

Препоръки на ESC 2023 за поведение при ендокардит

Разработени от работната група за поведение при ендокардит на Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology, ESC)

Одобрено от Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) и Европейската асоциация по нуклеарна медицина (European Association of Nuclear Medicine, EANM)

Автори/членове на работната група: Victoria Delgado  *†, (Председател) (Испания), Nina Ajmone Marsan  ‡, (Координатор на работната група) (Нидерландия), Suzanne de Waha  ‡, (Координатор на работната група) (Германия), Nikolaos Bonaros  (Австрия), Margarita Brida  (Хърватия), Haran Burri  (Швейцария), Stefano Caselli  (Швейцария), Torsten Doenst  (Германия), Stephane Ederhy  (Франция), Paola Anna Erba  ¹ (Италия), Dan Foldager (Дания), Emil L. Fosbøl  (Дания), Jan Kovac (Великобритания), Carlos A. Mestres  (Южна Африка), Owen I. Miller  (Великобритания), Jose M. Miro  ² (Испания), Michal Pazdernik  (Чехия), Maria Nazarena Pizzi  (Испания), Eduard Quintana  ³ (Испания), Trine Bernholdt Rasmussen  (Дания), Arsen D. Ristić  (Сърбия), Josep Rodés-Cabau (Канада), Alessandro Sionis  (Испания), Liesl Joanna Zühlke  (Южна Африка), Michael A. Borger  *†, (Председател) (Германия), и групата за научни документи на ESC

*Автори кореспонденти: Victoria Delgado, Cardiology, Hospital University Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, and Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain. Tel: +34 934 65 12 00, E-mail: videlga@gmail.com; and Michael A. Borger, University Department of Cardiac Surgery, Leipzig Heart Center, Leipzig, Germany. Tel: +49-341- 865-0, E-mail: Michael.Borger@helios-gesundheit.de

† Двамата председатели допринесоха еднакво за документа и са кореспондиращи автори.

‡ Двамата координатори на работните групи допринесоха еднакво за документа.

Принадлежностите на автора/члена на работната група са изброени в авторската информация.

¹ Представяващ Европейската асоциация по нуклеарна медицина (Representing the European Association of Nuclear Medicine, EANM)

² Представяващ Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)

³ Представяващ Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (Representing the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)

Комитети по клинични практически препоръки на ESC (Clinical Practice Guidelines, CPG): списък в приложението.

Комитети на под-специалности в ESC, участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), и Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Stroke.

Работни групи: Вродени сърдечни заболявания при възрастни, сърдечно-съдова хирургия.

Пациентски форум

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не е разрешено търговско използване. Никоя част от този документ не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено при подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• AstraZeneca • **teva** • **sopharma** • **SERVIER** • **Pfizer** • MEDOCHEMIE •

Рецензенти: Bernard Iung, (CPG Review Co-ordinator) (Франция), Bernard Prendergast, (CPG Review Co-ordinator) (Великобритания), Magdy Abdelhamid (Египет), Marianna Adamo (Италия), Riccardo Asteggiano (Италия), Larry M. Baddour (САЩ), Jelena Čelutkienė (Литва), John Chambers (Великобритания), Jean-Claude Deharo (Франция), Wolfram Doehner (Германия), Laura Dos Subira (Испания), Xavier Duval (Франция), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Nuria Fernandez-Hidalgo (Испания), Christian Giske2 (Швеция), Anežka Gombošová (Чехия), Gilbert Habib (Франция), Borja Ibanez (Испания), Tiny Jaarsma (Швеция), Lars Køber (Дания), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Dipak Kotecha (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Sandra B. Lauck (Канада), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), John William McEvoy (Ирландия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Richard Mindham (Великобритания), Lis Neubeck (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Jean-François Obadia (Франция), Agnes A. Pasquet (Белгия), Steffen Petersen (Великобритания), Eva Prescott (Дания), Susanna Price (Великобритания), Amina Rakisheva (Казахстан), Archana Rao (Великобритания), François Rouzet (Франция), Jonathan Sandoe (Великобритания), Renate B. Schnabel (Германия), Christine Selton-Suty (Франция), Lars Sondergaard (Дания), Martin Thornhill (Великобритания), Konstantinos Toutouzas (Гърция), Nico Van de Veire (Белгия), Isidre Vilacosta (Испания), Christiaan Vrints (Белгия), и Olaf Wendler (Великобритания)

Всички експерти, участващи в разработването на тези препоръки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и едновременно публикувани в допълнителен документ към препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/Guidelines

SD Вижте European Heart Journal онлайн за допълнителни документи, които включват основна информация и таблици с доказателства.

Редактор: Проф. д-р Елена Кинова, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ", Катедра по спешна медицина, МУ-София

Публикувано онлайн преди отпечатването на 25 август 2023 г.

Ключови думи Препоръки • Антибиотици • Сърдечно изобразяване • Сърдечно имплантируемо електронно устройство • Сърдечна хирургия • Усложнения • Компютърна томография • Вродено сърдечно заболяване • Диагноза • Ехокардиография • Ендокардит • Инфекция • Нуклеарно изобразяване • Позитрон-емисионна томография • Профилактика • Прогноза • Сърдечна клапна протеза • Клапна болест •

Съдържание

	Стр.		Стр.
1. Увод	6		
2. Въведение	8		
2.1. Какво е новото	8		
3. Профилактика	12		
3.1. Обосновка	12		
3.2. Популации в риск от инфекциозен ендокардит	13		
3.3. Рискови ситуации и процедури	14		
3.3.1. Стоматологични процедури	14		
3.3.2. Не-дентални процедури	14		
3.3.3. Сърдечни или съдови интервенции	15		
3.4. Обучение на пациента	15		
4. Ендокардитен тим	16		
5. Диагноза	18		
5.1. Клинични характеристики	18		
5.2. Лабораторни находки	19		
5.3. Микробиологична диагностика	19		
5.3.1. Инфекциозен ендокардит с положителни хемокултури	19		
5.3.2. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури	19		
		5.3.3. Предложена стратегия за алгоритъм на микробиологичната диагностика при съмнение за инфекциозен ендокардит	20
		5.4. Образни техники	20
		5.4.1. Ехокардиография	20
		5.4.2. Компютърна томография	22
		5.4.3. Магнитен резонанс	22
		5.4.4. Нуклеарна позитрон-емисионна томография/компютърна томография (ангиография) и еднофотонна емисионна томография/компютърна томография	23
		5.5. Диагностични критерии	24
		5.5.1. Модификации на диагнозата инфекциозен ендокардит	24
		5.5.1.1. Големи критерии – микробиология	26
		5.5.1.2. Големи критерий – изобразяване	26
		5.5.1.3. Малки критерии	27
		5.5.1.4. Микробиологични критерии	27
		5.5.1.5. Класификация на инфекциозния ендокардит	27

Отказ от отговорност. Препоръките на ESC представят възгледите на ESC и са изготвени след внимателно разглеждане на научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC и всякакви други официални препоръки или насоки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, особено свързаните с добро използване на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ESC, при упражняване на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това препоръките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с нея/него, а когато е подходящо и/или необходимо – с болногледача на пациента. Препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да управляват случая на всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Отговорност на здравния специалист е също така да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

5.5.2. Новите диагностични алгоритми 2023 г. на Европейското кардиологично дружество	28	9.6.1. Инфекции свързани с остео-артикуларен инфекциозен ендокардит	47
6. Прогностична оценка при постъпване		9.6.2. Ревматологични прояви	47
7. Антимикробна терапия: принципи и методи	28	9.7. Остра бъбречна недостатъчност	47
7.1. Основни принципи	28	10. Хирургична терапия: принципи и методи	47
7.2. Пеницилин-чувствителни перорални стрептококи и група Streptococcus gallolyticus	30	10.1. Пред-оперативно и пери-оперативно поведение	47
7.3. Перорални стрептококи и група Streptococcus gallolyticus – чувствителни, с повишена експозиция или резистентни към пеницилин	30	10.1.1. Коронарна ангиография	47
7.4. Streptococcus pneumoniae, β-хемолитични стрептококи (групи A, B, C и G)	32	10.1.2. Екстракардиална инфекция	48
7.5. Granulicatella и Abiotrophia (именувани преди хранителен вариант на стрептококи)	32	10.1.3. Интраоперативна ехокардиография	48
7.6. Staphylococcus aureus и коагулаза-отрицателни стафилококи	32	10.2. Други интраоперативни съображения	48
7.7. Метицилин-резистентни стафилококи	32	10.3. Хирургичен подход и техники	48
7.8. Enterococcus spp.	35	10.3.1. Избор на клапна протеза	49
7.9. Грам-отрицателни бактерии	36	10.4. Тайминг на операцията след исхемичен и хеморагичен инсулт	50
7.9.1. Видове свързани с Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella и Kingella	36	10.5. Постоперативни усложнения	50
7.9.2. Non-Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella и Kingella видове	37	10.6. Управление на анти тромботична терапия след операция	51
7.10. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури	37	11. Резултат след де-хоспитализация: проследяване и дългосрочна прогноза	51
7.11. Гъбички	37	11.1. Повторни инфекции: рецидиви и ре-инфекции	51
7.12. Емпирична терапия	37	11.2. Проследяване през първата година	52
7.13. Амбулаторна парентерална или перорална антибиотична терапия при инфекциозен ендокардит	38	11.3. Дългосрочна прогноза	52
7.13.1. Парентерално и перорално стъпка надолу антибиотично лечение	39	12. Лечение при специфични ситуации	52
7.13.2. Други съображения за амбулаторната перорална или парентералната антимикробна терапия	39	12.1. Протезен ендокардит	52
8. Показания за операция и лечение на основните усложнения при инфекциозния ендокардит	40	12.1.1. Определение и патофизиология	53
8.1. Пред-оперативна оценка на риска	40	12.1.2. Диагностика	53
8.2. Сърдечна недостатъчност	40	12.1.3. Прогноза и лечение	53
8.2.1. Сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит	40	12.2. Ендокардит при възрастните	53
8.2.2. Показания и тайминг на операцията при наличие на сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит	42	12.3. Транскатетърен клапен протезен ендокардит	54
8.3. Неконтролирана инфекция	42	12.3.1. Ендокардит след транскатетърна имплантация на аортна клапа	54
8.3.1. Септичен шок и персистираща инфекция	42	12.3.1.1. Диагноза	54
8.3.2. Локална неконтролирана инфекция	42	12.3.1.2. Прогноза и лечение	54
8.3.3. Показания и тайминг на операцията при наличие на неконтролирана инфекция	43	12.3.2. Ендокардит след транскатетърна имплантация на белодробна клапа	54
8.3.3.1. Персистираща инфекция	43	12.3.2.1. Диагноза	55
8.3.3.2. Локално неконтролирана инфекция	43	12.3.2.2. Прогноза и лечение	55
8.3.3.3. Инфекция с резистентни или вирулентни организми	43	12.4. Инфекциозен ендокардит, засягащ сърдечни имплантируеми електронни устройства	55
8.4. Профилактика на системния емболизъм	43	12.4.1. Дефиниции на инфекциите на сърдечното устройство	55
8.4.1. Честота на емболичните събития при инфекциозен ендокардит	43	12.4.2. Патофизиология и микробиология	55
8.4.2. Прогнозиране на риска от емболизъм	43	12.4.3. Рискови фактори	55
8.4.3. Показания и тайминг на операцията за предотвратяване на емболия при инфекциозен ендокардит	43	12.4.4. Профилактика	55
9. Други усложнения на инфекциозния ендокардит		12.4.5. Диагноза	55
9.1. Неврологични усложнения		12.4.6. Антимикробна терапия	57
9.1.1. Ролята на мозъчното изобразяване при инфекциозен ендокардит	45	12.4.7. Отстраняване на устройство	57
9.2. Инфекциозни аневризми	45	12.4.8. Реимплантиране на устройството	57
9.3. Спленични усложнения	45	12.5. Инфекциозен ендокардит при пациенти, приети в интензивни отделения	58
9.4. Миокардит и перикардит	46	12.5.1. Каузални микроорганизми	58
9.5. Нарушения на сърдечния ритъм и на проводимостта	46	12.5.2. Диагноза	58
9.6. Мускулно-скелетни прояви	46	12.5.3. Лечение	58
		12.6. Десностранен инфекциозен ендокардит	58
		12.6.1. Диагноза и усложнения	59
		12.6.2. Ендокардит при хора, които си инжектират наркотици	59
		12.6.3. Прогноза и лечение	59
		12.6.3.1. Антимикробна терапия	59
		12.6.3.2. Хирургия	59
		12.7. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни заболявания	60
		12.8. Инфекциозен ендокардит при ревматична болест на сърцето	61
		12.9. Инфекциозен ендокардит по време на бременност	61
		12.10. Инфекциозен ендокардит при имунокомпрометирани пациенти	61

12.11. Антитромботична и антикоагулантна терапия при инфекциозен ендокардит	62
12.12. Небактериален тромботичен ендокардит	62
12.13. Инфекциозен ендокардит и злокачествено заболяване	63
13. Грижа, ориентирана към пациента и споделено вземане на решения при инфекциозен ендокардит	63
13.1. Какво представлява грижата, ориентирана към пациента, и споделеното вземане на решения и защо е важно?	63
13.2. Грижи ориентирани към пациента и споделено вземане на решение при инфекциозен ендокардит	63
14. Полови различия	64
15. Ключови послания	65
16. Празници в доказателствата	66
17. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" в Препоръките	67
18. Допълнителни данни	73
19. Наличност на данни	73
20. Информация за авторите	73
21. Приложение	74
22. Използвана литература	74

Таблицы с препоръки

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за антибиотична профилактика при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, подложени на орално-дентални процедури при повишен риск от инфекциозен ендокардит.....	14
Препоръки Таблица 2 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при високорискови пациенти.....	16
Препоръки Таблица 3 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при сърдечни процедури.....	16
Таблицы с препоръки 4 – Препоръки към ендокардитния тим.....	18
Препоръки Таблица 5 – Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит.....	22
Препоръки Таблица 6 – Препоръки за ролята на компютърната томография, нуклеарното изобразяване и магнитния резонанс при инфекциозен ендокардит.....	23
Препоръки Таблица 7 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, дължащ се на перорални стрептококи и група <i>Streptococcus gallolyticus</i>	30
Препоръки Таблица 8 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от <i>Staphylococcus spp.</i>	33
Препоръки Таблица 9 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от <i>Enterococcus spp.</i>	35
Препоръки Таблица 10 – Препоръки за антибиотични режими за първоначално емпирично лечение на инфекциозен ендокардит (преди идентифициране на патогена).....	38
Препоръки Таблица 11 – Препоръки за амбулаторно антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит.....	40
Препоръки Таблица 12 – Препоръки за основните показания за операция при инфекциозен ендокардит (ендокардит на нативна клапа и ендокардит на протезна клапа).....	42

Стр.

Препоръки Таблица 13 – Препоръки за лечение на неврологични усложнения при инфекциозен ендокардит.....	45
Препоръки Таблица 14 – Препоръки за имплантиране на пейсмейкър при пациенти с пълен атриовентрикуларен блок и инфекциозен ендокардит.....	46
Препоръки Таблица 15 – Препоръки за пациенти с мускулно-скелетни прояви на инфекциозен ендокардит.....	47
Препоръки Таблица 16 – Препоръки за пред-оперативна оценка на коронарната анатомия при пациенти, нуждаещи се от операция за инфекциозен ендокардит.....	48
Препоръки Таблица 17 – Показания и тайминг на сърдечната операция след неврологични усложнения при активен инфекциозен ендокардит.....	50
Препоръки Таблица 18 – Препоръки за проследяване след изписване.....	51
Препоръки Таблица 19 – Препоръки при протезен клапен ендокардит.....	53
Препоръки Таблица 20 – Препоръки при инфекциозен ендокардит, свързан с имплантирани сърдечно-съдови електронни устройства.....	57
Препоръки Таблица 21 – Препоръки за хирургично лечение на десностранен инфекциозен ендокардит.....	60
Препоръки Таблица 22 – Препоръки за употреба на антитромботична терапия при инфекциозен ендокардит.....	62

Списък на таблиците

Стр.

Таблица 1 Класове препоръки.....	6
Таблица 2 Нива на доказателства.....	6
Таблица 3 Нови препоръки.....	8
Таблица 4 Ревизирани препоръки.....	10
Таблица 5 Общи превантивни мерки, които трябва да се спазват при пациенти с висок и междинен риск от инфекциозен ендокардит.....	13
Таблица 6 Профилактичен антибиотичен режим при високорискови стоматологични процедури.....	14
Таблица 7 Членове на екипа по ендокардит.....	16
Таблица 8 Сърдечни и несърдечни рискови фактори.....	18
Таблица 9 Изследване за редки причини на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури.....	20
Таблица 10 Дефиниции на модифицираните диагностични критерии 2023 г. на Европейското кардиологично дружество за инфекциозен ендокардит.....	24
Таблица 11 Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури.....	37
Таблица 12 Характеристики, благоприятстващи немеханична клапа протеза при операция за остър инфекциозен ендокардит.....	50
Таблица 13 Фактори свързани с повишена честота на рецидивирание на инфекциозния ендокардит.....	52
Таблица 14 "Какво да правим" и "Какво да не правим".....	67

Списък на фигурите

Стр.

Фигура 1 Лечение на пациенти с инфекциозен ендокардит....	7
Фигура 2 Обучение на високорискови пациенти с цел предотвратяване на инфекциозен ендокардит.....	15

Фигура 3 Поведение при пациенти с инфекциозен ендакардит: позициониране на ендакардитния тим.....	17
Фигура 4 Алгоритъм за микробиологична диагностика при положителен и инфекциозен ендакардит с отрицателни хемокултури.....	21
Фигура 5 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 г. за диагностика на нативния клапен инфекциозен ендакардит.....	25
Фигура 6 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 за диагностика на протезен клапен инфекциозен ендакардит.....	26
Фигура 7 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 за диагностика на инфекциозен ендакардит, свързан със сърдечно устройство.....	27
Фигура 8 Фази на антибиотично лечение за инфекциозен ендакардит във връзка с амбулаторна парентерална антибиотична терапия и частично орално лечение на ендакардит.....	29
Фигура 9 Блок-схема за оценка на клиничната стабилност на базата на проучването за частично перорално лечение на ендакардит.....	39
Фигура 10 Предложение за хирургичен тайминг при инфекциозен ендакардит.....	41
Фигура 11 Хирургия за инфекциозен ендакардит след инсулт.....	49
Фигура 12 Алгоритъм за разграничаване на рецидив от ре-инфекция.....	51
Фигура 13 Лечение на инфекциозен ендакардит при сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства.....	56
Фигура 14 Концепция за ориентирана към пациента грижа при инфекциозен ендакардит.....	64

Абревиатури и акроними

2hPG	18F-флуорозедоксиглюкоза
[18F]FDG	
99mTc-HMPAO	99mТехнеций-хексаметилпропиленамин оксим
AIDS	Синдром на придобита имунна недостатъчност
AEPEI	Проучване на Асоциация за изследване и превенция на инфекциозен ендакардит
ANCLA	Анемия, NYHA клас IV, критично състояние, голяма интракардиална деструкция, хирургия на гръдната аорта
APLs	Антифосфолипиден синдром
AUC	Площ под кривата
AVB	Атриовентрикуларен блок
AVN	Атриовентрикуларен възел
BCNIE	Инфекциозен ендакардит с негативни хемокултури
BMI	Индекс на телесна маса
КАБ	Коронарна артериална болест
BC3	Вродено сърдечно заболяване
CI	Доверителен интервал
CIED	Сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство
ЦНС	Централна нервна система
CoNS	Коагулаза-отрицателни стафилококи
CPB	Кардиопулмонален байпас
CRT	Сърдечна ресинхронизираща терапия
КТ	Компютърна томография
КТА	Компютър-томографска ангиография
DIC	Дисеминирана вътре-съдова коагулация
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
DSA	Дигитална субтракционна ангиография
EKG	Електрокардиограма
EHRA	Европейска асоциация по сърдечен ритъм
ESC	Европейско кардиологично дружество

EUCAST

EURO-ENDO

HACEK

CH

HIV

HLAR

i.m.

i.v.

ICD

ICE-PCS

IO

IE

Ig

MALDI-TOF

MS

MIC

MP

MRSA

MSSA

NBTE

NIHSS

NVE

NYHA

OPAT

PADIT

PALSUSE

PBP

PCR

ПЕТ/КТ

POET

PPV

ПЕ

PWID

PKI

RHD

pRNA

SAPS

СЛЕ

SOT

СПЕКТ/КТ

STS

TAVI

TEE

TPVI

TTE

WBC

WRAP-IT

Европейски комитет по тестване за антимикробна чувствителност
Европейски регистър на инфекциозния ендакардит
Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, and Kingella
Сърдечна недостатъчност
Човешки имунодефицитен вирус
Висока степен на резистентност към аминогликозиди
вътремускулно
венозно
Импантируем кардиовертер дефибрилатор
Международно сътрудничество за проспективно кохортно изследване на ендакардит
Интензивно отделение
Инфекциозен ендакардит
Имуноглобулин
Матрикс-асистирана лазерна десорбционна йонизационна масова спектрометрия по време на полет
Минимална инхибираща концентрация
Магнитен резонанс
Метицилин-резистентен Staphylococcus aureus
Метицилин-чувствителен Staphylococcus aureus
Небактериален тромботичен ендакардит
Скала на инсултните скорове в националните здравни институти
Нативен клапен ендакардит
Нюйоркска сърдечна асоциация
Амбулаторна парентерална антибиотична терапия
Предидна процедура "на същия джоб";
Възраст; Потисната бъбречна функция;
Имунокомпрометиран; Вид процедура
Протезна клапа, възраст ≥ 70 , голяма интракардиална деструкция, Staphylococcus spp., спешна операция, пол (женски), EuroSCORE ≥ 10
Пеницилин-свързващ протеин
Полимеразна верижна реакция
Позитрон-емисионна томография/компютърна томография
Частично перорално лечение на ендакардит (изпитване)
Положителна прогнозна стойност
Протезен ендакардит
Хора, които си инжектират наркотици
Рандомизирано/и контролирано/и изпитване/ия
Ревматична болест на сърцето
Рибозомна рибонуклеинова киселина
Опростен скор за остра физиология
Системен лупус еритематозус
Трансплантация на солиден орган
Еднофотонна емисионна томография/компютърна томография
Дружество на гръдните хирурзи
Транскатетърна имплантация на аортна клапа
Трансезофагеална ехокардиография
Транскатетърна имплантация на пулмонална клапа
Трансторакална ехокардиография
бели кръвни телца
Световно рандомизирано проучване за предотвратяване на протезната инфекция

1. Увод

Препоръките оценяват и обобщават наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрия диагностичен или терапевтичен подход за отделен пациент с дадено състояние. Препоръките са предназначени за използване от здравни специалисти и Европейското дружество по кардиология (ESC) и предоставят препоръките си безплатно.

Препоръките на ESC не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент или лицето, което се грижи за него/нея, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите за лекарства и устройства, приложими във всяка страна към момента на предписване и когато е необходимо, да спазва етичните правила на професията си.

Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно. Политиките и процедурите на ESC за формулиране и издаване на Препоръки на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Процедурата за подбор имаше за цел да включи членове от целия регион на ESC и от съответните общности със специалност ESC. Обърнато е внимание на многообразието и включването, особено по отношение на пола и страната на произход. Работната група направи критична оценка на диагностичните и терапевтичните подходи, включително оценка на отношението риск-полза. Силата на всяко указание и нивото на доказателствата, които ги подкрепят, бяха претеглени и оценени според предварително зададени скали, както е посочено по-долу. Работната група следваше процедурите за гласуване на ESC, а всички одобрени препоръки бяха подложени на гласуване и постигнаха най-малко 75% съгласие сред членовете с право на глас.

Таблица 1 Клас препоръки

Класо препоръки

Дефиниция		Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/ полезно(а)/ ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

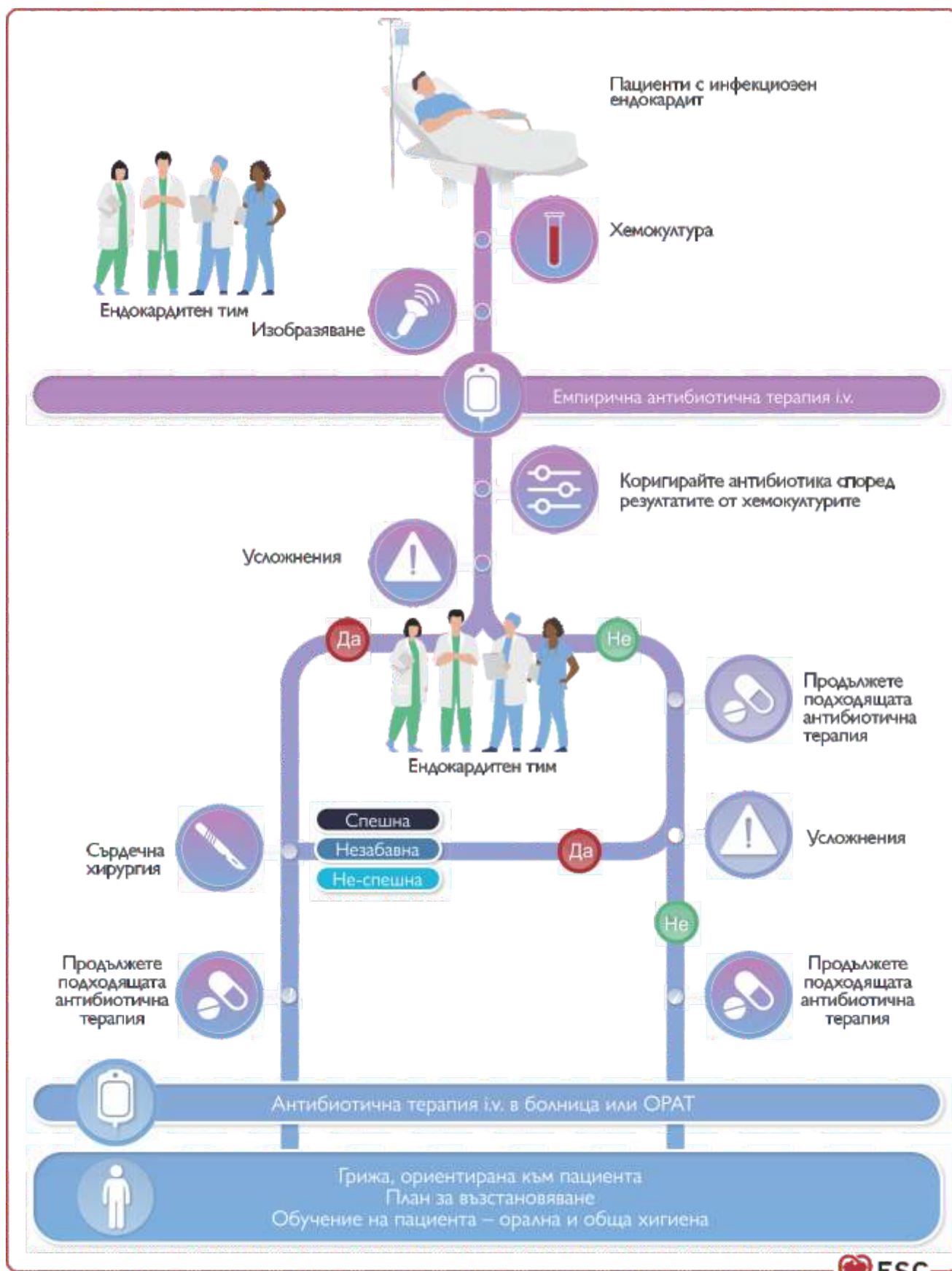
© ESC 2023

© ESC 2023

Таблица 2 Доказателствено ниво

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

© ESC 2023



Фигура 1 Лечение на пациенти с инфекциозен ендокардит. i.v., интравенозно; ОПАТ, амбулаторна парентерална антибиотична терапия.

Експертите от комисиите по написването и ревизията предоставиха формуляри за деклариране на интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани съгласно правилата за деклариране на интереси на ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) и бяха събрани в доклад, публикуван в допълнителен документ към препоръките. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC без никакво участие от здравната индустрия.

Комитетът за препоръки в клиничната практика (CPG) на ESC контролира и координира подготовката на нови препоръки и отговаря за процеса на одобрение. Препоръките на ESC се подлагат на задълбочена ревизия от Комитета на CPG и външни експерти, включително членове от целия регион на ESC и от съответните под-специализирани общности на ESC и националните кардиологични дружества. След съответните ревизии препоръките се подписват от всички експерти, участващи в работната група. Окончателният документ е подписан от CPG комитета за публикуване в **European Heart Journal**. Препоръките са разработени след внимателно разглеждане на научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на написването им. Включени са таблици с доказателства, обобщаващи констатациите от проучвания, информиращи за разработването на препоръките. ESC предупреждава читателите, че техническият език може да бъде изтъкуван погрешно и отхвърля всякаква отговорност в това отношение.

Употребата на дадено лекарство off-label може да бъде представена в това ръководство, ако достатъчно ниво на доказателства показва, че може да се счита за подходящо от медицинска гледна точка за дадено състояние. Окончателните решения по отношение на даден пациент обаче трябва да се вземат от отговорния здравен специалист, като се обръща специално внимание на:

- Специфичното състояние на пациента. Освен ако не е предвидено друго в националните разпоредби, off-label употребата на лекарства трябва да бъде ограничена до ситуации, когато е в интерес на пациента по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на грижите и само след като пациентът е бил информиран и е предоставил съгласие.
- Специфични за държавата здравни разпоредби, указания от държавните регулаторни агенции за лекарства и етичните правила, на които се подчиняват здравните специалисти, когато е приложимо.

2. Въведение

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) е голямо предизвикателство за общественото здраве.¹ През 2019 г. изчислената честота на ИЕ е 13,8 случая на 100 000 субекта годишно, а ИЕ представлява 66 300 смъртни случая в световен мащаб.² Поради свързаната с това висока заболяемост и смъртност (1723,59 години живот с увреждания и съответно 0,87 смъртни случая на 100 000 население), идентифицирането на най-добрите превантивни стратегии е в центъра на изследването.^{2,3} След публикуването на Препоръките на ESC от 2015 г. за лечение на инфекциозен ендокардит⁴ бяха публикувани важни нови данни, налагащи актуализация на указанията. Първо, населението, изложено на риск от ИЕ, се е увеличило и са се появили нови данни за ИЕ в различни клинични сценарии.⁵⁻¹¹ Освен това буди безпокойство възникващата и нарастваща антибиотична резистентност сред оралните стрептококи. Процентът на резистентност към азитромицин и кларитромицин е по-висок от този към пеницилин.¹² Остава неясно дали промените в националните препоръки за употреба на антибиотична профилактика са довели до увеличаване на честотата на ИЕ.¹³⁻¹⁸ Вероятно увеличената

употреба на диагностични инструменти за диагностициране на ИЕ има важен принос за увеличаването на честотата на ИЕ. Използването на ехокардиография вероятно се е увеличило при пациенти с положителни хемокултури за *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* или стрептококи поради свързания повишен риск от ИЕ.¹⁹ В допълнение, компютърната томография (КТ) и техниките за нуклеарно изобразяване са увеличили броя на окончателните случаи на ИЕ, особено сред пациенти с протезни клапи и имплантируеми сърдечни устройства.²⁰⁻²²

Данните за сегашната характеристика на пациенти с ИЕ са взети под внимание, с цел актуализация на указанията за диагностика и лечение на пациенти с ИЕ.^{5,19,23-41} Нещо повече, препоръките за антибиотична терапия са актуализирани въз основа на чувствителността на различни микроорганизми, определена от клиничните гранични точки на Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST).⁴² Препоръките за амбулаторна парентерална антибиотична терапия (ОРАТ) или перорално антибиотично лечение са включени на базата на резултатите от рандомизираното проучване за Парциално перорално лечение на ендокардит (РОЕТ) и други проучвания.⁴³⁻⁴⁶

Основната цел на сегашната работна група беше да предостави ясни и прости указания, подпомагащи доставчиците на здравни услуги при вземането на клинични решения. Тези указания бяха получени чрез експертен консенсус след задълбочен преглед на наличната литература (вижте Допълнителни данни, таблици с доказателства онлайн [[Supplementary data, evidence tables online](#)]). Използвана е основана на доказателства скорова система, базираща се на класификация на силата на препоръките и нивата на доказателствата.

2.1. Какво е новото

Таблица 3 Нови препоръки

Препоръки	Клас	Ниво
Раздел 3. Препоръки Таблица 1 – Препоръки за антибиотична профилактика при пациенти със сърдечно-съдови заболявания подложени на oro-дентални процедури с повишен риск от инфекциозен ендокардит		
Препоръчват се общи превантивни мерки при лица с висок и среден риск от ИЕ.	I	C
Препоръчва се антибиотична профилактика при пациенти с вентрикуларни помощни устройства.	I	C
Може да се вземе предвид антибиотична профилактика при реципиенти на сърдечен трансплант.	IIb	C
Раздел 3. Препоръки Таблица 2 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при пациенти с висок риск		
Системна антибиотична профилактика може да се вземе предвид при пациенти с висок риск, подложени на инвазивна диагностична или терапевтична процедура на респираторния, стомашно-чревния, пикочно-половия тракт, кожата или мускулно-скелетната система.	IIb	C
Раздел 3. Препоръки Таблица 3 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при сърдечни процедури		
Оптимални пред-процедурни асептични мерки на мястото на имплантирането се препоръчва за предотвратяване на инфекции на CIED.	I	B

Продължава

Препоръчват се хирургични стандартни асептични мерки по време на поставянето и манипулирането на катетри в катетеризационни условия.	I	C
Трябва да се вземе предвид антибиотична профилактика покриваща честата кожна флора, включително <i>Enterococcus spp.</i> и <i>S. aureus</i> преди TAVI и други транскатетърни клапни процедури.	IIa	C
Раздел 5. Препоръки Таблица 5 – Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит		
TOE се препоръчва, когато пациентът е в стабилно състояние, преди преминаване от интравенозна към перорална антибиотична терапия.	I	B
Раздел 5. Препоръки Таблица 6 – Препоръки за ролята на компютърната томография, ядреното изображение и магнитния резонанс при инфекциозен ендокардит		
Сърдечна КТА се препоръчва при пациенти с възможен NVE за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ.	I	B
[18F]FDG-ПЕТ/КТ(А) и сърдечна КТА се препоръчват при възможен ПЕ за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ.	I	B
[18F]FDG-ПЕТ/КТ(А) може да се вземе предвид при ИЕ вероятно свързан със CIED за потвърждаване на диагнозата ИЕ	IIb	B
Сърдечната КТА се препоръчва при ИЕ и ПЕ за диагностициране на паравалвуларни или перипротезни усложнения, когато ехокардиографията е неубедителна.	I	B
Изобразяването на мозъка и цялото тяло (КТ, [18F]FDG-ПЕТ/КТ и/или MRI) се препоръчва при симптомни пациенти с ИЕ и ПЕ за откриване на периферни лезии или добавяне на малки диагностични критерии.	I	B
WBC СПЕКТ/КТ трябва да се вземе предвид при пациенти със силно клинично подозрение за PVE, когато ехокардиографията е отрицателна или неубедителна и когато ПЕТ/КТ не са налични.	IIa	C
Може да се вземе предвид изобразяване на мозъка и цялото тяло (КТ, [18F]FDG-ПЕТ/КТ и MRI) при NVE и PVE, като скрининг на периферни лезии при безсимптомни пациенти.	IIb	B
Раздел 7. Препоръки Таблица 11 – Препоръки за амбулаторно антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит		
Извънболничното парентерално антибиотично лечение трябва да се има предвид при пациенти с левостранен ИЕ, причинен от <i>Streptococcus spp.</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> или CoNS, които са получили подходящо i.v. антибиотично лечение в продължение на най-малко 10 дни (или най-малко 7 дни след сърдечна операция), са клинично стабилни и не показват признаци на образуване на абсцес или клапни аномалии, изискващи операция под TOE.	IIa	A
Не се препоръчва извънболнично парентерално антибиотично лечение при пациенти с ИЕ, причинен от много трудни за лечение микроорганизми, чернодробна цироза (Child–Pugh B или C), тежки емболии на церебралната нервна система, нелекувани големи екстракардиални абсцеси, клапни усложнения или други тежки състояния, изискващи операция, тежки следоперативни усложнения и ИЕ, свързан с PWID.	III	C

Продължава

Раздел 9. Препоръки Таблица 13 – Препоръки за лечение на неврологични усложнения при инфекциозен ендокардит		
При емболичен инсулт може да се вземе предвид механична тромбектомия, ако експертизата е своевременно налична.	IIb	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при емболичен инсулт, дължащ се на ИЕ.	III	C
Раздел 9. Препоръки Таблица 14 – Препоръки за имплантиране на пейсмейкър при пациенти с пълен атриовентрикуларен блок и инфекциозен ендокардит		
Трябва да се вземе предвид незабавно имплантиране на епикарден пейсмейкър при пациенти, подложени на операция за клапен ИЕ и пълен AVB, ако е налице един от следните предиктори за персистиращ AVB: пред-оперативна аномалия на проводимостта, <i>S. aureus</i> инфекция, абсцес на аортния корен, засягане на трикуспидалната клапа или предшестваща клапна операция.	IIa	C
Раздел 9. Препоръки Таблица 15 – Препоръки за пациенти с мускулно-скелетни прояви на инфекциозен ендокардит		
MRI или ПЕТ/КТ се препоръчва при пациенти със съмнение за спондилодисцит и вертебрален остеомиелит, усложняващ ИЕ.	I	C
ТТЕ/TOE се препоръчва за изключване на ИЕ при пациенти със спондилодисцит и/или септичен артрит с положителни хемокултури за типични за ИЕ микроорганизми.	I	C
Повече от 6-седмична антибиотична терапия трябва да се вземе предвид при пациенти с остеоартриални лезии, свързани с ИЕ, причинени от трудни за лечение микроорганизми, като <i>S. aureus</i> или <i>Candida spp.</i> , и/или усложнени с тежка вертебрална деструкция или абсцеси.	IIa	C
Раздел 10. Препоръки Таблица 16 – Препоръки за пред-оперативна оценка на коронарната анатомия при пациенти, нуждаещи се от операция за инфекциозен ендокардит		
При хемодинамично стабилни пациенти с вегетации на аортната клапа, които се нуждаят от сърдечна операция и са с висок риск от КАБ, се препоръчва многосрезова коронарна КТА с висока разделителна способност.	I	B
Инвазивната коронарна ангиография се препоръчва при пациенти, изискващи сърдечна операция, които са с висок риск от КАБ, при липса на вегетация на аортната клапа.	I	C
При спешни случаи трябва да се обмисли клапна хирургия без пред-оперативна оценка на коронарната анатомия, независимо от риска от КАБ.	IIa	C
Може да се има предвид инвазивна коронарна ангиография, въпреки наличието на вегетации на аортната клапа, при избрани пациенти с известна КАБ или с висок риск от значителна обструктивна КАБ.	IIb	C
Раздел 10. Препоръки Таблица 17 – Препоръки за сърдечна операция след неврологични усложнения при активен инфекциозен ендокардит		
При пациенти с вътре-черепен кръвоизлив и нестабилен клиничен статус поради СН, неконтролируема инфекция или персистиращ висок емболичен риск, трябва да се вземе предвид незабавна или спешна операция, като се преценява вероятността за значим неврологичен изход.	IIa	C

Продължава

Раздел 11. Препоръки Таблица 18 – Препоръки за проследяване след изписване		
По време на проследяването се препоръчва обучение на пациента относно риска от рецидив и превантивните мерки, с акцент върху здравето на зъбите и въз основа на индивидуалния рисков профил.	I	C
Препоръчва се лечение на пристрастяване при пациенти след ИЕ, свързан с PWID.	I	C
При клинично стабилни пациенти трябва да се вземе предвид сърдечна рехабилитация, включително тренировки с физически упражнения, въз основа на индивидуална оценка.	Ila	C
Психо-социалната подкрепа може да се вземе предвид да бъде интегрирана в грижи при проследяването, включително скрининг за тревожност и депресия и насочване за подходящо психологическо лечение.	Iib	C
Раздел 12. Препоръки Таблица 19 – Препоръки при ендокардит на протезна клапа		
Хирургия се препоръчва при ранен PVE (в рамките на 6 месеца след клапната хирургия) с нова смяна на клапната протеза и пълен дебридман.	I	C
Раздел 12. Препоръки Таблица 20 – Препоръки при инфекциозен ендокардит, свързан с имплантирани сърдечно-съдови електронни устройства		
При пациенти с дефинитивен ИЕ, свързан с CIED, се препоръчва пълна екстракция на системата без забавяне, под първоначално емпирична антибиотична терапия.	I	B
Трябва да се вземе предвид удължаване на антибиотичното лечение на ендокардита, свързан с CIED, до (4–)6 седмици след екстракцията на устройството при наличие на септична емболия или клапни протези.	Ila	C
Може да се вземе предвид използване на антибиотична обвивка при избрани високорискови пациенти, подложени на реимплантация на CIED, за да се намали рискът от инфекция.	Iib	B

Продължава

В не-S. aureus ендокардит, свързан с CIED, без засягане на клапа или вегетации по електродите и ако последващите хемокултури са отрицателни без септична емболия, може да се вземе предвид 2-седмично антибиотично лечение след екстракция на устройството.	Iib	C
Не се препоръчва отстраняване на CIED след една положителна хемокултура, без други клинични доказателства за инфекция.	III	C
Раздел 12. Препоръки Таблица 21 – Препоръки за хирургично лечение на десностранен инфекциозен ендокардит		
Трябва да се вземе предвид, когато е възможно, корекция на трикуспидалната клапа, вместо смяна на клапата.	Ila	B
Хирургията трябва да се вземе предвид при пациенти с десен ИЕ, които получават подходяща антибиотична терапия и имат персистираща бактериемия/сепсис най-малко след 1 седмица подходяща антибиотична терапия.	Ila	C
Трябва да се вземе предвид профилактично поставяне на електрод за епикардна стимулация по време на хирургични процедури на трикуспидалната клапа.	Ila	C
При избрани пациенти с висок оперативен риск може да се вземе предвид отстраняване на десни вътре-предсърдни септични маси чрез аспирация.	Iib	C

©ESC 2023

[18F]FDG-PET, 18F-флуорозехозиглюкоза позитронно-емисионна томография; AVB, атриовентрикуларен блок; КАБ, коронарна артериална болест; CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; CoNS, коагулазо-отрицателни стафилококи; КТ, компютърна томография; КТА, компютърна томографска ангиография; СН, сърдечна недостатъчност; ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.v., интравенозно; MRI, ядрено-магнитен резонанс; NVE, нативен клапен ендокардит; PET, позитронно-емисионна томография; PVE, ендокардит на протезна клапа; PWID, хора, които инжектират наркотици; TAVI, транскатетърно имплантиране на аортна клапа; TOE, трансезофагеална ехокардиография; TTE, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ/КТ, бели кръвни клетки с единичен фотон емисионна томография/компютърна томография.

Таблица 4 Ревизирани препоръки

Препоръки версия 2015	Клас	Ниво	Препоръки версия 2023	Клас	Ниво
Раздел 3. Препоръки Таблица 1 – Препоръки за антибиотична профилактика при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, подложени на oro-дентални процедури с повишен риск от инфекциозен ендокардит					
Трябва да се има предвид антибиотична профилактика при пациенти с най-висок риск от ИЕ:	Ila	C	Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с прекаран ИЕ.	I	B
(1) Пациенти с всякаква протезна клапа, включително транскатетърна клапа, или такива, при които е използван какъвто и да е протезен материал за корекция на сърдечна клапа.			Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с хирургично имплантирани клапни протези и с всякакъв материал, използван за хирургична корекция на сърдечна клапа.	I	C
(2) Пациенти с предишен епизод на ИЕ.			Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с транскатетърна имплантация на аортни и пулмонални клапни протези.	I	C
(3) Пациенти с ВСЗ:			Антибиотична профилактика трябва да се вземе предвид при пациенти с транскатетърна корекция на митрална и трикуспидална клапа.	Ila	C
(a) Всякакъв тип цианотична ВСБ.					
(b) Всеки тип ВСЗ, коригиран с протезен материал, независимо дали е поставен хирургично или					

Продължава

Трябва да се вземе предвид пълно премахване на постоянното устройство на базата на окултна инфекция без друг явен източник на инфекция.	Ila	C	В случаи на възможно свързан с CIED ИЕ или окултна Грам-положителна бактериемия или фунгемия, трябва да се вземе предвид пълно отстраняване на системата, в случай че бактериемията/фунгемията персистира след курс на антимикробна терапия.	Ila	C
			В случаи на вероятна свързана с CIED ИЕ окултна Грам-отрицателна бактериемия, при персистираща/рецидивираща бактериемия след курс на антимикробна терапия, може да се вземе предвид пълно отстраняване на системата.	Ilb	C
Когато е показана, окончателната реимплантация трябва по възможност да се отложи, за да се изчакат няколко дни или седмици антибиотична терапия	Ila	C	Ако реимплантацията на CIED е показана след екстракция поради свързан със CIED ИЕ, препоръките са да се извърши на място, отдалечено от предишния генератор, възможно най-късно, след като признаците и симптомите на инфекцията са преминали, а хемокултурите са отрицателни най-малко 72 часа при липса на вегетации и отрицателни за най-малко 2 седмици, ако е имало визуализирани вегетации.	I	C

Раздел 12. Препоръки Таблица 21 – Препоръки за хирургично лечение на десностранен инфекциозен ендокардит

Хирургичното лечение трябва да се вземе предвид при следните сценарии:			Хирургията се препоръчва при пациенти с десностранен ИЕ, които получават подходяща антибиотична терапия за следните сценарии:		
- Микроорганизми, трудни за премахване (напр. устойчиви гъбички) или бактериемия за >7 дни (напр. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) въпреки адекватната антимикробна терапия; или - Персистиращи вегетации на трикуспидалната клапа >20 mm след рецидивираща белодробна емболия с или без съпътстваща СН в дясно; или - Дясна СН вследствие на тежка трикуспидална регургитация със слаб отговор на диуретичната терапия.	Ila	C	Дяснокамерна дисфункция вследствие на остра тежка трикуспидална регургитация, която не се повлиява от диуретици.	I	B
			Персистираща вегетация с дихателна недостатъчност, изискваща вентилационна поддръжка след рецидивиращи белодробни емболии.	I	B
			Големи остатъчни трикуспидални вегетации (>20 mm) след рецидивираща септична белодробна емболия.	I	C
			Пациенти с едновременно засягане на лявосърдечни структури.	I	C

Раздел 12. Препоръки Таблица 22 – Препоръки за използване на анти тромботична терапия при инфекциозен ендокардит

Препоръчва се прекъсване на антиагрегантната терапия при наличие на голяма хеморагия.	I	B	Препоръчва се прекъсване на антиагрегантната или антикоагулантната терапия при наличие на голяма хеморагия (включително интракраниална хеморагия).	I	C
---	----------	----------	--	----------	----------

BC3, вродено/и сърдечно/и заболяване/ия; CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; КТ, компютърна томография; СН, сърдечна недостатъчност; ИЕ, инфекциозен ендокардит; МРА, магнитно-резонанс ангиография; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа; TOE, трансезофагеална ехокардиография; TTE, трансторакална ехокардиография.

3. Профилактика

3.1 Обосновка

Развитието на ИЕ обикновено изисква няколко условия, включително наличието на предразполагащи рискови фактори (т.е. повърхност/структура, която може да бъде колонизирана от бактерии), патогени навлизащи в кръвотока, и възможност за имунен отговор на гостоприемника. Ролята на предразполагащите рискови фактори беше подчертана наскоро от *Thornhill et al.*⁴⁷ Предразполагащите рискови фактори, съответстващи на умерен и висок риск от ИЕ, имат ежегодна честота 280 и съответно 497 случая на 100 000 души.⁴⁷

Входните врати на бактерии/гъбички са различни и включват: (i) инфекции на кожата, устната кухина, стомашно-чревния или генито-уринарния тракт; (ii) директна инокулация при хора, които злоупотребяват с венозни наркотици (PWID) или всяка небезопасна или незащитена съдова пункция; (iii) излагане на здравни грижи (включително различни инвазивни диагностични или терапевтични процедури, като транскатетърни или хирургични техники).^{6,11,48–50}

Устната кухина се колонизира от съответната коменсална флора, включително пероралните стрептококи, и представлява важна входна врата. Счита се, че процедурите при перорална хирургия

(включително всички екстракции, периодонтална хирургия, имплантационна хирургия и перорални биопсии) и стоматологичните процедури, които включват манипулиране на гингивалната или периапикалната област на зъбите, са изложени на висок риск от причиняване на бактериемия.^{11,48,49,51}

Успешната антибиотична профилактика предполага, че намаляването на бактериемията, свързана с медицинските процедури, ще доведе до намален риск от ИЕ. Тази концепция беше подкрепена от няколко животински модела и обсервационни проучвания, които доведоха до препоръката за антибиотична профилактика при голям брой пациенти с предразполагащи сърдечни заболявания, подложени на широк спектър от процедури.^{4,14,52–60}

Всъщност, системната употреба на антибиотична профилактика беше поставена под въпрос на базата на няколко съображения, най-важното от които е липсата на рандомизирани клинични изпитвания (РКИ), демонстриращи ефикасността на антибиотичната профилактика преди медицинските процедури за предотвратяване на ИЕ. Такива опити биха довели до включването на много голям брой лица и продължително проследяване, което прави осъществимостта на такива проучвания невъзможна. Освен това, тъй като стандартната грижа за лица с висок риск е антибиотична профилактика (към днешна дата, най-вече преди инвазивни оро-дентални процедури), може да няма достатъчно равновесие за извършване

чрез перкутанни техники, до 6 месеца след процедурата или доживотен, ако има остатъчен шънт.			Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с нелекувано цианотично ВСЗ и пациенти, лекувани чрез хирургия или транскатетърни процедури с пост-оперативни палиативни шънтове, кондуити или други видове протези. След хирургична корекция, при липса на остатъчни дефекти или клапни протези, антибиотична профилактика се препоръчва само през първите 6 месеца след процедурата	I	C
Раздел 4. Препоръки Таблица 4 – Препоръки за ендокардитния тим					
Пациентите с усложнен ИЕ трябва да бъдат оценени и лекувани на ранен етап в референтен център, с възможности за незабавно хирургично лечение и присъствие на мултидисциплинарен "ендокардитен тим", включващ специалист по инфекциозни заболявания, микробиолог, кардиолог, специалисти по образна диагностика, сърдечен хирург и, ако е необходимо, специалист по ВСЗ.	IIa	B	Диагнозата и лечението на пациенти с усложнен ИЕ се препоръчва да се извършват на ранен етап в Сърдечен клапен център клапа, с незабавни хирургични възможности и "Ендокардитен тим" с цел подобряване на резултатите.	I	B
При пациенти с неусложнен ИЕ, лекуван в нереферентен център, трябва да се извършва ранна и редовна комуникация с референтния център и, когато е необходимо, трябва да се направя посещения в референтния център.	IIa	B	При пациенти с неусложнен ИЕ, лекувани в референтен център, се препоръчва ранна и редовна комуникация между местния тим и ендокардитния тим на сърдечния клапен център, с цел подобряване на резултатите при пациентите.	I	B
Раздел 5. Препоръки Таблица 5 – Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит					
TTE може да се вземе предвид при пациенти със suspectен ИЕ, дори в случаите с позитивни данни от TTE, с изключение на изолиран десностранен нативен ИЕ при добро качество на TTE-изследване и ясна ехокардиографска находка.	IIa	C	TTE се препоръчва при пациенти със suspectен ИЕ, дори при случаи с позитивни данни от TTE, с изключение на изолиран десностранен нативен клапен ИЕ с добро качество на TTE-изследване и ясна ехокардиографска находка.	I	C
Раздел 8. Препоръки Таблица 12 – Препоръки за основните показания за операция при инфекциозен ендокардит (ендокардит на нативна клапа и ендокардит на протезна клапа)					
Аортен или митрален NVE с вегетации >10 mm, свързани с тежка клапна стеноза или регургитация и нисък оперативен риск (трябва да се вземе предвид спешна операция).	IIa	B	Препоръчва се спешна операция при ИЕ с вегетация ≥10 mm и други показания за операция.	I	C
Аортен или митрален NVE или PVE с изолирани големи вегетации (>15 mm) и без друга индикация за операция (може да се вземе предвид спешна операция).	IIb	C	Може да се вземе предвид спешна операция при аортен или митрален ИЕ с вегетация ≥10 mm и без тежка клапна дисфункция, или без клинични данни за емболия при нисък хирургичен риск.	IIb	B
Раздел 9. Препоръки Таблица 13 – Препоръки за лечение на неврологични усложнения при инфекциозен ендокардит					
При пациенти с ИЕ и неврологични симптоми трябва да се търсят интракраниални инфекциозни аневризми. С цел диагностика трябва да се вземат предвид КТ или MRA. Ако неинвазивните техники са отрицателни, но подозрението за интракраниална аневризма остава, трябва да се вземе предвид конвенционална ангиография.	IIa	B	При пациенти с ИЕ и съмнение за инфекциозни церебрални аневризми се препоръчва КТ или MRA на мозъка.	I	B
			Ако неинвазивните техники са отрицателни, но подозрението за инфекциозна аневризма остава, трябва да се вземе предвид инвазивна ангиография.	IIa	B
Раздел 12. Препоръки Таблица 20 – Препоръки при инфекциозен ендокардит, свързан с имплантирани сърдечно-съдови електронни устройства					
Препоръчва се рутинна антибиотична профилактика преди имплантиране на устройство.	I	B	За имплантиране на CIED се препоръчва антибиотична профилактика, обхващаща <i>S. aureus</i> .	I	A
ТОЕ се препоръчва при пациенти със съмнение за инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечно устройство, с положителни или отрицателни хемокултури, независимо от резултатите от TTE, за оценка на свързан с електроди ендокардит и инфекция на сърдечна клапа.	I	C	Препоръчват се TTE и ТОЕ в случай на съмнение за ИЕ, свързан със CIED, за идентифициране на вегетации.	I	B
При пациенти с NVE или PVE и интракардиално устройство без данни за свързана инфекция на устройството, може да се обмисли пълна екстракция на постоянното устройство.	IIb	C	Трябва да се вземе предвид пълна екстракция на CIED в случай на клапен ИЕ, дори без определено засягане на електрода, вземайки предвид идентифицираният патоген и необходимостта от клапна операция.	IIa	C

Продължава

на такива РКИ. И накрая, разходите за извършване на такива проучвания се считат за неприемливи.⁶¹ За преодоляване на тези ограничения, популационни проучвания са оценявали ефикасността на антибиотичната профилактика, използвайки бактериемията като заместител на ИЕ.^{16-18,52,62} Въпреки това, връзката между бактериемия и ИЕ не е ясна. Бактериемията може да бъде причинена от ежедневни дейности като четкане на зъбите, почистване с конец и дъвчене, а въпреки че те представляват бактериемия с ниско ниво, те възникват многократно и следователно могат да надхвърлят риска от бактериемия, свързана със зъболекарски процедури.^{48,49} Мета-анализ на 36 проучвания, включително 21 проучвания, които са изследвали ефекта от антибиотичната профилактика върху честотата на бактериемията след стоматологични процедури, е демонстрирал, че антибиотичната профилактика е ефективно средство за намаляване на честотата на бактериемията, но не води до статистически значим защитен ефект срещу ИЕ в изследвания случай-контрол.⁵² Освен това, потенциалният риск от анафилаксия,⁶³ или други неблагоприятни странични ефекти при малка част от пациентите и фактът, че широко разпространената употреба на антибиотици може да бъде свързана с антибиотична резистентност, са области на безпокойство.^{57,58,64-67} Докато някои проучвания не показват значително увеличение на свързаните с ИЕ хоспитализации и смъртност след намаляване на индикациите за антибиотична профилактика,⁶⁸⁻⁷⁷ други показват увеличение на честотата на ИЕ сред лица с умерен и висок риск от ИЕ.^{13,26,59, 78-81} Мета-анализ, включващ 16 проучвания, отчитащи над 1,3 милиона случая на ИЕ, е показал, че ограничаването на антибиотичната профилактика само до лица с висок риск не е довело до увеличаване на честотата на стрептококовия ИЕ в популацията на Северна Америка (въпреки факта, че не е могъл да направи това заключение при други популации).¹⁸ За разлика от това, системен преглед, включващ множество национални популационни проучвания в Европа, е показал 4% годишно увеличение на честотата на ИЕ.⁸² Тези контрастиращи резултати могат да се обяснят с разликите в методологията на проучванията (ретроспективни проучвания, базирани на популация или на здравна система, които разчитат на данни от твърдения или епидемиологични наблюдения за оценка на честотата на ИЕ), добрата диагностика на заболяването при използване на по-нови образни технологии, липсата на микробиологични данни и на специфични кодове в Международната класификация на болестите за пероралните стрептококи.⁸³ Беше показано напоследък, че антибиотичната профилактика при лица с висок риск е свързана със значително намаляване на ИЕ след инвазивни стоматологични процедури (особено екстракции и орални хирургични процедури).¹⁵¹ След внимателно разглеждане на всички нови проучвания, публикувани след 2015 г., настоящата работна група реши да преразгледа и актуализира рисковите категории за ИЕ, като засили препоръката за антибиотична профилактика, изяснявайки дефиницията на рисковата популация и вземайки предвид напредъка в транскатетърните клапни интервенции.

3.2. Популации в риск от инфекциозен ендакардит

Групите лица с висок риск от ИЕ, при които се препоръчва или трябва да се има предвид антибиотична профилактика, включват следното:

- Пациенти с предшествал ИЕ: най-висок риск от ИЕ се наблюдава при пациенти с минала анамнеза за ИЕ, които имат неблагоприятна прогноза по време на хоспитализация, свързана с ИЕ. Пациентите с рецидивиращ ИЕ са по-често с клапни протези или протезен материал, по-често с PWID или имат стафилококов ИЕ.^{47,84-86}
- Пациенти с хирургично имплантирани клапни протези, с транскатетърно имплантирани клапни протези, и с всякакъв материал, използван за корекция на сърдечна клапа: повишеният риск от ИЕ при тези пациенти, съчетан с неблагоприятни резултати в сравнение с пациенти с нативен ИЕ (NVE), прави препоръчителна антибиотичната профилактика при тази група пациенти. Пациентите с ендакардит на протезна клапа (PVE) имат вътрешболнична смъртност, която е два пъти по-висока с повече усложнения (напр. сърдечна недостатъчност [CH], проводни нарушения)

в сравнение с пациентите с NVE, независимо от патогена.^{87,88}

Нещо повече, митралните и аортните биопротези може да са свързани с повишен риск от ИЕ в сравнение с механичните протези,^{89,90} а биопротези се имплантират при все по-голяма част от пациентите, нуждаещи се от клапно заместване. Индикацията за профилактика също се разширява до транскатетърни аортни и белодробни клапни протези, тъй като ИЕ е свързан също с висок риск от заболяемост и смъртност при тези пациенти.⁹¹⁻⁹⁴ По отношение на транскатетърните интервенции на митралната и трикуспидалната клапа, данните за риск от ИЕ са ограничени.⁹⁵ Пациентите с устройства за затваряне на предсърден септален дефект, затваряне на левопредсърдното ухо, съдови графтове, филтри на вена кава и камерно-предсърдни шънтове на централната венозна система се вземат предвид в рамките на тази рисковата категория през първите 6 месеца след имплантацията.⁹⁶

- Пациентите с вродени сърдечни заболявания (BC3)(с изключение на изолирани вродени клапни аномалии) са изложени на повишен риск от ИЕ.^{8,47,97-99} Кумулативната честота във времето е силно повлияна от подобрената дългосрочна преживяемост на деца с BC3 до зряла възраст.⁹⁸ Всъщност, сега има повече възрастни, живеещи с BC3, отколкото деца с BC3.¹⁰⁰ Общата честота на ИЕ сред възрастни пациенти с BC3 е 27-44 пъти по-висока от докладваната при сегашните възрастни в общата популация (1,33 случая на 1000 лица годишно),⁸ докато при деца с BC3 честотата на ИЕ е 0,41 случая на 1000 души годишно.¹⁰¹ Групи с BC3 в повишен риск включват тези с нелекувано цианотично BC3 и тези, чиято операция включва протезен материал, включително клапни кондюкти или системни до белодробни шънтове.^{8,47,97} Рискът от следоперативен ИЕ при пациенти с BC3, подложени на затваряне на предсърдни или камерни септални дефекти с транскатетърни предсърдни или камерни септални устройства или хирургия с несвързан с клапата протезен материал, също се увеличава, но предимно през първите 6 месеца след операцията.⁸
- Пациентите с камерни помощни устройства като дестинационна а терапия също се считат за изложени на висок риск, поради свързаната заболяемост и смъртност, и при такива пациенти се препоръчва също профилактика.¹⁰²

Пациентите с междинен риск от ИЕ включват тези с: (i) ревматично сърдечно заболяване (RHD); (ii) неревматично дегенеративно клапно заболяване; (iii) вродени клапни аномалии, включително заболяване на бicuspidната аортна клапа; (iv) сърдечно-съдови имплантируеми електронни устройства (CIED); и (v) хипертрофична кардиомиопатия.^{47, 103, 104} Някои епидемиологични данни предполагат, че някои състояния, стратифицирани като междинен риск, са свързани с по-висок риск от ИЕ в сравнение с основната популация,^{47,90,103} но са необходими допълнителни проучвания. При пациенти с междинен риск от ИЕ антибиотична профилактика не се препоръчва рутинно, а може да се има предвид на индивидуална база. Въпреки това, превантивните мерки (**Таблица 5**) се насърчават силно при тези пациенти.⁷

Таблица 5 Общи превантивни мерки, които трябва да се спазват при пациенти с висок и междинен риск от инфекциозен ендакардит

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да почистват зъбите си два пъти дневно и да търсят професионално почистване на зъбите и проследяване поне два пъти годишно за пациенти с висок риск, а за останалите – ежегодно.
Стриктна кожна хигиена, включително оптимизирано лечение на хронични кожни заболявания.
Дезинфекция на рани.
Лечебни антибиотици за всяко огнище на бактериална инфекция.
Без самолечение с антибиотици.
Строги мерки за контрол на инфекциите при всяка рискова процедура.
Обезкуражаване на пийрсинга и татуирането.
Ограничение на инфузионните катетри и инвазивни процедури, когато е възможно. Трябва да се извършва стриктно спазване на комплекса от грижи при централни и периферни канюли.

Повечето от ИЕ при реципиенти на трансплантирани солидни органи са нозокомиални. Неотдавнашен систематичен преглед на данни на ниво пациент, включващ 57 пациенти със сърдечна трансплантация, показва, че ИЕ се появява често през първата година след трансплантацията и най-честият патоген е *S. aureus*, последван от *Aspergillus fumigatus*.¹⁰⁵ Оралните стрептококи са много рядка причина за ИЕ, което поставя под въпрос стойността на антибиотичната профилактика при инвазивни оро-дентални процедури. Напротив, ИЕ при тази група пациенти е свързан с много висока смъртност, особено при пациенти с микотичен ИЕ. Обратно, други серии, които включват по-голяма пропорция пациенти с трансплантация на солидни органи без сърдечно заболяване, показват, че патогените са по-често от *Staphylococcus spp.* и смъртността изглежда подобна на тази при пациенти без трансплантация на солидни органи.^{106,107}

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за антибиотична профилактика при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, подложени на орално-дентални процедури при повишен риск от инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчват се общи превантивни мерки при лица с висок и среден риск за ИЕ.	I	C
При пациенти с преживян ИЕ се препоръчва антибиотична профилактика. ^{47,84,86}	I	B
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с хирургично имплантирани клапни протези и с всеки материал, използван за хирургическа корекция на сърдечна клапа. ^{47,87–89}	I	C
Препоръчва се антибиотична профилактика при пациенти с транскатетърна имплантация на аортни и белодробни клапни протези. ^{91–94}	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с нелекувани цианотични ВСЗ и пациенти, лекувани с хирургични или транскатетърни процедури със след-оперативни палиативни шънтове, кондюити или други протези. След хирургично корекция, при липса на остатъчни дефекти или клапни протези, антибиотична профилактика се препоръчва само през първите 6 месеца след процедурата. ^{8,47,97,101}	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с камерни помощни устройства. ¹⁰²	I	C
Трябва да се вземе предвид антибиотична профилактика при пациенти с транскатетърна корекция на митралната и трикуспидалната клапа. ⁹⁵	IIa	C
При реципиенти на сърдечен трансплант може да се вземе предвид антибиотична профилактика. ^{105–107}	IIb	C
Антибиотична профилактика не се препоръчва при други пациенти с нисък риск за ИЕ. ^{11,51}	III	C

ВСЗ, вродено/и сърдечно/и заболяване/ия; ИЕ, инфекциозен ендокардит.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

3.3. Рискови ситуации и процедури

3.3.1. Стоматологични процедури

Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с висок риск от ИЕ, подложени на рискови стоматологични процедури и понастоящем не се препоръчва в други ситуации. Рисковите дентални процедури включват дентални екстракции, орални хирургични процедури (включително пародонтална хирургия, имплантационна хирургия и орални биопсии), както и дентални процедури включващи манипулация на гингивалната или периапикална област на зъбите (включително излюшващи процедури в кореновите канали).^{49,108} Използването на зъбни импланти поражда опасения за потенциален риск, дължащ се на чуждия материал в контактното място между устната кухина и кръвта, но наличните данни остават много ограничени.¹⁰⁹ Засага няма доказателства правещи противопоказана имплантацията при всички рискови пациенти и индикацията трябва да се обсъжда на индивидуална база. Процедурите за поставяне на импланти и инвазивните дентални процедури върху поставени импланти обаче трябва да бъдат покрити с антибиотична профилактика при тези с висок риск от ИЕ. След поставяне на зъбни импланти при пациенти с висок риск, трябва най-малко два пъти годишно да се извършва професионална дентална хигиена и проследяване под антибиотично покритие, когато е показано. Основният прицел на антибиотичната профилактика са оралните стрептококи. Таблица 6 обобщава основните режими на антибиотична профилактика, препоръчвани преди стоматологични процедури. Рискът от неблагоприятни фатални/нефатални събития изглежда изключително нисък за амоксицилин, но висок за клиндамицин (основно свързан с инфекции, причинени от *Clostridioides difficile*).^{63,110–112} Поради това, тази работна група не препоръчва употребата на клиндамицин за антибиотична профилактика.

Таблица 6 Профилактичен антибиотичен режим при високорискови стоматологични процедури

Ситуац	Антибиотик	Еднократна доза 30–60 минути преди процедурата	
		Възрастни	Деца
Без алергия към пеницилин или ампицилин	Амоксили	2 g пер ос	50 mg/kg пер ос
	Ампицил	2 g i.m. или i.v.	50 mg/kg i.v. или i.m.
	Цефазолин или цефтриаксон	1 g i.m. или i.v.	50 mg/kg i.v. или i.m.
Алергия към пеницилин или ампицилин	Цефалексин ^{a,b}	2 g пер ос	50 mg/kg пер ос
	Азитромицин или кларитромицин	500 mg пер ос	15 mg/kg пер ос
	Доксициклин	100 mg пер ос	<45 kg, 2.2 mg/kg пер ос >45 kg, 100 mg пер ос
	Цефазолин или цефтриаксон ^b	1 g i.m. или i.v.	50 mg/kg i.v. или i.m.

i.m., мускулно; i.v., венозно.

^a Или друг перорален цефалоспорин от първо или второ поколение в еквивалентна доза за възрастни или деца.

^b Цефалоспориците не трябва да се използват при лица с анамнеза за анафилаксия, ангиоедем или уртикария с пеницилин или ампицилин

3.3.2. Недентални процедури

Не са представени убедителни доказателства за връзката между бактериемията в резултат на недентална процедура и риска от последващ ИЕ. Обсервационни проучвания докладват обаче, че в сравнение с пациенти с ИЕ, които не са подложени на инвазивна процедура, няколко инвазивни не-дентални медицински

процедури са били свързани с повишен риск от ИЕ, включително сърдечно-съдови интервенции, кожни процедури и лечение на рани, кръвопреливане, диализа, пункция на костен мозък, и ендоскопски процедури.^{6,11,51} По тази причина трябва да се осигури асептична работна среда по време на всички подобни процедури, за минимизиране на риска от ИЕ. Както беше посочено по-рано, много малко вероятно е РКИ върху антибиотичната профилактика на ИЕ да бъде извършено в обозримо бъдеще. Рисковите пациенти обаче имат по-дълга преживяемост, поради появата на по-нови медицински и базирани на устройства медицински терапии. В допълнение, застаряващата обща популация с натрупващия се брой съпътстващи заболявания имат повишен риск от хирургична терапия, ако се появи ИЕ. Поради тези причини, настоящата работна група вече не смята, че препоръка клас III за антибиотична профилактика при високорискови пациенти, подложени на не-дентални медицински процедури (вижте **Препоръки Таблица 2**) е подходяща, въпреки ограничените наблюдателни данни, подкрепят тази клас IIb препоръка.

3.3.3. Сърдечни или съдови интервенции

При всички пациенти, подложени на имплантиране на протезна клапа, всякакъв вид протезен графт/запушващо устройство или CIED, се препоръчва периперативна антибиотична

профилактика поради повишения риск и неблагоприятния изход от инфекция.⁶ Най-честите микроорганизми, лежащи в основата на ранен (1 година след операция) хирургичен PVE са коагулаза-отрицателни стафилококи (CoNS) и *S. aureus*. Препоръчва се пред-оперативен скрининг за назално носителство на *S. aureus* преди елективна сърдечна хирургия или транскатетърна имплантация на клапа с цел лечение на тези носители с локален мупироцин и хлорхексидин.^{113,114} Техниките за бърза идентификация, използващи генна амплификация, са полезни, за да се избегне забавянето на спешната операция. Не се препоръчва системно локално лечение без скрининг. Силно се препоръчва потенциалните източници на дентален сепсис да бъдат елиминирани най-малко 2 седмици преди имплантирането на протезна клапа или друг интракардиален или интраваскуларен чужд материал, освен ако последната процедура не е спешна. За специфични профилактични мерки при други сърдечни и съдови интервенции (т.е. CIED, транскатетърна имплантация на аортна клапа [TAVI]), вижте Допълнителни данни онлайн, Раздел S1.1.

3.4. Обучение на пациента

Предотвратяването на ИЕ зависи и от превантивните мерки, различни от антибиотичната профилактика. Лицата в риск трябва да бъдат обучени да поддържат добра хигиена на зъбите и



Фигура 2 Обучение на високорискови пациенти с цел предотвратяване на инфекциозен ендокардит

кожата, да следят за признаци на инфекция и, когато получат фебрилитет с неизвестен произход, да докладват на своя лекар, че са изложени на риск, в който случай клиницистите трябва да вземат предвид скрининг за ИЕ преди започване на антибиотици. Използването на немедицински език, визуални помощни средства, дигитални инструменти, повторение и методи за обратно обучение помагат на възприемането от страна на пациентите и се насърчават.¹¹⁵ Националните кардиологични дружества трябва да бъдат насърчавани да разработват ИЕ карти за информираност на пациента (**Фигура 2**).

Препоръки Таблица 2 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при високорискови пациенти

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антибиотичната профилактика се препоръчва при зъбни екстракции, орални хирургични процедури и процедури, изискващи манипулиране на гингивалната или периапикалната област на зъбите. ^{1,49,51,108}	I	B
Системна антибиотична профилактика може да се има предвид при пациенти с висок риск, подложени на инвазивна диагностична или терапевтична процедура на респираторния, стомашно-чревния, пикочно-половия тракт, кожата или мускулно-скелетната система. ^{5,11}	IIb	C

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

^c Тази препоръка не се отнася за пациенти с междинен риск за ИЕ или за общата популация.

Препоръки Таблица 3 – Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при сърдечни процедури

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пред-оперативен скрининг за назално носителство на <i>S. aureus</i> се препоръчва преди елективна сърдечна операция или имплантиране на транскатетърна клапа с цел лечение на носителство. ^{113,114}	I	A
Препоръчва се пери-оперативна антибиотична профилактика преди поставяне на CIED. ^{116–118}	I	A
Препоръчват се оптимални предпроцедурни асептични мерки на мястото на имплантиране с цел предотвратяване на инфекции на CIED. ¹¹⁹	I	B
Препоръчва се перипроцедурна антибиотична профилактика при пациенти, подложени на хирургична или транскатетърна имплантация на клапна протеза, интраваскуларна протеза или друг чужд материал. ¹²⁰	I	B
Препоръчват се хирургични стандартни асептични мерки по време на поставянето и манипулирането на катетри в лабораторната катетеризационна среда.	I	C
Елиминирането на потенциални източници на сепсис (включително със зъбен произход) трябва да се вземе предвид ≥ 2 седмици преди имплантиране на протезна клапа или друг интракардиален или интраваскуларен чужд материал, освен при спешни процедури.	IIa	C

Продължава

Антибиотична профилактика за обща кожна флора, включително <i>Enterococcus</i> spp. и <i>S. aureus</i> трябва да се имат предвид преди TAVI и други транскатетърни клапни процедури. ¹²¹	IIa	C
Не се препоръчва системна кожна или назална деколонизация без скрининг за <i>S. aureus</i> .	III	C

©ESC 2023

CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; TAVI, транскатетърна имплантация на аортна клапа.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

4. Ендокардитният тим

Значението на ендокардитният тим при диагностицирането, управлението и клиничните резултати на пациенти с ИЕ е доказано в няколко обсервационни проучвания.^{36–41,122–126}

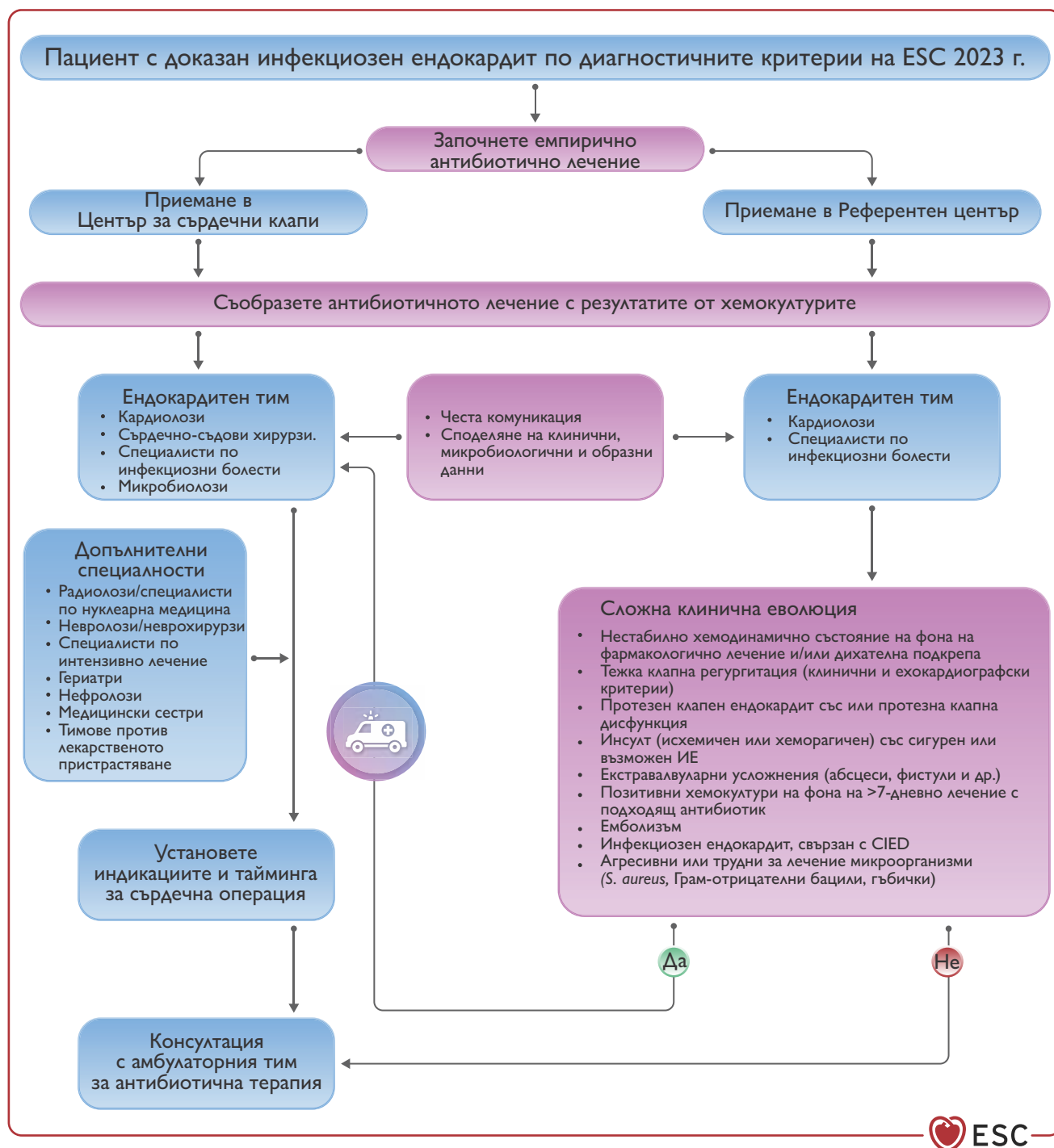
Създаване на мултидисциплинарни ендокардитни тимове според Европейското кардиологично дружество (ESC) и Американския кардиологичен колеж/Препоръки на Американската сърдечна асоциация^{4,127,128} доведе до по-ранна и по-точна диагностика на първичното заболяване и неговите усложнения,^{5,22,31,40,129} еднотипно антибиотично лечение,^{36,40,123} и оптимизиран тайминг на хирургичната интервенция.^{36,37,40,123} Разнообразието от сценарии на пациенти с ИЕ оправдава мултидисциплинарен подход.^{5,25,27,28,130–135} Освен това, клиничната изява може да варира значително в зависимост от характеристиките на гостоприемника и вирулентността на микроорганизма. Съответно, концепцията на ендокардитният тим трябва да включва мултидисциплинарен подход, който трябва да се адаптира към клиничните нужди на пациента и локалната епидемиология, за да се гарантира своевременна диагностика и лечение.

Членовете на ендокардитният тим трябва да включват специалисти с пряко участие в диагностичните и терапевтични процеси (**Таблица 7**) и могат да варират в зависимост от типа на центъра.

Таблица 7 Членове на ендокардитният тим

	Сърдечен клапен център
Основни членове	- Кардиолози. - Експерти по образна диагностика на сърцето. - Сърдечно-съдови хирурзи. - Специалист по инфекциозни болести (или вътрешни болести специалист с опит при инфекциозните болести). - Микробиолог. - Специалист по амбулаторно парентерално антибиотично лечение.
Допълнителни специалности	- Рентгенолог и специалист по нуклеарна медицина. - Фармаколог. - Невролог и неврохирург. - Нефролог. - Анестезиолози. - Реанимация. - Мултидисциплинарни тимове за лечение на зависимости. - Гериатри. - Социален работник. - Медицински сестри. - Патолог.

©ESC 2023



Фигура 3 Поведение при пациенти с инфекциозен ендокардит: позициониране на ендокардитния тим

В Сърдечния клапен център, който разполага с всички диагностични и терапевтични ресурси за лечение на ИЕ, основните членове на ендокардитния тим трябва да включват кардиолози, сърдечно-съдови хирурзи, специалисти по инфекциозни заболявания (или специалисти по вътрешни болести с опит в инфекциозните заболявания) и микробиолози. Нещо повече, за специфични клинични въпроси, кардиолози/хирурзи с опит в екстракцията на CIED, CH и ВСЗ; патологии; специалисти по интензивни грижи; сърдечни анестезиолози; интервенционални кардиолози; невролози и неврохирурзи; фармаколози; рентгенолози и специалисти по нуклеарна медицина; нефролози; гериатри; и мултидисциплинарни тимове за лечение на пристрастяване (психиатри, медицински сестри и

специалисти по социална работа, предоставящи консултации) са важни добавки, които трябва да бъдат на разположение на място за консултация. Специфични подгрупи от сложни и високорискови пациенти често се оценяват от ендокардитния тим. Процесът на вземане на решение може да включва трудни решения отнасящи се до продължаването на терапията и следователно може да е необходим юридически съвет.

Сърдечно-съдовата образна диагностика е постигнала толкова високо усъвършенстване в диагностиката на ИЕ, че кардиолозите с опит в мултимодалната образна диагностика са ключови в ендокардитния тим. В допълнение, специалисти по радиология и нуклеарна медицина с опит в клиничното сърдечно-съдово

изобразяване трябва да бъдат винаги на разположение, когато има показания.^{122,123,129} Ендокардитният тим трябва да има чести срещи и да работи със стандартни оперативни процедури и договорености за клинично управление, определени на локално ниво.^{128,136} Въпреки че решението за тайминга е оставено за преценка на местния тим, трябва да се има предвид седмична среща.

В насочващите центрове, т.е. тези без сърдечно-съдов хирургичен екип, лекуващият лекар, диагностициращ ИЕ, трябва да се консултира със специалист по инфекциозни болести (или специалист по вътрешни болести с опит в инфекциозните заболявания) и микробиолога.¹³⁶ В допълнение, трябва да има кардиолог с експертиза при клапните сърдечна заболявания и кардиологична образна диагностика, за осигуряване на първоначалните и последващи ехокардиографски оценки. Информация за щамове на изолираните микроорганизми, обикновено съхранявани в продължение на 7–15 дни, трябва да бъде предоставена на Центъра за сърдечни клапи, ако бъде поискана.

Комуникацията между Референтни центрове и Центровете за сърдечни клапи трябва да бъде улеснена с дигитални решения, които позволяват надежден трансфер на данни. Ранното насочване към Центъра за сърдечни клапи за по-нататъшно диагностично изследване и клинично лечение трябва да е на разположение, когато се счита за необходимо (**Фигура 3**). Когато има данни за неповлияване от антибиотичната терапия или има усложнения, свързани с разрушаване на клапна тъкан, референтният център трябва да се консултира с Центъра за сърдечни клапи. Ендокардитният тим на Центъра за сърдечни клапи трябва да споделя протоколи с лекарите от референтните болници и да улеснява тяхното непрекъснато обучение.¹³⁶ Решаващ аспект на процеса на вземане на решения от ендокардитния тим е да се определи кога пациентът трябва да бъде прехвърлен в Център за сърдечна клапа, за ускоряване на разширената диагностика и терапия. Показанията за трансфер са изчерпателни, за да се улесни междуболничната комуникация и да се избегне забавяне на терапията, за да се подобри прогнозата.

Препоръки Таблица 4 – Препоръки към ендокардитния тим

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагнозата и лечението на пациенти с усложнен ИЕ се препоръчва да се извършват на ранен етап в Център за сърдечни клапи, с възможности за незабавно хирургично лечение и "ендокардитен тим" с цел подобряване на резултатите. ^{36–41,122,123,125,126}	I	B
За пациенти с неусложнен ИЕ, лекуван в референтен център, се препоръчва ранна и редовна комуникация между местните Екипи за ендокардит и Центъра за сърдечни клапи с цел подобряване на изхода при пациентите. ^{36–41,122,123,125,126}	I	B

ИЕ, инфекциозен ендокардит.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

5. Диагноза

Диагнозата ИЕ се основава на клинична суспекция, подкрепена от убедителни микробиологични данни и документирането на свързани с ИЕ сърдечни лезии, чрез образни методи. Доказателство за обхващане на сърдечни клапи (нативни или протезни) или протезен интракардиален материал са главен диагностичен критерий за ИЕ. Ехокардиографията е първостепенен образен диагностичен метод. Други образни методи като КТ, нуклеарното изобразяване и магнитният

резонанс (MRI) са понастоящем част от диагностичната стратегия при съмнение за ИЕ, предвид способността им да предоставят ключова информация за потвърждаване на диагнозата ИЕ, за оценка на локалните усложнения при ИЕ, както и свързани с ИЕ отдалечени лезии, както и идентификация на действителния източник на бактериемия при пациенти, които развиват вторичен ИЕ.¹³⁷ Освен диагностицирането на ИЕ, резултатите от образната диагностика имат и прогностични последици.

5.1. Клинични характеристики

Инфекциозният ендокардит остава диагностично предизвикателство поради променливата си клинична изјава. По принцип диагнозата ИЕ трябва да се има предвид при всички пациенти със сепсис или фебрилитет с неизвестен произход при наличие на рискови фактори. Инфекциозният ендокардит може да се прояви като остра, бързо прогресираща инфекция, но също и като подостро или хронично заболяване с нискостепенна или дори липсваща температура и неспецифични симптоми, които могат да подведат или объркат първоначалната оценка. Инфекциозният ендокардит може също да се прояви с усложнение, имитиращо широк спектър от медицински състояния, което може да наложи оценка на други заболявания, като ревматологични, неврологични и автоимунни заболявания или дори злокачествено заболяване, преди да се достигне до диагнозата ИЕ. Следователно, високото подозрение за ИЕ обикновено се поражда от фебрилитет и положителни хемокултури при липса на алтернативно огнище на инфекция, особено при пациенти с един или повече рискови фактори. Силно се препоръчва ранно включване на ендокардитния тим за ръководене на лечението.

Първоначалната клинична оценка трябва да включи оценка на сърдечни и несърдечни рискови фактори (**Таблица 8**), подкрепящ клиничен контекст и данни от физикалния преглед, включително потенциални входни врати. Физикалният преглед може да разкрие различни клинични признаци. Въпреки това, липсата на клинични признаци сама по себе си не трябва да изключва ИЕ, тъй като чувствителността и специфичността на клиничните признаци като цяло са ниски.

В Европейския регистър на инфекциозния ендокардит (EURO-ENDO), фебрилитет (77,7%), сърдечен шум (64,5%) и застойна СН (27,2%) са били най-честите клинични прояви. 5 Емболичните усложнения са открити при 25,3% от пациентите, а аномалии на сърдечната проводимост са открити при 11,5%. Някои класически признаци, като периферни стигми, се наблюдават по-рядко, но все пак могат да се наблюдават при тежки инфекции, причинени от *S. aureus* и в случаи на подостър ендокардит

Таблица 8 Сърдечни и несърдечни рискови фактори

Сърдечни рискови фактори
Предшестващ инфекциозен ендокардит
Клапна сърдечна болест
Сърдечна клапна протеза
Централен венозен или артериален катетър
Трансвенозно сърдечно имплантируемо електронно устройство
Вродено сърдечно заболяване
Несърдечни рискови фактори
Централен венозен катетър
Хора, които си инжектират наркотици
Имуносупресия
Скорешни стоматологични или хирургични процедури
Скорешна хоспитализация
Хемодиализа

(причинен предимно от *Streptococcus* spp.). Въпреки това, съдови и имунологични феномени, като splinter кръвоизливи,¹³⁸ петната на Roth и гломерулонефритът остават чести. Основните симптоми и признаци, наблюдавани в EURO-ENDO регистъра, са показани в Допълнителните данни онлайн, Таблица S1. Атипично представяне се среща често при пациенти в напреднала възраст или имунокомпрометирани пациенти.^{139–141} Следователно, високата степен на съмнение и ниският праг за изследване имат съществено значение за изключване на ИЕ или избягване на забавянето на диагнозата при тези и други високорискови групи, като тези с ВСЗ или клапни протези.¹⁴² Важно е тези пациенти бъдат информирани за риска от ИЕ, които трябва да знаят, че при противоречиви симптоми трябва потърсят съвет в референтни центрове.

5.2. Лабораторни находки

Лабораторните изследвания и биомаркерите обикновено дават неспецифични резултати. Предложени са голям брой потенциални биомаркери, отразяващи сложната патофизиология на про- и анти-възпалителните процеси, хуморалните и клетъчните реакции, циркулаторните както и аномалиите на крайните органи, включени в ИЕ.¹⁴³ Степента на анемията, левкоцитозата/левкопенията, броят на незрелите бели кръвни клетки, концентрациите на С-реактивен протеин и прокалцитонин, скоростта на утаяване на еритроцитите и маркерите за теле-органна дисфункция (серумен лактат, серумен креатинин, билирубин, тромбоцитопения, сърдечен тропонин и натриуретични мозъчни пептиди) могат да бъдат използвани за оценка на тежестта на сепсиса, но никой от тях не е диагностичен за ИЕ. С-реактивният протеин и прокалцитонинът са най-широко оценяваните биомаркери в РКИ за антибиотично управление. Нещо повече, няколко от тези биомаркери са включени в скорове, използвани за стратификация на риска при критично болни пациенти. За съжаление, нито един биомаркер няма достатъчна точност за диагностициране на сепсис или специфичност за ИЕ.¹⁴⁴ Следователно основната роля на биомаркерите е улесняване на първоначалната стратификация на риска и мониториране на отговора към антибиотичната терапия.

5.3. Микробиологична диагностика

Етиологията на ИЕ е описана в регистъра EURO-ENDO5 и Международна колаборация за проспективно кохортно проучване за ендокардит (ICE-PCS).¹⁴⁵ През 2009 г. ICE-PCS показва, че най-честите микроорганизми, причиняващи ИЕ, са били *S. aureus* (31 %), следвани от перорални стрептококи (17%) и CoNS (11%).¹⁴⁵ Подобни резултати са докладвани в регистър EURO-ENDO.^{5,145} Други регистри подчертават нарастващата честота на ИЕ, причинен от *E. faecalis* и CoNS, особено при по-възрастните.^{146–149} Въпреки това, резултатите от тези регистри трябва да бъдат интерпретирани внимателно, поради присъщи отклонения (тип участващи центрове, географски различия, липса на напълно подробни данни и др.).

5.3.1. Инфекциозен ендокардит с положителни хемокултури

Положителните хемокултури остават крайъгълен камък на диагностиката при ИЕ и осигуряват живи бактерии за идентификация, както и за тестване за чувствителността. Трябва да бъдат получени най-малко три комплекта кръвни култури при 30-минутни интервали преди антибиотичната терапия, всеки от които да съдържа 10 mL кръв, и трябва да бъдат инкубирани в аеробна, както и в анаеробна атмосфера.^{150,151} Пробата трябва да се вземе от периферна вена, а не от централен венозен катетър (поради риск от замърсяване и подвеждаща интерпретация), като се използва щателна стерилна техника. При липса на предишна антимикробна терапия, това почти винаги е достатъчно за

идентифициране на обичайните микроорганизми причинители. Необходимостта от посявка преди прилагане на антибиотици е очевидна. При ИЕ бактериемията е почти постоянна и има две последици: (i) няма причина за забавяне на вземането на кръвна проба, за да съвпаде с пиковите на фебрилитета; и (ii) почти всички кръвни култури са положителни по време на бактериемия. В резултат на това, една положителна хемокултура трябва да се разглежда с повишено внимание за приемане на диагнозата ИЕ. Микробиологичната лаборатория трябва да е наясно с клиничното съмнение за ИЕ. Автоматизираните машини извършват непрекъснато мониториране на бактериалния растеж, което осигурява бързо предоставяне на доклади на лекарите. Когато се идентифицира положителна хемокултура, предполагаемата идентификация се основава на оцветяване по Грам. Тази информация се предоставя незабавно на клиницистите с цел адаптация на емпиричната антибиотична терапия. Пълната идентификация се постига рутинно на същия ден или на следващия ден с текущата методология (напр. Матрично подпомагана лазерна десорбция/ионизация, време на полет, масова спектрометрия [MALDI-TOF MS]), но може да изисква по-дълго време при придирчиви или нетипични организми. Тъй като има голямо забавяне между вземането на проба от хемокултурата и окончателното идентифициране на отговорния за бактериемията организъм и тестването за чувствителност към антибиотици, бяха предложени много подобрения с цел ускоряване на процеса на откриване и идентификация. Една от най-новите процедури за бърза бактериална идентификация се базира на пептидни спектри, получени с помощта на MALDI-TOF MS.¹⁵² Все пак, въпреки техническото развитие и напредъка към бързото тестване за чувствителност с помощта на MALDI-TOF MS, златният стандарт за тестване на чувствителността все още е определяне на минималните инхибиторни концентрации (MICs) при избора на подходяща антибиотична терапия, която трябва да се извърши след валидирана, стандартизирана методология.¹⁵³

5.3.2. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури

Инфекциозният ендокардит с отрицателни хемокултури (BCNIE) се отнася за ИЕ, при който не може да порасне причиняващият микроорганизъм, когато се използват обичайните методи за хемокултура. Честотата на BCNIE като причина за ИЕ е силно променлива и често поставя значителни диагностични и терапевтични дилеми.^{154,155} ИЕ с отрицателни хемокултури възниква най-често като следствие от предшествашо приложение на антибиотик, което подчертава важността на вземането на хемокултури преди антибиотичната терапия, особено при пациенти с известни рискови фактори за ИЕ. При стабилни пациенти с подостри симптоми, без данни за локални или отдалечени усложнения и получаващи много кратък антибиотичен курс, може да се наложи спиране на антибиотиците и повторни кръвни култури. ИЕ с отрицателни хемокултури може да бъде причинена и от гъбички или трудно растящи в лабораторна среда бактерии, особено задължително вътреклетъчни бактерии. Изолирането на тези микроорганизми изисква култивиране върху специални среди, а растежът им е относително бавен. В зависимост от местната епидемиология¹⁵⁶ трябва да се предложи системно серологично изследване за *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. и *Legionella pneumophila*¹⁵⁷, последвано от специфични тестове за полимеразна верижна реакция (PCR) за *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp. и гъбички (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) от кръв и тъкан (Таблица 9).¹⁵⁸

В допълнение, секвениране на 16S и 18S рибозомна рибонуклеинова киселина (rRNA) от тъкан се извършва рутинно в повечето лаборатории и може да осигури диагноза на

Таблица 9 Изследване за редки причини на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури

Патоген	Диагностични процедури
<i>Brucella</i> spp.	Серология, кръвни култури, тъканна култура, имунохистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
<i>C. burnetii</i>	Серология (IgG фаза I >1:800), тъканна култура, имунохистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
<i>Bartonella</i> spp.	Серология (IgG фаза I >1:800), кръвни култури, тъканна култура, имунохистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
<i>T. whipplei</i>	Хистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
<i>Mycoplasma</i> spp.	Серология, тъканна култура, имунохистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
<i>Legionella</i> spp.	Серология, кръвни култури, тъканна култура, имунохистология и 16S rRNA секвениране на тъкан
Гъбички	Серология, кръвни култури, 18S rRNA секвениране на тъкан
<i>Mycobacteria</i> (including <i>Mycobacterium chimaera</i>)	Специфични кръвни култури, 16S rRNA секвениране на тъкан

Ig, имуноглобулин; rRNA, рибозомна рибонуклеинова киселина

микроорганизъм при BCNIE. За пациенти с BCNIE при протезна клапа, молекулярна изобразителна флуоресцентна техника, хибридизацията in situ, комбинирана с PCR на 16S rRNA-ген и секвениране, е подобрила конвенционалните културални диагностични методи при 30% от случаите.¹⁵⁹ Следващото поколение секвенирана, свободна от плазмени микробни клетки дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) може да улесни в бъдеще бързата диагностика на ИЕ.¹⁶⁰

Ако всички микробиологични анализи са отрицателни, диагнозата небактериален ендокардит трябва системно да се обмисли и трябва да се извършат анализи за антинуклеарни антитела, както и за антифосфолипиден синдром (APLs) (антинуклеарни антитела [имуноглобулин (IgG) и анти-β2-гликопротеин 1 антитела [IgG и IgM]) (макар че тези антитела може да присъстват и при пациенти с доказан ИЕ).^{161, 162} Патологичното изследване на резециран тъкан или емболични фрагменти остава златният стандарт за диагностика на ИЕ. Всички тъканни проби, които са отстранени по време на хирургичен дебридман/резекция на клапа, трябва да бъдат събрани в стерил контейнер без фиксатор или хранителна среда. Пробите трябва да бъдат изпратени в отделението по патология и микробиологичната лаборатория за идентифициране на микроорганизми. При хистологично изследване на изрязаната клапна тъкан, моделите и степените на възпаление ще варират в зависимост от инфектиращия организъм. Оцветяването за бактерии, микобактерии и гъбички може да идентифицира микроорганизмите, а специфичните за организма имунохистохимични оцветявания могат да бъдат много полезни за крайната диагноза. Важно е, че хистопатологичният анализ може да улесни диагностицирането на неинфекциозни причини за ендокардит, като неопластични и автоимунни причини.¹⁶⁰

5.3.3. Предложена стратегия за алгоритъм на микробиологичната диагностика при съмнение за инфекциозен ендокардит

Предложената диагностична схема е дадена във **Фигура 4**. Когато има клинично подозрение за ИЕ, но хемокултурите остават отрицателни на 48-ия час, е необходима консултация с микробиолога.^{156,160} Предложената стратегия е използване на

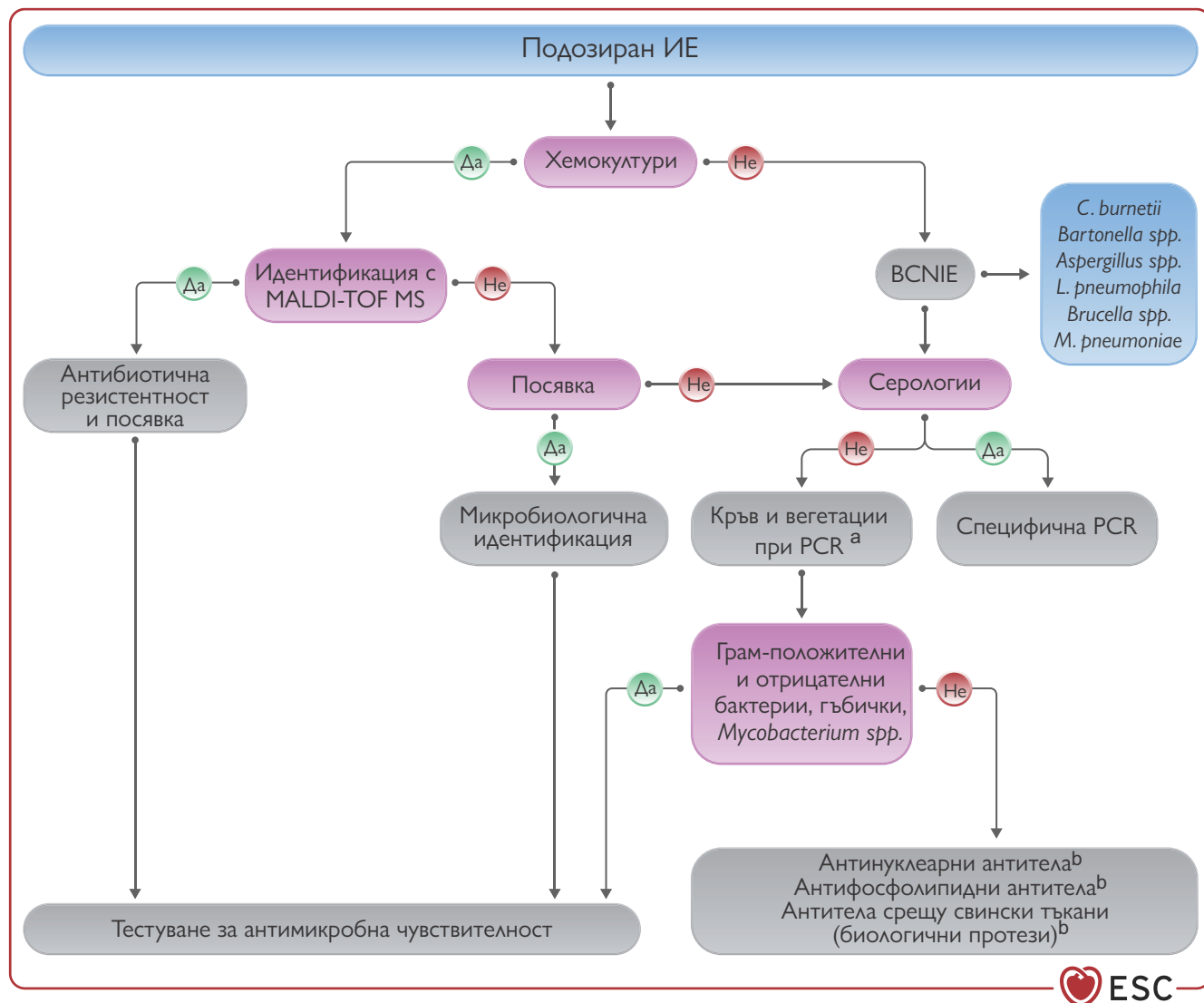
диагностичен комплект, включващ хемокултури за подозирания микроорганизъм, а когато е отрицателен, трябва да се направи системно серологично изследване за *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Brucella* spp. и *M. pneumoniae*, както и за ревматоиден фактор, серологични тестове за APL (антинуклеарни антитела и антинуклеарни антитела). Серологичните изследвания трябва да се извършват, като се вземат предвид клиничните характеристики на пациентите (т.е. *Aspergillus* spp. при тежко имунокомпрометирани пациенти), местната епидемиология и давайки си сметка за спецификата на тестовете. В допълнение, тъканният или протезният материал, получен по време на операция, трябва да бъде подложен на системна култивация, хистологично изследване и 16S или 18S rRNA секвениране, имащи за цел документиране на наличието на организми.

5.4. Образни техники

Доказателствата за лезии, характерни за ИЕ, са главен диагностичен критерий. Ехокардиографията е образна техника от първа линия за диагностициране на ИЕ и за оценка на структурното и функционално увреждане на сърдечните структури. Ехокардиографските находки имат прогностична стойност и помагат при вземането на решение и проследяването на пациентите, докато получават антибиотична терапия и по време на пери-оперативния и след-оперативния период.¹⁶³ В някои клинични сценарии са необходими други образни методи, като КТ, нуклеарно изобразяване и MRI за потвърждаване или изключване на диагнозата ИЕ, за характеризиране на степента на сърдечните лезии и за диагностициране на екстракардиални усложнения. Те могат също така да осигурят допълнителна полезна информация за лечение на пациентите.¹³⁷ Всяка от тези техники има своята диагностична сила и слаби страни (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S2). Използването на оптимална стратегия за образна диагностика зависи от наличността и експертизата във всяка техника, но когато е показан, мултимодалният образен подход има основно значение при пациенти със съмнение за ИЕ и трябва да бъде силно насърчаван от ендокардитния тим.²¹

5.4.1. Ехокардиография

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) и трансезофагеалната ехокардиография (ТОЕ) са първите и ключови образни техники, използвани за диагностициране на ИЕ. Въпреки че ехокардиографията е широко достъпна, все още съществуват значителни различия в използването на ТОЕ.¹⁶⁴ Триизмерната ТОЕ и интракардиалната ехокардиография също са показали, че са полезни за диагностицирането на ИЕ и неговите усложнения.¹⁶⁵ Въпреки това, наличието на интракардиална ехокардиография е ограничено. Вегетационни характеристики и размери, перивалвуларни усложнения (абсцес, псевдоаневризъм, нова частична дехисценция на протезна клапа), интракардиална фистула и перфорация на платното са главните ехокардиографски находки за диагностика и оценка на локални усложнения на ИЕ (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S3). Важно е, че размерът на вегетациите е ключов показател, който направлява хирургическата индикация, а размерът на вегетацията се определя като максимална дължина на вегетацията.¹⁶⁶ При оценка на ИЕ върху нативни или протезни клапи, ТТЕ има ниска чувствителност, но добра специфичност в сравнение с ТОЕ.¹⁶⁶ ТОЕ е полезен в широк спектър от клинични сценарии, поради ограниченията на ТТЕ за диагностициране на перивалвуларни усложнения, малки вегетации, PVE и вегетации, свързани с CIED. ТОЕ се препоръчва силно при пациенти с незаключителна ТТЕ, при пациенти с отрицателна ТТЕ и висока suspeция за ИЕ, както и при пациенти с положителна ТТЕ, за документиране на локални усложнения. Трябва да се вземе предвид извършването на повторни ТТЕ и/или ТОЕ при проследяване на не-усложнения ИЕ, за да се открият нови тихи усложнения и да се мониторира размерите на размера на вегетацията. Таймингът и режимът (ТТЕ или ТОЕ) на повторното изследване зависят от първоначалните находки, вида микроорганизъм и първоначалния отговор на терапията.



Фигура 4 Алгоритъм за микробиологична диагностика при положителен и инфекциозен ендокардит с отрицателни хемокултури.

BCNIE, ендокардит с отрицателни хемокултури; ИЕ, инфекциозен ендокардит; MALDI-TOF MS, матрично-асистирана лазерна десорбционна йонизационна време-пролетна масова спектрометрия; PCR, полимеразна верижна реакция

^aКвалифицирана микробиологична лаборатория.

^bИмунологична лаборатория.

Ехокардиографското изобразяване трябва да се извърши веднага, когато се подозира диагнозата ИЕ. Степента на клапно увреждане, честотата на периферните емболични инциденти и необходимостта от клапна хирургия нарастват с увеличаване на времето до първоначалната ехокардиографска оценка.¹⁶⁷ Ехокардиографията трябва да се повтори 5–7 дни след първоначалната нормална или неубедителна ехокардиография, ако съмнението за ИЕ остава високо и при пациенти с диагностициран ИЕ с висок риск от усложнения (напр. агресивни микроорганизми, клапни протези).^{22,165,168,169}

Съществува неяснота по отношение на това дали ехокардиографията трябва да се извършва систематично при пациенти с инфекции на кръвотока, дължащи се на различни бактериални видове, и дали има стратегии (микробиологични или образни), които позволяват идентификацията на пациенти с по-висок риск

от ИЕ. Разработени са скорови системи за подпомагане на подходящите показания за извършване на ехокардиография, когато възникне бактериемия от различни микроорганизми (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S4).^{60,170–173} Комбинацията от микробиологични параметри (вид микроорганизъм и брой положителни хемокултури) и сърдечно-свързани рискови фактори (нативна клапна болест, предшестваш ИЕ, клапна протеза и сърдечни устройства) може да помогне за идентифициране на пациентите, при които е необходима ехокардиография (TTE+TOE).^{19,174} Напоследък бяха разработени три рискови скоря за идентификация на пациенти с висок риск от ИЕ, причинен от *S. aureus*, и тези, които трябва да бъдат оценени с ехокардиография (вижте Допълнителни данни онлайн, Раздел S2.2.1).^{170–173,175–178} Границите на различните резултати са включени в Допълнителни данни онлайн, Таблица S4.

Препоръки Таблица 5 – Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
А. Диагноза		
ТТЕ се препоръчва като метод за образна диагностика от първа линия при съмнение за ИЕ. ^{166,179}	I	B
ТОЕ се препоръчва при всички пациенти с клинично съмнение за ИЕ и отрицателна или недиагностична ТТЕ. ^{166,178,179}	I	B
ТОЕ се препоръчва при пациенти с клинично съмнение за ИЕ, когато има клапна протеза или интракардиално устройство. ^{166,178,179}	I	B
Повтаряне на ТТЕ и/или ТОЕ в рамките на 5–7 дни се препоръчва в случаи на първоначално отрицателно или неубедително изследване, когато клиничното подозрение за ИЕ остава високо. ¹⁷⁸	I	C
ТОЕ се препоръчва при пациенти със съмнение за ИЕ, дори в случаи с положителна ТТЕ, с изключение на изолиран ИЕ на нативната клапа в дясната страна с добро качество на ТТЕ изследване и недвусмислени ехокардиографски находки. ^{165,166,179}	I	C
Извършването на ехокардиография трябва да се обмисли при <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> и някои <i>Streptococcus spp.</i> бактериемия. ^{19,149,174}	IIa	B
Б. Проследяване под медикаментозна терапия		
Препоръчва се повторение на ТТЕ и/или ТОЕ веднага щом възникне подозрение за ново усложнение на ИЕ (нов шум, емболизъм, персистиращ фебрилитет и бактериемия, СН, абсцес, AVB). ^{165,166,179}	I	B
ТОЕ се препоръчва, когато пациентът е стабилен преди преминаване от интравенозна към перорална антибиотична терапия. ^{43,180}	I	B
По време на проследяването на неусложнения ИЕ, трябва да се вземе предвид повторно ТТЕ и/или ТОЕ, за да се открият нови тихи усложнения. Времето на повторение на ТТЕ и/или ТОЕ зависи от първоначалните открития, вида микроорганизъм и първоначалния отговор на терапията. ^{165,166,179}	IIa	B
В. Интраоперативна ехокардиография		
Интраоперативна ехокардиография се препоръчва при всички случаи на ИЕ, изискващи операция. ¹⁸¹	I	C
Г. След завършване на терапията		
ТТЕ и/или ТОЕ се препоръчват при завършване на антибиотичната терапия за оценка на морфологията и функцията на сърцето и клапата при пациенти с ИЕ, които не са претърпели операция на сърдечна клапа. ^{182–184}	I	C

AVB, атриовентрикуларен блок; СН, сърдечна недостатъчност; ИЕ, инфекциозен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

5.4.2. Компютърна томография

Показанията за КТ при пациенти с подозиран или диагностициран ИЕ включват:

- Диагностика на ИЕ и сърдечни усложнения. Сърдечната КТ е по-точна от ТОЕ за диагностициране на перивалвуларни и пери-протезни усложнения на ИЕ (абсцеси, псевдоаневризми и фистули) и се препоръчва при NVE, както и при PVE, ако ТОЕ

не е убедителна или не е осъществима.^{33,168,169} В допълнение, сърдечната КТ може да повлияе сигнификантно последващото вземане на хирургични решения.^{20,185,186} Ехокардиографията продължава да е по-добра за откриване на клапни лезии, особено малки вегетации (<10 mm), които остават недостатъчно диагностицирани от КТ, но също и перфорации на платна и фистули (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S3).^{35,168,169} Сърдечната КТ трябва да се проведе в съответствие с указанията в препоръките за КТ на сърцето, за да се осигури висока диагностична точност и може да се извърши самостоятелно или в комбинация с PET.¹⁸⁷

- Откриване на отдалечени лезии и източници на бактериемия. КТ на цялото тяло и мозъка са полезни за оценка на системните усложнения на ИЕ, включително септични емболи. Откриването на отдалечени лезии добавя малък диагностичен критерий, водещ до по-убедително диагностициране на сигурен или отхвърляне на ИЕ и може да бъде от значение за вземане на решение.¹⁸⁸ КТ ангиографията може да открие микотични артериални аневризми, усложняващи ИЕ в почти всяко място на съдовото дърво,^{189,190} включително централната нервна система (ЦНС). Въпреки че MRI превъзхожда КТ за диагностициране на неврологични усложнения,¹⁹¹ КТ може да бъде по-осъществима в спешни случаи и е приемлива алтернатива за откриване на неврологични усложнения, с чувствителност 90% и специфичност 86% при откриване на исхемични и хеморагични лезии.¹⁹² И накрая, КТ може да открие и екстракардиалните източници на бактериемията, включително ранни неопластични лезии, които могат да бъдат важни за лечението на пациента и които трябва да бъдат идеално адресирани преди да бъде подложен на операция на сърдечна клапа. КТ обаче не замества специфичния тест, показан за диагностициране на екстракардиалния източник на бактериемия (т.е. колоноскопия при неоплазми на дебелото черво).
- Пред-оперативна оценка. КТ на сърцето е ценна алтернатива за неинвазивна оценка на коронарната артериална болест (КАБ) преди сърдечна операция при пациенти с ИЕ.¹⁹³
- Алтернативна диагноза. При пациенти, при които е отхвърлен ИЕ, или дори при съмнителни пациенти с възможен ИЕ, алтернативна диагноза може да се постави чрез компютърна томография на цялото тяло, тъй като може да помогне за откриване на алтернативни инфекциозни огнища. Въпреки това, при тези обстоятелства [18]FDG позитронно-емисионна томография/компютърна томография (ПЕТ/КТ) е предпочитаната образна техника.¹⁹⁴

5.4.3. Магнитен резонанс

Ролите на ЯМР в диагностичната обработка на ИЕ включват:

- Диагностика на ИЕ и сърдечните усложнения. Ролята на сърдечния ЯМР за диагностициране на ИЕ е ограничена от ниската пространствена разделителна способност (в сравнение със сърдечната КТ) и празния сигнал, генерирана от някои протези, нарушаващи оценката на анатомията и функцията на клапната протеза.^{195,196}
- Диагностицирането на неврологични усложнения, свързани с ИЕ. MRI има по-висока чувствителност от КТ за диагностициране на неврологични лезии и следователно увеличава вероятността за откриване на неврологични усложнения при пациенти с ИЕ. Пациентите с ИЕ могат да разкрият лезии на ЦНС в цели 60–80% от случаите,¹⁹⁷ повечето съответстват на исхемични лезии (50–80% от пациентите), които са често малки и безсимптомни и не оказват влияние върху вземането на решение.¹⁹⁸ Други лезии, които могат да повлияят на вземането на решение, като паренхимни или субарахноидни кръвоизливи, абсцеси или микотични аневризми, се откриват при <10% от пациен-

добави малък диагностичен критерий при пациенти без неврологични симптоми с неокончателна диагноза ИЕ. MRI на мозъка може да прекласифицира 25% от пациентите с първоначално неубедителна диагноза за ИЕ към по-убедителна диагноза, като по този начин води до по-ранна диагноза.¹⁵¹ Церебралните микрохеморагии, открити при 50–60% от пациентите с ИЕ, се откриват при градиентни ехо T2* секвенции.^{200,202} Церебралните микрохеморагии не трябва да се считат за второстепенен критерий, тъй като няма никакво съответствие с исхемичните лезии.^{203–205}

- (iii.) Диагностициране на лезии на гръбначния стълб. ЯМР е диагностичният метод на избор за спондилодисцит и вертебрален остеомиелит с диагностична точност 89–94%. Находките при ЯМР включват оток на прешлени и дискове, паравертебрално/епидурално възпаление или абсцес, костна ерозия и гадолиниевото усилване на прешлените и дисковете.^{32,206} Трябва да се признае, че когато ЯМР се извършва твърде рано, честотата на фалшиво отрицателните резултати се увеличава.²⁰⁷

5.4.4. Нуклеарна позитрон-емисионна томография/компютърна томография (ангиография) и еднофотонна емисионна томография/компютърна томография

Техническите спецификации на тези изобразителни техники са дадени в Допълнителните данни онлайн, Раздел S2.2.2. Ролите на техниките за нуклеарно изобразяване в диагностичната обработка на ИЕ включват:

- (i.) Диагностика на ИЕ и сърдечни усложнения. [18F]FDG-ПЕТ/КТ и еднофотонна емисионна компютърна томография (СПЕКТ)/КТ на белите кръвни клетки (WBC) се препоръчват при съмнение за PVE в случаи на неубедителна ехокардиография. Най-скорошният мета-анализ показва 86% чувствителност и 84% специфичност на [18F]FDG-ПЕТ/КТ при PVE.¹²⁹ В Допълнителни данни онлайн, Раздел S2.2.2; Таблица S5 е обобщено допълнителното доказателство, което демонстрира нарастващата диагностична стойност на [18F]FDG-ПЕТ/КТ и WBC СПЕКТ/КТ.^{22,208–212} СПЕКТ/КТ на белите кръвни телца е алтернативна техника за нуклеарно изобразяване целящо диагностициране на ИЕ, когато ПЕТ/КТ не е наличен и няма опитни центрове. Чувствителността на WBC СПЕКТ/КТ е докладвана като 64–90%, а специфичността като 36–100%; наличието на перипротезни увеличава сигнификантно диагностичната способност за наличие на перипротезни абсцеси.^{213–215} Прилагането на СПЕКТ/КТ с 99mТехнеций-хексаметилпропиленамин оксим (99mТс-НМРАО) помогна за намаляване с 27% на броя погрешно диагностицирани случаи на ИЕ, класифицирани в категорията "възможен ИЕ" по модифицираните критерии на Duke.²¹⁶ В случаите на NVE, чувствителността на ПЕТ/КТ и СПЕКТ/КТ е ниска (около 31%), но с по-висока специфичност (около 98%).²¹¹ При NVE диагнозата ИЕ не може да бъде изключена при липса на абнормно [18F]FDG поемане.²¹⁷ По-честото наличие на клапни вегетации, в сравнение с паравалвуларното засягане, при NVE в сравнение с PVE води до намален възпалителен отговор и впоследствие до по-ниско поемане на [18F]FDG и WBC. По-ниската чувствителност на [18F]FDG-ПЕТ/КТ се компенсира от други силни страни на техниката, като способността ѝ да идентифицира септични емболи, когато има подобно съмнение.^{211,218–220} ПЕТ с ЕКГ-контрол може още повече да подобри диагностичната точност.²²¹ Комбинирането на ПЕТ/КТ с КТ ангиография (ПЕТ/КТА) позволява откриването на метаболитни находки ([18F]FDG разпределение и интензитет на поглъщане) и анатомични находки (свързани с ИЕ лезии) в рамките на една образна процедура, което води до клинично изясняване на неопределени находки и промяна в лечението на

пациентите.^{22,211} Такива изследвания могат да бъдат особено полезни при сложни случаи, като например пациенти с ВС и/или аортни графове.^{22,224}

- (ii.) Откриване на отдалечени лезии и източници на бактериемия. Изобразяването на цялото тяло с [18F]FDG-ПЕТ/КТ е особено полезно при пациенти със съмнение или с доказан ИЕ за идентифициране на отдалечени лезии, микотични аневризми и входна врата на инфекцията.^{225,226} Септичните емболи обикновено се локализируют в далака, белите дробове (при десностранен ИЕ) и бъбреците, а метастатичните инфекции в междупрешленните дискове и/или гръбначните кости (спондилодисцит), както и в мускулите и ставите (септичен артрит) и черния дроб.^{211,227,228} [18F]FDG-ПЕТ/КТ е по-малко подходящ за откриване на церебрална септична емболия и микотични аневризми на интрацеребрални артерии, поради високото физиологично усвояване на [18F]FDG в мозъка.
- (iii.) Мониторинг на отговора към антимикробното лечение с [18F]FDG-ПЕТ/КТ при пациенти с установен ИЕ и индикация за хирургия, но които не могат да бъдат оперирани поради неприемливо висок риск и оставане на дългосрочно потискащо антибиотично лечение.^{137,184,229–236}

Препоръки Таблица 6 – Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Сърдечна КТА се препоръчва при пациенти с възможен NVE за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ. ^{33,168,169}	I	B
[18F]FDG-ПЕТ/КТ(А) и сърдечна КТА се препоръчват при възможна PVE за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ. ^{22,129,209,210,237–239}	I	B
Сърдечна КТА се препоръчва при NVE и PVE за диагностициране на паравалвуларни или перипротезни усложнения, ако ехокардиографията е неубедителна. ^{20,168,169,185,186}	I	B
Изобразяването на мозъка и цялото тяло (КТ, [18F]FDG-ПЕТ/КТ и/или MRI) се препоръчва при симптомни пациенти с NVE и PVE за откриване на периферни лезии или добавяне на малки диагностични критерии. ^{22,197–200,210,213,240,241}	I	B
WBC СПЕКТ/КТ трябва да се вземе предвид при пациенти с високо клинично подозрение за PVE, когато ехокардиографията е отрицателна или неокончателна и когато ПЕТ/КТ не е наличен. ^{213–216}	IIa	C
[18F]FDG-ПЕТ/КТ(А) може да се вземе предвид при ИЕ вероятно свързан със CIED за потвърждаване на диагнозата ИЕ. ^{22,129,209,210,237,238}	IIb	B
Образно изследване на мозъка и цялото тяло (КТ, [18F]FDG-ПЕТ/КТ и MRI) при NVE и PVE може да се вземе предвид за скрининг за периферни лезии при безсимптомни пациенти. ^{188,197–201}	IIb	B

[18F]FDG-ПЕТ/КТ, 18F-флуордезоксиглюкоза позитронно-емисионна томография/ компютърна томография; КАБ, коронарна артериална болест; КТ, компютърна томография; КТА, компютърна томографска ангиография; ИЕ, инфекциозен ендокардит; MRI, ядрено-магнитен резонанс; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа; WBC-СПЕКТ/КТ, бели кръвни клетки с единичен фотон емисионна томография/компютърна томография.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cСимптомни: симптоми, които подсказват септични емболични усложнения.

5.5. Диагностични критерии

От 2000 г. насам клиничните, микробиологичните и образните находки са интегрирани в модифицираните критерии на Duke (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S6), които са демонстрирали обща чувствителност 80% за ИЕ.¹⁵¹ Въпреки това, клиничното представяне на ИЕ може да бъде силно вариабилно, а някои основни ограничения на модифицираните критерии на Duke се изясниха, особено когато е наличен протезен материал (PVE, аортни графтове, сърдечни устройства, ВСЗ). В тези ситуации ехокардиографията може да бъде нормална или неубедителна в до 30% от случаите, въпреки наличието на ИЕ.^{242–244} Поради това диагностичните критерии на ESC от 2015 г.

въведоха мултимодален образен подход (ехокардиография, КТ на сърцето/цялото тяло, ядрено-магнитен резонанс на мозъка, [18F]FDG-ПЕТ/КТ и WBC СПЕКТ/КТ) за подобряване на диагностиката. Този нов подход показва, че е по-добър от традиционните диагностични критерии.^{36–41,122,123,125,126,212}

5.5.1. Модификации на диагнозата инфекциозен ендокардит

Настоящите Препоръки на ESC 2023 г. за лечение на ендокардит въвеждат следните модификации в диагностиката на ИЕ:

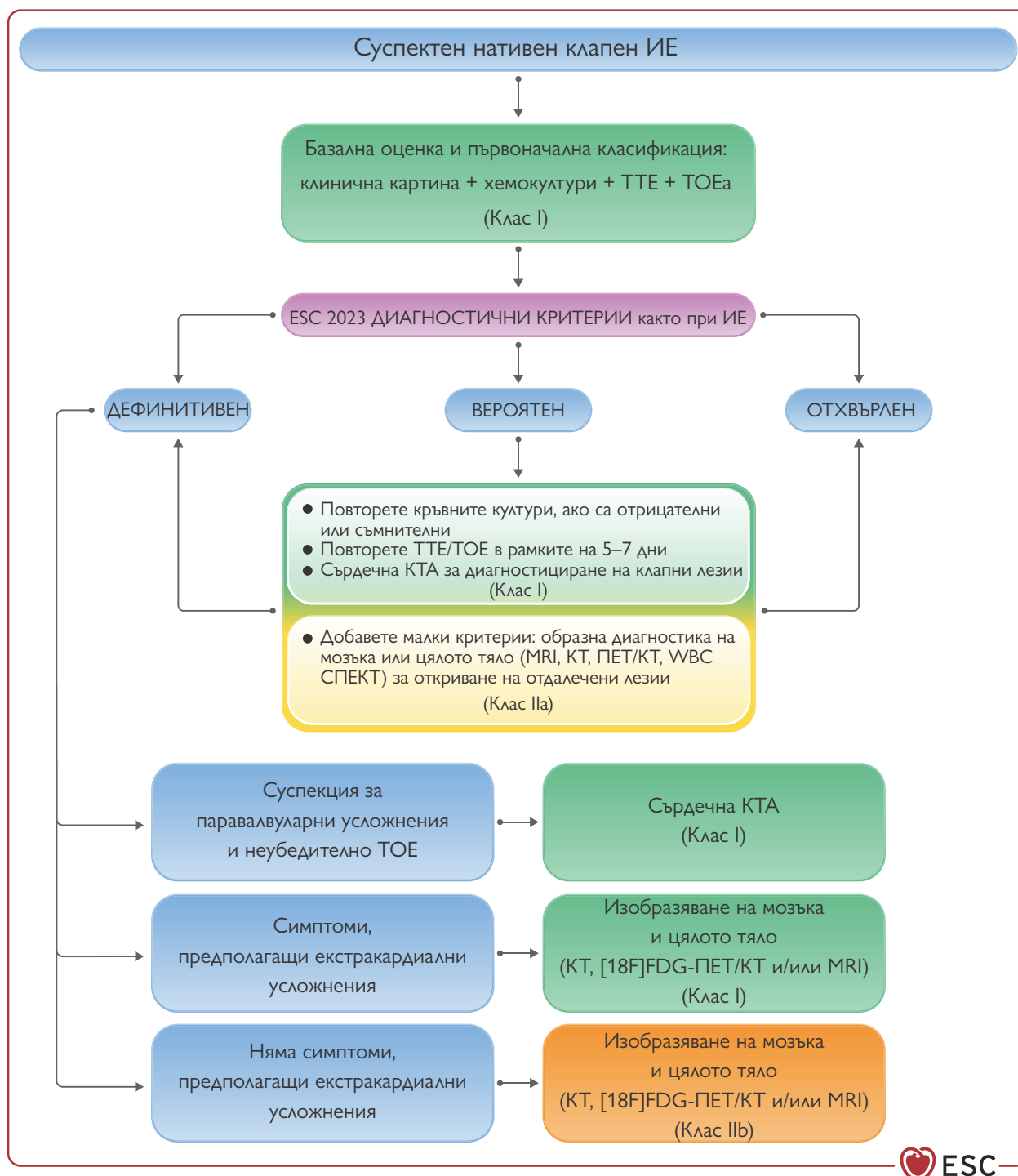
- (i.) Промени в големите и малките диагностични критерии (**Таблица 10**).

Таблица 10 Дефиниции на модифицираните диагностични критерии 2023 г. на Европейското кардиологично дружество за инфекциозен ендокардит

Големи критерии
(i) Хемокултури, положителни за ИЕ (a) Типични микроорганизми от две отделни хемокултури, съответстващи на ИЕ: Орални стрептококи, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (бивш <i>S. bovis</i>), HACEK група, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i> (b) Микроорганизми, съответстващи на ИЕ с продължително положителни хемокултури: • ≥ 2 положителни хемокултури от кръвни проби, взети през >12 часа. • Всичките 3 или повечето от ≥ 4 отделни хемокултури (като първата и последната проби са взети на ≥ 1 час една от друга). (c) Единична положителна хемокултура за <i>C. burnetii</i> или титър на IgG фаза I антитела $>1:800$. (ii) Образна диагностика, положителна за ИЕ: Клапни, перивалвуларни/перипротезни и анатомични и метаболитни лезии от чужд материал, характерни за ИЕ, открити чрез някоя от следните техники: - Ехокардиография (ТТЕ и ТОЕ). - КТ на сърцето. [18F]-FDG-ПЕТ/КТ(A). - WBC-СПЕКТ/КТ.
Малки критерии
(i) Предразполагащи състояния (т.е. предразполагащо сърдечно заболяване с висок или среден риск от ИЕ или PWIDs)^a (ii) Фебрилитет дефиниран като температура $>38^{\circ}\text{C}$ (iii) Емболична съдова дисеминация (включително безсимптомна, открита само чрез образна диагностика): - Големи системни и белодробни емболии/инфаркти и абсцеси. - Хематогенни остеоартикуларни септични усложнения (т.е. спондилодисцит). - Микотични аневризми. - Интракраниални исхемични/хеморагични лезии. - Конюнктивални хеморагии. - Лезии на Janeway. (IV) Имунологични феномени: - Гломерулонефрит. - Възли на Osler и петна на Roth. - Ревматоиден фактор. (V) Микробиологични доказателства: - Положителна хемокултура, която обаче не покрива големия критерий, отбелязан по-горе. - Серологично доказателство за активна инфекция с микроорганизъм съответстващ на ИЕ.
Класификация на ИЕ (при приемането и по време на проследяването)
Дефинитивен: 2 главни критерия. 1 главен критерий и най-малко 3 малки критерия. 5 малки критерия. Възможен: 1 основен критерий и 1 или 2 малки критерия. 3–4 малки критерия. Отхвърлен: - Не покрива при постъпването критериите за дефинитивен или възможен с или без категорична алтернативна диагноза.

[18F]-FDG-ПЕТ/КТ, 18F-флуордезоксиглюкоза позитронно-емисионна томография; КТ(A), компютърна томография (ангиография); HACEK, Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, и Kingella; ИЕ, инфекциозен ендокардит; Ig, имуноглобулин; PWID, хора, които инжектират наркотици; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ/КТ, еднофотонна емисионна томография на белите кръвни тейла/компютърна томография.

^aЗа подробно обяснение на предразполагащите състояния, моля, вижте Раздел 3.



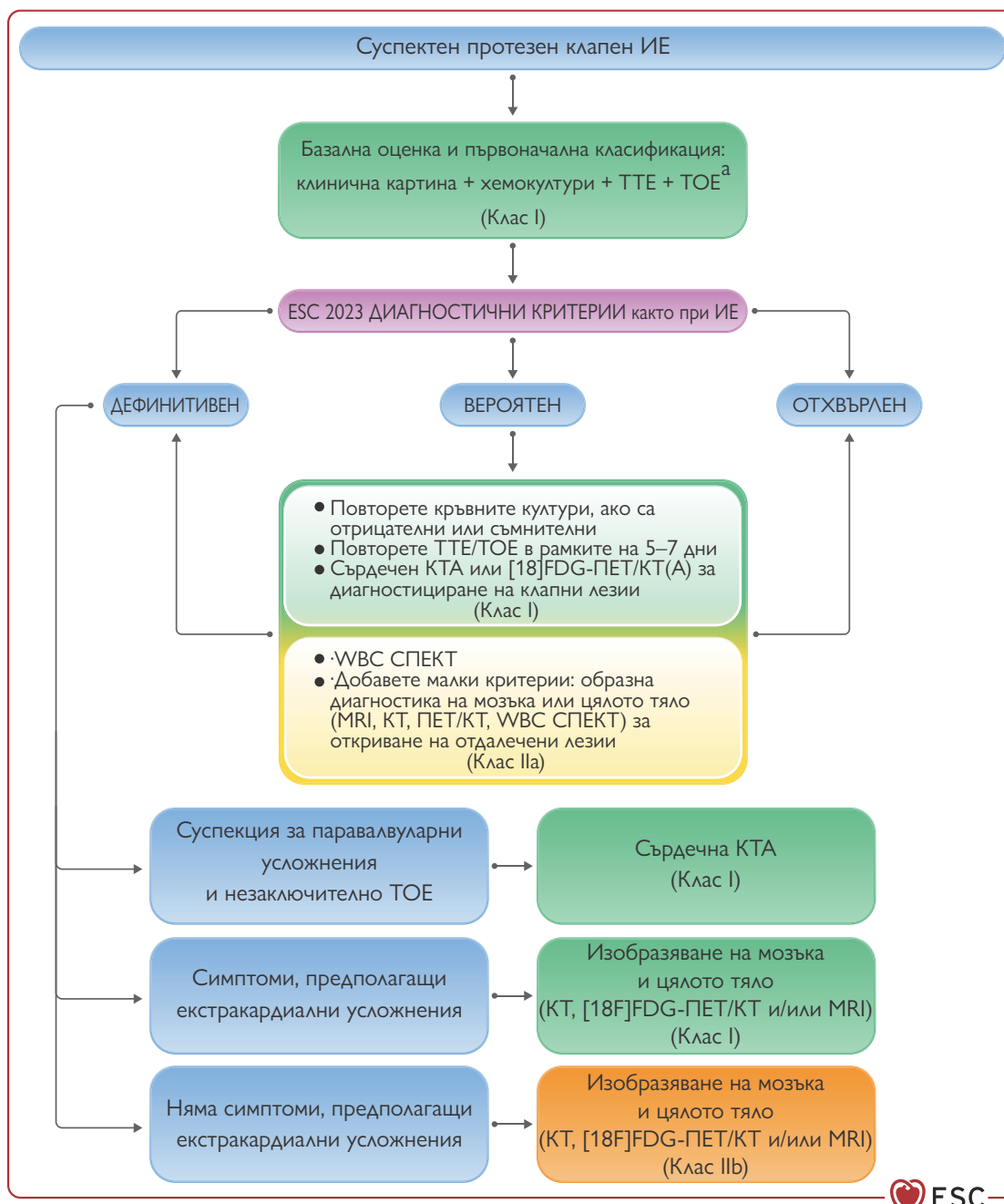
Фигура 5 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 г. за диагностика на нативния клапен инфекциозен ендокардит. [18F]FDG, ¹⁸F-флуорозехозиглюкоза; КТ, компютърна томография; КТА, компютърна томографска ангиография; ESC, Европейско дружество по кардиология; ИЕ, инфекциозен ендокардит; MRI, ядрено-магнитен резонанс; NVE, нативен клапен ендокардит; PET, позитрон-емисионна томография; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ, еднофотонна емисионна томография на белите кръвни телца.

^aТОЕ за диагностика и за откриване на перивалвуларни усложнения във всички случаи (освен при десностранен NVE, когато ТТЕ е с добро качество и окончателно).

(ii.) Специфични диагностични алгоритми в подкрепа на вземането на решение, особено в препоръчаната последователност на образните техники (**Фигури 5–7**).

(iii.) Свързаният с CIED ИЕ се счита за десностранен ендокардит за целите на диагностиката и е включен в диагностичните

алгоритми, но неговите дефиниции и препоръки за лечение могат да бъдат намерени в Раздел 12 и съответстват на специфичния консенсус на Европейската сърдечна ритъмна асоциация (EHRA) върху инфекциите на CIED.¹³⁰



Фигура 6 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 за диагностика на протезен клапен инфекциозен ендокардит. [18F]FDG, 18F-флуордезоксиглюкоза; КТ, компютърна томография; КТА, компютърна томографска ангиография; ESC, Европейско дружество по кардиология; ИЕ, инфекциозен ендокардит; MRI, ядрено-магнитен резонанс; ПЕТ, позитронно-емисионна томография; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ, еднофотонна фотон емисионна томография на белите кръвни телца.

^аТОЕ за диагностициране и за откриване на перивалвуларни усложнения във всички случаи (освен при десностранен NVE, когато ТТЕ е с добро качество и е дефинитивна).

Причините за оправдаване на промените в диагностичните критерии включват:

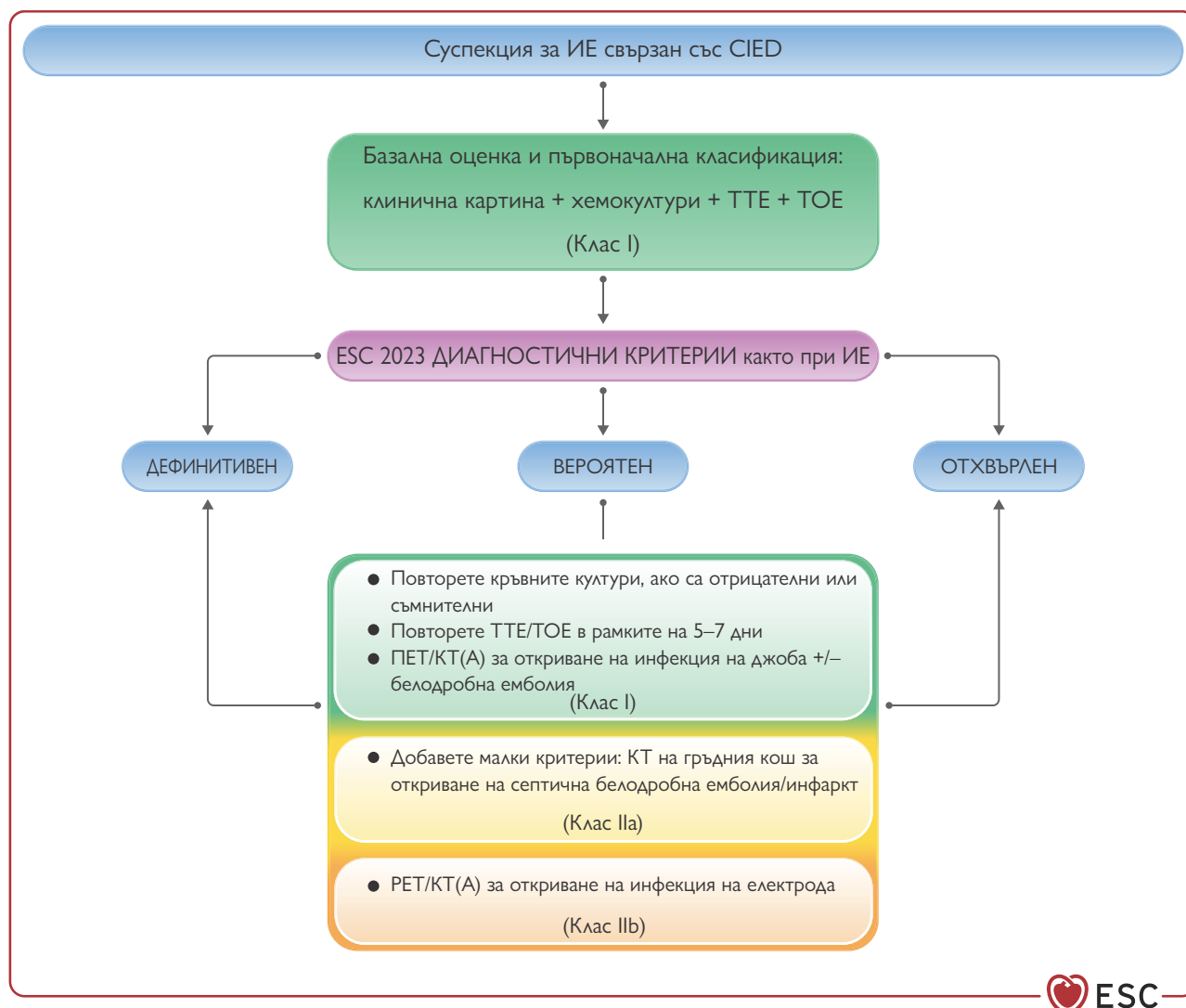
5.5.1.1. Големи критерии – микробиология

Enterococcus faecalis трябва да се възприема като типичен ендокардитен бактерия, независимо от мястото на придобиване или източника на инфекция. Понастоящем модифицираните критерии на Duke не успяват да идентифицират 30% от дефинитивния ИЕ причинен от *E. faecalis*. Използвайки данни от проспективно проучване на 344 пациенти с *E. faecalis* бактериемия, оценени с ехокардиография, Dahl et al. са

демонстрирали, че обозначавайки *E. faecalis* като "типичен" ендокардитен патоген подобрява сигнификантно чувствителността за правилна идентификация на ИЕ като дефинитивен от 70% на цели 96%.²⁴⁵

5.5.1.2. Големи критерии – изобразяване

(I.) Диагнозата се базира на наличието на лезионни характеристики на ИЕ. Анатомичните лезии и повишеното усвояване на [18F]FDG или натрупване на WBC могат да бъдат изобразени чрез техники за нуклеарно изобразяване и да добавят главен диагностичен критерий. Дефинициите на



Фигура 7 Алгоритъм на Европейското кардиологично дружество 2023 за диагностика на инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечно устройство. CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; КТ, компютърна томография; КТА, компютърна томографска ангиография; ESC, Европейско кардиологично дружество; ИЕ, инфекциозен ендокардит; ПЕТ, позитронно-емисионна томография; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ, еднофотонна емисионна томография на белите кръвни телца.

(ii.) Метаболитни характеристики на инфекциозните лезии могат да бъдат намерени в Допълнителни данни онлайн, Таблица S5.

(iii.) Абнормното протезно или пери-протезно (интензивно фокално или хетерогенно) поглъщане, открито чрез [18F]FDG-ПЕТ/КТ или WBC СПЕКТ/КТ, трябва да се счита за главен критерий при PVE, независимо от интервала след операцията (вижте Допълнителни данни онлайн, Фигура S1). Публикуваните данни подкрепят, че интензивните фокални или хетерогенни типове са свързани с окончателна диагноза за инфекция, докато след-оперативните възпалителни промени могат да персистират повече от 3 месеца след операцията, както е отбелязано в предишните Препоръки. Въпреки това, тези възпалителни промени могат да бъдат разграничени от инфекция дори и след скорошна клапна имплантация.²⁴⁶ Следователно консенсусът на експертите е направил заключение, че необходимостта от временен интервал преди изследването е под въпрос, но точната интерпретация на изображенията по правилни интерпретационни критерии е задължителна.^{233,236}

5.5.1.3. Малки критерии

Отдалечените лезии, свързани с ИЕ, включват всички лезии, които могат да бъдат резултат от емболични инциденти и от хематогенно посяване на бактерии. Тези лезии могат да бъдат заподозрени поради специфични симптоми или могат да бъдат открити случайно с образни методи. Спондилодисцитът е най-честото остеоартикуларно инфекциозно усложнение при пациенти с ИЕ.^{247,248}

5.5.1.4. Микробиологични критерии

Молекулярната биология (16S/18S rRNA PCR секвениране) в сърдечна тъкан или емболичен материал е повишила диагностичната ефикасност на ИЕ с отрицателни хемокултури. Чувствителността варира между 41% и 96%, а специфичността е много висока, варирайки между 90% и 100%.²⁴⁹

5.5.1.5. Класификация на инфекциозния ендокардит

Класификацията на инфекциозния ендокардит е добавена към критериите на ESC от 2023 г. Възможните случаи на ИЕ включват

комбинация от 1 голям и 1 или 2 малки критерия. Класификацията на инфекциозния ендокардит трябва да се приложи от ендокардитен тим при приемането и по-късно по време на проследяването, като се вземат предвид пълната клинична, микробиологична, образна и хирургична информация за поставяне на окончателната диагноза.

Важно е да се признае, че тези нови критерии трябва да бъдат проспективно валидирани.

5.5.2. Новите диагностични алгоритми 2023 г. на Европейското кардиологично дружество

Диагнозата ИЕ се основава на клинично подозрение, хемокултури и образни находки. Ехокардиографията обикновено е първата образна техника за диагностициране на ИЕ, макар че се поощрява използването на други техники за диагностика на сърдечното засягане (сърдечна КТ, [18F]FDG-ПЕТ/КТ или WBC СПЕКТ/КТ), както и за диагностика на дистални лезии (мозъчен MRI, КТ на цялото тяло и/или ПЕТ/КТ), се насърчава. При наличие на протезни клапи и CIED, ехокардиографията е много ограничена, а гореспоменатите техники за изобразяване са силно препоръчителни. Адаптираните диагностични алгоритми за предполагаем ИЕ при NVE, PVE и съответно CIED са показани във **Фигури 5–7**.

6. Прогностична оценка при постъпване

Вътре-болничната смъртност при пациенти с ИЕ е останала до голяма степен непроменена през последните две десетилетия, варирайки от 15% до 30%.^{5,145,250,251} Доказано е, че няколко характеристики на пациентите, често възникващи симултанно, водят до повишен риск от смърт при ИЕ. Бързото идентифициране на пациенти с най-висок риск може да даде възможност за промяна на хода на заболяването (т.е. със спешна или незабавна операция) и да подобри прогнозата. Предикторите за лош резултат при приема на пациенти с ИЕ са посочени в Допълнителни данни онлайн, Раздел S3.1; Таблица S7.

7. Антимикробна терапия: принципи и методи

7.1 Общи принципи

Успешното лечение на ИЕ се основава на унищожаването на микробите чрез антимикробни лекарства. Хирургията допринася чрез отстраняване на заразен материал. Бактерицидните режими са по-ефективни от бактериостатичната терапия при животински експерименти, както и при хора.^{252–254} Аминогликозидите осъществяват синергизъм с инхибитори на клетъчната стена (т.е. бета-лактами и гликопептиди) при бактерицидната активност и са полезни за съкращаване на продължителността на терапията (напр. перорални стрептококи) и изкореняване на проблемни организми. Трябва обаче да се вземат под внимание страничните ефекти на аминогликозидите, а постоянстващата комбинация от ампицилин с цефтриаксон е показала ефективност при лечението на ИЕ, причинена от *E. faecalis*, независимо от наличието на висока аминогликозидна резистентност (HLAR) и чрез минимизиране на риска от нефротоксичност.^{255,256}

Една основна пречка за лекарствено индуцираното унищожаване е бактериалната антибиотична толерантност. Толерантните микроби не са резистентни (т.е. те са все още податливи на спиране на растежа от лекарството), но избягват лекарство-индуцираната смърт и могат да възобновят растежа си след прекратяване на лечението. Бавно растящите и латентни

микроби показват фенотипна толерантност към повечето антимикробни средства (с изключение до известна степен на рифампин). Те присъстват във вегетации и биофилми (сложни общности от бактерии, пребиваващи в екзополизахаридна матрица, която се прилепва към повърхността, т.е. при PVE),²⁵⁷ и оправдават необходимостта от продължителна терапия за пълна стерилизация на заразените сърдечни клапи. Някои бактерии носят мутации, които ги правят толерантни във фазите на активен растеж, както и по време на стационарни (спящи) фази.^{258,259} Бактерицидните лекарствени комбинации се предпочитат пред монотерапията срещу толерантни организми (напр. комбинацията от ампицилин и цефтриаксон при ИЕ, причинен от *E. faecalis*).

Медикаментозното лечение на PVE трябва да продължи по-дълго (≥ 6 седмици) от това при NVE (2–6 седмици), но иначе е подобно. При стафилококова PVE схемата трябва да включва рифампин, винаги когато щамът е чувствителен, въпреки че някои скорошни данни не са показали разлики в резултатите между лекувани с рифампин пациенти с PVE спрямо тези, лекувани без рифампин.^{260,261}

При NVE, с необходимост от замяна на клапата с протеза по време на антибиотичната терапия, следоперативният антибиотичен режим трябва да бъде този препоръчан за NVE, а не за PVE. Както при NVE, така и при PVE, продължителността на лечението се основава на първия ден от ефективната антибиотична терапия (отрицателна хемокултура в случай на първоначална положителна хемокултура), а не от оперативния ден. Нов пълен курс на лечение трябва да започне само когато клапните култури са положителни.

И накрая, в тези препоръки има важни съображения:

- (i) В тези препоръки са взети предвид само публикувани данни за ефикасност на антибиотиците в клинични проучвания и кохортни проучвания при пациенти с ИЕ (или бактериемия, ако няма данни за ИЕ). Данните от експериментални модели на ИЕ не са взети под внимание. Неотдавнашен системен преглед, оценяващ съществуващите доказателства за клиничните ползи и вреди от различни антибиотични режими, използвани за лечение на пациенти с ИЕ, показаха че доказателствата са ограничени и ниско до много нискокачествени, за да се направят сериозни заключения за сравнителните ефекти на различните антибиотични режими върху честотата на излекуване или други съответстващи клинични резултати и следователно няма достатъчно доказателства в подкрепа или отхвърляне на който и да е режим на антибиотична терапия за лечение на ИЕ.^{262,263}
- (ii) Тези препоръки приемат границите на MIC, включени в таблиците на клиничните гранични прагове на EUCAST 2022 г.⁴². Праговете на EUCAST се използват за категоризация на резултатите в три категории чувствителност:

- Чувствителен, стандартна дозировка: даден микроорга-низъм се категоризира като такъв, когато има голяма вероятност за терапевтичен успех при използване на стандартен режим на дозиране на агента.
- Чувствителен, повишена дозировка: микроорганизмът се категоризира като такъв, когато има голяма вероятност за терапевтичен успех чрез коригиране на режима на дозиране или повишаване на концентрацията му в мястото на инфекцията.
- Резистентен: микроорганизмът се категоризира като такъв, когато има голяма вероятност за терапевтичен неуспех, дори при повишение на дозите.

Терминът експозиция се определя като функция на това как начинът на приложение, дозата, интервалът на дозиране, времето на инфузия, както и разпределението и екскрецията на антимикробния агент, ще се отрази на инфектиращия организъм в мястото на инфекцията. Местните лаборатории са отговорни за

използването на подходящи методи и критерии за интерпретация и контрол на качеството на резултатите от теста (MIC), докато клиницистите са отговорни за коригиране на нивото на експозиция чрез модификация на стратегията на дозиране (индивидуална доза, честота на дозиране, способ на приложение [перорално или интравенозно (i.v.)]).⁴²

(iii.) Перорална антимикробна терапия. Проучването РОЕТ промени парадигмата на i.v. антибиотично лечение на ИЕ.⁴³ Повече от 60 години се смяташе, че антибиотиците винаги трябва да се прилагат интравенозно. Изпитването РОЕТ показва, че след начална фаза на i.v. лечение, до 20% от пациентите могат да завършат лечението с перорална антибиотична терапия (вж. Точка 7.13.1).⁴³ Следователно, както е показано във **Фигура 8**, антибиотичното лечение на ИЕ има две фази. Първата фаза може да продължи до 2 седмици болнично i.v. лечение чрез използване на комбинации от бързо бактерицидни антибиотици за унищожаване на циркулиращите бактерии.²⁵⁷ В тази начална фаза, ако е показана, трябва да се извърши сърдечна операция, инфектираните чужди тела трябва да бъдат отстранени, а сърдечните, както и извън-сърдечните абсцеси, трябва да бъдат дренирани. След този период клинично стабилните пациенти могат да завършат антибиотичното лечение у дома с i.v. (OPAT) или перорални антибиотични режими за срок до 6 седмици, за да бъдат елиминирани спящите (в покой) бактерии и да се предотвратят рецидиви.

(iv.) Аминогликозиди не се препоръчват при стафилококова NVE, тъй като техните клинични ползи не са доказани, но те могат да повишат бъбречната токсичност.^{255, 264} Когато са показани при други състояния (напр. резистентни перорални стрептококи),²⁶⁵ аминогликозидите трябва да се дават за не повече от 2 седмици, с цел редуциране на нефротоксичността.²⁶⁶

(v.) Рифампин трябва да се използва само при инфекции на чуждо тяло като PVE след 3–5 дни ефективна антибиотична терапия, след като бактериемията е изчистена. Основанието в подкрепа на тази препоръка се основава на вероятния антагонистичен ефект на антибиотичните комбинации с рифампин срещу циркулиращи/размножаващи се бактерии,²⁶⁷ и синергията, наблюдавана срещу спящи бактерии в рамките на био-филмите и предпазването от резистентни на рифампин варианти.²⁶⁸ Нови доказателства, на базата на малко ретроспективно проучване, постави под въпрос този подход и се нуждае от допълнително валидиране.²⁶⁹

(vi.) Даптомицин се препоръчва за лечение на стафило-коков и ентерококов ендокардит.²⁶⁹ Когато е показан даптомицин, той трябва да се прилага във високи дози (10 mg/kg веднъж дневно)²⁷⁰ и да бъде комбиниран с втори антибиотик (бета-лактами или фосфомицин при пациенти с алергия към бета-лактама), за повишаване на активността и избягване на развитието на резистентност.²⁷¹ Трябва да се отбележи, че употребата на фосфомицин е свързана с повишен риск от остра СН и бъбречна недостатъчност поради високото натоварване с натрий, докато употребата на даптомицин е свързана с еозинофилни синдроми при до 15% от пациентите.^{272, 273}



Фигура 8 Фази на антибиотично лечение за инфекциозен ендокардит във връзка с амбулаторна парентерална антибиотична терапия и частично перорално лечение на ендокардит. i.v., интравенозно; OPAT, амбулаторно парентерално антибиотично лечение; TOE, трансезофагеална ехокардиография. Критериите за преминаване към OPAT или частично перорално лечение на ендокардит са дадени в Допълнителните данни онлайн, Таблица S8.

- (vii.) Антибиотичните режими трябва да се адаптират към местните условия и наличието на антибиотици.
- (viii.) Данните за ефикасността на дългосрочната антибиотична супресивна терапия при пациенти с ИЕ, които не се подлагат на сърдечна хирургия, са ограничени до малки и хетерогенни серии с различни антибиотични режими.^{184,274} В малка серия от Грам-положителни инфекции на кръвта и ИЕ, далбаванцин (500 mg седмично или 1000 mg двуседмични режими) се оказва ефективен.^{274,275} Рецидивите не са редки.¹⁸⁴

7.2. Пеницилин-чувствителни орални стрептококи и група *Streptococcus gallolyticus*

Пероралните стрептококи включват групите *mitis*, *sanguinis*, *anginosus*, *salivarius*, *downei* и *mutans* (вижте Допълнителни данни онлайн, Фигура S2).²⁷⁶ Останалите стрептококи, изолирани извън устната кухина, се причисляват към *Streptococcus gallolyticus* (бивш *bovis*), или към пиогенните групи. Препоръчителните режими срещу чувствителни (стандартен режим на дозиране на чувствителни и повишена експозиция) стрептококи са обобщени в **Препоръки Таблица 7**.^{4,277–279} Степента на излекуване се очаква да бъде >95%. При неусложнени случаи на NVE може да се приложи краткосрочна 2-седмична терапия чрез комбиниране на пеницилин или цефтриаксон с гентамицин или нетилимидин.^{280,281} Гентамицин и нетилимидин могат да се прилагат веднъж дневно при пациенти с ИЕ поради чувствителни стрептококи и нормална бъбречна функция. Когато амбулаторната антибиотична терапия е осъществима, особено подходящ е цефтриаксон самостоятелно или в комбинация с гентамицин или нетилимидин, прилаган веднъж дневно.^{280–282} При пациенти с документирана алергия към пеницилин се препоръчва де-сенсibilизация. Ако не може да се извърши десенсibilизация, пациентите,

алергични към бета-лактама, трябва да получат цефалоспорици (при не-анафилактична реакция) или ванкомицин, като се има предвид, че бета-лактамаът превъзхожда гликопептидите. Тейкопланинът е предложен като алтернатива,⁴ като се започва с натоварващи дози (6 mg/kg/12 h за 3 дни) и се продължава с 6–10 mg/kg/ден. Натоварването е решаващо, тъй като лекарството е силно свързано (≥98%) със серумните протеини и прониква бавно във вегетациите.²⁸³ Въпреки това, само ограничени ретроспективни проучвания са оценили неговата ефикасност при стрептококов ИЕ.²⁸⁴ След 10-14 дни терапия, ОПАТ или амбулаторно трябва да се има предвид перорална антибиотична терапия.

7.3. Орални стрептококи и група *Streptococcus gallolyticus* – чувствителни, с повишена експозиция или резистентни към пеницилин

Честотата на тези резистентни стрептококи нараства. Големи колекции от щамове съобщават за >30% резистентни *S. mitis* и *Streptococcus oralis*.²⁸⁵ Ретроспективните серии предоставят доказателства за препоръките за антибиотично лечение на ИЕ, причинен от резистентни на пеницилин орални стрептококи и *S. gallolyticus*. Събирайки четири от тях, 47 от 60 пациенти (78%) са били лекувани с пеницилин или цефтриаксон, най-вече в комбинация с аминогликозиди.^{285–290} При резистентни към пеницилин случаи лечението с аминогликозид трябва да се приложи за ≥2 седмици и не се препоръчват краткосрочни терапевтични режими. Има много ограничен опит с даптомицин при ИЕ, причинен от резистентни изолати.^{265,291} След 10-14 дни терапия и при клинична стабилност трябва да се обмисли ОПАТ или амбулаторна перорална антибиотична терапия (вж. Раздел 7.13).

Препоръки Таблица 7 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, дължащ се на орални стрептококи и група *Streptococcus gallolyticus*

Препоръки		Клас ^a	Ниво ^b		
Чувствителни към пеницилин орални стрептококи и група Streptococcus gallolyticus					
Стандартно лечение: 4-седмична продължителност при NVE или 6-седмична продължителност при PVE					
При пациенти с ИЕ, дължащ се на орални стрептококи и група S. gallolyticus, пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон се препоръчват за 4 (при NVE) или 6 седмици (при PVE), като се използват следните дози: ^{277,278}		I	B		
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни					
Пеницилин G	12–18 милиона ^c U/ден i.v. в 4–6 дози, или непрекъсната инфузия				
Амоксицилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози				
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза				
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение					
Пеницилин G	200 000 U/kg/ден i.v. в 4–6 разделени дози	I	B		
Амоксицилин	100–200 ^c mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема				
Цефтриаксон	100 mg/kg/ден i.v. в 1 доза				
Стандартно лечение: 2-седмична продължителност (неприложимо при PVE)					
2-седмично лечение с пеницилин G, амоксицилин, цефтриаксон в комбинация с гентамицин се препоръчва само за лечение на неусложнен NVE, дължащ се на орални стрептококи и S. gallolyticus при пациенти с нормална бъбречна функция, използвайки следните дози: ^{277, 278}				I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни					
Пеницилин G	12–18 милиона ^c U/ден i.v. в 4–6 дози, или непрекъснат а инфузия				
Амоксицилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози				
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доз				
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 d				

Продължава

Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Пеницилин G	200 000 U/kg/ден i.v. в 4–6 разделени дози		
Амоксицилин	100–200 mg/kg/ден ^c i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. в 1 доза		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза или 3 равни дози ^d		
Алергия към бета-лактами			
При пациенти, алергични към бета-лактами и с ИЕ, дължащ се на перорални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва ванкомицин за 4 седмици при NVE или за 6 седмици при PVE, като се използват следните дози: ²⁹²		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози ^e		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 или 3 равни дози ^e		
Чувствителни, с повишена експозиция или резистентни към пеницилин орални стрептококи и група <i>Streptococcus gallolyticus</i>			
При пациенти с NVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон за 4 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози: ^{285–290}		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G	24 милиона U/ден i.v. или в 4–6 дози, или непрекъснато		
Амоксицилин	2 g/ден i.v. в 6 дози		
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		
При пациенти с PVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози: ^{285–290}		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G	24 милиона U/ден i.v. или в 4–6 дози, или непрекъснато		
Амоксицилин	2 g/ден i.v. в 6 дози		
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		
Алергия към бета-лактами			
При пациенти с NVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> и които са алергични към бета-лактами, се препоръчва ванкомицин в продължение на 4 седмици, като се използват следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози ^e		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози ^e	I	C
При пациенти с PVE, причинени от перорални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> и които са алергични към бета-лактами, се препоръчва ванкомицин за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози ^e		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин ^e	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози ^e		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		

ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.m., интрамускулно; i.v., интравенозно; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа; U, единици.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cНачалните препоръчителни дози са по-ниските дози, които могат да бъдат ескалирани до най-високите дози.

^dМаксимални дози 240 mg/ден. Високите дози са свързани с повишен риск от нефротоксичност. Бъбречната функция и серумните гентаминови концентрации трябва да бъдат мониторираны веднъж седмично. Когато се прилага в единична дневна доза, концентрациите преди апликацията (най-ниските) трябва да бъдат <1 mg/L, а пиковите концентрации след дозата (1 час след инжектирането) трябва да бъдат ~10–12 mg/L.

^eКонцентрациите на ванкомицин в серума трябва да достигат 10–15 mg/L преди дозиране (минимално), въпреки че някои експерти препоръчват увеличаване на дозата на ванкомицин до 45–60 mg/kg/ден i.v. в 2 или 3 разделени дози за достигане на минимални серумни нива на ванкомицин (C_{min}) 15–20 mg/L, както при стафилококов ендокардит. Въпреки това, дозата на ванкомицин не трябва да надвишава 2 g/ден, освен ако серумните нива не се проследяват и могат да бъдат коригирани, за да получи пикова плазмена концентрация 30–45 µg/mL 1 час след завършване на i.v. инфузия на антибиотика.

7.4. *Streptococcus pneumoniae*, β-хемолитични стрептококи (групи А, В, С и G)

Инфекциозният ендокардит, дължащ се на *Streptococcus pneumoniae*, стана рядък. Свързва се с менингит и пневмония в до 30% от случаите,²⁹³⁻²⁹⁶ което изисква специално внимание при случаи с резистентност към пеницилин. Лечението на чувствителни към пеницилин щамове е подобно на това на пероралните стрептококи (вижте **Препоръки Таблица 7**), с изключение на използването на краткосрочна 2-седмична терапия, което не е изцяло проучено. Същото важи и за чувствителни към пеницилин, с повишена експозиция или резистентни щамове без менингит, въпреки че при резистентните щамове някои автори препоръчват високи дози цефалоспорины (напр. цефотаксим или цефтриаксон) или ванкомицин.²⁹⁵ В случаите с менингит пеницилинът трябва да се избягва поради слабото му проникване в цереброспиналната течност и трябва да се замени с цефтриаксон или цефотаксим самостоятелно или в комбинация с ванкомицин според типа чувствителност към антибиотици.^{297,298} След 10–14 дни терапия и когато не е свързан с менингит, трябва да се вземе предвид ОРАТ или амбулаторна перорална антибиотична терапия, ако е клинично стабилен (вижте Раздел 7.13).

Инфекциозният ендокардит, дължащ се на стрептококи група А, В, С или G, включително групата *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus* и *S. intermedius*), е сравнително рядък.^{299,300} Стрептококите от група А са еднакво чувствителни към бета-лактами, докато други серогрупи могат да проявят известна степен на резистентност. Инфекциозният ендокардит, дължащ се на стрептококи от група В, преди се свързваше с перипарталния период, но сега се среща при всички възрастни, особено при по-старите. Стрептококи от групи В, С и G и *S. anginosus* предизвикват абсцеси, които изискват допълнителна хирургия.³⁰⁰ Смъртността от PVE от група В е много висока и се препоръчва сърдечна хирургия.³⁰¹ Лечението с антибиотици е подобно на това при перорални стрептококи (вижте **Препоръки Таблица 7**), с изключение на това, че не се препоръчва краткосрочна (2 седмици) терапия и че трябва да се прилага гентамицин за 2 седмици.

7.5. *Granulicatella* и *Abiotrophia* (именувани преди хранителен вариант на стрептококи)

Granulicatella и *Abiotrophia* индуцират ИЕ с удължен ход и са свързани с големи вегетации (>10 mm) и впоследствие с висок процент усложнения и заместване на клапа (около 50%).^{302,303} Това се дължи най-вероятно на забавена диагностика и лечение. Антибиотичните препоръки включват пеницилин G, цефтриаксон или ванкомицин за 6 седмици, комбинирани с аминогликозид поне за първите 2 седмици в случай на PVE (за дози, моля, вижте **Препоръки Таблица 7**).³⁰²⁻³⁰⁴

7.6. *Staphylococcus aureus* и коагулаза-отрицателни стафилококи

Staphylococcus aureus обикновено е отговорен за острия и деструктивен ИЕ,³⁰⁵ докато CoNS може да индуцира по-продължителни клапни инфекции.^{306,307} Трябва да се отбележи, че добавянето на аминогликозид при стафилококов NVE вече не се препоръчва, тъй като увеличава бъбречната токсичност.^{264,308} Има предложения за краткосрочно (2-седмично) и перорално лечение при неусложнен нативен десностранен метицилин-чувствителен клапен ИЕ, причинен от *S. aureus* (MSSA) (вижте и Точка 12.4.2), но тези режими не трябва да се прилагат при левостранен ИЕ. При стабилни пациенти с MSSA ИЕ и алергия към пеницилин може да се направи опит за пеницилинова десенсибилизация или да се използва цефазолин, тъй като ванкомицинът е по-слаб от бета-лактамите.³⁰⁹ Ако не могат да се дават бета-лактами, трябва, когато е възможно, да се избере даптомицин и да се приложи в комбинация с друго ефективно антистафилококово лекарство за повишаване на активността и

избягване на развитието на резистентност.³¹⁰ *Staphylococcus lugdunensis* е най-вече чувствителен към метицилин и може да бъде лекуван с клоксацилин.

PVE причинен от *Staphylococcus aureus* носи много висок риск от смърт (>45%),^{305,312,313} и често изисква ранна смяна на клапа. Други разлики в сравнение с NVE включват общата продължителност на терапията, употребата на аминогликозиди и добавянето на рифампин след 3–5 дни ефективна антибиотична терапия, след изчистване на бактериемията.^{264,314-318} Причините за подкрепа на тази препоръка се основава на антагонистичният ефект на антибиотичните комбинации с рифампин срещу циркулиращи/реплициращи се бактерии, който е демонстриран при модели на инфекция на чуждо тяло и клинично при протезни ортопедични и съдови инфекции.³¹⁹ Скорошно проучване обаче показва, че добавянето на аминогликозиди към режим, съдържащ ванкомицин или клоксацилин плюс рифампин при *S. aureus* PVE, не е довело до по-добър резултат.³²⁰ В допълнение трябва да се вземе предвид рискът от нефротоксичност, свързан с употребата на аминогликозиди. Добавянето на рифампин към лечението на стафилококова PVE е стандартна практика въпреки слабите доказателства.^{261,321} Потенциалните странични ефекти и лекарствени взаимодействия на рифампин също трябва да се имат предвид. При пациенти с PVE, които са алергични към пеницилин, може да се приложи даптомицин в комбинация с цефтаролин или фосфомицин, или с гентамицин (за 2 седмици) плюс рифампин за най-малко 6 седмици. След 10–14 дни лечение, при клинична стабилност, трябва да се обмисли ОРАТ или амбулаторна перорална антибиотична терапия. (вж. Раздел 7.13).

7.7. Метицилин-резистентни стафилококи

Метицилин-резистентният *S. aureus* (MRSA) произвежда пеницилин-свързващи протеини (PBPs) с нисък афинитет, които водят до кръстосана резистентност към повечето бета-лактами. Метицилин-резистентният *S. aureus* обикновено е резистентен към множество антибиотици, при което за лечение на тежки инфекции остават ванкомицин, даптомицин, цефтаролин и далбаванцин.³²²⁻³²⁴ Въпреки това, трябва да се отбележи, че в световен мащаб са се появили субпопулации с намалена чувствителност и резистентни към ванкомицин, което ги свързва с неуспешно лечение на ИЕ.³²⁵⁻³²⁸ Преобладаването на MRSA причиняващ ИЕ, който е чувствителен при повишена експозиция или резистентен на ванкомицин, варира между 19% и 34%. В допълнение, сред пациентите с ИЕ, причинен от MRSA, тези изолати с профила MIC ≥ 4 mg/L в популационния анализ са били свързани с неуспех на лечението, дефиниран от персистираща бактериемия за ≥ 7 дни или дължаща се причинена от MRSA смъртност.³²⁵ Има се предвид нефротоксичността, когато се мониторира най-ниските нива на ванкомицин като сурогатен маркер на площта под кривата имайки предвид MIC (AUC/MIC). Поради това се препоръчва да се използва прицелна стойност на AUC/MIC между 400 и 600 mg*h/L (приемайки MIC 1 mg/L), която трябва да бъде постигната с 48-часово лечение.³²⁹ Когато MIC е >1 mg/L, вероятността за постигане на AUC/MIC ≥ 400 е малко вероятна. При този клиничен сценарий трябва да се обмисли промяна на терапията, поради високия риск от нефротоксичност при по-високи дози ванкомицин. Даптомицинът е липопептиден антибиотик, одобрен при *S. aureus* бактериемия и десностранен ИЕ.³³⁰ Кохортни проучвания при *S. aureus* и CoNS ИЕ показаха, че даптомицин е поне толкова ефективен, колкото ванкомицин,^{327,328} а в две кохортни проучвания на MRSA бактериемия с високи MICs на ванкомицина (>1 mg/L),^{331,332} даптомицинът е бил свързан с по-добър изход (включително преживяемост) в сравнение с ванкомицин. Важно е, че даптомицин трябва да се прилага в подходящи дози и да се комбинира с други антибиотици, за да се избегне допълнителна резистентност при пациенти с ИЕ.^{330,333} Следователно даптомицин трябва да се прилага във високи дози (10 mg/kg) и повечето експерти препоръчват комбинирането му с бета-

лактами³³⁴ или фосфомицин³³⁵ (бета-лактами [и вероятно фосфомицин] повишават мембранното свързване на даптомицин чрез намаляване на положителния повърхностен заряд) при NVE и с гентамицин и рифампин при PVE.^{326–328} Въпреки това, в рандомизирано проучване, включващо ³⁵² пациенти с MRSA бактериемия, даптомицин или ванкомицин, комбинирани с i.v. флуоксацилин, клоксацилин или цефазолин, не са довели до значително намаляване на първичната комбинирана крайна точка смъртност, персистираща бактериемия, рецидив или неуспешно лечение в сравнение с монотерапията даптомицин или ванкомицин.³²⁸ Проучването е спряно преждевременно преди набирането на прицелния брой пациенти (n = 440), поради

повишена честота на остро бъбречно увреждане в рамото с комбинирана терапия и следователно резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Други алтернативи включват фосфомицин плюс имипенем,³³⁶ цефтаролин,³³⁷ хинупристин–далфопристин със или без бета-лактами,^{338,339} бета-лактами плюс оксазолидинони (линезолид),³⁴⁰ бета-лактами плюс ванкомицин,³⁴¹ и високи дози триметоприм/сулфаметоксазол и клиндамицин.^{342,343} Тези клинични и терапевтични сценарии изискват съвместно управление с ендокардитен тим, включително специалист по инфекциозни заболявания, тъй като доказателствата се основават на много малки популации.

Препоръки Таблица 8 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, причинен от *Staphylococcus spp.*

Препоръки		Клас ^a	Ниво ^b
ИЕ причинен от метицилин-чувствителни стафилокок			
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, се препоръчва (флу)клоксацилин или цефазолин за 4–6 седмици, като се използват следните дози: ^{264,314,316–318}		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
(Флу)клоксацилин ^c	12 g/ден i.v. в 4–6 дози		
Цефазолин ^e	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
(Флу)клоксацилин ^c	200–300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Цефазолин ^e	6 g/ден i.v. в 3 дози		
При пациенти с PVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, (флу)клоксацилин или цефазолин с рифампин за най-малко 6 седмици и гентамицин за 2 седмици се препоръчва при използване на следните дози: ^{264,314,316–318,32}		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
(Флу)клоксацилин ^c	12 g/ден i.v. в 4–6 дози		
Цефазолин ^e	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Рифампин	900 mg/ден i.v. или пер ос разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
(Флу)клоксацилин ^c	200–300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Цефазолин ^e	300-600 mg/kg/ден в 3-4 дози		
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Алергия към бета-лактами			
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, се препоръчва цефазолин за 4–6 седмици в следните дози: ³²²⁻³²⁷		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Цефазолин ^e	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		I	B
Цефазолин ^e	300-600 mg/kg/ден в 3-4 дози		
При пациенти с PVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, се препоръчва комбиниране на цефазолин с рифампин за най-малко 6 седмици и гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози: ³⁴⁴			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Цефазолин ^e	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Рифампин	900 mg/ден i.v. или пер ос разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Цефазолин ^e	300-600 mg/kg/ден в 3-4 дози		
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		

Продължава

При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, може да се има предвид даптомицин в комбинация с цефтаролин или фосфомицин. ^{322–327}		IIb	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Даптомицин	10 mg/kg/ден i.v. в 1 доза		
Цефтаролин ^f ИЛИ Фосфомицин ^g	800 mg/ден i.v. в 3 дози ИЛИ 8–12 g/ден i.v. в 4 дози		
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, може да се има предвид даптомицин в комбинация с цефтаролин или фосфомицин или гентамицин с рифампин за най-малко 6 седмици и може да се вземе предвид гентамицин за 2 седмици при използване на следните дози: ³⁴⁴		IIb	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Даптомицин	10 mg/kg/ден i.v. в 1 доза		
Цефтаролин ИЛИ Фосфомицин ^g	1800 mg/ден i.v. в 3 дози ИЛИ 8–12 g/ден i.v. в 4 дози		
Рифампин	900 mg/ден i.v. или пер ос разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
ИЕ причинен от метицилин-резистентни стафилококи			
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-резистентни стафилококи, за 4–6 седмици се препоръчва ванкомицин, като се използват следните дози: ³⁴⁵		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин ^h	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		I	B
Ванкомицин ^h	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози		
При пациенти с PVE, дължащ се на метицилин-резистентни стафилококи, се препоръчва ванкомицин с рифампицин за поне 6 седмици и гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин ^h	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози		
Рифампин Гентамицин ^d	900–1200 mg/ден i.v. или перорално в 2 или 3 разделни дози 3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		I	B
Ванкомицин ^h	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози		
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално в 2 или 3 разделни дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-резистентни стафилококи, може да се вземе предвид комбиниране на даптомицин с клоксацилин, цефтаролин или фосфомицин, като се използват следните дози: ^{335,345–349}			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Даптомицин	10 mg/kg/ден i.v. в 1 доза	IIb	C
Клоксацилин ^c ИЛИ Цефтаролин ^f ИЛИ Фосфомицин ^g	12 g/ден i.v. в 6 дози ИЛИ 1800 mg/ден i.v. в 3 дози ИЛИ 8–12 g/ден i.v. в 4 дози		

ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.m., интрамускулно; i.v., интравенозно; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа; U, единици.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

^c Клоксацилин не се препоръчва, ако пациентът има алергия към пеницилин.

^d Максимални дози 240 mg/ден. Високите дози са свързани с повишен риск от нефротоксичност. Бъбречната функция и серумните концентрации на гентамицин трябва да се проследяват веднъж седмично. Когато се прилага в единична дневна доза, концентрациите преди дозата (най-ниските) трябва да бъдат <1 mg/L, а серумните концентрации след дозата (пикови дози; 1 час след инжектирането) трябва да бъдат ~10–12 mg/L.

^e Цефазолин може да замести клоксацилин само при пациенти с реакции на свръхчувствителност от забавен тип към пеницилин.

^f Високите дози цефтаролин може да бъдат свързани с риск от левкопения след 2 седмици. Цефтаролин може да замести клоксацилин само при пациенти с реакции на свръхчувствителност от не-забавен тип към пеницилин.

7.8. *Enterococcus spp.*

Ентерококковият ИЕ се причинява предимно от *E. faecalis* (90% от случаите) и по-рядко от *Enterococcus faecium* (5% от случаите) или други видове.³⁵⁰ Ентерококковият ИЕ създава два основни проблема. Първо, ентерококите са силно резистентни към индуцирана от антибиотици смърт и ерадикацията изисква продължително приложение (до 6 седмици) на синергични бактерицидни комбинации от два инхибитора на клетъчната стена (ампицилин плюс цефтриаксон, които синергизират чрез инхибиране на комплементарни PBPс) или един инхибитор на клетъчната стена плюс аминогликозиди.^{351–353} Второ, те могат да бъдат резистентни към множество лекарства, включително аминогликозиди (HLAR), бета-лактами (чрез модификация на PBP 5 и понякога бета-лактамази), и ванкомицин.^{351–357}

Пеницилин-чувствителни щамове се лекуват с пеницилин G или ампицилин (или амоксицилин) в комбинация с гентамицин. Въпреки това, ампицилин (или амоксицилин) е за предпочитане, тъй като MIC е два до четири пъти по-ниска от тази на пеницилин G. Гентамициновата резистентност е честа при *E. faecalis*, както и при *E. faecium* (до 75%).^{358,359} MIC на аминогликозид >128 mg/L (HLAR) означава загуба на бактерициден синергизъм при инхибиторите на клетъчната стена и при такава ситуация не трябва да се използва.

Има два важни вида напредък през последните години. Първо, в няколко кохортни проучвания на *E. faecalis* ИЕ включващ стотици случаи, беше наблюдавано, че комбинацията ампицилин плюс цефтриаксон е толкова ефективен, колкото ампицилин плюс гентамицин при не-HLAR *E. faecalis* ИЕ. Комбинацията от ампицилин плюс цефтриаксон също се свързва с благоприятен

профил на безопасност, поради липсата на нефротоксичност.^{355,360,361} Следователно, това е комбинацията на избор за лечение на NVE и PVE, причинени от HLAR *E. faecalis*. Тази двойна бета-лактамна терапия не е ефективна срещу *E. faecium*, а опитът при лечението на други видове ентерококи е много ограничен. Второ, общата дневна доза гентамицин може да се дава като единична дневна доза вместо препоръчаните по-рано 2 или 3 разделни дози, а продължителността на лечението с гентамицин за не-HLAR *E. faecalis* ИЕ може да бъде съкратен безопасно от 4–6 седмици на 2 седмици, намалявайки честотата на нефротоксичността до много ниски нива.^{266,362,363} След 10–14 дни терапия трябва да се вземе предвид ОПАТ или амбулаторна перорална антибиотична терапия, ако пациентът е клинично стабилен (вж. Раздел 7.13).^{364–367}

Резистентност към бета-лактама или ванкомицин се наблюдава главно при *E. faecium*. Тъй като двойната резистентност е рядка, бета-лактамаът може да се използва при резистентни на ванкомицин щамове и обратно. Докладвани са различни резултати с квинупристин–далфопристин (не е активен срещу *E. faecalis*), линезолид, даптомицин, тейкопланин и тигециклин.^{353,365,368} Даптомицин 10–12 mg/kg/24 h, винаги комбиниран с бета-лактами (ампицилин, ертапенем, или цефтаролин) или фосфомидин, за да се предотврати развитието на резистентност към даптомицин, е най-добрият вариант за лечение на ентерококви ИЕ, резистентни към множество лекарства и ванкомицин.³⁶⁹

Препоръки Таблица 9 – Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендакардит, причинен от *Staphylococcus spp*

Препоръки		Клас ^a	Ниво ^b
Бета-лактамни и гентамицин-чувствителни щамове			
При пациенти с NVE, дължащ се на не-HLAR Enterococcus spp., се препоръчва комбинация от ампицилин или амоксицилин с цефтриаксон за 6 седмици или с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози: ^{355,360,361}		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Амоксацилин	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Ампицилин	12 g/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин ^c	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози	I	B
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. в 2 дози		
Гентамицин ^c	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 равни дози		
При пациенти с PVE и пациенти с усложнен NVE или >3 месеца симптоми, дължащи се на не-HLAR Enterococcus spp., се препоръчва комбинацията от ампицилин или амоксицилин с цефтриаксон за 6 седмици или с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози: ^{355,360,361}			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Амоксацилин	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Ампицилин	12 g/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин ^c	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза	I	B
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Амоксацилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равно разделени дози		
Ампицилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	100 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин ^c	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 равно разделени дози		

Продължава

Висока степен на резистентност ^d към аминогликозиди				
При пациенти с NVE или PVE, дължащи се на HLAR <i>Enterococcus spp.</i> , се препоръчва комбинацията от ампицилин или амоксицилин и цефтриаксон за 6 седмици, като се използват следните дози: ^{355,360,361}			I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни				
Ампицилин	12 g/ден i.v. в 4–6 приема			
Амоксацилин	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема			
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. или i.m. в 2 дози			
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение				
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози			
Амоксацилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема			
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. или i.m. в 2 дози			
Бета-лактам резистентни <i>Enterococcus spp. (E. faecium)</i> ^e				
При пациенти с ИЕ, дължащ се на бета-лактам резистентен <i>Enterococcus spp. (E. faecium)</i> се препоръчва ванкомицин за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици при използване на следните дози: ^{358,359,369}			I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни				
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози			
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза			
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение				
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози			
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза			
Ванкомицин-резистентни <i>Enterococcus spp.</i> ^f				
При пациенти с ИЕ, дължащ се на ванкомицин-резистентен <i>Enterococcus spp.</i> , се препоръчва даптомицин в комбинация с бета-лактами (ампицилин, ертапенем или цефтаролин) или фосфомицин в следните дози: ³⁶⁹			I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни				
Даптомицин	10–12 mg/kg/ден i.v. в 1 доза			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози			
Фосфомицин	12 g/ден i.v. в 4 дози			
Цефтаролин	1800 mg/ден i.v. в 3 дози			
Ертапенем ^g	2 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза			
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение				
Даптомицин	10–12 mg/kg/ден i.v. в 1 доза (съобразена с възрастта)			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози			
Фосфомицин	2–3 g/ден i.v. в 1 доза			
Цефтаролин	24–36 mg/kg/ден в 3 дози			
Ертапенем ^g	1 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза [при под 12-г. възраст, 15 mg/kg/доза (до максимум 500 mg) два пъти дневно]			

HLAR, високо ниво на резистентност към аминогликозиди; ИЕ, Инфекциозен ендокардит; i.m., интрамускулно; i.v., интравенозно; NVE, нативен клапен ендокардит; PBP, пеницилин-свързващ протеин; PVE, протезен ендокардит.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cМаксимални дози 240 mg/ден. Високите дози са свързани с повишен риск от нефротоксичност. Бъбречната функция и серумните концентрации на гентамицин трябва да се проследяват веднъж седмично. Когато се дава в единична дневна доза, пред-дозовите концентрации (най-ниските) трябва да бъдат <1 mg/L, а серумните концентрации след дозата (пик; 1 час след инжектирането) трябва да бъдат ~10–12 mg/L.

^dВисоко ниво на резистентност към гентамицин: ако е чувствителен към стрептомицин, заменете гентамицин със стрептомицин 15 mg/kg/ден в две равни дози

^eБета-лактамна резистентност: (i) ако се дължи на производството на бета-лактамаза, заменете ампицилин с ампицилин–сулбактам или амоксицилин с амоксицилин–клавуланат; (ii) когато се дължи на нарушение на PBP5, използвайте режими, базирани на ванкомицин.

^fМултирезистентност към аминогликозиди, бета-лактами и ванкомицин: предложените алтернативи са (i) даптомицин 10 mg/kg/ден плюс ампицилин 200 mg/kg/ден i.v. в четири до шест дози, ертапенем (2 g/ден i.v.), цефтаролин (600 mg/8 h i.v.) или пък фосфомицин (3 g/6 h i.v.); (ii) линезолид 2 × 600 mg/ден i.v. или перорално за ≥8 седмици (мониторирани на хематологична токсичност); (iii) хинупристин–далфопристин 3 × 7,5 mg/kg/ден за ≥8 седмици. Хинупристин–далфопристин не са активни срещу *E. faecalis*; (iv) за други комбинации (даптомицин плюс ертапенем или цефтаролин или фосфомицин), да се направи консултация със специалист по инфекциозни заболявания.

^gВисоките дози ертапенем са свързани с гърчове.

7.9. Грам-отрицателни бактерии

7.9.1. Видове свързани с *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*

Haemophilus, *Aggregatibacter* (преди това *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella* (HACEK) Грам-отрицателните бацили са възкителни организми, които изискват специални изследвания, когато са предполагаемата причина за ИЕ (вижте също Раздел 5). Тъй като растат бавно, стандартните MIC тестове може да са трудни за интерпретация. Някои бацили от групата на

HACEK произвеждат бета-лактамази и следователно ампицилинът вече не е опция от първа линия. Напротив, те са податливи на цефтриаксон, други цефалоспоринови от трето поколение и флуорохинолони. Стандартното лечение е цефтриаксон 2 g/ден за 4 седмици при NVE и за 6 седмици при PVE. Ако не произвеждат бета-лактамаза, опцията е ампицилин (12 g/ден i.v. в 4 или 6 дози) за 4–6 седмици плюс гентамицин (3 mg/kg/ден, разделени на 2 или 3 дози) за 2 седмици.³⁷⁰

Ципрофлоксацин (400 mg на всеки 8–12 часа интравенозно или 750 mg на всеки 12 часа перорално) е по-слабо валидирана алтернатива.^{370–373}

7.9.2. *Non-Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella u Kingella* видове

Кохортата ICE съобщава за не-HACEK Грам-отрицателни бактерии в 49 от 2761 (1,8%) случая на ИЕ.^{279, 374} Препоръчаното лечение е ранна хирургия плюс удължена (6 седмици) терапия с бактерицидни комбинации от бета-лактами и аминокликозиди, понякога с допълнителни хинолони или cotrimoxazole.^{375, 376} In vitro тестове за бактерицидност и мониториране на серумните концентрации на антибиотици могат да бъдат полезни. Поради тяхната рядкост и тежест, тези състояния трябва да бъдат обсъдени от ендокардитния тим.

Таблица 11 Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури

Патогени	Предлагана терапия ^a	Резултат от лечението
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 mg/24 часа) плюс котримоксазол (960 mg/12 часа) плюс рифампин (300–600 mg/24 часа) за ≥3–6 месеца ^b перорално	Успехът на лечението се определя като титър на антитела <1:60. Някои автори препоръчват добавяне на гентамицин през първите 3 седмици
<i>C. burnetii</i> (причинител на Q-треска)	Доксициклин (200 mg/24 h) плюс хидроксихлорохин (200–600 mg/24 h) ^c перорално (>18 месеца лечение)	Успехът на лечението се определя като анти-фаза I IgG титър <1:400 и IgA и IgM титри <1:50
<i>Bartonella</i> spp. ^d	Доксициклин 100 mg/12 h перорално за 4 седмици плюс гентамицин (3 mg/24 h) i.v. за 2 седмици	Очаква се успех от лечението в ≥90%
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 mg/12 h) i.v. или перорално за ≥6 седмици или кларитромицин (500 mg/12 h) i.v. за 2 седмици, след това перорално за 4 седмици плюс рифампин (300–1200 mg/24 часа)	Оптималното лечение не е известно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин (500 mg/12 h) i.v. или перорално за ≥6 месеца ^e	Оптималното лечение не е известно
<i>T. whipplei</i> (причинител на болестта на Whipple) ^f	Доксициклин (200 mg/24 h) плюс хидроксихлорохин (200–600 mg/24 h) ^c перорално за ≥18 месеца	Дългосрочно лечение, оптималната продължителност не е известна

ИЕ, инфекциозен ендокардит; Ig, имуноглобулин; i.v., интравенозно.

^aАдаптирано по Brouqui et al.³⁸³

^bПоради липсата на големи серии, оптималната продължителност на лечението на ИЕ, дължаща се на тези патогени, не е известна. Представените продължителности се основават на избрани доклади на единични случаи. Препоръчва се консултация с инфекционист.

^cДобавянето на стрептомицин (15 mg/kg/24 часа в 2 дози) през първите няколко седмици не е задължително.

^dДоксициклин плюс хидроксихлорохин (с проследяване на серумните нива на хидроксихлорохин) превъзхожда сигнификантно доксициклин.³⁸⁵

^eСъобщени са няколко терапевтични режима, включително ампицилин или амоксицилин (12 g/24 h i.v.) или цефалоспорици (ceftriaxone 2 g/24 h i.v.) в комбинация с аминокликозиди (гентамицин или нетилимицин).³⁸¹ Дозировките са както при стрептококови и ентерококови ИЕ.^{379, 380}

^fПо-новите флуорохинолони (левифлоксацин, моксифлоксацин) са по-мощни от ципрофлоксацин срещу вътреклетъчни патогени като *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.

^gЛечението на ИЕ при Whipple остава силно емпирично. В случай на засягане на централната нервна система към доксициклин трябва да се добави сулфадиазин 1,5 g/6 h перорално. Алтернативна терапия е цефтриаксон (2 g/24 h i.v.) за 2–4 седмици или пеницилин G (2 милиона U/4 h) и стрептомицин (1 g/24 h) i.v. за 2–4 седмици, последван от котримоксазол (800 mg/12 h) перорално. Триметоприм не е активен срещу *T. whipplei*. Докладвани са успехи при продължителна терапия (1 година).

7.10. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури

Основните причини за BCNIE са обобщени в Раздел 5.3.2.^{377, 378} Опциите за лечение са обобщени в **Таблица 11**.^{379–383} Лечението на ИЕ на Whipple остава силно емпирично. Докладвани са успехи при дългосрочна терапия (>1 година).³⁸⁴ В случай на засягане на ЦНС, към доксициклин трябва да се добави перорален сулфадиазин 1,5 g/6 h. Алтернативна терапия е цефтриаксон (2 g/24 h i.v.) за 2–4 седмици или пеницилин G (2 милиона U/4 h) и стрептомицин (1 g/24 h) i.v. за 2–4 седмици, последван от котримоксазол (800 mg/12 h) перорално. Триметоприм не е активен срещу *T. whipplei*. Препоръчва се консултация с ендокардитния тим, включващ специалист по инфекциозни заболявания.

7.11. Гъбички

Гъбичките се наблюдават най-често при PVE и при ИЕ, засягащи PWID или имунокомпрометирани пациенти.³⁸⁶ *Candida u Aspergillus* spp. преобладават, като последните водят до BCNIE.^{387, 388} Смъртността е много висока (>50%) и лечението налага комбинирано противогъбично приложение и нисък праг за операция.^{278, 387, 388} Противогъбичната терапия за кандидозен ИЕ включва ехинокандин във високи дози или липозомен амфотерицин В (или други липидни формули) със или без флуцитозин. При *Aspergillus* ИЕ лекарството на избор е вориконазол. Някои експерти препоръчват добавянето на ехинокандин или амфотерицин В.^{278, 387–390} Препоръчва се продължително супресивно лечение с перорални азולי (флуконазол и вориконазол), понякога през целия живот.^{278, 388, 389} Препоръчва се консултация с ендокардитния тим, включваща специалист по инфекциозни заболявания.

7.12. Емпирична терапия

Лечението на ИЕ трябва да започне незабавно. Три комплекта кръвни култури трябва да бъдат взети на интервали от 30 минути преди започване на антибиотици.³⁹¹

Първоначалният избор на емпирично лечение зависи от няколко съображения:

- Предшестваща антибиотична терапия.
- ИЕ на нативна клапа или протеза (и ако е така, кога е извършена операцията [ранен срещу късен PVE]).
- Мястото на инфекцията (общност, нозокомиално или свързано с ИЕ не-нозокомиално здравно обслужване) и познаване на местната епидемиология, особено при антибиотична резистентност и специфични действително хемокултурно-негативни патогени.
- Приложението на клоксацилин/цефазолин е свързано с по-ниска смъртност в сравнение с други бета-лактами, включително амоксицилин/клавуланова киселина или ампицилин/сулбактам,³⁹² и ванкомицин за емпирично лечение на MSSA бактериемия/ендокардит.^{309, 393} Въпреки това, напоследък амоксицилин/клавуланова киселина или ампицилин/сулбактам могат да бъдат ефективно емпирично лечение на MSSA бактериемия, при деескалация до клоксацилин или цефазолин в рамките на 96 часа от индексната хемокултура.³⁹⁴

Ендокардитът на нативната клапа и случаите на късен PVE трябва да включват стафилококи, стрептококи и ентерококи. Ако пациентът е получавал антибиотична терапия, емпиричната терапия трябва да включва други антибиотици. CoNS трябва да бъдат емпирично обхванати при PVE, но не и при NVE. Ранният PVE или свързаните със здравеопазването режими на ИЕ трябва да обхващат метицилин-резистентни стафилококи, ентерококи, а в идеалния случай не-HACEK грам-отрицателни патогени. След идентифициране на патогена (обикновено в рамките на 24 h), антибиотичното лечение трябва да се адаптира към неговия модел антимикробна чувствителност. Трябва да се подчертае, че емпиричното лечение трябва да се смени с таргетна терапия, след идентификация на микроорганизма в рамките на 24–48 h.

Препоръки Таблица 10 – Препоръки за антибиотични режими за първоначално емпирично лечение на инфекциозен ендокардит (преди идентифициране на патоген)^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти с обществено придобит NVE или късен PVE (≥ 12 месеца след операцията) трябва да се има предвид ампицилин в комбинация с цефтриаксон или с (флу)клоксацилин и гентамицин, като се използват следните дози: ²⁵⁵	IIa	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни		
Ампицилин		
Цефтриаксон		
(Флу)клоксацилин		
Гентамицин ^d		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		
Ампицилин		
Цефтриаксон		
(Флу)клоксацилин		
Гентамицин ^d		
При пациенти с ранен PVE (< 12 месеца след операцията) или нозокомиален и не-нозокомиален свързан със здравеопазването ИЕ може да се вземе предвид ванкомицин или даптомицин в комбинация с гентамицин и рифампин, като се използват следните дози: ³⁹⁵	IIb	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни		
Ванкомицин ^e		
Даптомицин		
Гентамицин ^d		
Рифампин		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		
Ванкомицин ^e		
Гентамицин ^d		
Рифампин		
Алергия към бета-лактами	IIb	C
При пациенти с придобит в обществото NVE или късен PVE (≥ 12 месеца след операцията), които са алергични към пеницилин, цефазолин или ванкомицин в комбинация с гентамицин, може да се има предвид използване на следните дози:		
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни		
Цефазолин		
Ванкомицин ^e		
Гентамицин ^d		

Продължава

Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Цефазолин	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Ванкомицин ^e	40 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равно разделени дози		
Гентамицин ^d	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 равно разделени дози		

©ESC 2023

BCNIE, инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури; ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.m., интрамускулно; i.v., интравенозно; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа.

^aАко първоначалните хемокултури са отрицателни и няма клиничен отговор, трябва да се вземе предвид етиологията на BCNIE (вижте Раздел 7.10) и разширяване на антибиотичния спектър до отрицателни за хемокултури патогени. Ако има показание за сърдечна операция, може да се извърши молекулярна на диагностика.

^bКлас препоръки.

^cДоказателствено ниво.

^dМаксимални дози 240 mg/ден. Високите дози са свързани с повишен риск от нефротоксичност. Бъбречната функция и серумните концентрации на гентамицин трябва да се проследяват веднъж седмично. Когато се прилага в единична дневна доза, концентрациите преди дозата (най-ниските) трябва да бъдат < 1 mg/L, а серумните концентрации след дозата (пик; 1 час след инжектирането) трябва да бъдат ~ 10 – 12 mg/L.

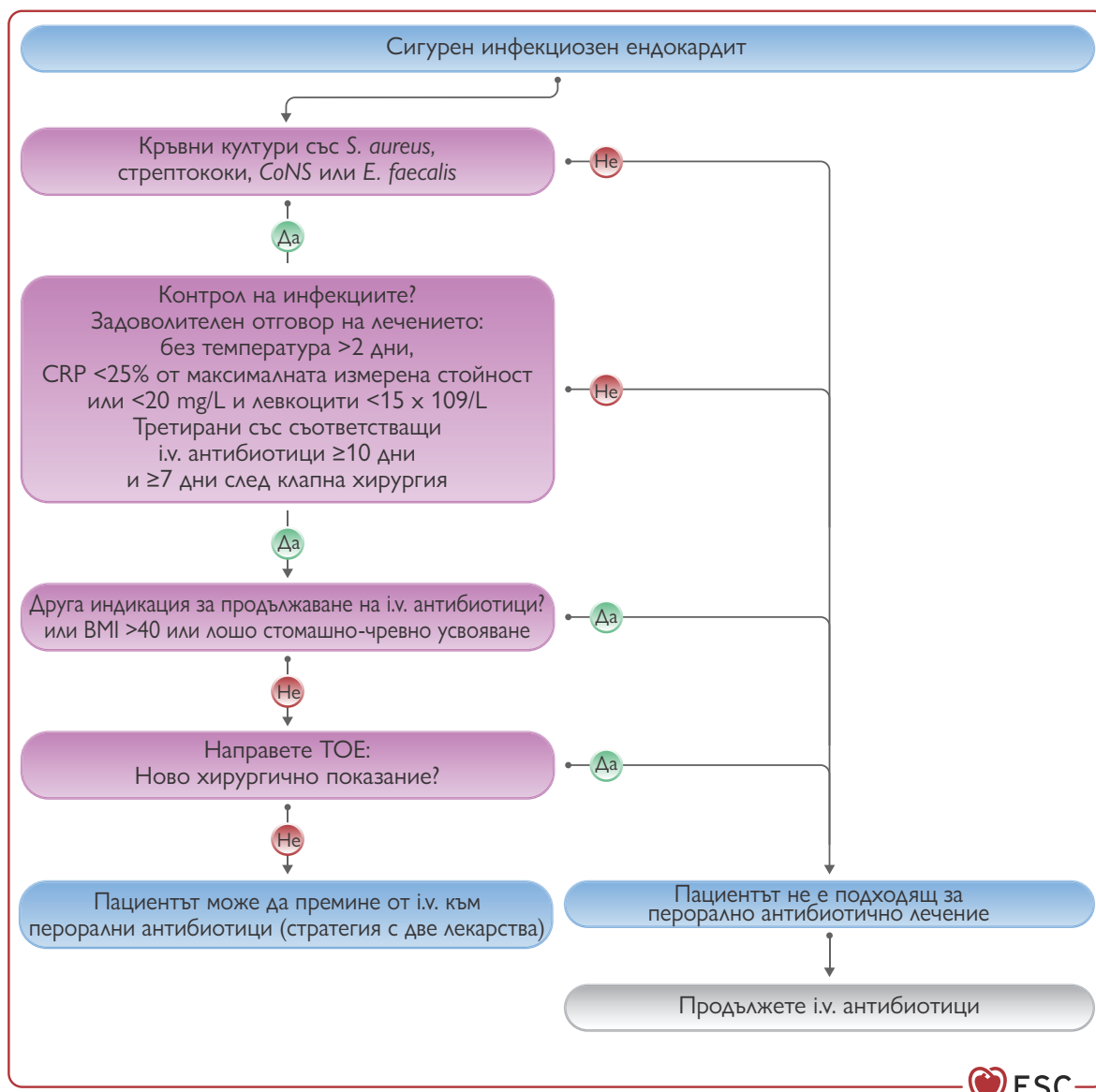
^eСерумните концентрации на ванкомицина трябва да достигнат 10 – 15 mg/L ниво преди дозиране (минимално), въпреки че някои експерти препоръчват увеличаване на дозата на ванкомицин до 45 – 60 mg/kg/ден i.v. в 2 или 3 разделени дози за достигане на серумни минимални нива на ванкомицин (C_{min}) от 15 – 20 mg/L, както при стафилококов ендокардит. Въпреки това, дозата на ванкомицин не трябва да надвишава 2 g/ден, освен ако серумните нива не се проследяват и могат да бъдат коригирани, за да се получи пикова плазмена концентрация от 30 – 45 μ g/mL 1 час след завършване на i.v. инфузия на антибиотик.

7.13. Амбулаторна парентерална или перорална антибиотична терапия при инфекциозен ендокардит

Извънболничното парентерално антибиотично лечение или понижавщото се амбулаторно перорално антибиотично лечение се използва за консолидиране на антимикробната терапия, след като критичните усложнения, свързани с инфекцията, са под контрол (напр. перивалвуларни абсцеси, остра СН, септични емболи и инсулт) и пациентът е клинично стабилен.^{43,396–399} Когато е осъществимо, ранното изписване от болницата и OPAT помагат за облекчаване на ефектите от инфекцията и продължителната хоспитализация, особено при възрастните хора.⁴⁰⁰ В началната фаза на лечението на ИЕ, стандартното i.v. лечение се прилага според препоръките при конкретни микроорганизми. След като клиничното състояние на пациента е стабилизирано, OPAT или понижавщото се амбулаторно перорално антибиотично лечение е безопасна алтернатива на вътреболничното i.v. лечение при избрани пациенти.^{43,399} Пациентите могат да достигнат такава стабилност в различни етапи от хода на заболяването си, но когато критериите за стабилност бъдат достигнати, пациентът може да премине към OPAT или алтернативно към перорална терапия след изписване от болницата. Режимът OPAT се състои от същите антибиотични комбинации, прилагани в острата фаза, ако това е възможно. 5-годишните резултати от проучването ROET показаха продължаваща ефективност на пероралната антибиотична терапия в сравнение с i.v. антибиотична терапия за ИЕ при избрани пациенти.⁴⁰¹ Следователно, клиничната стабилност ще разграничи курсовете на ИЕ в две фази:

- Критична фаза, когато са необходими най-малко 10 дни i.v. лечение: в този момент OPAT има ограничено показание.
- Продължаваща фаза (след 10 дни терапия и 7 дни след операцията), когато може да е необходима OPAT/понижаваща перорална терапия.

Допълнителни данни онлайн, Таблица S8 обобщават важните въпроси, на които трябва да се обърне внимание, когато се взема предвид OPAT/понижаваща перорална терапия за ИЕ.



Фигура 9 Блок-схема за оценка на клиничната стабилност на базата на проучването за частично перорално лечение на ендокардит. BMI, индекс на телесна маса; CoNS, коагулаза-отрицателни стафилококи; CRP, С-реактивен протеин; i.v., интравенозно; TOE, трансезофагеална ехокардиография. Адаптирано с разрешение по Iversen et al.⁴³

Освен че пациентът е медицински стабилен, общите съображения за необходимостта от ОПАТ включват оценка на домашната среда на пациента и възможностите за самообслужване. Придържането към лечението и последващите посещения са също важни за благоприятния резултат от амбулаторното лечение, а връзката пациент–доставчик на здравни услуги е важна, за да бъде осигурено правилно и продължаващо лечение, както и контролиране на инфекцията.

7.13.1. Парентерално и перорално намаляващо антибиотично лечение

Критериите за стабилност са от съществено значение, а таймингът на клиничното планиране на курса при пациента, особено TOE, става ключово (Фигура 9). Критериите за стабилност включват кръвни проби, клинични параметри и TOE.⁴³

Беше доказано, че ОПАТ е безопасно лечение на ИЕ при стабилни пациенти, които са подходящи за домашно лечение. Пациентът, а за предпочитане и лицето, което се грижи за него, трябва да бъдат обучени внимателно за болестта и как да проследяват/наблюдават за признаци на инфекция, включително дневната температура и други признаци на прогресия на заболяването или усложнения. Освен това е необходима редовна

оценка след изписване (медицинска сестра веднъж дневно, отговарящ лекар 1–3 пъти седмично). За пациенти, получаващи ОПАТ, трябва да се осигури редовна проверка на i.v. катетър и грижи от медицински специалист. Ако пациентът не е способен в достатъчна степен да се самонаблюдава и няма близки болногледачи, е необходимо допълнително наблюдение от участващия персонал, а в тези случаи домашното лечение трябва да се обмисли внимателно.

Определени комбинации от два перорални антибиотика трябва да се използват перорално при намаляване на интензитета на лечението (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S9).

7.13.2. Други съображения за амбулаторната перорална или парентералната антимикробна терапия

В програмата ОПАТ пациентите продължават със същите антибиотици, които се прилагат в острата фаза в режими веднъж дневно, или с инфузионни помпи, ако антибиотиките трябва да се прилагат интермитентно, или в непрекъсната инфузия. Далбаванцин е гликопептиден антибиотик с много дълъг полуживот, който може да се прилага веднъж седмично. Има предшествващ положителен опит с чувствителен Грам-

положителен ИЕ, въпреки че най-ефективният график на приложение не е ясен.^{274,402} Препоръчаната доза е 1,5 g като натоварваща доза, последвана от 0,5–1 g седмично до завършване на 6-седмично антибиотично лечение.

Въпреки че доказателствата са слаби, друга възможност (в допълнение към комбинациите, изброени в Допълнителните данни онлайн, Таблица S9) при стафилококов ИЕ е комбинацията от i.v. котримоксазол (сулфаметоксазол 4800 mg/ден и триметоприм 960 mg/ден в 4–6 дози) плюс i.v. клиндамицин (1800 mg/ден в 3 дози) през първата седмица, последван единствено от перорален котримоксазол за 5 седмици.³⁴³

Препоръки Таблица 11 – Препоръки за амбулаторно антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Амбулаторно парентерално или перорално антибиотично лечение трябва да се вземе предвид при пациенти с левостранен ИЕ, причинен от <i>Streptococcus spp.</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> или CoNS, които са получили подходящо i.v. антибиотично лечение в продължение на най-малко 10 дни (или най-малко 7 дни след сърдечна операция), са клинично стабилни и нямат признаци за образуване на абсцес или клапни аномалии, изискващи операция под TOE. ^{43,401}	IIa	A
Не се препоръчва амбулаторно парентерално антибиотично лечение при пациенти с ИЕ, причинен от много трудни за лечение микроорганизми, с чернодробна цироза (Child-Pugh B или C), тежки емболии на церебралната нервна система, големи нелекувани екстракардиални абсцеси, клапни усложнения или други тежки състояния, изискващи хирургия, тежки след-оперативни усложнения и ИЕ, свързана с PWID.	III	C

CoNS, коагулазо-отрицателни стафилококи; ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.v., интравенозно; TOE, трансезофагеална ехокардиография; PWID, хора, които си инжектират наркотици.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cМного труден за лечение микроорганизъм: микроорганизми, изискващи i.v. антибиотични комбинации, които не могат да се прилагат чрез амбулаторно парентерално антибиотично лечение или които изискват стриктно проследяване на нивата на лекарството в кръвта или в други течности поради тяхната потенциална токсичност или тесен терапевтичен индекс (напр. MRSA или резистентни на ванкомицин ентерококи, резистентни и на алтернативни лекарства като даптомицин и линезолид, Грам-отрицателни пръчковидни бактерии с множествена или екстензивна лекарствена резистентност, силно резистентни на пеницилин орални стрептококи, гъбички, различни от Candida).

8. Показания за операция и лечение на основните усложнения при инфекциозния ендокардит

Инфекциозният ендокардит е свързан с определени рискове и усложнения, които могат да бъдат контролирани само с хирургична интервенция. Въпреки хирургичните рискове при тези пациенти, настоящите данни подсказват, че хирургичното лечение може би има предимство в преживяемостта до цели 20% през първата година.^{403,404} Има три основни причини за извършване на операция в условията на остър ИЕ: СН, неконтролирана инфекция и превенция на септичната емболизация (по-специално на ЦНС) (Фигура 10).

Значителна част от хирургичните процедури при ИЕ се извършват по спешност. Работната група е определила спешната хирургия като такава, изискваща интервенция в рамките на 3–5 дни, въпреки че трябва да се избягват ненужни забавяния, след като се установи индикация за спешна операция. Някои случаи изискват незабавна операция (в рамките на 24 h), независимо от предоперативната продължителност на антибиотичното лечение. Трета група изисква не-спешна операция, т.е. в рамките на същия болничен престой. В случаите, когато инфекциозният компонент може да бъде напълно излекуван само с антибиотично лечение, както времето, така и индикациите за лечение на остатъчна клапна дисфункция следват конвенционалните препоръки за клапно лечение.¹²⁸

8.1. Пред-оперативна оценка на риска

Рискът от хирургична терапия по време на активната фаза на ИЕ може да бъде значителен. Той е силно повлиян от съществуващи коморбидности и текуща органна функция, но не трябва да се ограничава само от един рисков фактор (напр. възраст или чернодробна функция).^{405,406} По тази причина решението за операция трябва да бъде взето от ендокардитния тим (вж. Раздел 4),¹⁶⁷ отчитайки спешността на клиничното състояние на пациента, пери-оперативния риск, потенциала за възстановяване от инфекцията и свързаната с пациента дългосрочна прогноза.^{403,404}

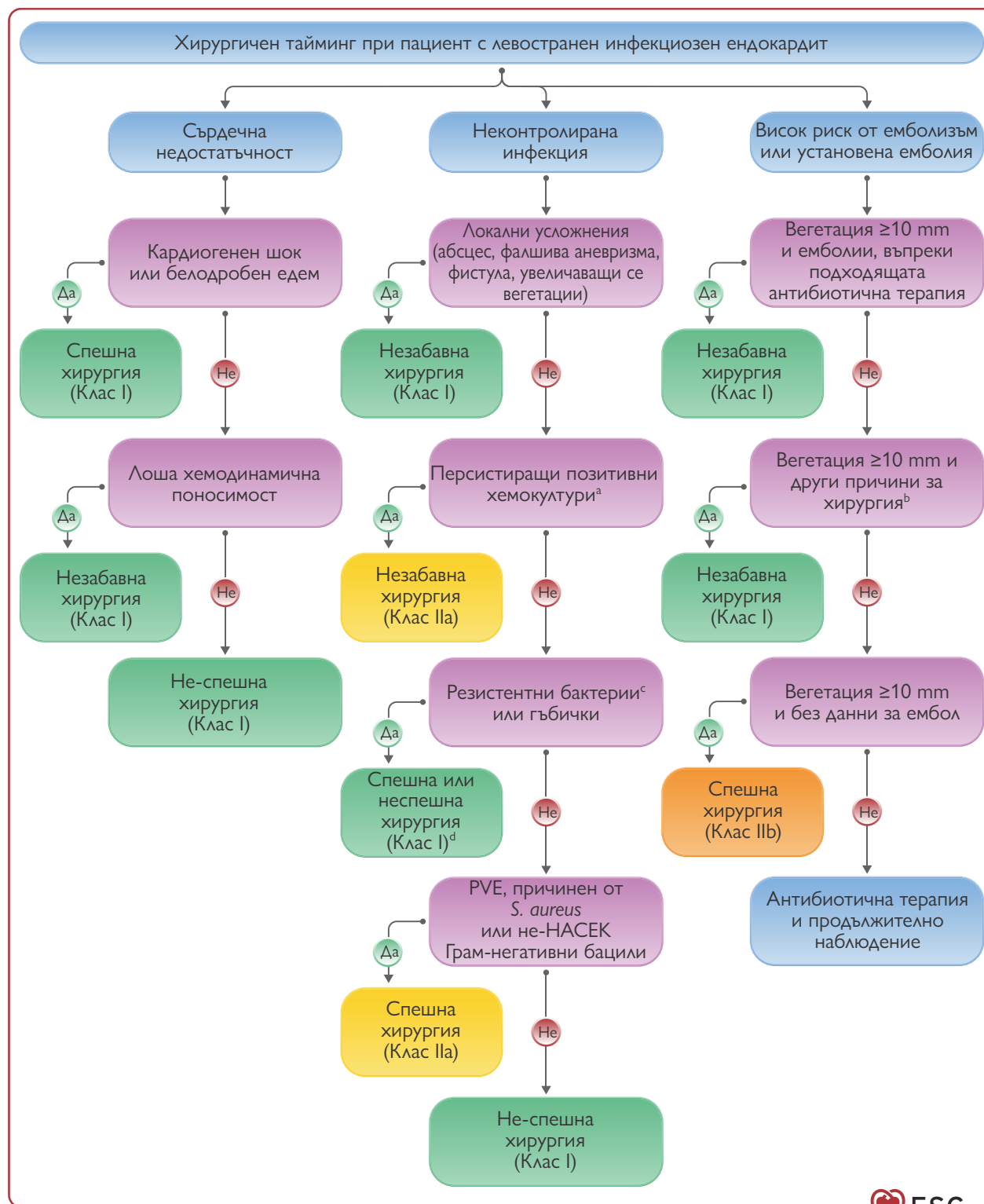
Има няколко точкови системи, които прогнозираят смъртността след обща (т.е. извън-ИЕ) сърдечна хирургия и които се използват рутинно.^{407,408} Други скорови системи са проектирани специално в условията на ИЕ, включително AEPEI (Проучване на Асоциацията за изследване и превенция на инфекциозните ендокардитни заболявания), STS (Дружество на гръдните хирурзи) при ИЕ, PALSUSE (протезна клапа, възраст ≥70, голяма интракардиална деструкция, *Staphylococcus spp.*, спешна операция, пол [женски], EuroSCORE ≥10), De Feo и ANCLA (анемия, NYHA [New York Heart Association] клас IV, критично състояние, голяма интракардиална деструкция, хирургия на гръдната аорта), сред другите скорове.^{250,256,415–417} Някои от тези системи за точкуване са на базата на уеб и безплатни (напр. калкулаторът на риска AEPEI <https://www.endocardite.org/index.php/calculateurs/score-de-mortalite-post-chirurgie-aepei>). Такива скорови системи са разработени на базата на ретроспективни данни и тяхната ефективност е променлива.^{250,256,415–417} В допълнение, нито една от тези системи за точкуване не се използва рутинно в ежедневната клинична практика. Следователно трябва да се разработят проспективни хирургични системи за оценяване с по-добра прецизност, особено за определяне на оперативната безполезност при пациенти с прекалено висок риск.

Значителна част от пациентите с ясни показания за операция при ИЕ може да имат множество рискови фактори или други причини, които водят до не-извършване на операция, а тези пациенти имат най-лоша прогноза.^{184,403} Обратно, на високорискови, но спасяеми пациенти може да не бъде предложена животоспа-сяваща операция на базата на възприетия неприемлив риск и това е особено вярно при възрастните хора (вижте Раздел 12.2). Следователно комплексното решение да не се предлага операция, когато е показана, трябва да се вземе с помощта на ендокардитния тим с участието на опитна хирургия.⁴¹⁸ Определянето дали оперативното лечение за конкретен пациент е безполезно изисква съпричастно мултидисциплинарно вникване едновременно с отчитане на волята на пациента и семейството (вижте Раздел 13.2).

8.2. Сърдечна недостатъчност

8.2.1. Сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит

Сърдечната недостатъчност е най-честото усложнение на ИЕ и основната индикация за спешна и незабавна хирургия при ИЕ.⁴¹⁹ Преобладаването на СН с левостранен ИЕ е променливо и непоследователно дефинирано между рапортуваните серии,



Фигура 10 Предложение за хирургичен тайминг при инфекциозен ендокардит. HACEK, Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella и Kingella; PVE, ендокардит на протезна клапа. Време на операцията: спешно, в рамките на 24 часа. Неотложно, до 3–5 дни. Не-спешна, в рамките на същия болничен престой.

^aВъпреки подходящата антибиотична терапия за >1 седмица и контрола на септичните емболични огнища.

^bТ.е. пациенти със значителна клапа дисфункция, която е или не е пряк резултат от ендокардитния процес.

^c*S. aureus* (метицилин-резистентни и не-резистентни на метицилин), резистентни на ванкомицин ентерококи, не-HACEK грам-отрицателни бактерии и гъбички.

^dСпешни за *S. aureus*, не спешни за други.

причинени главно от конгестия и могат да вариат от лека диспнея до тежка и бързо влошаваща се диспнея, ортопнея, белодробен оток и кардиогенен шок. Факторите, свързани с повишен риск от СН, усложняващи протичането на ИЕ, включват по-напреднала възраст, наличие на NVE със засягане на аортната клапа и висока коморбидност.⁴²⁰⁻⁴²⁵

Перфорацията и руптурата на платното, както и руптурата на митралната хорда, водят до нова тежка клапна регургитация или влошаване на съществуваща клапна регургитация и последваща остра СН. Други по-рядко срещани причини за СН включват интракардиални фистули, интерференция на вегетационната маса с отварянето и затварянето на платната или миокарден инфаркт от вегетации, емболизиращи коронарните артерии. Пациенти с десен ИЕ, усложнен от СН, имат симптоми на конгестия на дясното сърце, както се обсъжда в Раздел 12.6. Нововъзникналата СН е преобладаващата клинична изява при пациенти с ИЕ, докато влошаването на съществуващата СН е по-рядко. Кардиогенният шок може да бъде първата проява в до 5% от случаите, при които половината от тези пациенти развиват кардиогенен шок в рамките на 72 часа след приемане за ИЕ.⁴²⁴ При образните тестове пациентите с ИЕ, усложнен от СН, се представят по-често с по-ниска левокамерна изтласкваща фракция, по-голям размер на вегетациите, перивалвуларни абсцеси, псевдоаневризми и клапна регургитация вследствие на перфорация или руптура на платно.⁴²⁰⁻⁴²⁵

Сърдечната недостатъчност, усложняваща ИЕ, е независимо свързана с лоша вътре-болнична и 1-годишна преживяемост, а хирургичното лечение е единственото ефективно лечение, което е свързано с подобрена преживяемост.^{420,421,424,426-430} Въпреки че нивата на вътре-болнична смъртност се увеличават с тежестта на представянето на СН, ползата за преживяемостта от хирургичното лечение спрямо медикаментозната терапия е изразена сред пациентите със симптоми III–IV функционален клас по NYHA.⁴²⁰ ТТЕ предоставя важна информация за тежестта на хемодинамичните последици от дисфункция на клапата. Новопоявилите се повишено налягане на пълнене, белодробна хипертония и/или перикарден излив може да доведе до спешна или спешна препоръка за операция.¹⁶³ Биомаркери като B-тип натриуретичен пептид и тропонин се свързват с лоша прогноза при ИЕ.^{431,432}

Пациентите, които са изписани след лечение на ИЕ, се нуждаят от последващо проследяване (вж. Раздел 11). Сърдечна недостатъчност е по-вероятно да се развие по време на проследяването при пациенти с ИЕ, които са изписани с клапна регургитация, отколкото при тези без регургитация, особено ако е налице митрална регургитация.⁴³³

8.2.2. Показания и тайминг на операцията при наличие на сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит

Таймингът на хирургичната интервенция при пациенти с ИЕ (Фигура 10), усложнен от СН, трябва да бъде решен от ендокардитния екип, въпреки че операцията не трябва да се отлага поради обсъждането в ендокардитния тим при пациенти, нуждаещи се от спешни операции. Наличието на СН води до препоръка за операция при повечето пациенти и е основната индикация за спешна операция при пациенти с ИЕ.^{429,434} Незабавна операция трябва да се извърши при пациенти с новопоявили се симптоми на СН клас IV по NYHA, белодробен оток и/или кардиогенен шок, независимо от статуса на инфекцията или продължителността на антибиотичното лечение и при същевременно отчитане на не-безполезността на интервенцията. Спешна хирургия е показана при пациенти с големи форми на СН (клас II–III по NYHA) и тежка клапна регургитация или ехокардиографски признаци на хемодинамично компрометиране (повишено крайно диастолично левокамерно налягане, високо ляво предсърдно налягане или умерена и тежка белодробна хипертония), или големи растителности. При пациенти без хемодинамично компрометиране, първо е показано i.v. антибиотична терапия и

стриктно клинично и ехокардиографско наблюдение, а операцията може временно да се отложи. Все пак трябва да се подчертае, че ранната хирургия е добър вариант за пациенти с хирургични показания и нисък оперативен риск.^{403,404}

8.3. Неконтролирана инфекция

Неконтролираната инфекция е едно от най-честите усложнения на ИЕ и е втората най-честа индикация за операция.⁵ Неконтролирана инфекция се смята за налична, когато има: (i) персистираща инфекция или сепсис въпреки антибиотичната терапия; (ii) признаци на локална инфекция, които не реагират на антибиотична терапия; или (iii) инфекция с резистентни или много вирулентни организми.

8.3.1. Септичен шок и персистираща инфекция

Септичният шок, дефиниран като вазопресорно изискване за поддържане на средно артериално налягане 65 mmHg или по-високо и ниво на серумен лактат по-високо от 2 mmol/L при липса на хиповолемиа,⁴³⁵ е силно летално усложнение на ИЕ и се среща при ~5–10% от пациентите.^{425,436} Рисковите фактори за септичен шок включват *S. aureus* и Грам-отрицателни бактерии, персистираща бактериемия, нозокомиално придобиване, остра бъбречна недостатъчност, захарен диабет, емболии на ЦНС и големи вегетации.^{147,436} Хирургията е свързана със значително намаляване на ранната и 1-годишна смъртност при пациенти с ИЕ и септичен шок.^{425,436} По тази причина се препоръчва спешна операция при пациенти с ИЕ и персистиращ сепсис или септичен шок въпреки адекватната антибиотична терапия, при които операцията не е безполезна.

Определението за персистираща инфекция е донякъде произволно и се състои от фебрилитет и персистиращи положителни култури след 7 дни подходящо антибиотично лечение. Доказано е, че персистиращите хемокултури 48–72 h след започване на антибиотици са независим рисков фактор за болнична смъртност.⁴³⁷ В много случаи на персистираща инфекция антибиотиците сами по себе си не са достатъчни за унищожаване на инфекцията. По тази причина хирургията е показана при персистираща инфекция, когато са изключени екстракардиални абсцеси (спленални, гръбначни, церебрални или бъбречни) и други потенциални причини за положителни култури и фебрилитет (инфектирани пътища и емболични усложнения). Персистиращият фебрилитет може също да бъде причинена и от нежелана реакция към антибиотици.⁴³⁸

8.3.2. Локална неконтролирана инфекция

Признаците за локална неконтролирана инфекция включват увеличаване на размера на вегетациите, образуване на абсцес, създаване на псевдоаневризми и/или фистули и нов атриовентрикуларен блок (AVB). Честотата на перивалвуларното разширение варира от 10% до 30% при NVE с по-висока честота при пациенти с PVE.^{5,439} Перивалвуларните усложнения и образуването на абсцес са по-чести при ИЕ на аортната клапа, отколкото при ИЕ на митралната клапа, и може да са по-високи при пациенти с бicuspidна клапа в сравнение с трикуспидни аортни клапи.⁴⁴⁰ При ИЕ на аортната клапа перивалвуларно разширение се среща най-често в митрално-аортния междуклапна фиброза,⁴⁴¹ докато перивалвуларните абсцеси обикновено са разположени отзад или латерално при ИЕ на митралната клапа.⁴⁴² Персистиращият фебрилитет и инфекция, нов AVB, гръдна болка, нов сърдечен шум, рецидивираща емболия или СН може да показват околоклапно разширение. Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез ТОЕ, което е по-чувствително и специфично от ТТЕ.⁴⁴³ Митралната ануларна калцификация обаче може да скрие малки участъци от митрално перивалвуларно разширение, особено в задната страна на митралния анулус. Беше показано, че сърдечната КТ е точна алтернативна образна процедура за оценка на перивалвуларното разширение на инфекцията, а изобразяването с ПЕТ/КТ може да бъде особено полезно в случаите на PVE (вижте Раздел 5.4.4).

8.3.3 Показания и тайминг на операцията при наличие на неконтролирана инфекция

При неконтролирана инфекция трябва да се вземе предвид хирургия, когато антибиотичната терапия е неефективна, а екстракардиалните източници са изключени. Публикувани доклади показват, че операцията за неконтролирана инфекция при ИЕ има потенциал за подобряване на 1-годишната преживяемост с 15–20%.^{403,429,444}

8.3.3.1. Персистираща инфекция

Неконтролираната инфекция е налице под формата на персистираща инфекция, когато хемокултурите останат положителни за >1 седмица или сепсисът персистира въпреки подходящата антимикробна терапия и когато са изключени други причини за бактериемия. Не-извършването на операция при неконтролирана инфекция е свързано със значително повишена смъртност.⁴⁴⁴

8.3.3.2. Локално неконтролирана инфекция

Неконтролирана инфекция също е налице, ако се наблюдават признаци на локална прогресия, т.е. увеличаване на размера на вегетацията или перивалвуларно въвлечение, по време на проследяващи изображения.^{5,420,421,445,446} В такива случаи хирургията трябва да се извърши спешно (в рамките на 3–5 дни). Рядко, когато няма други причини за операция, а високата температура се контролира лесно с антибиотици, малки абсцеси или псевдоаневризми могат да бъдат лекувани консервативно при внимателно клинично и ехокардиографско проследяване.^{429,444}

8.3.3.3. Инфекция с резистентни или вирулентни организми

Причиняващи ендокардит микроорганизми, които е малко вероятно да бъдат контролирани с настоящата антимикробна терапия, включват гъбички,^{447,448} мултирезистентни бактерии (напр. MRSA или резистентни на ванкомицин ентерококи) и в редки случаи не-HACEK грам-отрицателни бактерии. *S. aureus* също трябва да бъде включен в тази група поради бързата му прогресия и способността да причинява локална тъканна деструкция и образуване на абсцес,^{5,449} по-специално, ако не се постигне благоприятен ранен отговор към антибиотичите.^{305,312,449} Наличието на тези организми трябва да доведе до обсъждане в рамките на ендокардитния тим и спешна хирургия.^{385,450}

8.4. Профилактика на системния емболизъм

8.4.1. Честота на емболичните събития при инфекциозен ендокардит

Емболичните събития са чести и потенциално животозастрашаващи усложнения на ИЕ, свързани с миграцията на сърдечни вегетации.^{451,452} Мозъкът и далакът са най-честите места на емболия при левостранния ИЕ, докато белодробната емболия е честа при десностранен и електроден пейсмейкър ИЕ (вж. Раздел 12). Инсултът може да бъде първата клинична манифестация на ИЕ и е тежко усложнение, което е свързано с повишена заболяемост и смъртност.^{451,453,454} Емболичните събития могат да бъдат клинично тихи в до 50% от пациентите с ИЕ.¹⁹⁸ Емболиите, засягащи слезката или мозъчното кръвообращение, често са безсимптомни и се диагностицират с неинвазивно образно изследване.^{197,200} Въпреки че КТ изобразяване на цялото тяло (напр. гръден кош, корем, и таз) често се извършва по време на обработката за операция, диагностиката и лечението на пациентите рядко се променят в резултат на тези изследвания.¹⁹⁴ Въпреки това, мозъчната КТ може да повлияе на вземането на клинични решения и изхода, когато се обмисля операция.⁴⁵²

Емболичният риск при ИЕ е висок, като 20–50% от пациентите са засегнати.^{452,455} Най-високата честота на емболични инсулти може да се наблюдава в дните около първоначалната диагноза на ИЕ,⁴⁵⁶ а емболичните събития често са това, което води до първоначалното диагностициране на ИЕ. Емболичният риск е най-висок в деня след започване на терапията и е 10–20 пъти по-

висок в деня преди и след началото на антибиотичното лечение в сравнение с 2-те седмици преди и след това.⁴⁵⁶ По този начин случаите на емболия, възникващи след започване на антибиотична терапия, намаляват непрекъснато през първите 2 седмици от лечението с антибиотици.^{429,455–457} Следователно ползите от операцията за предотвратяване на емболия може да са най-големи по време на ранните етапи на терапията, когато рискът от емболия е на най-високото си ниво.

8.4.2. Прогнозиране на риска от емболизъм

Прогнозирането на рисковете от емболизация е важно за вземането на решения при ИЕ. Ехокардиографията играе ключова роля в идентификацията на потенциално емболични структури в сърцето,^{429,455,456,458} макар че прогнозирането на времевата точка на емболизация остава трудно. Няколко фактора са свързани с повишен риск от емболия, включително размера и подвижността на вегетациите,^{455,456,458–460} местоположението на вегетацията върху митралната клапа,⁴⁵⁵ увеличаването или намаляването на размера на вегетациите на фона на антибиотична терапия,⁴⁵⁵ определени микроорганизми (особено *S. aureus*,⁴⁵⁵ *S. gallolyticus*,⁴⁶¹ и *Candida spp.*⁴⁵⁰), прекаран емболизъм,⁴⁵⁵ многоклапно засягане,⁴⁵⁸ и биологични маркери.⁴⁶² Сред тях размерът и подвижността на вегетациите са най-важните независими предиктори за нови емболични инциденти.^{459,460,463}

Неотдавнашно проучване обаче показва, че размерът на вегетацията предсказва по-лоши резултати, само когато е налице с други индикации за операция (напр. СН или неконтролирана инфекция).⁴⁶⁴ Стафилококовият ендокардит също е рисков фактор за емболизация,^{465–468} което е особено важно тъй като честотата на *S. aureus* ИЕ нараства.^{78,469} Рискът от неврологични усложнения е особено висок при пациенти с много големи вегетации (>30 mm по дължина).⁴⁵¹

Може да е необходимо да се вземат предвид допълнителни фактори и може да е полезно да се използва калкулатор на емболичния риск.⁴⁷⁰ Инфекция със *S. aureus*, предишна емболия, дължина на вегетацията, възраст, диабет и наличие на предсърдно мъждене са идентифицирани като специфични рискови фактори за емболия.⁴⁷⁰

8.4.3. Показания и тайминг на операцията за предотвратяване на емболия при инфекциозен ендокардит

Хирургичното отстраняване на потенциално емболичен материал от сърцето може да предпази от нови или допълнителни емболични събития. Като се има предвид непосредственият риск и високите нива на емболизация при пациенти с подвижни и големи вегетации,^{5,451,455–457,460,471} операцията трябва бързо да се вземе предвид (в рамките на 3–5 дни) при такива пациенти. Проспективно рандомизирано проучване при млади ниско-рискови пациенти е направило оценка на ефектите от ранна хирургия при пациенти с големи вегетации и стрептококов ИЕ.⁴⁷¹ Въпреки че не е имало разлика в общата смъртност след 6 месеца между групите с ранна операция и групите с конвенционално лечение, рискът от емболизация е намалял значимо с ранна операция. Нерандомизирани обсервационни анализи, включващи пациенти с по-висок риск, също предполагат, че ранната хирургия може да бъде от полза при пациенти с висока вероятност за емболизация,^{428,459,472,473} и че началното консервативно лечение е свързано с повишена смъртност.^{474,475} Въпреки това, протезната дехисценция също се свързва с ранна операция при пациенти със *S. aureus* ИЕ.⁴²⁹ Необходимо е индивидуализирано вземане на решение, за балансиране на риска от операция, който също се влияе от предоперативни неврологични събития или други коморбидности.^{5,453}

Основните индикации и хирургичният тайминг за предотвратяване на емболизма на базата на наличната в момента литература са дадени в **Препоръчителна таблица 12** и **Фигура 10**.

Препоръки Таблица 12 – Препоръки за основните показания за операция при инфекциозен ендокардит (ендокардит на нативна клапа и ендокардит на протезна клапа)^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
(i) Сърдечна недостатъчност		
Препоръчва се незабавна хирургия ^d при аортна или митрална NVE или PVE с тежка остра регургитация, обструкция или фистула, причиняващи рефрактерен белодробен оток или кардиогенен шок. ^{420,423,424,429,476,477}	I	B
Препоръчва се спешна операция ^d при аортна или митрална NVE или PVE с тежка остра регургитация или обструкция, причиняващи симптоми на СН или ехокардиографски признаци на лоша хемодинамична поносимост. ^{5,420-422,429}	I	B
(ii) Неконтролирана инфекция		
Препоръчва се незабавна операция ^d при локално неконтролируема инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастваща вегетация, протезна дехисценция, нов AVB). ^{5,420,421,429,445}	I	B
Препоръчва се спешна ^d или неспешна хирургия при ИЕ, причинен от гъбички или мултирезистентни организми според хемодинамичното състояние на пациента. ⁴²⁰	I	C
Трябва да се вземе предвид спешна операция ^d при ИЕ с персистиращи положителни хемокултури >1 седмица или персистиращ сепсис, въпреки подходящата антибиотична терапия и адекватния контрол на мета-статичните огнища. ^{436,437}	IIa	B
Трябва да се вземе предвид спешна операция ^d при PVE, причинена от <i>S. aureus</i> или не-HACEK Грам-отрицателни бактерии. ^{5,385,449}	IIa	C
(iii) Превенция на емболизма		
Препоръчва се спешна операция ^d при аортна или митрална NVE или PVE с персистиращи вегетации ≥10 mm след един или повече епизоди на емболия, въпреки подходящата антибиотична терапия. ^{451,455,457,471,478}	I	B
Препоръчва се спешна операция ^d при ИЕ с вегетация ≥10 mm и други показания за операция. ^{5,460,465,466,471,478}	I	C
Може да се има предвид спешна операция ^d при аортен или митрален ИЕ с вегетация ≥10 mm и без тежка клапа дисфункция или без клинични данни за емболизъм и нисък хирургичен риск. ^{460,463,465,473,478}	IIb	B

AVB, атриовентрикуларен блок; HACEK, Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; СН, сърдечна недостатъчност; ИЕ, инфекциозен ендокардит; NVE, нативен клапен ендокардит; PVE, ендокардит на протезна клапа.

^aЗа десен ендокардит, моля, вижте Раздел 12.

^bПрепоръки клас.

^cДоказателствено ниво.

^dНезабавно, в рамките на 24ч. Спешно, до 3–5 дни. Не-спешно, в рамките на болничния престой.

9. Други усложнения на инфекциозния ендокардит

9.1. Неврологични усложнения

Неврологични прояви могат да възникнат преди или след диагностициране на ИЕ, а по-късно в хода на ИЕ могат да се появят повторни събития.⁴⁵¹ Възможността за ИЕ трябва да се има предвид при пациенти с инсулт, менингит или мозъчен абсцес. Необясним фебрилитет, придружаваща инсулт при пациент с клапно заболяване, трябва да предизвика съмнение за ИЕ като преди емпиричната антибиотична терапия се вземат хемокултури.

Симптомни цереброваскуларни усложнения се срещат при до 35% от пациентите с ИЕ,^{145,198,451,452} докато тихи мозъчно-съдови усложнения (включително исхемия и микрохеморагия) се срещат в до 80% от пациентите.^{200,204,403} Клиничното представяне е променливо, но най-често срещаните общи прояви са исхемичният инсулт и преходната исхемична атака.⁴⁷⁹ Други прояви включват кръвоизлив (интрацеребрален, субарахноиден), менингит, мозъчен абсцес, енцефалопатия и инфекциозни аневризми. Фокални неврологични симптоми се намират при ~40% от засегнатите пациенти, а нефокални прояви се срещат в приблизително една трета от тях.

ИЕ на *S. aureus* се свързва по-често с неврологични усложнения в сравнение с ИЕ, причинен от други микроорганизми. Размерът на вегетациите и подвижността им също корелират с риск от емболия.

Неврологичните усложнения са свързани с прекомерна смъртност, както и дългосрочна заболяемост, особено в случай на инсулт.⁴⁸⁰ Бързото диагностициране на ИЕ и ранното започване на антибиотична терапия имат основно значение за предотвратяване на неврологичните усложнения. Ранната сърдечна хирургия при пациенти с висок риск е от ключово значение за предотвратяване на емболизация на вегетации.^{471,481} За разлика от това, антитромботичните/тромболитичните медицински терапии не са от полза.⁴⁸¹⁻⁴⁸³

В избрани случаи може да се обмисли в определен срок механична тромбектомия.⁴⁸⁴ Ако се извърши механична тромбектомия, изваденият емболичен материал трябва да бъде изпратен за патологични и микробиологични анализи. При големи инфекциозни аневризми се препоръчва невrohrиургия или ендоваскуларна терапия, особено когато се наблюдава непрекъснат растеж, въпреки оптималната антибиотична терапия или руптура на интракраниални инфекциозни аневризми.⁴⁸⁵

Употребата на антикоагулация при пациенти с левостранен ИЕ изглежда няма ефект върху риска от инсулт, мозъчно-съдов кръвоизлив или смъртността след 10 седмици и следователно продължаването на антикоагулацията при пациенти с левостранен ИЕ и с предшествваща индикация за употреба на антикоагуланти се препоръчва при липса на други противопоказания.⁴⁸⁶ В случай на мозъчно кървене или показание за ранна операция по принцип при такива пациенти се предпочита замяна на пероралните антикоагуланти с хепарин.

След неврологично събитие индикацията за сърдечна операция трябва да бъде съпоставена с периоперативния риск и следоперативната прогноза на пациента. Рандомизирани проучвания са непрактични, а кохортните проучвания страдат от противоречия, които могат да бъдат компенсирани само частично чрез статистически методи. По-голямата част от публикациите показват по-нисък риск от вторична хеморагична конверсия на неусложнени исхемични лезии, отколкото риска от рецидивиращ емболизъм под антибиотично лечение. Следователно наличните доказателства подкрепят ранна операция при такива пациенти (вж. Точка 10.4).

Препоръки Таблица 13 обобщава препоръчаното лечение на неврологични усложнения при ИЕ; съображенията за сърдечна хирургия след неврологични усложнения са обсъдени в Раздел 10.4.

9.1.1. Ролята на мозъчното изобразяване при инфекциозен ендакардит

Образното изследване на мозъка е задължително при съмнение за неврологични усложнения на ИЕ. Оценката трябва да включва MRI с и без гадолиний или КТ с и без контраст, ако няма възможност за MRI.⁴⁸⁷ Съдово изобразяване не трябва да се извършва рутинно, а КТА или магнитно-резонансната ангиография (MRA) вероятно са достатъчни за скрининг, когато има съмнение за инфекциозна аневризма. Катетърна ангиография трябва да се извърши при пациенти, при които при КТА или MRA е диагностицирана инфекциозна аневризма, при пациенти с остър мозъчен кръвоизлив или ако съмнението за аневризма остава, въпреки негативните неинвазивни техники и ако се обмисля механична тромбектомия.⁴⁸⁸

При пациенти без неврологични симптоми, церебралната ЯМР често открива „тихи“ лезии, като например микрохеморагии.²⁰⁴ Липсата на връзка с паренхимния кръвоизлив и липсата на следоперативни неврологични усложнения при пациенти с микрохеморагии подсказва, че при наличието им не трябва да се отлага операцията, когато е показана.⁴⁸⁹

Препоръки Таблица 13 – Препоръки за лечение на неврологични усложнения при инфекциозен ендакардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ИЕ и съмнение за инфекциозни церебрални аневризми се препоръчва КТ или MRA на мозъка. ⁴⁹⁰	I	B
Неврохирургия или ендоваскуларна терапия се препоръчват при големи аневризми, тези с непрекъснат растеж въпреки оптималната антибиотична терапия и руптурирани интракраниални инфектирани церебрални аневризми. ⁴⁸⁵	I	C
Ако неинвазивните техники са отрицателни, но подозрението за инфекциозна аневризма остава, трябва да се вземе предвид инвазивна ангиография. ⁴⁸⁸	IIa	B
При емболичен инсульт може да се има предвид механична тромбектомия, ако експертизата е своевременно налична. ⁴⁸⁴	IIb	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при емболичен инсульт дължащ се на ИЕ. ^{481,491}	III	C

©ESC 2023

КТ, компютърна томография; ИЕ, инфекциозен ендакардит; MRA, магнитно-резонансна ангиография.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

9.2. Инфекциозни аневризми

Инфекциозната (микотична) аневризма е рядко, но потенциално опустошително усложнение на ИЕ. Инфекциозните церебрални аневризми могат да бъдат безсимптомни, да причинят главоболие, гърчове или фокални симптоми и могат да прогресират до потенциално смъртоносна руптура. Те са свързани със субарахноидален, интрацеребрален и интракраниален кръвоизлив,²⁰¹ особено когато пациентът се антикоагулира. Реалната честота на инфекциозните церебрални аневризми може да е недостатъчно диагностицирана, тъй като методите за изобразяване на съдове не се извършват системно при безсимптомни пациенти. При 168 пациенти подложени на церебрална ангиография с диагноза ИЕ или инфектирано устройство за подпомагане на лявата камера, прегледани ретроспективно, са установени инфекциозни аневризми при 9% от пациентите.⁴⁸⁸ Друга серия, която използва КТА, идентифицира инфекциозни аневризми при цели 32% от пациентите с левостранен ИЕ.⁴⁹²

Дигиталната субтракционна ангиография (DSA) остава златен

като диагностичен тест за откриване на инфекциозни аневризми.⁴⁸⁷ Чувствителността на КТА и MRA нараства прогресивно с размера на аневризмата. В голямо проучване, включващо 142 пациенти, чувствителността за откриване на инфекциозни аневризми по-малки от 5 mm е била 57% за КТА и 35% за MRA, в сравнение със съответната 94% и 86% чувствителност за откриване на 5 mm или по-големи аневризми.⁴⁹³ В сравнение с чувствителността на DSA, чувствителността на КТА и MRA за откриване на инфекциозни аневризми е по-ниска.^{488,490} Следователно, при пациенти с ИЕ и силно съмнение за инфекциозни аневризми, при които КТА или MRA са отрицателни, може да се има предвид DSA.^{490,494}

Терапевтичните възможности при инфекциозни церебрални аневризми се състоят от антибиотично лечение с или без ендоваскуларна или хирургична терапия, въпреки че доказателствата са ограничени до докладване на случаи и ретроспективни проучвания.^{495–498} Следователно лечението трябва да се обсъди между членовете на ендакардитния тим и да се съобрази с индивидуалните клинични ситуации. Shi et al.⁴⁹⁶

съобщават, че при пациенти с неруптурирани инфекциозни церебрални аневризми антибиотичното лечение може да има сходни резултати с инвазивното лечение. Трябва обаче да се обмисли интервенционално лечение в случаите на руптурирани инфекциозни аневризми или неруптурирани инфекциозни аневризми, които не се повлияват от антибиотична терапия.^{485, 495} Ендоваскуларната терапия е във висока степен успешна и се свързва с ниска заболеваемост в сравнение с микро-хирургично и медицинско лечение.^{487,499} Системен преглед, включващ 499

пациенти с инфекциозни церебрални аневризми, съобщава за 36% процента руптура на аневризма.⁴⁹⁵ Ендоваскуларните хирургични и консервативни терапии са извършени в приблизително равен брой пациенти. Сред пациентите, подложени на операция на клапа в тази серия, само 15% са претърпели сърдечна операция преди лечение на аневризма, а 85% са претърпели сърдечна операция след лечение на аневризмата.⁴⁹⁵

Спешността на сърдечната хирургия играе ключова роля при вземането на решение относно вида на инвазивното лечение. В сравнение с неврохирургичното изрязване, което изисква краниотомия и често поне 2-седмично забавяне преди процедурата, сърдечно-съдовата хирургия може да се извърши в същия ден на ендоваскуларното лечение.^{485,487,496,499} И накрая, може да се обмисли ендоваскуларно лечение на инфекциозни

церебрални аневризми преди операцията за сърдечна клапа, дори и когато не е документирана руптура.⁴⁹⁹

9.3. Спленични усложнения

Спленичните усложнения, свързани с ИЕ, варират от безсимптомнен инфаркт⁵⁰⁰ и образуване на абсцес⁵⁰¹ до руптура на далака и сърдечно-съдов колапс.⁵⁰² Инфарктите на далака са чести (~20% от пациентите в регистър EURO-ENDO) и много често безсимптомни.⁵ До 5% от инфарктите на далака могат да прогресират до образуване на абсцес.⁵⁰³ Постоянният или рецидивиращ фебрилитет, коремната болка и персистиращата бактериемия са показателни за наличието на такива усложнения. Пациентите със съмнение за спленични усложнения трябва да бъдат оценени с ултразвук, КТ на корема, ЯМР или ПЕТ/КТ.⁵⁰⁴ Лечението на спленичните усложнения включва консервативна медицинска терапия с подходящи антибиотици за инфаркт на далака или за чувствителни към антибиотици абсцеси, въпреки че в тези случаи проникването на антибиотиците може да е слабо. Когато абсцесът е голям, може да се обмисли спленектомия, но таймингът на спленектомията във връзка с операцията за сърдечна клапа изисква внимателна оценка.⁵⁰⁵ Сплениектомия и операция на сърдечна клапа се извършват рядко в един оперативен епизод.⁵⁰⁶ Сплениектомията се извършва обикновено преди клапната операция, поради опасения за разпространение и повторна инфекция на сърдечната клапа. Въпреки това, една поредица от случаи съобщава, че е безопасно абсцесът на далака да се лекува със спленектомия след възстановяване на клапата.⁵⁰²

Алтернативи на откритата спленектомия, т.е. перкутанен дренаж⁵⁰⁷ и/или лапароскопска хирургия,⁵⁰⁸ могат да се вземат предвид при пациенти с висок хирургичен риск. След спленектомия се препоръчва ваксинация срещу капсулираните микроорганизми (*S. pneumoniae*, *N. meningitis* и *Haemophilus spp.*).

9.4. Миокардит и перикардит

Действителното разпространение на острия миокардит при ИЕ не е известно. Миокардитът обикновено се проявява под формата на остра СН и/или камерни аритмии, показващи участие на миокарда във възпалителния процес, най-вероятно медиран от имунен механизъм. Диференциалната диагноза и изключването на други потенциални усложнения се оценяват най-добре с помощта на ехокардиография и сърдечен ЯМР.^{509–511}

Перикардитът не е често усложнение на ИЕ. В една ретроспективна серия от 95 пациенти с ИЕ на аортната клапа, 19% са развили перикардит, обикновено свързан с образуване на пръстенен абсцес. Същите автори описват и 12% честота на перикардита, свързан с ИЕ на митралната клапа.^{512,513} Патофизиологичните механизми, които най-често участват в свързания с ИЕ перикардит, са разширяване на възпалението поради инфекциозна аневризма на аортния корен или абсцес на клапния пръстен, ембол в екстрамурална коронарна артерия или руптура на инфекциозна аневризма. В скоростна голяма серия NVE, перикарден излив е наблюдаван при 7,8% от пациентите и е бил свързан с по-висок риск от СН по време на приема. След коригиране за възможни объркващи фактори, пациентите не са имали по-висока хирургична честота, а наличието на перикарден излив не е било свързано с по-висока вътреболнична или 1-годишна смъртност.⁵¹³

9.5. Нарушения на сърдечния ритъм и на проводимостта

Поради критичната анатомична връзка между сърдечните клапи и проводната система, AVB може да усложни клиничното представяне на ИЕ. Атриовентрикуларният възел (AVN) и Хисовият сноп се намират в непосредствена близост до вмъкването на септалното платно на трикуспидалната клапа, корена на аортата (под некоронарните и десните коронарни платна) и митралния анулус.⁵¹⁴ Паравалвуларен абсцес на тези клапи, особено на аортната клапа, може да доведе до AVB, а новите промени на електрокардиографската AVN проводимост са показателни за околочлапно разширение на инфекцията. В регистър EURO-ENDO са наблюдавани нарушения на проводимостта по време на диагностиката при 11,5% от пациентите, включително AVB първа степен в 8,1%, AVB втора степен в 0,6% и AVB трета степен в 2,8% от случаите. Околочлапно се AVB, причинен от локално разширение на ИЕ (т.е. абсцес), е показание за спешна сърдечна операция.

Атриовентрикуларен блок може да възникне не само като усложнение на паравалвуларно разширение на инфекцията, но може да се развие и като последица от клапна операция. В серия от 444 пациенти, преживели сърдечна операция за ИЕ,⁵¹⁵ при 12,8% от пациентите е имало нужда от имплантиране на пейсмейкър за AVB. Мултивариантният анализ установи, че удължените предоперативни PR и QRS интервали, *S. aureus* инфекцията, наличието на абсцес на аортния корен, засягането на трикуспидалната клапа и предшестващата клапна операция са били независимо свързани с необходимостта от пост-оперативна имплантация на пейсмейкър.

Имплантирането на пейсмейкър трябва да се има предвид при пациенти с операция за клапен ендокардит и пълен AVB, ако са налице един или повече от горните рискови фактори.⁵¹⁵

Препоръки Таблица 14 – Препоръки за имплантиране на пейсмейкър при пациенти с пълен атриовентрикуларен блок и инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Незабавно имплантиране на епикарден пейсмейкър трябва да се вземе предвид при пациенти, подложени на операция за клапен ИЕ и пълен AVB, ако е налице един от следните предиктори за персистиращ AVB: предоперативни проводни нарушения, <i>S. aureus</i> инфекция, абсцес на аортния корен, засягане на трикуспидалната клапа или предшестваща клапна хирургия. ⁵¹⁵	Ila	C

© ESC 2023

AVB, атриовентрикуларен блок; ИЕ, инфекциозен ендокардит.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

9.6. Мускулно-скелетни прояви

9.6.1. Инфекции, свързани с костно-ставен инфекциозен ендокардит

Метастатичните костни или ставни лезии, свързани с ИЕ, са относително чести поради разпространението на патогена в кръвния ток и последващото му тъканно внедряване. Въпреки че тези лезии се считат за свързани с ИЕ дистална лезия или усложнение, тъй като инфектираните клапи са непрекъснат източник на бактериемия, често е невъзможно да се определи дали първичната инфекция е клапата или костно-ставната инфекция. Като цяло, честотата на костно-ставната инфекция сред пациентите с ИЕ е 6–8%, включително кости, стави и гръбначни дискове.^{514,527,516}

Честотата на спондилодисцита варира от 2% до 10% при пациенти с ИЕ, включително симптомни и безсимптомни случаи,^{248,517} докато в спонтанен спондилодисцит съпътстващият ИЕ се среща при 20–30% от пациентите.^{518–520} Като цяло, честотата на ИЕ е с пъти по-висока при пациенти с наличен спондилодисцит. Следователно, при пациенти с окончателна диагноза пиогенен спондилодисцит и положителни хемокултури се препоръчва ТТЕ/ТОЕ, за изключване на ИЕ.⁵²¹

Най-честите микроорганизми, свързани със спондилодисцит, са *S. aureus*, следвани от *Streptococcus spp.*, *CoNS* и *Enterococcus spp.*^{247,248,305,517–523}

Най-честият симптом на спондилодисцит е болката в гърба, въпреки че само 4% от пациентите с ИЕ и болки в гърба имат спондилодисцит.^{32,522} Трябва да се направи ЯМР, за да се диагностицира точно спондилодисцит. Компютърната томография може да открие индиректни признаци на спондилодисцит: загуба на височина на диска, ерозия/деструкция на крайните очертания на телата на прешлените и флегмонозни промени или абсцес на паравертебралните меки тъкани.²⁰⁶ [18F]FDG-ПЕТ/КТ на цялото тяло също може да идентифицира спондилодисцит.^{30,32,524} Всъщност, спондилодисцитът често се открива като случайна находка при прилагане на ПЕТ/КТ за диагностициране на PVE. Техниките за изобразяване също могат да бъдат полезни при насочване на биопсиите за получаване на материал за култури в случаи на съмнение за ИЕ с отрицателни хемокултури.²⁰⁶

Антибиотично лечение, адаптирано към модела на антимикробна чувствителност, е подходящо за повечето случаи на спондилодисцит. Резултатът обикновено е благоприятен при 4– до 6–седмичен курс на лечение за ИЕ. При пациенти с ИЕ, причинен от трудни за лечение микроорганизми, като *S. aureus* или *Candida spp.*, или при тези с епидурални или перивертебрални абсцеси е необходима удължена терапия.^{523,525} При пациенти с неврологичен дефицит или тежка гръбначна нестабилност, трябва да се има предвид индикацията за хирургично спинално лечение.⁵²⁶ При пациенти със спешна индикация за сърдечна операция наличието на тези лезии не е противопоказание за сърдечна интервенция. Спондилодисцитът изглежда не влошава

прогнозата при пациенти с ИЕ, но забавеното диагностициране на ИЕ при пациенти със спондилодисцит е свързано с лоша прогноза.^{248,517-520}

9.6.2. Ревматологични прояви

Патогенезата на ревматологичните прояви и мускулно-скелетните симптоми при ИЕ не е добре установена. Вероятната имунологично-възпалителна етиология на това клинично представяне се подкрепя от различни антители и лабораторни маркери, стерилността на синовиалната течност и бързото изчезване без последствия.⁵²⁷ Мигралгия и болка в гърба се съобщават в 12–15% от случаите. Артралгията се среща при ~10% от пациентите, понякога последователно засягайки няколко стави. Малко по-рядко се наблюдават симптоми на периферен артрит, засягащ предимно големите и проксималните стави на долните крайници.^{514,518,516} По-рядко се наблюдава сакроилеит (1% от случаите), както и синдром на ревматично-подобна полимиалгия с болка и сутрешна скованост на раменете и бедрата, проксимална мускулна слабост (0,9% от случаите) и кожен левкоцитокластичен васкулит (пурпурни кожни лезии, 3,6 % от случаите).^{182,527,528} Ревматологичните прояви и мускулно-скелетните симптоми показват бързо и пълно изчезване с антибиотици и тяхното присъствие не оказва влияние върху прогнозата на ИЕ.^{182,529}

Препоръки Таблица 15 – Препоръки за пациенти с мускулно-скелетни прояви на инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
MRI или PET/КТ се препоръчва при пациенти със суспекция за спондилодисцит и вертебрален остеомиелит, усложняващ ИЕ. ^{30,32,206,524}	I	C
ТТЕ/ТОЕ се препоръчва за изключване на ИЕ при пациенти със спондилодисцит и/или септичен артрит с положителни хемокултури с типични за ИЕ микроорганизми. ^{247,248,517-521,523}	I	C
Повече от 6-седмична антибиотична терапия трябва да се вземе предвид при пациенти с костно-ставни лезии, свързани с ИЕ, причинени от трудни за лечение микроорганизми, като <i>S. aureus</i> или <i>Candida spp.</i> , и/или усложнени с тежка вертебрална деструкция или абсцеси. ^{523,525,530}	IIa	C

©ESC 2023

ИЕ, инфекциозен ендокардит; MRI, ядрено-магнитен резонанс; PET/КТ, позитронно-емисионна томография/компютърна томография, ТОЕ, транс-езофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

9.7. Остра бъбречна недостатъчност

Острата бъбречна недостатъчност е често срещано усложнение на ИЕ и е свързана с повишена заболяемост и смъртност, както и значително увеличаване на продължителността и цената на хоспитализацията.⁵³¹⁻⁵³⁴ Освен това, бъбречната недостатъчност е независим предиктор за лош изход след сърдечна операция.⁴¹⁷ Въпреки това, острата бъбречна недостатъчност не трябва да бъде причина за забавяне на сърдечната операция. Регистърът EURO-ENDO съобщава, че при пациенти с ИЕ острата бъбречна недостатъчност е второто най-често срещано усложнение с честота почти 18%.⁵ Някои едноцентрови проучвания, които конкретно съобщават за честотата на острата бъбречна недостатъчност (използвайки стандартизирани критерии) при пациенти с ИЕ, съобщават, че която и да е степен на остра бъбречна недостатъчност от лека до тежка може да се наблюдава

при 40–69% от случаите.^{532,535,536} Тежка бъбречна недостатъчност изискваща хемодиализа е докладвана при 6% от пациентите с ИЕ и е свързана с много висока смъртност (40%).⁵³⁷

Няколко фактора може да бъдат отговорни за появата или влошаването на бъбречната дисфункция: (i) имунен комплекс и васкулитен гломерулонефрит; (ii) бъбречен инфаркт поради септична емболия;^{538,539} (iii) хемодинамично увреждане при пациенти със СН; (iv) антибиотична и друга лекарствена токсичност (по-специално свързана с аминогликозиди, ванкомицин, нафцилин, амоксицилин, оксацилин, едновременно употреба на нестероидни противовъзпалителни средства и/или високи дози бримкови диуретици); и (v) нефротоксичността на контрастните вещества, използвани за диагностични образни техники.^{417,531,534,535,537,540}

За да се намали честотата на остра бъбречна недостатъчност, нефротоксичните антибиотици трябва да бъдат избягвани, ако е възможно, или, ако не е невъзможно, серумните нива (аминогликозиди и ванкомицин), както и креатининът трябва да се проследяват внимателно, а оптималната доза на лекарството трябва периодично да се преоценява и обсъжда с ендокардитния екип и с фармаколог.⁵³⁶ Бримковите диуретици също трябва да се използват внимателно, а други потенциално нефротоксични лекарства, като нестероидни противовъзпалителни средства, трябва да се избягват.⁵³⁶ По подобен начин, използването на нефротоксични контрастни вещества за диагностични образни техники трябва да бъдат внимателно оценени и избягвани, ако е възможно.

При пациенти с ИЕ и намалена скорост на гломерулна филтрация, абдоминалният ултразвук с контрастно усилване или ЯМР са приемливи тестове за диагностициране на емболизация като причина за увреждане на бъбречната функция.⁵⁴¹

10. Хирургична терапия: принципи и методи

Доказа се, че хирургията е независим предиктор за преживяемост в много ретроспективни проучвания на пациенти с ИЕ при различни клинични състояния и предлага потенциално излекуване при избрани групи пациенти.^{5,250,403,404,421,436} Оптималното лечение при такива пациенти може да доведе до по-ниска честота на пери-оперативните усложнения и допълнително потенциални ползи от хирургичната терапия.

10.1. Предоперативно и периоперативно поведение

10.1.1. Коронарна ангиография

Когато е необходима сърдечна хирургия при ИЕ, препоръката е за оценка на коронарната анатомия (вижте Препоръки Таблица 16). Класически, пред-оперативната коронарна ангиография се препоръчва при мъже >40 години, жени след менопауза и при тези с един или повече сърдечно-съдови рискови фактори или анамнеза за КАБ.¹²⁸ Наличието на вегетации на аортната клапа може да изключи инвазивната коронарна ангиография поради риск от ятрогенна емболизация.^{542,543} Независимо от това, някои проучвания демонстрират безопасността на извършване на инвазивна коронарна ангиография при наличие на вегетации на аортната клапа, особено при пациенти без много големи и подвижни вегетации.^{193,544} Като алтернатива, коронарна КТА може да се използва за изключване на значителни коронарни обструкции. Нещо повече, може да се наложи операцията да бъде направена без подробна информация за коронарната анатомия.Трябва да се отбележи, че скорошно проучване постави под въпрос нуждата от коронарен артериален байпас при некритични лезии по време на операцията за ИЕ и предполага, че такава съпътстваща интервенция може да има отрицателно въздействие върху пери-оперативните резултати.⁵⁴⁵

Препоръки Таблица 16 – Препоръки за предоперативна оценка на коронарната анатомия при пациенти, нуждаещи се от операция за инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При хемодинамично стабилни пациенти с вегетации на аортната клапа, които се нуждаят от сърдечна операция и имат висок риск от КАБ, се препоръчва многосрезова коронарна КТА с висока разделителна способност. ^{185,546}	I	B
Инвазивната коронарография се препоръчва при пациенти, нуждаещи се от сърдечна операция, които са с висок риск от КАБ, при липса на вегетации на аортната клапа.	I	C
При спешни ситуации трябва да се вземе предвид клапна хирургия без предоперативна оценка на коронарната анатомия, независимо от риска от КАБ. ^{543,545}	IIa	C
Инвазивна коронарна ангиография може да се обмисли въпреки наличието на вегетации на аортната клапа при избрани пациенти с известна КАБ или с висок риск от значителна обструктивна КАБ. ^{193,543,544}	IIb	C

КАБ, коронарна артериална болест, КТА, компютърна томографска ангиография

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

10.1.2. Екстракардиална инфекция

Екстракардиалните огнища могат да бъдат лекувани преди клапна операция, по време на клапна операция или след операцията, в зависимост от спешността на сърдечната операция. Независимо от тайминга на интервенцията, инфекциозните огнища трябва да бъдат ликвидирани преди завършване на антибиотичната терапия, за да се избегне повторна инфекция на сърдечната клапа.

10.1.3. Интраоперативна ехокардиография

Интраоперативната ТОЕ осигурява едновременно оценка на степента на инфекцията преди коригиране/смяна на клапа. Обхватът на инфекцията, стабилността на установените вегетации, повторната оценка на преди това незасегнати сърдечни клапи и бивентрикуларната функция се извършват рутинно с интраоперативна ТОЕ. Интраоперативната ТОЕ след хирургична корекция е задължително за определяне на непосредствения резултат и установяване на базова линия за сравнения при проследяването.⁵⁴⁷

10.2. Други интраоперативни съображения

Необходими са специфични съображения за предоперативно поведение при всички пациенти с ИЕ, подложени на клапна хирургия, особено при тези след инсулт (вж. Точка 10.3). Предоперативната антибиотична терапия трябва да продължи интраоперативно и може да се наложи повторно приложение на дозите в случай на продължителни операции или голямо кървене. Въпреки че фармакокинетиката на антибиотичната терапия се променя по време на кардио-белодробен байпас (CPB), рядко е необходима корекция на дозите.⁵⁴⁸ По принцип, продължаващото антибиотично лечение с ИЕ предлага подходяща профилактика на инфекцията в мястото на операцията. Когато обаче антибиотичното лечение на ИЕ не покрива напълно нормалното хирургично профилактично лечение, трябва да се добави конвенционална профилактика. Контролът на интраоперативната хеморагия се изразнява често от изразената коагулопатия при пациенти с ИЕ, особено тези, подложени на операция по време на персистиращ сепсис. Контролът на хипотонията и вазоплегията е особено трудно при пациенти със септичен шок, а придружаващата вазоплегия има тенденция да се влошава значително по време на CPB. Норепинефринът се използва често като терапия от първа линия при септичен шок, последван от вазопресин или терлипесин в случаи на резистентна вазоплегия.⁵⁴⁹ Метиленовото синьо може да се

използва като спасително средство при пациенти, които не реагират на тези мерки, но при такива пациенти смъртността е висока.⁵⁵⁰

Ретроспективни проучвания подсказват, че използването на хемоадсорбентни филтри по време на CPB може да намали негативните ефекти, свързани с активирането на цитокиновата каскада.⁵⁵¹ Скорошно РКИ на хемоадсорбцията по време на сърдечна хирургия при пациенти с ИЕ обаче не успя да демонстрира никакви благоприятни ефекти по отношение на нежеланите събития или крайната органна функция.⁵⁵²

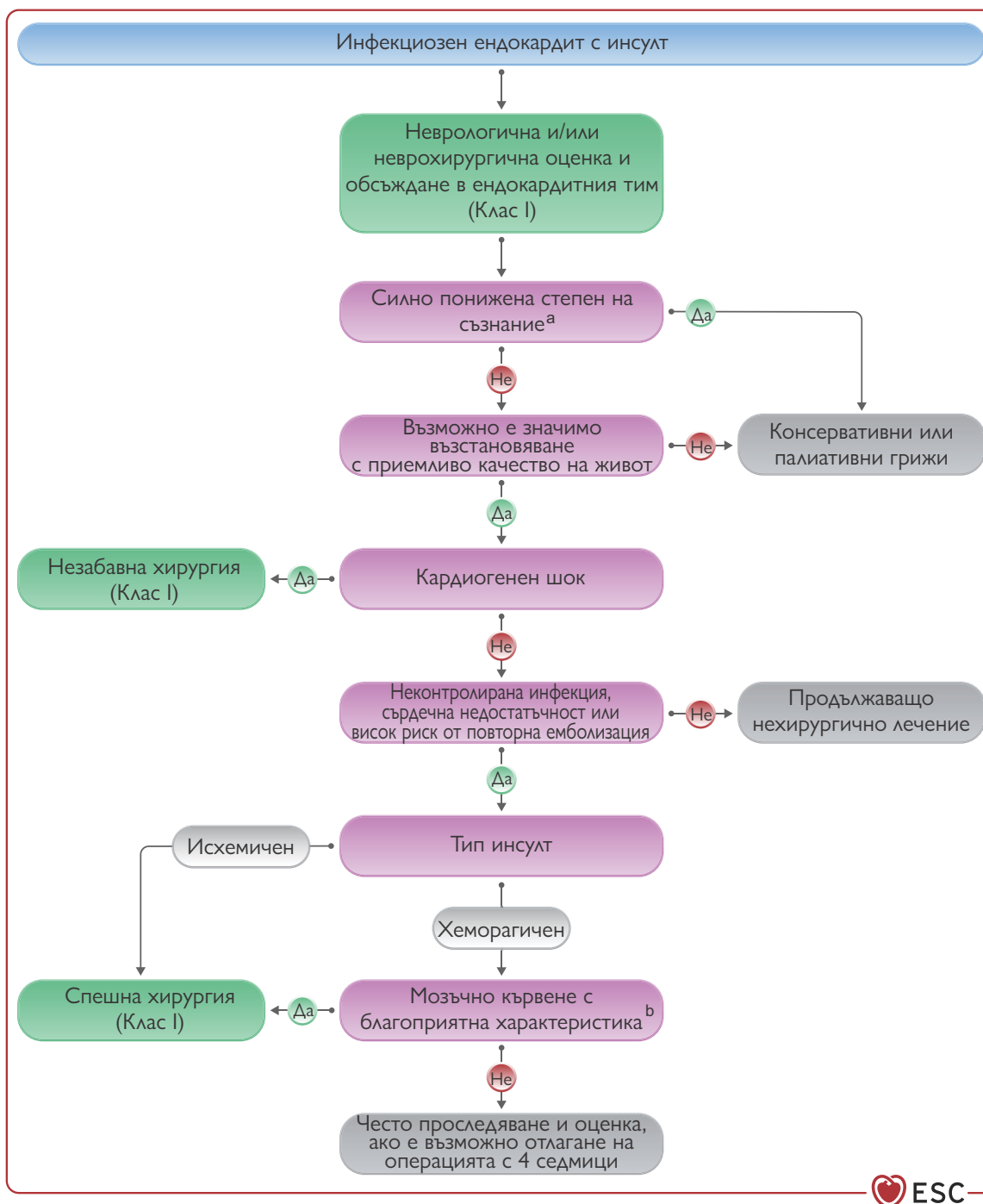
10.3. Хирургичен подход и техники

Хирургията за ИЕ има за цел премахване на инфектираните структури, последвано от възстановяване на анатомията и хемодинамичната функция. По отношение на засегнатата/ите сърдечна/и клапа/и, реконструкцията или замяната се извършва на базата на степента на деструкция, остротата на заболяването и характеристиките на пациента.⁵⁵³ Необходими са подходящо събиране и етикетиране на тъканни проби за патологични, микробиологични и молекулярно-биологични анализи с цел ръководени на антибиотичното лечение.

При аортен ИЕ обикновено е необходима смяна на аортната клапа. Коригирането на аортната клапа е много рядко при остра ситуация, но може да се извърши при изолирана аортна регургитация след излекуван ендокардит. При митрален ИЕ, перфорациите на платното със запазен свободен ръб и хорди могат да бъдат лекувани със залепване, особено в условията на подостър или излекуван ИЕ. Въпреки, че възстановяването на митралната клапа е осъществимо при по-сложни митрални ИЕ, включващи пръстена, свободния ръб на платното и/или хордата, доказателствата, показващи осъществимостта и дълготрайността на такива техники за възстановяване, са осъдени.^{554,555} Големият регистър на възстановените митрални клапи срещу заместването им при ИЕ беше ограничен поради липсата на информация за тежестта на ИЕ, различните групови профили на пациентите и значително по-високата честота на стафилококовия ендокардит в групата на протезираните митрални клапи.⁵⁵⁶ Следователно не може да се заключи, че реконструкцията на митралната клапа е по-добра от подмяната поради високата вероятност за пристрастие при избора. Запазването на клапата при остър ИЕ трябва да се опитва само ако се очаква трайна реконструкция и може да се постигне пълно премахване на инфектираната тъкан. Въпреки това, клапна корекция може да се наложи при деца, когато възможностите за смяна на клапата са по-ограничени.

Инвазията на пръстена на аортата може да създаде повърхностни дефекти (много ограничен абсцес или малки псевдоаневризми), които са все пак податливи на конвенционална операция за клапно заместване. Когато заболяването прогресира в обширен абсцес на аортния корен или периауларна деструкция, обикновено се налага заместване на аортния корен. В центрове с опитност се предпочита използването на алографти, тъй като те имат предимството да се адаптират към неравномерни повърхности и осигуряват хемостатични предимства с много добра хемодинамична функция и нисък тромбоемболичен риск и могат да се използват за коригиране на съпътстващи лезии на предното митрално клапно платно.^{557,558} Освен това, алографтите и биопротезите без стент могат да бъдат полезни при малки аортни корени и са свързани с ниски нива на повторна инфекция. Опитът обаче е по принцип ограничен до серии от едноточкови случаи и няма ясни доказателства за превъзходство на един спрямо друг клапен заместител.⁵⁵⁹ При строго подбрани пациенти и по-специално при деца, операцията на Ross (автотрансплантация на белодробна клапа) може да се вземе предвид при ИЕ на аортната клапа.¹²⁸

Използването на пачове за покриване на абсцесни кухини и избягване на обширна резекция и реконструкция не се препоръчва при ИЕ на аортния корен, тъй като може да бъде свързано с рецидиви, перипротезни течове и образуване на псевдоаневризми. След изключване от кръвообращението кухините на абсцеса и псевдоаневризмите се оставят да се



Фигура 11 Хирургия при инфекциозен ендокардит след инсулт. NIHSS, Национален институт по здравеопазване за оценка на скалата за инсулт. Време на операцията: незабавно, в рамките на 24 часа. Спешно, в рамките на 48–72 ч. Не-спешно, в рамките на болничния престой.

^aКоматозна скала на Глазгоу ≤ 4 или NIHSS > 18 .

^bОбем на интракраниалния кръвоизлив < 30 mL или NIHSS < 12 .

Когато периауларната инфекция на корена на аортата се разпространи в тялото на междуклапната фиброза, са необходими сложни хирургични реконструкции и често са единствената възможност за оцеляване на пациента. Докладваната сборна пери-оперативна преживяемост при такава хирургична техника е 84%.⁵⁶⁰ Може да са необходими дори още по-обширни корекции за случаи, включващи междуклапна фиброза, централното фиброзно тяло и митрална клапа, със или без фистулизация в дясната камера. Тези операции са технически сложни и изискват хирург с голям опит при ИЕ, какъвто може да не е налице във всяка болница по сърдечно-съдова хирургия. По изключение, сърдечна трансплантация е била използвана при

внимателно подбрани пациенти без други хирургични възможности.⁵⁶¹

10.3.1. Избор на клапна протеза

Много характеристики на пациента се вземат предвид, когато се взема решение за вида клапна протеза за имплантиране при даден пациент с ИЕ. Публикуваните досега проучвания, оценяващи различни клапни протези в условията на ИЕ, обаче страдат от редица противоречия.^{90,559,562–566}

Освен характеристиките на пациента, които се прилагат в условията извън ИЕ,¹²⁸ изборът на клапа при ИЕ се влияе от наличието на скорошен инсулт, риска от новопоявило се кървене, сложността на очаквания следоперативен ход и способността на

Таблица 12 – Характеристики, благоприятстващи немеханична клапна протеза при операция за остър инфекциозен ендокардит

Ранна операция след скорошен исхемичен инсулт
Данни за вътречерепна хеморагия
Жена в детородна възраст
Висока вероятност от продължителна механична циркулаторна подкрепа
Напреднала възраст или уязвимост
Лошо или неизвестно медицинско придържане
Очаква се сложно и продължително следоперативно протичане
Предпочитание на пациента

©ESC 2023

пациента да участва при вземане на решения, особено за незабавна хирургия (Таблица 12). При липса на специфични противопоказания за конкретна клапна протеза на клапа, предпочитанията на пациента трябва да определят крайното решение.

10.4. Тайминг на операцията след исхемичен и хеморагичен инсулт

Съществува обща тенденция за предлагане на ранна хирургия при ИЕ в светлината на подобрените оперативни резултати и ползите за преживяемостта, наблюдавани при оперативното лечение.^{451, 567} За пациенти, които са претърпели неврологично увреждане, обаче, оптималното време за операция все още не е определено.⁵⁶⁸ Няма РКИ, които да правят специфична оценка на този клинично значим проблем, а съвременните доказателства произтичат от обсервационни проучвания.^{415, 454, 473, 569, 570}

Неврологично обостряне може да настъпи по време на операция или в ранен след-оперативен период, поради промените физиологични условия по време на и непосредствено след сърдечна корекция.⁵⁷¹ Трябва да се обърне внимание на няколко пери-оперативни вариации, за да се намали рискът от неврологично влошаване и хеморагична трансформация след инсулт (вж. Допълнителни данни онлайн, Таблица S10).

Рискът от неврологично обостряне по време на операция трябва да бъде съпоставен с риска от забавяне на сърдечната операция. Когато са налице хемодинамични смущения, операцията трябва да се пристъпи незабавно (вж. **Фигура 11** и **Препоръки Таблица 17**).^{451, 468, 473, 567, 568, 570–578} По-честа ситуация възниква, когато се вземе предвид операция за предотвратяване на рецидивиращата емболия след инсулт, поради наличието на големи вегетации (>10 mm). При пациенти, претърпели преходна исхемична атака, рискът от операция обикновено е нисък и операцията трябва да се извърши без забавяне. За пациенти с исхемичен инсулт съществуват множество обсервационни данни в подкрепа на неотложната (спешна) интервенция, освен ако неврологичният статус е лош (т.е. кома или обширно увреждане, водещо до лоша функционална прогноза).^{573, 578} Участието на специалист по неврология/неврохирургия ще помогне в дискусиите за оценка на риска.

Рискът от постоперативна хеморагична конверсия след преоперативен инсулт се съобщава в диапазон 2–7%.^{453, 579} За отбелязване е, че хеморагична трансформация след сърдечна операция може да възникне и при пациенти с тихи пред-оперативни церебрални емболии, с подобна честота, както при пациенти с изявен неврологичен дефицит. За съжаление, тези събития не могат понастоящем да бъдат точно предвидени преди операцията. Когато възникне хеморагична трансформация, тя е свързана с висока смъртност (40%) и може да изисква спасително невроинтервентно или неврохирургично лечение за контрол на кръвенето или да позволи церебрална декомпресия посредством краниектомия.^{577, 580}

Няколко ретроспективни проучвания съобщават за ползи от ранната операция (в рамките на 2 седмици) след хеморагичен

инсулт, без допълнително компрометиране на неврологичните резултати.^{574, 581, 582} Решенията трябва да се вземат за всеки отделен случай от ендокардитния тим, включващ невролог, и трябва да бъдат съобразени с механизма на интракраниалния кръвоизлив и неговата тежест, включително измерване на обема на вътречерепния кръвоизлив и скоря в Инсултната скала на Националния институт по здравеопазване (NIHSS) (вж. **Фигура 11**).⁴⁹⁵ При пациенти, при които операцията е забавена, трябва да се извърши повторно изобразяване с КТ или MRI 1–2 седмици след вътречерепния кръвоизлив (или по-рано в случай на клинично влошаване), с цел да се оцени стабилността на церебралната находка и евентуално да се направи повторна оценка на тайминга за операция. Той е спорен след вътречерепен кръвоизлив и е област, в която са спешно необходими допълнителни доказателства.

Препоръки Таблица 17 – Показания и тайминг на сърдечната операция след неврологични усложнения при активен инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
След преходна исхемична атака, ако е показана, се препоръчва без закъснение сърдечна операция. ^{454, 468}	I	B
След инсулт се препоръчва без закъснение операция при наличие на СН, неконтролирана инфекция, абсцес или персистиращ висок емболичен риск, стига да липсва кома, а церебрален кръвоизлив е изключен с помощта на краниална КТ или ЯМР. ^{451, 468, 473, 567, 568, 570–578}	I	B
След вътречерепен кръвоизлив трябва да се има предвид отлагане на сърдечната операция >1 месец, ако това е възможно, с честа преценка на клиничното състояние на пациента и образна диагностика. ⁵⁷¹	IIa	C
При пациенти с интракраниален кръвоизлив и нестабилен клиничен статус поради СН, неконтролирана инфекция или персистиращ висок емболичен риск трябва да се вземе предвид спешна или незабавна операция, като се преценява вероятността за значим неврологичен изход. ^{199, 581–584}	IIa	C

©ESC 2023

КТ, компютърна томография; СН, сърдечна недостатъчност; MRI, ядрено-магнитен резонанс.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

10.5. Постоперативни усложнения

Следоперативното лечение на пациенти с ИЕ може да бъде трудно поради пред-оперативно мултиорганно засягане и често сложни хирургични процедури. Рискът от вътречерепна смъртност, свързана с операцията на ИЕ, остава висок (10–20%), особено при пациенти на възраст >75 години, обикновено поради коморбидности и усложнения на ИЕ. По-нататъшните изследвания трябва да се фокусират върху методите за намаляване на хирургическата смъртност.

Най-честите сериозни следоперативни усложнения са коагулопатия, изискваща интензивна употреба на кръвни продукти и фактори на кръвосъсирването, повторно изследване на гръдния кош поради кръвене/тампонада, хемодиализа, инсулт или церебрална хеморагична трансформация на предишни цереброваскуларни лезии, синдром на нисък сърдечен дебит, респираторни усложнения и трахеостомия, продължителен болничен престой и необходимост от постоянен пейсмейкър.^{515, 585, 586}

Когато настъпи смърт, причината е най-често многофакторна. Аутопсията е в помощ за определяне на причината за смъртта, по-нататъшно разбиране на болестния процес, за учебни цели в академична среда и за контрол на качеството.

10.6. Управление на антитромботична терапия след операция

Управлението на антитромботичната терапия веднага след операция при ИЕ може да се наложи да бъде променено в сравнение с клиничните сценарии без ИЕ (вижте също Раздел 12.10).¹²⁸ Това се дължи главно на известния повишен риск от интракраниален кръвоизлив след церебрална емболия. Рестриктивната или персонализирана употреба на антиагрегантни и антитромботични агенти след операцията е от ключово значение за избягване на допълнителни усложнения,^{203,587} което е по-осъществимо при пациенти, получили клапни биопротези или операция за клапна корекция, отколкото след протезиране с механична клапа.

11. Резултат след дехоспитализация: проследяване и дългосрочна прогноза

След вътреболнично лечение, пациентите трябва да бъдат проследени за поява на основни усложнения след изписването, включително рецидив на инфекцията, СН, нужда от клапна операция или допълнителна интервенция, инсулт, необходимост от бъбречна заместителна терапия, психологични усложнения и смърт.^{86,588,589}

11.1. Повторни инфекции: рецидиви и реинфекции

Рискът от рецидив (който включва рецидиви и реинфекции) сред преживелите ИЕ варира значително между проучванията, от 2% до 9% в по-съвременни анализи.^{86,589-595} Доказано е обаче, че повторните инфекции имат по-лоша прогноза от рецидивите.⁵⁹²

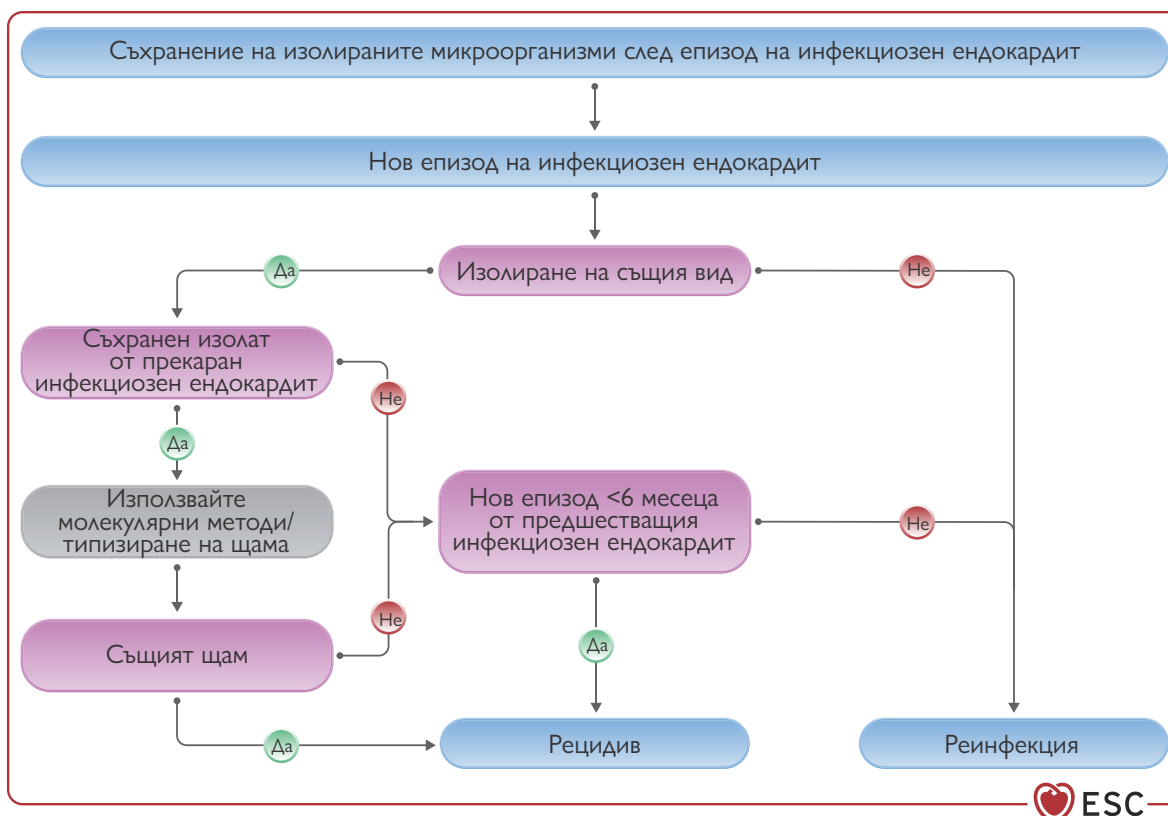
Фигура 12 илюстрира диагностичните пътища за разграничаване на рецидив от реинфекция.⁵⁹⁶

Концептуално рецидивът се отнася до повторен епизод на ИЕ

причинен от същия микроорганизъм, който представлява неуспешно лечение поради недостатъчна продължителност на първоначалното лечение, неоптимален избор на първоначални антибиотици или персистиращ фокус на инфекцията.⁵⁹² И обратно, реинфекцията е свързана с клиничния и имунологичния профил на пациентите, описва инфекцията, причинена от различен микроорганизъм, обикновено повече от 6 месеца след първоначалния епизод,^{4,596} и е свързана с по-неблагоприятен изход.⁵⁹² Разграничаването между рецидив и повторна инфекция трябва да се търкува обаче с повишено внимание, тъй като дългият период на първоначалната инфекция подсказва реинфекция дори при наличие на същия щам. Сегашните данни съобщават за ниска степен на рецидиви,⁸⁶ което отразява най-вероятно подобреното поведение при тези пациенти. Рецидивът трябва да се лекува с i.v. антибиотици за допълнителни 4–6 седмици, в зависимост от причинителя на микроорганизма и неговата антибиотична чувствителност, като трябва да се обмисли сърдечна операция. Също така е важно да се има предвид, че с течение на времето може да се развие антибиотична резистентност. Факторите, свързани с повишен процент на рецидив, са изброени в **Таблица 13**.

При хирургично овладян NVE рискът от рецидив на ИЕ не е различен, когато се сравнява подмяната на клапа с коригирането на клапата.^{84,598} Няколко предшествващи проучвания също съобщават за липса на разлика в риска от рецидив на ИЕ между видовете имплантирани клапи.⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹ Въпреки това, най-скорошното Проучване на датския регистър съобщава за повишен риск от рецидив на ИЕ, свързан с биологични срещу механични протези.⁸⁴

Частично перорално срещу i.v. антибиотичното лечение на ИЕ, както и OPAT срещу болнично антибиотично лечение при избрани стабилни пациенти, не е свързано с повишен риск от рецидив на ИЕ.^{43,396,399,602} За отбелязване, остатъчните вегетации след лечение на ИЕ не са показали повишена връзка с рецидив на ИЕ,⁶⁰² въпреки че този резултат трябва да се търкува с повишено внимание. Пациентите с рецидив или повторен ИЕ трябва да се лекуват, както е посочено в Раздели 7 и 8 (при усложнен ИЕ).



Фигура 12 Алгоритъм за разграничаване на рецидив от реинфекция. Възпроизведена с разрешение от Chu et al.⁵⁹⁶

Таблица 13 Фактори свързани с повишена честота на рецидивирание на инфекциозния ендокардит

Неадекватно антибиотично лечение (т.е. агент, доза, продължителност)
Резистентни микроорганизми (напр. <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>C. Burnetii</i> , гъбички)
Инфекциозен ендокардит, причинен от <i>S. aureus</i> и <i>Enterococcus spp.</i>
Полимикробна инфекция при хора използващи инжекционни наркотици
Периануларно разширение
Протезен ендокардит
Персистиращи метастатични огнища на инфекция (абсцеси)
Резистентност към конвенционални антибиотични режими
Положителна хемокултура
Персистиране на фебрилитета на 7-ия следоперативен ден
Хронично бъбречно заболяване, особено на диализа
Високорисково поведение, невъзможност за придържане към медикаментозното лечение
Лоша хигиена на устната кухина

11.2. Проследяване през първата година

Пациентите, изписани след първия епизод на ИЕ, трябва да останат под стриктно наблюдение за потенциални дългосрочни усложнения. Насърчава се партньорство между кардиолози, специалисти по инфекциозни болести, кардиохирурги, общопрактикуващи лекари и зъболекари за подобряване на грижите за пациентите и укрепване на мерките за профилактика. При медикаментозно лекувани пациенти остатъчната клапна дисфункция може да се влоши или структурното влошаване на клапата може да прогресира, въпреки бактериологичното излекуване. За проследяване на риска от развитие на вторична СН трябва да се извърши първоначална клинична оценка и базална ТТЕ при завършване на антимикробната терапия и да се повтори, ако настъпи промяна в клиничното състояние.

Клинична повторна оценка трябва да се извършва един или повече пъти през първата година и след това ежегодно, в зависимост от индивидуалния рисков профил. Необходимостта от късна клапна хирургия е сравнително ниска, варираща от 3% до 11%.^{27,588,592} Кръвното изследване за възпалителни маркери (т.е. WBC, C-реактивен протеин, прокалцитонин) трябва да се извърши рано след приключване на антимикробното лечение и да се повтори след това, когато е клинично показано.⁵⁹² Поради повишения риск от рецидив на вирулентните микроорганизми, хемокултурите се насърчават през първата седмица след приключване на лечението.

Ранният период след изписването може да бъде осуетен поради бавно физическо и психическо възстановяване.^{603,604} По време на проследяването трябва да бъдат разглеждани притесненията на пациентите и семействата. Подкрепата на семейството може индиректно да подкрепи пациента по време на възстановяване и да намали психологическото бреме. Сърдечната рехабилитация, включително извършване на физически упражнения и обучение на пациентите, може да бъде полезна и е доказано, че е безопасна и осъществима при стабилни пациенти минимум 2 седмици след операцията за левостранен ИЕ.⁶⁰⁵ Физическите тренировки трябва да започнат възможно най-рано и може да се предприемат след стернотомия с изолирана тренировка на долните крайници. Придържането се подобрява, ако забавянето на тренировката е сведено до минимум, а възстановяването на мускулната маса и намаляването на слабостта трябва да бъдат приоритет.

Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани за риска от рецидив на ИЕ и да бъдат обучени относно превантивните мерки и самонаблюдението. Пациентите трябва да бъдат обучени по-специално, че новопоявилите се фебрилитет, втрисане или други признаци на инфекция изискват незабавна оценка, включително вземане на хемокултури преди емпирична употреба на антибиотици, и че контактът със

Сърдечния клапен център е задължителен в случай на съмнение за рекурентен ИЕ. Добрата орална хигиена, превантивната стоматология и съветите за хигиена на кожата, включително тези относно татуировки и пийрсинг на кожата, са задължителни. Недостатъците в денталното проследяване допринасят за непрекъснатото постепенно увеличаване на честотата на ИЕ, което подчертава необходимостта от повтаряне на принципите за превенция на ИЕ при всяка контролна визита. При пациенти с PWID проследяващите грижи трябва да включват стратегия за лечение на пристрастяването, да включват съответните специалисти по наркомании преди изписване от болницата и евентуално да включват лекарства за разстройства, свързани с употребата на опиати.^{606,607}

Препоръки Таблица 18 – Препоръки за проследяване след изписване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
По време на проследяването се препоръчва обучение на пациента върху риска от рецидив и превантивните мерки, с акцент върху здравето на зъбите и въз основа на индивидуалния рисков профил. ⁶⁰⁸	I	C
Препоръчва се лечение на пристрастяване при пациенти след ИЕ, във връзка с PWID. ^{606,607}	I	C
Сърдечна рехабилитация, включително физически упражнения, трябва да се вземе предвид при клинично стабилни пациенти на базата на индивидуална оценка. ^{605,609}	IIa	C
Психо-социалната подкрепа може да се интегрира в последващите грижи, включително скрининг за тревожност и депресия, както и насочване за подходящо психологично лечение. ^{605,609}	IIb	C

ИЕ, инфекциозен ендокардит; PWID, хора, които си инжектират наркотици.

^aКлас препоръки

^bДоказателствено ниво.

11.3. Дългосрочна прогноза

Съвременните честоти на дългосрочната преживяемост след завършване на лечението с ИЕ се оценяват на ~85–90% и 70–80% след 1 година и съответно след 5 години.^{589,592–594,610,611} Все пак трябва да се вземе предвид влиянието на пристрастието при насочването на пациентите.⁶¹² Основните предиктори за дългосрочна смъртност са възраст, коморбидности, PWID, двуклапна инфекция, рецидиви на ИЕ и СН, особено когато не може да се извърши сърдечна операция.^{588,589,592,593,613} В сравнение с общото население, съответстващо по възраст и пол, пациентите преживели първи епизод на ИЕ имат сигнификантно по-лоша преживяемост, когато страдат от рецидиви или реинфекции.^{589,614} Тази допълнителна смъртност е особено висока през първите две години след изписване от болницата и може да се обясни с късни усложнения като СН, риск от рецидиви и по-висока уязвимост на пациентите.^{589,611} Всъщност повечето рецидиви на ИЕ и късни сърдечни операции настъпват през този период.^{589,592,611}

12. Лечение при специфични ситуации

12.1. Протезен ендокардит

Протезният ендокардит е най-тежката форма на ИЕ и се среща при 1–6% от пациентите с клапни протези,⁶¹⁵ с честота 0,3–1,2% пациент-години.^{5,420,616,617} PVE представлява 20–30% от всички случаи на ИЕ⁶¹⁸ и може да бъде по-чест при биологични, отколкото при механични протези.^{619,620} В едно френско проучване PVE е наблюдаван в 21% от случаите на ИЕ,⁶¹⁸ 26% от случаите в Euro Heart Survey,⁴¹⁹ и 20% от случаите в ICE-PCS.⁶²¹

Обсервационни проучвания в реалния свят демонстрират стабилна честота на ИЕ, но забележително увеличение на PVE между 1998 и 2013 г.⁶⁰ Наскоро беше наблюдавано допълнително увеличение на случаите на PVE (31%) в EURO-ENDO регистъра.⁵ PVE все още се свързва с трудности при поставяне на диагнозата, при определяне на оптимална терапевтична стратегия и с лоша прогноза.

12.1.1. Определение и патофизиология

Обикновено се прави разграничение между ранен PVE и късен PVE на базата на изминалото време след операцията на клапата, поради значителни разлики в микробиологичните профили между тези две групи.⁶²² Въпреки това, времето до началото на ИЕ е прогностично по-малко важно от връзката на ИЕ с перипротезния период или към специфични патогени. Ендокардитът на протезна клапа с начало в перипротезния период включва главно *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* или нозокомиални микроорганизми, като грам-отрицателни патогени или гъбички. Късният PVE по-често имитира модела на NVE, който е представен предимно от стрептококови и стафилококови инфекции.⁶²³ *S. aureus* се наблюдава по-често при пациенти с механични клапи, докато алфа-хемолитични стрептококи, ентерококи и CoNS са по-чести при пациенти с биопротези.⁶²⁴ PVE, дължащ се на *Mycobacterium chimaera*, е необичайна форма на нозокомиална инфекция, която може да бъде резултат от замърсени климатици за затопляне–охлаждане. Такива инфекции се появяват много месеци след съответната операция и следователно могат да бъдат трудни за идентифициране и са свързани с висока смъртност.⁶²⁵

Патогенезата на PVE се различава според вида на замърсяването и вида на протезната клапа (вижте Допълнителни данни онлайн, Раздел S6.1).

12.1.2. Диагностика

Диагностиката е по-трудна при PVE, отколкото при NVE. Клиничното представяне често е нетипично, особено в ранния следоперативен период, в който фебрилитетът и възпалителните синдроми са чести при липса на макроскопски промени на протезата при изобразяване на сърцето. Въпреки това, продължителният фебрилитет трябва да предизвика подозрение за PVE. Както при NVE, диагнозата на PVE се основава главно на резултатите от ехокардиографията и хемокултурите. И двете обаче са свързани с чувствителност само 60% за сигурната диагноза ендокардит.²¹²

Въпреки че ТОЕ е задължително при съмнение за PVE (Фигура 6), неговата диагностична стойност е по-ниска, отколкото при NVE. Идентифицирането на нов перипротезен теч е основен критерий за ИЕ и налага спешна допълнителна образна диагностика за потвърждаване на диагнозата (вж. Раздел 5).^{533,626} Напоследък беше доказано, че нуклеарните методи, особено [18F]FDG-ПЕТ/КТ, подобряват диагностичните точност на критериите на Дюк и повишават чувствителността.^{34,209} Комбинациите от различни образни техники, като сърдечна КТ, нуклеарно изобразяване и ТОЕ, подобряват диагностичната точност и осигуряват подходяща прогностична информация.^{33,627} В избрани случаи на suspect PVE и недиагностични резултати от изброените по-горе изследвания, може да се вземе предвид интракардиална ехокардиография.

12.1.3. Прогноза и лечение

Има съобщения за висок процент на вътре-болнична смъртност от 20–40% при PVE.^{628,629} В сравнение с NVE, PVE се свързва с повишена вътреболнична смъртност и морбидност, както и с намалена дългосрочна преживяемост.^{88,630} Няколко фактора бяха свързани с лоша прогноза при PVE, включително по-напреднала възраст, захарен диабет, болнични инфекции и ранен PVE.³¹² Сред различните причинители, стафилококовата или гъбичната инфекция изглеждат по-агресивни, докато ентерококовите инфекции са свързани с подобна смъртност, но по-висока степен на рецидивирание.⁶²⁸ Хемодинамичната нестабилност,

многоклапното засягане, както и засягането на аорто-митралната фиброза са свързани с по-лоши резултати. Трябва да се отбележи, че най-важният рисков фактор за рецидивирания ИЕ и смъртност е забавянето на операцията, въпреки очевидните показания.⁵

Все още се обсъжда най-добрият терапевтичен вариант при PVE. Въпреки че операцията като цяло се счита за най-добрият вариант, когато PVE причинява тежка протезна дисфункция или CH, в регистъра EURO-ENDO тя е била извършена само при 73% от пациентите с PVE, въпреки отчетливата индикация за хирургично лечение.⁵ В едносерийно проучване на 523 пациенти с PVE, ранната хирургия е била голям независим предиктор за ранна и 1-годишна преживяемост.⁶³¹ И обратно, след ажустиране на разликите в клиничните характеристики и субективната оценка в преживяемостта, ранното клапно протезиране не е било свързано с по-ниска смъртност в сравнение с медикаментозната терапия в голяма международна кохорта.⁴²¹ В тази серия обаче хирургията е била полезна в подгрупата пациенти с най-големи индикации за операция, включително клапна регургитация, вегетация и дехисценция или образуване на паравалвуларен абсцес/фистула.⁴²¹ Следователно се препоръчва хирургична стратегия за PVE във високорисковите подгрупи идентифицирани чрез прогностична оценка, т.е. PVE, усложнена със CH, тежка протезна дисфункция, абсцес или персистиращ фебрилитет. Обратно, пациентите с неусложнен нестафилококов късен PVE могат да бъдат лекувани консервативно.^{632–634} Въпреки това, пациентите, които първоначално се лекуват медикаментозно, налагат внимателно проследяване поради риска от бъдни инциденти и по-високия риск от рецидив или клапна дисфункция.

Хирургията за PVE следва общите принципи, описани при NVE. Въпреки това, условията за повторна операция и по-честата деструкция на перипротезната тъкан увеличават сложността на процедурата. Препоръчва се щателно и радикално отстраняване на инфектирания материал, включително оригиналната протеза, шевове и вложки. Видът заместител на клапата, използван за PVE, следва същите препоръки като за NVE (вижте също Раздел 10.3.1). Ранният PVE след операция за смяна на клапа е отделна единица, свързана с висока смъртност, при която е малко вероятно консервативното лечение с антибиотици да доведе до излекуване и трябва да се извърши повторна операция.^{621,635} Обичайните причинители са *Staphylococci*, *Cutibacteria* или сходни видове.^{622,636}

Препоръки Таблица 19 – Препоръки за проследяване след изписване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Хирургията се препоръчва при ранен PVE (в рамките на 6 месеца след клапна операция) с ново клапно протезиране и пълен дебридман. ^{621,635}	I	C

PVE, протезен ендокардит

^aКлас препоръки

^bДоказателствено ниво.

©ESC 2023

12.2. Ендокардит при възрастните

Характеристиките на пациентите с ИЕ са се променили драматично през последните десетилетия, с нарастващо разпространение и специфични характеристики на ИЕ в по-възрастната популация.^{25, 145, 637, 638} В тази популация се съобщава, че ентерококите и *S. aureus* са най-честите етиологични агенти. Освен това се наблюдава по-голяма наличност на вътре-сърдечни протези (CIED) и клапна протеза/корекция включваща TAVI устройства) и по-голяма честота на епизодите на ИЕ, свързани със здравната система.^{25, 637} И накрая, в тази подгрупа се наблюдава по-нисък риск от емболични епизоди.^{462, 639–641}

Редица проучвания показват, че сърдечната хирургия повлиява положително клиничния изход при пациенти с ИЕ. Независимо от това, напредналата възраст, съпътстващите заболявания и предшестващи несърдечни и сърдечни процедури водят до хирургични колебания от страна на насочващите лекари, хирурзи и самите пациенти.⁶⁴² Нещо повече, тези характеристики повлияват и крайния резултат при тази уязвима кохорта.^{400,433} В резултат на това, по-рядкото извършване на хирургично лечение и повишената смъртност са типични отличителни белези на епизодите на ИЕ при по-възрастните хора в сравнение с по-младата популация.⁶⁴⁰ В наскоро публикуван шведски анализ на ефектите от двата вида лечение при пациенти с ИЕ от 2006 г. до 2017 г. авторите установиха, че хирургията не е използвана достатъчно при възрастни хора и че 1-годишната смъртност е била значително по-висока при пациенти в напреднала възраст, които не са подложени на операция.⁶⁴¹ В суб-анализ на регистъра на ESC EORP EURO-ENDO, показанието за операция е разпознавано по-рядко (51% спрямо 57%), а операцията, която е показана, е извършвана много по-рядко (35% спрямо 68%) при пациенти >80 спрямо тези <80 годишна възраст. Смъртността на хирургично лекуваните пациенти обаче е забележително сходна при пациенти <80 и >80 години след ажустиране на показателите (19,7% спрямо 20,0%). В това голямо проспективно проучване възрастта също не е указана като независим предиктор за смъртността.^{640,643} Тези данни подсказват, че извършването на операция при добре подбрани пациенти в напреднала възраст се използва недостатъчно и може да увеличи шанса им за успех.

При по-стари пациенти с ИЕ функционалният и хранителен статус са важни предиктори на резултатите.⁴⁰⁰ Когато при по-възрастни пациенти се обмисля сърдечна хирургия, функционалният и хранителният статус, както и свързаните с тях рискове трябва да бъдат акуратно проучени чрез цялостна оценка от гериатри. Допълнително, притази подгрупа пациенти трябва да се има предвид възможно най-ранното изписване у дома, за да се улесни функционалното възстановяване на пациента.

12.3. Транскатетърен клапен протезен ендакардит

12.3.1. Ендакардит след транскатетърна имплантация на аортна клапа

Честотата на ИЕ след TAVI варира от 0,3 до 1,9 на 100 пациент-години,^{94,623,644-648} което е подобно на докладваната след хирургично протезиране на аортна клапа в обсервационни проучвания, както и в РКИ.^{94,623,646,647} Едно скорошно проучване обаче съобщава за по-ниска честота на PVE след TAVI в сравнение с хирургично протезиране.⁶⁴⁹ Рискът от ИЕ е по-висок през първата година след процедурата и особено в рамките на първите 3 месеца.^{644,645,648,650-652} През последните години се наблюдава слабо намаление на честотата на ИЕ след TAVI, особено в ранния период след процедурата, вероятно свързано с множество технически подобрения, по-рационални процедури и намаляване на пери-процедурните усложнения.^{650,652} Подобен процент на ИЕ се съобщава независимо от вида на транскатетърната клапа,⁶⁵³ и са идентифицирани предразполагащи фактори, включително по-млада възраст, мъжки пол, бъбречна дисфункция и значителна остатъчна аортна регургитация.^{94,644-646,648,651,652}

12.3.1.1. Диагноза

Диагнозата на ИЕ след TAVI е трудна. Рамката на стента на транскатетърните клапи, с много по-голямо количество метал около платната на клапите в сравнение с хирургическите протези, и характеристиките на пациентите с TAVI (често възрастни с множество съпътстващи заболявания) могат да увеличат диагностичните предизвикателства в тази популация. Клиничното представяне е често нетипично, с липса на температура при 13-20% от пациентите.^{623,645,650} *Enterococci* и *S. aureus* са двата най-чести микроорганизма, въвлечени в ИЕ след TAVI, следвани от стрептококи и *CoNS*.^{644-646,650}

Трябва да се имат предвид някои важни аспекти по отношение

на TOE при пациенти със съмнение за ИЕ след TAVI: (i) не се откриват вегетации в 38–60% от случаите,^{623,645,650,651} (ii) вегетациите са разположени в рамката на стента на транскатетърната клапа (а не върху платната на клапата) в 12% от случаите и тази честота се увеличава до 19% в присъствието на някои саморазширяващи се клапни системи с по-дълга стенова рамка, заемащи възходящата аорта,⁶⁵³ и (iii) вегетациите са разположени извън транскатетърна клапа в около една трета от случаите, главно на нивото на митралната клапа.^{645,650,651} Нуклеарните изображения или КТ са полезни за диагностициране на ИЕ след TAVI.^{654,655} Добавянето на [18F]FDG-ПЕТ/КТ и/или КТА към диагностичната обработка на ИЕ при TAVI са променили окончателната клинична диагноза при 33% от пациентите.⁶⁵⁵ Интракардиалната ехокардиография може също да бъде полезна за откриване на вегетации при пациенти със съмнение за ИЕ след TAVI и отрицателна TOE.¹⁶⁵

12.3.1.2. Прогноза и лечение

Прогнозата и лечението на PVE след TAVI се усложнява от факта, че пациентите са по-възрастни и имат повече съпътстващи заболявания, отколкото пациентите след хирургична PVE. Около две трети от пациентите с ИЕ след TAVI проявяват поне едно усложнение, като остро бъбречно увреждане и СН са най-честите нежелани събития.^{645,646,656} Болничната и 30-дневната смъртност са много високи, вариращи от 16% до 36%,^{623,644-647,657} и нарастват до 41–59% при 1-годишно проследяване.^{644,645,652,657} По-високият рисков профил на пациента, *S. aureus* и появата на усложнения на ИЕ са идентифицирани като рискови фактори за повишена смъртност.^{645,652,657}

Антимикробната терапия за ИЕ след TAVI е подобна на тази при PVE (вж. Раздел 7). Подобно на хирургичната PVE, сърдечната хирургия се счита за най-добър вариант при наличие на усложнения на ИЕ, особено тежка недостатъчност на протезата или СН, но се извършва рядко. Хирургия се извършва в ~20% от случаите (вариращи от 3,8% до 31,3%),^{645,652,656} много по-нисък процент в сравнение с NVE и хирургично PVE. Характеристиките на популацията с TAVI, често с напреднала възраст и висок или забранителен хирургичен риск, заедно с потенциалните трудности свързани с отстраняването на някои транскатетърни клапни системи (особено тези с голямо количество стенова рамка, често прилепнали към възходящата аорта след няколко месеца след процедурата TAVI), може би има значение за ниския процент хирургични интервенции.

Към днешна дата всички проучвания, с изключение на едно, не успяха да демонстрират потенциалната полза от операцията при пациенти с ИЕ след TAVI,^{442,645,652,656,658} но сравнително малкият размер на извадката от проучванията и множеството потенциални обкръжаващи фактори в сравнение с тези пациенти, които не получават хирургично лечение, изключват категорични заключения. Единственото проучване, показващо благоприятен ефект от хирургичната интервенция, се фокусира върху тези пациенти, които са имали локално разширение на инфекцията (т.е. абсцес или фистула).⁴⁴²

Решението да се пристъпи към операция при пациенти с ИЕ след TAVI трябва да бъде индивидуално, като се съпоставят хирургичните рискове и прогнозата при единствено медицинско лечение. В случаите с локално разпространение на инфекцията може да се препоръча операция при липса на забранителен хирургичен риск. В случаи с излекуван ИЕ и дисфункция на клапна протеза, може да се извърши повторна транскатетърна терапия (процедура „клапа в клапа“) при избрани пациенти.⁶⁵⁹ Такива интервенции трябва да се извършат най-малко 1–3 месеца след излекувания епизод на ендакардит и след отрицателен резултат при проследяваща TOE.

12.3.2. Ендакардит след транскатетърна имплантация на пулмонална клапа

Честотата на ИЕ след транскатетърна имплантация на белодробна клапа (TPVI) варира от 1,6 до 4,0 на 100 пациент-години,^{93,660-667} което е изглежда по-високо от докладваното след хирургични интервенции на белодробна клапа (обсервационни проучвания, няма рандомизирани данни).^{662,663,667,668} Въпреки че някои проучвания предполагат по-висок риск, свързан с използването на говежди югуларни вени,^{662,667,669} в голямо

многоцентрово проучване, включващо различни транскатетърни клапни системи, не са наблюдавани разлики между типове клапи.⁶⁶⁵ Най-често установяваните фактори, свързани с повишен риск от ИЕ след TPVI са били по-млада възраст, предишна анамнеза за ИЕ и по-висок трансвалвуларен остатъчен градиент.^{93,663,665}

12.3.2.1. Диагноза

Диагнозата ИЕ при реципиенти на TPVI може да бъде трудна, а използването на интракардиална ехокардиография и [18F]FDG-ПЕТ/КТ е доказано, че е полезно в случаи с клинично съмнителна и отрицателна ТТЕ/ТОЕ.^{34,93,210,660,665,670} *S. aureus* и стрептококи от оралната група са най-честите микроорганизми, причиняващи ИЕ след TPVI.^{660,664-666}

12.3.2.2. Прогноза и лечение

Нова умерена или тежка клапна протезна стеноза се появява много по-често (една трета до половината от пациентите) при PVE след TPVI, отколкото при аортна PVE, а честотата на хирургичното клапно заместващо лечение варира от 26% до 56%.^{93,660,661,664,665} Съобщава се и за възможността за транскатетърна терапия (интервенция клапа в клапа) за лечение на тежка дисфункция на протезата в случаи с излекуван ендокардит или като спешно лечение (балонна дилатация) при тежки случаи на клапна стеноза.^{660,665} Интервенцията клапа в клапа трябва да се отложи най-малко 1–3 месеца след антибиотичното лечение на ендокардита. Честотата на смъртността, свързана с епизод на ИЕ, варира от 0% до 11%.^{93,660,661,664,665} Тази степен е много по-ниска в сравнение с пациентите с TAVI, което е вероятно свързано с по-младите и по-малко коморбидни характеристики на популацията лекувана с TPVI.

12.4. Инфекциозен ендокардит, засягащ сърдечни имплантируеми електронни устройства

Свързаната със сърдечно устройство инфекция е едно от най-сериозните усложнения на терапията със CIED, която корелира със значителна смъртност и заболяемост.⁶⁷¹

12.4.1. Дефиниции на инфекциите на сърдечното устройство

Скорошен консенсусен документ на EHRA публикува критериите за инфекция на CIED.¹³⁰ Локализираните инфекции могат да бъдат повърхностни инцизионни инфекции (остра инфекция без засягане на джоба или хардуера) или изолирани джобни инфекции (ограничени до хардуера в джоба), както и остри или хронични. Системни CIED инфекции могат да се появят със или без инфекция на джоба и с или без видими вегетации на трикуспидалната или белодробната клапа или пейсещите електроди. ИЕ, свързан със сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства, се определя като доказателство за CIED инфекция с клинични признаци на джобна инфекция и/или образни находки (електродни вегетации, положителен FDG-PET върху генератора/електродите и т.н.), които отговарят на критериите за клапен ИЕ (вж. Раздел 5).

12.4.2. Патофизиология и микробиология

Свързаният със сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства ИЕ възниква по два механизма. Локалната инфекция обикновено е резултат от бактериална флора от кожата на пациента, която се вкарва в джоба по време на разреза, въпреки хирургичната подготовка.⁶⁷² Посяването чрез бактериемия от далечен фокус е по-рядко.⁶⁷³⁻⁶⁷⁶

Докато CoNS са най-честата причина за хронична инфекция на джоба, най-често идентифицираните агенти, идентифицирани с бактериемия при CIED инфекция, са *S. aureus* и CoNS.⁶⁷⁷⁻⁶⁷⁸ Други причинители са *Enterococcus spp.*, β -хемолитични стрептококи, орална стрептококова група, *Cutibacterium acnes*, и *Corynebacterium spp.*^{674,678,679} По-рядко, системната инфекция се причинява от грам-отрицателни (главно *P. aeruginosa* или *Serratia marcescens*)⁶⁸⁰ или полимикробни агенти, докато системните гъбични инфекции (*Candida spp.* и *Aspergillus spp.*)⁶⁸¹ са изключение.

12.4.3. Рискови фактори

Рисковите фактори могат да бъдат разделени на фактори,

свързани с пациента, процедурата и устройството.¹¹⁸ Проучването PADIT (Предишна процедура в същия джоб; Възраст; Потисната бъбречна функция; Имунокомпрометация; Тип процедура) рандомизира 19 603 пациенти, подложени на имплантиране на CIED към конвенционално лечение (предпроцедурна инфузия на цефазолин) спрямо различни режими на поетапно лечение.⁶⁸² Първичният резултат е 1-годишна хоспитализация за инфекция на устройството, която не се е различавала значимо между групите. Рисковият инфекциозен скор е извлечен от проучването (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S11)⁶⁸³ и има външно валидиране.⁶⁸⁴ Наличен е уеб-базиран калкулатор (<https://padit-calculator.ca>).⁶⁸³

12.4.4. Профилактика

Антибиотичната профилактика за превенция на свързан с CIED ИЕ преди интервенции, като стоматологични, респираторни, стомашно-чревни или пикочно-полови процедури, не е оправдана, тъй като рискът е много нисък.

Превенцията на CIED инфекцията по време на имплантацията зависи от внимателно планиране, пред-оперативна антибиотична профилактика, корекция на модифицируемите рискови фактори, хигиенна хирургична среда и техника, спомагателни мерки в случай на повишен риск (напр. използване на антибактериална обвивка) и правилни следоперативни грижи.

Коригирането на модифицируемите рискови фактори включва общи мерки като отлагане на процедурата в случаите на фебрилитет или признаци на инфекция и избягване на временна кардиостимулация. Стандартът за лечение е рутинното приложение на профилактични системни антибиотици в рамките на 1 час преди инцизията.¹¹⁸ В РКИ е използван флуоксацилин (1–2 g i.v.),¹¹⁷ първо поколение цефалоспорин, като цефазолин (1–2 g i.v.).¹¹⁶ Ванкомицинът (1–2 g за над 60–90 min) може да се използва в случай на алергия към цефалоспорици с други алтернативи, включително тейкопланин и клиндамицин.¹¹⁷ Покриването на MRSA трябва да се ръководи от разпространението им в имплантиращото здравно заведение.

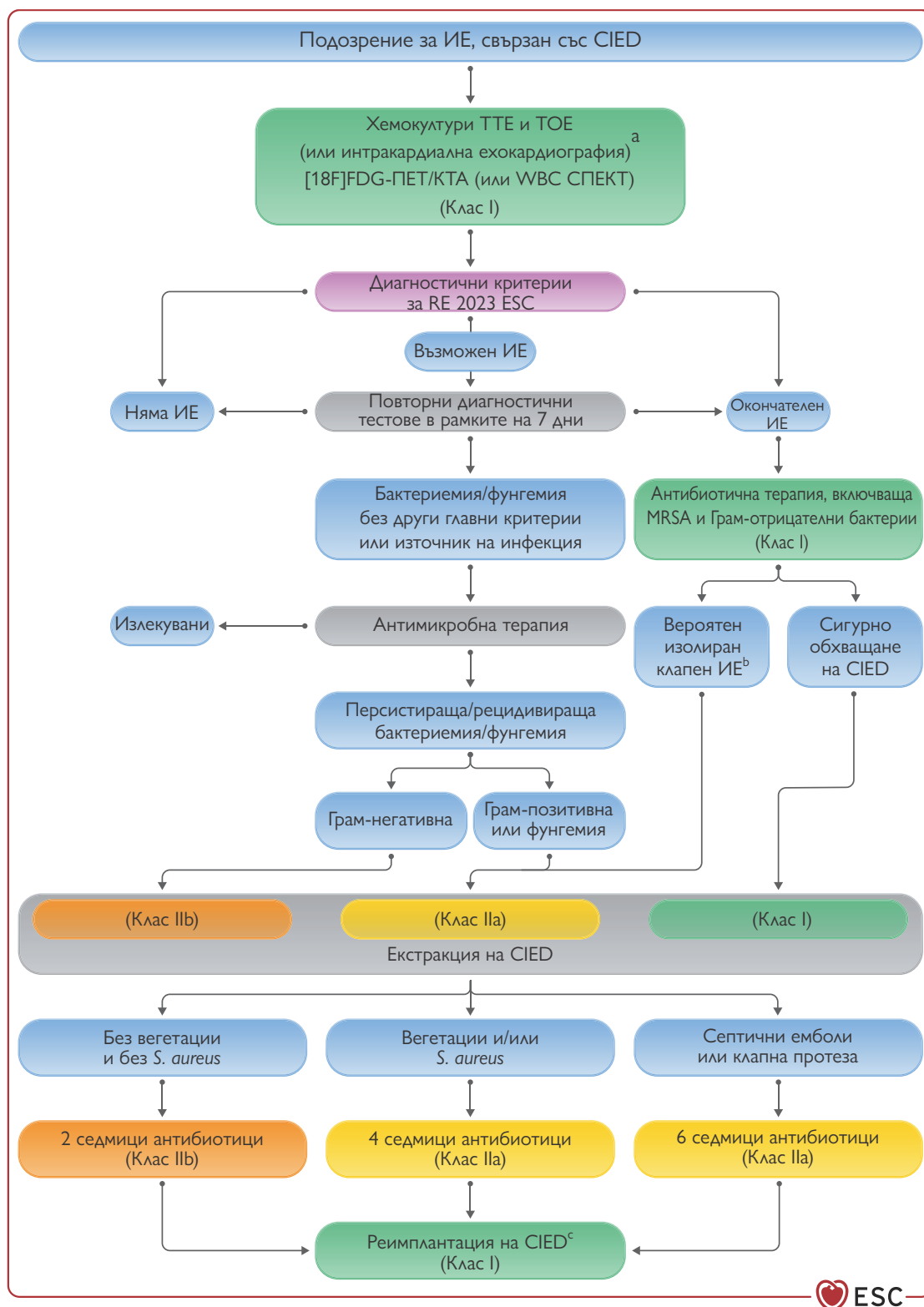
Хематомът е основен фактор за риска от инфекция и трябва да се вземат всички възможни мерки, за избягване на това усложнение.^{685,686} Друг основен рисков фактор е ревизия с повторно отваряне на джоба (напр. за електродно репозициониране). Техническите аспекти бяха наскоро разгледани подробно в консенсусен документ на EHRA върху имплантацията на CIED.⁶⁸⁷

Обикновено не се препоръчва промивка на джоба с антибиотици, нито прилагане на антибиотично лечение след операцията, както е показано в проучване PADIT.⁶⁸² Антибиотичната мрежеста обвивка, която освобождава локално миноциклин и рифампин за минимум 7 дни и се абсорбира напълно за ~9 седмици, може обаче да е от полза за намаляване на риска от инфекция при избрани пациенти. Световното рандомизирано проучване за превенция на инфекциите с антибиотична обвивка (WRAP-IT) показва, че мрежестата обвивка значително намалява честотата на инфекциите с CIED при пациенти с повишен риск (т.е. подложени на ревизия на джоба, подмяна на генератора, надграждане на системата или имплантиране на сърдечна ре-синхронизираща терапия [CRT]-имплантируем кардиовертер дефибрилатор [ICD]).⁶⁸⁸ Броят пациенти, необходим за лечение, обаче е бил висок – 200, но е ~50 при пациенти, подложени на повторни операции за CRT (замяна/надстройка/ревизия) в скорошно обсервационно проучване.⁶⁸⁹

12.4.5. Диагноза

Клиничното представяне на ИЕ, свързан със CIED, е подобно на клапния ИЕ, като пациентите често се представят с фебрилитет, втрисане и емболични инциденти. Признаци на джобна инфекция (подуване, болезненост, еритема, гноен секрет и т.н.) могат да присъстват или да не са налице.

Вероятността положителната хемокултура при пациент със CIED да се дължи на инфекция на устройството зависи от вида на организма и продължителността на бактериемията. Подозрението за свързан със CIED ИЕ трябва да бъде особено



Фигура 13 Лечение на инфекциозен ендокардит при сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства. [18F]FDG-ПЕТ/КТ, 18F-флуорозедоксиглюкоза позитрон

емисионна томография/компютърна томография; CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; ESC, Европейско дружество по кардиология; ИЕ, инфекциозен ендокардит; MRSA, резистентен на метицилин *S. aureus*; TOE, трансезофагеална ехокардиография; TTE, трансторакална ехокардиография; WBC СПЕКТ/КТ, бели кръвни клетки с единичен фотон емисионна томография/компютърна томография.

^aАко няма признаци на джобна инфекция и при отрицателен TOE.

^bВземайки предвид идентифицирания патоген, процедурния риск и изискването за клапна операция.

^cНа отдалечено място и отложено възможно най-дълго (докато признаците и симптомите на инфекцията отзвучат и хемокултурите са отрицателни за >72 часа при липса на вегетации и/или "фибринозни остатъци след екстракцията на електрода", или в противен случай след >2 седмици отрицателни хемокултури).

голямо в случай на бактериемия със *S. aureus*.⁶⁷⁵ Инфекцията при CIED е по-малко вероятна при грам-отрицателна бактериемия, като при такива случаи джобът обикновено показва признаци на инфекция.^{680,690,691}

Трансторакалната ехокардиография, както и TOE се препоръчват в случай на suspectен ИЕ, свързан със CIED.⁶⁹²⁻⁶⁹⁴ Може да се използва и интракардиална ехокардиография за визуализиране на вегетации,⁶⁹⁵ която може да е от полза при пациенти, при които не е възможна TOE. Въпреки това, липсата на вегетации не изключва ИЕ, тъй като те могат да присъстват върху екстракардиалните сегменти на водача, които не могат да бъдат визуализирани. Препоръчва се повторяне на TTE и/или TOE в рамките на 5–7 дни в случай на първоначално отрицателен резултат от изследването, ако клиничното подозрение за свързан с CIED ИЕ остава високо. Важно е да се отбележи, че могат да се наблюдават фибринозни маси върху електродите при безсимптомни пациенти със CIED, които не предсказват развитие на ИЕ, свързан с CIED при дългосрочно проследяване.⁶⁹⁶ Диагностиката на CIED-свързан ендокардит чрез [18]FDG-ПЕТ/КТ има добра чувствителност и специфичност¹²⁹ и е особено полезна за установяване на възможен CIED-свързан ИЕ без признаци на джобна инфекция.²³⁸ Резултатите трябва обаче да се тълкуват с повишено внимание, ако CIED е имплантиран наскоро (<6 седмици).¹³⁰

СПЕКТ/КТ с маркирани левкоцити също се използва за диагностициране на инфекция на CIED, но е с ограничена наличност.^{216,697} Трябва да се направи рентген на гръдния кош или КТ при всички пациенти, за да се оцени наличието на белодробни усложнения.

12.4.6. Антимикробна терапия

Лечението на инфекцията с CIED включва ранно^{698,699} и пълно отстраняване на всички части на системата, комбинирано с първоначална емпирична антибиотична терапия, насочена към MRSA и Грам-отрицателни бактерии, докато се чака идентифициране на патогена.^{130,700,701} Антибиотичното лечение следва препоръките, посочени в Раздел 7. В случаи с изключение, при които пълното отстраняване на устройството не е възможно, i.v. може да се приложат антибиотици за 4–6 седмици, последвани от внимателно проследяване след спиране на антибиотичната терапия или, алтернативно, да се започне индивидуализирана дългосрочна супресивна перорална терапия.

12.4.7. Отстраняване на устройството

Когато се изисква CIED и екстракция на електроди, такива процедури трябва да се извършват в центрове със съответния опит. Пълното отстраняване на CIED се препоръчва за всички пациенти с потвърдена инфекция на електрода/ите, тъй като консервативното лечение е свързано с повишена смъртност.^{678,699} При пациенти с левостранни клапни протези и инфекция с CIED, пълното отстраняване на CIED, комбинирано с продължителна (4–)6 седмична антибиотична терапия може да предотврати Левостранната клапна инфекция.^{130,702} Трябва да се има предвид и пълна екстракция на CIED в случай на клапен ИЕ без сигурно засягане на електрода, като се вземат предвид идентифицираните патогени (инфекции със *Staphylococcus spp.* може би са по-склонни да се поселват върху CIED),^{673,675,676} процедурният риск и показанието за клапна операция.

Пълна екстракция на устройството трябва да се има предвид дори при липса на вегетации в условията на персистираща или рецидивизираща Грам-положителна бактериемия или фунгемия след курс на подходяща антибиотична терапия, ако няма друг идентифициран източник (вижте **Фигура 13**).⁶⁸¹ Във всички случаи на екстракция на жици, процедурният риск трябва да бъде внимателно оценен, като се взема предвид давността на електродите, зависимостта от пейсмейкъра, уязвимостта на пациента и други коморбидности в рамките на процеса на колективно вземане на решения.⁷⁰³

Екстракцията на електродите трябва да се извърши без забавяне (т.е. в рамките на първите дни от приема), тъй като е доказано, че е свързана с по-добра прогноза.^{698,699,704} По-скоро перкутанната, а не хирургичната екстракция е предпочитаната процедура, но изисква специализиран инструментариум и трябва да се извърши в центрове с експертиза в тази техника и с хирургична готовност на място, поради риска от животозастрашаваща тампонада и венозна лацерация.

Големите вегетации могат да бъдат аспирирани перкутанно преди екстракция на електродите, за да се намали рискът от емболизация.⁷⁰⁵ Хирургическата екстракция на Устройството, което е екстрахирано, трябва да се вземе предвид в случай на големи вегетации (т.е. >20 mm)⁶⁷⁹ и ако аспирацията не е възможна или е неуспешна. Хирургичното отстраняване също е предпочитана техника, ако има показание за клапна операция. Устройството, което е екстрахирано, особено оловният връх, трябва да бъдат микробиологично култивирани.⁷⁰⁶ Доказано е, че обработката с ултразвук увеличава диагностичния успех.^{707,708}

12.4.8. Реимплантиране на устройството

Показанието за повторна имплантация трябва винаги да се оценява внимателно и никоя част от отстранената CIED система не трябва да се имплантира повторно. Няма достатъчно данни по отношение на времето за реимплантация.⁷⁰⁹ Реимплантацията трябва да се извърши на място, отдалечено от това на предишния генератор, и да се отложи, докато признаците и симптомите на локална и системна инфекция отзвучат, а хемокултурите са отрицателни най-малко 72 часа след екстракцията при отсъствие на вегетации или "сенки" (фиброзни остатъци след екстракция на електрода, които са свързани със смърт и ре-инфекция),⁷¹⁰ или след 2 седмици отрицателни хемокултури при наблюдавани вегетации.^{701,711}

При пациенти с висок риск от внезапна сърдечна смърт преносимият дефибрилатор е опция като мост към реимплантацията. При пациенти, зависими от пейсмейкър, проводникът с активна фиксация може да бъде въведен през вътрешната югуларна вена и свързан с външен пейсмейкър за 4–6 седмици, като по този начин се запазва контра-латералната страна за окончателна реимплантация на устройство.⁷¹² Като алтернатива на забавената реимплантация при пациенти, зависими от пейсмейкър, епикарден пейсмейкър може да бъде имплантиран преди екстракцията на водача, въпреки че тази стратегия е свързана с по-висок риск от повторна интервенция на устройството.⁷¹³ Алтернативни устройства като безжични пейсмейкъри⁷¹⁴ или субкутанни ICD⁷¹⁵ могат да бъдат имплантирани при избрани пациенти, ако рискът от нова инфекция се счита за висок.

Препоръки Таблица 20 – Препоръки за инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За имплантиране на CIED се препоръчва антибиотична профилактика, покриваща <i>S. aureus</i> . ¹¹⁸	I	A
TTE и TOE се препоръчват в случай на съмнение за ИЕ, свързан със CIED, за идентифициране на вегетации. ⁶⁹²⁻⁶⁹⁴	I	B
Пълна незабавна екстракция на системата се препоръчва при пациенти с доказан свързан със CIED ИЕ, под първоначална емпирична антибиотична терапия. ^{698,699}	I	B
Препоръчва се вземане на най-малко три комплекта хемокултури преди незабавното започване на емпирична антибиотична терапия за инфекция на CIED, ⁷¹⁰ включваща метицилин-резистентни стафилококи и грам-отрицателни бактерии.	I	C
Ако има показания за реимплантация на CIED след екстракция поради свързан със CIED ИЕ, препоръките са той да се направи на място, отдалечено от предишния генератор, възможно най-късно, след като признаците и симптомите на инфекцията отшумят, а хемокултурите са отрицателни най-малко 72 часа при липса на вегетации и негативни най-малко 2 седмици, ако е имало визуализирани вегетации. ^{701,711}	I	C

Продължава

Пълна CIED екстракция трябва да се вземе предвид в случай на клапен ИЕ, дори без определено засягане на електродите, като се взема предвид идентифицираният патоген и изискването за клапна операция.	Ila	C
В случаи на възможен свързан с CIED ИЕ с окултна Грам-положителна бактериемия или фунгемия, трябва да се обмисли пълно отстраняване на системата, в случай че бактериемията/фунгемията персистира след курса антимикробна терапия. ⁶⁷³⁻⁶⁷⁶	Ila	C
Трябва да се вземе предвид удължаване на антибиотичното лечение на свързания с CIED ендокардит в продължение на (4–6) седмици след екстракцията на устройството при наличие на септична емболия или протезни клапи. ⁷⁰²	Ila	C
Използването на антибиотична обвивка може да се има предвид при избрани високорискови пациенти, подложени на реимплантация на CIED с цел намаляване на риска от инфекция. ^{688,689}	IIb	B
В случаи на вероятно свързан със CIED ИЕ с окултна Грам-отрицателна бактериемия, може да се вземе предвид пълно отстраняване на системата в случай на персистираща/рецидивираща бактериемия след курс на антимикробна терапия. ^{680,690,691}	IIb	C
В не- <i>S. aureus</i> ендокардит, свързан със CIED, без засягане на клапа или вегетации на електродите и ако последващите хемокултури са отрицателни без септични емболи, може да се вземе предвид 2-седмично антибиотично лечение след екстракция на устройството.	IIb	C
Не се препоръчва премахване на CIED след една положителна хемокултура, без други клинични доказателства за инфекция. ⁶⁷⁵	III	C

CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; ИЕ, инфекциозен ендокардит; ТОЕ, трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ, трансторакална ехокардиография

^aКлас препоръки

^bДоказателствено ниво.

12.5. Инфекциозен ендокардит при пациенти, приети в интензивни отделения

Инфекциозният ендокардит се свързва често с тежки животозастрашаващи сърдечни и/или системни усложнения и броят на пациентите, които се нуждаят от приемане в интензивно отделение (ИО), постоянно нараства през последните години, както беше бе показано в голямо ретроспективно проучване.⁷¹⁶ Необходимостта от приемане в ИО, разширено наблюдение, вазоактивно лечение и органна поддръжка е най-често предизвикана от появата на септичен шок, остра СН и кардиогенен шок, водещ до полиорганна недостатъчност. Нещо повече, през последните години се съобщава за увеличаване на нозокомиалния ИЕ, обикновено със стафилококов произход, предимно при по-възрастни пациенти с повишен брой коморбидности, с по-голяма вероятност за развитие на критично заболяване.^{29,717-719} Всеки пациент с ИЕ, който се нуждае от прием в ИО, трябва да бъде обсъден спешно в ендокардитния тим.

В най-голямата многоцентрова ретроспективна серия, фокусирана върху критично болни пациенти с ИЕ с органна недостатъчност, налагащи приемане в ИО във Франция за период от 18 години, общата вътреболнична смъртност е била 32%.⁷¹⁶ Множественият анализ показва, че възраст, опростен остър физиологичен скор (Simplified Acute Physiology Score, SAPS) II, органна недостатъчност, инсулт и *Staphylococcus* spp. са свързани с повишен риск от смърт. За разлика от това, сърдечна хирургия, CIED, мъжки пол и *Streptococcus* spp. като причинен микроорганизъм за ИЕ, са били свързани с по-добра преживяемост.⁷¹⁶ В друго проучване, което съобщава за още по-висока смъртност (42%), са идентифицирани четири независими

прогностични фактора: висок SAPS II (>35 точки) и оценка на последователната органна недостатъчност (>8 точки), MRSA инфекция и ИЕ на нативна клапа.⁷¹⁸

Десностраният ИЕ, който е свързан по-често с PWID, представлява <10% от случаите на ИЕ, но е свързан с висока смъртност при пациенти, нуждаещи се от прием в ИО.⁷¹⁷

12.5.1. Каузални микроорганизми

По-голямата част от ретроспективните серии в ИО сочат към *Staphylococcus* spp. като основен причинител на епизоди на ИЕ. Наистина, *S. aureus* се очертава като най-опасния етиологичен агент с най-висок процент на усложнения и смъртност, отговорен в до цели 56% от случаите на ИЕ в едно обсервационно проучване.⁷¹⁹ *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., Грам-отрицателни бацили и *Candida* spp. се съобщават по-рядко.^{718,719}

Идентификацията на инфектиращия микроорганизъм остава основа на ефективната терапия при усложнени случаи на ИЕ. Следователно при пациенти с отрицателни хемокултури трябва да се има предвид серологично или молекулярно тестване чрез PCR (вижте Точка 5.3).

12.5.2. Диагноза

Разнообразното естество, епидемиологичен профил и фенотип на представяне на ИЕ в ИО може да попречи на ранната диагностика. По-специално, епизоди на пирексия предполагащи алтернативен инфекциозен източник и неврологични прояви, като обърканост, делириум или фокални симптоми, могат първоначално да отдалечат клинициста от диагнозата ИЕ.

Диагнозата на ИЕ в ИО следва същите модифицирани критерии, както при пациентите, които не са в ИО (вж. Раздел 5). Трансезофагеалната ехокардиография има важна роля като инструмент за диагностика на ИЕ и неговите усложнения в интензивното отделение.⁷²⁰

12.5.3. Терапевтично поведение

Антимикробната терапия и индикациите за операция при пациенти с ИЕ са описани в Раздели 7 и съответно 10. Хирургичната терапия е свързана с подобрен ранен и късен резултат в общата популация, както и при пациенти, приети в ИО. Въпреки че хирургията е лечение на избор при около половината от пациентите, хирургичната терапия при пациенти в ИО се характеризира с по-сложни процедури с повишена периперативна смъртност, както и трудни следоперативни грижи, поради по-високите изисквания за циркулаторна и белодробна подкрепа. Пет независими предиктора за следоперативна нужда от усъвършенствана циркулаторна подкрепа бяха открити в едно проучване на пациенти с ИЕ: мъжки пол, увеличена продължителност на операцията, бъбречна дисфункция (предоперативно оценена гломерулна филтрация <60 mL/min/m²), СН преди операцията и по-нисък предоперативен брой на тромбоцитите.⁷²¹

Понякога се налага екстракорпорална мембранна оксигенация при пациенти след операция, но тя е свързана с лоши резултати.⁷²²

Вземането на решения в ИО при пациенти с ИЕ винаги трябва да бъде резултат от консенсус в ендокардитния тим за определяне на най-добрата стратегия за управление. Предоперативна хемодинамична оптимизация и протоколи за целенасочена терапия, включително вазоактивни лекарства и механична циркулаторна подкрепа, могат да бъдат взети предвид при тези комплексни високорискови пациенти.⁷²¹

12.6. Десностраниен инфекциозен ендокардит

Десностраният ИЕ представлява ~5–10% от пациентите с ИЕ,⁷²³ но честотата му може да нараства, тъй като рисковите фактори за него се увеличават в някои страни.^{133,724} Рисковите фактори за десностраниен ИЕ включват пациенти с ВСЗ, постоянни катетри и CIED, както и имунокомпрометирани пациенти и PWID пациенти. От тях PWID е все по-често срещан рисков фактор,¹³³

докато пациентите с постоянни съдови катетри имат най-лоша прогноза.⁷²⁵ ИЕ на транскатетърни пулмонални клапи е разглеждан в Раздел 12.2, докато свързаният с CIED десен ИЕ е разглеждан в Раздел 12.3. Най-честият микроорганизъм, причиняващ десностраниен ИЕ, е *S. aureus*, отговорен за по-голямата част от

пациентите.^{723,726} Трикуспидалната клапа е много по-често инфектирана от белодробната клапа при пациенти с десен ИЕ.^{723,727} Десностранният ИЕ може да включва и нефункционални ембрионални остатъци от дясното предсърдие (напр. Евстасиева клапа).^{723,727} Десностранният ИЕ се прогресира рядко, включвайки левостранните сърдечни структури, докато разпространението от леви към десностранни структури не е изключение.⁷²⁸

12.6.1. Диагноза и усложнения

Пациентите с десностранен ИЕ се проявяват с фебрилитет, бактериемия и белодробни оплаквания (т.е. кашлица, гръдна болка или кръвохрак). Може да се появи и десностранна сърдечна недостатъчност, поради трикуспидална или белодробна регургитация или белодробна хипертония, предизвикана от множество белодробни септични емболии.¹³³

Диагнозата се потвърждава най-често от ехокардиографската находка за вегетации на трикуспидалната или по-рядко на белодробната клапа. Адекватна оценка на трикуспидалната клапа може да се извърши с ТТЕ, поради предното разположение на клапата и често наблюдаваните големи вегетации при десностранен ИЕ. Трансезофагеална ехокардиография обаче се налага често, особено за оценка на белодробната клапа или при пациенти с постоянни венозни катетри или интракардиални устройства.⁷²⁹ Интракардиалната ехокардиография също може да бъде полезна при избрани пациенти. Вегетациите върху белодробната клапа може да са трудни за идентификация дори и с ТОЕ, особено при пациенти с клапна протеза в белодробна позиция. Образното изследване с [18]FDG-PET може да бъде много полезно при такива пациенти.^{34,730} Образуване на перивалвуларен абсцес и инвазия в околните структури се наблюдава рядко при десностранен ИЕ, освен когато е вторична последица от левостранен ИЕ.⁷²⁸ КТ е полезна за идентификация на придружаващи белодробни заболявания, включително инфаркти и образуване на абсцеси.

12.6.2. Ендокардит при хора, които си инжектират наркотици

Инфекциозният ендокардит при PWID е нарастващ глобален феномен.^{10,132,133,141} Повтарящите се i.v. инжекции водят до замърсени частици, които достигат до трикуспидалната клапа и десните кухини, а могат да доведат и до инфекция на левите сърдечни структури, което е свързано с по-лоша прогноза.⁶¹⁴ Пациентите с PWID имат по-висока честота на имунодефицитния вирус (HIV) и хепатит, отколкото другите пациенти с десностранен ИЕ.⁷³¹ По-голямата част от десностранните ИЕ при PWID могат да бъдат лекувани успешно с антибиотична терапия. Смъртността при PWID е сравнително ниска, дори когато се налага операция, вероятно поради младата възраст на пациента.⁷²³ Въпреки това, PWID имат значително повишен процент на рецидивирание на ИЕ, особено през първите 6 месеца след операцията.^{133,614,723,732}

12.6.3. Прогноза и лечение

Десностранният ИЕ обикновено е по-доброкачествена клинична единица от левостранният ИЕ и може да бъде лекуван медикаментозно при ~90% от пациентите, като хирургията остава за тези, при които медикаментозната терапия е неуспешна.⁷³³ Пациентите със свързан с CIED десен ИЕ имат по-лоша прогноза в сравнение с не-свързания с CIED десен ИЕ (вж. Раздел 12.4).^{723,725} Десностранният ИЕ при имунокомпрометирани пациенти, особено гъбични инфекции, е свързана с много лоша прогноза.

12.6.3.1. Антимикробна терапия

S. aureus и CoNS са причинители на десностранния ИЕ в голяма част от случаите, като *S. aureus* преобладава при PWID, а CoNS се среща по-често при пациенти с имплантирани устройства.^{723,726} Честотата на MRSA може да нарасне с времето, особено при PWID.¹³³ Десностранният ИЕ, дължащ се на *Streptococcus spp.*, е необичаен, но може да се наблюдава при алкохолици и диабетици. *P. aeruginosa* и други грам-отрицателни микроорганизми са редки причини за десен ИЕ, докато *Candida*

albicans се наблюдава най-вече при имунокомпрометирани пациенти.

Емпиричната антимикробна терапия зависи от подозирания микроорганизъм, вида на лекарството и разтворителя, използвани при PWID, и местоположението на инфекцията,⁷³⁴ но *S. aureus* трябва първоначално да бъде покрит при всички случаи. Първоначалното лечение се състои от пеницилиназа-резистентен пеницилин, ванкомицин или даптомицин в комбинация с гентамицин, в зависимост от местното разпространение на MRSA.⁷³⁵ Ако пациентът е пристрастен към пентазоцин, може да се наложи и анти-псевдомонас агент, тъй като употребата на „развлекателни“ наркотици може да доведе и до инфекции с грам-отрицателни бактерии.⁷³⁵ Много големи вегетации и анамнеза за употреба на разтворен в лимонов сок кафяв хероин, подсказват инфектиране с *Candida spp.* (не *C. albicans*) и следователно трябва да се добави антимикотично лечение.⁷³⁶ Противогъбичните средства може да са необходими при определени PWID, особено при имунокомпрометирани.⁷³⁷

След изолиране на причинителите, терапията трябва да се коригира. РКИ показва, че 2-седмичен курс на лечение може да е достатъчен и че аминокликозидите може да са ненужни.^{738,717} Двуседмично лечение с оксацилин (или клоксацилин) без гентамицин е ефективно, когато:

- Причинителят е MSSA;
- Има добър клиничен и микробиологичен отговор на лечението (>96 h);⁷³⁹
- Размерът на вегетациите е ≤20 mm; и
- Липсват метастатични места на инфекция или емпиен и сърдечни или екстракардиални усложнения,^{739,740} клапна протеза или инфекция на лява клапа,⁷⁴¹ и тежка имуносупресия.⁷⁴²

Гликопептиди (ванкомицин) не трябва да се използват при 2-седмично лечение. При останалите пациенти трябва да се използва стандартният 4–6-седмичен режим или когато се използва терапия с антибиотици, различни от пеницилиназа-резистентни пеницилини.^{330,739–744} Когато не е възможен i.v. път на въвеждане, десностранният *S. aureus* ИЕ при PWID може да се лекува и с перорален ципрофлоксацин (750 mg два пъти дневно) плюс рифампин (300 mg два пъти дневно), ако щамът е чувствителен към двете лекарства, случаят е неусложнен, а придържането на пациента се мониторира внимателно.⁷⁴⁵ Частичното перорално антибиотично лечение може също да бъде от полза при PWID с ИЕ.⁷⁴⁶

За организми, различни от *S. aureus*, терапията при PWID не се различава от тази при други пациенти.

12.6.3.2. Хирургия

Общоприетите показания за хирургично лечение на десностранен ИЕ при пациенти, които получават подходяща антибиотична терапия, са (вижте **Препоръки Таблица 19**):

- Персистираща бактериемия след най-малко 1 седмица подходяща антибиотична терапия.¹⁰
- Тежка камерна дисфункция в резултат на остра тежка трикуспидална регургитация, неповлияваща се от диуретици.⁴⁷⁹
- Респираторна недостатъчност, изискваща вентилаторна поддръжка след рецидивираща белодробна емболия.⁷⁴⁷
- Засягане на левостранни структури;^{748,749} и
- Големи остатъчни вегетации на трикуспидална клапа (>20 mm) след рецидивираща белодробен емболизъм.^{145,471}

Пациентите трябва да бъдат оценени индивидуално от ендокардитния екип. Изолираната вегетация не е индикация за операция. Пациентите с голяма остатъчна вегетация често се представят с десностранна сърдечна и/или дихателна недостатъчност, както и персистиращ сепсис.⁷⁵⁰

Обичайните хирургични стратегии за ИЕ на трикуспидалната клапа включват клапна корекция, смяна и по-рядко хирургична валвектомия.⁷⁵¹ Корекция на трикуспидалната клапа се извършва по-често, отколкото клапно протезиране при десностранен ИЕ, въпреки че степента на разрушаване на клапата може да направи коригирането невъзможно.^{725,752} Корекцията на трикуспидалната клапа може да бъде свързана и с по-добри краткосрочни и дългосрочни резултати от протезирането при десен ИЕ, особено по отношение на рецидивиращата инфекция и необходимостта от повторна операция.^{479,723}

Когато се налага смяна на клапата при десен ИЕ, биопротезите се предпочитат често поради проблеми с лечението и рисковете от антикоагулация през целия живот, особено при PWID, и рисковете от тромбоемболия при механични клапи в дясното сърце.⁷²⁶

Профилактичното поставяне на постоянни епикардни електроди трябва да се извърши по време на операция на трикуспидалната клапа за десностранен ИЕ, особено ако в операционната има сърдечен блок, за да се предотврати увреждане на клапната протеза при последващо въвеждане на трансвенозни електрод и за намаляване на риска от реинфекция.⁷³³

Напоследък възникна интерес към екстракцията на големи вегетации, чрез използване на перкутанна екстракорпорална схема за аспирация.⁷⁵³ Основните цели са отстраняване на септични интракардиални маси, намаляване на инфекциозния товар и постигане на клинична стабилност.⁷⁵

12.7. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни заболявания

Въпреки че честотата на ВСЗ е относително постоянна, общата популация с ВСЗ се увеличава непрекъснато, поради увеличената

Препоръки Таблица 21 – Препоръки за хирургично лечение на десностранен инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Хирургия се препоръчва при пациенти с десностранен ИЕ, които получават подходяща антибиотична терапия при следните сценарии:		
Деснокамерна дисфункция вследствие на остра тежка трикуспидална регургитация, която не се повлиява от диуретици. ⁴⁷⁹	I	B
Персистираща вегетация с респираторна недостатъчност, изискваща вентилаторна поддръжка след рецидивиращи белодробни емболии. ^{479,755}	I	B
Големи остатъчни трикуспидални вегетации (>20 mm) след рецидивираща големи белодробни емболии. ^{145,471}	I	C
Болни с едновременно засягане на леви сърдечни структури. ⁷⁴⁹	I	C
Трябва да се вземе предвид корекция на трикуспидалната клапа вместо смяна на клапата, когато е възможно. ⁴⁷⁹	IIa	B
Хирургията трябва да се вземе предвид при пациенти с десностранен ИЕ, които получават подходяща антибиотична терапия и имат персистираща бактериемия/сепсис след най-малко 1 седмица подходяща антибиотична терапия. ^{436,755}	IIa	C
Профилактичното поставяне на електрод за епикардна стимулация трябва да се вземе предвид по време на хирургични процедури на трикуспидалната клапа. ⁷³³	IIa	C
Отстраняване на десни интраатриални септични маси чрез аспирация може да се има предвид при избрани пациенти, които са с висок хирургичен риск. ⁷⁵³	IIb	C

ИЕ: инфекциозен ендокардит.

^aКлас препоръки

^bДоказателствено ниво.

преживяемост след операция за ВСЗ в детска възраст и увеличената продължителност на живота на възрастни с ВСЗ. Наличието на ВСЗ, дори след възстановяване, се признава като потенциален доживотен субстрат за ИЕ. Вроденото сърдечно заболяване предразполага към ИЕ чрез няколко механизма, включително турбулентен неламинарен кръвоток, причиняващ напрежение и ендотелно увреждане, наличие на интракардиален чужд материал, като клапни протези или CIED, цианоза и повтаряща се експозиция на сърдечни процедури.⁹⁸

Има изразени вариации в податливостта към ИЕ между лезиите при ВСЗ. Някои прости състояния, като предсърден дефект тип 2, персистиращ дуктус артериозус и стеноза на белодробна клапа, носят нисък риск от ИЕ, докато други, като бicuspidната аортна клапа, носят повишен риск.⁸ Въпреки това, ВСЗ често се проявява с множество сърдечни лезии, всяка от които увеличава общия риск от ВСЗ.^{8,756} Най-общо казано, ИЕ е по-чест при ВСЗ с множество дефекти и при пациенти с по-сложно ВСЗ.⁷⁵⁷

Специфични високорискови състояния са клапните протези, включително транскатетърни клапи, клапната корекция с помощта на протезен пръстен, предшестваш ИЕ, всяко некоригирано цианотично ВСЗ и всяко ВСЗ, коригирано с протезен материал до 6 месеца след процедурата, или през целия живот, ако има остатъчен шънт или остатъчна регургитация.⁷⁵⁸ Съвременните проучвания потвърждават относително високия риск от ИЕ при пациенти с ВСЗ след клапна операция.^{8,47,90,759} Необходима е специфична осведоменост след TPVI (вж. Раздел 12.3.2).^{666,759,760}

Разпределението на причиняващите микроорганизми не се различава от модела, установен при придобито сърдечно заболяване, като *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* са най-честите щамове.^{98,757,761,762} Както и в други групи, диагнозата ИЕ често се поставя късно,⁷⁵⁷ което подчертава необходимостта да се има предвид диагнозата ИЕ при всеки пациент с ВСЗ при персистиращ фебрилитет или други признаци на продължаваща инфекция. Многобройни хемокултури са от съществено значение преди започване на антибиотично лечение. Основните симптоми, усложненията и диагностичната база не се различават от ИЕ като цяло. Въпреки това, при ВСЗ десностранният ИЕ е по-чест, отколкото при невродените сърдечни заболявания.

Трансторакалната ехокардиография е достатъчна в много случаи за изобразяване на инфекциозните лезии и техните усложнения. Въпреки това, сложната анатомия и наличието на изкуствен материал може да намали степента на откриване на вегетации и други признаци на ИЕ, като по този начин благоприятства добавянето на ТОЕ, особено при възрастни и по-големи деца. Въпреки подобренията чувствителност на ТОЕ за откриване на ИЕ, ТОЕ може подобно на ТТЕ да визуализира само предните структури на сърцето, като изходния тракт на дясната камера, или инфектирани места в дисталните структури, като стенове или друг протезен материал в разклонения на белодробните артерии. Следователно, отрицателното изследване не изключва диагнозата ИЕ. При пациенти с протезен материал усъвършенстваното изобразяване, като [18F]FDG-ПЕТ/КТ и ПЕТ/КТА, може да повиши диагностичната точност.²²³ В допълнение към обичайния ендокардитен тим (вж. Раздел 4), мултидисциплинарните грижи за пациенти с ВСЗ и ИЕ от диагностичирането до лечението трябва да се предоставят в специализирани центрове за ВСЗ с експертиза в изобразяването на ВСЗ, хирургията при ВСЗ, инфекциозните заболявания и интензивното лечение. Хирургичните показания не се различават от тези при ИЕ и придобито сърдечно заболяване. Смъртността при ВСЗ варира от 6% до 15%.^{757,761-764} Тази по-добра прогноза в сравнение с ИЕ при придобити сърдечни заболявания вероятно се дължи на по-високия дял ИЕ на дясното сърце, по-младата като цяло възраст на пациента или цялостните грижи в центровете за ВСЗ.

Първичната профилактика на ИЕ при пациенти с ВСЗ и съответното обучение на пациентите има основно значение (вж. Раздел 3).⁷⁶⁵

12.8. Инфекциозен ендокардит при ревматична болест на сърцето

Инфекциозният ендокардит е познато усложнение на RHD,⁷⁶⁶ а острият ревматизъм (предшественикът на RHD) може дори да се прояви едновременно със съпътстващ ИЕ.⁷⁶⁷ От 3343 участници, записани в Глобалния регистър на ревматичните сърдечни заболявания (REMEDY),^{768,133} (2,4%) са имали анамнеза за ИЕ при набирането,⁷⁶⁹ а 20 (0,7%; 3,65 на 1000 пациент-години) са развили ИЕ по време на 27-месечното проследяване.⁷⁷⁰ Тези участници са били млади със средна възраст 28 години (интерквартилен диапазон 18–40 години), 66,2% са били жени, а над 30% са били деца. По-голямата част от над 40 милиона пациенти с RHD⁷⁷¹ живеят в страни с ниски и средни доходи и са изправени пред социално-икономически и здравни бариери⁷⁷² пред адекватна профилактика, ранна диагностика и съвременни грижи и следователно са с особен риск от ИЕ.⁷⁷³

Глобалният достъп до хирургия за RHD и усложнения, свързани с RHD, е изключително ограничен.⁷⁷⁴ Пациентите с RHD, представящи се с фебрилитет, променени или нови шумове, трябва да бъдат изследвани за ИЕ. В проучвания от ендемични за RHD региони, RHD е най-често срещаното подлежащо сърдечно състояние, със значителна смъртност и заболяемост.^{775–784} При тези, които са засегнати от свързан с орални бактерии ИЕ, във връзка с RHD, оралният *Streptococcus* spp. е бил е бил основна причина за ИЕ, свързан с лош здравен статус на устната кухина.⁷⁸⁵ В ендемични за RHD страни детският ИЕ е тясно свързан с RHD,^{786–788} а когато причинява СН, носи най-висок процент смъртност.⁷⁸⁹ ИЕ е свързан с повишен риск от смърт сред пациенти с RHD, подложени на изолирано протезиране на митрална клапа (отношение на шансовете 5,22, 95% доверителен интервал [CI], 1368–19 915; P = 0,008).⁷⁹⁰ Бременността е период с особено висок риск при жени с RHD, с повишен риск от развитие на ИЕ.^{791,792} Въпреки това, страните с високи доходи или страните с бързо икономическо развитие виждат по-малко свързан с RHD ИЕ, тъй като честотата на RHD намалява в тези региони.^{793–796}

12.9. Инфекциозен ендокардит по време на бременност

Инфекциозният ендокардит по време на бременност е рядко, но изключително сериозно състояние с висока заболяемост и смъртност на майката и плода и е изчислено, че усложнява ~1 на 100 000 бременности.^{797–799} Майчината смъртност достига 18%, като повечето смъртни случаи са свързани със СН или емболичен инцидент, а преждевременно раждане се съобщава при 55,7% и смъртност на плода при 29%.⁸⁰⁰ Повтарящи се инфекциозни усложнения могат да възникнат след раждането в до 27% от жените.⁸⁰¹

Диагнозата трябва да се вземе предвид при бременни жени с необяснима температура и сърдечни признаци (особено тахикардия), нови или променящи се сърдечни шумове и периферни признаци на септична емболия.⁸⁰² Жени с ИБС, RHD,⁸⁰³ и структурно сърдечно заболяване, както и тези с клапни сърдечни протези и с PWID имат особено висок риск.^{800,804–807}

Сериозността на състоянието налага включване на гинеколози, акушер-гинеколози и неонатолози в ендокардитния тим при всички подозрителни случаи и незабавно формулиране на диагноза и план за лечение, тъй като това е ключ за спасяване на живота на майките и новородените.^{799,808,809} Лечението може да бъде трудно, особено когато при бременната пациентка се налага сърдечна операция под СРВ. Въпреки че представлява значителен риск за плода, спешната операция, когато е показана, не трябва да се бави.^{799,810}

12.10. Инфекциозен ендокардит при имунокомпрометирани пациенти

2.10.1. Реципиенти с трансплантация на солидни органи

Честотата на ИЕ при реципиенти с трансплантация на солидни

органи (SOT) варира между 1% и 2%.¹⁰⁷ Реципиентите на SOT с ИЕ са по-млади и имат по-висока честота на коморбидности (по-специално бъбречно и чернодробно заболяване) в сравнение с пациентите без SOT с ИЕ. Сред пациентите със SOT с ИЕ най-честият трансплантиран орган е бъбрекът (72%), следван от черния дроб (17%) и панкреаса (8%).⁸¹¹ Подобно на пациентите без SOT, аортният следван от митралния ИЕ, са най-честите форми на ИЕ, докато десностранният ИЕ е необичаен. Интересно е, че пациентите със SOT и ИЕ имат по-често предсърдни или камерни вегетации без засягане на клапата (мурален ИЕ).¹⁰⁷ Болничният и свързаният със здравеопазването ИЕ са най-честите причини за ИЕ при реципиенти на SOT, а най-честият участващ микроорганизъм е *S. aureus* (34%), следван от *Enterococcus* spp. (17%) и *Streptococcus* spp. (11%).^{107,811}

Хирургична корекция/смяна на клапата се извършват по-рядко при SOT пациенти с ИЕ в сравнение с не-SOT пациенти. Интересно е, че резултатите от ИЕ при пациенти със SOT не се различават от тези на не-SOT с ИЕ.^{107,811} Причините за подобни резултати може да се дължат на по-младата възраст на пациентите със SOT, честият контакт със здравната система, което може да доведе до ранна диагностика и лечение на ИЕ, едновременно с честото участие на специалисти по инфекциозни болести в грижите за хоспитализирани пациенти със SOT. Въпреки това, в сравнение с пациентите със SOT без ИЕ, тези, които развиват ИЕ по време на хоспитализацията за планирана трансплантация, имат по-лош изход.⁸¹¹ Високите нива на имunosупресия вероятно оказват отрицателно влияние върху хода на ИЕ при тези пациенти.

Реципиентите с трансплантирано сърце представляват 10% от SOT пациентите с ИЕ.⁸¹¹ Сред 57 сърдечно трансплантирани пациенти, които са развили ИЕ, най-честият микроорганизъм е *S. aureus* (26%), следван от *A. fumigatus* (19%) и *E. faecalis* (12%).¹⁰⁵ Средното време до изявата на ИЕ е било 8 години, а най-често засегната е била митралната клапа, следвана от муралния ИЕ и ИЕ на трикуспидалната клапа. Смъртността по всякакви причини в тази група е била висока (45%), а гъбичната етиология е свързана с по-лоши резултати. Подобно на други реципиенти на SOT, сърдечно трансплантираните пациенти не са били насочвани често към операция (35%).¹⁰⁵

12.10.2. Пациенти с човешки имунодефицитен вирус

Появата на комбинирано антиретровирусно лечение доведе до намаляване на риска от развитие на синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), но хората, живеещи с ХИВ, остават уязвима популация за ИЕ.⁸¹² Честотата на ИЕ при хора, живеещи с ХИВ, е намаляла през последния две десетилетия. Ретроспективно проучване от Испания показва намаляване на честотата на ИЕ от 18,2 на 100 000 пациент-години между 1997 и 1999 г. до 2,9 събития на 100 000 пациент-години между 2000 и 2014 г.⁸¹³ По сходен начин един регистър от Съединените американски щати съобщава за намаляване на честотата на ИЕ от 148 през 2007 г. на 112 през 2017 г.¹⁴¹ Пациентите, живеещи с ХИВ и представящи се с ИЕ, остаряват и имат по-висок процент на обременяване с лекарства и коморбидности.^{141,813} От значение е, че броят на пациентите, живеещи с ХИВ, които са приети с ИЕ, имат по-често ВСЗ, предходна клапна операция, инфекция на CIED и хемодиализа.^{141,813} Най-честите микроорганизми, причиняващи ИЕ са *Staphylococcus* spp. (по-голямата част от които е *S. aureus*), следван от *Streptococcus* spp., Грам-отрицателни бацили и ентенококи. Важно е да се отбележи, че през последните две десетилетия честотата на CoNS като причина за ИЕ е намаляла, докато честотата на стрептококите, Грам-отрицателните бацили, ентенококите и гъбичките се е увеличила.⁸¹³ Придобитият в обществото ИЕ е станал най-честата форма, докато Свързаните със здравеопазването ИЕ са намалели значително с течение на времето.

Изходът от ИЕ при хора с ХИВ се е подобрил през годините (от 23,9 на 5,5 смъртни случая на 100 000 пациент-години) и хирургичното лечение трябва да следва същите показания, както при пациенти без ХИВ.⁸¹³

12.10.3. Пациенти с неутропения

Неутропенията се среща често при пациенти с хематологични злокачествени заболявания и при пациенти, получаващи химиотерапия за други злокачествени заболявания, но е рядка при пациенти с ИЕ.⁸¹⁴ Неутрофилите играят важна роля в патогенезата на ИЕ, като произвеждат мрежа от екстрацелуларни фибри, улавяща агрегати от бактерии–тромбоцити, което води до нарастване на тези агрегати, растеж на вегетацията и разрушаване на тъканите.⁸¹⁴ Поради това диагнозата ИЕ може да бъде трудна при пациенти с неутропения, което забавя подходящото лечение и влошава изхода. Сериите, докладващи клиничните характеристики и резултатите от ИЕ при пациенти с неутропения, са изключение.⁸¹⁴ Както при всеки друг имунокомпрометиран пациент с ИЕ, антибиотичното и хирургичното лечение са същите, както при пациенти без неутропения. Важно е да се вземат под внимание страничните ефекти на някои антибиотици, които могат да влошат неутропенията, като клоксацилин и цефтаролин.^{815,816}

12.11. Антитромботична и антикоагулантна терапия при инфекциозен ендокардит

Сам по себе си, инфекциозният ендокардит не е показание за приложение на антитромботици или антикоагуланти, а усложненията, свързани с кървене или инсулт, могат да обосноват спиране или прекъсване на такива терапии. Показанията за антитромботична терапия или антикоагуланти (напр. предсърдно мъждене, клапни протези, исхемична болест на сърцето, предишен инсулт и др.) преобладават в общата популация, поради което клиницистът често е изправен пред предизвикателството на тези терапии при пациенти, с ИЕ, особено в случаите, когато операцията е част от курса на лечение. При пациенти с ИЕ и инсулт не се препоръчва тромболитична терапия (вж. Раздел 9.1). Въпреки това, тромбектомия може да се има предвид в подбрани случаи с оклузия на голям съд.

Доказателственото ниво в основата на препоръките за антитромботична и антикоагулантна терапия при ИЕ е ниско и тя трябва да бъде обсъдена в ендокардитния тим. В началото на курса при ИЕ трябва да се вземе предвид бриджинг с хепарин с ниско молекулно тегло/нефракциониран хепарин вместо орални антикоагуланти, особено при пациенти, при които има показание за операция. Към днешна дата няма данни в подкрепа на започване на антитромботици или антикоагуланти за лечение

Препоръки Таблица 22 – Препоръки за употреба на антитромботична терапия при инфекциозен ендокардит

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се прекъсване на антиагрегантната или антикоагулантна терапия при наличие на голямо кървене (включително интракраниална хеморагия). ^{482,483}	I	C
При пациенти с интракраниална хеморагия и механична клапа трябва да се обмисли повторно започване на нефракциониран хепарин възможно най-скоро след мултидисциплинарно обсъждане. ⁸¹⁷	IIa	
При липса на инсулт трябва да се вземе предвид заместване на оралната антикоагулантна терапия с нефракциониран хепарин под строго мониториране в случаите, в които индикацията за хирургия е вероятна (напр. <i>S. aureus</i> ИЕ). ^{451,817}	IIa	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при пациенти с ИЕ. ^{481,491}	III	C

ИЕ: инфекциозен ендокардит.

^aКлас препоръки

^bДоказателствено ниво.

или превенция на инсулт при ИЕ.

12.12. Небактериален тромботичен ендокардит

Небактериалният тромботичен ендокардит (NBTE) е рядко състояние с честота, варираща от 1,1% до 1,6% в пациентски серии от аутопсионни проучвания.^{818,819} Небактериалният тромботичен ендокардит възниква при пациенти с предразполагащ фактор и/или състояние на хиперкоагулация, като системен лупус еритематозен (SLE), APL (ендокардит на Libman–Sacks, карцином (марантичен ендокардит), дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), или различни други хронични заболявания (туберкулоза или автоимунно заболяване).^{820,821} Повишено производство на коагулационни фактори, на цитокини, както и високата експресия на тъканен фактор са потенциални механизми, лежащи в основата на NBTE при пациенти с карцином.⁸²²

В скорошен съвременен регистър, 41% от пациентите с NBTE са имали карцином, 33% SLE и 36% APLs, като 21% от пациентите са имали SLE, както и APLs.⁸²³ Сред пациентите със злокачествени заболявания, трите най-чести ракови заболявания са белодробен аденокарцином, рак на гърдата и на панкреаса. Инсултът е бил най-честата клинична проява при постъпването (60%), докато СН е наблюдаван при 21%, а остър коронарен синдром при 7% от пациентите. Трансторакалната ехокардиография е успяла да потвърди диагнозата при 45% от пациентите. Митралната клапа е засегната по-често (62%) отколкото аортната клапа (24%).⁸²³

Диагнозата NBTE остава трудна и трябва да се подозира при пациенти, които се представят със системна емболизация и предразполагащ фактор (напр. рак, APLs, SLE). Може да има лабораторни находки за състояние на хиперкоагулация (напр. лупусен антикоагулант, анти-кардиолипнови антитела и анти-β2-гликопротеин 1 антитела или DIC), но са неспецифични и могат да бъдат демонстрирани и при други пациенти с ИЕ и емболични събития.¹⁶²

Ехокардиографската диагностика трябва да се опита да разграничи небактериалната тромботична вегетация от ИЕ, израстъци на Libman–Sacks, или фиброеластомата, или други доброкачествени интракардиални маси/тумори.⁸²⁴ Вегетациите на Libman–Sacks могат да се представят с различни форми (неподвижни, тубуларни или коалесцентни), различни нива на ехогенност (хетерогенна или хомогенна), могат да бъдат нодуларни или изпъкнали, обикновено са разположени близо до коаптационния ръб на платното и често се разширяват към средната и базалната част на платното. Те се свързват рядко с клапна дисфункция и никога с клапна перфорация, което е важен метод за разграничаване от бактериален ИЕ.⁸²⁴ В сравнение с TOE, TTE има по-ниска чувствителност (63%), специфичност (58%), отрицателна прогностична стойност (40 %), и умерена положителна прогностична стойност (78%) за откриване на NBTE.^{823,824} В сравнение с двуразмерната TOE, триразмерната TOE осигурява допълнителна информация и позволява по-добро характеризиране на вегетацията.⁸²³

Лечението на подлежащата причина (т.е. SLE или рак) е от решаващо значение за предотвратяване на рецидивиращ NBTE. Антикоагулантното лечение трябва да се има предвид при всички пациенти и трябва да бъде балансирано спрямо хеморагичния риск при отделния пациент.⁸²¹ Пациентите могат да бъдат антикоагулирани с нискомолекулярен хепарин, антагонисти на витамин К или нефракциониран хепарин. Няма данни в подкрепа на употребата на директни орални антикоагуланти при NBTE. В рандомизирано отворено многоцентрово проучване, сравняващо ривароксабан и варфарин при пациенти с тромботични APLs, употребата на ривароксабан се свързва с повишена честота на тромбоемболични събития и големи хеморагии.⁸²⁵ Ролята на хирургията е противоречива и все още предстои да се изяснява. Въпреки това трябва да се вземе предвид операция при пациенти с тежка клапна дисфункция или с големи вегетации.⁸²³

12.13. Инфекциозен ендокардит и злокачествено заболяване

Има ограничени данни за честотата, клиничното представяне, лечението и изхода на ИЕ при пациенти със злокачествено заболяване. В ретроспективно японско кохортно проучване включващо 170 пациенти, 17,6% са имали активно злокачествено заболяване.⁸²⁶ В сравнение с пациентите без злокачествено заболяване, пациентите със злокачествени заболявания са по-възрастни, нозокомиалният ИЕ е по-чест, а процедурите преди ИЕ (не-дентални, интравенозно въвеждане на катетър, инвазивна ендоскопска или пикочно-полови процедури) са по-чести.⁸²⁶ Друго скорошно проучване от EURO-ENDO регистъра на 3085 пациенти с ИЕ открива анамнеза за злокачествено заболяване при 11,6% от пациентите.⁸²⁷ Пациентите с анамнеза за злокачествено заболяване са имали подобен процент теоретични индикации за операция, но операцията е била извършена по-рядко в тази група. Смъртността е по-висока в групата със злокачествени заболявания, като независимите предиктори за смъртността са повишен креатинин >2 mg/dL, застойна сърдечна недостатъчност и неизвършена сърдечна операция, когато е показана.⁸²⁷ При пациенти с ИЕ с придружаващ карцином индикациите за клапна хирургия трябва да бъдат обсъдени в ендокардитния тим, включващ кардио-онколог и онкологът ангажиран с пациента, за да се вземат предвид рисковете и ползите от операцията и раковата прогноза.

13. Грижа, ориентирана към пациента и споделено вземане на решения при инфекциозен ендокардит

13.1. Какво представлява грижата, ориентирана към пациента, и споделеното вземане на решения и защо е важно

Грижата, насочена към пациента, насърчава участието и сътрудничеството между пациентите, семействата и здравните специалисти по време на всички етапи на диагностиката, лечението и възстановяването.⁸²⁸⁻⁸³¹ Основните елементи на грижата, насочена към пациента, включват: участие на семейството и болногледачите, уважение към предпочитанията и ценностите на пациентите, координация и приемственост на грижите, информацията и образованието, както и физически комфорт и емоционална подкрепа (Фигура 14).⁸²⁸⁻⁸³⁰ Споделеното вземане на решения включва двупосочен процес, при който пациентите, семейството и здравните специалисти споделят информация и обсъждат възможностите за грижи в контекста на предпочитанията, вярванията и ценностите на пациентите и най-добрите налични доказателства, което гарантира, че пациентът разбира рисковете,^{832,833} ползите и възможните последици от различните варианти.⁸³⁴⁻⁸³⁶ Мнозинството от пациентите предпочитат да споделят решенията за собственото си здраве, ако са достатъчно информирани и подготвени.^{837,838} Беше доказано, че грижите насочени към пациента и споделеното вземане на решения допринасят за подобряване на съответствието между здравните специалисти и пациентите относно плановите за лечение, както и за повишаване на удовлетвореността на пациентите, качеството на живот и здравните резултати.⁸³⁹⁻⁸⁴³

13.2. Грижи, ориентирани към пациента и споделено вземане на решение при инфекциозен ендокардит

Тежестта на ИЕ, сложната и цялостна диагностика и лечение, както и дългия ход на заболяването, поставят специален акцент върху грижата, насочена към пациента, и споделеното вземане на решения при ИЕ (Фигура 14). Качеството на живот, засегнато при преживелите ИЕ, като значителен брой пациенти развиват

симптоми на тревожност, депресия или дори посттравматично стресово разстройство след лечение на ИЕ.^{604,844}

Моментът на поставяне на диагнозата често е емоционално стресиращ за пациента и семейството, тъй като те са изправени пред животозастрашаващо състояние и продължително лечение.⁸⁴⁵

По време на фазата на диагностика и активно лечение, доставчиците на здравни услуги трябва да положат всички усилия да сведат до минимум дискомфорта на пациента (напр. свързан със симптоми и диагностични процедури) и да облекчат страданието на пациента, както и на семейството, като предоставят подкрепа и изчерпателна и навременна информация за състоянието на пациента, терапевтичните опции и прогнозата. Независимо от терапевтичната стратегия (напр. хирургична срещу консервативна), грижата към пациента, е ключова за осигуряване на добър физически и психически резултат по време на продължителното лечение и болничния престой, свързани с ИЕ. Запазването на последователността на грижите, когато е възможно, чрез минимизиране на броя на специалистите, които пациентът среща, и свеждане до минимум на трансферите между и вътре в отделенията, са част от подхода към грижите ориентирани към пациента. Разрешаването на семейни посещения по всяко време и предоставянето на възможност за поддържане на личната неприкосновеност и автономност са важни въпроси за пациентите. Националните пациентски организации и асоциации може да играят роля за предлагане на информация и подкрепа на пациентите и техните семейства.

Ролята на вариантите за амбулаторно антимикробно лечение при ИЕ трябва да се обсъди чрез използване на споделен подход за вземане на решения, включващ партньора или семейството на пациента, ако е възможно. Амбулаторното лечение трябва да бъде съобразено с предпочитанията на пациента и семейството, като се вземат предвид и възможностите за транспорт и самообслужване. За мониториране на възможните усложнения е важно пациентите да се информират и обучават, а лицата, които се грижат за тях – за признаците и симптомите на прогресиране на заболяването или рецидивирането му.

Ранният период след изписването може да бъде предизвикателство за пациентите и техните семейства, като пациентите съобщават за бавно физическо и психическо възстановяване след ИЕ, което често продължава по-дълго от очакванията.^{603,604,846,847} Грижата, ориентирана към пациента, следователно трябва да се простира по-далеч от клиничното лечение в болницата, за да се гарантира добър резултат след изписването. Въпреки, че има малко изследвания, които са проучили нуждите на пациентите и семействата им от възстановяване и рехабилитация след ИЕ, пациентите със сърдечни заболявания съобщават, че изпитват нови и непрекъснати предизвикателства и липса на знания и разбиране след изписването, на които трябва да се обърне внимание за оптимизиране на възстановяването.⁸⁴⁸

Препоръчва се да бъде разработен план за възстановяване в сътрудничество с пациента и хората, които се грижат за него, и планът да бъде прегледан и евентуално коригиран след кратък период след изписването.⁸⁴⁹

Физическите упражнения трябва да се препоръчат на базата на индивидуалната оценка на функционалния капацитет (насочен от лекари и физиотерапевти), а обучението на пациентите и психосоциалната подкрепа трябва да са насочени към основните проблеми и опасения на пациентите и семействата. Важно е, че обучението на пациентите трябва да включва и информация за риска от рецидив и превантивните мерки, описани в Раздели 3 и 11. Трябва да се обърне специално внимание на пациенти без близки роднини. Групи за самопомощ или ментори могат да бъдат представени на пациентите без подкрепящи близки. Телефонното проследяване от персонала на отделението до постигане на пълно възстановяване, също е вариант.

Палиативният подход има за цел да подобри качеството на живот на пациентите и техните семейства, които са изправени пред проблеми, свързани с животозастрашаващото заболяване, каквито са за много пациенти с ИЕ. Този подход включва холистична, основана на нуждите перспектива, с цел оценка и подобряване на подхода към симптомите, комуникацията, планирането на разширени грижи, както и психосоциалните и духовните нужди.⁸⁵⁰



Фигура 14 Концепция за ориентирана към пациента грижа при инфекциозен ендокардит

14. Полови различия

Женският пол е по-рядко срещан при пациенти с диагноза ИЕ, присъствайки в приблизително една трета от случаите; находка, която е демонстрирана при множество субпопулации пациенти с ИЕ и в различни региони.^{5,59,723,851,852} Причината, поради която женският пол е засегнат по-рядко при ИЕ, е неизвестна и заслужава допълнително изследване. Възможните причини включват подценяване на диагнозата на ИЕ при жени, пристрастност при то в те проучвания, присъщи протективни механизми срещу ИЕ при жени и намалена честота на рисковите фактори за ИЕ при жени (напр. заболяване на бicuspidната аортна клапа, предишно клапно протезиране), наред с други причини. Неотдавнашно общонационално популационно проучване на пациентите с ИЕ от жетски пол при 7513 пациенти, хоспитализирани за ИЕ в Шотландия, обаче, демонстрира приблизително равни пропорции на пациентите мъже и жени

през целия 25-годишен период на изследване.²⁷

Доказано е, че пациентите с ИЕ от жетски пол с ИЕ имат по-високо разпространение на няколко рискови фактора за ИЕ в сравнение със съответните мъже, включително по-напреднала възраст, засягане на митралната клапа, инфекция със *S. aureus*, неврологични симптоми и хемодиализа.⁸⁵³⁻⁸⁵⁶ Мъжете обаче имат по-високо разпространение на други важни рискови фактори, включително предшестващо клапно протезиране, периануларни усложнения, КАБ и чернодробна цироза.⁸⁵⁵

Някои проучвания показват по-високи нива на смъртност при жени пациенти с ИЕ,⁸⁵⁶ докато други не показват разлики в нивата на ранна и 1-годишна смъртност между мъжете и жените.^{853,855,857} Гореспоменатото популационно проучване от Шотландия показва по-ниски нива на смъртност при жените през изследвания период.²⁷

Въпреки данните, че операцията намалява смъртност в няколко клинични сценария (вижте Раздел 8), операцията се извършва по-рядко при жени с ИЕ.^{855,856} В проучване, използващо Националната стационарна извадка от 81 942 пациенти, хоспитализирани за ИЕ в продължение на 11-годишен период, жените са имали 43% по-малка вероятност да бъдат подложени на операция за смяна на клапа, сигнификантна разлика, която остава след корекция за влияещите фактори.⁸⁵⁵ Причината за намалената хирургия при жени пациенти с ИЕ е неизвестна и изисква допълнително изследване.

Женският пол е също идентифициран като независим рисков фактор за смъртност в прогностични модели на пациенти с ИЕ подложени на операция.⁴¹⁶ Въпреки това, едноцентрово проучване подсказва, че по-лошите наблюдавани хирургични резултати при пациентки с ИЕ са били свързани с техните повишени рискови фактори и тежестта на представянето, а не само пола.⁸⁵⁴ В допълнение, голям мултицентров регистър на 4300 пациенти, подложени на операция за ИЕ, не е успял да идентифицира женския пол като независим предиктор за смъртност.⁸⁵²

15. Ключови послания

Превенция:

- Популациите с висок риск от ИЕ включват пациенти с предшестваш ИЕ, пациенти с хирургични или транскатетърни протезни клапи или след клапна корекция, както и пациенти с нелекувани ВСЗ и хирургично коригирани ВСЗ.
- Превенцията на ИЕ включва хигиенни мерки (включително орална хигиена) при всички индивиди и антибиотична профилактика при пациенти с висок риск от ИЕ, подложени на оро-дентални процедури.

Ендокардитният тим:

- Диагнозата и лечението на пациенти с ИЕ трябва да се обсъдят с ендокардитният тим, който включва здравни специалисти с експертиза за диагностициране и лечение на ИЕ и неговите усложнения.
- Неусложненият ИЕ може да се лекува в референтен център, който поддържа ранна и редовна комуникация с ендокардитният тим на Сърдечния клапен център.
- Пациентите с усложнен ИЕ трябва да бъдат лекувани в Сърдечен клапен център, който трябва да предлага широка гама от спомагателна специална поддръжка, включително сърдечна хирургична експертиза на място.

Диагностика:

- Диагнозата ИЕ се основава на големи критерии, които включват положителни хемокултури и клапни и перивалвуларни/перипротезни анатомични и метаболични лезии, открити при диагностично изобразяване, и на малки критерии, които бяха актуализирани и включват честа емболична съдова дисеминация, включително безсимптомни лезии, открити само чрез образна диагностика.
- Създадени са ясни диагностични алгоритми за диагностициране на NVE, PVE и десностранен ИЕ.

Антимикробна терапия – принципи и методи:

- Успешното лечение на ИЕ се основава на унищожаване на микробите чрез антимикробни лекарства. Хирургията допринася чрез отстраняване на заразения материал и дрениране на абсцеси.
- Антибиотичното лечение на PVE трябва да продължи по-дълго (≥6 седмици) от това на NVE (2–6 седмици).
- При NVE, както и при PVE, продължителността на лечението се основава на първия ден от ефективната антибиотична терапия (отрицателна хемокултура в случай на първоначална положителна хемокултура), а не на деня на операцията.
- Първоначалният избор на емпирично лечение зависи от

използването на предшестваща антибиотична терапия, независимо дали ИЕ е NVE или PVE (и ако е така, кога е извършена операцията [ранен срещу късен PVE]), мястото, където е настъпила инфекцията (общност, нозокомиална, или не-нозокомиално здравно обслужване, свързано с ИЕ), и познаване на локалната епидемиология.

- Антибиотичното лечение на ИЕ има две фази. Първата фаза се състои от 2 седмици вътреболнично i.v. лечение. В тази начална фаза, ако е показана, трябва да се извърши сърдечна операция, инфектираните чужди тела трябва да бъдат отстранени и сърдечните, както и екстракардиалните абсцеси трябва да бъдат дренирани. Във втората фаза, при избрани пациенти, антибиотичното лечение може да бъде завършено в рамките на амбулаторна парентерална или перорална антибиотична програма за краен срок от 6 седмици.
- Аминогликозиди не се препоръчват при стафилококова NVE, тъй като техните клинични ползи не са доказани. При ИЕ, причинен от други микроорганизми, при които са показани аминогликозиди, те трябва да се предписват в еднократна дневна доза за намаляване на нефротоксичността.
- Рифампин трябва да се използва само при ИЕ, включващ чужд материал, като PVE, след 3–5 дена ефективна антибиотична терапия.
- Когато е показан даптомицин, той трябва да се прилага във високи дози (10 mg/kg веднъж дневно) и да се комбинира с втори антибиотик (бета-лактами или фосфомицин при пациенти алергични към бета-лактами), за увеличаване на активността и избягване на развитието на резистентност.
- OPAT може да започне само когато TOE показва липса на локална прогресия и усложнения (напр. тежка клапна дисфункция).
- В програмата OPAT пациентите продължават ако е възможно, със същите антибиотици, прилагани в острата фаза.

Показания за операция и лечение на основните усложнения на инфекциозния ендокардит:

- Има три основни причини за извършване на операция в условията на остър ИЕ: СН, неконтролирана инфекция и предотвратяване на септична емболизация.
- Докато операцията по време на острата фаза на ИЕ обикновено се извършва неотложно (т.е. пациентът се подлага на операция в рамките на 3–5 дни), някои случаи изискват незабавна хирургия (т.е. в рамките на 24 h), независимо от предоперативната продължителност на антибиотичното лечение.

Други усложнения на инфекциозния ендокардит:

- Инсултът може да бъде първият симптом при пациенти с ИЕ. Необяснима треска, придружаваща инсулт при пациент с рискови фактори за ИЕ, трябва да предизвика подозрение за ИЕ.
- Имплантирането на епикарден пейсмейкър трябва да се вземе предвид при пациенти, подложени на операция за ИЕ с пълен AVB и други рискови фактори.
- MRI или ПЕТ/КТ са показани при пациенти със съмнение за спондилодисцит и вертебрален остеомиелит, усложняващи ИЕ.

Принципи и методи на хирургичната терапия:

- Показанието за извършване на инвазивна коронарна ангиография или КТА преди операцията за ИЕ трябва да се базира на наличието на сърдечно-съдови рискови фактори при пациенти с ИЕ на аортната клапа.
- Операцията не трябва да се отлага при пациенти с нехеморагичен инсулт и ясни индикации за операция. При пациенти със значим предоперативен хеморагичен инсулт обикновено се препоръчва забавяне на оперативното лечение (≥4 седмици).
- Решението да не се предлага операция, когато е показана, трябва да бъде взето в ендокардитният тим.

Изход след изписване – проследяване и дългосрочна прогноза:

- Рецидивът е повторен епизод на ИЕ, причинен от същия микроорганизъм и представлява неуспех на лечението, и налага търсене на персистиращ инфекциозен фокус и оценка в посока хирургична терапия.
- Реинфекцията е инфекция, причинена от различен микроорганизъм, обикновено повече от 6 месеца след първоначалния епизод.
- След приключване на антибиотичното лечение трябва да се направят хемокултури.
- Пациентите, изписани след първия епизод на ИЕ, трябва да останат под стриктно наблюдение за потенциални дългосрочни усложнения.

Лечение при специфични ситуации:

- Антибиотичната профилактика за предотвратяване на ИЕ, свързан със CIED преди стоматологични и други несърдечни интервенции не е оправдана.
Една единствена положителна хемокултура без други клинични доказателства за инфекция не трябва да води до отстраняване на CIED.
- Пълното отстраняване на CIED се препоръчва при всички пациенти с потвърдена инфекция на електрода(ите).
- Индикацията за реимплантиране на CIED трябва винаги да се преоценява и никога част от отстранената система не трябва да се имплантира повторно. При пациенти, зависими от пейсмейкър, може да се въведе електрод с активна фиксация и да се свърже с външен пейсмейкър за период до 6 седмици.
- Хирургичното лечение на десностранния ИЕ е показано при пациенти с персистираща бактериемия, деснокамерна дисфункция, рецидивиреща септична белодробна емболия и респираторна компрометация, както и засягане на левостранни структури.
- Мултидисциплинарните грижи за пациентите с ВСЗ и ИЕ, от диагностицирането до лечението, трябва да се осъществяват в специализирани центрове за ВСЗ с опитност в сърдечната образна диагностика на ВСЗ, хирургията при ВСЗ и интензивното лечение.

Грижа, ориентирана към пациента, и споделено вземане на решения при инфекциозен ендокардит:

- При пациенти с ИЕ споделеното вземане на решения позволява интегриране на предпочитанията на пациента, ценностите и приоритетите за постигане на добро лечебно решение.
- При пациенти с ИЕ и без подкрепяща среда или силно влияние на социалните фактори, трябва да се създаде план за възстановяване, разработен в сътрудничество с пациента, като се подчертават информацията за риска от рецидив и превантивните мерки.

Полови разлики:

- Женският пол е по-рядко срещан при пациенти с диагноза ИЕ, като присъства в приблизително една трета от случаите.

16. Нерешени въпроси в доказателствата

- По-голяма част от препоръките с ниво на доказателство В се основават по-скоро на наблюдателни проучвания, а не на единични РКИ или мета-анализи на РКИ.

Превенция:

- В групите с междинни или неизвестни рискови състояния няма доказателства, които да препоръчват антибиотична профилактика.
- Понастоящем няма доказателства в подкрепа на употребата на антибиотична профилактика след имплантиране на устройство

за оклузия на левопредсърдното ухо.

Диагностика:

- Необходими са повече данни за точността на диагностиката на ИЕ с отрицателна култура чрез използване молекулярни биологични техники или определянето на бактериална/гъбична клетъчно свободна ДНК в кръвни проби.
- Не е направена стандартизация на методиката за оценка на размера на вегетацията.
- Необходими са повече данни за диагностичната ефективност на интракардиалната ехокардиография при PVE.
- Необходимо е уточняване на ролята на [18F]FDG-ПЕТ/КТ(А) при NVE.
- Рутинното използване на образни тестове за скриниране на наличието на емболични събития, особено на мозъка, не е добре установено.
- При гъбичен ендокардит ролята на молекулярните и биохимичните показатели за поставяне на диагнозата не е добре проучена.

Антимикробна терапия – принципи и методи:

- Необходими са клинични изпитвания, за да се оцени ефикасността и безопасността на препоръчаните схеми на антимикробно лечение и нови комбинации или антимикробни средства. Много препоръки идват от клинични проучвания за бактериемия, а не за ИЕ.
- Трябва да се проучи ефективното антибиотично лечение при пациенти със силно резистентни към пеницилин орални стрептококи.
- Необходими са рандомизирани данни за установяване на най-добрата медицинска стратегия при стафилококов ИЕ.
- Ефективните антибиотични лечения за пациенти с HLR *E. faecalis* ИЕ и свръхчувствителност към бета-лактами се нуждаят от допълнителни изследвания.
- Ефективното лечение при ванкомицин-резистентен ентерококов ИЕ се нуждае от допълнителни изследвания.
- Необходими са рандомизирани преки сравнения на различни антибиотици, за по-добра преценка на ефикасността и токсичността (напр. за аминогликозидите).
- Продължителността на антибиотичното лечение е установена емпирично и не са публикувани рандомизирани данни.
- Ефикасността на комбинираната противогъбична терапия не е изследвана.
- Емпиричното използване на аминогликозид-щадяща емпирична комбинирана схема не е проучена подробно.
- Необходими са повече данни в големи проучвания за прилагането на перорално лечение.

Показания за операция и лечение на основните усложнения на инфекциозния ендокардит:

- Показанията за хирургично лечение при пациенти с ИЕ се основават главно на експертно мнение, базирано на наблюдателни проучвания.
- Необходими са РКИ, за установяване на индикацията и времето за операция при пациенти с:
 - Повишен хирургичен риск.
 - Големи вегетации, но без други индикации за операция.
 - Церебрална емболия или хеморагия.
 - Пациенти с неконтролирана инфекция.
- Повече данни за необходимостта и времето за коронарна ангиограма преди операция за ендокардит.
- Липсва информация относно времето и последователността на интервенциите при пациенти с множество септични източници.
- Необходими са повече данни за ефикасността и безопасността на системите за екстракция на вегетации при десностранен ИЕ.

Други усложнения на инфекциозния ендокардит:

- Ограничена е информацията за безопасността и ефикасността на механичната тромбектомия при емболични инсулти, свързани с ИЕ.
- Няма проспективни данни за времето и безопасността на спленектомия за абсцес на далака, усложняващ ИЕ във връзка с хирургично клапно лечение.

Принципи и методи на хирургичното лечение:

- Съществува значителна нужда от скорове, за да се прогнозира липсата на полза от на хирургичното лечение при пациенти с много висок риск.
- Липсват данни за най-подходящия антикоагулационен режим при пациенти с PVE, усложнен от хеморагичен инсулт.

Резултат след изписване: проследяване и дългосрочна прогноза:

- Необходими са клинични изпитвания за оценка на ефикасността на рехабилитацията, което включва оптимално време за започване, продължителност, методи и компоненти.
- Необходими са данни за резултатите, докладвани от пациентите по време на краткосрочно и дългосрочно проследяване.

Подход при специфични ситуации:

- Необходими са допълнителни данни за честотата, характеристиките и резултатите от ИЕ при пациенти, лекувани с транскатетърни клапни методи или оклудери на левопредсърдното ухо.
- Има нерешен клиничен въпрос относно ефикасността и безопасността на хирургичното лечение на ИЕ при пациенти,

лекувани преди това с терапии с транскатетърни клапни методи.

- Необходими са рандомизирани данни за тайминга на реимплантиране на CIED след отстраняване на устройството след инфекция с CIED.
- Липсват доказателства за това дали отстраняването на CIED трябва да се извършва рутинно при пациенти с левостранен ИЕ.
- Необходими са рандомизирани данни за хирургията при десностранен ИЕ.

Грижа, ориентирана към пациента, и споделено вземане на решения при инфекциозен ендокардит:

- Тъй като не съществуват специфични за заболяването доказателства, има необходимост от данни за грижите, насочени към пациента, и споделеното вземане на решения при ИЕ.
- Липсват данни за това как грижите, насочени към пациента и споделеното вземане на решения при пациенти със социална и психична уязвимост, могат да подобрят техния изход.
- Необходими са данни за ефекта на грижите, насочени към пациента, и интервенциите за споделено вземане на решения за да приложат ефективни стратегии.

Полови разлики:

- Необходими са допълнителни данни, за да се определи защо ИЕ се наблюдава по-рядко и защо резултатите са по-лоши при пациенти от женски пол.
- Причините за по-рядкото изпращане за хирургия на пациенти от женски пол с ИЕ в сравнение с мъжете трябва да бъдат определени и адресирани.

17. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" в Препоръките

Таблица 14 "Какво да правим" и "Какво да не правим"

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за антибиотична профилактика при пациенти със сърдечно-съдови заболявания подложени на оро-дентални процедури с повишен риск от инфекциозен ендокардит		
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с предшестваш ИЕ	I	B
Препоръчват се общи превантивни мерки при лица с висок и среден риск от ИЕ.	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с хирургично имплантирана Препоръчват се общи превантивни мерки при лица с висок и среден риск от ИЕ.	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с транскатетърно имплантирана аортна и пулмонална клапна протеза	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с нелекуван цианотичен CHD и пациенти лекувани с хирургични или транскатетърни процедури с пост-оперативни палиативни шънтове, кондюити или други протези. След хирургична корекция, при липса на остатъчни дефекти или клапна протеза, антибиотична профилактика се препоръчва само през първите 6 месеца след процедурата.	I	C
Антибиотична профилактика се препоръчва при пациенти с устройства за камерно асистиране.	I	C
Антибиотична профилактика не се препоръчва при други пациенти с нисък риск от ИЕ.	III	C
Препоръки за превенция на инфекциозен ендокардит при високорискови пациенти		
Антибиотична профилактика се препоръчва при зъбна екстракция, орални хирургични процедури и процедури изискващи манипулации върху гингивалния или периапикалния район на зъба.	I	B
Препоръки за превенция на инфекционния ендокардит при сърдечни процедури		
Препоръчва се предоперативен скрининг за назално носителство на <i>S. aureus</i> преди планова сърдечна операция или транскатетърна инплантация на клапа за лечение на носители.	I	A
Препоръчва се периперативна антибиотична профилактика преди поставяне на CIED.	I	A
Препоръчват се оптимални пред-процедурни асептични мерки на мястото на имплантиране за предотвратяване на инфекции на CIED.	I	B
Препоръчва се перипроцедурна антибиотична профилактика при пациенти, подложени на хирургична или транскатетърна имплантация на протезна клапа, интраваскуларна протеза или друг чужд материал.	I	B

Продължава

Препоръчват се хирургически стандартни асептични мерки по време на поставянето и манипулирането на катетри при катетеризация в лабораторна среда.	I	C	
Не се препоръчва системна кожна или назална деколонизация без скрининг за <i>S. aureus</i> .	III	C	
Препоръки към ендокардитния тим			
Диагноза и лечение на пациенти с усложнен ИЕ се препоръчва да се извършват в ранен стадий в Сърдечен клапен център с незабавни хирургични възможности и с ендокардитен тим с цел подобряване на резултатите.	I	B	
При пациенти с неусложнен ИЕ, лекуван в референтен център, се препоръчва ранна и редовна комуникация между локалните и ендокардитни тимове в Сърдечния клапен център с цел подобряване на клиничния изход на пациентите.	I	B	
Препоръки за ролята на ехокардиографията при инфекциозен ендокардит			
А. Диагноза			
ТТЕ се препоръчва като метод на първа линия при подозрение за ИЕ.	I	B	
ТОЕ се препоръчва при всички пациенти с клинична суспекция за ИЕ и негативна или недиагностична ТТЕ.	I	B	
ТОЕ се препоръчва при всички пациенти с клинична суспекция за ИЕ, когато е налице клапна протеза или вътре-сърдечно устройство.	I	B	
Препоръчва се повторно ТТЕ и/или ТОЕ в рамките на 5–7 дни в случаите с първоначално негативни хемокултури или незаключително изследване, когато клиничната суспекция за ИЕ остане висока.	I	C	
ТОЕ се препоръчва при пациенти със суспектен ИЕ, дори и в случаи с позитивна ТТЕ, с изключение на случаите с изолиран десностранен ИЕ на нативна клапа с добро качество на ТТЕ изследване и типична ехокардиографска находка.	I	C	
В. Проследяване под медикаментозна терапия			
Препоръчва се повторение на ТТЕ и/или ТОЕ веднага щом се подозира ново усложнение на ИЕ (нов шум, емболия, персистираща треска и бактериемия, СН, абсцес, АВВ).	I	B	
ТОЕ се препоръчва, когато пациентът е стабилен преди превключване от интравенозна към перорална антибиотична терапия.	I	B	
С. Интраоперативна ехокардиография			
Интраоперативна ехокардиография се препоръчва при всички случаи на ИЕ, изискващи хирургия.	I	C	
D. След завършване на терапията			
ТТЕ и/или ТОЕ се препоръчват при завършване на антибиотичната терапия за оценка на сърдечната и клапната морфология и функция при пациенти с ИЕ, които не са били оперирани.	I	C	
Препоръки за ролята на компютърната томография, нуклеарното изобразяване и магнитния резонанс при инфекциозен ендокардит			
Сърдечна СТА се препоръчва при пациенти с вероятен NVE за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ.	I	B	
[18F]FDG-PET/CT(A) и сърдечна СТА се препоръчват при вероятен PVE за откриване на клапни лезии и потвърждаване на диагнозата ИЕ.	I	B	
Сърдечна СТА се препоръчва при NVE и PVE за диагностициране на паравалвулни или перипротезни усложнения, ако ехокардиографията е неубедителна.	I	B	
Изобразяването на мозъка и цялото тяло (СТ, [18F]FDG-PET/CT и/или MRI) се препоръчва при симптомни пациенти с NVE и PVE за откриване на периферни лезии или добавяне на малки диагностични критерии.	I	B	
Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, който се дължи на орални стрептококи и групата <i>Streptococcus gallolyticus</i>			
Чувствителни към пеницилин орални стрептококи и група <i>Streptococcus gallolyticus</i>			
Стандартно лечение: 4-седмична продължителност при NVE или 6-седмична продължителност при PVE			
При пациенти с ИЕ, дължащ се на орални стрептококи и група S. gallolyticus , се препоръчват пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон за 4 (при NVE) или 6 седмици (при PVE), като се използват следните дози:	I	B	
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G			12–18 милиона U/ден i.v. в 4–6 дози, или непрекъснато
Амоксицилин			100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози
Цефтриаксон			2 g/ден i.v. в 1 доза
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Пеницилин G			200 000 U/ден i.v. в 4–6 дози, или непрекъснато
Амоксицилин			100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози
Цефтриаксон			100 mg/kg/ден i.v. в 1 доза
Стандартно лечение: продължителност 2 седмици (не се прилага при PVE)			
Препоръчва се 2-седмично лечение с пеницилин G, амоксицилин, цефтриаксон в комбинация с гентамицин само за лечение на неусложнен ИЕ, с причинител орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> при пациенти с нормална бъбречна функция в следните дози:	I	B	
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G			12–18 милиона U/ден i.v. в 4–6 дози, или непрекъснато
Амоксицилин			100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 дози

Продължава

Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Пеницилин G	200 000 U/kg/ден i.v. в 4–6 разделени дози		
Амоксицилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. в 1 доза		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза или 3 равни дози		
Алергия към беталактами			
При пациенти, алергични към бета-лактами и с ИЕ дължащ се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва ванкомицин за 4 седмици при NVE или за 6 седмици при PVE, като се използват следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 или 3 равни дози		
Орални стрептококи и <i>Streptococcus galolyticus</i> група, с увеличена експозиция или резистентност към пеницилин			
При пациенти с NVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон за 4 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G	24 милиона U/ден i.v. или в 4–6 дози, или непрекъснато		
Амоксицилин	12 g/ден i.v. в 6 дози		
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		
При пациенти с PVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> , се препоръчва пеницилин G, амоксицилин или цефтриаксон за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Пеницилин G	24 милиона U/ден i.v. или в 4–6 дози, или непрекъснато		
Амоксицилин	12 g/ден i.v. в 6 дози		
Цефтриаксон	2 g/ден i.v. в 1 доза		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза ^d		
Алергия към беталактами			
При пациенти с NVE, дължащи се на орални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> и които са алергични към бета-лактами, се препоръчва ванкомицин в продължение на 4 седмици, като се използват следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
При пациенти с PVE, причинени от перорални стрептококи и <i>S. gallolyticus</i> и които са алергични към бета-лактами, се препоръчва ванкомицин за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Препоръки за антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит дължащ се на <i>Staphylococcus spp.</i>			
ИЕ причинен от метицилин-чувствителни стафилококи			
При пациенти с NVE, дължащи се на метицилин-чувствителни стафилококи, се препоръчва (флу)клоксацилин или цефазолин за 4–6 седмици, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
(Флу)клоксацилин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Цефазолин	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
(Флу)клоксацилин	200–300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Цефазолин	300-600 mg/kg/ден в 3-4 дози		

При пациенти с PVE, дължащи се на метицилин-чувствителни стафилококи, (флу)клоксацилин или цефазолин с рифампин за най-малко 6 седмици и гентамицин в продължение на 2 седмици се препоръчва в следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
(Флу)клоксацилин	12 g/ден i.v. в 4–6 дози		
Рифампин	900 mg/ден i.v. или пер ос разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
(Флу)клоксацилин	200–300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Цефазолин	12 g/ден i.v. в 6 дози		
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Алергия към беталактами			
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, се препоръчва цефазолин за 4–6 седмици в следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Цефазолин	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		I	B
Цефазолин	300–600 mg/kg/ден in 3–4 дози		
При пациенти с PVE, дължащи се на метицилин-чувствителни стафилококи, които са алергични към пеницилин, се препоръчва комбиниране на цефазолин с рифампин за най-малко 6 седмици и гентамицин за 2 седмици, като се използват следните дози:			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни		I	B
Цефазолин	6 g/ден i.v. в 3 дози		
Рифампин	900 mg/ден i.v. или пер ос разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Цефазолин	300–600 mg/kg/ден in 3–4 дози	I	B
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално разделен на 3 еднакви дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
ИЕ причинен от метицилин-резистентни стафилококи			
При пациенти с NVE, дължащ се на метицилин-резистентни стафилококи, за 4–6 седмици се препоръчва ванкомицин, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение		I	B
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози		
При пациенти с PVE, дължащ се на метицилин-резистентни стафилококи, се препоръчва ванкомицин с рифампин за най-малко 6 седмици и гентамицин за 2 седмици в следните дози:			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни		I	B
Ванкомицин	30–60 mg/kg/ден i.v. в 2–3 дози		
Рифампин	900–1200 mg/ден i.v. или перорално в 2 или 3 разделни дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози	I	B
Рифампин	20 mg/kg/ден i.v. или перорално в 2 или 3 разделни дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 (за предпочитане) или 2 дози		
Препоръки за антибиотично лечение на инфекционен ендокардит, причинен от Enterococcus spp.			
Бета-лактам и гентамицин-чувствителни щамове			
При пациенти с NVE, дължащ се на не-HLAR Enterococcus spp., комбинацията от ампицилин или амоксицилин с цефтриаксон за 6 седмици или с гентамицин в продължение на 2 седмици се препоръчва, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Амоксицилин	200 mg/kg/ден i.v. разделен на 4–6 дози		
Ампицилин	12g/ден i.v. разделен на 4–6 дози		

Продължава

Цефтриаксон	4 g/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4-6 равни дози		
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 равни дози	I	B
При пациенти с PVE и пациенти с усложнен NVE или продължителност на симптоматиката >3 месеца симптоми, която се дължи на не-HLAR <i>Enterococcus</i> spp., комбинацията от ампицилин или амоксицилин с цефтриаксон за 6 седмици или с гентамицин за 2 седмици се препоръчва при следните дози:			
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Амоксацилин	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Ампицилин	12 g/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равно разделени дози		
Амоксацилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	100 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 3 равно разделени дози		
Висока степен на резистентност към аминогликозиди			
При пациенти с NVE или PVE, дължащи се на HLAR <i>Enterococcus</i> spp., се препоръчва комбинацията от ампицилин или амоксицилин и цефтриаксон за 6 седмици, като се използват следните дози:		I	B
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ампицилин	12 g/ден i.v. в 4–6 приема		
Амоксацилин	200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	4 g/ден i.v. или i.m. в 2 дози		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Амоксацилин	100–200 mg/kg/ден i.v. в 4–6 приема		
Цефтриаксон	100 mg/kg i.v. или i.m. в 2 дози		
Резистентни към бета-лактам <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>)			
При пациенти с ИЕ, дължащ се на бета-лактам резистентен <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) се препоръчва ванкомицин за 6 седмици в комбинация с гентамицин за 2 седмици при използване на следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2 дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Ванкомицин	30 mg/kg/ден i.v. в 2–3 равни дози		
Гентамицин	3 mg/kg/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Ванкомицин-резистентни <i>Enterococcus</i> spp.			
При пациенти с ИЕ, дължащ се на ванкомицин-резистентен <i>Enterococcus</i> spp., се препоръчва даптомицин в комбинация с бета-лактами (ампицилин, ертапенем или цефтаролин) или фосфомидин в следните дози:		I	C
Дозировка и начин на приложение на антибиотиците при възрастни			
Даптомицин	10–12 mg/kg/ден i.v. в 1 доза		
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Фосфомидин	12 g/ден i.v. в 4 дози		
Цефтаролин	1800 mg/ден i.v. в 3 дози		
Ертапенем	2 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза		
Педиатрична антибиотична доза и начин на приложение			
Даптомицин	10–12 mg/kg/ден i.v. в 1 доза (съобразена с възрастта)		
Ампицилин	300 mg/kg/ден i.v. в 4–6 равни дози		
Фосфомидин	2–3 g/ден i.v. в 1 доза		
Цефтаролин	24–36 mg/kg/ден в 3 дози		
Ертапенем	1 g/ден i.v. или i.m. в 1 доза [при под 12-годишна възраст, 15 mg/kg/доза (до максимум 500 mg) два пъти дневно]		

Препоръки за амбулаторно антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит		
Не се препоръчва амбулаторно парентерално антибиотично лечение при пациенти с ИЕ, причинен от много трудни за лечение микроорганизми, чернодробна цироза (Child-Pugh В или С), тежки емболии на церебралната нервна система, големи нелекувани екстракардиални абсцеси, клапни усложнения или други тежки състояния, изискващи хирургия, тежки след-оперативни усложнения и ИЕ, свързан с PWID.	III	C
Препоръки за основните показания за операция при инфекциозен ендокардит (ендокардит на нативна клапа и ендокардит на протезна клапа)		
(i) Сърдечна недостатъчност		
Препоръчва се незабавна хирургия при аортен или митрален NVE или PVE с тежка остра регургитация, обструкция или фистула, причиняващи рефрактерен белодробен оток или кардиогенен шок.	I	B
Препоръчва се спешна операция при аортен или митрален NVE или PVE с тежка остра регургитация или обструкция, причиняващи симптоми на СН или ехокардиографски признаци на лоша хемодинамична поносимост.	I	B
(ii) Неконтролирана инфекция		
Препоръчва се незабавна операция при локално неконтролируема инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастваща вегетация, протезна дехисценция, нов AVB).	I	B
Препоръчва се спешна или неспешна хирургия при ИЕ, причинен от гъбички или мултирезистентни организми според хемодинамичното състояние на пациента.	I	C
(iii) Превенция на емболизма		
Препоръчва се спешна операция при аортна или митрална NVE или PVE с персистиращи вегетации ≥ 10 mm след един или повече епизоди на емболия, въпреки подходящата антибиотична терапия.	I	B
Препоръчва се спешна операция при ИЕ с вегетация ≥ 10 mm и други показания за операция.	I	C
Препоръки за лечение на неврологични усложнения при инфекциозен ендокардит		
При пациенти с ИЕ и съмнение за инфекциозни церебрални аневризми се препоръчва СТ или MRA на мозъка.	I	B
Неврохирургия или ендоваскуларна терапия се препоръчват при големи аневризми, тези с непрекъснат растеж въпреки оптималната антибиотична терапия и руптурирани интракраниални инфектирани церебрални аневризми.	I	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при емболичен инсулт дължащ се на ИЕ.	III	C
Препоръки за пациенти с мускулно-скелетни прояви на инфекциозен ендокардит		
MRI или PET/CT се препоръчва при пациенти със подозрение за спондилодисцит и вертебрален остеомиелит, усложняващ ИЕ.	I	C
TTE/TOE се препоръчва за изключване на ИЕ при пациенти със спондилодисцит и/или септичен артрит с положителни хемокултури за типични ИЕ микроорганизми.	I	C
Препоръки за пред-оперативна оценка на коронарната анатомия при пациенти, нуждаещи се от операция за инфекциозен ендокардит		
При хемодинамично стабилни пациенти с вегетации на аортната клапа, които се нуждаят от сърдечна операция и имат висок риск от CAD, се препоръчва многосрезова коронарна CTA с висока разделителна способност.	I	B
Инвазивната коронарография се препоръчва при пациенти, нуждаещи се от сърдечна операция, които са с висок риск от CAD, при липса на вегетации на аортната клапа.	I	C
Показания и тайминг на сърдечната операция след неврологични усложнения при активен инфекциозен ендокардит		
След преходна исхемична атака, сърдечната хирургия, ако е показана, се препоръчва без забавяне	I	B
След инсулт се препоръчва незабавна операция при наличие на СН, неконтролирана инфекция, абсцес или персистиращ висок емболичен риск, стига да липсва кома, и да е изключен церебрален кръвоизлив чрез КТ или ЯМР.	I	B
Препоръки за проследяване след изписване		
По време на проследяването се препоръчва обучение на пациента върху риска от рецидив и превантивните мерки, с акцент върху здравето на зъбите и въз основа на индивидуалния рисков профил.	I	C
Препоръчва се лечение на пристрастяването при пациенти след ИЕ, във връзка с PWID.	I	C
Препоръки при протезен клапен ендокардит		
Хирургията се препоръчва при ранен PVE (в рамките на 6 месеца след клапна операция) с нова клапна смяна и пълно отстраняване на инфектираните тъкани.	I	C
Препоръки за инфекциозен ендокардит, свързан със сърдечно-съдови имплантирани електронни устройства		
За имплантиране на CIED се препоръчва антибиотична профилактика, покриваща <i>S. aureus</i> .	I	A
TTE и TOE се препоръчват в случай на съмнение за ИЕ, свързан със CIED, за идентифициране на вегетации.	I	B
Пълна незабавна екстракция на системата се препоръчва при пациенти с доказан свързан със CIED ИЕ, под първоначална емпирична антибиотична терапия.	I	B

Продължава

Препоръчва се вземане на най-малко три комплекта хемокултури преди незабавното започване на емпирична антибиотична терапия за инфекция на CIED, включваща метицилин-резистентни стафилококи и грам-отрицателни бактерии.	I	C
Ако има показания за реимплантация на CIED е след екстракция поради свързан със CIED ИЕ, препоръките са той да се направи на място, отдалечено от предишния генератор, възможно най-късно, след като признаците и симптомите на инфекцията отшумят, а хемокултурите са отрицателни най-малко 72 часа при липса на вегетации и негативни най-малко 2 седмици, ако е имало визуализирани вегетации	I	C
Не се препоръчва премахване на CIED след една положителна хемокултура, без други клинични доказателства за инфекция.	III	C
Препоръки за хирургично лечение на десностраниен инфекциозен ендокардит		
Хирургия се препоръчва при пациенти с десностраниен ИЕ, които получават подходяща антибиотична терапия при следните сценарии:		
Деснокамерна дисфункция вследствие на остра тежка трикуспидална регургитация, която не се повлиява от диуретици.	I	B
Персистираща вегетация с респираторна недостатъчност, изискваща вентилаторна поддръжка след рецидивиращи белодробни емболии.	I	B
Големи остатъчни трикуспидални вегетации (>20 mm) след рецидивираща септична белодробна емболия.	I	C
Болни с едновременно засягане на леви сърдечни структури.	I	C
Препоръки за употреба на антитромботична терапия при инфекциозен ендокардит		
Препоръчва се прекъсване на антиагрегантната или антикоагулантна терапия при наличие на голяма кръвене (включително интракраниална хеморагия).	I	C
Тромболитична терапия не се препоръчва при пациенти с ИЕ	III	C

© ESC 2023

[18F]FDG-PET, 18F-флуордезоксиглюкоза позитронно-емисионна томография; AVB, атриовентрикуларен блок; CAD, коронарна артериална болест; CHD, вродено сърдечно заболяване; CIED, сърдечно-съдово имплантирано електронно устройство; CT, компютърна томография; CTA, компютърна томографска ангиография; CH, сърдечна недостатъчност; HLAR, високо ниво на резистентност към аминогликозиди; ИЕ, инфекциозен ендокардит; i.m., интрамускулно; i.v., интравенозно; MRA, магнитно-резонансна ангиография; MRI, ядрено-магнитен резонанс; NVE, нативен клапен ендокардит; PET, позитронно-емисионна томография; PVE, ендокардит на протезна клапа; PWID, хора, които си инжектират наркотици; TOE, трансезофагеална ехокардиография; TTE, трансторакална ехокардиография.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

18. Допълнителни данни

Допълнителни данни са налични в European Heart Journal онлайн.

19. Налични данни

Не са генерирани или анализирани нови данни в подкрепа на това изследване.

20. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: **Nina Ajmone Marsan**, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Suzanne de Waha**, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germany; **Nikolaos Bonaros**, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria and University Hospital Innsbruck, Innsbruck, Austria; **Margarita Brida**, Medical Faculty University of Rijeka, Rijeka, Croatia and Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton & Harefield Hospitals, London, United Kingdom; **Haran Burri**, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; **Stefano Caselli**, Hirslanden Klinik im Park, Zurich, Switzerland and University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Torsten Doenst**, Friedrich-Schiller-University Jena, University Hospital, Jena, Germany; **Stephane Ederhy**, Hopital Saint-Antoine, Paris, France and Unité de cardio-oncologie, UNICO-GRECO, Hopital Saint-Antoine, Paris, France and Groupe de recherche clinique en cardio-oncologie, GRC n°27, Hopital Saint-Antoine, Paris, France; **Paola Anna Erba**, University of Milan Bicocca, Milan, Italy and Nuclear Medicine Department, ASST – Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy and Medical Imaging Center, Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Dan Foldager**, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Emil L. Fosbøl**, University Hospital of

Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; **Jan Kovac**, University of Leicester, Leicester, United Kingdom and RRCV Glenfield, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, United Kingdom; **Carlos A. Mestres**, The University of the Free State, Bloemfontein, South Africa and Cardiac Surgery, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Owen I. Miller**, Evelina London Children's Hospital, London, United Kingdom and Department of Women and Children's Health, Kings College London, London, United Kingdom; **Jose M. Miro**, Hospital Clinic - IDIBAPS, Barcelona, Spain and Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain and Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; **Michal Pazdernik**, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prague, Czech Republic; **Maria Nazarena Pizzi**, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; **Eduard Quintana**, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain and Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, University of Barcelona, Barcelona, Spain; **Trine Bernholdt Rasmussen**, Herlev and Gentofte University Hospital, Hellerup, Denmark and Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; **Arsen D. Ristić**, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia and Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; **Josep Rodés-Cabau**, Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec, Canada and Research and Innovation, Clínic Barcelona, Barcelona, Spain; **Alessandro Sionis**, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; **Liesl Joanna Zühlke**, Francie van Zijl Drive Parowvallei, Cape Town; PO Box 19070, Cape Town, South Africa and Division of Paediatric Cardiology, Department of Paediatrics, Institute of Child Health, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa.

21. Апендикс

ESC Society Scientific Document Group

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични дружества в ESC.

Рецензенти: Bernard lung (CPG Review Co-ordinator) (France), Bernard Prendergast (CPG Review Co-ordinator) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Marianna Adamo (Italy), Riccardo Asteggiano (Italy), Larry M. Baddour (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), John Chambers (United Kingdom), Jean-Claude Deharo (France), Wolfram Doehner (Germany), Laura Dos Subira (Spain), Xavier Duval (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Nuria Fernandez-Hidalgo (Spain), Christian Giske (Sweden), Anežka Gombošová (Czechia), Gilbert Habib (France), Borja Ibanez (Spain), Tiny Jaarsma (Sweden), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Sandra B. Lauck (Canada), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Norway), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Jean-François Obadia (France), Agnes A. Pasquet (Belgium), Steffen Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Susanna Price (United Kingdom), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Archana Rao (United Kingdom), François Rouzet (France), Jonathan Sandoe (United Kingdom), Renate B. Schnabel (Germany), Christine Selton-Suty (France), Lars Sondergaard (Denmark), Martin Thornhill (United Kingdom), Konstantinos Toutouzas (Greece), Nico Van de Veire (Belgium), Isidre Vilacosta (Spain), Christiaan Vrints (Belgium), Olaf Wendler (United Kingdom).

Национални кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на рецензиране на Препоръки 2023 за поведение при ендокардит.

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Yasmina Benchabi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Aram Chilingaryan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Sebastian J. Reinstadler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bernard Paelinck; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljagić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Elena Kinova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Maja Cikes; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jonas Agerlund Povlsen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mohammad Abdelghani; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Liisi Küünaal-Arge; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Helena Rajala; **France:** French Society of Cardiology, Christine Selton-Suty; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany:** German Cardiac Society, Marcus Franz; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Alexandros Patrianakos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Judit Barta; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Þórdís Jóna Hrafnkelsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, David Moore; **Israel:** Israel Heart Society, Katia Orvin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Fabrizio Oliva; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Gylunar Zhussupova; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Pierrette Habib; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Vaida Mizarienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Rouguatou Sow; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Elena Panfile; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Laila Bendris; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Wilco Tanis; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Irena Mitevskaja; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Erlend Aune; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Manuel Antunes; **Romania:** Romanian Society of

Cardiology, Bogdan A. Popescu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Roberto Bini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milorad Tesic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Mojca Bervar; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Isidre Vilacosta; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Michelle Frank; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Lilia Zakhamia; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Gamze Babur Guler; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Sergii Cherniuk; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Simon Woldman; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nigora Srojdinova.

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: Eva Prescott (Chairperson) (Denmark), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Elena Arbelo (Spain), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Borja Ibanez (Spain), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes A. Pasquet (Belgium), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Ilonca Vaartjes (Netherlands), Christiaan Vrints (Belgium), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

22. Препратки

1. Global Burden of Disease Metrics. Institute for Health Metrics Evaluation. University of Washington, Seattle. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed October 2021).
2. Montazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**: 1287–1297. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab211>
3. Chen H, Zhan Y, Zhang K, Gao Y, Chen L, Zhan J, et al. The global, regional, and national burden and trends of infective endocarditis from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2022;**9**:774224. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.774224>
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;**36**: 3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
5. Habib G, Erba PA, lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3222–3232. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>
6. Janszky I, Gemes K, Ahnve S, Asgeirsson H, Moller J. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**: 2744–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.532>
7. Pericas JM, Llopis J, Jimenez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, Carosi G, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**: 1629–1640. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.014>
8. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;**38**:2048–2056. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw591>
9. Sanaia Y, Lyons R, Benharash P. Infective endocarditis in intravenous drug users. *Trends Cardiovasc Med* 2020;**30**:491–497. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.11.007>
10. Pericas JM, Llopis J, Athan E, Hernandez-Meneses M, Hannan MM, Murdoch DR, et al. Prospective cohort study of infective endocarditis in people who inject drugs. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:544–555. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.062>
11. Thornhill MH, Crum A, Campbell R, Stone T, Lee EC, Bradburn M, et al. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. *Heart* 2023;**109**: 223–231. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321519>
12. Maeda K, Hirai Y, Nashi M, Yamamoto S, Taniike N, Takenobu T. Clinical

12. Maeda K, Hirai Y, Nashi M, Yamamoto S, Taniike N, Takenobu T. Clinical features and antimicrobial susceptibility of oral bacteria isolated from the blood cultures of patients with infective endocarditis. *J Dent Sci* 2022;**17**:870–875. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.09.023>
13. Thornhill MH, Gibson TB, Cutler E, Dayer MJ, Chu VH, Lockhart PB, et al. Antibiotic prophylaxis and incidence of endocarditis before and after the 2007 AHA recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2443–2454. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2178>
14. Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast BD, Lockhart PB, Baddour LM. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet* 2020;**395**:1325–1327. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30530-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30530-4)
15. Dayer MJ, Prendergast BD, Thornhill MH, Baddour LM. Why are we seeing an increasing incidence of infective endocarditis in the UK? *Br J Hosp Med (Lond)* 2020;**81**:1–4. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0263>
16. Quan TP, Muller-Pebody B, Fawcett N, Young BC, Minaji M, Sandoe J, et al. Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med* 2020;**18**:84. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01531-y>
17. Vahasarja N, Lund B, Ternhag A, Gotrick B, Olaison L, Hultin M, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci in Sweden – effect of cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry for risk individuals. *J Oral Microbiol* 2020;**12**: 1768342. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1768342>
18. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021;**15**:17539447211002687. <https://doi.org/10.1177/17539447211002687>
19. Ostergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M, Arpi M, Andersen CO, Schonheyder HC, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3237–3244. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz327>
20. Kim I-C, Chang S, Hong G-R, Lee SH, Lee S, Ha J-W, et al. Comparison of cardiac computed tomography with transesophageal echocardiography for identifying vegetation and intracardiac complications in patients with infective endocarditis in the era of 3-dimensional images. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e006986. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006986>
21. Salaun E, Habib G. Beyond standard echocardiography in infective endocarditis: computed tomography, 3-dimensional imaging, and multi-imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007626. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007626>
22. Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, Cuellar-Calabria H, Ferreira-Gonzalez I, Gonzalez-Alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015;**132**:1113–1126. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015316>
23. DeSimone DC, Lahr BD, Anavekar NS, Sohail MR, Tleyjeh IM, Wilson WR, et al. Temporal trends of infective endocarditis in Olmsted County, Minnesota, between 1970 and 2018: a population-based analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021;**8**:ofab038. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab038>
24. Giannitsioti E, Pefanis A, Gogos C, Lekkou A, Dalekos GN, Gatselis N, et al. Evolution of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *Int J Infect Dis* 2021;**106**:213–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.009>
25. Jensen AD, Bundgaard H, Butt JH, Bruun NE, Voldstedlund M, Torp-Pedersen C, et al. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997–2017: a nationwide study. *Int J Cardiol* 2021;**326**:145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.029>
26. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017;**119**:317–322. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.035>
27. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodriguez Perez JA, Hall J, et al. Incidence, microbiology, and outcomes in patients hospitalized with infective endocarditis. *Circulation* 2020;**141**:2067–2077. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913>
28. Ortega-Loubon C, Munoz-Moreno MF, Andres-Garcia I, Alvarez FJ, Gomez-Sanchez E, Bustamante-Munguira J, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Spain: location, trends, clinical presentation, etiology, and survival in the 21st century. *J Clin Med* 2019;**8**:1755. <https://doi.org/10.3390/jcm8101755>
29. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Ferrera C, Garcia-Arribas D, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2795–2804. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.005>
30. Altini C, Lavelli V, Niccoli-Asabella A, Sardaro A, Branca A, Santo G, et al. Comparison of the diagnostic value of MRI and whole body (18)F-FDG PET/CT in diagnosis of spondylodiscitis. *J Clin Med* 2020;**9**:1581. <https://doi.org/10.3390/jcm9051581>
31. Holle SLK, Andersen MH, Klein CF, Bruun NE, Tonder N, Haarmark C, et al. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for identification of abnormal extracardiac foci in patients with infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;**36**:939–946. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01787-8>
32. Kim S-J, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the diagnostic accuracies of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spondylodiscitis: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019;**44**: E414–E422. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002861>
33. Sifaoui I, Oliver L, Tacher V, Fiore A, Lepeule R, Moussafer A, et al. Diagnostic performance of transesophageal echocardiography and cardiac computed tomography in infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;**33**:1442–1453. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.07.017>
34. Venet M, Jalal Z, Ly R, Malekzadeh-Milani S, Hascoet S, Fournier E, et al. Diagnostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in prosthetic pulmonary valve infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:299–308. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.07.015>
35. Wang TKM, Bin Saeed M, Chan N, Obuchowski NA, Shrestha N, Xu B, et al. Complementary diagnostic and prognostic contributions of cardiac computed tomography for infective endocarditis surgery. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e011126. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011126>
36. Camou F, Dijos M, Barandon L, Cornolle C, Greib C, Laine M, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. *Med Mal Infect* 2019;**49**:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.06.007>
37. El-Dalati S, Cronin D, Riddell JT, Shea M, Weinberg RL, Washer L, et al. The clinical impact of implementation of a multidisciplinary endocarditis team. *Ann Thorac Surg* 2022;**113**:118–124. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2021.02.027>
38. Elad B, Perl L, Hamdan A, Yahav D, Atamna A, Shaked H, et al. The clinical value of the endocarditis team: insights from before and after guidelines implementation strategy. *Infection* 2022; **50**:57–64. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01636-3>
39. Gibbons EF, Huang G, Aldea G, Koomalsingh K, Klein JW, Dhanireddy S, et al. A multi-disciplinary pathway for the diagnosis and treatment of infectious endocarditis. *Crit Pathw Cardiol* 2020;**19**:187–194. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000224>
40. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, et al. Inception of the ‘endocarditis team’ is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart* 2017;**4**:e000699. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000699>
41. Ruch Y, Mazzucotelli JP, Lefebvre F, Martin A, Lefebvre N, Douiri N, et al. Impact of setting up an “endocarditis team” on the management of infective endocarditis. *Open Forum Infect Dis* 2019;**6**:ofz308. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz308>
42. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>
43. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;**380**:415–424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312>
44. Wildenthal JA, Atkinson A, Lewis S, Sayood S, Nolan NS, Cabrera NL, et al. Outcomes of partial oral antibiotic treatment for complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia in people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2022;**76**:487–496. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac714>
45. Pericas JM, Llopis J, Munoz P, Gonzalez-Ramallo V, Garcia-Leoni ME, de Alarcon A, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment vs hospitalization for infective endocarditis: validation of the OPAT-games criteria. *Open Forum Infect Dis* 2022;**9**:ofac442. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac442>
46. Fernandez-Galilea A, Estella A, Garcia-Garmendia JL, Loza A, Palacios-Garcia I, Sierra-Camerino R, et al. Clindamycin but not intravenous immunoglobulins reduces mortality in a retrospective cohort of critically ill patients with bacteremic group A streptococcal infections. *Rev Esp Quimioter* 2022;**35**:475–481. <https://doi.org/10.37201/req/030.2022>
47. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018;**39**:586–595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx655>
48. Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty C, Moby V, Tattevin P, et al. Oral streptococcal endocarditis, oral hygiene habits, and recent dental procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2017;**64**:1678–1685. <https://doi.org/10.1093/cid/cix237>
49. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;**140**:1238–1244. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>

50. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010;**31**:1890–1897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq110>
51. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before invasive dental procedures. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1029–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.030>
52. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;**103**:937–944. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309102>
53. Glauser MP, Francioli P. Relevance of animal models to the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987;**20**(Suppl A):87–98. https://doi.org/10.1093/jac/20.suppl_A.87
54. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, Castillo Y, Moscoso SB, Mosquera S, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2019; **150**:948–959.e4. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.06.017>
55. Overholser CD, Moreillon P, Glauser MP. Experimental bacterial endocarditis after dental extractions in rats with periodontitis. *J Infect Dis* 1987;**155**:107–112. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.107>
56. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;**79**:2006–2011. <https://doi.org/10.1128/IAI.01208-10>
57. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;**116**:1736–1754. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>
58. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;**336**:770–771. <https://doi.org/10.1136/bmj.39510.423148.AD>
59. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62007-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62007-9)
60. Tubiana S, Duval X, Alla F, Seltou-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* 2016;**72**:544–553. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.003>
61. Thornhill MH, Lockhart PB, Prendergast B, Chambers JB, Shanson D. NICE and anti-biotic prophylaxis to prevent endocarditis. *Br Dent J* 2015;**218**:619–621. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.496>
62. Tubiana S, Blotiere PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: a nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* 2017;**358**:j3776. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3776>
63. Cloitre A, Duval X, Tubiana S, Giraud P, Veyrac G, Nosbaum A, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;**24**:e296–e304. <https://doi.org/10.4317/medoral.22818>
64. Gross AE, Suda KJ, Zhou J, Calip GS, Rowan SA, Hershow RC, et al. Serious antibiotic-related adverse effects following unnecessary dental prophylaxis in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021;**42**:110–112. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1261>
65. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. *Clin Microbiol Infect* 2016;**22**:949.e1–949.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.008>
66. Woodman AJ, Vidic J, Newman HN, Marsh PD. Effect of repeated high dose prophylaxis with amoxycillin on the resident oral flora of adult volunteers. *J Med Microbiol* 1985;**19**:15–23. <https://doi.org/10.1099/00222615-19-1-15>
67. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for infection and cancer. *Eur Heart J* 2009;**30**:2369–2413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>
68. Bates KE, Hall M, Shah SS, Hill KD, Pasquali SK. Trends in infective endocarditis hospitalizations at United States children's hospitals from 2003 to 2014: impact of the 2007 American Heart Association antibiotic prophylaxis guidelines. *Cardiol Young* 2017;**27**: 686–690. <https://doi.org/10.1017/S1047951116001086>
69. Bikkeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2217–2226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.071>
70. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J* 2015;**170**:830–836. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.007>
71. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281>
72. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.029>
73. Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association guideline revision. *Circulation* 2019;**140**:170–180. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657>
74. Mackie AS, Liu W, Savu A, Marelli AJ, Kaul P. Infective endocarditis hospitalizations before and after the 2007 American Heart Association prophylaxis guidelines. *Can J Cardiol* 2016;**32**:942–948. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.09.021>
75. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.002>
76. Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:775. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2008.04.001>
77. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;**342**:d2392. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2392>
78. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>
79. Sakai Bizmark R, Chang RR, Tsugawa Y, Zangwill KM, Kawachi I. Impact of AHA's 2007 guideline change on incidence of infective endocarditis in infants and children. *Am Heart J* 2017;**189**:110–119. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.006>
80. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *JAMA* 2017;**317**: 1652–1660. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4287>
81. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;**3**:141–147. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcw039>
82. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart* 2021;**8**: e001846. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001846>
83. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**143**:e963–e978. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
84. Havers-Borgersen E, Butt JH, Ostergaard L, Bundgaard H, Smerup M, Bruun NE, et al. Recurrent infective endocarditis versus first-time infective endocarditis after heart valve surgery. *Clin Res Cardiol* 2020;**109**: 1342–1351. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01628-7>
85. Calderon-Parra J, Kestler M, Ramos-Martinez A, Bouza E, Valerio M, de Alarcon A, et al. Clinical factors associated with reinfection versus relapse in infective endocarditis: prospective cohort study. *J Clin Med* 2021;**10**:748. <https://doi.org/10.3390/jcm10040748>
86. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Vilacosta I, Olmos C, Saez C, Lopez J, et al. Contemporary epidemiology and outcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart* 2020;**106**:596–602. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315433>
87. Salem M, Friedrich C, Saad M, Frank D, Salem M, Puehler T, et al. Active infective native and prosthetic valve endocarditis: short- and long-term outcomes of patients after surgical treatment. *J Clin Med* 2021;**10**:1868. <https://doi.org/10.3390/jcm10091868>
88. Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, Li Y, Heyn O, Dashkevich A, et al.

- Incidence and surgical outcomes of patients with native and prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2020;**110**:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.10.029>
89. Anantha-Narayanan M, Reddy YNV, Sundaram V, Murad MH, Erwin PJ, Baddour LM, et al. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;**106**:1413–1419. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316718>
 90. Ostergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Smerup MH, Bundgaard H, Gislason G, et al. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J* 2018;**39**:2668–2675. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy153>
 91. Alexis SL, Malik AH, George I, Hahn RT, Khalique OK, Seetharam K, et al. Infective endocarditis after surgical and transcatheter aortic valve replacement: a state of the art review. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e017347. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017347>
 92. Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, et al. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: a meta-analysis. *J Cardiol* 2019;**74**:197–205. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.04.007>
 93. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, et al. Endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2717–2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.039>
 94. Summers MR, Leon MB, Smith CR, Kodali SK, Thourani VH, Herrmann HC, et al. Prosthetic valve endocarditis after TAVR and SAVR: insights from the PARTNER trials. *Circulation* 2019;**140**:1984–1994. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041399>
 95. Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, Bernier M, Beaudoin J, O'Connor K, et al. Infective endocarditis following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;**92**:583–591. <https://doi.org/10.1002/ccd.27632>
 96. Diller GP, Baumgartner H. Endocarditis in adults with congenital heart disease: new answers—new questions. *Eur Heart J* 2017;**38**:2057–2059. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx044>
 97. Ly R, Compain F, Gaye B, Pontnau F, Bouchard M, Mainardi JL, et al. Predictive factors of death associated with infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020. <https://doi.org/10.1177/2048872620901394>
 98. Snugg-Martin U, Giang KW, Dellborg M, Robertson J, Mandalenakis Z. Cumulative in-cidence of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: a nationwide, case-control study over nine decades. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:1469–1475. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab478>
 99. Mylotte D, Rushani D, Therrien J, Guo L, Liu A, Guo K, et al. Incidence, predictors, and mortality of infective endocarditis in adults with congenital heart disease without prosthetic valves. *Am J Cardiol* 2017;**120**:2278–2283. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.051>
 100. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:224–230. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7765>
 101. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013;**128**:1412–1419. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001827>
 102. Patel S, Rizvi SSA, Choi JH, Horan DP, Weber MP, Maynes EJ, et al. Management and outcomes of left ventricular assist device-associated endocarditis: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:600–609. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.04.04>
 103. Ostergaard L, Valeur N, Wang A, Bundgaard H, Aslam M, Gislason G, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. *Eur Heart J* 2019;**40**: 1355–1361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy629>
 104. Russell EA, Walsh WF, Costello B, McLellan AJA, Brown A, Reid CM, et al. Medical management of rheumatic heart disease: a systematic review of the evidence. *Cardiol Rev* 2018;**26**:187–195. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000185>
 105. Jordan AM, Tatum R, Ahmad D, Patel SV, Maynes EJ, Weber MP, et al. Infective endocarditis following heart transplantation: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2021;**36**:100672. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100672>
 106. Chuang S, Shrestha NK, Brizendine KD. Matched retrospective study of infective endocarditis among solid organ transplant recipients compared to non-transplant: seven-year experience in a US referral center. *Transpl Infect Dis* 2020;**22**:e13368. <https://doi.org/10.1111/tid.13368>
 107. Martinez-Selles M, Valerio-Minero M, Farinas MC, Rodriguez-Abella H, Rodriguez ML, de Alarcon A, et al. Infective endocarditis in patients with solid organ transplantation. A nationwide descriptive study. *Eur J Intern Med* 2021;**87**:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.02.017>
 108. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/504385>
 109. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.04.015>
 110. Thornhill MH, Dayer MJ, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2017;**19**:9. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0564-y>
 111. Thornhill MH, Dayer MJ, Durkin MJ, Lockhart PB, Baddour LM. Risk of adverse reactions to oral antibiotics prescribed by dentists. *J Dent Res* 2019;**98**:1081–1087. <https://doi.org/10.1177/0022034519863645>
 112. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:2382–2388. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv115>
 113. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;**12**:75–89. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.859985>
 114. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;**362**:9–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808939>
 115. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ* 2011;**26**:12–21. <https://doi.org/10.1007/s13187-010-0183-x>
 116. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.795906>
 117. Mounsey JP, Griffith MJ, Tynan M, Gould FK, MacDermott AF, Gold RG, et al. Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomised trial. *Br Heart J* 1994;**72**:339–343. <https://doi.org/10.1136/hrt.72.4.339>
 118. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**: 767–777. <https://doi.org/10.1093/europace/euv053>
 119. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 2010;**362**:18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>
 120. Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:541–550. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr470>
 121. Conen A, Stortecky S, Moreillon P, Hannan MM, Franzeck FC, Jeger R, et al. A review of recommendations for infective endocarditis prevention in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2021;**16**:1135–1140. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00993>
 122. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1290–1298. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.192>
 123. Carrasco-Chinchilla F, Sanchez-Espin G, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailon I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, et al. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;**67**:380–386. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.09.012>
 124. Cervera C, del Rio A, Garcia L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2011;**29**:587–592. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.05.007>
 125. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocchi A, et al. Impact of a multi-disciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1171–1176. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.060>
 126. Okura T, Iwata K, Koyama T, Ebisawa K, Arakawa Y, Kusuki M, et al. Impact of infectious disease consultation on management and outcomes of infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2021;**112**:1228–1234. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.09.044>
 127. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;**143**:e72–e227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>

128. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**: 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
129. Wang TKM, Sanchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, Cremer P, Griffin B, Xu B. Diagnosis of infective endocarditis by subtype using (18)F-fluorodeoxyglucose posi-tron emission tomography/computed tomography: a contemporary meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010600. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010600>
130. Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongioni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace* 2020;**22**: 515–549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz246>
131. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg* 2020;**35**:1905–1911. <https://doi.org/10.1111/jocs.14787>
132. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, Wu LT, Rosen DL. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to 2017: a study of statewide dis-charge data. *Ann Intern Med* 2019;**170**:31–40. <https://doi.org/10.7326/M18-2124>
133. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical out-comes of infective endocarditis in injection drug users. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**: 559–570. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.082>
134. Mori M, Brown KJ, Bin Mahmood SU, Geirsson A, Mangi AA. Trends in infective endo-carditis hospitalizations, characteristics, and valve operations in patients with opioid use disorders in the United States: 2005–2014. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e012465. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012465>
135. Geirsson A, Schranz A, Jawitz O, Mori M, Feng L, Zwischenberger BA, et al. The evolving burden of drug use associated infective endocarditis in the United States. *Ann Thorac Surg* 2020;**110**:1185–1192. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.089>
136. Mestres CA, Pare JC, Miro JM; Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and functioning of a multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of infective endocarditis: a 30-year perspective (1985–2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;**68**:363–368. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.10.007>
137. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, Gaemperli O, Rouzet F, Hacker M, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;**45**:1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4025-0>
138. Schwiebert R, Baig W, Wu J, Sandoe JAT. Diagnostic accuracy of splinter haemorrhages in patients referred for suspected infective endocarditis. *Heart* 2022. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321052>
139. Grable C, Yusuf SW, Song J, Viola GM, Ulhaq O, Banchs J, et al. Characteristics of in-fective endocarditis in a cancer population. *Open Heart* 2021;**8**:e001664. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001664>
140. 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. <https://doi.org/10.1159/000101691>
141. Wong CY, Zhu W, Aurigemma GP, Furukawa N, Teshale EH, Huang YA, et al. Infective endocarditis among persons aged 18–64 years living with human immunodeficiency virus, hepatitis C infection, or opioid use disorder, United States, 2007–2017. *Clin Infect Dis* 2021;**72**:1767–1781. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa372>
142. N'Guyen Y, Duval X, Revest M, Saada M, Erpelding ML, Selton-Suty C, et al. Time inter-val between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infect-ive endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med* 2017;**49**: 117–125. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1235282>
143. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care* 2021;**25**:307. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w>
144. Snipsoyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honore B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2016;**202**:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.028>
145. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical pres-entation, 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. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>
146. Amat-Santos JJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015;**131**:1566–1574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014089>
147. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1999–2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs336>
148. Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral center (2007–2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;**40**:1137–1148. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04117-x>
149. Dahl A, Iversen K, Tønder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, et al. Prevalence of in-fective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**: 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.059>
150. Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol* 2016;**7**:697. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00697>
151. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**: 633–638. <https://doi.org/10.1086/313753>
152. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008041>
153. Burckhardt I, Zimmermann S. Susceptibility testing of bacteria using MALDI-ToF mass spectrometry. *Front Microbiol* 2018;**9**:1744. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01744>
154. Pecoraro AJK, Herbst PG, Pienaar C, Taljaard J, Prozesky H, Janson J, et al. Modified Duke/European Society of Cardiology 2015 clinical criteria for infective endocarditis: time for an update? *Open Heart* 2022;**9**:e001856. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001856>
155. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, Popescu BA, Laroche C, Duval X, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J* 2022;**43**:2770–2780. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307>
156. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture- negative endocarditis: improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e8392. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008392>
157. Gouriet F, Samson L, Delaage M, Mainardi JL, Meconi S, Drancourt M, et al. Multiplexed whole bacterial antigen microarray, a new format for the automation of serodiagnosis: the culture-negative endocarditis paradigm. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**:1112–1118. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02094.x>
158. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Røvery C, et al. Contribution of sys-tematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5238–5242. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005>
159. Hajduczenia MM, Klefisch FR, Hopf AGM, Grubitzsch H, Stegemann MS, Pfafflin F, et al. New perspectives for prosthetic valve endocarditis – impact of molecular imaging by fishseq diagnostics. *Clin Infect Dis* 2023;**76**:1050–1058. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac860>
160. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endo-carditis. *J Clin Microbiol* 2017;**55**:2599–2608. <https://doi.org/10.1128/JCM.00635-17>
161. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta J-P, Vitte J, et al. Link between endo-carditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol* 2013;**167**: 600–602. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.233>
162. Selton-Suty C, Maigrat CH, Devignes J, Goehringer F, Erpelding ML, Alla F, et al. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in in-fective endocarditis. *Heart* 2018;**104**:509–516. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312359>
163. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:202–219. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq004>
164. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, Salaun E, Lancellotti P, Tornos P, et al. Multimodality im-aging in infective endocarditis: an imaging team within the endocarditis team. *Circulation* 2019;**140**:1753–1765. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228>
165. Ostergaard L, Vejlsstrup N, Kober L, Fosbol EL, Sondergaard L, Ihlemann N. Diagnostic potential of intracardiac echocardiography in patients with suspected prosthetic valve endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:1558–1564.e3. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.06.016>
166. Bai AD, Steinberg M, Showler A, Burry L, Bhatia RS, Tomlinson GA, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for infective

- endocarditis findings using transesophageal echocardiography as the reference standard: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;**30**:639–646.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.007>
167. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;**100**:524–527. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304354>
 168. Jain V, Wang TKM, Bansal A, Farwati M, Gad M, Montane B, et al. Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a contemporary comparative meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;**15**:313–321. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.008>
 169. Oliveira M, Guittet L, Hamon M, Hamon M. Comparative value of cardiac CT and transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;**2**:e190189. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190189>
 170. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;**61**:18–28. <https://doi.org/10.1093/cid/civ235>
 171. Sunnerhagen T, Tornell A, Vikbrant M, Nilsson B, Rasmussen M. HANDOC: a handy score to determine the need for echocardiography in non-beta-hemolytic streptococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2018;**66**:e93–e98. <https://doi.org/10.1093/cid/cix880>
 172. Berge A, Krantz A, Ostlund H, Naucler P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection* 2019;**47**:45–50. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1208-3>
 173. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodriguez-Creixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;**60**:528–535. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu872>
 174. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**:414–420. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/12.4.414>
 175. van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, van Twillert G, Veenstra J, Herpers BL, et al. Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2022;**74**:1442–1449. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab632>
 176. Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Use of trans-thoracic echocardiography in the management of low-risk *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a retrospective multicenter cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:924–931. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.027>
 177. Peinado-Acevedo JS, Hurtado-Guerra JJ, Hincapié C, Mesa-Abad J, Uribe-Delgado JR, Giraldo-Ramírez S, et al. Validation of VIRSTA and Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT) scores to determine the priority of echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:e1151–e1157. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1844>
 178. Chamat-Hedemand S, Bruun NE, Ostergaard L, Arpi M, Fosbol E, Boel J, et al. Proposal for the use of echocardiography in bloodstream infections due to different streptococcal species. *BMC Infect Dis* 2021;**21**:689. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06391-2>
 179. Young WJ, Jeffery DA, Hua A, Primus C, Serafino Wani R, Das S, et al. Echocardiography in patients with infective endocarditis and the impact of diagnostic delays on clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2018;**122**:650–655. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.039>
 180. Iversen K, Host N, Bruun NE, Elming H, Pump B, Christensen JJ, et al. Partial oral treatment of endocarditis. *Am Heart J* 2013;**165**:116–122. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.11.006>
 181. MacKay EJ, Zhang B, Augoustides JG, Groeneveld PW, Desai ND. Association of intraoperative transesophageal echocardiography and clinical outcomes after open cardiac valve or proximal aortic surgery. *JAMA Netw Open* 2022;**5**:e2147820. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47820>
 182. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:9–19. <https://doi.org/10.1097/00005792-200101000-00002>
 183. Vallejo Camazon N, Cedié G, Nunez Aragon R, Mateu L, Llibre C, Sopena N, et al. Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;**73**:734–740. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.011>
 184. Vallejo Camazon N, Mateu L, Cedié G, Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Gurgui Ferrer M, et al. Long-term antibiotic therapy in patients with surgery-indicated not undergoing surgery infective endocarditis. *Cardiol J* 2021;**28**:566–578. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0054>
 185. Chaosuwanakit N, Makarawate P. Value of cardiac computed tomography angiography in pre-operative assessment of infective endocarditis. *J Cardiothorac Surg* 2019;**14**:56. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0880-4>
 186. Fagman E, Flinck A, Snygg-Martin U, Olaison L, Bech-Hanssen O, Svensson G. Surgical decision-making in aortic prosthetic valve endocarditis: the influence of electrocardiogram-gated computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**50**: 1165–1171. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw177>
 187. Abbata S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guide-lines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;**10**:435–449. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.10.002>
 188. Parra JA, Hernandez L, Munoz P, Blanco G, Rodriguez-Alvarez R, Vilar DR, et al. Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2018;**97**:e11952. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011952>
 189. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011;**18**:335–343. <https://doi.org/10.1007/s10140-011-0946-7>
 190. Tonolini M, Petulla M, Bianco R. Mycotic visceral aneurysm complicating infectious endocarditis: imaging diagnosis and follow-up. *J Emerg Trauma Shock* 2012;**5**: 201–203. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.96501>
 191. Gonzalez I, Sarria C, Lopez J, Vilacosta I, San Roman A, Olmos C, et al. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:42–52. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000014>
 192. 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. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.007>
 193. Hekimian G, Kim M, Passetfort S, Duval X, Wolff M, Leport C, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010;**96**:696–700. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.183772>
 194. Lecomte R, Issa N, Gaborit B, Le Turnier P, Deschanvres C, Asseray N, et al. Risk-benefit assessment of systematic thoracoabdominal-pelvic computed tomography in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2019;**69**:1605–1612. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz014>
 195. Dursun M, Yilmaz S, Yilmaz E, Yilmaz R, Onur I, Oflaz H, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol* 2015;**21**: 28–33. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14239>
 196. El Ouazzani J, Jandou I, Christophe Thuaille I. Thrombus or vegetation? Importance of cardiac MRI as a diagnostic tool based on case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;**60**:690–694. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.007>
 197. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/588663>
 198. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432>
 199. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, El Rafei A, Brinjikji W, Baddour LM, et al. Variable significance of brain MRI findings in infective endocarditis and its effect on surgical decisions. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.015>
 200. Duval X, Jung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;**152**:497–504.W175. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006>
 201. Sotero FD, Rosario M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;**19**:23. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0935-x>
 202. Fujimoto T, Morofuji Y, Matsunaga Y, Horie N, Izumo T, Tateishi Y, et al. Early diagnosis of infective endocarditis by brain T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Circ J* 2018;**82**:464–468. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0212>
 203. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jager HR, Barkhof F. Cerebral micro-bleeds: imaging and clinical significance. *Radiology* 2018;**287**:11–28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803>

204. Hess A, Klein I, lung B, Lavalée P, Ilic-Habensuss E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;**34**:1579–1584. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3582>
205. lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;**44**:3056–3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001470>
206. Foreman SC, Schwaiger BJ, Gempt J, Jungmann PM, Kehl V, Delbridge C, et al. MR and CT imaging to optimize CT-guided biopsies in suspected spondylodiscitis. *World Neurosurg* 2017;**99**:726–734.e7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.017>
207. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol* 2010;**65**:974–981. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.015>
208. Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. MR and CT imaging to optimize CT-guided biopsies in suspected spondylodiscitis. *World Neurosurg* 2017;**99**:726–734.e7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30141-4)
209. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: in-creased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2374–2382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.092>
210. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam M, et al. Improving the diagnostic performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation* 2018;**138**: 1412–1427. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032>
211. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Sposito-Faresse M, Ilic-Habensuss E, Leclercq F, et al. Impact of systematic whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter tep-vendo study. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:393–403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa666>
212. Philip M, Tessonier L, Mancini J, Mainardi JL, Fernandez-Gerlinger MP, Lussato D, et al. Comparison between ESC and Duke criteria for the diagnosis of prosthetic valve in-fective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2605–2615. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.011>
213. Erba PA, Conti U, Lazzari E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;**53**:1235–1243. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099424>
214. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;**55**:1980–1985. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141895>
215. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet029>
216. Holcman K, Szot W, Rubis P, Lesniak-Sobelga A, Hlawaty M, Wisniewska-Smialek S, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;**35**: 749–758. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1487-x>
217. Albano D, Dondi F, Gazzilli M, Giubbini R, Bertagna F. Meta-analysis of the diagnostic performance of (18)F-FDG-PET/CT imaging in native valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:1063–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.021>
218. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, Soares J, Goncalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of left-sided endocarditis: native vs prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis* 2020;**70**:583–594. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz267>
219. Pelletier-Galarneau M, Abikhzer G, Harel F, Dilsizian V. Detection of native and prosthetic valve endocarditis: incremental attributes of functional FDG PET/CT over morphologic imaging. *Curr Cardiol Rep* 2020;**22**:93. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01334-w>
220. Pizzi MN, Fernandez-Hidalgo N. Optimizing the diagnostic workup of infective endocarditis: an urgent need for studies focused on defining the decision-making process. *J Nucl Cardiol* 2020;**27**:609–611. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1434-1>
221. Boursier C, Duval X, Bourdon A, Imbert L, Mahida B, Chevalier E, et al. ECG-gated cardiac FDG PET acquisitions significantly improve detectability of infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2691–2693. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.036>
222. Ishikita A, Sakamoto I, Yamamura K, Umemoto S, Nagata H, Kitamura Y, et al. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of infective endocarditis in patients with adult congenital heart disease. *Circ J* 2021;**85**:1505–1513. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1067>
223. Pizzi MN, Dos-Subira L, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, Cuellar-Calabria H, Pijuan Domenech A, et al. (18)F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol* 2017;**248**:396–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.008>
224. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1031–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.050>
225. Mikail N, Benali K, Mahida B, Vigne J, Hyafil F, Rouzet F, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging to diagnose septic emboli and mycotic aneurysms in patients with endocarditis and cardiac device infections. *Curr Cardiol Rep* 2018;**20**:14. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0956-0>
226. Orvin K, Goldberg E, Bernstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.012>
227. Duval X, lung B. Extracardiac imaging of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2017;**19**:24. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0580-y>
228. Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. 18F-FDG PET/CT for the detection of septic embolisms in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014;**55**:1045–1046. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140707>
229. Germaini M, Boursier C, Goehring F, Selton-Suty C, Lefevre B, Roch V, et al. The detection of infectious endocarditis may be enhanced by a repeat FDG-PET while maintaining patients on a ketogenic diet. *J Nucl Cardiol* 2022;**29**:3256–3262. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-02921-w>
230. Slart R, Glaudemans A, Gheysens O, Lubberink M, Kero T, Dweck MR, et al. Procedural recommendations of cardiac PET/CT imaging: standardization in inflammatory-, infective-, infiltrative-, and innervation (4Is)-related cardiovascular diseases: a joint collaboration of the EACVI and the EANM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;**48**:1016–1039. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05066-5>
231. Mathieu C, Mikail N, Benali K, lung B, Duval X, Nataf P, et al. Characterization of (18) F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:e005585. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005585>
232. Mistry NP, AlShaheen M, Leung E, Chow B, Wiefels C. Previous bioglu repair mimicking cardiac infection with (18)F-FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2023;**30**:420–424. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02807-3>
233. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MG, Budde RP. Confounders in FDG-PET/CT imaging of suspected prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:1462–1465. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.024>
234. Roque A, Pizzi MN, Cuellar-Calabria H, Aguade-Bruix S. (18)F-FDG-PET/CT angiography for the diagnosis of infective endocarditis. *Curr Cardiol Rep* 2017;**19**:15. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0824-3>
235. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers A, Verzijlbergen FJ, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *Eur Heart J* 2018;**39**:3739–3749. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx784>
236. Pizzi MN, Roque A, Cuellar-Calabria H, Fernandez-Hidalgo N, Ferreira-Gonzalez I, Gonzalez-Alujas MT, et al. (18)F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valve- tube grafts: infective versus inflammatory patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**: 1224–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.013>
237. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, Berte B, Hindie E, Ritter P, et al. Contribution of PET imaging to the diagnosis of septic embolism in patients with pacing lead endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:283–290. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.09.014>
238. Calais J, Touati A, Grall N, Laouenan C, Benali K, Mahida B, et al. Diagnostic impact of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and white blood cell SPECT/computed tomography in patients with suspected cardiac implantable electronic device chronic infection. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e007188. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007188>
239. Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1679–1691. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.026>
240. 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. <https://doi.org/10.1159/000346101>
241. Kestler M, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, et al. Role of (18)F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014;**55**:1093–1098. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.134981>

242. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:2023–2029. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00116-3)
243. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:1020–1024. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025585>
244. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.028>
245. Dahl A, Fowler VG, Miro JM, Bruun NE. Sign of the times: updating infective endocarditis diagnostic criteria to recognize *Enterococcus faecalis* as a typical endocarditis bacterium. *Clin Infect Dis* 2022;**75**:1097–1102. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac181>
246. Roque A, Pizzi MN, Fernandez-Hidalgo N, Permanyer E, Cuellar-Calabria H, Romero-Farina G, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: “normality” is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:24–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez222>
247. Anis HK, Miller EM, George J, Shrestha NK, Klika AK, Kamath AF, et al. Incidence and characteristics of osteoarticular infections in patients with infective endocarditis. *Orthopedics* 2020;**43**:24–29. <https://doi.org/10.3928/01477447-20191031-02>
248. Carbone A, Lieu A, Mouhat B, Santelli F, Philip M, Bohbot Y, et al. Spondylodiscitis complicating infective endocarditis. *Heart* 2020;**106**:1914–1918. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316492>
249. Arvieux C, Common H. New diagnostic tools for prosthetic joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019;**105**:S23–S30. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.04.029>
250. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003016. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003016>
251. Sevilla T, Lopez J, Gomez I, Vilacosta I, Sarria C, Garcia-Granja PE, et al. Evolution of prognosis in left-sided infective endocarditis: a propensity score analysis of 2 decades. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:111–112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.052>
252. Chandrasekar PH, Levine DP, Price S, Rybak MJ. Comparative efficacies of imipenem-cilastatin and vancomycin in experimental aortic valve endocarditis due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988;**21**:461–469. <https://doi.org/10.1093/jac/21.4.461>
253. 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. <https://doi.org/10.1172/JCI107622>
254. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;**57**:1158–1161. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.57.6.1158>
255. Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi JL. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect* 2020;**26**: 723–728. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.017>
256. Fernandez-Felix BM, Barca LV, Garcia-Esquinas E, Correa-Perez A, Fernandez-Hidalgo N, Muriel A, et al. Prognostic models for mortality after cardiac surgery in patients with infective endocarditis: a systematic review and aggregation of prediction models. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:1422–1430. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.051>
257. Hoiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song Z-J, Moser C, Jensen PO, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci* 2011;**3**:55–65. <https://doi.org/10.4248/IJOS11026>
258. Funane K, Tanaka Y, Hosaka T, Murakami K, Miyazaki T, Shiwa Y, et al. Combined drug resistance mutations substantially enhance enzyme production in *paenibacillus agari*-devorans. *J Bacteriol* 2018;**200**:e00188–18. <https://doi.org/10.1128/JB.00188-18>
259. Knudsen GM, Ng Y, Gram L. Survival of bactericidal antibiotic treatment by a persister subpopulation of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2013;**79**:7390–7397. <https://doi.org/10.1128/AEM.02184-13>
260. Le Bot A, Lecomte R, Gazeau P, Benezit F, Arvieux C, Ansart S, et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. *Clin Infect Dis* 2021;**72**:e249–e255. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1040>
261. Shrestha NK, Shah SY, Wang H, Hussain ST, Pettersson GB, Nowacki AS, et al. Rifampin for surgically treated staphylococcal infective endocarditis: a propensity score-adjusted cohort study. *Ann Thorac Surg* 2016;**101**:2243–2250. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.11.015>
262. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Marti-Amarista CE. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**5**:CD009880. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009880.pub3>
263. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, Habib G, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2017;**23**:736–739. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.007>
264. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephro-toxic. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:713–721. <https://doi.org/10.1086/597031>
265. Pericas JM, Nathavitharana R, Garcia-de-la-Maria C, Falces C, Ambrosioni J, Almela M, et al. Endocarditis caused by highly penicillin-resistant viridans group streptococci: still room for vancomycin-based regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;**63**: e00516–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00516-19>
266. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;**127**:1810–1817. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001170>
267. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, et al. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.00051-09>
268. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:606–610. <https://doi.org/10.1128/AAC.01570-12>
269. Peghin M, Russo A, Givone F, Ingani M, Graziano E, Bassetti M. Should high-dose daptomycin be an alternative treatment regimen for enterococcal endocarditis? *Infect Dis Ther* 2019;**8**:695–702. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00261-w>
270. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt294>
271. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, et al. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.01563-13>
272. Pujol M, Miro JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan R, Puig-Asensio M, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin alone for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021;**72**: 1517–1525. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1081>
273. West KA, Sheeti A, Tamura MacKay K, Forrest GN. Eosinophilic syndromes associated with daptomycin use: re-exposure hypersensitivity pneumonitis and prior peripheral eosinophilia. *Open Forum Infect Dis* 2022;**9**:ofac065. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac065>
274. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martin Davila P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by Gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;**18**:30. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0329-6>
275. Spaziente M, Franchi C, Taliani G, D'Avolio A, Pietropaolo V, Biliotti E, et al. Serum bactericidal activity levels monitor to guide intravenous dalbavancin chronic suppressive therapy of inoperable staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a case report. *Open Forum Infect Dis* 2019;**6**:ofz427. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz427>
276. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, et al. Biology of oral streptococci. *Microbiol Spectr* 2018;**6**. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018>
277. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, et al. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:929–946. <https://doi.org/10.1080/00365540701534517>
278. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr450>
279. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;**132**:1435–1486. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>
280. 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 out-patient treatment feasibility. *JAMA* 1992;**267**:264–267. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.267.264-267>

- 1992.03480020074034
281. Francioli P, Ruch W, Stamboulia 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. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.6.1406>
282. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/515038>
283. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;**159**:938–944. <https://doi.org/10.1093/infdis/159.5.938>
284. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:507–521. <https://doi.org/10.1093/jac/38.3.507>
285. 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. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.08.001>
286. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;**54**: e99–e101. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.05.010>
287. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of none-nerococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;**105**:234–239. <https://doi.org/10.1159/000091821>
288. 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. <https://doi.org/10.1086/518174>
289. 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. <https://doi.org/10.1086/321910>
290. Pilimis B, Lourtet-Hascot J, Barraud O, Piau C, Isnard C, Hery-Arnaud G, et al. Be care-ful about MICs to amoxicillin for patients with streptococci-related infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2019;**53**:850–854. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.03.002>
291. Matsuo T, Mori N, Sakurai A, Kanie T, Mikami Y, Uehara Y, et al. Effectiveness of dap-tomycin against infective endocarditis caused by highly penicillin-resistant viridans group streptococci. *IDCases* 2021;**24**:e01113. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01113>
292. Hook EW 3rd, Johnson WD Jr. Vancomycin therapy of bacterial endocarditis. *Am J Med* 1978;**65**:411–415. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90766-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90766-0)
293. Beraud G, Tubiana S, Erpelding ML, Le Moing V, Chirouze C, Gorenne I, et al. Combined bacterial meningitis and infective endocarditis: when should we search for the other when either one is diagnosed? *Infect Dis Ther* 2022;**11**:1521–1540. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00651-7>
294. de Egea V, Munoz P, Valerio M, de Alarcon A, Lepe JA, Miro JM, et al. Characteristics and outcome of *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in the xxi century: a systematic review of 111 cases (2000–2013). *Medicine (Baltimore)* 2015;**94**:e1562. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001562>
295. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/341024>
296. Perier A, Puyade M, Revest M, Tattevin P, Bernard L, Lemaingre A, et al. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in France, a multicenter observational study (2000–2015). *Int J Cardiol* 2019;**288**:102–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.048>
297. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;**331**:377–382. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408113310607>
298. van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect* 2017;**23**:601–606. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.019>
299. Fernandez Hidalgo N, Gharamti AA, Aznar ML, Almirante B, Yasmin M, Fortes CQ, et al. Beta-hemolytic streptococcal infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multinational cohort. *Open Forum Infect Dis* 2020;**7**:ofaa120. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa120>
300. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selson-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.21.2450>
301. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1576–1584. <https://doi.org/10.1086/340538>
302. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;**31**:56–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.023>
303. 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.
304. Tellez A, Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Llopis J, Ripa M, Chambers ST, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis due to *Abiotrophia* and *Granulicatella* compared to Viridans group streptococci. *J Infect* 2022;**85**:137–146. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.023>
305. Fernandez-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origen J, de Alarcon A, et al. Impact of *Staphylococcus aureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study. *Clin Microbiol Infect* 2018;**24**:985–991. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.002>
306. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;**82**:e1. <https://doi.org/10.1136/hrt.82.3.e1>
307. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.08.004>
308. 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-4-496>
309. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamicin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;**9**:208–210.
310. Huang C, Chen I, Lin L. Comparing the outcomes of ceftaroline plus vancomycin or daptomycin combination therapy versus vancomycin or daptomycin monotherapy in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia—a meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2022;**11**:1104. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081104>
311. Veliev A, Nakipoglu Y. Investigation of *Staphylococcus lugdunensis* and selected coagulase negative staphylococci isolated from blood culture bottles and determination of their sensitivities to antibiotics. *Pak J Med Sci* 2022;**38**:657–662. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.3.4738>
312. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/383035>
313. Oberbach A, Schlichting N, Hagl C, Lehmann S, Kullnick Y, Friedrich M, et al. Four decades of experience of prosthetic valve endocarditis reflect a high variety of diverse pathogens. *Cardiovasc Res* 2023;**119**:410–428. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac055>
314. Hassoun A. Treatment of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2007;**120**:e9, author reply e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.021>
315. Marin M, Munoz P, Sanchez M, Del Rosal M, Alcalá L, Rodriguez-Creixems M, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:195–202. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31811f44ec>
316. Martinez-Selles M, Munoz P, Arnaiz A, Moreno M, Galvez J, Rodriguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol* 2014;**175**:133–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.266>
317. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodriguez-Abella H, et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: a multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;**94**:e1816. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001816>
318. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:55–61. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.55-61.2006>
319. Saeed K, Bal AM, Gould IM, David MZ, Dryden M, Giannitsioti E, et al. An update on *Staphylococcus aureus* infective endocarditis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *Int J Antimicrob Agents* 2019;**53**:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.014>
320. Ramos-Martinez A, Munoz Serrano A, de Alarcon Gonzalez A, Munoz P, Fernandez-Cruz A, Valerio M, et al. Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother* 2018;**24**:555–562. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.003>

321. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.00300-08>
322. Sader HS, Carvalhaes CG, Mendes RE. Ceftaroline activity against *Staphylococcus aureus* isolated from patients with infective endocarditis, worldwide (2010–2019). *Int J Infect Dis* 2021;**102**:524–528. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.130>
323. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Lagnf AM, Bhatia S, Klinker KP, et al. Multicenter cohort study of ceftaroline versus daptomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Open Forum Infect Dis* 2022;**9**:ofab606. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab606>
324. Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive organisms isolated from patients with infective endocarditis in US and European medical centres. *J Antimicrob Chemother* 2019;**74**:1306–1310. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz006>
325. Casapao AM, Davis SL, McRoberts JP, Lagnf AM, Patel S, Kullar R, et al. Evaluation of vancomycin population susceptibility analysis profile as a predictor of outcomes for pa-tients with infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:4636–4641. <https://doi.org/10.1128/AAC.02820-13>
326. Ishaq H, Tariq VV, Talha KM, Palraj BRV, Sohail MR, Baddour LM, et al. Association between high vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in pa-tients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Infection* 2021;**49**:803–811. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01568-4>
327. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus vanco-mycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream in-fection with or without endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021;**10**:1014. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081014>
328. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of vancomycin or daptomycin with vs without an antistaphylococcal beta-lactam on mortality, bacter-emia, relapse, or treatment failure in patients with MRSA bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**323**:527–537. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0103>
329. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:1361–1364. <https://doi.org/10.1093/cid/cia303>
330. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AWW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;**355**:653–665. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053783>
331. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cit112>
332. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:51–58. <https://doi.org/10.1093/cid/cir764>
333. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.05.005>
334. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylo-coccal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacter-emia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:158–163. <https://doi.org/10.1093/cid/cir340>
335. Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin- susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4511–4515. <https://doi.org/10.1128/AAC.06449-11>
336. del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocar-ditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014;**59**:1105–1112. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu580>
337. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, et al. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:2010–2013. <https://doi.org/10.1093/jac/dku085>
338. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1789–1795. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1789-1795.2000>
339. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;**5**:479–489. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.06.002>
340. Jang H-C, Kim S-H, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song K-H, et al. Salvage treatment for per-sistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carapenem. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:395–401. <https://doi.org/10.1086/600295>
341. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.00410-06>
342. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2013;**42**:190–191. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.05.002>
343. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, Jamme M, Casalta JP, Jimeno MT, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2019;**54**:143–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006>
344. Lefevre B, Hoen B, Goehringer F, Sime WN, Aissa N, Alauzet C, et al. Antistaphylococcal penicillins vs. cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a quasi-experimental monocentre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;**40**:2605–2616. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04313-3>
345. Jorgensen SCJ, Zasowski EJ, Trinh TD, Lagnf AM, Bhatia S, Sabagha N, et al. Daptomycin plus beta-lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a retrospective, comparative cohort study. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz746>
346. Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**:2871–2875. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2871-2875.2004>
347. Berti AD, Wergin JE, Girdaukas GG, Hetzel SJ, Sakoulas G, Rose WE. Altering the pro-clivity towards daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using combinations with other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**: 5046–5053. <https://doi.org/10.1128/AAC.00502-12>
348. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014;**36**:1317–1333. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.05.061>
349. Rose WE, Schulz LT, Andes D, Striker R, Berti AD, Hutson PR, et al. Addition of cef-taroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:5296–5302. <https://doi.org/10.1128/AAC.00797-12>
350. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Seltun-Suty C, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12166>
351. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. Vre and vse bacteremia outcomes in the era of effective vre therapy: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;**37**:26–35. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.228>
352. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality asso-ciated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal blood-stream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:327–333. <https://doi.org/10.1086/430909>
353. Lupia T, Roberto G, Scaglione L, Shbaklo N, De Benedetto I, Scabini S, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections caused by *Enterococcus* spp. within internal medicine wards: a two-year single-centre experience. *Intern Emerg Med* 2022;**17**:1129–1137. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02926-w>
354. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh232>
355. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12756>
356. Rottier WC, Pinholt M, van der Bij AK, Arpi M, Blank SN, Nabuurs-Franssen MH, et al. Attributable mortality of vancomycin resistance in ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in Denmark and the Netherlands: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;**43**:719–727. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.216>
 357. Pinholt M, Gumpert H, Bayliss S, Nielsen JB, Vorobieva V, Pedersen M, et al. Genomic analysis of 495 vancomycin-resistant *enterococcus faecium* reveals broad dissemination of a vanA plasmid in more than 19 clones from Copenhagen, Denmark. *J Antimicrob Chemother* 2017;**72**:40–47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw360>
 358. Taji A, Heidari H, Shahini-Shamsabadi M, Motamedifar M. High-level resistance to aminoglycosides among multidrug resistant non-faecalis and non-faecium enterococci. *Clin Lab* 2022;**68**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220222>
 359. Manoharan H, Lalitha AKV, Mariappan S, Sekar U, Venkataramana GP. Molecular characterization of high-level aminoglycoside resistance among *enterococcus* species. *J Lab Physicians* 2022;**14**:290–294. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742423>
 360. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, de Alarcon A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:1261–1268. <https://doi.org/10.1093/cid/cit052>
 361. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejó M, Alarcon A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;**146**:574–579. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00008>
 362. Miro JM, Pericas JM, del Rio A; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002431>
 363. Olaison L, Schädewitz K; Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;**34**:159–166. <https://doi.org/10.1086/338233>
 364. De Nadai T, Francois M, Sommet A, Dubois D, Metsu D, Grare M, et al. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Infection* 2019;**47**:463–469. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01290-w>
 365. Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Gonzalez-Lopez JJ, Bartolome R, et al. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: a retrospective observational study from a referral centre in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2019;**53**:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.003>
 366. Herrera-Hidalgo L, Lomas-Cabezas JM, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Lopez-Cortes LF, Martinez-Marcos FJ, et al. Ampicillin plus ceftriaxone combined therapy for *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in OPAT. *J Clin Med* 2021;**11**:7. <https://doi.org/10.3390/jcm11010007>
 367. Herrera-Hidalgo L, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Galvez-Acebal J, de Alarcon A, Lopez-Cortes LF, et al. Ampicillin and ceftriaxone solution stability at different temperatures in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;**64**:e00309–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00309-20>
 368. Erlanson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:30–36. <https://doi.org/10.1086/523588>
 369. Wang JT, Yang CJ, Yang JL, Lin SW, Chuang YC, Sheng WH, et al. A high daptomycin dose is associated with better bacterial clearance in infections caused by vancomycin-resistant *enterococcus faecium* regardless of daptomycin minimum inhibitory concentration in a rat infective endocarditis model. *Microbiol Spectr* 2022;**10**:e0255122. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02551-22>
 370. Blackberg A, Morenius C, Olaison L, Berge A, Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria—a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;**40**:1919–1924. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-02420-3>
 371. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:98–118. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x>
 372. Das M, Badley AD, Cockrell FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;**48**:25–33. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.25>
 373. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One* 2013;**8**:e63181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063181>
 374. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;**147**: 829–835. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002>
 375. Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, Coe K, Wardlow L. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for Gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;**101**:115504. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504>
 376. Veve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One* 2020;**15**:e0230199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230199>
 377. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect* 2015;**45**:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.11.003>
 378. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etio-logic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;**84**:162–173. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000165658.82869.17>
 379. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:226–230. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.226>
 380. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;**96**:358–366. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.1.358>
 381. 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**:1921–33. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.1921-1933.2004>
 382. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, et al. Survival of Tropheryma whippelii, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;**70**:1501–1506. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1501-1506.2002>
 383. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:177–207. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.177-207.2001>
 384. Garcia-Alvarez L, Sanz MM, Marin M, Farinas MC, Montejó M, Goikotxea J, et al. Antimicrobial management of Tropheryma whippelii endocarditis: the Spanish collaboration on endocarditis (games) experience. *J Antimicrob Chemother* 2019;**74**: 1713–1717. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz059>
 385. Calderon Parra J, De Castro-Campos D, Munoz Garcia P, Olmedo Samperio M, Marin Arriaza M, De Alarcon A, et al. Non-HACEK Gram negative bacilli endocarditis: analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med* 2021;**92**:71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.021>
 386. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;**44**:290–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003>
 387. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;**90**: 237–249. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182259d38>
 388. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;**14**:e1040–e1047. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.08.005>
 389. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0038-2>
 390. Valerio M, Camici M, Machado M, Galar A, Olmedo M, Sousa D, et al. Aspergillus endocarditis in the recent years, report of cases of a multicentric national cohort and literature review. *Mycoses* 2022;**65**:362–373. <https://doi.org/10.1111/myc.13415>
 391. 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. <https://doi.org/10.1128/JCM.01555-07>
 392. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**:1581–1586. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03425.x>
 393. Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehring F, Piroth L, Chirouze C, et al. Factors associated with 12 week case-fatality in Staphylococcus aureus bacteraemia: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;**22**:948.e1–948.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.034>
 394. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanes P, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa MN, Gonzalez-Lopez JJ, et al. Empirical use of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations does not increase mortality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2022;**77**:2288–2295. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac152>
 395. VanEperen AS, Segreti J. Empirical therapy in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: an up-to-date approach. *J Infect Chemother* 2016;**22**:351–359. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.012>
 396. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, Jung C, Lauten A, Hoppe UC, et al. Partial

- oral antibiotic therapy is non-inferior to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis: review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2020;**132**:762–769. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01614-z>
397. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a paradigm shift from intravenous antibiotics to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis: a narrative review. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:769–777. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0555>
 398. Rajaratnam D, Rajaratnam R. Outpatient antimicrobial therapy for infective endocarditis is safe. *Heart Lung Circ* 2021;**30**:207–215. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.08.016>
 399. Perica SJ, Llopis J, Gonzalez-Ramallo V, Goenaga MA, Munoz P, Garcia-Leoni ME, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: a prospective co-hort study from the games cohort. *Clin Infect Dis* 2019;**69**:1690–1700. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz030>
 400. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Patry C, Gavazzi G, Hoen B, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019;**25**: 1246–1252. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.021>
 401. Pries-Heje MM, Wiingard C, Ihlemann N, Gill SU, Bruun NE, Elming H, et al. Five-year outcomes of the partial oral treatment of endocarditis (POET) trial. *N Engl J Med* 2022;**386**:601–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2114046>
 402. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, et al. Dalbavancin as primary and sequential treatment for Gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the general hospital of Vienna. *Clin Infect Dis* 2018;**67**: 795–798. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy279>
 403. Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J* 2016;**37**: 840–848. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv650>
 404. Ostergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**54**:860–866. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy156>
 405. Arminanzas C, Farinas-Alvarez C, Zarauza J, Munoz P, Gonzalez Ramallo V, Martinez Selles M, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med* 2019;**64**:63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.006>
 406. Diab M, Sponholz C, von Loeffelholz C, Scheffel P, Bauer M, Kortgen A, et al. Impact of perioperative liver dysfunction on in-hospital mortality and long-term survival in infective endocarditis patients. *Infection* 2017;**45**:857–866. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1064-6>
 407. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**41**:734–744, discussion 744–745. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
 408. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC Jr, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: Part 1-back-ground, design considerations, and model development. *Ann Thorac Surg* 2018;**105**: 1411–1418. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.002>
 409. Costa MA, Wollmann DR Jr, Campos AC, Cunha CL, Carvalho RG, Andrade DF, et al. Risk index for death by infective endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;**22**:192–200. <https://doi.org/10.1590/s0102-76382007000200007>
 410. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *Sci World J* 2012;**2012**:307571. <https://doi.org/10.1100/2012/307571>
 411. Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, Gelsomino S, Sante P, Corte AD, et al. A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The endscore. *Int J Cardiol* 2017;**241**:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.148>
 412. Fernandez-Hidalgo N, Ferreria-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcon A, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect* 2018;**24**:1102.e7–1102.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.019>
 413. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:98–106.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.09.016>
 414. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, Duval X, Iung B, Alla F, et al. Simple scoring system to predict in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004806. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004806>
 415. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015;**131**:131–140. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461>
 416. Varela Barca L, Fernandez-Felix BM, Navas Elorza E, Mestres CA, Munoz P, Cuerpo-Caballero G, et al. Prognostic assessment of valvular surgery in active infective endocarditis: multicentric nationwide validation of a new score developed from a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**57**:724–731. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz328>
 417. Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernandez-Hidalgo N, Moya Mur JL, Muriel Garcia A, Fernandez-Felix BM, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2019;**47**:879–895. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01338-x>
 418. Fernandez-Cisneros A, Hernandez-Meneses M, Llopis J, Sandoval E, Pereda D, Alcocer J, et al. Risk scores' performance and their impact on operative decision-making in left-sided endocarditis: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023;**42**:33–42. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04516-2>
 419. Toornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;**91**: 571–575. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.032128>
 420. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;**306**:2239–2247. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1701>
 421. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:1495–1504. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.8203>
 422. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.10.022>
 423. Nadj G, Rusinaru D, Remadi JP, Jau 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. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp077>
 424. Pericas JM, Hernandez-Meneses M, Munoz P, Martinez-Selles M, Alvarez-Uria A, de Alarcon A, et al. Characteristics and outcome of acute heart failure in infective endocarditis: focus on cardiogenic shock. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:765–774. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab098>
 425. Mir T, Uddin M, Qureshi WT, Regmi N, Tleyeh IM, Saydain G. Predictors of complications secondary to infective endocarditis and their associated outcomes: a large cohort study from the national emergency database (2016–2018). *Infect Dis Ther* 2022;**11**: 305–321. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00563-y>
 426. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:364–372. <https://doi.org/10.1086/510583>
 427. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;**91**: 954–959. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046177>
 428. Nadj G, Goissen T, Brahim A, Coviaux F, Lorgeron N, Tribouilloy C. Impact of early surgery on 6-month outcome in acute infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2008;**129**: 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.087>
 429. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp089>
 430. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stohr E, Chirouze C, Hernandez-Meneses M, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1253–1265. <https://doi.org/10.1002/ehf.2525>
 431. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, Paixao M, Marcondes-Braga F, Soeiro AM, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis* 2020;**96**:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.009>
 432. Wei X-B, Liu Y-H, He P-C, Yu D-Q, Zhou Y-L, Tan N, et al. Prognostic value of N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:676–684. <https://doi.org/10.1177/2047487316686436>
 433. Ostergaard L, Dahl A, Bruun NE, Ostergaard LB, Lauridsen TK, Torp-Pedersen C, et al. Valve regurgitation in patients surviving endocarditis and the subsequent risk of heart failure. *Heart* 2020;**106**:1015–1022. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315715>

434. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;**28**:65–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl315>
435. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;**315**:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
436. Pericas JM, Hernandez-Meneses M, Munoz P, Alvarez-Uria A, Pinilla-Llorente B, de Alarcon A, et al. Outcomes and risk factors of septic shock in patients with infective endocarditis: a prospective cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2021;**8**:ofab119. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab119>
437. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of per-sistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1749–1754. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs379>
438. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**:267–276. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.008>
439. Ramanathan A, Witten JC, Gordon SM, Griffin BP, Pettersson GB, Shrestha NK. Factors associated with local invasion in infective endocarditis: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:1011–1014. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.003>
440. Kiyota Y, Della Corte A, Montiero Vieira V, Habchi K, Huang C-C, Della Ratta EE, et al. Risk and outcomes of aortic valve endocarditis among patients with bicuspid and tri-cuspid aortic valves. *Open Heart* 2017;**4**:e000545. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000545>
441. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, et al. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;**99**:838–845. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.09.052>
442. Panagides V, Del Val D, Abdel-Wahab M, Mangner N, Durand E, Ihlemann N, et al. Perivalvular extension of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Infect Dis* 2022;**75**:638–646. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1004>
443. Sordelli C, Fele N, Mocerino R, Weisz SH, Ascione L, Caso P, et al. Infective endocarditis: echocardiographic imaging and new imaging modalities. *J Cardiovasc Echogr* 2019;**29**:149–155. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_53_19
444. Ramos-Martinez A, Calderon-Parra J, Miro JM, Munoz P, Rodriguez-Abella H, Valerio M, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol* 2019;**282**:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.014>
445. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi034>
446. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated perianular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;**21**:490–497. <https://doi.org/10.1053/eurh.1999.1877>
447. Baddeley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;**27**:519–529. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0466-x>
448. 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. <https://doi.org/10.1086/317550>
449. Remadi JP, Habib G, Nadiji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1295–1302. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2006.09.093>
450. Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malik BH. Candida endocarditis: a review of the pathogenesis, morphology, risk factors, and management of an emerging and serious condition. *Cureus* 2020;**12**:e6695. <https://doi.org/10.7759/cureus.6695>
451. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;**127**:2272–2284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813>
452. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, Federspiel C, Le Moing V, Chirouze C, et al. Symptomatic and asymptomatic neurological complications of infective endocarditis: impact on surgical management and prognosis. *PLoS One* 2016;**11**:e0158522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158522>
453. Diab M, Guenther A, Sponholz C, Lehmann T, Faerber G, Matz A, et al. Pre-operative stroke and neurological disability do not independently affect short- and long-term mortality in infective endocarditis patients. *Clin Res Cardiol* 2016;**105**:847–857. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0993-x>
454. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1155–1161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm005>
455. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1489–1495. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01790-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01790-4)
456. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relation-ship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in in-fectve endocarditis: an analysis from the ICE prospective cohort study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;**154**:1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.023>
457. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;**112**:69–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155>
458. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;**142**:75–80. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.115790>
459. Kim D-H, Kang D-H, Lee M-Z, Yun S-C, Kim Y-J, Song J-M, et al. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation* 2010;**122**(11 Suppl):S17–S22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927665>
460. Mohanany D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:502–510. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8653>
461. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;**88**:871–875. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01914-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01914-2)
462. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for “major” embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;**146**:311–316. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(02\)94802-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(02)94802-7)
463. Young WJ, Hoare D, Bvekerwa I, Primus C, Wani RS, Das S, et al. Association of vegetation size with valve destruction, embolism and mortality. *Heart Lung Circ* 2021;**30**: 854–860. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.028>
464. Cabezon G, Lopez J, Vilacosta I, Saez C, Garcia-Granja PE, Olmos C, et al. Reassessment of vegetation size as a sole indication for surgery in left-sided infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;**35**:570–575. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.013>
465. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis* 2014;**14**:230. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-230>
466. Scheggi V, Alterini B, Olivetto I, Del Pace S, Zoppetti N, Tomberli B, et al. Embolic risk stratification and prognostic impact of early surgery in left-sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med* 2020;**78**:82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.017>
467. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1011–1015. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.034>
468. Sorabella RA, Han SM, Grbic M, Wu YS, Takyama H, Kurlansky P, et al. Early operation for endocarditis complicated by preoperative cerebral emboli is not associated with worsened outcomes. *Ann Thorac Surg* 2015;**100**:501–508. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.03.078>
469. Diab M, Franz M, Hagel S, Guenther A, Struve A, Musleh R, et al. Impact of an in-hospital endocarditis team and a state-wide endocarditis network on perioperative outcomes. *J Clin Med* 2021;**10**:4734. <https://doi.org/10.3390/jcm10204734>
470. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.029>
471. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;**366**:2466–2473. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112843>
472. Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Olmos C, et al. Early surgery for acute-onset infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**54**:1060–1066. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy208>
473. Kim YK, Choi CG, Jung J, Yu SN, Lee JY, Chong YP, et al. Effect of cerebral

- embolus size on the timing of cardiac surgery for infective endocarditis in patients with neurological complications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;**37**:545–553. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3148-8>
474. Dashkevich A, Bratkov G, Li Y, Jaskowiak D, Peterss S, Juchem G, et al. Impact of op-erative timing in infective endocarditis with cerebral embolism—the risk of intermediate deterioration. *J Clin Med* 2021;**10**:2136. <https://doi.org/10.3390/jcm10102136>
 475. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:1564–1569. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.02.014>
 476. Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Am J Cardiol* 2005;**96**: 976–981. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.05.056>
 477. Handa K, Yoshioka D, Toda K, Yokoyama J-Y, Samura T, Suzuki K, et al. Surgical results for infective endocarditis complicated with cardiogenic shock. *Circ J* 2020;**84**:926–934. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0583>
 478. Fosbol EL, Park LP, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, et al. The association between vegetation size and surgical treatment on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2019;**40**:2243–2251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz204>
 479. Yanagawa B, Elbatarny M, Verma S, Hill S, Mazine A, Puskas JD, et al. Surgical management of tricuspid valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;**106**:708–714. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.012>
 480. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;**37**: 2094–2099. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000229894.28591.3f>
 481. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013;**44**: 2917–2919. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001602>
 482. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:775–780. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00829-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00829-5)
 483. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**: 37–41. <https://doi.org/10.1086/524021>
 484. Feil K, Kupper C, Tiedt S, Dimitriadis K, Herzberg M, Dorn F, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in infective endocarditis: a matched case-control analysis from the German Stroke Registry-endovascular treatment. *Eur J Neurol* 2021;**28**: 861–867. <https://doi.org/10.1111/ene.14686>
 485. Park W, Ahn JS, Park JC, Kwun BD, Lee DH. Treatment strategy based on experience of treating intracranial infectious aneurysms. *World Neurosurg* 2017;**97**:351–359. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.119>
 486. Davis KA, Huang G, Petty SA, Tan WA, Malaver D, Peacock JE Jr. The effect of preexisting anticoagulation on cerebrovascular events in left-sided infective endocarditis. *Am J Med* 2020;**133**:360–369. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.059>
 487. Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS, Spiotta AM. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J Neurointerv Surg* 2018;**10**:708–716. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013603>
 488. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;**7**:449–452. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011124>
 489. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;**35**:327–336. <https://doi.org/10.1159/000348317>
 490. Walkoff L, Brinjikji W, Rouchaud A, Caroff J, Kallmes DF. Comparing magnetic resonance angiography (MRA) and computed tomography angiography (CTA) with conventional angiography in the detection of distal territory cerebral mycotic and oncotic aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2016;**22**:524–528. <https://doi.org/10.1177/1591019916653247>
 491. Bettencourt S, Ferro JM. Acute ischemic stroke treatment in infective endocarditis: systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;**29**:104598. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104598>
 492. Meshaal MS, Kassem HH, Samir A, Zakaria A, Baghdady Y, Rizk HH. Impact of routine cerebral CT angiography on treatment decisions in infective endocarditis. *PLoS One* 2015;**10**:e0118616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118616>
 493. 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. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.3.r01ma16739>
 494. Boukobza M, Duval X, Laissy JP. Utility of susceptibility-weighted angiography sequence in the diagnosis of ruptured infectious aneurysms. *World Neurosurg* 2021;**149**:171–173. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.02.103>
 495. Ragulojan R, Grupke S, Fraser JF. Systematic review of endovascular, surgical, and conservative options for infectious intracranial aneurysms and cardiac considerations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;**28**:838–844. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.035>
 496. Shi H, Parikh NS, Esenwa C, Zampolin R, Shah H, Khasiyev F, et al. Neurological outcomes of patients with mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Neurohospitalist* 2021;**11**:5–11. <https://doi.org/10.1177/1941874420931233>
 497. Singla A, Fargen K, Blackburn S, Neal D, Martin TD, Hess PJ, et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2016;**8**:741–746. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011834>
 498. Ohtake M, Tateishi K, Ikegaya N, Iwata J, Yamanaka S, Murata H. Initial treatment strategy for intracranial mycotic aneurysms: 2 case reports and literature review. *World Neurosurg* 2017;**106**:1051.e9–1051.e16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.016>
 499. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O'Gara PT, Lockhart PB, et al. Vascular graft infections, mycotic aneurysms, and endovascular infections: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;**134**:e412–e460. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000457>
 500. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990;**82**(5 Suppl):IV105–IV109.
 501. Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, Arbulu A, Ledgerwood AM, Lucas WF. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992;**112**:781–786, discussion 786–787.
 502. Hasan LZ, Shrestha NK, Dang V, Unai S, Pettersson G, El-Hayek K, et al. Surgical infective endocarditis and concurrent splenic abscess requiring splenectomy: a case series and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;**97**:115082. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115082>
 503. Elasar A, AlBaradai A, AlHarfi Z, Allassal M, Ghoneim A, AlGhaffaili F. Splenic abscess associated with infective endocarditis; case series. *J Saudi Heart Assoc* 2015;**27**: 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.02.001>
 504. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, et al. (18)F-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. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2426-7>
 505. Simsir SA, Cheeseman SH, Lancey RA, Vander Salm TJ, Gammie JS. Staged laparoscopic splenectomy and valve replacement in splenic abscess and infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2003;**75**:1635–1637. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04769-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04769-0)
 506. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol JP, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012;**397**:1261–1266. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-0931-y>
 507. Chou Y-H, Hsu C-C, Tiu C-M, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;**17**:262–266. <https://doi.org/10.1007/BF01888563>
 508. Farres H, Felsher J, Banbury M, Brody F. Management of splenic abscess in a critically ill patient. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;**14**:49–52. <https://doi.org/10.1097/00129689-200404000-00001>
 509. de la Cuerda F, Cecconi A, Martinez P, Cuesta J, Olivera MJ, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Myocardial septic seeding secondary to infective endocarditis: diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;**37**:2545–2547. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02225-z>
 510. Reyalden R, Wahi S, Cole C, Kaye G, Law P, Cooper C, et al. Concurrent native valve infective endocarditis and myocarditis: the key role of (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:1781–1784. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02108-1>
 511. Royston AP, Gosling OE. Patient with native valve infective endocarditis and concomitant bacterial myopericarditis. *BMJ Case Rep* 2018;**2018**:bcr2018224907. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224907>
 512. Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Pare JC, Mestres CA, et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1646–1651. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.024>
 513. Regueiro A, Falces C, Pericas JM, Munoz P, Martinez-Selles M, Valerio M, et al. Risk factors of pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome: a multicenter prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;**273**:193–198.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.010>
514. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;**44**:15–25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>
 515. Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, Gordon SM, Pettersson GB, Mohan C, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:329–334. <https://doi.org/10.1177/2048872619848661>
 516. Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, Tubau F, et al. Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection* 2018;**46**:245–251. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1121-9>
 517. Del Pace S, Scheggi V, Virgili G, Cacioli S, Olivetto I, Zopetti N, et al. Endocarditis with spondylodiscitis: clinical characteristics and prognosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;**21**:186. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01991-x>
 518. Aguilar-Company J, Pigrau C, Fernandez-Hidalgo N, Rodriguez-Pardo D, Falco V, Lung M, et al. Native vertebral osteomyelitis in aged patients: distinctive features. An observational cohort study. *Infection* 2018;**46**:679–686. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1177-6>
 519. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* 2014;**127**:669.e9–669.e15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.023>
 520. Viezens L, Dreimann M, Strahl A, Heuer A, Koepke LG, Bay B, et al. Spontaneous spondylodiscitis and endocarditis: interdisciplinary experience from a tertiary institutional case series and proposal of a treatment algorithm. *Neurosurg Focus* 2022;**45**: 1335–1342. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01640-z>
 521. Behmanesh B, Gessler F, Schnoes K, Dubinski D, Won S-Y, Konczalla J, et al. Infective endocarditis in patients with pyogenic spondylodiscitis: implications for diagnosis and therapy. *Neurosurg Focus* 2019;**46**:E2. <https://doi.org/10.3171/2018.10.FOCUS18445>
 522. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother* 2010;**16**:260–265. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0046-8>
 523. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;**118**:1287. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.027>
 524. Smids C, Kouijzer IJ, Vos FJ, Sprong T, Hosman AJ, de Rooy JW, et al. A comparison of the diagnostic value of MRI and (18)F-FDG-PET/CT in suspected spondylodiscitis. *Infection* 2017;**45**:41–49. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0914-y>
 525. Castagne B, Soubrier M, Prouteau J, Mrozek N, Lesens O, Tournadre A, et al. A six-week antibiotic treatment of endocarditis with spondylodiscitis is not associated with increased risk of relapse: a retrospective cohort study. *Infect Dis Now* 2021;**51**: 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.10.026>
 526. Pola E, Taccari F, Autore G, Giovannetti F, Pambianco V, Cauda R, et al. Multidisciplinary management of pyogenic spondylodiscitis: epidemiological and clinical features, prognostic factors and long-term outcomes in 207 patients. *Eur Spine J* 2018;**27**(Suppl 2):229–236. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5598-9>
 527. Thomas P, Allal J, Bontoux D, Rossi F, Poupet JY, Petitalot JP, et al. Rheumatological manifestations of infective endocarditis. *Ann Rheum Dis* 1984;**43**:716–720. <https://doi.org/10.1136/ard.43.5.716>
 528. Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep* 2014;**2014**:bcr2013200865. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200865>
 529. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014;**66**:1672–1677. <https://doi.org/10.1002/art.38389>
 530. Lieber SB, Tishler O, Nasrullah K, Fowler ML, Shmerling RH, Paz Z. Clinical features of patients with septic arthritis and echocardiographic findings of infective endocarditis. *Infection* 2019;**47**:771–779. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01302-9>
 531. Tahon J, Geselle PJ, Vandenberk B, Hill EE, Peetermans WVE, Herijgers P, et al. Long-term follow-up of patients with infective endocarditis in a tertiary referral center. *Int J Cardiol* 2021;**331**:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.048>
 532. Ortiz-Soriano V, Donaldson K, Du G, Li Y, Lambert J, Cleland D, et al. Incidence and cost of acute kidney injury in hospitalized patients with infective endocarditis. *J Clin Med* 2019;**8**:927. <https://doi.org/10.3390/jcm8070927>
 533. Khan MZ, Munir MB, Khan MU, Khan SU, Vasudevan A, Balla S. Contemporary trends and outcomes of prosthetic valve infective endocarditis in the United States: insights from the nationwide inpatient sample. *Am J Med Sci* 2021;**362**:472–479. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.05.014>
 534. Gagneux-Brunon A, Pouvaret A, Maillard N, Berthelot P, Lutz MF, Cazorla C, et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective analysis. *Med Mal Infect* 2019;**49**:527–533. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.015>
 535. Von Tokarski F, Lemaigen A, Portais A, Fauchier L, Hennekinne F, Sautenet B, et al. Risk factors and outcomes of early acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2020;**99**:421–427. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.022>
 536. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, DeGrado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother* 2017;**29**:292–298. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1296916>
 537. Petersen JK, Jensen AD, Bruun NE, Kamper AL, Butt JH, Havers-Borgersen E, et al. Outcome of dialysis-requiring acute kidney injury in patients with infective endocarditis: a nationwide study. *Clin Infect Dis* 2021;**72**:e232–e239. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1017>
 538. Li J, Zhou L, Gong X, Wang Y, Yao D, Li H. Abiotrophy defect as a rare cause of mitral valve infective endocarditis with mesenteric arterial branch pseudoaneurysm, splenic infarction, and renal infarction: a case report. *Front Med (Lausanne)* 2022;**9**: 780828. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.780828>
 539. Vasconcellos D, Weng B, Wu P, Thompson G, Sutjita M. Staphylococcus hominis infective endocarditis presenting with embolic splenic and renal infarcts and spinal discitis. *Case Rep Infect Dis* 2022;**2022**:7183049. <https://doi.org/10.1155/2022/7183049>
 540. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;**87**:1241–9. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.424>
 541. Paul G, Michels G, Hohmann C, Pfister R, Mader N, Blanke L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the detection of abdominal complications in infective endocarditis: first experience from a prospective cohort. *Ultrasound Med Biol* 2020;**46**:2965–2971. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.027>
 542. Knol WG, Wahadat AR, Roos-Hessellink JW, Van Mieghem NM, Tanis WW, Bogers A, et al. Screening for coronary artery disease in early surgical treatment of acute aortic valve infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;**32**:522–529. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa313>
 543. Spanneut TA, Paquet P, Bauters C, Modine T, Richardson M, Bonello L, et al. Utility and safety of coronary angiography in patients with acute infective endocarditis who required surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;**164**:905–913.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.117>
 544. Laperche C, Lairez O, Ferrieres J, Robin G, Gautier M, Lavie Badie Y, et al. Coronary angiography in the setting of acute infective endocarditis requiring surgical treatment. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:50–58. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.09.007>
 545. Diab M, Lehmann T, Weber C, Petrov G, Luehr M, Akhyari P, et al. Role of concomitant coronary artery bypass grafting in valve surgery for infective endocarditis. *J Clin Med* 2021;**10**:2867. <https://doi.org/10.3390/jcm10132867>
 546. Ren X, Liu K, Zhang H, Meng Y, Li H, Sun X, et al. Coronary evaluation before heart valvular surgery by using coronary computed tomographic angiography versus invasive coronary angiography. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e019531. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019531>
 547. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;**9**:299–302.
 548. Paruk F, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Dosing antibiotic prophylaxis during cardiopulmonary bypass—a higher level of complexity? A structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2017;**49**:395–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.014>
 549. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: a review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg* 2021;**36**:3749–3760. <https://doi.org/10.1111/jocs.15805>
 550. Grayling M, Deakin CD. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat re-fractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**: 426–427. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.140>
 551. Santer D, Miazza J, Koechlin L, Gahl B, Rrahmani B, Hollinger A, et al. Hemoadsorption during cardiopulmonary bypass in patients with endocarditis undergoing valve surgery: a retrospective single-center study. *J Clin Med* 2021;**10**:564. <https://doi.org/10.3390/jcm10040564>
 552. Diab M, Lehmann T, Bothe W, Akhyari P, Platzer S, Wendt D, et al. Cytokine hemoadsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): results from a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2022;**145**:959–968. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940>
 553. Pettersson GB, Hussain ST, Shrestha NK, Gordon S, Fraser TG, Ibrahim KS, et al. Infective endocarditis: an atlas of disease progression for describing, staging, coding, and understanding the pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**147**:1142–1149.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.031>
 554. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F,

- et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:592–599. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.002>
555. Defauw RJ, Tomsic A, van Brakel TJ, Marsan NA, Klautz RJM, Palmen M. A structured approach to native mitral valve infective endocarditis: is repair better than replace-ment? *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**58**:544–550. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa079>
556. Toyoda N, Itagaki S, Egorova NN, Tannous H, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, et al. Real-world outcomes of surgery for native mitral valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;**154**:1906–1912.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.077>
557. Witten JC, Houghtaling PL, Shrestha NK, Gordon SM, Jaber VW, Blackstone EH, et al. Aortic allograft infection risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;**165**:1303–1315.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.04.086>
558. Witten JC, Durbak E, Houghtaling PL, Unai S, Roselli EE, Bakaeen FG, et al. Performance and durability of cryopreserved allograft aortic valve replacements. *Ann Thorac Surg* 2021;**111**:1893–1900. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.07.033>
559. Flynn CD, Curran NP, Chan S, Zegri-Reiriz I, Tauron M, Tian DH, et al. Systematic re-view and meta-analysis of surgical outcomes comparing mechanical valve replacement and bioprosthetic valve replacement in infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:587–599. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.03>
560. Giambuzzi I, Bonalumi G, Di Mauro M, Roberto M, Corona S, Alamanni F, et al. Surgical aortic mitral curtain replacement: systematic review and metanalysis of early and long-term results. *J Clin Med* 2021;**10**:3163. <https://doi.org/10.3390/jcm10143163>
561. Murphy KM, Vikram HR. Heart transplantation for infective endocarditis: viable option for a limited few? *Transpl Infect Dis* 2019;**21**:e13006. <https://doi.org/10.1111/tid.13006>
562. Nappi F, Singh SSA, Spadaccio C, Acar C. Revisiting the guidelines and choice the ideal substitute for aortic valve endocarditis. *Ann Transl Med* 2020;**8**:952. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1522>
563. Head SJ, Celik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:2183–2191. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx141>
564. AATS Surgical Treatment of Infective Endocarditis Consensus Guidelines Writing Committee Chairs; Pettersson GB, Coselli JS, Writing C, Pettersson GB, Coselli JS, et al. 2016 the American Association for thoracic surgery (AATS) consensus guide-lines: surgical treatment of infective endocarditis: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;**153**:1241–1258.e29. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.093>
565. Delahaye F, Chu VH, Altclas J, Barsic B, Delahaye A, Freiburger T, et al. One-year out-come following biological or mechanical valve replacement for infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2015;**178**:117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.125>
566. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:325–344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.066>
567. Samura T, Yoshioka D, Toda K, Sakaniwa R, Yokoyama J, Suzuki K, et al. Emergency valve surgery improves clinical results in patients with infective endocarditis complicated with acute cerebral infarction: analysis using propensity score matching. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**56**:942–949. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz100>
568. Bonaros N, Czerny M, Pfaußler B, Müller S, Bartel T, Thielmann M, et al. Infective endo-carditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions. *Eur Heart J Suppl* 2020;**22**(Suppl M):M19–M25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa167>
569. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:209–217. <https://doi.org/10.1093/cid/cis878>
570. Suzuki M, Takanashi S, Ohshima Y, Nagatomo Y, Seki A, Takamisawa I, et al. Critical potential of early cardiac surgery for infective endocarditis with cardio-embolic strokes. *Int J Cardiol* 2017;**227**:222–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.143>
571. Okita Y, Minakata K, Yasuno S, Uozumi R, Sato T, Ueshima K, et al. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**50**:374–382. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw035>
572. Arregle F, Martel H, Philip M, Gouriet F, Casalta JP, Riberi A, et al. Infective endocarditis with neurological complications: delaying cardiac surgery is associated with worse out-come. *Arch Cardiovasc Dis* 2021;**114**:527–536. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.01.004>
573. Matthews CR, Hartman T, Madison M, Vilelli NVV, Namburi N, Colgate CL, et al. Preoperative stroke before cardiac surgery does not increase risk of postoperative stroke. *Sci Rep* 2021;**11**:9025. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88441-y>
574. Murai R, Kaji S, Kitai T, Kim K, Ota M, Koyama T, et al. The clinical significance of cerebral microbleeds in infective endocarditis patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**31**:51–58. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.09.020>
575. Ruttman E, Abfalterer H, Wagner J, Grimm M, Müller L, Bates K, et al. Endocarditis-related stroke is not a contraindication for early cardiac surgery: an investigation among 440 patients with left-sided endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**58**:1161–1167. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa239>
576. Small CN, Laurent D, Lucke-Wold B, Goutnik MA, Yue S, Chalouhi N, et al. Timing surgery and hemorrhagic complications in endocarditis with concomitant cerebral complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;**214**:107171. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107171>
577. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, Ruel M, Fremes SE, Mazine A, et al. Early vs late surgery for patients with endocarditis and neurological injury: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2018;**34**:1185–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.010>
578. Zhang LQ, Cho S-M, Rice CJ, Khoury J, Marquardt RJ, Buletko AB, et al. Valve surgery for infective endocarditis complicated by stroke: surgical timing and perioperative neurological complications. *Eur J Neurol* 2020;**27**:2430–2438. <https://doi.org/10.1111/ene.14438>
579. Jia D, Gill SK, Krutikov M, Turner D, Parkinson MH, Curtis C, et al. When the heart rules the head: ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage complicating infective endocarditis. *Pract Neurol* 2017;**17**:28–34. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001469>
580. Misfeld M, Gierbach F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**147**:1837–1844. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.076>
581. Kume Y, Fujita T, Fukushima S, Shimahara Y, Matsumoto Y, Yamashita K, et al. Intracranial mycotic aneurysm is associated with cerebral bleeding post-valve surgery for infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;**27**:635–641. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy126>
582. Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:712–721. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.009>
583. Musleh R, Schlattmann P, Caldonazo T, Kirov H, Witte OW, Doenst T, et al. Surgical timing in patients with infective endocarditis and with intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024401. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024401>
584. Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, et al. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**45**:1082–1088. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt547>
585. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:489–493. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.063>
586. Wang A, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J* 2019;**210**:108–116. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.004>
587. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;**35**:159–168. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2523-6>
588. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:1213–1217. <https://doi.org/10.4065/83.11.1213>
589. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;**164**:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.003>
590. Agrawal A, Vork HUH, Riaz I, Jain D, Tripathi B, Krittawong C, et al. Predictors of 30-day re-admissions in patients with infective endocarditis: a national population based cohort study. *Rev Cardiovasc Med* 2020;**21**:123–127. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.552>
591. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endo-carditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2014;**20**:566–575. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12395>
592. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galianes M, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12033>
593. Scheggi V, Merilli I, Marcucci R, Del Pace S, Olivetto I, Zoppetti N, et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;**21**:28. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01853-6>
594. Yoshioka D, Toda K, Yokoyama JY, Matsuura R, Miyagawa S, Kainuma S, et

- al. Diabetes mellitus adversely affects mortality and recurrence after valve surgery for infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**:1021–1029.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.013>
595. Citro R, Chan KL, Miglioranza MH, Laroche C, Benvenia RM, Furnaz S, et al. Clinical profile and outcome of recurrent infective endocarditis. *Heart* 2022;**108**:1729–1736. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320652>
596. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:406–409. <https://doi.org/10.1086/431590>
597. Inagaki K, Lucar J, Blackshear C, Hobbs CV. Methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: nationwide estimates of 30-day readmission, in-hospital mortality, length of stay, and cost in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;**69**:2112–2118. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz123>
598. David TE, Gavira G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:144–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.060>
599. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, Macnab JS, Germann E, Karim SS, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.024>
600. Moon MR, Miller DC, Moore KA, Oyer PE, Mitchell RS, Robbins RC, et al. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;**71**:1164–1171. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)02665-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)02665-5)
601. Toyoda N, Itagaki S, Tannous H, Egorova NN, Chikwe J. Bioprosthetic versus mechanical valve replacement for infective endocarditis: focus on recurrence rates. *Ann Thorac Surg* 2018;**106**:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2017.12.046>
602. Ostergaard L, Dahl A, Fosbol E, Bruun NE, Ostergaard LB, Lauridsen TK, et al. Residual vegetation after treatment for left-sided infective endocarditis and subsequent risk of stroke and recurrence of endocarditis. *Int J Cardiol* 2019;**293**:67–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.059>
603. Rasmussen TB, Zwisler AD, Moons P, Berg SK. Insufficient living: experiences of recovery after infective endocarditis. *J Cardiovasc Nurs* 2015;**30**:E11–E19. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000144>
604. Rasmussen TB, Zwisler AD, Thygesen LC, Bundgaard H, Moons P, Berg SK. High re-admission rates and mental distress after infective endocarditis – results from the national population-based CopenHeart IE survey. *Int J Cardiol* 2017;**235**:133–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.077>
605. Rasmussen TB, Zwisler AD, Risom SS, Sibillitz KL, Christensen J, Bundgaard H, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartIE trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2022;**21**:261–270. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab047>
606. Price CN, Solomon DA, Johnson JA, Montgomery MW, Martin B, Suzuki J. Feasibility and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in conjunction with addiction treatment for people who inject drugs. *J Infect Dis* 2020;**222**(Suppl 5):S494–S498. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa025>
607. Kimmel SD, Walley AY, Li Y, Linas BP, Lodi S, Bernson D, et al. Association of treatment with medications for opioid use disorder with mortality after hospitalization for injection drug use-associated infective endocarditis. *JAMA Netw Open* 2020;**3**: e2016228. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16228>
608. Hays LH. Infective endocarditis: call for education of adults with CHD: review of the evidence. *Cardiol Young* 2016;**26**:426–430. <https://doi.org/10.1017/S1047951115002395>
609. Abraham LN, Sibillitz KL, Berg SK, Tang LH, Risom SS, Lindschou J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**5**:CD010876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010876.pub3>
610. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:291. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0729-5>
611. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067519>
612. Collonnaz M, Erpelding ML, Alla F, Goehring F, Delahaye F, lung B, et al. Impact of referral bias on prognostic studies outcomes: insights from a population-based cohort study on infective endocarditis. *Ann Epidemiol* 2021;**54**:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.09.008>
613. 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. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.02.007>
614. Straw S, Baig MW, Gillott R, Wu J, Witte KK, O'Regan DJ, et al. Long-term outcomes are poor in intravenous drug users following infective endocarditis, even after surgery. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:564–571. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz869>
615. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;**335**: 407–416. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608083350607>
616. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;**363**:139–149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15266-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15266-X)
617. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;**288**:75–81. <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.75>
618. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:1230–1239. <https://doi.org/10.1093/cid/cis199>
619. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**: 950–957. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308589>
620. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation* 2013;**127**:1647–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002003>
621. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;**297**: 1354–1361. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1354>
622. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;**28**:760–765. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl486>
623. Moriyama N, Laakso T, Biancarfi F, Raivio P, Jalava MP, Jaakkola J, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter or surgical aortic valve replacement with a bioprosthesis: results from the FinnValve registry. *EuroIntervention* 2019;**15**:e500–e507. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00247>
624. Berisha B, Ragnarsson S, Olaison L, Rasmussen M. Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis: a nationwide registry study. *J Intern Med* 2022;**292**:428–437. <https://doi.org/10.1111/joim.13491>
625. Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, Schulthess B, Frank M, Tanner FC, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated *Mycobacterium chimaera* infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J* 2015;**36**:2745–2753. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv342>
626. Chant-Hedemand S, Dahl A, Ostergaard L, Arpi M, Fosbol E, Boel J, et al. Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. *Circulation* 2020;**142**:720–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046723>
627. Expert Panel on Cardiac Imaging; Malik SB, Hsu JY, Hurwitz Kowek LM, Ghoshhajra BB, Beache GM, et al. ACR appropriateness criteria(r) infective endocarditis. *J Am Coll Radiol* 2021;**18**:S52–S61. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.01.010>
628. Luciani N, Mossuto E, Ricci D, Luciani M, Russo M, Salsano A, et al. Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**52**:768–774. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx169>
629. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic valve endocarditis after surgical aortic valve replacement. *Circulation* 2017;**136**:329–331. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783>
630. Erdem H, Puca E, Ruch Y, Santos L, Ghanem-Zoubi N, Argemi X, et al. Portraying infective endocarditis: results of multinational ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;**38**:1753–1763. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03607-x>
631. Shrestha NK, Shah SY, Hussain ST, Pettersson GB, Griffin BP, Nowacki AS, et al. Association of surgical treatment with survival in patients with prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2020;**109**:1834–1843. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.09.015>
632. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;**82**:714–720. <https://doi.org/10.1136/hrt.82.6.714>
633. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:381–386. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.3.381>
634. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miro JM, et al.

- Candida in-fectve endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:2365–2373. <https://doi.org/10.1128/AAC.04867-14>
635. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Mesa D, Franco M, Gonzalez E, et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2004;**93**: 1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.01.056>
 636. Chu VH, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Jones P, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis—a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart* 2009; **95**:570–576. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.152975>
 637. Jensen AD, Ostergaard L, Petersen JK, Graversen PL, Butt JH, Hadji-Turdeghal K, et al. Temporal trends of mortality in patients with infective endocarditis: a nationwide study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**9**:24–33. <https://doi.org/10.1093/ehjccco/qcac011>
 638. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;**8**:e82665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082665>
 639. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta JP, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart* 2017;**103**:1602–1609. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310853>
 640. Pazdernik M, lung B, Mutlu B, Alla F, Riezebos R, Kong W, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection* 2022;**50**:1191–1202. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01792-0>
 641. Ragnarsson S, Salto-Alejandro S, Strom A, Olaison L, Rasmussen M. Surgery is under-used in elderly patients with left-sided infective endocarditis: a nationwide registry study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e020221. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020221>
 642. Ghanta RK, Pettersson GB. Surgical treatment of infective endocarditis in elderly patients: the importance of shared decision making. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e022186. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022186>
 643. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarria C, et al. Age-dependent pro-file of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010;**121**: 892–897. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365>
 644. Storteeck S, Heg D, Tueller D, Pilgrim T, Muller O, Noble S, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:3020–3030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.044>
 645. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA* 2016;**316**:1083–1092. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12347>
 646. Kolte D, Goldsweig A, Kennedy KF, Abbott JD, Gordon PC, Sellke FW, et al. Comparison of incidence, predictors, and outcomes of early infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in the United States. *Am J Cardiol* 2018;**122**:2112–2119. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.054>
 647. Fauchier L, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Bourguignon T, Etienne CS, et al. Incidence and outcomes of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Clin Microbiol Infect* 2020;**26**:1368–1374. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.036>
 648. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, Sondergaard L, Havers-Borgersen E, Gislason GH, et al. Long-term risk of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1646–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.078>
 649. Cahill TJ, Raby J, Jewell PD, Brennan PF, Banning AP, Byrne J, et al. Risk of infective endocarditis after surgical and transcatheter aortic valve replacement. *Heart* 2022;**108**:639–647. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320080>
 650. Del Val D, Abdel-Wahab M, Linke A, Durand E, Ihlemann N, Urena M, et al. Temporal trends, characteristics, and outcomes of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:e3750–e3758. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1941>
 651. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Gotberg M, Olaison L, Ruck A, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3263–3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz588>
 652. Mentias A, Girotra S, Desai MY, Horwitz PA, Rossen JD, Saad M, et al. Incidence, pre-dictors, and outcomes of endocarditis after transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1973–1982. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.012>
 653. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Infective endo-carditis following transcatheter aortic valve replacement: comparison of balloon- ver-sus self-expandable valves. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;**12**:e007938. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007938>
 654. Salaun E, Sportouch L, Barral PA, Hubert S, Lavoute C, Casalta AC, et al. Diagnosis of infective endocarditis after TAVR: value of a multimodality imaging approach. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:143–146. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.05.016>
 655. Wahadat AR, Tanis W, Swart LE, Scholtens A, Krestin GP, van Mieghem N, et al. Added value of (18)F-FDG-PET/CT and cardiac CTA in suspected transcatheter aortic valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:2072–2082. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01963-x>
 656. Mangner N, Leontyev S, Woitek FJ, Kiefer P, Haussig S, Binner C, et al. Cardiac surgery compared with antibiotics only in patients developing infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e010027. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010027>
 657. Del Val D, Trottier M, Alperi A, Muntane-Carol G, Faroux L, Delarochelliere R, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected transcatheter aortic valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e011749. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011749>
 658. Mangner N, del Val D, Abdel-Wahab M, Crusius L, Durand E, Ihlemann N. Surgical treatment of patients with infective endocarditis after transcatheter aortic valve im-plantation. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:772–785. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.056>
 659. Santos-Martinez S, Alkhodair A, Nombela-Franco L, Saia F, Munoz-Garcia AJ, Gutierrez E, et al. Transcatheter aortic valve replacement for residual lesion of the aor-tic valve following “healed” infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**: 1983–1996. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.033>
 660. Bos D, De Wolf D, Cools B, Eyskens B, Hubrechts J, Boshoff D, et al. Infective endo-carditis in patients after percutaneous pulmonary valve implantation with the stent- mounted bovine jugular vein valve: clinical experience and evaluation of the modified Duke criteria. *Int J Cardiol* 2021;**323**:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.058>
 661. Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Horer J, Cleuziou J, et al. Munich comparative study: prospective long-term outcome of the transcatheter melody valve versus sur-gical pulmonary bioprosthesis with up to 12 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**:e008963. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008963>
 662. Groning M, Tahri NB, Sondergaard L, Helvind M, Ersboll MK, Orbaek Andersen H. Infective endocarditis in right ventricular outflow tract conduits: a register-based com-parison of homografts, contegra grafts and melody transcatheter valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**56**:87–93. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy478>
 663. Lluri G, Levi DS, Miller E, Hageman A, Sinha S, Sadeghi S, et al. Incidence and outcome of infective endocarditis following percutaneous versus surgical pulmonary valve re-placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;**91**:277–284. <https://doi.org/10.1002/ccd.27312>
 664. Malekzadeh-Milani S, Houeijeh A, Jalal Z, Hascoet S, Bakloul M, Aldebert P, et al. French national survey on infective endocarditis and the melody valve in percutaneous pul-monary valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:497–506. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.10.007>
 665. McElhinney DB, Zhang Y, Aboulhosn JA, Morray BH, Biernacka EK, Qureshi AM, et al. Multicenter study of endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:575–589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.044>
 666. Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, Aljufan M, Carminati M, Kretschmar O, et al. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J* 2019;**40**:2255–2264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz201>
 667. O'Donnell C, Holloway R, Tilton E, Stirling J, Finucane K, Wilson N. Infective endocar-ditis following melody valve implantation: comparison with a surgical cohort. *Cardiol Young* 2017;**27**:294–301. <https://doi.org/10.1017/S1047951116000494>
 668. Van Dijk I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R, et al. Infective endo-carditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart* 2015;**101**:788–793. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306761>
 669. Stammnitz C, Huscher D, Bauer UMM, Urban A, Nordmeyer J, Schubert S, et al. Nationwide registry-based analysis of infective endocarditis risk after pulmonary valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e022231. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022231>
 670. Cheung G, Vejstrup N, Ihlemann N, Arnous S, Franzen O, Bundgaard H, et al. Infective endocarditis following percutaneous pulmonary valve replacement: diagnostic chal-lenges and application of intra-cardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2013;**169**: 425–429. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.016>
 671. Olsen T, Jorgensen OD, Nielsen JC, Thogersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). *Eur Heart J* 2019;**40**:1862–1869. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz316>
 672. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998;**97**: 1791–1795. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1791>
 673. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA,

- Greenfield RA, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;**104**:1029–1033. <https://doi.org/10.1161/hc3401.095097>
674. Madhavan M, Sohail MR, Friedman PA, Hayes DL, Steckelberg JM, Wilson WR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic devices and bacteremia caused by Gram-positive cocci other than Staphylococcus aureus. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:639–645. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957514>
675. Sohail MR, Palraj BR, Khalid S, Uslan DZ, Al-Saffar F, Friedman PA, et al. Predicting risk of endovascular device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia (PREDICT-SAB). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:137–144. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002199>
676. Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:407–413. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02565.x>
677. Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, Brunner MP, Kabbach G, Shao M, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:498–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.019>
678. Mateos Gaitan R, Boix-Palop L, Munoz Garcia P, Mestres CA, Marin Arriaza M, Pedraz Prieto A, et al. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *Europace* 2020;**22**:1062–1070. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab076>
679. Arora Y, Perez AA, Carrillo RG. Influence of vegetation shape on outcomes in trans-venous lead extractions: does shape matter? *Heart Rhythm* 2020;**17**:646–653. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.11.015>
680. Esquer Garrigos Z, George MP, Vijayvargiya P, Tan EM, Farid S, Abu Saleh OM, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections due to Gram-negative versus Gram-positive bacteria. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1268–1277. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.029>
681. Baman JR, Medhekar AN, Jain SK, Knight BP, Harrison LH, Smith B, et al. Management of systemic fungal infections in the presence of a cardiac implantable electronic device: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;**44**:159–166. <https://doi.org/10.1111/pace.14090>
682. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3098–3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.068>
683. Birnie DH, Wang J, Alings M, Philippon F, Parkash R, Manlucu J, et al. Risk factors for infections involving cardiac implanted electronic devices. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2845–2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.060>
684. Ahmed FZ, Blomstrom-Lundqvist C, Bloom H, Cooper C, Ellis C, Goette A, et al. Use of healthcare claims to validate the prevention of arrhythmia device infection trial cardiac implantable electronic device infection risk score. *Europace* 2021;**23**:1446–1455. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab028>
685. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Couto B, Sumner GL, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018;**39**:3973–3979. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy413>
686. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;**368**:2084–2093. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302946>
687. Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D'Avila A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;**23**:983–1008. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab0367>
688. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med* 2019;**380**:1895–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901111>
689. Frausing M, Nielsen JC, Johansen JB, Jorgensen OD, Gerdes C, Olsen T, et al. Rate of device-related infections using an antibacterial envelope in patients undergoing cardiac resynchronization therapy reoperations. *Europace* 2022;**24**:421–429. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab207>
690. Uslan DZ, Sohail MR, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Frequency of permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator infection in patients with Gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:731–736. <https://doi.org/10.1086/506942>
691. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;**167**:669–675. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.669>
692. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1072–1078. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00250-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00250-7)
693. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;**81**:82–87. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.1.82>
694. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;**89**:2684–2687. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2684>
695. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.041>
696. Golzio PG, Errigo D, Peyracchia M, Gallo E, Frea S, Castagno D, et al. Prevalence and prognosis of lead masses in patients with cardiac implantable electronic devices without infection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;**20**:372–378. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000797>
697. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1075–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.001>
698. Lin AY, Saul T, Aldaas OM, Lupercio F, Ho G, Pollema T, et al. Early versus delayed lead extraction in patients with infected cardiovascular implantable electronic devices. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;**7**:755–763. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.003>
699. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL, et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1678–1685. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.015>
700. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:347–354. <https://doi.org/10.1093/cid/cir805>
701. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1851–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.072>
702. Huang X-M, Fu H-X, Zhong L, Cao J, Asirvatham SJ, Baddour LM, et al. Outcomes of transvenous lead extraction for cardiovascular implantable electronic device infections in patients with prosthetic heart valves. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e004188. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004188>
703. De Ciancio G, Erpelding ML, Filippetti L, Goehring F, Blangy H, Huttin O, et al. Adherence to diagnostic and therapeutic practice guidelines for suspected cardiac implantable electronic device infections. *Arch Cardiovasc Dis* 2021;**114**:634–646. <https://doi.org/10.1016/j.jacvd.2021.06.010>
704. Viganego F, O'Donoghue S, Eldadah Z, Shah MH, Rastogi M, Mazel JA, et al. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections. *Am J Cardiol* 2012;**109**:1466–1471. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.360>
705. Starck CT, Schaerf RHM, Breitenstein A, Najibi S, Conrad J, Berendt J, et al. Transcatheter aspiration of large pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead vegetations facilitating safe transvenous lead extraction. *Europace* 2020;**22**:133–138. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab283>
706. Golzio PG, Vinci M, Anselmino M, Comoglio C, Rinaldi M, Trevi GP, et al. Accuracy of swabs, tissue specimens, and lead samples in diagnosis of cardiac rhythm management device infections. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**(Suppl 1):S76–S80. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02257.x>
707. Nagpal A, Patel R, Greenwood-Quaintance KE, Baddour LM, Lynch DT, Lahr BD, et al. Usefulness of sonication of cardiovascular implantable electronic devices to enhance microbial detection. *Am J Cardiol* 2015;**115**:912–917. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.017>
708. Rohacek M, Erne P, Kobza R, Pfyffer GE, Frei R, Weisser M. Infection of cardiovascular implantable electronic devices: detection with sonication, swab cultures, and blood cultures. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;**38**:247–253. <https://doi.org/10.1111/pace.12529>
709. Chew D, Somayaji R, Conly J, Exner D, Rennert-May E. Timing of device reimplantation and reinfection rates following cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;**9**:e029537. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029537>
710. Diemberger I, Biffi M, Lorenzetti S, Martignani C, Raffaelli E, Ziacchi M, et al. Predictors of long-term survival free from relapses after extraction of infected CIED. *Europace* 2018;**20**:1018–1027. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab0367>

- <https://doi.org/10.1093/europace/eux121>
711. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;**133**:604–608. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00011>
 712. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace* 2013;**15**:1287–1291. <https://doi.org/10.1093/europace/eut045>
 713. Perrin T, Maille B, Lemoine C, Resseguier N, Franceschi F, Koutbi L, et al. Comparison of epicardial vs. endocardial reimplantation in pacemaker-dependent patients with de-vice infection. *Europace* 2018;**20**:e42–e50. <https://doi.org/10.1093/europace/eux111>
 714. Zucchelli G, Barletta V, Della Tommasina V, Viani S, Parollo M, Mazzocchi L, et al. Micra pacemaker implant after cardiac implantable electronic device extraction: feasibility and long-term outcomes. *Europace* 2019;**21**:1229–1236. <https://doi.org/10.1093/europace/euz160>
 715. Chung DU, Tauber J, Kaiser L, Schlichting A, Pecha S, Sinning C, et al. Performance and outcome of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator after transvenous lead extraction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;**44**:247–257. <https://doi.org/10.1111/pace.14157>
 716. Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubee V, Bige N, Preda G, et al. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997–2014 period from CUB-rea network. *Crit Care* 2019;**23**:143. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2387-8>
 717. Georges H, Leroy O, Airapetian N, Lamblin N, Zogheib E, Devos P, et al. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis* 2018;**18**:85. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2989-9>
 718. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care* 2015;**5**:45. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0091-7>
 719. Samol A, Kaese S, Bloch J, Gorlich D, Peters G, Waltenberger J, et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection* 2015;**43**: 287–295. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0715-0>
 720. Arntfield R, Lau V, Landry Y, Priestap F, Ball I. Impact of critical care transthoracic echocardiography in medical-surgical ICU patients: characteristics and results from 274 consecutive examinations. *J Intensive Care Med* 2020;**35**:896–902. <https://doi.org/10.1177/0885066618797271>
 721. Belletti A, Jacobs S, Affronti G, Mladenow A, Landoni G, Falk V, et al. Incidence and predictors of postoperative need for high-dose inotropic support in patients undergoing cardiac surgery for infective endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;**32**: 2528–2536. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.12.015>
 722. van den Brink FS, van Tooren R, Sonker U, Klein P, Waanders F, Zivelonghi C, et al. Veno arterial-extra corporal membrane oxygenation for the treatment of cardiac failure in patients with infective endocarditis. *Perfusion* 2019;**34**:613–617. <https://doi.org/10.1177/0267659119842807>
 723. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: a retrospective register-based study in the region of southern Denmark. *Int J Infect Dis* 2020;**95**: 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.011>
 724. Sridhar AR, Lavu M, Yarlagaadda V, Reddy M, Gunda S, Afzal R, et al. Cardiac implantable electronic device-related infection and extraction trends in the U.S. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;**40**:286–293. <https://doi.org/10.1111/pace.13009>
 725. Witten JC, Hussain ST, Shrestha NK, Gordon SM, Houghtaling PL, Bakaeen FG, et al. Surgical treatment of right-sided infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:1418–1427.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.07.112>
 726. Pfannmueller B, Kahmann M, Davierwala P, Misfeld M, Bakhtiar F, Binner C, et al. Tricuspid valve surgery in patients with isolated tricuspid valve endocarditis: analysis of perioperative parameters and long-term outcomes. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017;**65**:626–633. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564926>
 727. Isaza N, Shrestha NK, Gordon S, Pettersson GB, Unai S, Vega Brizneda M, et al. Contemporary outcomes of pulmonary valve endocarditis: a 16-year single centre experience. *Heart Lung Circ* 2020;**29**:1799–1807. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.015>
 728. Hussain ST, Shrestha NK, Witten J, Gordon SM, Houghtaling PL, Tingleff J, et al. Rarity of invasiveness in right-sided infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**: 54–61.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.068>
 729. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Revilla A, Arnold R, Sevilla T, et al. Role of transthoracic and transthoracic echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**:807–814. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2012.05.016>
 730. Anton-Vazquez V, Cannata A, Amin-Youssef G, Watson S, Fife A, Mulholland N, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT in infective endocarditis. *Clin Res Cardiol* 2022;**111**:673–679. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01975-z>
 731. Weber C, Gassa A, Eghbalzadeh K, Merkle J, Djordjevic I, Maier J, et al. Characteristics and outcomes of patients with right-sided endocarditis undergoing cardiac surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:645–653. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.08.02>
 732. Shrestha NK, Jue J, Hussain ST, Jerry JM, Pettersson GB, Menon V, et al. Injection drug use and outcomes after surgical intervention for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2015;**100**:875–882. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.03.019>
 733. Hussain ST, Witten J, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Tricuspid valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;**6**:255–261. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.09>
 734. Marks LR, Nolan NS, Liang SY, Durkin MJ, Weimer MB. Infectious complications of injection drug use. *Med Clin North Am* 2022;**106**:187–200. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.006>
 735. Kelly MC, Yeager SD, Shorman MA, Wright LR, Veve MP. Incidence and predictors of Gram-negative bacilli in hospitalized people who inject drugs with injection drug use-attributable infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;**65**:e0092521. <https://doi.org/10.1128/AAC.00925-21>
 736. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:910–923. <https://doi.org/10.1093/clind/15.6.910>
 737. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra GK, Choudhary R, Samantaray S, et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: a systematic review of reported cases. *Mycoses* 2022;**65**:294–302. <https://doi.org/10.1111/myc.13398>
 738. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, et al. 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00005>
 739. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;**387**:882–893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
 740. Chong CZ, Cherian R, Ng P, Yeo TC, Ling LH, Soo WM, et al. Clinical outcomes of severe tricuspid valve infective endocarditis related to intravenous drug abuse – a case series. *Acta Cardiol* 2022;**77**:884–889. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1976448>
 741. Syed IM, Yanagawa B, Jayaganth S, Verma S, Cheema AN. Injection drug use endocarditis: an inner-city hospital experience. *CJC Open* 2021;**3**:896–903. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.02.015>
 742. Chahoud J, Sharif Yakan A, Saad H, Kanj SS. Right-sided infective endocarditis and pulmonary infiltrates: an update. *Cardiol Rev* 2016;**24**:230–237. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000095>
 743. Damlin A, Westling K. Patients with infective endocarditis and history of injection drug use in a Swedish referral hospital during 10 years. *BMC Infect Dis* 2021;**21**:236. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05914-1>
 744. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.00869-07>
 745. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-140>
 746. Marks LR, Liang SY, Muthulingam D, Schwarz ES, Liss DB, Munigala S, et al. Evaluation of partial oral antibiotic treatment for persons who inject drugs and are hospitalized with invasive infections. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:e650–e656. <https://doi.org/10.1093/cid/cia365>
 747. Slaughter MS, Badhwar V, Ising M, Ganzel BL, Sell-Dottin K, Jawitz OK, et al. Optimum surgical treatment for tricuspid valve infective endocarditis: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons national database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;**161**:1227–1235.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.124>
 748. Misfeld M, Davierwala PM, Borger MA, Bakhtiar F. The “UFO” procedure. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:691–698. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.11.05>
 749. Navia JL, Elgharably H, Hakim AH, Witten JC, Haupt MJ, Germano E, et al. Long-term outcomes of surgery for invasive valvular endocarditis involving the aortic mitral fibrosa. *Ann Thorac Surg* 2019;**108**:1314–1323. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.04.119>
 750. Nappi F, Spadaccio C, Mihos C, Shaikhrezai K, Acar C, Moon MR. The quest for the optimal surgical management of tricuspid valve endocarditis in the current era: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;**8**:1628. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4685>
 751. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart*

- Valve Dis 1993;**2**:129–137, discussion 138–139.
752. Brescia AA, Watt TMF, Williams AM, Romano MA, Bolling SF. Tricuspid valve leaflet repair and augmentation for infective endocarditis. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**24**:206–218. <https://doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2019.09.002>
 753. Randhawa VK, Rajani R. Novel frontiers for managing tricuspid valve endocarditis: tales of percutaneous extracorporeal circuitry. *JACC Case Rep* 2021;**3**:1350–1353. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.06.026>
 754. Starck CT, Dreizler T, Falk V. The AngioVac system as a bail-out option in infective valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:675–677. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.11.04>
 755. Luc JGY, Choi J-H, Kodja K, Weber MP, Horan DP, Maynes EJ, et al. Valvectomy versus replacement for the surgical treatment of infective tricuspid valve endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;**8**:610–620. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.11.06>
 756. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01706-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01706-0)
 757. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol* 2017;**249**:161–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.035>
 758. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
 759. Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, et al. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol* 2018;**268**:55–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.138>
 760. Hribnik I, Thomson J, Ho A, English K, Van Doorn C, Jaber O, et al. Comparative analysis of surgical and percutaneous pulmonary valve implants over a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;**61**:572–579. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab368>
 761. Dolgner SJ, Arya B, Kronman MP, Chan T. Effect of congenital heart disease status on trends in pediatric infective endocarditis hospitalizations in the United States between 2000 and 2012. *Pediatr Cardiol* 2019;**40**:319–329. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-2020-7>
 762. Jortveit J, Klovansky J, Eskedal L, Birkeland S, Dohlen G, Holmstrom H. Endocarditis in children and adolescents with congenital heart defects: a Norwegian nationwide register-based cohort study. *Arch Dis Child* 2018;**103**:670–674. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313917>
 763. Cahill TJ, Jewell PD, Denne L, Franklin RC, Frigiola A, Orchard E, et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: a UK prospective study. *Am Heart J* 2019;**215**:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.014>
 764. Tutarel O, Alonso-Gonzalez R, Montanaro C, Schiff R, Uribarri A, Kempny A, et al. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease remains a lethal disease. *Heart* 2018;**104**:161–165. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311650>
 765. Bauer UMM, Helm PC, Diller GP, Asfour B, Schlensak C, Schmitt K, et al. Are adults with congenital heart disease informed about their risk for infective endocarditis and treated in accordance to current guidelines? *Int J Cardiol* 2017;**245**:105–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.040>
 766. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1397–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.063>
 767. Bajracharya S, Khanal B, Siwakoti S, Singh RR, Sharma SK. Microbiological and clinico-epidemiological profile of a series of patients with infective endocarditis at a center in Eastern Nepal. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021;**2021**:9980465. <https://doi.org/10.1155/2021/9980465>
 768. Karthikeyan G, Zuhlke L, Engel M, Rangarajan S, Yusuf S, Teo K, et al. Rationale and design of a Global Rheumatic Heart Disease Registry: the REMEDY study. *Am Heart J* 2012;**163**:535–540.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.003>
 769. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;**36**:1115–1122a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu449>
 770. Zuhlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Circulation* 2016;**134**:1456–1466. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024769>
 771. Rohn V, Laca B, Horn M, Vlk L, Antonova P, Mosna F. Surgery in drug use-associated infective endocarditis: long-term survival is negatively affected by recurrence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;**30**:528–534. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz302>
 772. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**142**:e337–e357. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000921>
 773. Coates MM, Sliwa K, Watkins DA, Zuhlke L, Perel P, Berteletti F, et al. An investment case for the prevention and management of rheumatic heart disease in the African Union 2021–30: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2021;**9**:e957–e966. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00199-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00199-6)
 774. Zilla P, Yacoub M, Zuhlke L, Beyersdorf F, Sliwa K, Khubulava G, et al. Global unmet needs in cardiac surgery. *Glob Heart* 2018;**13**:293–303. <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2018.08.002>
 775. Mirabel M, Andre R, Barsoum P, Colboc H, Lacassin F, Noel B, et al. Ethnic disparities in the incidence of infective endocarditis in the Pacific. *Int J Cardiol* 2015;**186**:43–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.243>
 776. Mirabel M, Andre R, Barsoum P, Colboc H, Lacassin F, Noel B, et al. Infective endocarditis in the Pacific: clinical characteristics, treatment and long-term outcomes. *Open Heart* 2015;**2**:e000183. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000183>
 777. Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, et al. The valvafic study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;**109**:321–329. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.12.004>
 778. Subbaraju P, Rai S, Morakhia J, Midha G, Kamath A, Saravu K. Clinical – microbiological characterization and risk factors of mortality in infective endocarditis from a tertiary care academic hospital in southern India. *Indian Heart J* 2018;**70**:259–265. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.08.007>
 779. Rwebembera J, Manyilira W, Zhu ZW, Nabbaale J, Namuyonga J, Ssinabulya I, et al. Prevalence and characteristics of primary left-sided valve disease in a cohort of 15,000 patients undergoing echocardiography studies in a tertiary hospital in Uganda. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**18**:82. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0813-5>
 780. Pecoraro AJ, Doubell AF. Infective endocarditis in South Africa. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;**10**:252–261. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.06.03>
 781. Hajsadeghi S, Hassanzadeh M, Hajahmadi M, Kadivar M. Concurrent diagnosis of infective endocarditis and acute rheumatic fever: a case report. *J Cardiol Cases* 2018;**17**:147–150. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2017.12.011>
 782. Gouriet F, Chaudet H, Gautret P, Pellegrin L, de Santi VP, Savini H, et al. Endocarditis in the Mediterranean Basin. *New Microbes New Infect* 2018;**26**:S43–S51. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.05.004>
 783. Dhar M, Kaeley N, Bhatt N, Ahmad S. Profile of newly diagnosed adult patients with rheumatic heart disease in sub-Himalayan region – a 5-year analysis. *J Family Med Prim Care* 2019;**8**:2933–2936. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_363_19
 784. Blanchard V, Pagis B, Richaud R, Moronval F, Lutinier R, Gallais K, et al. Infective endocarditis in French Polynesia: epidemiology, treatments and outcomes. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:252–262. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.12.007>
 785. Montano TCP, Wanderley MIA, Sampaio RO, Alves CGB, Neves ILI, Lopes MA, et al. Demographic, cardiologic, microbiologic, and dental profiles of Brazilian patients who developed oral bacteria-related endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;**132**:418–425. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.07.007>
 786. Jomaa W, Ben Ali I, Abid N, Hajri Ernez S, Abid L, Triki F, et al. Clinical features and prognosis of infective endocarditis in children: insights from a Tunisian multicentre registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;**110**:676–681. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.12.018>
 787. Mahony M, Lean D, Pham L, Horvath R, Suna J, Ward C, et al. Infective endocarditis in children in Queensland, Australia: epidemiology, clinical features and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2021;**40**:617–622. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003110>
 788. Willoughby ML, Basera W, Perkins SR, Comititis GAM, Fourie B, Lawrenson JB, et al. Infective endocarditis in infants and children in the Western Cape, South Africa: a retrospective analysis. *Cardiol Young* 2019;**29**:1282–1286. <https://doi.org/10.1017/S1047951119002154>
 789. Nigussie B, Tadele H. Heart failure in Ethiopian children: mirroring the unmet cardiac services. *Ethiop J Health Sci* 2019;**29**:811–818. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i1.2>
 790. Moreira JL, Barletta P, Baucia JA. Morbidity and mortality in patients undergoing mitral valve replacement at a cardiovascular surgery referral service: a retrospective analysis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2021;**36**:183–191. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0440>
 791. Mocumbi AO, Jamal KK, Mbakwem A, Shung-King M, Sliwa K. The Pan-African Society of Cardiology position paper on reproductive healthcare for women with rheumatic heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2018;**29**:394–403. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-044>

792. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;**40**: 3848–3855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz136>
793. De Villiers MC, Viljoen CA, Manning K, Van der Westhuizen C, Seedat A, Rath M, et al. The changing landscape of infective endocarditis in South Africa. *S Afr Med J* 2019;**109**: 592–596. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8.13888>
794. Sadeghpour A, Maleki M, Movassaghi M, Rezvani L, Noohi F, Boudagh S, et al. Iranian Registry of Infective Endocarditis (IRIE): time to relook at the guideline, regarding to regional differences. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;**26**:100433. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100433>
795. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis* 2020;**20**:428. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05153-w>
796. Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of infective endocarditis in a tertiary hospital in east China. *PLoS One* 2016;**11**:e0166764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166764>
797. Connolly C, O'Donoghue K, Doran H, McCarthy FP. Infective endocarditis in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Med* 2015;**8**:102–104. <https://doi.org/10.1177/1753495X15572857>
798. Yuan SM. Infective endocarditis during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;**25**: 134–139.
799. Escola-Verge L, Rello P, Declerck C, Dubee V, Rouleau F, Duval X, et al. Infective endo-carditis in pregnant women without intravenous drug use: a multicentre retrospective case series. *J Antimicrob Chemother* 2022;**77**:2701–2705. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac258>
800. Dagher MM, Eichenberger EM, Addae-Konadu KL, Dotters-Katz SK, Kohler CL, Fowler VG, et al. Maternal and fetal outcomes associated with infective endocarditis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:1571–1579. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab533>
801. Morelli MK, Veve MP, Shorman MA. Maternal bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* with a focus on infective endocarditis. *Open Forum Infect Dis* 2020;**7**:ofaa239. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa239>
802. English N, Weston P. Multivalvular infective endocarditis in pregnancy presenting with septic pulmonary emboli. *BMJ Case Rep* 2015;**2015**:bcr2014209131. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-209131>
803. Khanna R, Chandra D, Yadav S, Sahu A, Singh N, Kumar S, et al. Maternal and fetal out-comes in pregnant females with rheumatic heart disease. *Indian Heart J* 2021;**73**: 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.012>
804. Adesomo A, Gonzalez-Brown V, Rood KM. Infective endocarditis as a complication of intravenous drug use in pregnancy: a retrospective case series and literature review. *AJP Rep* 2020;**10**:e288–e293. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716732>
805. Dahshan D, Suliman M, Rahman EU, Curtis Z, Thompson E. Intravenous drug use-associated infective endocarditis in pregnant patients at a hospital in West Virginia. *Cureus* 2021;**13**:e17218. <https://doi.org/10.7759/cureus.17218>
806. Lin D, Mullan CV, Deshmukh U, Bahtiyar MO, Hosier H, Lipkind H, et al. Drug use associated tricuspid valve infective endocarditis in pregnancy. *J Card Surg* 2020;**35**: 2392–2395. <https://doi.org/10.1111/jocs.14888>
807. Pfaller B, Sathananthan G, Grewal J, Mason J, D'Souza R, Spears D, et al. Preventing complications in pregnant women with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**: 1443–1452. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.039>
808. Botea R, Porterie J, Marcheix B, Breleur FO, Lavie-Badie Y. Infective endocarditis in a third trimester pregnant woman: team work is the best option. *JACC Case Rep* 2020;**2**: 521–525. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.02.017>
809. Wang J, Wang A, Cui Y, Wang C, Zhang J. Diagnosis and treatment of infective endo-carditis in pregnancy: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2020;**15**:109. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01147-6>
810. Liu Y, Han F, Zhuang J, Liu X, Chen J, Huang H, et al. Cardiac operation under cardio-pulmonary bypass during pregnancy. *J Cardiothorac Surg* 2020;**15**:92. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01136-9>
811. Eichenberger EM, Dagher M, Sinclair MR, Maskarinec SA, Fowler VG Jr, Federspiel JJ. Infective endocarditis and solid organ transplantation: only worse outcomes during ini-tial transplantation hospitalization. *Am Heart J* 2021;**240**:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.007>
812. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;**1**:15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
813. Munoz-Moreno MF, Ryan P, Alvaro-Meca A, Valencia J, Tamayo E, Resino S. National temporal trend analysis of infective endocarditis among patients infected with HIV in Spain (1997–2014): a retrospective study. *J Clin Med* 2019;**8**:1167. <https://doi.org/10.3390/jcm8081167>
814. Beteille E, Guarana M, Nucci M. Infective endocarditis in neutropenic patients with vir-idans streptococci bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2018;**24**:916–917. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.012>
815. Veve MP, Stuart M, Davis SL. Comparison of neutropenia associated with ceftaroline or ceftriaxone in patients receiving at least 7 days of therapy for severe infections. *Pharmacotherapy* 2019;**39**:809–815. <https://doi.org/10.1002/phar.2301>
816. Mani SSR, Iyyadurai R. Cloxacillin induced agranulocytosis: a rare adverse event of a commonly used antibiotic. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017;**30**:297–301. <https://doi.org/10.1177/0394632017724320>
817. 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. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.5.473>
818. Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J* 1976;**92**:723–729. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(76\)80008-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(76)80008-7)
819. Llenas-Garcia J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, Lopez-Rios F, Castelbon-Fernandez FJ, Chimen-Garcia J. [Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series]. *Rev Esp Cardiol* 2007;**60**:493–500. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(07\)60190-X](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(07)60190-X)
820. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a re-view. *Am Heart J* 1987;**113**:773–784. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90719-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90719-8)
821. Quintero-Martinez JA, Hindy JR, El Zein S, Michelena HI, Nkomo VT, DeSimone DC, et al. Contemporary demographics, diagnostics and outcomes in non-bacterial throm-botic endocarditis. *Heart* 2022. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-320970>
822. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer pa-tients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2007;**12**:518–523. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
823. Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, Bansal A, Samra GS, Grimm R, et al. A contemporary 20-year Cleveland clinic experience of nonbacterial thrombotic endocarditis: etiology, echocardiographic imaging, management, and outcomes. *Am J Med* 2021;**134**: 361–369. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.06.047>
824. Roldan CA, Tolstrup K, Macias L, Qualls CR, Maynard D, Charlton G, et al. Libman-sacks endocarditis: detection, characterization, and clinical correlates by three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:770–779. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2015.02.011>
825. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;**132**: 1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
826. Kim K, Kim D, Lee S-E, Cho JJ, Shim CY, Hong G-R, et al. Infective endocarditis in can-cer patients – causative organisms, predisposing procedures, and prognosis differ from infective endocarditis in non-cancer patients. *Circ J* 2019;**83**:452–460. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0609>
827. Cosyns B, Roosens B, Lancellotti P, Laroche C, Dulgheru R, Scheggi V, et al. Cancer and infective endocarditis: characteristics and prognostic impact. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:766996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766996>
828. Kitson A, Marshall A, Bassett K, Zeitz K. What are the core elements of patient- centred care? A narrative review and synthesis of the literature from health policy, medicine and nursing. *J Adv Nurs* 2013;**69**:4–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2012.06064.x>
829. Giusti A, Nkhoma K, Petrus R, Petersen I, Gwyther L, Farrant L, et al. The empirical evidence underpinning the concept and practice of person-centred care for serious illness: a systematic review. *BMJ Glob Health* 2020;**5**:e003330. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003330>
830. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Person-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;**10**:248–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2011.06.008>
831. NEJM Catalyst. What is patient-centered care? *New Engl J Med* 2017;**3**.
832. Lauck SB, Lewis KB, Borregaard B, de Sousa I. “What is the right decision for me?” Integrating patient perspectives through shared decision-making for valvular heart dis-ease therapy. *Can J Cardiol* 2021;**37**:1054–1063. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.022>
833. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013;**368**:6–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1209500>
834. Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD001431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>
835. R EGEAT. Shared Decision Making in Health Care: Achieving Evidence-Based Patient Choice. 3rd ed. Oxford University Press, 2016.
836. Carmona C, Crutwell J, Burnham M, Polak L, Guideline C. Shared decision-making: summary of NICE guidance. *BMJ* 2021;**373**:n1430. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1430>
837. van de Pol MH, Fluit CR, Lagro J, Slaats YH, Olde Rikkert MG, Lagro-Janssen AL. Expert and patient consensus on a dynamic model for shared

- decision-making in frail older patients. *Patient Educ Couns* 2016;**99**:1069–1077. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.12.014>
838. Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2012;**86**:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.02.004>
839. White DB, Angus DC, Shields AM, Buddadhumaruk P, Pidro C, Paner C, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med* 2018;**378**:2365–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802637>
840. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making* 2015;**35**:114–131. <https://doi.org/10.1177/0272989X14551638>
841. McMillan SS, Kendall E, Sav A, King MA, Whitty JA, Kelly F, et al. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. *Med Care Res Rev* 2013;**70**:567–596. <https://doi.org/10.1177/1077558713496318>
842. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)* 2013;**32**: 207–214. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.1061>
843. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gaulden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**12**:CD003267. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003267.pub2>
844. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PM, van den Brink RB, Speelman P, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:1559–1565. <https://doi.org/10.1086/598930>
845. Berg SK, Preisler P, Pedersen BD. Patients perspective on endocarditis—an intermezzo in life. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010;**9**:126–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2009.11.007>
846. Butt JH, Kragholm K, Dalager-Pedersen M, Rorth R, Kristensen SL, Chaudry MS, et al. Return to the workforce following infective endocarditis—a nationwide cohort study. *Am Heart J* 2018;**195**:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.009>
847. Havers-Borgersen E, Fosbol EL, Rorth R, Kragholm K, Kristensen SL, Bundgaard H, et al. Nursing home admission and initiation of domiciliary care following infective endocarditis. *Glob Heart* 2019;**14**:41–46.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.01.002>
848. Wattel R. ESC involving patients: purpose & priorities. *Eur Heart J* 2018;**39**:3681. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy644>
849. Ulin K, Olsson LE, Wolf A, Ekman I. Person-centred care – an approach that improves the discharge process. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;**15**:e19–e26. <https://doi.org/10.1177/1474515115569945>
850. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:2327–2339. <https://doi.org/10.1002/ehf.1994>
851. D'Alto M, Budts W, Diller GP, Mulder B, Egidy Assenza G, Oreto L, et al. Does gender affect the prognosis and risk of complications in patients with congenital heart disease in the modern era? *Int J Cardiol* 2019;**290**:156–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.010>
852. Weber C, Petrov G, Luehr M, Aubin H, Tugtekin SM, Borger MA, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;**161**:609–619.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.186>
854. Weber C, Gassa A, Rokohl A, Sabashnikov A, Deppe AC, Eghbalzadeh K, et al. Severity of presentation, not sex, increases risk of surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2019;**107**:1111–1117. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.033>
855. Bansal A, Cremer PC, Jaber WA, Rampersad P, Menon V. Sex differences in the utilization and outcomes of cardiac valve replacement surgery for infective endocarditis: insights from the national inpatient sample. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e020095. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020095>
856. Varela Barca L, Vidal-Bonnet L, Farinas MC, Munoz P, Valerio Minero M, de Alarcon A, et al. Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart* 2021;**107**:1717–1724. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319254>
857. Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekstrom T, Rautava P, Kyto V. Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open* 2019;**9**:e026811. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026811>