolice ventriculare stângi și a presiunilor de umplere cardiace stângi și drepte⁶⁴. Peptidul natriuretic tip-B are un potențial de uz în diagnosticul și monitorizarea HF în EI²¹⁷. Atât nivelele ridicate ale tropininei cardiace cat și ale peptidului natriuretic tip-B sunt asociate cu un prognostic sever^{218,219}. HF severă sau moderată este cel mai important predictor de mortalitate intra-spitalicească la 6-luni și la 1-an^{52,109,111,117,208}.

8.1.2 Indicațiile și momentul optim de intervenție chirurgicală a insuficienței cardiace în endocardita infecțioasă (Tabel 22)

Identificarea candidaților de intervenție chirurgicală și momentul optim al acesteia, ar trebui efectuată în cadrul 'echipei endocarditei'¹¹⁸. Prezența HF indică intervenția chirurgicală la majoritatea pacienților cu EI și este principala indicație de intervenție chirurgicală de urgență^{115,124}. Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu HF cauzată de regurgitarea aortică severă sau regurgitarea mitrală, fistulele intracardiace sau obstrucțiile valvulare cauzate de vegetații. Intervenția chirurgicală este de asemenea recomandată pacienților cu regurgitare aortică severă sau regurgitare mitrală fără HF clinică dar cu semne ecocardiografice

Indicațiile și momentul operator optim în endocardita infecțioasă pe valvele cordului stâng (endocardita pe valve native/proteze)			
Tabel 22 Indicațiile și momentul operator optim în endocardita infecțioasă pe valvele cordului stâng (endocardita pe valve native/proteze)			
Indicațiile de intervenție chirurgicală	Momentul intervenției	Clasa de indicație	Nivel de evidență
I. Insuficiența cardiacă			
El aortică/mitrală cu regurgitare acută severă, obstrucție sau fistulă ce determină edem pulmonar cardiogen refractar sau șoc cardiogen	Urgent	I	B
El aortică/mitrală cu regurgitare severă sau obstrucție ce determină IC persistentă/semne ecografice de alterare a toleranței hemodinamice	Prioritară	I	B
II. Infecția necontrolată			
Infecție locală necontrolată (abcese, pseudoanevrisme, fistule, vegetații în creștere)	Prioritară	I	B
Infecție cu fungi/organisme multirezistente	Prioritară /Electiv	I	C
Hemoculturi pozitive persistente în ciuda tratamentului antibiotic optim și a controlului adecvat al metastazelor septice	Prioritară	Ila	B
El pe proteză determinată de stafilococi sau bacterii gram negative non-HACEK	Prioritară /Electiv	Ila	C
III. Prevenirea emboliei			
El aortică/mitrală cu vegetații persistente >10 mm după unul sau mai multe evenimente embolice în pofida tratamentului antibiotic adecvat	Prioritară	I	B
El aortică/mitrală pe valve native cu vegetații >10 mm, asociate cu stenoză valvulară severă sau regurgitare și risc operator redus	Prioritară	Ila	B
El aortică/mitrală cu vegetații izolate foarte mari (>30 mm)	Prioritară	Ila	B
El aortică/mitrală cu vegetații izolate mari (>15 mm), fără alte indicații de chirurgie cardiacă	Prioritară	Ilb	C
<small>HACEK = Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenza, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, and K. denitrificans; IC = insuficiență cardiacă, EI = endocardită infecțioasă. ^a Chirurgie în urgență = efectuată în primele 24 de ore; Chirurgie prioritară = efectuată în câteva zile; Chirurgie electivă = efectuată după cel puțin una sau două săptămâni de tratament antibiotic. ^b Clasă de recomandare ^c Nivel de evidență ^d Referințe care suportă recomandare ^e Chirurgia este recomandată dacă plastia valvulară este fezabilă</small>			

de presiuni tele-diastolice crescute (ex. închidere prematură a valvei mitrale), presiuni atriale crescute sau hipertensiune pulmonară moderată până la severă. Aceste reguli se aplică atât în NVE cât și PVE^{37,220,211}.

Intervenția chirurgicală trebuie efectuată într-un timp de extremă urgență, indiferent de statusul infecției, când pacienții sunt în edem pulmonar sau șoc cardiogen persistent în ciuda terapiei medicale⁶³. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată într-un timp de urgență atunci când HF este mai puțin severă. Intervenția chirurgicală de urgență trebuie de asemenea efectuată pacienților cu regurgitare mitrală și aortică severă cu vegetații mari, chiar și fără HF⁹.

Pacienților cu regurgitare severe valvulare tolerate (clasa NYHA I sau II) și fără alte motive de intervenție chirurgicală, managementul medical cu antibiotic sub observație strictă clinică și ecocardiografică este o opțiune bună, deși intervenția chirurgicală timpurie este o opțiune la pacienții selecționați cu risc scăzut de intervenție chirurgicală. Intervenția chirurgicală electivă trebuie considerată în funcție de toleranța leziunii valvulare și conform cu recomandările ghidurilor ESC de management al bolii cardiace valvulare⁵⁵.

Sumarizând HF este cea mai frecventă și printre cele mai severe complicații ale EI. Doar dacă nu există comorbidități severe, prezența HF este o indicație de intervenție chirurgicală timpurie în NVE și PVE, chiar și pacienților cu șoc cardiogen.

8.2 Infecția necontrolată

Infecția necontrolată este una din cele mai de temut complicații ale EI și a doua cea mai frecventă indicație de intervenție chirurgicală⁵⁴. Infecția necontrolată este considerată a fi prezentă atunci când este infecție persistentă și când sunt semne de infecție locală necontrolată. Infecția datorată unor organisme foarte virulente sau rezistente conduce foarte des la infecție necontrolată.

8.2.1 Infecția persistentă

Definiția infecției persistente este arbitrară și constă din febră și culturi persistente pozitive la 7-10 zile de tratament antibiotic. Febra persistentă este o problemă frecventă observată în timpul tratamentului EI. Uzual, temperatura se normalizează în 7-10 zile sub terapie antibiotică. Febra persistentă poate fi relacionată cu numeroși factori, care includ terapia antibiotică inadecvată, organismele rezistente, liniile infectate, infecția locală necontrolată, complicații embolice sau infecții extracardiace și reacții adverse la antibiotice³. Managementul febrei persistente include înlocuirea li-

niilor venoase, repetarea măsurătorilor de laborator, culturile sangvine, ecocardiografia, și căutarea unei infecții focale cardiace sau extracardiace.

8.2.2 Extensia perivalvulară în endocardita infecțioasă

Extensia perivalvulară a EI este cea mai frecventă cauză de infecție necontrolată și este asociată cu un prognostic nefavorabil și cu o probabilitate crescută de intervenție chirurgicală. Complicațiile perivalvulare includ formarea abcesului, pseudoanevrismele și fistulele (definite în Tabelul 11)^{223,224}.

Abcesul perivalvular este mai des întâlnit în EI aortică (10-40% în NVE)^{3,225-227} și este frecvent în PVE (56-100%)^{3,6}. În EI mitrală, abcesul valvular este localizat în mod obișnuit posterior și lateral²²⁸. În EI aortică, extensia perivalvulară apare cel mai frecvent în țesutul fibros intervalvular mitro-aortic²²⁹. Studii ecocardiografice seriate au arătat că formarea abceselor este un proces dinamic, care începe cu rădăcina aortică, îngroșarea pereților și extensia spre dezvoltarea fistulelor²²⁹. Într-un studiu, cel mai important factor de risc al complicațiilor valvulare era proteza valvulară, localizarea aortică și infecțiile cu CoNS²³⁰.

Pseudoanevrismele și fistulele sunt complicații severe ale EI și sunt frecvent asociate cu lezări severe valvulare și perivalvulare^{213,231-233}. Frecvența formării fistulelor în EI a fost raportată la 1,6% cu *S. aureus* cel mai frecvent asociat organism (46%)²³³.

În ciuda ratelor crescute de intervenție chirurgicală (87%) în această populație, mortalitatea intraspitalicească rămâne crescută (41%)^{213,233,234}. Alte complicații datorită extensiei majore a infecției sunt mai puțin frecvente și pot include defecte septale ventriculare, bloc atrioventricular de grad trei și sindroame coronariene acute^{223,224,234}.

Extensia perivalvulară ar trebui suspectată în cazul persistenței febrei neexplicate sau al blocurilor atrioventriculare noi. Așadar o electrocardiogramă ar trebui efectuată frecvent în timpul tratamentului, în particular în EI aortică, ecografia transesofagiană și PET/CT¹⁰³ sunt în mod particular folositoare pentru diagnosticul complicațiilor perivalvulare, în timp ce sensibilitatea ecografiei transtoracice este de <50%²²⁵⁻²²⁸. Într-adevăr, extensia perivalvulară este frecvent descoperită la evaluari sistematice prin ecografie transesofagiană. Oricum, abcesele mici pot fi ratate, chiar dacă se efectuează ecografie transesofagiană, în particular cele cu locație mitrală când co-există calcificări anulare¹⁰¹.

8.2.3 Indicațiile și momentul oportun de intervenție chirurgicală în prezența infecției necontrolate în endocardita infecțioasă (Tabelul 22)

Rezultatele intervenției chirurgicale când motivul procedurii este infecția necontrolată sunt mai nefavorabile față de intervenția chirurgicală efectuată din alte motive^{124,235}.

8.2.3.1 Infecția persistentă

În unele cazuri de EI, doar antibioticele sunt insuficiente pentru a eradica infecția. Intervenția chirurgicală este indicată când febra și culturile sangvine pozitive persistă pentru câteva zile (7-10 zile) în ciuda unui regim antibiotic adecvat și când au fost excluse abcesele extracardiace (splenice, vertebrale, cerebrale sau renale) sau alte cauze de febră. Oricum, momentul oportun al intervenției chirurgicale în această situație dificilă este neclar. Recent a fost demonstrat că persistența timp de 48-72 de ore a culturilor sangvine pozitive după inițierea antibioterapiei sunt un factor independent de risc de mortalitate intraspitalicească¹²³. Aceste rezultate sugerează că intervenția chirurgicală ar trebui considerată atunci când culturile sangvine sunt pozitive sau rămân pozitive după 3 zile de terapie antibiotică, după excluderea altor cauze de culturi sangvine pozitive (regim antibiotic adaptat).

8.2.3.2 Semne locale ale infecției necontrolate

Semnele locale ale infecției necontrolate includ vegetații în creștere, formarea abceselor, aneurisme false, și crearea fistulelor^{213,236,237}. Febra persistentă este de asemenea în mod obișnuit prezentă și intervenția chirurgicală este recomandată cât mai repede cu putință. Rar, când nu sunt alte motive de intervenție chirurgicală și febra este controlată cu ușurință cu antibiotice, abcesele mici sau aneurismele false pot fi tratate conservator sub urmărire clinică și ecocardiografică.

8.2.3.3 Infecția datorată unor microorganisme cu probabilitate mică de a fi controlate de terapia antibiotică

Intervenția chirurgicală este indicată în EI fungică^{238,239}, în cazurile de organisme multirezistente (ex. MRSA sau enterococi rezistenți la vancomicină) sau în rarele infecții cauzate de bacterii Gram-negative. Intervenția chirurgicală trebuie considerată în PVE cauzate de stafilococi sau bacterii non-HACEK Gram-negative. În NVE cauzate de *S. Aureus*, intervenția chirurgicală este indicată dacă răspunsul timpuriu la antibiotice este nefavorabil^{161,240,241}. (Tabelul 22) În final interven-

ția chirurgicală trebuie efectuată la pacienții cu PVE și infecție cu *S. aureus*.

Sumarizând, infecția necontrolată este cel mai frecvent asociată cu extensia perivalvulară și cu organismele 'dificil de tratat'. Doar dacă există comorbidații severe, prezența infecției locale necontrolate este o indicație de intervenție chirurgicală timpurie la pacienții cu EI.

8.3 Prevenirea embolismului sistemic

8.3.1 Evenimentele embolice în endocardita infecțioasă

Evenimentele embolice sunt frecvente și asociate cu complicații ale EI relaționate cu migrarea vegetațiilor cardiace ce pun în pericol viața. Creierul și splina sunt cele mai frecvente locuri ale embolismului în EI stângă, în timp ce embolismul pulmonar este frecvent în EI dreaptă nativă și de sonda de pacemaker. Accidentul vascular cerebral este o complicație severă și este asociat cu o morbiditate și mortalitate crescută¹⁰⁵. În schimb evenimentele embolice pot fi silențioase la 20-50% dintre pacienții cu EI, în special cei cu afectare splenică și cerebrală, și pot fi diagnosticați prin imagistică non-invazivă^{83,85,242}. Astfel evaluarea CT sistematică abdominală și cerebrală poate fi de ajutor. Oricum, administrarea de contrast trebuie folosită cu precauție la pacienții cu afectare renală sau instabilitate hemodinamică din cauza riscului de înrăutățire a afectării renale în combinație cu nefrotoxicitatea antibiotică.

În ansamblu, riscul embolic este foarte ridicat în EI, cu evenimente embolice ce apar la 20-50% dintre pacienți^{72,242-249}. Oricum, riscul de evenimente noi (ce apar după inițierea terapiei antibiotice) sunt de 6-21%^{72,115,243}. Un studiu al grupului ICE²³⁰ a demonstrat că incidența accidentului vascular cerebral la pacienții care primesc terapie antibiotică adecvată a fost de 4,8/1000 de pacienți-zile în prima săptămână de terapie, scăzând la 1,7/1000 de pacienți-zile în a doua săptămână, și mai mult după aceea.

8.3.2 Estimarea riscului de embolism

Ecocardiografia joacă un rol cheie în estimarea evenimentelor embolice^{72,115,246-252}, deși estimarea rămâne dificilă în individualitatea fiecărui pacient. Câțiva factori sunt asociați cu risc crescut de embolism, incluzând mărimea și mobilitatea vegetațiilor^{72,242,246-253}, localizarea vegetației pe valva mitrală^{72,246-249}, creșterea sau descreșterea mărimii vegetației sub tratament antibiotic^{72,253}, microorganisme particulare (*S. aureus*⁷², *S. bovis*²⁵⁴, *Candida* spp.), istoric de embolism⁷², EI polivalvulară²⁴⁶ și markeri biologici²⁵⁵. Printre acestea, mărimea

și mobilitatea vegetațiilor sunt cei mai potenți și independenți factori de predicție a unui eveniment embolic nou²⁵³. Pacienții cu vegetații >10 mm în lungime sunt la risc crescut de embolism^{58,253}, și acest risc este chiar mai mare la pacienții cu vegetații mai mari (>15 mm) și mai mobile, în special EI stafilococică ce afectează valva mitrală²¹⁹. Un studiu recent¹¹³ a găsit că riscul de complicații neurologice a fost în particular crescut la pacienții cu vegetații mari (>30 mm în lungime).

De câțiva factori ar trebui să se țină cont când se stabilește riscul de embolism. Un studiu recent pe 847 de pacienți cu EI, incidența la 6-luni a embolismului nou a fost de 8,5%²²². Șase factori (vârsta, diabetul, fibrilația atrială, istoricul de embolism, lungimea vegetației și infecția cu *S. aureus*) au fost asociate cu un risc embolic crescut și au fost folosiți pentru a crea un calculator de risc embolic²²².

Orice factor de risc observat la un pacient individual, trebuie să fie re-subliniat că riscul de eveniment embolic nou este crescut în timpul primelor zile de la inițierea terapiei antibiotice și scade rapid după, în particular pe parcursul a 2 săptămâni^{58,72,243,250}, deși persista un anumit risc dacă vegetațiile rămân indefinit, în particular pentru vegetații mari¹¹³. Din acest motiv, beneficiul intervenției chirurgicale pentru prevenirea embolismului este mare în primele 2 săptămâni ale terapiei antibiotice, când riscul embolic își atinge vârful.

8.3.3 Indicațiile și momentul optim al intervenției chirurgicale pentru prevenirea endocarditei infecțioase (Tabel 22)

Evitarea evenimentelor embolice este dificilă deoarece majoritatea lor se întâmplă înainte de internare²²². Cele mai bune mijloace de a reduce riscul evenimentelor embolice este instituirea promptă a terapiei antibiotice³⁸. În timp ce promițător^{256,257}, adăugarea de antiagregante plachetare nu a redus riscul de embolism în singurul studiu randomizat²⁵⁸.

Rolul exact al intervenției chirurgicale timpurii în prevenirea evenimentelor embolice este controversat. În *European Heart Survey*, mărimea vegetațiilor a fost unul din motivele de intervenție chirurgicală în 54% dintre pacienți cu NVE și în 25% din cei cu PVE⁵⁴, dar a fost foarte rar doar un motiv. Valoarea intervenției chirurgicale timpurii la vegetațiile mari izolate este controversat. Un trial randomizat recent a demonstrat că chirurgia timpurie la pacienții cu vegetații mari a redus semnificativ riscul de deces și evenimente embolice comparative cu terapia convențională⁹. Oricum, pacienții studiați au fost la risc scăzut și prin urmare nu a fost o diferență semnificativă între mortalitatea

de orice cauză la 6 luni între grupurile de intervenție chirurgicală timpurie și tratament-convențional.

În final decizia de a opera timpuriu pentru prevenirea embolismului trebuie să țină cont de prezența istoricului de evenimente embolice, alte complicații ale EI, de mărimea și mobilitatea vegetațiilor, de probabilitatea intervenției chirurgicale conservatoare și de durata terapiei antibiotice¹¹⁵. Beneficiul de ansamblu al intervenției chirurgicale ar trebui cântărit cu cel al riscului operator și trebuie considerat statusul clinic și comorbiditățile pacientului.

Indicațiile principale și momentul oportun al intervenției chirurgicale pentru prevenirea embolismului sunt redate în Tabelul 22. Intervenția chirurgicală este indicată la pacienții cu vegetații persistente >10 mm după unul sau mai multe evenimente embolice clinice sau silențioase în ciuda unui tratament antibiotic adecvat⁵⁸. Intervenția chirurgicală poate fi considerată la pacienții cu vegetații izolate mari (>15 mm) pe valva aortică sau mitrală, deși decizia este mai dificilă și trebuie individualizată cu grijă conform cu probabilitatea de intervenție chirurgicală conservatoare⁵⁸.

Intervenția chirurgicală efectuată pentru prevenirea embolismului trebuie efectuată devreme, în primele zile după inițierea terapiei antibiotice (intervenție chirurgicală de urgență), deoarece riscul de embolism este ridicat în această perioadă^{58,72}.

Sumarizând, embolismul este frecvent în EI, când 20-50% dintre cazurile de EI, dar scăzând după inițierea terapiei antibiotice la 6-21%. Riscul de embolie este crescut în primele 2 săptămâni ale terapiei antibiotice și este clar relaționat cu mărimea și mobilitatea vegetației, deși există și alți factori de risc. Decizia de a opera timpuriu pentru prevenirea embolismului este întotdeauna dificilă și specifică pentru fiecare pacient. Factorii care guvernează aceasta includ, mărimea și mobilitatea vegetației, istoricul de embolism, tipul microorganismului, și durata terapiei antibiotice.

9.ALTE COMPLICAȚII ALE ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

9.1 Complicații neurologice

Complicațiile neurologice simptomatice apar la 15-30% din pacienții cu EI și sunt, în principal, consecința emboliilor din vegetații^{110,113,259}. În majoritatea cazurilor, manifestările neurologice apar după sau la momentul diagnosticului EI, dar evenimente noi sau recurente pot apărea tardiv în evoluția EI. Prezentarea clinică este variabilă și poate include multiple semne și simptome la același pacient, însă semnele de focar predomină și

AVC-ul ischemic este frecvent diagnosticat. Accidentul ischemic tranzitor, hemoragia intracerebrală și subarahnoidiană, abcesul cerebral, meningita și encefalopatia toxică sunt de asemenea întâlnite și există dovezi care arată că embolia cerebrală fără impact clinic apare la 35-60% din pacienții cu EI^{83,85,90}. EI cu *S. Aureus* se asociază mai frecvent cu complicații neurologice comparativ cu EI cauzată de alte bacterii. Dimensiunile și mobilitatea vegetației se corelează cu evenimentele embolice^{88,242}. Complicațiile neurologice se asociază cu creșterea mortalității, precum și cu apariția sechelelor, în special în caz de AVC^{113,259}. Diagnosticul rapid și inițierea tratamentului antibiotic corespunzător au o importanță majoră pentru prevenirea complicațiilor neurologice²⁵⁰. Intervenția chirurgicală precoce la pacienții cu risc înalt este al doilea pilon pentru prevenția evenimentelor embolice, în timp ce terapia antitrombotică nu are niciun efect.

Managementul de succes al EI necesită o abordare mixtă, medicală și chirurgicală. După un eveniment neurologic, indicația de chirurgie cardiacă rămâne prezentă, dar trebuie pus în balanță riscul perioperator și prognosticul postoperator. Studii randomizate nu sunt posibile, iar analizele de cohortă suferă de prejudecăți care pot fi parțial compensate prin metode statistice^{115,260-262}. Oricum, riscul de deteriorare neurologică postoperatorie este mic după embolii cerebrale silențioase sau AIT și intervenția chirurgicală, dacă este recomandată, trebuie efectuată fără întârziere¹⁰⁵. După un AVC ischemic, chirurgia cardiacă nu este contraindicată cu excepția cazului în care prognosticul neurologic este foarte nefavorabil²⁶³. Timpul optim pentru operație de la momentul AVC este controversat, însă date recente pledează în favoarea chirurgiei precoce^{9,115}. Dacă hemoragia intracerebrală a fost exclusă prin CT de craniu și sechelele neurologice nu sunt foarte severe (ex: coma) chirurgia este indicată pentru IC, infecție necontrolată, abces sau risc înalt de embolie. Intervenția nu trebuie amânată și poate fi efectuată cu un risc neurologic mic (3-6%) și cu probabilitate mare de recuperare neurologică completă^{105,263}. În caz de hemoragie intracraniană, prognostic neurologic nefavorabil, intervenția chirurgicală trebuie în general amânată pentru cel puțin o lună^{264,265}, deși un studiu recent a arătat un risc relativ mic de deteriorare neurologică pacienții cu EI supuși chirurgiei la două săptămâni după hemoragia intracerebrală²⁶⁶. Astfel, grupul de lucru a decis includerea la nivel de evidență clasa IIa. Dacă intervenția chirurgicală de urgență este necesară, cooperarea strânsă cu echipa neurochirurgicală este obligatorie. Tabelul 23 și Figura 4 sumarizează

recomandările privind managementul complicațiilor neurologice în EI.

Imagistica cerebrală este obligatorie în cazul oricărei suspiciuni de complicații neurologice în cadrul EI. Tomografia computerizată, cu sau fără substanță de contrast, este de obicei utilizată. Sensibilitatea mai mare a RM, cu sau fără injectarea de gadolinu, permite o detectare și analizare mai bună a leziunilor cerebrale la pacienții cu simptome neurologice, putând avea efect asupra timpului de intervenție chirurgicală⁸⁹ (vezi secțiunea 5). La pacienții fără simptome neurologice, RM cerebral detectează leziuni ce pot schimba strategia terapeutică, în special indicația și momentul chirurgiei^{85,90}. RM cerebral evidențiază microsângerări (în faza T2 – hipodensități cu diametrul ≤ 10 mm). În absența asocierii cu hemoragia parenchimatousă și a complicațiilor neurologice postoperatorii, la pacienții cu microsângerări, acestea nu trebuie interpretate ca sângerare activă și nu trebuie să ducă la amânarea intervenției chirurgicale atunci când aceasta este indicată^{89,90}.

Sumarizând, evenimentele neurologice simptomatice apar la 15-30% din pacienții cu EI și există frecvent evenimente silențioase. AVC-ul (ischemic și hemoragic) se asociază cu mortalitate crescută. Diagnosticul rapid și inițierea tratamentului antibiotic corespunzător sunt de o importanță majoră pentru prevenția complicațiilor neurologice. După un prim eveniment neurologic, chirurgia cardiacă, în general nu este contraindicată, exceptând leziunile cerebrale extensive sau hemoragia intracraniană.

9.2 Aneurismele micotice

Aneurismele micotice rezultă din embolizarea septică arterială în spațiul intraluminal sau vasa vasorum, fie prin răspândirea infecției prin intima vasului. Tipic, aneurismele micotice sunt cu perete subțire, friabile, deci cu tendință la ruptură și hemoragie. Nu există predictor pentru ruptură și, în contrast cu aneurismele non-infecțioase, dimensiunea nu pare să fie predictor important al unei potențiale rupturi^{268,269}.

Localizarea intracraniană este cea mai comună și s-a raportat o frecvență de 2-4%, probabil subestimată din cauza aneurismelor micotice silențioase din punct de vedere clinic^{267,270}. Diagnosticarea rapidă și tratamentul aneurismelor micotice sunt esențiale ca urmare a ratei crescute mortalitate și morbiditate secundare rupturii. Prezentarea clinică este foarte variabilă (deficit neurologic de focar, cefalee, confuzie, convulsii), astfel că tehnici imagistice trebuie efectuate sistematic pentru depistarea aneurismelor micotice în caz de EI și simptome neurologice²⁶⁸.

Recomandări	Clasă	Nivel evidență	Ref
După embolie silențioasă sau AIT, chirurgia cardiacă, dacă este indicată, se recomandă fără întârziere	I	B	105, 263
Neurochirurgia sau terapia endovasculară se recomandă pentru aneurismele micotice de dimensiuni mari sau complicate cu ruptură intracraniană	I	C	
După hemoragie intracraniană, chirurgia ar trebui în general amânată pentru ≥ 1 lună	Ila	B	264-266
După AVC, chirurgia indicată pentru IC, infecție necontrolată, abces sau persistența riscului embolic înalt, ar trebui luată în considerare fără nicio întârziere atâta timp cât coma este absentă și s-a exclus hemoragia intracraniană prin CT sau RM cerebral	Ila	B	9, 263
Aneurismele micotice intracraniene trebuie căutate la pacienții cu EI și simptome neurologice. Angiografia CT sau RM poate fi luată în considerare pentru diagnostic. Dacă tehnicile non-invazive sunt negative și suspiciunea de anevrism micotic intracranian rămâne, angiografia conventională poate fi luată în considerare.	Ila	B	267, 268

CT = tomografie computerizată; IC = insuficiență cardiacă; EI = endocardită infecțioasă; RM = rezonanță magnetică

Tehnicile CT și RM cerebral sunt fidele în diagnosticarea aneurismelor micotice, având o bună sensibilitate și specificitate²⁷¹. Totuși, angiografia convențională rămâne standardul de aur și trebuie efectuată atunci când tehnicile non-invazive sunt negative și suspiciunea rămâne²⁶⁷.

Ca urmare a lipsei de studii randomizate, nu există un management standard larg acceptat al aneurismelor micotice. Din acest motiv, managementul trebuie stabilit de către Echipa de Endocardită și individualizat pentru fiecare pacient. Unele aneurisme micotice, pot fi rezolvate prin tratament antibiotic, în timp ce altele necesită tratament chirurgical sau endovascular, în funcție de apariția rupturii, de localizarea în patul arterial, precum și de statusul clinic al pacientului^{268,269}.

În ceea ce privește aneurismele micotice intracraniene, tratamentul chirurgical sau endovascular trebuie aplicat imediat în cazul aneurismelor rupte. Aneurismele micotice nerupte, trebuie urmărite prin efectuarea seriată de CT cerebral în cursul antibioterapiei. Dacă dimensiunea aneurismului scade sau se resoarbe complet, tratamentul chirurgical sau endovascular, de obicei, nu este necesar. Totuși, dacă dimensiunea aneurismului scade sau rămâne neschimbată, există posibilitatea ca pacientul să necesite intervenția. Pe de altă parte, dacă aneurismul este voluminos și simptomatic, se recomandă tratament neurochirurgical sau endovascular²⁷². În cele din urmă, dacă este necesară chirurgia cardiacă precoce, intervenția endovasculară preoperatorie poate fi luată în considerare, în funcție de leziunile cerebrale asociate, statusul hemodinamic și riscul pacientului pentru această procedură.

9.3 Complicații splenice

Infarctul splenic este des întâlnit și cel mai adesea este asimptomatic. Febra persistență sau recurentă, durerea abdominală și bacteriemia sugerează prezența complicației (abces splenic sau ruptură). Deși embolia splenică este frecventă, abcesul splenic este rar. Febra persis-

tenă sau recurentă și bacteriemia sugerează diagnosticul. Acești pacienți trebuie evaluați prin CT, RM sau ecografie abdominală. Recent, PET CT-ul s-a dovedit util pentru diagnosticarea metastazelor infecțioase de la nivel splenic la pacienții cu EI²⁷³. Tratamentul constă antibioterapie corespunzătoare. Splenectomia poate fi luată în considerare în caz de ruptură sau abcese masive cu răspuns slab la tratamentul antibiotic. Procedura trebuie efectuată înainte de intervenția de înlocuire valvulară, dacă aceasta din urmă este urgentă. Foarte rar, splenectomia și înlocuirea valvulară sunt efectuate în același timp operator. Drenajul percutan este o alternativă la pacienții cu risc chirurgical înalt^{274,275}.

9.4 Miocardita și pericardita

Insuficiența cardiacă poate fi datorată miocarditei, care este frecvent asociată cu reacții imunologice sau cu formarea de abces. Aritmiile ventriculare pot indica afectarea miocardului și se asociază cu prognostic nefavorabil. Afectarea miocardului este cel mai bine evaluată prin TEE și RM cardiac.

Răspunsul inflamator, insuficiența cardiacă, complicații perianulare ori infecția însăși pot cauza efuziune pericardică, care poate fi un semn de EI mai severă. Mai rar, un pseudoanevrism rupt sau o fistulă pot comunica cu pericardul, cu consecințe dramatice, deseori fatale. Pericardita purulentă este rară și necesită drenaj chirurgical^{276,277}.

9.5 Tulburări de ritm și de conducere

Tulburările de conducere sunt complicații rare ale EI. Conform datelor din registrele pacienților cu EI, frecvența lor este cuprinsă între 1-15% și prezența acestora se asociază un prognostic nefavorabil și mortalitate crescută²⁷⁸.

Tulburările de conducere (BAV de gradul I, II și III, rar bloc de ramură) sunt consecința extinderii infecției dincolo de endocard, de la valve la țesutul de conducere și în general se asociază cu complicații perivalvulare. Blocul atrio-ventricular complet este mai adesea

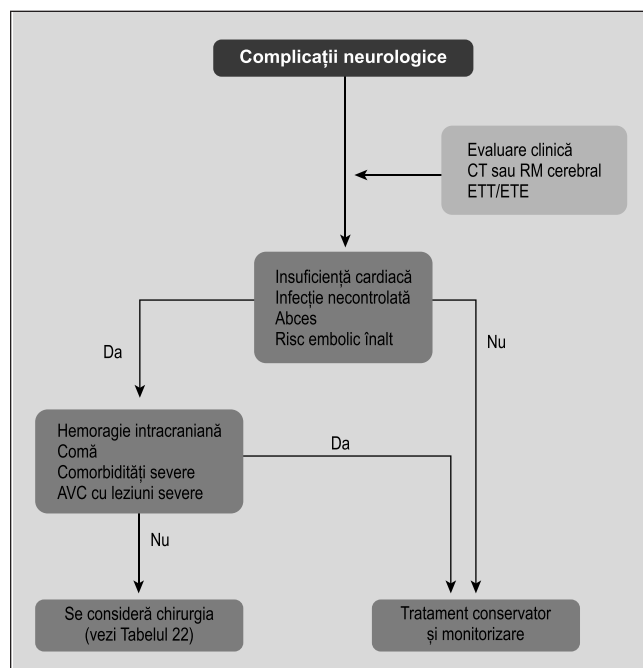


Figura 4. Strategii terapeutice pentru pacienții cu EI și complicații neurologice.

CT = tomografie computerizată; RM = rezonanță magnetică; ETT = ecografie transtoracică; ETE = ecografie transesofagiană.

asociat cu afectarea valvelor cordului stâng (aortică 36%, mitrală 33%). Acest lucru se explică prin relația anatomică dintre nodul atrioventricular aflat în apropierea cuspei aortice non-coronare și a valvei mitrale anterioare. Într-un studiu ce a înrolat pacienți cu EI și BAV complet, s-a observat prezența infecției, frecvent însoțită de abcese și fistule ce afectează căile de conducere. În cazul BAV paroxistic, s-a observat inflamație la acest nivel, ceea ce poate explica reversibilitatea evenimentului²⁷⁹.

Apariția tulburărilor de conducere în timpul monitorizării electrocardiografice la pacienții cu EI, trebuie să alerteze medicul cu privire la apariția complicațiilor perivalvulare.

În caz de embolizare a fragmentelor din vegetații la nivelul arterelor coronare, se produce astfel ischemie miocardică, ce poate reprezenta substratul pentru tahiaritmii²⁸⁰.

Fibrilația atrială poate fi observată la pacienții cu EI și poate fi prezentă înainte de diagnostic sau poate apărea ca o complicație a EI. Fibrilația atrială a fost raportată într-un procent mai mare la persoanele vârstnice și se asociază cu un prognostic mai nefavorabil²⁸¹. Recent, un studiu prospectiv mare, a evidențiat că prezența fibrilației la pacienții cu EI se asociază cu risc embolic crescut, ca și alți factori (vârsta, diabet zaharat, embolie în antecedente, dimensiunea vegetațiilor

și infecția cu *S. Aureus*)²²². În concluzie, fibrilația atrială are potențialul de a crește atât riscul de IC congestivă, precum și de embolie. Nu există studiu specific pentru această situație sau un consens internațional pentru tratarea acestor pacienți. Managementul terapiei anticoagulante la această categorie de pacienți trebuie individualizat de către Echipa de Endocardită.

9.6 Manifestări musculo-scheletale

Simptomele musculoscheletale (artralgii, mialgii, dureri de spate) sunt frecvente la pacienții cu EI^{282,283}. Manifestările reumatologice pot fi primele semne ale EI și pot întârzia diagnosticul, în special când manifestările clasice sunt mai puțin evidente și o varietate de anticorpi induși de infecție sunt prezenți^{284,285}. Artralgia apare la aproximativ 10% din pacienți, în timp ce mialgia e prezentă la 12-15% din cazurile de EI. Durerea de spate s-a observat la aproximativ 13% din pacienți, iar durerea lombară este cel mai frecvent simptom la pacienții cu EI și osteomielită vertebrală^{282,283,287,288}. Artrita periferică apare în aproximativ 14% din cazuri²⁸². Prevalența spondilodiscitei la pacienții cu EI este de 1,8-15%²⁸². Osteomielita vertebrală piogenă apare la 4,6-19% din pacienții cu EI și are o incidență mai crescută în caz de bacteriemie streptococică sau stafilococică^{283,287}. Prevalența EI în osteomielita vertebrală este mai mare în caz de infecție cu *Streptococcus viridans*. Tomografia computerizată, dar de preferință RMI medular sau scanare F-FDG PET/CT generală, trebuie efectuate la pacienții cu EI și durere de spate sau osoasă. De asemenea, trebuie efectuată ecocardiografie pacienților cu diagnostic definit de spondilodiscită piogenă/osteomielită cu urmărirea condițiilor cardice predispozante la EI.

În spondilodiscită sau osteomielită, este necesar tratament antibiotic îndelungat până la remiterea semnelor inflamatorii evaluate prin FDG PET/CT sau RMI. Alte manifestări musculoscheletale sunt mai puțin frecvente și includ sacroileita în aproximativ 1% din cazuri, situație ce mimează polimialgia reumatică cu durere și redoare matinală a umerilor și a șoldurilor, slăbiciunea musculaturii proximale în 0,9% din cazuri și vasculite cutanate (leziuni purpurice la nivelul pielii) în 3,6% din cazuri^{282,289}.

9.7 Insuficiență renală acută

Insuficiența renală acută este o complicație frecventă a EI și poate înrăutăți prognosticul pacienților cu EI. Instalarea disfuncției renale este asociată cu risc crescut de mortalitate intraspitalicească^{291,292} și complicații postoperatorii²⁹³.

Insuficiența renală acută apare la aproximativ 6-30% din pacienți^{291,292,294,295}. Cauza este de obicei multifactorială: (I) glomerulonefrită dată complexe imune și vasculită; (II) infarct renal, dat de embolia septică, putând să apară în orice moment al bolii; (III) deteriorare hemodinamică în caz de IC, sepsis sever sau după chirurgia cardiacă; (IV) toxicitatea antibioticelor (nefrită interstițială acută) în special legată de administrarea de aminoglicozide, vancomicină sau chiar doze mari de penicilină; (V) nefrotoxicitatea substanței de contrast folosită pentru explorările imagistice.

Hemodializa poate fi necesară la unii pacienți cu boală renală avansată și se asociază cu o mortalitate crescută²⁹⁵. Insuficiența renală acută moderată este de obicei reversibilă.²⁹⁵ Pentru atenuarea acestei complicații, dozele de antibiotic trebuie adaptate în funcție de clearance-ul la creatinină cu monitorizarea atentă a acestui parametru. Imagistica pe baza de substanța de contrast trebuie evitată pe cât posibil la pacienții cu deteriorare hemodinamică sau insuficiență renală în antecedente.

10. TRATAMENT CHIRURGICAL: PRINCIPII ȘI METODE

10.1 Evaluarea riscului operator

Câteva studii au evaluat utilitatea scorurilor de risc operator în cadrul endocarditei infecțioase. Deși EUROSCORE II este frecvent utilizat²⁹⁸, el a fost dezvoltat și validat în special pentru intervenția de bypass aorto-coronarian și pentru chirurgia vavelor. Au fost dezvoltate scoruri de risc specifice pentru EI: (I) din baza de date a Societății de Chirurgie Toracică ce a utilizat 13617 pacienți și (II) un scor de risc adițional cu date dintr-un singur centru ce a utilizat 440 pacienți, efectuat de De Feo și colaboratorii³⁰⁰. Un studiu ce a cuprins 146 pacienți a comparat utilitatea acestor scoruri de risc moderne pentru prognosticul de mortalitate și morbiditate după operația pentru EI³⁰¹. Deși EUROSCORE II evaluează riscul de mortalitate și morbiditate postoperatorie (în special AVC), scorul Societății de Chirurgie toracică pentru EI și scorul De Feo și colaboratorii sunt superioare în aprecierea riscului de mortalitate perioperatorie după chirurgia pentru EI activă. Oricum, importanța acestor studii este limitată de numărul mic de pacienți înrolați. Similar cu studiile anterioare, folosirea de tratament inotrop pozitiv sau balon de contracție intraaortică, antecedentele de BPAC și boala renală cu necesar de dializă reprezintă factori independenți de mortalitate perioperatorie și pe termen lung.

În cele din urmă, deși niciun scor de risc operator nu este perfect, aprecierea preoperatorie a riscului intervenției chirurgicale are cea mai mare importanță. Deși, teoretic, indicațiile pentru chirurgie în EI sunt clare (Tabelul 22) punerea lor în practică se bazează pe statusul clinic al pacientului, comorbiditățile asociate și pe riscul operator.

10.2 Managementul pre și perioperator

10.2.1 Coronarografia

Conform ghidurilor ESC pentru managementul valvulopatiilor⁵⁵, coronarografia se recomandă bărbaților cu vârsta >40 ani, femeilor după menopauză și atunci când există cel puțin un factor de risc cardiovascular sau istoric de boală coronariană. Excepțiile apar atunci când există vegetații aortice ce pot fi mobilizate sau atunci când intervenția chirurgicală este necesară urgent. În aceste situații, dacă pacienții sunt stabili hemodinamici, se poate efectua tomografie computerizată de înaltă rezoluție pentru excluderea bolii coronariene⁵⁵.

10.2.2 Infecția extracardiacă

Dacă se identifică un punct de plecare infecțios responsabil de apariția EI, acesta trebuie eradicat înainte de intervenția chirurgicală, dacă aceasta nu este urgentă. În orice caz, trebuie eradicat înainte de terminarea antibioterapiei.

10.2.3 Ecocardiografia intraoperatorie

Ecocardiografia transesofagiană este deseori utilă pentru localizarea exactă a infecției, precum și a extensiei acesteia, ghidând astfel intervenția chirurgicală, fiind de asemenea utilă în evaluarea rezultatului și în urmărirea postoperatorie⁷².

10.3 Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală are două obiective primare reprezentate de excizia completă a țesutului infectat și reconstrucția morfologiei cardiace, incluzând plastia/proteizarea valvei afectate.

Atunci când infecția este limitată la cuspe sau valve, orice metodă de plastie sau protezare poate fi folosită. Plastia este preferată atunci când este posibilă, în special când EI afectează valva mitrală sau tricuspida, iar distrucția valvulară nu este semnificativă³⁰². Perforația unei singure cuspe poate fi reparată cu petec pericardic autolog sau bovin, tratat sau nu cu glutaraldehidă. Ruptura de cordaj izolată sau multiplă poate fi reparată cu neocordaj de politetrafluoroetilen.

Distrucția valvulară extensivă a unei singure cuspe sau prezența abcesului nu reprezintă contraindicație pentru plastia valvulară³⁰². Evaluarea intraoperatorie a

valvei după debridare are o importanță capitală în a aprecia dacă țesutul rămas este optim pentru a obține o reparare durabilă. Necesitatea utilizării unui petec pentru obținerea unei valve competente, fie de pericard, fie autograft de valvă tricuspida nu s-a asociat cu rezultate nefavorabile în ceea ce privește recurența EI sau prezența regurgitării mitrale, atunci când operația a fost efectuată de un chirurg cu experiență³⁰³.

În cazurile complexe, cu infecție locală necontrolată, pentru a evita leak-ul paravalvular, excizia țesutului infectat și devitalizat trebuie urmată de înlocuire valvulară și repararea defectelor asociate pentru a asigura fixarea protezei³⁰⁴.

Protezele mecanice și biologice au mortalitate operatorie similară³⁰⁵. Astfel, grupul de lucru pledează pentru folosirea vreunui tip de valvă, dar recomandă ca alegerea să fie făcută în funcție de contextul clinic. Utilizarea de material străin trebuie limitată la maxim. Abscesele mici pot fi închise direct, iar cavitățile mai mari trebuie drenate în pericard sau în circulație.

În endocardita pe valvă mitrală, repararea completă a valvei poate fi obținută de către o echipă experimentată la aproximativ 80% din pacienți, ce nu se păstrează în centrele non-specializate.³⁰⁶ În plus, deși intervenția chirurgicală poate fi amânată dacă infecția este controlată prin antibioterapie și insuficiența cardiacă este absentă, chirurgia efectuată precoce s-a asociat cu o rată de reparare valvulară cuprinsă între 61-80% și cu îmbunătățirea supraviețuirii intraspitalicești și pe termen lung^{209,210,302,303,307}. Prezența regurgitării mitrale reziduale trebuie evaluată prin ecografie transesofagiană intraoperatorie. Defectele tisulare sub, supra sau anulare necesită reparare cu pericard bovin sau autolog, ulterior proteza valvulară fiind fixată de inelul reconstruit. Alegerea tehnicii depinde de extensia verticală a leziunii/defectului tisular³⁰⁸⁻³¹⁰. S-a sugerat folosirea valvei mitrale homograft și pulmonare autograft (procedura Ross II), însă aplicabilitatea tehnicii este limitată din cauza dificultății procedurii, datele nefiind concludente.

În endocardita infecțioasă pe valva aortică, în majoritatea cazurilor, intervenția chirurgicală constă în înlocuire valvulară. Cu toate acestea, în centrele cu experiență ridicată, repararea valvei aortice poate fi obținută la 33% din pacienți. Totuși, experiența reparării valvei aortice este încă limitată și nu există dovezi că această tehnică s-a asociat cu beneficii comparativ cu protezarea valvulară. Ca urmare a biocompatibilității lor, folosirea de homografturi sterilizate sau crioprezervate a fost sugerată pentru scăderea riscului de persistență sau recurență a infecției, în special în cazul prezenței de abces la nivelul inelului^{315,316}. Folosirea de homograft

în detrimentul protezei valvulare reprezintă strategia standard în multe centre, mai ales în prezența abcesului la nivelul rădăcinii^{316,317}. Totuși, utilizarea de protezele mecanice și xenografturi a condus la rezultate similare în ceea ce privește supraviețuirea și persistența sau recurența infecției, dacă s-a efectuat debridarea completă a abcesului de la nivelul inelului^{313,318}. Homografturile și xenografturile stentless pot fi preferate în endocardita pe proteză, în caz de distrucție extensivă la nivelul rădăcinii aortice sau discontinuitate atrio-ventriculară^{315,319}. Valva mitrală anterioară a homograftului aortic poate fi folosită pentru reconstrucția tractului de eiecție. Folosirea unui homograft mitro-aortic a fost sugerată ca opțiune chirurgicală în EI bivalvulară extensivă³²⁰. În centrele experimentate, procedura Ross poate fi folosită atât la copii și adolescenți permițând astfel creșterea, cât și la adulții tineri pentru o durabilitate extinsă^{321,322}.

Transplantul cardiac poate fi luat în considerare în cazurile extreme, când prin intervenții chirurgicale repetate nu se reușește eradicarea EI persistente sau recurente³²³.

10.4 Complicații postoperatorii

Managementul postoperator al pacienților trebuie să urmeze recomandările chirurgiei valvulare³²⁴, dar trebuie să țină cont de specificul EI. Urmărirea postoperatorie trebuie să fie precaută având în vedere că pacienții operați pentru EI acută au risc crescut de complicații postoperatorii, având o mortalitate intraspitalicească ce variază între 10-20%.

Cele mai frecvente complicații sunt coagulopatii severe ce necesită tratament cu factori de coagulare, reintervenție pentru sângerare sau tamponadă, insuficiență renală acută cu necesar de hemodializă, AVC, sindrom de debit cardiac scăzut, pneumonia și blocul atrioventricular ca urmare a rezecției abcesului de rădăcină aortică, cu necesitatea implantării de pacemaker³²⁵. Prezența blocului de ramură stângă pe electrocardiograma preoperatorie prezice necesitatea implantării de cardiostimulator permanent postoperator²³. Când un pacient nu supraviețuiește chirurgiei, de obicei, cauza este multifactorială³²⁵.

II. PROGNOSTICUL DUPĂ EXTERNARE: FOLLOW-UP ȘI PROGNOSTIC PE TERMEN LUNG

După tratamentul intraspitalicesc, principalele complicații includ recurența infecției, insuficiența cardiacă, necesitatea de protezare valvulară și decesul^{157,326,327}.

11.1 Recurența: recidiva și reinfectarea

Riscul de recurență la pacienții ce supraviețuiesc unui episod de EI variază între 2-6%. Se disting două tipuri de recurență: recidiva și reinfectarea. Deși nu sunt clar diferențiate în literatură, termenul de recidivă se referă la repetarea episodului de EI cauzat de același microorganism, în timp ce reinfectarea se referă la EI cauzată de un microorganism diferit³⁸. Când aceleași specii sunt izolate în timpul unui episod de EI, de obicei este neclar dacă repetarea infecției este recidivă a infecției inițiale sau este vorba de o infecție nouă (reinfectare). În aceste cazuri, trebuie efectuate diverse tehnici moleculare. Când aceste nu sunt disponibile, momentul apariției celui de-al doilea episod de EI poate fi util în a distinge recidiva de reinfectare. Astfel, perioada între cele două episoade este în general mai scurtă pentru recidivă decât pentru reinfectare. În general, recurența cauzată de același germen în primele 6 luni de la episodul inițial reprezintă recidiva, iar după această perioadă este vorba de reinfectare³⁸. În acest scop, la pacienții cu EI, se recomandă păstrarea timp de cel puțin un an a culturilor izolate.

Factorii asociați cu o rată mare de recidivă sunt enumerați în Tabelul 24. Recidivele sunt cel mai adesea consecința unei durate insuficiente de tratament, doze suboptimale sau persistența focarului inițial de infecție. Atunci când durata terapiei a fost insuficientă sau antibioticul a fost ales incorect, recidiva trebuie tratată pentru încă 4-6 săptămâni în funcție de agentul patogen și răspunsul la antibiotic (trebuie avut în vedere că germele poate dezvolta rezistență în acest timp).

Pacienții cu EI în antecedente au risc de reinfectare³³², astfel că măsurile de profilaxie trebuie să fie foarte stricte. Reinfectarea este mai frecventă la consumatorii de droguri cu administrarea intravenoasă (în special în primul an după episodul inițial)^{332,333}, la pacienții cu EI pe proteză valvulară, la pacienții dializați cronic^{326,332} și la cei cu factori de risc multipli pentru EI⁸. Pacienții reinfectați au risc crescut de deces și necesită înlocuire valvulară^{325,332}. Leziunile paravalvulare se asociază cu o rată mai mare de recurență și au mortalitate operatorie crescută³³¹. Dintr-un grup de 358 de pacienți cu EI pe valvă nativă tratați chirurgical, 21% au avut leziuni paravalvulare și pe o perioadă de urmărire de 15 ani, absența recurenței EI s-a înregistrat la 78,9% din cazuri³³¹.

Tipul de proteză implantată nu are efect asupra riscului de recurență a EI. Înlocuirea valvei și a rădăcinii aortice cu conduct are rezultate similare cu înlocuirea rădăcinii cu homograft^{335,336}.

Tabelul 24. Factori asociați cu risc crescut de recidivă

Tratament antibiotic inadecvat (agent, doză, durată)
Microorganisme rezistente (ex: <i>Brucella spp</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Chlamydia spp</i> , <i>Mycoplasma spp</i> , <i>Bartonella spp</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , fungi)
Infecție polimicrobiană la pacienții cu utilizatori de droguri iv
Antibioterapie empirică pentru hemoculturi negative
Extensie perianulară
EI pe proteză valvulară
Persistența de focare infecțioase (abcese)
Rezistența la regimul de tratament antibiotic convențional
Culturi pozitive pe valvă
Persistența febrei a 7-a zi postoperator
Dializa cronică

11.2 Urmărirea pe termen scurt

Un prim episod de EI nu trebuie privit ca încheiat odată cu externarea pacientului. Regurgitarea valvulară severă reziduală poate decompensa funcția ventriculului stâng, în timp ce deteriorarea valvei poate progresa în ciuda curei antibiotice. După terminarea tratamentului, recomandarea de intervenție chirurgicală urmează ghidurile convenționale⁵⁵. Creșterea ratei de chirurgie în timpul fazei acute, face ca procentul de intervenții chirurgicale tardive să fie mic, variind între 3-8%³²⁶⁻³²⁸.

La externare, pacienții trebuie educați cu privire la semnele și simptomele EI. Ei trebuie să fie conștienți de posibilitatea recurenței EI în caz de apariție a febrei sau frisonului sau a altor semne de infecție și că în această situație necesită evaluare imediată, incluzând recoltarea de hemoculturi înainte de administrarea empirică de antibiotic.

Urmărirea clinică trebuie efectuată de către Echipa de Endocardită^{11,337}. Evaluarea clinică și ecocardiografică trebuie efectuată în primul an după terminarea tratamentului^{8,12}. Grupul de lucru recomandă recoltarea sistematică de probe de sânge (nr. de leucocite, CRP) și hemoculturi la vizita inițială, iar ulterior dacă există suspiciune clinică.

Se recomandă menținerea unei bune sănătăți dentare, precum și a igienei pielii, incluzând aici atenționarea cu privire la tatuaje și piercing. Deficiențele în îngrijirea dentară contribuie la creșterea riscului de EI, astfel că este necesară repetarea principiilor de prevenție a EI la fiecare vizită de urmărire^{30,337}.

11.3 Urmărirea pe termen lung

În studii recente, rata de supraviețuire după terminarea tratamentului a fost estimată la 80-90% la 1 an, 70-80% la 2 ani și 60-70% la 5 ani^{57,326-332}. Principalii predictorii de mortalitate sunt vârsta înaintată, prezența comorbidităților, recurența EI și insuficiența cardiacă, în special când intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată^{57,327,330}.

Comparativ cu populația generală, pacienții ce au supraviețuit unui prim episod de EI au prognostic mai nefavorabil în ceea ce privește supraviețuirea. Acest exces de mortalitate este mai mare în primii ani și poate fi explicat de complicațiile tardive precum insuficiența cardiacă, risc mai mare de recurență și vulnerabilitate superioară^{57,329}. De fapt, majoritatea recurențelor și a intervențiilor chirurgicale tardive au loc în această perioadă^{57,328,329}.

12. STRATEGIA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ ÎN SITUAȚII PARTICULARE

12.1 Endocardita infecțioasă a protezelor valvulare (EPV)

EPV este forma cea mai severă a EI, întâlnindu-se la 1-6% dintre pacienții cu proteze valvulare, cu o incidență de 0,3-1,2% pe pacient-an. Până la 10-30% dintre toate cazurile de EI sunt reprezentate de EPV, fără diferențe semnificative între bioproteze și valve mecanice. Astfel, într-un studiu francez EPV a totalizat până la 16% dintre cazurile de EI, în Euro Heart Survey până la 26%, iar în studiul prospectiv ICE din 2670 de pacienți cu diagnostic cert de EI 20% aveau EPV. În continuare există dificultăți în diagnosticul și stabilirea tratamentului optimal la acești pacienți, împreună cu un prognostic nefavorabil.

12.1.1 Definiție și fiziopatologie

EPV precoce este definită ca EI diagnosticată în primul an postcorecție, iar EPV tardive ca EI diagnosticată la mai mult de un an, această împărțire fiind importantă deoarece există diferențe între microorganismele implicate. Totuși, distincția este una artificială. Mai important decât timpul de la intervenția chirurgicală până la apariția EI este determinarea microorganismelor implicate și dacă EI a fost dobândită perioperator. Un registru recent, multicentric, prospectiv, internațional a raportat că până la 37% dintre cazurile de EPV au fost asociate cu infecții nosocomiale sau non-nosocomiale dar legate de îngrijirea medicală la pacienții din ambulator cu necesar crescut de asistență medicală.

Patogeneza EPV variază atât în funcție de tipul contaminării, cât și de tipul de valvă. În cazurile de contaminare perioperatorie, infecția cuprinde de obicei joncțiunea între inel și sutură, ce determină abcese perivalvulare, dehiscentă, pseudoanevrisme și fistule. În EPV tardivă pot fi implicate și mecanisme adiționale. Spre exemplu, în EPV tardivă pe bioproteze infecția este frecvent localizată pe foițele valvulare, cu apariția vegetațiilor și a perforațiilor și rupturilor de cuspe.

EPV ce afectează bioprotezele implantate endovasculare trebuie tratată într-o manieră similară cu celelalte forme de EI pe proteze. Riscul de EI este mai mare la pacienții la care este necesară intubarea oro-traheală și la cei la care se folosesc valve autoexpandabile.

Cea mai frecventă consecință a EPV o reprezintă regurgitarea valvulară nou-apărută. Mai rar, în cazul vegetațiilor de dimensiuni mari pot apărea obstrucții valvulare, ce pot fi diagnosticate prin TEE sau TTE/fluoroscopie.

12.1.2 Diagnostic

Diagnosticul este mai dificil în EPV față de EI pe valve native. Frecvent prezentarea clinică este atipică, în special în perioada imediat postoperatorie, când febra și sindromul inflamator sunt des întâlnite și în absența infecției. Totuși, febra persistentă ar trebui să ridice suspiciunea de EPV. Ca și în cazul EI pe valve native, diagnosticul pozitiv se bazează pe rezultatul hemoculturilor și a examinării ecografice. Din păcate, în cazul EPV frecvența rezultatelor fals negative este mai mare. Deși TEE este obligatorie în caz de suspiciune de EPV, valoarea sa diagnostică este inferioară față de EI pe valve native. Un rezultat negativ ecografic nu exclude EI, dar identificarea unei noi regurgități reprezintă un criteriu major, în acest caz se pot lua în considerare metode imagistice complementare (precum tomografia computerizată sau imagistica nucleară).

În cazul EPV, infecțiile cu stafilococ sau fungi se întâlnesc mai frecvent – astfel, aceștia împreună cu bacilii Gram-negativi reprezintă principalele cauze de EPV precoce, în timp ce microbiologia EPV tardivă este similară EI pe valve native, stafilococii, streptococii orali, *S. bovis* și enterococii fiind cele mai des întâlnite bacterii, cel mai probabil datorită etiologiei comunitare a infecției. Stafilococii și enterococii sunt, de asemenea, principalele microorganisme cauzatoare ale EI pe proteze implantate endovasculare.

Criteriile Duke și-au dovedit utilitatea în diagnosticul EI pe valve native, cu o sensibilitate de 70-80%, dar utilitatea lor în EPV este mai redusă, cu o sensibilitate inferioară. Recent, imagistica nucleară – în special F-FDG PET/CT a îmbunătățit diagnosticul EPV. Astfel, captarea anormală a FDG este considerată un criteriu major de diagnostic în EPV. Ghidul de față sugerează un nou algoritm diagnostic, ce ține cont și de imagistica nucleară, la pacienții cu suspiciune de EPV (vezi Figura 3).

12.1.3 Prognostic și tratament

Mortalitatea intraspitalicească în EPV este foarte mare, până la 20-40%. Ca și în EI pe valve native, eva-

luarea prognostică este foarte importantă, deoarece permite identificarea subgrupurilor de pacienți cu risc înalt, în care este necesară o strategie de tratament agresivă. Există o serie de factori de risc precum diabetul zaharat, vârsta avansată, etiologia nosocomială, infecțiile cu stafilococ și fungi, insuficiența cardiacă, accidental vascular cerebral, EPV precoce, prezența abceselor, ce sunt asociați unui prognostic negativ. Dintre aceștia, cei mai importanți sunt apariția complicațiilor EI și infecția cu stafilococ. Acești pacienți necesită terapie agresivă - tratament antibiotic adecvat și chirurgie radicală precoce.

Tratamentul antibiotic este similar celui utilizat în EI pe valve native. O excepție o reprezintă infecțiile cu *S. Aureus*, care necesită prelungirea regimului antibiotic (>6 săptămâni, cu asocierea uzuală a aminoglicozidelor) și utilizarea frecventă a rifampinului.

Tratamentul chirurgical în EPV este similar celui recomandat în EI pe valve native. Debridarea radicală în această situație se traduce prin îndepărtarea întregului material infectat, ce include atât proteza cât și depozitele de calciu restante. În cazul EPV pe proteză valvulară aortică, pot fi considerate ca și înlocuitoare autogrefe, homogrefe sau xenogrefe fără stent. Pentru anomaliile rădăcinii aortice ce deformează sinusurile valsalva sunt indicate fie homogrefele/xenogrefele, fie un conduct de Dacron cu valvă.

Tratamentul optimal în EPV este încă disputat. Deși tratamentul chirurgical este considerat de elecție atunci când EPV determină disfuncție valvulară severă sau fenomene de insuficiență cardiacă, doar 50% dintre pacienții din Euro Heart Survey au fost supuși chirurgiei – procent similar pacienților cu EI pe valvă nativă. Aceste date sunt asemănătoare celor raportate de alte grupuri. Chirurgia precoce s-a asociat cu o mortalitate redusă intraspitalicească și la 1 an într-o cohortă de 4166 de pacienți, ce a inclus atât pacienți cu EPV cât și pacienți cu EI pe valve native, complicată cu insuficiență cardiacă.

Totuși, după ajustarea în funcție de variabilele clinice și supraviețuire, înlocuirea precoce valvulară nu s-a asociat cu reducerea mortalității față de tratamentul medicamentos într-o cohortă mare internațională. În ciuda acestor rezultate, chirurgia a avut un beneficiu în cazul unui subgrup de pacienți cu regurgitare valvulară importantă, vegetații, dehiscentă de proteză sau abcese/fistule paravalvulare.

Astfel, tratamentul chirurgical este recomandat în EPV subgrupului cu risc înalt (EI complicată cu insuficiență cardiacă, disfuncție severă de proteză, abcese sau

febră persistentă – Tabelul 22). Chirurgia de urgență este indicată doar în cazurile cu insuficiență cardiacă refractară, cu edem pulmonar acut sau șoc cardiogen. Totodată, pacienții cu EPV tardivă nonstafilococică/nonfungică pot fi tratați conservator. Totuși, acești pacienți necesită urmărire atentă din cauza riscului de complicații tardive.

În concluzie, EPV reprezintă 20% dintre cazurile de IE, cu o incidență în creștere. Diagnosticul EPV este mai dificil față de diagnosticul EI pe valve native. Prognosticul EPV complicate sau cu stafilococ este nefavorabil în absența tratamentului chirurgical. Aceste forme de EPV trebuie tratate agresiv. Pacienții cu EPV tardivă, necomplicată, non-stafilococică pot fi tratați conservator, sub rezerva monitorizării atente.

12.2 Endocardita infecțioasă ce afectează dispozitivele intracardiace

12.2.1 Introducere

Infecția dispozitivelor electronice implantabile intracardiace (DEII) reprezintă o patologie severă, asociată cu mortalitate crescută. Creșterea numărului de pacienți ce necesită DEII precum și vârsta din ce în ce mai înaintată a acestora și implicit numărul mai mare de comorbidități a determinat creșterea ratelor de infecție a DEII. Incidența infecției DEII variază semnificativ între studii. Astfel, un studiu populațional a arătat o incidență de 1,9/1000 dispozitive-ani cu o probabilitate mai mare de infecție după implantul de defibrilatoare interne comparativ cu stimulatoarele permanente. Acești pacienți reprezintă un impas diagnostic și terapeutic.

12.2.2 Definiția infecției dispozitivelor intracardiace

Trebuie făcută o distincție între infecția locală a dispozitivului și EI legată de dispozitivele intracardiace (EIDI). Infecția locală este definită prin limitarea la nivelul locului de implant și poate fi suspionată clinic prin prezența locală a semnelor de inflamație (eritem, fluctuență, căldură local, dehiscentă, eroziune, sensibilitate crescută sau supurație). EIDI este definită ca infecția ce se extinde la nivelul sondelor de stimulare, foițelor valvulare sau suprafeței endocardului. Totuși, diferențierea între infecție locală și EIDI este frecvent dificilă. Un studiu efectuat pe 50 de pacienți cu infecție locală a arătat prezența de culturi pozitive de la nivelul sondelor de stimulare în segmentele intracardiace la 72% dintre aceștia. Totuși, trebuie să ținem cont de posibila contaminare intraoperatorie a sondelor la acești pacienți.

12.2.3 Fiziopatologie

Locul implantului se poate infecta fie intraoperator, fie în cazul reintervenției sau a eroziunii cutanate determinate de generator sau sondele de stimulare. Aceasta se poate propaga la nivelul segmentelor intracardiacale ale sondelor de stimulare. În alte cazuri, atât dispozitivul cât și sondele se pot infecta ca și consecință a unei inoculări în cazul bacteriemiei secundare unei infecții la distanță. Astfel, se pot forma vegetații, care se pot întâlni oriunde – de la vena de acces și până la vena cavă superioară, sonda de stimulare, valva tricuspida sau endocardul atrial sau ventricular al cordului drept. Embolia septică pulmonară reprezintă o complicație frecventă a EIDI.

12.2.4 Factori de risc

O serie de factori se asociază cu infecția DEII. Factorii ce țin de pacient includ insuficiența renală, utilizarea de corticosteroizi, insuficiența cardiacă, formarea de hematoame, diabetul zaharat și utilizarea de anticoagulante. În plus, caracteristicile intraprocedurale pot juca un rol important în infecția DEII, precum tipul și locul intervenției, reintervenția, numărul de sonde/dimensiunea dispozitivului, utilizarea stimulării temporare periprocedurale, experiența operatorului, absența profilaxiei antimicrobiene, febră în primele 24 de ore preimplant.

12.2.5 Microbiologie

Până la 60-80% dintre cazuri sunt determinate de stafilococi, în special cei coagulazo-negativi în majoritatea studiilor. Au fost descrise mai multe specii de stafilococi coagulazo-negativi, cu rezistență variabilă la metilina, în funcție de studii, dar în general rezistența sporită la metilina se asociază cu infecțiile intraspitalicești, în timp ce tulpinile sensibile sau cu rezistență redusă se întâlnesc în infecțiile comunitare. Există și infecții polimicrobiene, cu mai multe specii de stafilococ. Alte specii rar întâlnite de bacterii sunt cele din genul *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, bacili gram negativi și candida.

12.2.6 Diagnostic

Clinica este frecvent nespecifică, cu simptome predominant respiratorii și reumatologice, ce însoțesc semnele locale de infecție. EIDI trebuie suspionată în cazurile cu febră neexplicată la un pacient cu DEII. Frecvent creșterea de temperatură se poate manifesta ca subfebră, în special la vârstnici. La fel ca și în alte forme de EI, ecocardiografia și hemoculturile reprezintă principalele instrumente diagnostice. Uneori bacteriemia cu *S. Aureus* poate fi singura manifestare a infecției dispozitivelor.

Ecocardiografia joacă un rol cheie în EIDI, și este utilă atât în detectarea vegetațiilor de la nivelul sondelor cât și a celor ce afectează cordul drept, a regurgitării tricuspidiene și a urmării postextractive. O serie de elemente cu valoare prognostică pot fi determinate mai ușor în cazul ecografiei transtoracice față de cea transesofagiană, precum prezența lichidului pericardic, disfuncția ventriculară și presiunea crescută pulmonară. Totuși, ecografia transesofagiană are sensibilitate și specificitate superioară în diagnosticul EIDI. Aceasta permite vizualizarea sondelor în locuri atipice, precum vena cavă superioară proximal, sau în zone greu accesibile examenului transtoracic. În plus, sensibilitatea ecografiei transesofagiene în afectarea concomitentă a cordului stâng sau în cazul extensiei perivalvulare a infecției este superioară celei transtoracice. Având în vedere rolurile complementare, se recomandă utilizarea ambelor metode în cazul suspiciunii de EIDI.

În cazul în care infecția sondelor de stimulare nu determină vegetații tipice, atât ecografia transtoracică cât și cea transesofagiană pot fi fals negative în EIDI. Ecografia intracardiacă și-a arătat recent fezabilitatea și eficiența la pacienții cu dispozitive implantabile, având o sensibilitate superioară în detecția vegetațiilor față de celelalte două metode.

Un examen normal ecografic nu exclude EIDI. În cazurile dificile, alte metode imagistice, precum scintigrafia cu leucocite marcate și scanarea cu F-FDG PET/CT, și-au dovedit utilitatea în diagnosticul EIDI și a complicațiilor asociate, inclusiv a emboliilor septice pulmonare.

Criteriile Duke sunt dificil de utilizat la acești pacienți datorită sensibilității mai reduse în cazul EIDI. A fost propusă modificarea acestora, cu includerea ca și criterii majore a semnelor locale de infecție și a emboliilor pulmonare.

12.2.7 Tratament

EIDI trebuie tratată prin regim antibiotic prelungit împreună cu extragerea completă a dispozitivului implantat.

12.2.8 Tratamentul antimicrobian

Se recomandă individualizarea tratamentului antibiotic la pacienții cu EIDI, bazată ori de câte ori este posibil pe rezultatul culturilor și a susceptibilității la diverse medicamente (vezi secțiunea 7). Deoarece în majoritatea infecțiilor din EIDI sunt implicați stafilococi, dintre care până la 50% sunt metilina-rezistenți, se recomandă administrarea inițială a vancomicinei ca și terapie empirică, până la rezultatul antibiogrammei. Un nou medicament, Daptomycina, recent aprobată

pentru EI pe cord drept și bacteriemia secundare *S. Aureus*, are rezultate promițătoare în tratamentul EIDI. Tratamentul antibiotic intravenos trebuie inițiat imediat după recoltarea hemoculturilor, înainte de extragerea dispozitivului. Nu există deocamdată trialuri clinice care să ofere o durată optimă a tratamentului antimicrobian. Totuși, în majoritatea cazurilor, se recomandă minim 4-6 săptămâni de tratament. După extragerea dispozitivului, sunt necesare cel puțin două săptămâni de administrare intravenoasă a antibioticelor la pacienții cu hemoculturi pozitive. Pacienții cu hemoculturi persistente pozitive (>24 h) în ciuda extragerii DEII și a tratamentului antibiotic necesită minim patru săptămâni de administrare intravenoasă.

12.2.9 Extragerea completă a dispozitivului (inclusiv sonda)

În cazurile cu EIDI cert diagnosticată, tratamentul medicamentos izolat se asociază cu mortalitate crescută și risc semnificativ de recurență. De aceea, extragerea completă a dispozitivului se recomandă la pacienții cu EIDI certă și poate fi luată în considerare la cei cu suspiciune de EIDI, atunci când nu se poate determina altă sursă la cei cu infecție ocultă.

Având în vedere riscul inerent al unei intervenții deschise pentru extragerea dispozitivului, se recomandă ori de câte ori este posibil extragerea transvenoasă a sondelor. Pentru a preveni recurența infecției, este esențială îndepărtarea completă a tuturor elementelor dispozitivului. În centrele cu experiență, mortalitatea periprocedurală este situată între 0,1% și 0,6%. Mortalitatea pe termen lung variază între subgrupuri, dar este în general mai mare la cei cu infecție sistemică. Extragerea transvenoasă nu este lipsită de riscuri, iar complexitatea procedurii poate varia semnificativ în funcție de tipul sondei. De obicei, sondele de defibrilare sunt mai dificil de eliminat față de cele de sinus coronar, care sunt uzual extrase prin simplă tracțiune manuală. Aceste proceduri trebuie efectuate doar în centrele care au un volum procedural ce permite menținerea unor deprinderi adecvate și care dispun de chirurgie cardiacă în cazul în care este necesară toracotomia sau sternotomia de urgență.

Frecvent poate apărea embolia pulmonară secundară vegetațiilor desprinse de pe sondă în timpul extracției, în special în cazul în care acestea au dimensiuni mari. Totuși, majoritatea acestora sunt asimptomatice și de aceea extragerea percutană rămâne metoda de elecție, chiar și în cazul vegetațiilor mari, deoarece riscul chirurgiei deschise este mai mare.

Unii autori recomandă abordul chirurgical în cazul vegetațiilor foarte mari. Până când vom dispune de mai

multe informații, decizia între chirurgie și abordul percutan în extragerea sondelor la pacienții cu vegetații mai mari de 2 cm trebuie individualizată de la caz la caz.

Alte indicații ale abordului chirurgical includ pacienții care necesită concomitent înlocuire sau reparare valvulară pentru EI, sau cei cu elemente restante după tentative repetate de extracție percutană. Totuși, mortalitatea la acești pacienți rămâne în continuare mare, mai ales deoarece asociază frecvent comorbidități sau au o vârstă avansată.

12.2.10 Reimplantarea

Primul pas înainte de reimplant îl reprezintă reevaluarea indicației pentru implant. În multe cazuri, aceasta nu este necesară. Se recomandă reimplantul pe partea contralaterală. Nu există o recomandare clară privind momentul reimplantului. Factori precum bacteriemia și vegetațiile persistente, dependența de stimulator/defibrilator implantabil trebuie luați în considerare și decizia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte. Reimplantarea imediată trebuie evitată din cauza riscului mare de reinfecție. Hemoculturile ar trebui să fie negative minim 72 de ore anterior implantului unui nou dispozitiv. În cazul în care există infecție valvulară restantă, implantul trebuie amânat pentru minim 14 zile.

Stimularea temporară reprezintă un factor de risc pentru infecția ulterioară a dispozitivelor cardiace și trebuie evitată atunci când este posibil. La pacienții dependenți de stimulare, folosirea temporară a sondelor cu fixare activă conectate la dispozitive externe este descrisă ca „punte”, permițând mobilizarea precoce cu un risc mai redus de efecte adverse ale cardiostimulării.

12.2.11 Profilaxie

Deși nu există studii mari controlate legate de această temă, profilaxia antibiotică este recomandată înainte de implant. De obicei se folosesc ca și profilaxie cefalosporine de generația I, precum cefazolin (6 g/zi pentru 24-36h după intervenție), cu prima doză administrată parenteral cu 1 oră înainte de procedură.

Vancomicina, teicolanina și daptomicina pot fi luate în considerare în locul cefazolinei în centrele unde rezistența la oxacilină a stafilococilor este ridicată, la pacienții cu risc înalt sau la pacienții cu contraindicație la cefalosporine, cu administrarea primei doze înainte de procedură, în funcție de farmacocinetică.

În concluzie, EIDI reprezintă una dintre cele mai dificil de diagnosticat dintre formele de EI și trebuie susținuțată frecvent în contextul unor simptome înșelătoare, în special la pacienții vârstnici. Prognosticul este de obicei negativ, cel mai probabil din cauza subgrupu-

Endocardita infecțioasă pe dispozitive implantabile: diagnostic, tratament și prevenție		
Recomandări	Clasa de indicație	Nivel de evidență
A. Diagnostic		
Se recomandă recoltarea a cel puțin trei seturi de hemoculturi înainte de inițierea promptă a terapiei antimicrobiene în infecția DECI	I	B
Se recomandă culturi de la vârful sondei de stimulare atunci când DECI este explantat	I	B
Se recomandă ETE la pacienții cu suspiciune de EI pe dispozitive implantabile, indiferent de rezultatul hemoculturilor sau ETT, pentru a evalua prezența endocarditei pe sonda de stimulare/valve	I	C
Ecografia intracardiacă poate fi luată în considerare la pacienții cu suspiciune de EI pe dispozitive implantabile, culturi pozitive și rezultat negativ la ETE/ETT	IIb	C
Scintigrafia cu leucocite radiomarcate și scanarea PET/CT cu ¹⁸ F-FDG pot fi luate în considerare ca investigații complementare la pacienții cu suspiciune de EI pe dispozitive implantabile, hemoculturi pozitive și rezultat ecografic negativ	IIb	C
B. Principii de tratament		
Atât la pacienții cu EI pe dispozitive implantabile cât și la cei cu infecție izolată la locul implantului se recomandă antibioterapie prelungită (înainte și după explant) și extragerea completă a dispozitivului și a sondelor de stimulare	I	C
La pacienții cu infecție ocultă (fără o sursă evidentă de infecție) se recomandă extragerea completă a dispozitivului și a sondelor de stimulare	IIa	C
Pacienții cu EI pe valve native/prostetice și dispozitive implantabile intracardiacă fără semne de infecție, poate fi luată în considerare extragerea completă a dispozitivului și a sondelor de stimulare	IIb	C
C. Modul de extragere a dispozitivului		
Se recomandă extragerea percutană a dispozitivului, dacă este fezabilă, la majoritatea pacienților, chiar și la cei cu vegetații de peste 10 mm	I	B
Extragerea chirurgicală este indicată dacă extragerea percutană este imposibilă/incomplete sau dacă se asociază regurgitare tricuspidiană severă prin distrugerea valvei	IIa	C
Extragerea chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții cu vegetații mari (>20 mm)	IIb	C
D. Reimplantarea dispozitivului		
După extragerea dispozitivului se recomandă reevaluarea necesității de reimplant	I	C
În cazul în care reimplantul este necesar, acesta trebuie întârziat pe cât posibil pentru a permite câteva zile/săptămâni de antibioterapie	IIa	C
La pacienții dependenți de stimulator cardiac ce necesită tratament antibiotic înainte de reimplant se poate utiliza temporar o sondă cu fixare activă ipsilateral	IIb	C
Stimularea temporară nu este recomandată de rutină	III	C
E. Profilaxie		
Preimplant se recomandă profilaxia antibiotică de rutină	I	B
Cu excepția urgențelor, se recomandă eliminarea cu cel puțin două săptămâni înainte de implantul unor dispozitive intracardiacă a potențialelor surse de sepsis	IIa	C
DECI = dispozitive electronice cardiace implantabile; FDG = fluorodeoxyglucoză; EI = endocardită infecțioasă; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; ETT = ecocardiografie transtoracică; ETE = ecocardiografie transesofagiană.		

lui de pacienți afectat – vârstnici și cei cu comorbidi-tăți. La majoritatea pacienților, EIDI trebuie tratată cu antibioterapie pe termen lung și extragerea dispoziti-vului. Tabelul 25 sumarizează principalele recomandări cu privire la diagnostic, tratament și prevenție în EIDI.

12.3 Endocardita infecțioasă în unitatea de terapie intensivă

Admisia într-o secție de terapie intensivă (STI) repre-zintă o parte normală a circuitului pacientului după tra-tamentul chirurgical al EI. În plus, pacienții cu EI pot fi admiși în STI din cauza instabilității hemodinamice din cardul manifestărilor sepsisului, insuficienței cardiace manifeste sau/și disfuncției valvulare severe sau insufi-cienței de organ secundare complicațiilor EI. Incidența infecțiilor nosocomiale este în creștere, și pacienții pot dezvolta EI secundar infecțiilor intraspitalicești. Nu în ultimul rând, diagnosticul EI poate fi dificil, la unii paci-

enți acesta fiind pus postmortem. În ciuda avansurilor în diagnostic și tratament mortalitatea se menține ri-dicată la pacienții critici, fiind situată între 29% și 84%.

Estimarea numărului de pacienți cu EI ce necesită admisia în STI este dificilă. Într-un studiu retrospectiv, multicentric, observațional ce a inclus 4106 pacienți admiși în patru secții de STI, EI a fost diagnosticată la 0,8% dintre ei. Motivele transferului în STI au fost insuficiența cardiacă (64%), șocul septic (21%), disfunc-ția neurologică (15%) și statusul postresuscitare (9%). Morbiditatea acestor pacienți este ridicată - până la 79% dintre aceștia au necesitat ventilație mecanică, 73% suport inotrop și 39% au dezvoltat insuficiență renală acută.

12.3.1 Microorganisme implicate

Există date limitate cu privire la microorganismele cauzatoare de EI în secțiile de terapie intensivă. Serii

de cazuri au arătat că cel mai frecvent implicat este stafilococul, acesta fiind responsabil de 74% dintre EI nosocomiale. Streptococii reprezintă al doilea cel mai frecvent agent cauzator. Infecțiile fungice sunt o problemă în creștere în STI, EI candidozică fiind mult mai des întâlnită la acești pacienți. În acest context, trebuie să existe un grad ridicat de suspiciune pentru EI fungică la pacienții din STI, în special în absența răspunsului la terapia antimicrobiană empirică.

12.3.2 Diagnostic

Criteriile de diagnostic pentru EI la pacienții din STI sunt similare cu cele clasice. Totuși, manifestările clinice pot fi atipice, semnele clasice fiind mascate de patologia asociată și intervențiile din STI. Astfel, hiperpirexia poate fi atribuită unor infecții coexistente, manifestările neurologice sunt mascate de sedare, delirul legat de șederea în STI, comorbidităților severe, iar insuficiența renală acută poate fi determinată de alte patologii. Ecocardiografia este dificilă la pacienții din STI, examenul transtoracic având o sensibilitate redusă în diagnosticul EI. Ar trebui să existe o aplicabilitate mult mai largă a ecografiei transesofagiene la pacienții cu infecție sistemică cu *Stafilococ aurii* secundară cateterelor venoase centrale, din cauza probabilității mari de a cauza EI.

12.3.3 Atitudine terapeutică

Pacienții cu sepsis sever sau șoc septic ar trebui tratați conform protocoalelor internaționale în vigoare. Tratamentul antibiotic și indicațiile de chirurgie la pacienții cu EI sunt descrise în secțiunile 7 respectiv 10. Totuși, intervențiile de urgență/salvare prezintă cea mai mare rată de mortalitate în registrele care au inclus pacienți operați pentru EI, iar pacienții cu scor SOFA >15 în ziua intervenției au prognostic foarte prost. La pacienții în stare foarte gravă luarea unei decizii atunci când indicațiile și contraindicațiile de chirurgice coexistă este foarte dificilă și ar trebui luată în cadrul Echipii multiprofesionale și multidisciplinare.

12.4 Endocardita infecțioasă pe cord drept

Reprezintă 5-10% din toate cazurile de EI. Deși se poate întâlni la pacienți cu stimulator cardiac, defibrilator inern, cateter venos central sau hemodializă, cel mai frecvent este observată la dependenții de droguri intravenoase, în special la cei seropozitivi pentru HIV sau imunodeprimați. *S. Aureus* este cel mai întâlnit microorganism (60-90% dintre cazuri), tulpinile meticilin-rezistente având o prevalență în creștere. De asemenea, frecvența infecțiilor polimicrobiene este în creștere. Valva cea mai afectată este tricuspida, dar pot fi afecta-

te și alte valve, inclusiv cele ale cordului stâng. Mortalitatea intraspitalicească este de aproximativ 7%.

12.4.1 Diagnostic și complicații

Manifestările uzuale în EI pe cord drept sunt febra persistentă, bacteriemia și embolia septică pulmonară recurentă, clinic sugerată de durere toracică, tuse sau hemoptizie. Atunci când coexistă embolia sistemică, trebuie suspionată embolia paradoxală sau afectarea concomitentă a cordului stâng. Insuficiența cardiacă dreaptă izolată este rară, dar poate fi cauzată de hipertensiunea pulmonară sau regurgitări/obstrucții valvulare severe. De asemenea, hipertensiunea pulmonară poate fi secundară EI pe cord stâng.

Ecografia transtoracică permite de obicei diagnosticul EI pe valvă tricuspida, datorită localizării anterioare a acestei valve și vegetațiilor de dimensiuni mari. Este obligatoriu ca examenul să evalueze și valvele pulmonare și valva Eustachio. Ecografia transesofagiană este mai sensibilă în diagnosticul EI pe valva pulmonară/cord stâng.

12.4.2 Prognostic și tratament

Vegetațiile mai mari de 20 mm și etiologia fungică au fost principalii predictorii negativi într-o cohortă retrospectivă de pacienți dependenți de droguri intravenoase cu EI pe cord drept. La pacienții cu coinfecție HIV, o valoare a LT CD4 <200 celule/mm³ are o valoare prognostică ridicată.

12.4.2.1 Tratamentul antibiotic

Alegerea tratamentului antibiotic empiric depinde de microorganismul suspectat, tipul de drog/solvent utilizat (pentru dependenții de substanțe psihoactive) și localizarea infecției. În orice caz, acesta trebuie să cuprindă și antibiotice la care *S. Aureus* este susceptibil. Tratamentul inițial cuprinde peniciline penicilaz-rezistente, vancomicina sau daptomicina, în funcție de prevalența locală a MRSA, în combinație cu gentamicina. Dacă pacientul este dependent de pentazocină, se recomandă adăugarea unui agent antipseudomonas. În cazul în care acesta utilizează heroină brună dizolvată în suc de lămâie, se recomandă adăugarea antimicoticelelor (suspiciune infecție cu *Candida spp.*). Odată ce microorganismul a fost identificat, tratamentul antibiotic trebuie ajustat.

Date suficiente arată că o durată de 2 săptămâni a tratamentului poate fi suficientă și că adăugarea unui aminoglicozid este uneori excesivă. Pentru pacienții cu EI izolată a valvei tricuspide 2 săptămâni de tratament cu oxacilină/cloxacilină fără gentamicină este de obicei suficient dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:

- Stafilococ metilino-sensibil
- Răspuns favorabil la tratament
- Absența focarelor metastatice de infecție/empiem
- Absența complicațiilor extra/intracardiace
- Absența EI asociate pe proteză valvulară/cord stâng
- Vegetații <20 mm
- Absența imunosupresiei severe (LT CD4 <200 cel/mmc) cu sau fără SIDA

Din cauza activității bactericide limitate, penetranței reduse în vegetații și clearancelui crescut la dependenții de droguri intravenoase, glicopeptidele nu se recomandă în tratamentul de scurtă durată (2 săptămâni).

Regimul antibiotic standard de 4-6 săptămâni se recomandă în următoarele situații:

- Răspuns clinic/microbiologic inadecvat la tratamentul antibiotic (>96 h)
- EI pe cord drept complicată cu insuficiență cardiacă dreaptă, vegetații >20 mm, insuficiență respiratorie acută, metastaze septice în afara plămânilor (incluzând empiemul) sau complicații extra-cardiace (insuficiență renală acută)
- Tratament antibiotic cu alte antibiotice în afara penicilinelor penicilinaz-rezistente
- Imunosupresie severă (LT CD4 <200/mmc), cu sau fără SIDA
- EI concomitentă pe cord stâng

Atunci când terapia convențională i.v. nu este fezabilă, în cazul EI cu stafilococ auriu la pacienții dependenți de droguri intravenoase ciprofloxacina per os [750 mg bis in die (b.i.d.)] cu rifampicina per os (300 mg b.i.d.) pot fi o alternativă, cu condiția să existe susceptibilitate la ambele antibiotice, să nu existe complicații legate de EI și monitorizarea pacientului să fie foarte atentă. Un studiu randomizat controlat a demonstrat non-inferioritatea daptomicinei versus terapie standard în tratamentul infecțiilor cu *S. Aureus*, incluzând EI pe cord drept. În cazul utilizării daptomicinei, majoritatea autorilor recomandă utilizarea de doze mari (10 mg/kg/24 h) și combinarea ei cu cloxacilina sau fosfomicinei pentru a preveni dezvoltarea rezistenței bacteriene. Glicopeptidele (vancomicina) sau daptomicina reprezintă agenți de elecție în infecțiile cu MRSA. Vancomicina poate fi mai puțin eficientă în infecțiile cauzate de tulpinile MRSA cu o CMI >1 mcg/ml. În aceste cazuri, daptomicina este antibioticul de elecție. Pentru alte microorganisme, tratamentul nu diferă la pacienții dependenți de droguri intravenoase față de populația generală.

12.4.2.2 Tratamentul chirurgical

Având în vedere recurența ridicată a EI din cauza continuării abuzului de substanțe, chirurgia trebuie evitată la acești pacienți dacă prezintă EI necomplicată pe cord drept, dar trebuie luată în considerare în următoarele situații (Tabelul 26):

- Insuficiență cardiacă dreaptă secundară regurgitării tricuspidiene severe refractară la diuretice
- EI cu microorganisme dificil de eradicat (fungi) sau bacteriemie persistentă >7 zile (*S. Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), în ciuda tratamentului antibiotic adecvat
- Vegetații tricuspidiene >20 mm, care persistă în contextul emboliei pulmonare recurente cu sau fără insuficiență cardiacă dreaptă asociată.

Chirurgia cardiacă la pacienții ce asociază infecție HIV nu modifică prognosticul evoluției HIV/EI. Date recente naționale au arătat că cele mai frecvente strategii chirurgicale pentru EI pe valvă tricuspida sunt valvectomia, repararea valvulară și înlocuirea valvulară. Înlocuirea valvulară este cea mai răspândită, majoritatea pacienților primind o bioproteză. Unii autori preferă repararea valvulară (ce evită ori de câte ori este posibil materialele prostetice) înlocuirii valvulare, dar aceasta nu modifică prognosticul comparativ cu celelalte două metode. Valvectomia fără înlocuire valvulară poate fi aleasă în cazuri extreme, dar se poate asocia cu insuficiență cardiacă dreaptă severă postoperator, mai ales la pacienții cu hipertensiune pulmonară. La acești pacienți, valva poate fi înlocuită odată ce infecția a fost eradicată și nu mai folosesc droguri. Nu se recomandă înlocuirea valvulară pulmonară, dar dacă este necesară, se preferă homograful pulmonar (sau xenograft – dacă primul nu este disponibil).

În concluzie, EI pe cord drept este o boală ce afectează preponderent pacienții dependenți de droguri intravenoase și cei cu hemodializă. Clinica se bazează pe simptome respiratorii și febră. *S. Aureus* este responsabil pentru majoritatea cazurilor. Ecografia transtoracică este foarte importantă în aceste cazuri. Deși mortalitatea intraspitalicească este relativ redusă, EI pe cord drept are un risc crescut de recidivă la dependenții de droguri, și chirurgia este recomandată doar pentru pacienții cu simptomatologie refractară, eșec al tratamentului medicamentos, embolie septică recurentă pulmonară sau embolie paradoxală.

12.5 Endocardita infecțioasă la pacienții cu boală cardiacă congenitală

Numărul pacienților copii și adulți cu boală cardiacă congenitală este în continuă expansiune, și reprezintă

un substrat important pentru endocardita infecțioasă la pacienții tineri. Cu toate acestea, datele pe care le avem despre endocardita infecțioasă la acest subgrup de pacienți sunt limitate datorită faptului că există, pe de-o parte, un număr mic de studii, cele mai multe retrospective cu multe erori de selecție și, pe de altă parte, studii efectuate în centre înalt specializate, ce fac dificilă aplicarea universală a rezultatelor.

Incidența raportată a endocarditei infecțioase la pacienții cu boală cardiacă congenitală este de 15-140 de ori mai mare decât în populația generală (cea mai mare incidență venind dintr-un studiu efectuat într-o unitate înalt specializată)^{442,443}. Incidența este mai mică la copiii (0,04% pe an) decât la adulții cu boală cardiacă congenitală (0,1% pe an)^{444,445}. Proporția pacienților cu endocardită infecțioasă în rândul celor cu boală cardiacă congenitală variază (probabil datorită erorilor de selecție) între 2% și 60%⁴⁴⁶⁻⁴⁵⁰, cu o dominanță ușoară a sexului masculin^{443,451,452}.

Unele leziuni simple, precum defectul septal atrial tip ostium secundum și patologia valvei pulmonare, sunt asociate cu un risc de endocardită infecțioasă mai mic, pe când, bicuspidia aortică, este asociată cu un risc mai mare. Cu toate acestea, pacienții cu boală cardiacă congenitală prezintă defecte cardiace multiple, fiecare contribuind în parte la riscul total de endocardită infecțioasă. De exemplu, incidența endocarditei infecțioase este considerat mai mare la pacienții cu defect septal ventricular când se asociază cu regurgitare aortică⁴⁵³.

Distribuția microorganismelor implicate în etiologia endocarditei infecțioase nu diferă de cea evidențiată la pacienții cu boală cardiacă dobândită, cu streptococii și stafilococii fiind cele mai comune bacterii^{443,451,452}.

Ca și în cazul altor grupuri de pacienți, diagnosticul de endocardită infecțioasă este pus prea târziu, ceea ce impune luarea în considerare a diagnosticului de endocardită infecțioasă la orice pacient cu boală cardiacă congenitală care se prezintă cu febră și alte semne de infecție în evoluție. Hemoculturile trebuie recoltate înainte de începerea tratamentului antibiotic. Principalele simptome, complicații și erori de diagnostic nu

diferă de cele evidențiate la pacienții cu endocardită infecțioasă în general. Cu toate acestea, endocardita infecțioasă a cordului drept este mai frecventă la pacienții cu boală cardiacă congenitală decât la pacienții cu boală cardiacă dobândită. Superioritatea ecocardiografiei transesofagiene asupra ecocardiografiei transtoracice a fost studiată sistematic în acest context. Anatomia complexă și prezența materialului artificial pot reduce rata de detecție a vegetațiilor și a altor aspecte ale endocarditei infecțioase, favorizând astfel efectuarea ecocardiografiei transesofagiene, în special la pacienții adulți⁴⁴³. Cu toate acestea, examenele ecocardiografice negative nu exclud diagnosticul.

Îngrijirea pacienților cu boală cardiacă congenitală și endocardită infecțioasă, de la diagnostic la tratament, este cel mai bine asigurată de centrele specializate pe boli cardiace congenitale cu expertiză în imagistică, chirurgie și terapie intensivă. Chirurgia cardiacă este adecvată atunci când terapia medicală eșuează, când apar complicații hemodinamice serioase și când există un risc mare de embolism septic devastator.

Endocardita infecțioasă la pacienții cu boală cardiacă congenitală are o mortalitate de 4-10%^{443,451,452,454}. Acest prognostic mai bun decât în cazul pacienților cu boală cardiacă dobândită poate reflecta proporția mai mare a pacienților cu endocardită infecțioasă a cordului drept sau o îngrijire mai bună în centrele de boli cardiace congenitale.

Prevenția primară este vitală⁴⁵⁵. Importanța unei bune igiene orale, dentare și a pielii a fost deja subliniată, și profilaxia antibiotică este indicată la grupurile aflate la risc crescut definite în secțiunea 3. Cu toate acestea, există o problemă educațională, în special la pacienții ce nu sunt urmăriți într-un centru specializat pentru bolile cardiace congenitale, și conștientizarea riscului de endocardită infecțioasă și necesarul pentru manevre preventive nu sunt subliniate satisfăcător în cazul pacienților cu boală cardiacă congenitală⁴⁵⁶. Tatuajele și piercingul, mai ales cel ce implică limba și mucoasele, trebuie descurajate în acest grup de pacienți.

Repararea chirurgicală a defectului congenital reduce riscul de endocardită infecțioasă, în cazul în care

Indicațiile de tratament chirurgical în endocardita pe cord drept		
Recomandări	Clasa de indicație	Nivel de evidență
Tratamentul chirurgical se recomandă în următoarele cazuri: <ul style="list-style-type: none"> • Microorganisme rezistente (fungi persistenți) sau bacteriemie pentru mai mult de 7 zile (<i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>), în ciuda tratamentului antimicrobian adecvat • Vegetații tricuspidiene >20 mm persistente, în contextul emboliilor pulmonare recurente • Insuficiență cardiacă dreaptă secundară regurgitării tricuspidiene severe 	Ila	C

nu există defect rezidual^{447,457}. Cu toate acestea, în alte cazuri în care se implantează valve artificiale, procedura poate crește riscul global de endocardită infecțioasă. Nu există nici o dovadă științifică care să justifice chirurgia cardiacă sau intervențiile percutane (de ex., închiderea canalului arterial persistent) cu scop primar de eliminare a riscului de endocardită infecțioasă⁴⁵⁸. Repararea cardiacă ca măsură preventivă secundară pentru a reduce riscul de recurență a endocarditei infecțioase a fost descris dar nu studiat sistematic.

Rezumând, endocardita infecțioasă la pacienții cu boală cardiacă congenitală este rară și mai frecvent afectează cordul drept. Îngrijirea pacienților cu boală cardiacă congenitală și endocardită infecțioasă, de la diagnostic la tratament, este cel mai bine realizată într-un centru specializat pe boli cardiace congenitale cu expertiză în imagistică, chirurgie și terapie intensivă. Acest lucru se aplică la cei mai mulți pacienți cu boală cardiacă congenitală. Anatomia complexă face dificilă evaluarea ecocardiografică. Cu toate acestea, diagnosticul trebuie luat în considerare la toți pacienții cu boală cardiacă congenitală cu infecție în evoluție și febră. Prognosticul este mai bun decât în alte forme de endocardită infecțioasă, cu o rată a mortalității sub 10%. Măsurile preventive și educația pacientului sunt foarte importante în cazul acestei populații de pacienți.

12.6 Endocardita infecțioasă în timpul sarcinii

O provocare pentru medic în timpul sarcinii la un pacient cu boală cardiacă este reprezentată de modificarea fiziologiei cardiovasculare, care poate mima boala cardiacă și poate crea confuzie^{459,460}. Incidența endocarditei infecțioase în timpul sarcinii este raportată ca fiind 0,006%¹⁹⁶. Incidența endocarditei infecțioase la pacienții cu boală cardiacă este 0-1,2% și este mai mare la femeile cu valvă prostetică mecanică⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴. Astfel, endocardita infecțioasă în sarcină este extrem de rară și este fie o complicație a unei leziuni preexistente, fie o complicație a abuzului de droguri intravenoase. Mortalitatea maternală se apropie de 33%, cu cele mai multe decese fiind datorate insuficienței cardiace sau evenimentelor embolice, pe când mortalitatea fetală este raportată ca fiind aproximativ 29%¹⁹⁶. O atenție sporită trebuie acordată oricarei femei însărcinate cu febră inexplicabilă și suflu cardiac.

Tabelul 27. Recomandările pentru utilizarea terapiei antitrombotice

Recomandarea	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Întreruperea terapiei antiplachetare este recomandată în prezența unei sângerări majore	I	B	257
În hemoragia intracraniană, întreruperea oricărui anticoagulant este recomandată	I	C	
În accidentul vascular ischemic fără hemoragie, înlocuirea anticoagulantului oral (anti vitamină K) cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică pentru 1-2 săptămâni trebuie luată în considerare sub atenta monitorizare	Ila	C	
La pacienții cu hemoragie intracraniană și valvă mecanică, heparina nefracționată sau heparina cu greutate moleculară mică trebuie reinițiată cât mai repede posibil după o evaluare multidisciplinară	Ila	C	
În absența accidentului vascular cerebral ischemic, înlocuirea anticoagulantului oral cu heparină nefracționată cu heparină cu greutate moleculară mică pentru 1-2 săptămâni trebuie luată în considerare în cazul endocarditei infecțioase cu Staphylococcus aureus sub atenta monitorizare	Ila	C	
Terapia trombolitică nu este recomandată la pacienții cu endocardită infecțioasă	III	C	

^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referința ce sprijină recomandările
^d Există o experiență foarte limitată cu noile anticoagulante orale în tratamentul endocarditei infecțioase

Detecția rapidă a endocarditei infecțioase și tratamentul adecvat sunt importante în reducerea riscului de deces maternal și fetal¹⁹⁶. În ciuda mortalității fetale mari, chirurgia de urgență trebuie efectuată în timpul sarcinii la femeile care se prezintă cu insuficiență cardiacă datorată unei regurgitari valvulare acute.

12.7 Tratamentul antitrombotic în endocardita infecțioasă

Indicațiile pentru tratamentul anticoagulant și antiplachetar la pacienții cu endocardită infecțioasă sunt aceleași ca și pentru ceilalți pacienți, iar dovezile actuale nu susțin inițierea terapiei ce interferează cu cascada coagulării ca terapie adjuvantă pentru endocardita infecțioasă²⁵⁸. Terapia trombolitică este în general contraindicată și este asociată uneori cu hemoragie intracraniană severă⁴⁶⁵, dar trombectomia poate fi o alternativă în cazuri selectate de accident vascular cerebral ischemic asociat cu endocardită infecțioasă (vezi secțiunea 9.1).

Riscul de hemoragie intracraniană poate fi crescut la pacienții care sunt deja pe tratament anticoagulant când se pune diagnosticul de endocardită infecțioasă, în special la pacienții cu endocardită pe valvă pros-

tetică cu *S. aureus*^{113,466}. Pe de altă parte, continuarea tratamentului anticoagulant în timpul dezvoltării endocarditei infecțioase poate diminua tendința embolică⁴⁶⁷.

Recomandările legate de tratamentul anticoagulant la pacienții cu endocardită infecțioasă se bazează pe un număr mic de dovezi, și deciziile trebuie individualizate de către Endocarditis Team. Rolul terapiei de "bridging" cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică nu a fost studiată la pacienții cu endocardită infecțioasă, dar poate avea avantaje rezonabile în situații speciale (de ex. pacienții instabili) înainte de luarea deciziilor de chirurgie sau pentru a evita interacțiunile medicamentoase.

Dovezile nu susțin inițierea terapiei antiplachetare la pacienții diagnosticați cu endocardită infecțioasă²⁵⁸. În ciuda rezultatelor promițătoare ale studiilor experimentale⁴⁶⁸. Unele studii de cohortă indică o reducere posibilă în rata complicațiilor embolice²⁵⁷ sau dezvoltarea endocarditei infecțioase aflați sub terapie antiplachetară⁴⁶⁹, dar datele sunt contradictorii^{470,471}.

12.8 Endocardita trombotică non-bacteriană și endocardita asociată cu cancerul

12.8.1 Endocardita trombotică non-bacteriană

Endocardita trombotică non-bacteriană (ETNB) (de ex. Endocardita marantică, endocardita Libman-Sacks sau endocardita verucoasă) este caracterizată de prezența la nivelul valvelor a vegetațiilor sterile conținând fibrină și agregate plachetare. Aceste vegetații nu sunt asociate cu bacteriemie sau modificări distructive a valvelor⁴⁷². Este important de diferențiat ETNB adeverată de pacienții cu hemoculturi negative datorate terapiei antibiotice⁴⁷³.

ETNB este o condiție asociată cu multiple boli precum cancerul, bolile de țesut conjunctiv (de ex. pacienții cu lupus eritematos sistemic ce prezintă anticorpi antifosfolipidici, endocardita Libman-Sacks), bolile autoimune, statusurile de hipercoagulabilitate, septicemia, arsurile severe sau bolile cronice ca tuberculoza, uremia sau sindromul de deficiență imună dobândit. Reprezintă o potențială sursă de trombembolism amenințător de viață, care este principala manifestare clinică a acesteia.

Este esențial de diferențiat ETNB de endocardita infecțioasă. Este recomandat același algoritm diagnostic ca pentru endocardita infecțioasă. Diagnosticul de ETNB este dificil și se bazează pe suspiciunea clinică mare în contextul unei afecțiuni cunoscute ce se asociază cu ETNB, prezența suflurilor cardiace, prezența vegetațiilor ce nu răspund la tratamentul antibiotic și prezența de embolii sistemice multiple⁴⁷⁴.

Apariția unui suflu cardiac nou sau modificarea unui suflu cardiac preexistent, cu toate că nu este frecventă, în contextul unei afecțiuni predispozante, trebuie să alerteze clinicianul în a considera ETNB.

Vegetațiile valvulare în RTNB sunt în general mici, cu zonă de implantare largă și cu suprafață neregulată. Prezintă o reacție inflamatorie limitată la locul de atașare, ceea ce le face mai friabile și detasabile. După embolizare, micile resturi de vegetație pe valvele afectate (≤ 3 mm) pot determina rezultate fals negative la ecocardiografie. Ecocardiografia transesofagiană trebuie efectuată când există suspiciune mare de ETNB. Afectarea cordului stâng (valva mitrală mai frecvent decât valva aortică) și prezența de vegetații bilateral sunt argumente mai mult pentru ETNB decât pentru endocardita infecțioasă⁴⁷⁵. Când o examinare prin ecocardiografie transesofagiană este efectuată precoce, prognosticul ETNB este îmbunătățit⁴⁷⁶.

Evaluarea statusului coagulării și analizele hematologice trebuie efectuate pentru a căuta o potențială cauză. Recoltarea de hemoculturi multiple trebuie efectuate pentru a exclude endocardita infecțioasă, cu toate că hemoculturile negative pot fi găsite în endocardita infecțioasă (de ex. terapie antibiotică anterioară, grupul HACEK, ciuperci, etc.). Analize pentru sindromul antifosfolipidic (de ex. anticoagulantul lupic, anticorpii anticardioplină, și anticorpii anti β_2 glicoproteina I; cel puțin unul trebuie să fie pozitiv pentru a stabili diagnosticul de sindrom antifosfolipidic în două ocazii diferite recoltate la cel puțin 12 săptămâni distanță) trebuie efectuate la pacienții ce se prezintă cu embolii sistemice recurente sau lupus eritematos sistemic cunoscut⁴⁷⁷.

ETNB este abordată inițial prin tratarea patologiei subiacente. Nu există nici o contraindicație, acești pacienți trebuie anticoagulați cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică sau warfarină, cu toate că există puține dovezi care să susțină această strategie. În ETNB, utilizarea inhibitorilor direcți de trombină sau inhibitorilor de factor Xa nu a fost evaluată. În sindromul antifosfolipidic, anticoagularea pe viață este indicată. Un trial ce compară rivaroxabanul (un inhibitor de factor Xa) cu warfarina la pacienții cu sindrom antifosfolipidic și complicații trombotice este în desfășurare⁴⁷⁸. Cu toate acestea, anticoagularea este asociată cu un risc de transformare hemoragică a unui eveniment embolic. Tomografia computerizată cerebrală trebuie efectuată la pacienții cu ETNB și accidente vasculare înainte de anticoagulare pentru a exclude hemoragia intracraniană.

Intervenția chirurgicală, debridarea valvulară și/sau reconstrucția valvulară sunt frecvent nerecomandate exceptând cazurile în care pacientul se prezintă cu tromboembolism recurent în ciuda terapiei anticoagulante eficiente. Alte indicații pentru chirurgia valvulară sunt similare cu cele de la pacienții cu endocardită infecțioasă. La pacienții cu cancer este recomandată o abordare multidisciplinară (Endocarditis Team).

12.8.2 Endocardita infecțioasă asociată cu cancerul

Endocardita infecțioasă poate fi un marker potențial pentru cancerul ocult. Într-un studiu de cohortă danez, 997 cazuri de cancer au fost identificate printre 8445 pacienți cu endocardită infecțioasă după o urmărire medie de 3,5 ani. Riscul de cancer abdominal și hematologic a fost mare precoce după diagnosticul de endocardită infecțioasă (în primele 3 luni) și a rămas mai mare decât cel așteptat la urmărirea pe termen lung (>12 luni) în ceea ce privește cancerul abdominal⁴⁷⁹.

Câteva bacterii au fost asociate cu cancerul colonic, cea mai puternică asociere fiind cu *S. bovis* și subspeciile de *S. gallolyticus*; infecția cu *S. bovis* a fost asociată cu prezența neoplaziilor gastrointestinale, care în cele mai multe cazuri sunt adenoame sau carcinoame colonice⁴⁸⁰. Cu toate acestea, există încă o dezbatere dacă asocierea dintre endocardita infecțioasă cu *S. bovis*/*S. gallolyticus* cu tumorile colorectale este o consecință a leziunilor gastrointestinale sau pot declanșa sau agrava cancerul colorectal⁴⁸¹.

În cazurile de endocardită infecțioasă cu *S. bovis*, este necesară o clasificare microbiologică adecvată. În cazurile de endocardită infecțioasă cu *S. bovis*/*S. gallolyticus*, este recomandat de a exclude un cancer colonic ocult în timpul spitalizării. În absența unei tumori, este sugerată evaluarea anuală prin colonoscopie⁴⁸².

În ceea ce privește alte teste (de ex. testul pentru hemoragii oculute), detecția serologică a cancerului colorectal – concentrația serică de IgG împotriva antigenelor pentru *S. bovis* – nu este nici sensibilă (nu toate tumorile colorectale sunt colonizate de *S. bovis*) și nici specifică⁴⁸³.

PET/CT cu FDG este din ce în ce mai mult utilizat în diagnosticul endocarditei infecțioase. Poate avea un rol important în detecția activității patologice gastrointestinale și poate ghida colonoscopia. Cu toate acestea, un PET/CT negativ nu exclude patologia colonică semnificativă. Nici un studiu nu a evaluat utilitatea clinică a PET/CT pentru detecția cancerului colorectal ocult la pacienții cu endocardită infecțioasă cu *S. bovis*/*S. gallolyticus*.

13. MESAJELE “TO DO AND NOT TO DO” DIN GHIDURI

Recomandările	Clasa ^a	Nivelul ^b
1. Profilaxie/prevenție		
Profilaxia antibiotică trebuie luată în considerare pentru pacienții la risc cel mai mare de endocardită infecțioasă:		
a. Pacienții cu valvă prostetică, incluzând valva transcateter, sau cei la care s-a folosit pentru repararea valvulară de material prostetic	IIa	C
b. Pacienții cu un istoric de endocardită infecțioasă		
c. Pacienții cu boală cardiacă congenitală (de ex. orice tip de boală cardiacă congenitală cianogenă sau orice tip de boală cardiacă congenitală reparată cu material prostetic)		
Profilaxia antibiotică nu este recomandată în alte forme de boală valvulară sau boală cardiacă congenitală	III	C
Procedurile stomatologice		
Profilaxia antibiotică trebuie luată în considerare pentru procedurile stomatologice ce necesită manipularea gingiei sau a regiunii periapicale a dinților sau perforarea mucoasei orale	IIa	C
Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru injecțiile de anestezie locală în țesuturi neinfectate, tratamentul cariilor superficiale, scoaterea suturilor, radiografie dentară, aplicarea sau scoaterea protezelor dentare, sau după traume ale buzelor sau mucoasei orale	III	C
Alte proceduri		
Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru procedurile ce implică tractul respirator, incluzând bronhoscopie sau laringoscopie, intubarea endotraheală sau transnazală, gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia, nașterea naturală sau prin cezariană, ecocardiografia transesofagiană, procedurile ce implică pielea sau țesuturile moi	III	C
2. Recomandările pentru pacienții referiți către centrele de referință		
Pacienții cu endocardită infecțioasă complicată trebuie evaluați și tratați din stadiul incipient într-un centru de referință ce are disponibilă chirurgia imediat sau în care există Endocarditis Team, ce include infecționist, microbiolog, cardiolog, imagist, chirurg cardiovascular și, la nevoie, un specialist în bolile cardiace congenitale	IIa	B
Pentru pacienții cu endocardită infecțioasă ne-complicată care nu sunt tratați într-un centru de referință, trebuie să existe o comunicare precoce și regulată cu un centru de referință și, la nevoie, trebuie efectuate evaluări în centrul de referință	IIa	B
3. Diagnosticul		
Ecocardiografia transtoracică este recomandată ca metodă imagistică de primă linie la pacienții cu suspiciune de endocardită infecțioasă	I	B
Ecocardiografia transesofagiană este recomandată la toți pacienții cu suspiciune clinică de endocardită infecțioasă și care au examen prin ecocardiografie transtoracică negativ sau nondiagnostic	I	B

Ecocardiografia transesofagiană este recomandată la pacienții cu suspiciune clinică de endocardită infecțioasă când este prezentă o valvă prostetică sau un dispozitiv intracardiac	I	B
Repetarea ecocardiografiei transtoracice și/sau a ecocardiografiei transesofagiene după 5-7 zile este recomandată în cazul unui examen inițial negativ când suspiciunea clinică de endocardită infecțioasă rămâne crescută	I	C
Repetarea ecocardiografiei transtoracice și/sau a ecocardiografiei transesofagiene este recomandată cât mai precoce când este suspectată o complicație nouă a endocarditei infecțioase (sufiu cardiac nou, embolie, febră persistentă, insuficiență cardiacă, abces, bloc atrioventricular)	I	B
Ecocardiografia intraoperatorie este recomandată în toate cazurile de endocardită infecțioasă ce necesită chirurgie	I	B
4. Tratament		
Endocardita pe valvă mitrală sau aortică, prostetică sau nativă cu regurgitare severă sau obstrucție ce determină simptome de insuficiență cardiacă sau semne ecocardiografice de toleranță hemodinamică proastă trebuie tratată prin chirurgie de urgență	I	B
Infecția locală necontrolată (abces, pseudoanevrism, fistulă, vegetații ce se măresc) trebuie tratată prin chirurgie de urgență	I	B
Infecția cauzată de ciuperci sau organisme microrezistente trebuie tratată prin chirurgie de urgență	I	C
Endocardita pe valvă mitrală sau aortică, prostetică sau nativă cu vegetații persistente >10 mm după ≥1 episod embolic în ciuda terapiei antibiotice adecvate trebuie tratată prin chirurgie de urgență	I	B
5. Complicațiile neurologice		
După un embolism silențios sau accident vascular ischemic tranzitor, chirurgia cardiacă, dacă este indicată, trebuie efectuată fără întârziere	I	B
Intervenția neurochirurgicală sau terapia endovasculară este indicată pentru aneurismele infecțioase intracraniene foarte mari, ce se măresc sau care sunt rupte	I	C
După hemoragia intracraniană, chirurgia trebuie în general amânată pentru ≥1 lună	IIa	B
6. Endocardita infecțioasă asociată dispozitivelor cardiace		
Terapia antibiotică prelungită (înainte și după extracție) și extracția completă (a dispozitivului și a sondelor) este recomandată în endocardita infecțioasă asociată dispozitivelor cardiace, ca și în cazul infecțiilor de buzunar izolate	I	C
Extracția percutană este recomandată în endocardita infecțioasă asociată dispozitivelor cardiace, chiar și la cei cu vegetații >10 mm	I	B
După extracția dispozitivului, este recomandată reevaluarea necesarului pentru reimplantarea acestuia	I	C
Pacingul temporar nu este recomandat de rutină	III	C
Profilaxia antibiotică de rutină este recomandată înainte de implantarea unui dispozitiv	I	B
7. Recomandările pentru utilizarea tratamentului antitrombotic		

Întreruperea tratamentului antiplachetar este recomandat în prezența unei sângerări majore	I	B
La pacienții cu hemoragie intracraniană este recomandată întreruperea tratamentului anticoagulant	I	C
Terapia trombolitică nu este recomandată la pacienții cu endocardită infecțioasă	III	C

14. SUPLIMENT

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):

Jose Luis Zamorano (Presedinte) (Spania), Victor Aboyans (Franța), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Lina Badimon (Spania), Gonzalo Barón-Esquivias (Spania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Héctor Bueno (Spania), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Franța), Çetin Erol (Turcia), Donna Fitzsimons (Regatul Unit), Oliver Gaemperli (Elveția), Paulus Kirchhof (Regatul Unit/ Germania), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Regatul Unit), Petros Nihoyannopoulos (Regatul Unit), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Elveția), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Elveția).

Societățile Naționale ESC ce au fost activ implicate în procesul de revizuire a ghidului ESC din 2015 de endocardită infecțioasă:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Belarus:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Croația:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Cipru:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **Republica Cehă:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Danemarca:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Sirje Kõvask; **Finlanda:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **Franța:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Germania:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Grecia:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Ungaria:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Islanda:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Israel:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Italia:** Italian Fe-

deration of Cardiology, Enrico Cecchi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Le-tonia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Luxemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Norvegia:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Polo-nia:** Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; **Portuga-lia:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **România:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Rusia:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Biljana Obrenovic-Kircanski; **Slovacia:** Slovak Society of Car-diology, Vasil Hricák; **Spania:** Spanish Society of Cardi-ology, Alberto San Roman; **Suedia:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Elveția:** Swiss Society of Car-diology, Beat Kaufmann; **Olanda:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Tunisia:** Tunisian Soci-ety of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; **Turcia:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Regatul Unit:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Ucraina:** Ukrainian Association of Car-diology, Elena Nesukay.

Referințe:

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infec-tive endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965–975.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez BE, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guide-lines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–276.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimi-crob Agents* 2007;29:615–616.
5. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levi-son 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. Pre-vention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheu-matic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clini-cal Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–1754.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a state-ment for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascu-lar Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–e434.
7. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, O’Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Asso-ciation Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angio-graphy and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circula-tion* 2008;118:887–896.
8. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Mo-reillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treat-ment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
9. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–2473.
10. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:624–632.
11. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, lung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ES-C Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;34:1597–1606.
12. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endo-carditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290–1298.
13. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current ten-dencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225–232.
14. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–718.
15. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118–3125.
16. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, Entenza JM. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79:2006–2011.
17. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valken-burg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135–139.
18. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Eti-enne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968–1974.
19. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Le-vison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761–769.
20. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Lepout C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102–e107.
21. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1172–1173.
22. Glennon AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Anti-biotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Co-chrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003813.
23. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, San-doe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimi-

- crobial 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.
24. Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, Moulds RF, Smith JA, Strathmore NF, Street AC, Goss AN. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J* 2008;53:196–200.
 25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
 26. Naber C, Al Nawas B, Baumgartner H, Becker H, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Barwolf C. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe* 2007;1:243–250.
 27. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
 28. Mohindra RK. A case of insufficient evidence equipoise: the NICE guidance on antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis. *J Med Ethics* 2010;36:567–570.
 29. Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med* 2011;104:138–140.
 30. Thornhill M, Dayer M, Forde J, Corey G, Chu V, Couper D, Lockhart P. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392.
 31. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians’ attitudes. *QJM* 2013;106:237–243.
 32. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219–1228.
 33. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattetvin P, Obadia JF, Le MV, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, lung B, Selton-Suty C, Hoen B. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968–1976.
 34. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association’s endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012;126:60–64.
 35. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, Shah SS. Trends in endocarditis hospitalizations at US children’s hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894–899.
 36. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2070–2076.
 37. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, Fowler VG Jr., Gordon D, Grossi P, Hannan M, Hoen B, Munoz P, Rizk H, Kanj SS, Selton-Suty C, Sexton DJ, Spelman D, Ravasio V, Tripodi MF, Wang A. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1495–1504.
 38. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr., Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406–409.
 39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
 40. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;170:1111–1127.
 41. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;6:165–170.
 42. Findler M, Chackartchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1282–1285.
 43. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, 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.
 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, Iglau 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. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–1239.
 52. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Rio A, Altclas J, Kommerford 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, Permyer-Miranda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.
 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, Pedrocchio 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, Ansaldo 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 transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1003–1008.
68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795–800.
69. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216–221.
70. Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl J, Ross J, Mintz G. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J* 1990;119:1209–1211.
71. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, 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, Sarría C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489–1495.
73. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;9:299–302.
74. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J* 2014;78:2325–2327.
75. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:e26–e28.
76. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:149–154.
77. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:318–323.
78. Hekimian G, Kim M, 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, Alkadi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436–444.
80. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22:2407–2414.
81. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005;60:1221–1236.
82. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011;18:335–343.
83. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23–30.
84. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009;120:585–591.
85. Duval X, Lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, 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, Lavalley P, Ilic-Habensuss E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1579–1584.
91. 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 ^{99m}Tc -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, Tessonier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ^{18}F -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 ^{99m}Tc -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 ^{18}F -FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980–1985.
96. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009;4:e8041.
97. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238–5242.
98. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Celard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51:131–140.
99. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, Habib G, Raoult D. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol* 2013;167:600–602.
100. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribrier 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, Pomerantz 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, Tessonier 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, Brahimi A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155–1161.
106. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, 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 CV, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–473.
111. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–675.
112. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:1999–2006.
113. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, 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, Gouriet F, Tafaneli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;32:2027–2033.
116. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–1749.
117. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369–376.
118. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Messtres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100:524–527.
119. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le MV, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Lepout C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;28:59–64.
120. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1469–1476.
121. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Ferrera C, Maroto L, Gonzalez I, Vivas D, Palacios J, San Roman JA. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:114–119.
122. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81.

123. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gomez I, San Roman JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34:1749–1754.
124. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71.
125. Mirabel M, Sonneville 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, Navrouil JC, Hyvernat H, Hssain AA, Timsit JF, Megarbane B, Wolff M, Trouillet JL. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:1195–1204.
126. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;53:829–833.
127. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;57:1158–1161.
128. Cosgrove SE, Vigilano GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–721.
129. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, Bruun NE. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;127:1810–1817.
130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, Almela M, Sarasa M, Mestres CA, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Marco F. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4172–4177.
131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. 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, Hogevis H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929–946.
137. Francioli P, Ruch W, Stambouljan 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, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejó M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130–139.
150. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377–382.
151. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450–2456.
152. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. Streptococcus agalactiae infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576–1584.
153. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;20:67–74.
154. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, Caramelli B, Mansur AJ, Strabelli TM. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56–58.
155. Anguera I, del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia-de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, de Lazzari E, Gatell JM. *Staphylococcus lugdunensis* infecti-

- ve endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005;91:e10.
156. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. Staphylococcus capitis endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of Staphylococcus capitis endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;9:335–339.
157. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. Staphylococcus capitis endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;82:e1.
158. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496–503.
159. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, Gomez J. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive Staphylococcus aureus]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210.
160. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, Grisoli D, Deharo JC, Raoult D. Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:190–191.
161. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323–1327.
162. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998;279:1537–1541.
163. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006;44:38–45.
164. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463–2467.
165. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3039–3047.
166. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, 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 AV, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 2006;355:653–665.
169. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):S28–S33.
170. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, Fortes CQ, Durante-Mangoni E, Hannan MM, Nacinovich F, Fernandez-Hidalgo N, Grossi P, Tan RS, Holland T, Fowler VG Jr, Corey RG, Chu VH. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6213–6222.
171. Moore CL, Osaki-Kiyam 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, Alfandari S, Stahl JP. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2010–2013.
177. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:479–489.
178. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristindalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to Staphylococcus aureus constitutively resistant to macrolidelinecosamide-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- 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, Torres-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, Cockshell FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33.
 189. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118.
 190. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira RA, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–835.
 191. Houpihan 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, Aurouza 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 WJ, 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-Lemerrier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;163:226–230.
 198. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:290–294.
 199. Kalokhe AS, Roupael 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-resistant 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, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239–2247.
 217. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;99:1429–1433.
 218. Purcell JB, Patel M, Khara 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, Khara 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, Coviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954–959.
222. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1384–1392.
223. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1254–1260.
224. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1261–1268.
225. Daniel W, Fläschkamp F. Infective endocarditis. In: Camm A, Lüscher T, Serruys 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 transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;6:204–211.
229. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, Lopez MJ, Cortina J. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;99:838–845.
230. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19–24.
231. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93–100.
232. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005; 26:213–214.
233. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274–352.
234. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Machado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:24–31.
235. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, Pettersson G, Fraser TG. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:489–493.
236. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177–1182.
237. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammer Schmidt 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, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295–1302.
242. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069–1076.
243. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliери CP, Giuliano ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635–640.
244. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030–1034.
245. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Duke Endocarditis Service. Am J Cardiol* 1994;74:799–801.
246. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446–452.
247. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588–602.
248. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191–1199.
249. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631–638.
250. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086–1094.
251. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75–80.
252. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562–568.
253. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:465–474.
254. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bo-*

- vis 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, Ragono E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311–316.
 256. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1365–1371.
 257. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1180–1186.
 258. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson 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, Pangeric 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, Lauffer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094–2099.
 264. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94:489–495.
 265. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745–1755.
 266. Wilbring M, Irmischer L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:740–747.
 267. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;7:449–452.
 268. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelyn 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, Nimptsch K, Minol JP, Tochtermann U, Godehardt E, Weitz J, Lichtenberg A, Karck M, Ruhparwar A. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1261–1266.
 275. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262–266.
 276. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2008;40:785–791.
 277. Regueiro A, Falces C, Cervera C, del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M, Marco F, Ninot S, Almela M, Moreno A, Miro JM. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013;112:1646–1651.
 278. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AV. 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-Porrua C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:9–19.
 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, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96–101.
295. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782–1787.
296. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol* 2008;18:2433–2445.
297. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, 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 long-term 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, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:902–908.
313. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:127–128.
314. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kunihara T, Schafers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:122–127.
315. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:126–130.
316. Musci M, Weng Y, Hubler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:665–673.
317. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1814–1821.
318. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafaneli L, Casalta JP, Raouf D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1935–1942.
319. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:851–859.
320. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:243–245.
321. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1450–1452.
322. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:36–39.
323. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, Verhoye JP, Michelet C, Tattevin P, Flecher E. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:371.e1–371.e4.
324. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, lung B, Bjornstad H, Lepore C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 26:2463–2471.
325. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:144–149.
326. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;8:49.
327. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213–1217.
328. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E522–E530.
329. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One* 2013;8:e67519.
330. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1407–1412.
331. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:326–333.
332. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich FM, Shahid R, Woods CW, Joyce MJ, Sexton DJ, Chu VH. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:566–575.
333. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:30–35.

334. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;92:1457–1462.
335. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:650–659.
336. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1781–S1785.
337. Chambers JB, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Grothier L, Arden C, Wilson J, Campbell B, Sandoe J, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Otto C. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease. *Heart* 2013;99:1714–1716.
338. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407–416.
339. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–149.
340. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzo M, Naber C, Logar M, Tattavin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354–1361.
341. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–281.
342. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760–765.
343. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590–593.
344. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151–1158.
345. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema A, Gutierrez-Ibanez E, Munoz-Garcia A, Pan M, Webb JG, Herrmann H, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihawi H, Masson JB, Sandoli dB, Ferreira MC, Correa LV, Mangione JA, Lung B, Durand E, Vahanian A, Tuzcu M, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gomez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, Makkar R, Barbosa RH, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodes-Cabau J. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015;131:1566–1574.
346. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, Garcia de la Maria C, Ninot S, Vidal B, Almela M, Pare JC, Sabate M, Moreno A, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect* 2015;70:565–576.
347. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med* 1994;96:200–209.
348. Lamas CC, Ekyun 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, Witczits S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688–694.
354. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM III. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388–1392.
355. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;119:147–154.
356. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086–1091.
357. Truninger K, Attenhofer-Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;82:714–720.
358. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101:1174–1178.
359. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e523–e661.
360. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevis H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674–679.
361. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1001–1006.
362. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, Masoudi FA, Okum EJ, Wilson WR, Beerman LB, Bolger AF, Estes NA III, Gewitz M, Newburger JW, Schron EB, Taubert KA. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458–477.
363. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015–2031.
364. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013;34:229–236.
366. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851–1859.
367. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349–1355.
368. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:166–173.
369. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:142–145.
370. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, Bootsma M, Zeppenfeld K, Jukema JW,

- Borleffs JW, Schaliq MJ, van Erven L. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart* 2009;95:715–720.
371. Johansen J, Nielsen J, Arnsbo P, Moller M, Pedersen A, Mortensen P. Higher incidence of pacemaker infection after replacement than after implantation: experiences from 36,076 consecutive patients. 2006. p. 102–103.
372. Gould PA, Krahn AD. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006;295:1907–1911.
373. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cersier 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. Bongiorno 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, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82: 480–484.
382. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098–2107.
383. Vilacosta I, Sarría 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. Bongiorno MG, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Arena G, Segreti L, De Lucia R, Marzilli M. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography* 2008;25:632–638.
387. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, Bencardino G, Casella M, Di Biase L, Santangeli P, Palmieri R, Lauria C, Al Mohani G, Di Clemente F, Tondo C, Pennestri F, Ierardi C, Rebuffi AG, Crea F, Bellocchi 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, Bongiorno MG, Lazzari E, Mariani G. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1075–1086.
390. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papaioannou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, 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, Bellocchi 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, Bongiorno 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, Albinini 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, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH III, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CE, Mitkowski P, Schaerf RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6: 1085–1104.
397. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:1482–1490.
398. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabec 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, Bongiorno 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, Bongiorno MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, De Lucia R, Paperini L, Soldati E. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:215–222.
402. Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P, Schaerf RH, Bongiorno MG, Di Cori A, Curnis A, Cooper JM, Kennergren C, Epstein LM. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:641–647.
403. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 2012;14:124–134.
404. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;146:339–344.
405. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:231–236.
406. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS, Gleva MJ, Damiano RJ Jr., Moon MR. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial

- leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1352–1358.
407. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, Kappert U, Boscheri A, Schnabel A, Strasser RH. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection—a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:875–879.
 408. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, Stock UA, Doernberger V, Khalil M, Lisy M. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:1096–1103.
 409. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace* 2013; 15:1287–1291.
 410. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, Sill B, Reiter B, Wilke I, Reichenspurner H, Treede H. Transcatheter lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace* 2013; 15:1205–1209.
 411. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;30: 2046–2052.
 412. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso DA, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernart H, Hssain AA, Tabah A, Trouillet JL, Wolff M. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1474–1481.
 413. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:152–164.
 414. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25:248–253.
 415. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23: 643–664.
 416. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, Honninger R, Heinz G, Siostrzonek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;6:149–154.
 417. Glockner A, Cornely OA. [Invasive candidiasis in non-neutropenic adults: guideline-based management in the intensive care unit]. *Anaesthetist* 2013;62: 1003–1009.
 418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
 419. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374–379.
 420. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185: 1761–1766.
 421. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:426–432.
 422. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1200–1203.
 423. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;21:167–184.
 424. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31: 2905–2910.
 425. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della CA, Ursomando F, Scardone M, Caianiello G, Cotrufo M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:125–131.
 426. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560–566.
 427. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;89: 577–581.
 428. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1943–1948.
 429. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, Rankin JS, Williams ML, O'Brien SM, Gammie JS. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1374–1381.
 430. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Revilla A, Arnold R, Sevilla T, Rollan MJ. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25: 807–814.
 431. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1226–1230.
 432. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:206–210.
 433. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;151:209–216.
 434. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Queda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;150:1099–1106.
 435. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15:910–923.
 436. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:969–974.
 437. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:525–528.
 438. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22:40–45.
 439. Al Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014; 14:140.
 440. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398–2402.
 441. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Rightsided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:470–479.
 442. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;70: 661–667.
 443. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91: 795–800.
 444. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Veen G, Stappers JL, Grobbee DE, Mulder BJ. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011;32:1926–1934.
 445. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iutu 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 non-drug addicts. *Am J Med* 1997;102:379–386.
449. Baek JE, Park SJ, Woo SB, Choi JY, Jung JW, Kim NK. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution. *Korean Circ J* 2014;44:37–41.
450. Webb R, Voss L, Roberts S, Hornung T, Rumball E, Lennon D. Infective endocarditis in New Zealand children 1994–2012. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:437–442.
451. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490–1495.
452. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUICH) 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 BV, 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, Gevillig 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 V, 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, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:216–221.
465. Ong E, Mechtouf L, Bernard E, Cho TH, Diallo LL, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 2013;260:1339–1342.
466. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473–475.
467. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:151–157.
468. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791–2797.
469. Habib A, Irfan M, Baddour LM, Le KY, Anavekar NS, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Sohail MR. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace* 2013;15:227–235.
470. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:37–41.
471. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2011;43:899–904.
472. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2009;18:159–166.
473. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, 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.