

Ghidul ESC 2023 pentru managementul endocarditei

Elaborat de grupul de lucru pentru managementul endocarditei al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Suținut de Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS) și Asociația Europeană de Medicină Nucleară (EANM)

Autorii/Membrii grupului de lucru: Victoria Delgado *†, (Președinte) (Spania), Nina Ajmone Marsan ‡, (coordonator al grupului operativ) (Olanda), Suzanne de Waha‡, (Coordonator al grupului operativ) (Germania), Nikolaos Bonaros(Austria), Margarita Brida (Croația), Haran Burri (Elveția), Stefano Caselli (Elveția), Torsten Doenst (Germania), Stephane Ederhy (Franța), Paola Anna Erba¹ (Italia), Dan Foldager (Danemarca), Emil L. Fosbøl (Danemarca), Jan Kovac (Regatul Unit), Carlos A. Mestres,(Africa de Sud), Owen I. Miller (Regatul Unit), Jose M. Miro² (Spania),Michal Pazdernik (Republica Cehă), Maria Nazarena Pizzi (Spania), Eduard Quintana³ (Spania), Trine Bernholdt Rasmussen (Danemarca), Arsen D. Ristić (Serbia), Josep Rodés-Cabau (Canada), Alessandro Sionis (Spania), Liesl Joanna Zühlke (Africa de Sud), Michael A. Borger *†,(Președinte) (Germania) și Grupul de documente științifice ESC

***Autorii corespondenți:** Victoria Delgado, Cardiologie, Spitalul Universitatr Germans Trias i Pujol, Badalona, Spania și Institutul de Cercetare în Știința Sănătății Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spania. Tel: +34 934 65 12 00, E-mail: videlga@gmail.com; și Michael A. Borger, Departamentul Universității de Chirurgie Cardiacă, Centrul Inimii Leipzig, Leipzig, Germania. Tel: +49-341-865-0, E-mail: Michael.Borger@helios-gesundheit.de

† Cei doi președinți au contribuit în mod egal la document și sunt autori corespondenți.

‡ Cei doi Coordonatori Task Force au contribuit în mod egal la document.

Afilierarea autorului/membrilor grupului de lucru sunt enumerate în informațiile despre autor.

¹ Reprezentând Asociația Europeană de Medicină Nucleară (EANM)

² Reprezentând Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID)

³ Reprezentând Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

Comitetul pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG) ESC: enumerate în Anexă.

Comunitățile de subspecialități ESC care au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Asociația de Nursing Cardiovascular și Profesii Asociate(ACNAP), Asociația pentru îngrijire cardio-vasculară acută (ACVC), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii (EHRA), și Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA).

Consilii: Consiliul pentru Practică Cardiologică, Consiliul pentru AVC.

Grupuri de lucru: Boli Cardiace Congenitale ale Adulților, Chirurgie Cardiovasculară.

Forumul Pacienților:

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodușă sub orice formă fără permisiunea scrisă din partea ESC. Permișiunea poate fi obținută prin transmiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul European Heart Journal și partea autorizată să gestioneze astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

Revizori de documente: Bernard Lung, (coordonator revizuire CPG) (Franța), Bernard Prendergast, (coordonator revizuire CPG) (Regatul Unit), Magdy Abdelhamid (Egipt), Marianna Adamo (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Larry M. Baddour (Statele Unite ale Americii), Jelena Čelutkienė (Lituania), John Chambers (Regatul Unit), Jean-Claude Deharo (Franța), Wolfram Doehner (Germania), Laura Dos Subira (Spania), Xavier Duval (Franța), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Nuria Fernandez-Hidalgo (Spania), Christian Giske (Suedia), Anežka Gombošová (Cehia), Gilbert Habib (Franța), Borja Ibanez (Spania), Tiny Jaarsma (Suedia), Lars Køber (Danemarca), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Regatul Unit), Ulf Landmesser (Germania), Sandra B. Lauck (Canada), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Regatul Unit), Richard Mindham (Regatul Unit), Lis Neubeck (Regatul Unit), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Jean-François Obadia (Franța), Agnes A. Pasquet (Belgia), Steffen Petersen (Regatul Unit), Eva Prescott (Danemarca), Susanna Price (Regatul Unit), Amina Rakisheva (Kazahstan), Archana Rao (Regatul Unit), François Rouzet (Franța), Jonathan Sandoe (Regatul Unit), Renate B. Schnabel (Germania), Christine Selton-Suty (Franța), Lars Sondergaard (Danemarca), Martin Thornhill (Regatul Unit), Konstantinos Toutouzas (Grecia), Nico Van de Veire (Belgia), Isidre Vilacosta (Spania), Christiaan Vrints (Belgia) și Olaf Wendler (Regatul Unit)

Toți experții implicați în elaborarea acestor ghiduri au depus declarațiile de interes. Acestea au fost compilate într-un raport și publicate simultan într-un document suplimentar la orientări. Raportul este disponibil și pe site-ul ESC www.escardio.org/Guidelines

Consultați European Heart Journal online pentru documente suplimentare care includ informații de bază și tabele cu dovezi.

TRADUCERE REALIZATA DE: Țugui Melania, Năstase Iulia, Cealera Elena, Turturică Miruna, Soare Cristina, Grigore Corina, Olaru Darius, Grădinaru Mihai, Ghiță Andrei, Bâra Bucur, Gurzun Maria-Magdalena.

Cuvinte cheie: Ghid • Antibiotice • Imagistica cardiacă • Dispozitiv electronic implantabil cardiac • Chirurgie cardiacă • Complicații • Tomografie computerizată • Boli cardiace congenitale • Diagnostic • Ecocardiografie • Endocardită • Infecție • Imagistica nucleară • Tomografie cu emisie de pozitroni • Prevenire • Prognostic • Proteză de valvă cardiacă • Boală valvulară

CUPRINS

1. Preambul	3953
2. Introducere	3955
2.1. Ce e nou	3955
3. Prevenție	3959
3.1. Raționament	3959
3.2. Populație la risc de endocardită infecțioasă	3960
3.3. Situații și proceduri la risc	3961
3.3.1. Proceduri dentare	3961
3.3.2. Proceduri non-dentare	3961
3.3.3. Intervenții cardiace sau vasculare	3962
3.4. Educarea pacientului	3962
4. Echipa de endocardită.....	3963
5. Diagnostic	3965
5.1. Clinic	3965
5.2. Analize de laborator	3966
5.3. Diagnostic microbiologic	3966
5.3.1. Endocardita infecțioasă cu hemoculturi pozitive	3966
5.3.2. Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative	3966
5.3.3. Strategie propusă pentru algoritmul de diagnostic microbiologic în suspiciunea de endocardită	3967
5.4. Tehnici imagistice	3967
5.4.1. Ecocardiografie	3967
5.4.2. Computer tomograf	3969
5.4.3. Rezonanță magnetică	3969
5.4.4. Tomografia nucleară cu emisie de pozitroni/Computer tomograf(angiografie)/ Tomografie de emisie cu foton unic/computer tomografie	3970
5.5. Criterii diagnostice	3971
5.5.1. Modificări pentru diagnosticul endocarditei infecțioase	3971
5.5.1.1. Criterii majore – microbiologic	3973
5.5.1.2. Criterii majore – imagistică	3973
5.5.1.3. Criterii minore	3974
5.5.1.4. Criterii microbiologice	3974
5.5.1.5. Clasificarea endocarditei infecțioase	3975
5.5.2. Noul algoritm de diagnostic din 2023 al Societății Europene de Cardiologie	3975
6. Evaluare prognostică la internare	3975
7. Terapia antimicrobiană: principii și metode	3975
7.1. Principii generale	3975
7.2. Streptococi orali sensibili la penicilină și grupul Streptococcus gallolyticus	3977
7.3. Grupul de streptococi orali și Streptococcus gallolyticus sensibili, cu expunere crescută sau rezistenți la penicilină	3977
7.4. Streptococcus pneumoniae, streptococi β-hemolitici (grupele A, B, C și G)	3979
7.5. Granulicatella și Abiotrophia (foști streptococi variante nutriționale)	3979
7.6. Staphylococcus aureus și stafilococi coagulazo negativi	3979
7.7. Stafilococi metilino-rezistenți	3979
7.8. Enterococcus spp	3982
7.9. Bacterii Gram-negative	3983
7.9.1. Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella și specii înrudite cu Kingella	3983
7.9.2. Non-Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella și Kingella	3984
7.10. Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative	3984
7.11. Fungi	3984
7.12. Terapie empirică	3984
7.13. Antibioterapie parenterală sau orală în ambulatoriu pentru endocardita infecțioasă	3985
7.13.1. Tratament antibiotic parenteral și oral	3986
7.13.2. Alte considerații pentru terapia antimicrobiană orală sau parenterală în ambulatoriu	3986
8. Indicații pentru intervenție chirurgicală și managementul principalelor complicații ale endocarditei infecțioase	3987
8.1. Evaluarea riscului preoperator	3987

8.2. Insuficiența cardiacă	3987	12.5.2. Diagnostic	4005
8.2.1. Insuficiența cardiacă în endocardita infecțioasă	3987	12.5.3. Management	4005
8.2.2. Indicații și momentul intervenției chirurgicale în prezența insuficienței cardiace în endocardita infecțioasă	3989	12.6. Endocardită infecțioasă de cord drept	4005
8.3. Infecție necontrolată	3989	12.6.1. Diagnostic și complicații	4006
8.3.1. Șoc septic și infecție persistentă	3989	12.6.2. Endocardita la persoanele care se injectează cu droguri ..	4006
8.3.2. Infecție locală necontrolată	3989	12.6.3. Prognostic și tratament	4006
8.3.3. Indicații și momentul intervenției chirurgicale în prezența infecției necontrolate	3990	12.6.3.1. Terapia antimicrobiană	4006
8.3.3.1. Infecție persistentă	3990	12.6.3.2. Intervenția chirurgicală	4006
8.3.3.2. Infecție locală necontrolată	3990	12.7. Endocardita infecțioasă în cardiomiopatii congenitale	4007
8.3.3.3. Infecția cu organisme rezistente sau virulente	3990	12.8. Endocardita infecțioasă în cardiomiopatia reumatică	4008
8.4. Prevenirea emboliei sistemice	3990	12.9. Endocardita infecțioasă în timpul sarcinii	4008
8.4.1. Incidența evenimentelor embolice în endocardita infecțioasă	3990	12.10. Endocardita infecțioasă la pacienții imunocompromiși	4008
8.4.2. Predicția riscului de embolie	3990	12.10.1. Recipienti de transplant de organe solide	4008
8.4.3. Indicații și momentul oportun de intervenție chirurgicală pentru prevenirea emboliei în endocardita infecțioasă	3990	12.10.2. Pacienți cu virusul imunodeficienței umane	4008
9. Alte complicații ale endocarditei infecțioase	3991	12.10.3. Pacienți cu neutropenie	4009
9.1. Complicații neurologice	3991	12.11. Terapia antitrombotică și anticoagulantă în endocardita infecțioasă	4009
9.1.1. Rolul imagisticii cerebrale în endocardita infecțioasă ...	3992	12.12. Endocardita trombotică non-bacteriană	4009
9.2. Aneurisme infecțioase	3992	12.13. Endocardită infecțioasă și malignitate	4010
9.3. Complicații splenice	3992	13. Îngrijire centrată pe pacient și luare a deciziilor în comun în endocardita infecțioasă	4010
9.4. Miocardită și pericardită	3993	13.1. Ce este îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun și de ce este importantă?	4010
9.5. Tulburări de ritm și de conducere	3993	13.2. Îngrijire centrată pe pacient și luare a deciziilor în comun în endocardita infecțioasă	4010
9.6. Manifestări musculo-scheletice	3993	14. Diferențele de sex	4011
9.6.1. Infecții legate de endocardita infecțioasă osteoarticulară	3993	15. Mesaje cheie	4012
9.6.2. Manifestări reumatologice	3994	16. Lacune în dovezi	4013
9.7. Insuficiență renală acută	3994	17. Mesaje „Ce să faceți” și „Ce să nu faceți” din Ghid	4020
10. Terapia chirurgicală: principii și metode	3994	18. Date suplimentare	4021
10.1. Management preoperator și perioperator	3994	19. Disponibilitatea datelor	4021
10.1.1. Angiografie coronariană	3994	20. Informații despre autor	4021
10.1.2. Infecție extracardiacă	3995	21. Anexă	4021
10.1.3. Ecocardiografie intraoperatorie	3995	22. Referințe	4022
10.2. Alte considerații intraoperatorii	3995		
10.3. Abordarea și tehnicile chirurgicale	3995		
10.3.1. Alegerea protezei valvulare	3996		
10.4. Momentul intervenției chirurgicale după accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic 3997			
10.5. Complicații postoperatorii	3997		
10.6. Managementul terapiei antitrombotice după intervenție chirurgicală	3998		
11. Rezultatul după externare: urmărire și prognostic pe termen lung ...	3998		
11.1. Recidive: recăderi și reinfecții	3998		
11.2. Urmărirea primului an	3999		
11.3. Prognostic pe termen lung	3999		
12. Managementul situațiilor specifice	3999		
12.1. Endocardita de valvă protetică	3999		
12.1.1. Definiție și fiziopatologie	4000		
12.1.2. Diagnostic	4000		
12.1.3. Prognostic și tratament	4000		
12.2. Endocardita la vârstnici	4000		
12.3. Endocardita de valve protetice transcater	4001		
12.3.1. Endocardită după implantarea transcater de valvă aortică	4001		
12.3.1.1. Diagnostic	4001		
12.3.1.2. Prognostic și tratament	4001		
12.3.2. Endocardită după implantarea transcater de valvă pulmonară	4001		
12.3.2.1. Diagnostic	4002		
12.3.2.2. Prognostic și tratament	4002		
12.4. Endocardita infecțioasă care afectează dispozitivele cardiace implantabile	4002		
12.4.1. Definiții ale endocarditei de dispozitive cardiace implantabile	4002		
12.4.2. Fiziopatologie și microbiologie	4002		
12.4.3. Factori de risc	4002		
12.4.4. Profilaxie	4002		
12.4.5. Diagnostic	4002		
12.4.6. Terapia antimicrobiană	4004		
12.4.7. Extragerea dispozitivului	4004		
12.4.8. Reimplantarea dispozitivului	4004		
12.5. Endocardita infecțioasă la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă	4005		
12.5.1. Microorganismele cauzale	4005		

Tabele de recomandări

Tabelul de recomandări 1 — Recomandări pentru profilaxia cu antibiotice la pacienții cu boli cardiovasculare supuși procedurilor oro-dentare cu risc crescut de endocardită infecțioasă	3961
Tabelul de recomandări 2 — Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase la pacienții cu risc înalt	3963
Tabelul de recomandări 3 — Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase în procedurile cardiace	3963
Tabelul de recomandări 4 — Recomandări pentru echipa de endocardită	3965
Tabelul de recomandări 5 — Recomandări pentru rolul ecocardiografiei în endocardita infecțioasă	3969
Tabelul de recomandări 6 — Recomandări pentru rolul tomografiilor computerizate, imagistică nucleară și rezonanță magnetică în endocardita infecțioasă	3970
Tabelul de recomandări 7 — Recomandări pentru tratamentul cu antibiotice al endocarditei infecțioase cauzate de streptococi orali și grupul Streptococcus gallolyticus	3977
Tabelul de recomandări 8 — Recomandări pentru tratamentul cu antibiotice al endocarditei infecțioase cauzate de Staphylococcus spp ...	3980
Tabelul de recomandări 9 — Recomandări pentru tratamentul cu antibiotice al endocarditei infecțioase cauzate de Enterococcus spp ...	3982
Tabelul de recomandări 10 — Recomandări pentru regimurile de antibiotice pentru tratamentul empiric inițial al endocarditei infecțioase (înainte de identificarea agentului patogen)	3985
Tabelul de recomandări 11 — Recomandări pentru tratamentul ambulatoriu cu antibiotice al endocarditei infecțioase	3987
Tabelul de recomandări 12 — Recomandări pentru principalele indicații de intervenție chirurgicală în endocardita infecțioasă (endocardita valvulară nativă și endocardita valvulară protetică)	3991
Tabelul de recomandări 13 — Recomandări pentru tratamentul complicațiilor neurologice ale endocarditei infecțioase	3992
Tabelul de recomandări 14 — Recomandări pentru implantare de cardiostimulator la pacienții cu bloc atrioventricular complet și endocardită infecțioasă	3993
Tabelul de recomandări 15 — Recomandări pentru pacienții cu manifestări musculo-scheletice ale endocarditei infecțioase	3994
Tabelul de recomandări 16 — Recomandări pentru evaluarea preoperatorie a anatomiei coronariene la pacienții care necesită intervenție chirurgicală pentru endocardită infecțioasă	3995

Tabelul de recomandări 17 — Indicațiile și momentul intervenției chirurgicale cardiace după complicații neurologice în endocardita infecțioasă activă	3997
Tabelul de recomandări 18 — Recomandări pentru urmărire după externare	3999
Tabelul de recomandări 19 — Recomandări pentru endocardita valvulară protetică	4000
Tabelul de recomandări 20 — Recomandări pentru endocardita infecțioasă legată de dispozitive electronice cardiace implantate	4004
Tabelul de recomandări 21 — Recomandări pentru tratamentul chirurgical al endocarditei infecțioase de cord drept	4007
Tabelul de recomandări 22 — Recomandări pentru utilizarea terapiei antitrombotice în endocardita infecțioasă	4009

Lista tabelelor

Tabelul 1 Clasele de recomandări	3953
Tabelul 2 Nivelurile de dovezi	3953
Tabelul 3 Noi recomandări	3955
Tabelul 4 Recomandări revizuite	3957
Tabelul 5 Măsuri generale de prevenție care trebuie urmate la pacienții cu risc ridicat și intermediar de endocardită infecțioasă	3960
Tabelul 6 Regimul profilactic de antibiotice pentru procedurile stomatologice cu risc crescut	3961
Tabelul 7 Membrii echipei de endocardită	3963
Tabelul 8 Factori de risc cardiaci și non-cardiaci	3965
Tabelul 9 Investigarea cauzelor rare ale endocarditei infecțioase cu hemoculturi negative	3967
Tabelul 10 Definiții ale criteriilor de diagnostic modificate ale Societății Europene de Cardiologie 2023 ale endocarditei infecțioase	3971
Tabelul 11 Tratamentul cu antibiotice al endocarditei infecțioase cu hemoculturi negative	3984
Tabelul 12 Caracteristici care favorizează un substitut valvular nemecanic în cadrul intervenției chirurgicale pentru endocardita infecțioasă acută	3997
Tabelul 13 Factori asociați cu o rată crescută de recidivă a endocarditei infecțioase	3999
Tabelul 14 „Ce trebuie să faceți” și „Ce să nu faceți”	4014

Lista figurilor

Figura 1 Managementul pacienților cu endocardită infecțioasă	3954
Figura 2 Educația pacienților cu risc ridicat pentru prevenirea endocarditei infecțioase	3962
Figura 3 Managementul pacienților cu endocardită infecțioasă: poziționarea Echipei de Endocardită	3964
Figura 4 Algoritmul de diagnostic microbiologic în endocardita infecțioasă cu culturi pozitive și culturi negative	3968
Figura 5 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticul endocarditei infecțioase valvulare native	3972
Figura 6 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticul endocarditei infecțioase valvulare protetice	3973
Figura 7 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase asociate cu dispozitivele cardiace	3974
Figura 8 Fazele tratamentului cu antibiotice pentru endocardita infecțioasă în relație cu terapia antibiotică parenterală ambulatorie și tratamentul oral parțial al endocarditei	3976
Figura 9 Organigramă pentru evaluarea stabilității clinice pe baza studiului tratamentul oral parțial al endocarditei	3986
Figura 10 Momentul chirurgical propus pentru endocardita infecțioasă	3988
Figura 11 Chirurgie pentru endocardita infecțioasă după accident vascular cerebral	3996
Figura 12 Algoritmul care diferențiază recidiva de reinfectie	3998
Figura 13 Managementul endocarditei infecțioase asociate cu dispozitivele electronice implantate cardiovasculare	4003
Figura 14 Conceptul de îngrijire centrată pe pacient în endocardita infecțioasă	4011

Abrevieri și acronime

[18F]FDG	¹⁸ F-fluorodeoxiglucoză
^{99m} Tc-HMPAO	^{99m} Tehnețiu-hexametilpropilenamină oximă
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
ASPEI	Asociația pentru Studiul și Prevenirea endocarditei infecțioase
ANCLA	Anemia, clasa IV NYHA, stare critică, distrugerea intracardiacă semnificativă, intervenția chirurgicală a aortei toracice
AFL	Sindromul antifosfolipidic
ASC	Aria sub curbă

BAV	Bloc atrioventricular
NAV	Nodul atrioventricular
EIHN	endocardită infecțioasă cu hemoculturi negativă
IMC	indicele de masă corporală
BCI	Boala coronariană
BCC	Boală cardiacă congenitală
IC	Interval de încredere
DCEI	Dispozitiv cardiovascular electronic implantat
SNC	Sistemul nervos central
SCoN	stafilococi coagulazo negativi
BCP	Bypass cardio-pulmonar
TRC	Terapia de resincronizare cardiacă
CT	Tomografie computerizată
CTA	Angiografie computerizată
CID	Coagulare intravasculară diseminată
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ADS	Angiografie digitală cu substrație
ECG	Electrocardiograma
EHRA	Asociația europeană de ritm cardiac
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EUCAST	Comitetul european pentru testarea de sensibilități la antimicrobiene
EURO-ENDO	Registrul european al endocarditelor infecțioase
HACEK	Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, and Kingella
IC	Insuficiență cardiacă
HIV	Virusul imunodeficienței umane
RANI	Rezistență la aminoglicozide de nivel înalt intramuscular
i.m.	intravenos
i.v.	Defibrilator implantabil automat
DIA	Colaborarea internațională pe Endocardită-Studiu de cohortă prospectiv
ICE-PCS	Unitatea de terapie intensivă
UIT	Endocardita infecțioasă
IE	Imunoglobulina
Ig	Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry
MALDI-TOF MS	Concentrație inhibitorie minimă
CIM	Angiografie prin rezonanță magnetică
ARM	Imagistica prin rezonanță magnetică
IRM	Staphylococcus aureus rezistent la metilicină
MRSA	Staphylococcus aureus sensibil la metilicină
MSSA	Endocardită trombotică non-bacteriană
ETNB	Scorul National Institutes of Health Stroke Scale
NIHSS	Endocardita valvulară nativă
EVN	New York Heart Association
NYHA	Antibioterapie parenterală ambulatorie
ABPA	Procedura anterioară pe același buzunar; Vârsta; Funcție renală deprimată; Imunodeprimat; Tipul procedurii
PADIT	Valvă protetică, vârsta ≥70, distrugere intracardiacă semnificativă, Staphylococcus spp., intervenții chirurgicale urgente, sex (feminin), EuroSCORE ≥10
PALSUSE	proteină care leagă penicilina
PLP	Reacția în lanț a polimerazei
PCR	Tomografie cu emisie de pozitroni/computer tomografie
PET/CT	studiul Tratamentul oral parțial al endocarditei infecțioase
POET	Valoare predictivă pozitivă
VPP	Endocardita pe valvă protetică
EVP	Persoane care se injectează cu droguri
PID	Studiu clinic randomizat
SCR	Boală cardiacă reumatică
BCaR	Acid ribonucleic ribozomal
ARNr	Scorul de fiziologie acută simplificată
SAPS	Lupus eritematos sistemic
LES	Transplant de organe solide
TOS	Tomografie cu emisie de un singur foton/computer tomografie
SPECT/CT	Societatea de Chirurgii Toracici
STS	Implantarea valvei aortice transcatereter
TAVI	Ecocardiografie transesofagiană
ETE	Implantarea valvei pulmonare transcatereter
TPVI	Ecocardiografie transtoracică
ETT	leucocite
WBC	studiul Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial
WRAP-IT	

1. Preambul

Ghidurile evaluează și rezumă dovezile disponibile, cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare diagnostică sau terapeutică pentru un pacient individual cu o anumită afecțiune. Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) pune la dispoziție Ghidurile în mod gratuit.

Ghidurile ESC nu înlocuiesc responsabilitatea individuală a medicilor să ia decizii adecvate și precise, ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și în consultare cu acel pacient sau cu îngrijitorul pacientului, acolo unde este cazul și/sau este necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară pentru medicamente și dispozitive la momentul prescrierii lor și, după caz, să respecte regulile etice ale profesiei lor.

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unui anumit subiect și sunt actualizate periodic. Politicile și procedurile ESC pentru formularea și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Membrii acestui grup operativ au fost selectați de ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie.

Tabelul 1 Clase de recomandare

Clasa I	Dovada și/sau acordul general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă	Este recomandat sau este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii respective.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor / opiniilor este în favoarea utilității /eficienței / Ar trebui luat în considerare	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura respectivă nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate fi dăunător.	Nu este recomandat

Tabelul 2 Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii non-randomizate de mari dimensiuni.
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

Procedura de selecție a urmărit să includă membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile de sub-specialități ESC relevante. S-a luat în considerare diversitatea și incluziunea, în special în ceea ce privește genul și țara de origine. Grupul de lucru a efectuat o evaluare critică a abordărilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Puterea fiecărei recomandări și nivelul dovezilor care le susțin au fost cântărite și punctate conform unor scale predefinite, așa cum este prezentat mai jos. Grupul operativ a urmat procedurile de vot ESC, iar toate recomandările aprobate au fost supuse unui vot și au obținut un acord de cel puțin 75% între membrii cu drept de vot.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat formulare de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Declarațiile lor de interese au fost revizuite în conformitate cu regulile privind declarația de interese ale ESC și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) și au fost compilate într-un raport publicat într-un document suplimentar cu ghidurile. Grupul operativ a primit întregul său sprijin financiar de la ESC fără nicio implicare din partea industriei de sănătate.

Comitetul pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG) ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri și este responsabil pentru procesul de aprobare. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuirii ample de către Comitetul CPG și experții externi, inclusiv membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile de subspecialități ESC relevante și Societățile Naționale de Cardiologie. După revizuirii corespunzătoare, liniile directe sunt semnate de toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este semnat de Comitetul CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul scrierii lor. Sunt incluse tabele cu dovezi care rezumă concluziile studiilor care informează elaborarea ghidurilor. ESC avertizează cititorii că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și își declină orice responsabilitate în acest sens.

Utilizarea medicamentelor în afara normelor poate fi prezentată în acest ghid dacă un nivel suficient de dovezi arată că poate fi considerat adecvat din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un pacient în parte trebuie luate de către un profesionist din domeniul sănătății responsabil, acordând o atenție specială pentru:

- Situația specifică a pacientului. Cu excepția cazului în care reglementările naționale prevăd altfel, utilizarea medicamentului în afara normelor ar trebui

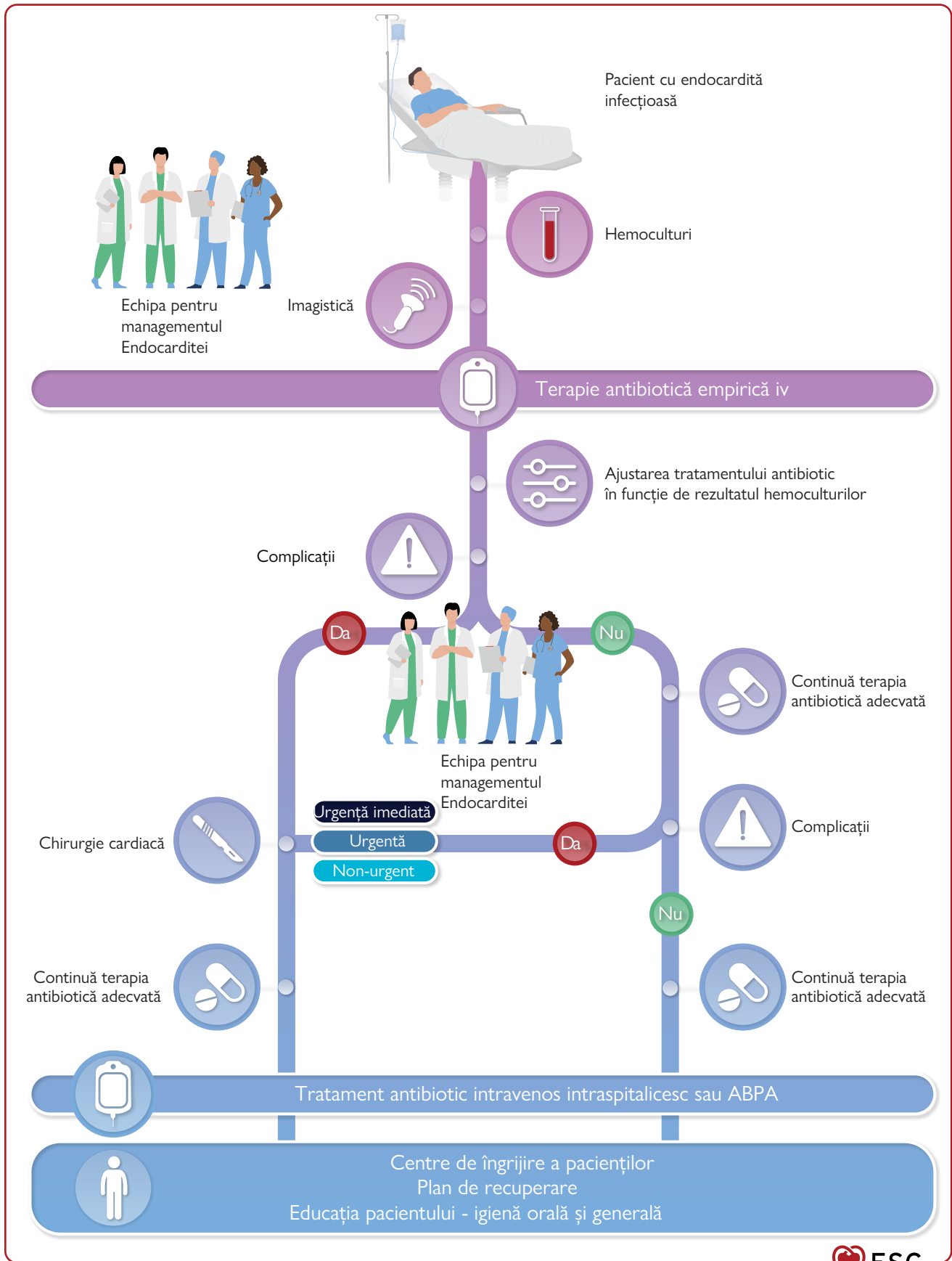


Figura 1 Managementul pacienților cu endocardita infecțioasă

limitată la situațiile în care este în interesul pacientului în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea îngrijirii și numai după ce pacientul a fost informat și a furnizat consimțământul.

- Reglementări de sănătate specifice țării, indicații ale agenților guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care sunt supuși profesioniștii din domeniul sănătății, acolo unde este cazul

2. Introducere

Endocardita infecțioasă (EI) este o provocare majoră de sănătate publică.¹ În 2019, incidența estimată a EI a fost de 13,8 cazuri la 100 000 de subiecți pe an, iar EI a reprezentat 66 300 de decese în întreaga lume.² Datorită morbidității și mortalității ridicate asociate (1723,59 ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate și, respectiv, 0,87 cazuri de deces la 100 000 de populație), identificarea celor mai bune strategii preventive a fost centrul cercetării.^{2,3} De la publicarea Ghidurilor ESC din 2015 pentru managementul endocarditei infecțioase⁴, au fost publicate date noi importante care impun actualizarea recomandărilor. În primul rând, populația cu risc de EI a crescut și au apărut noi date despre EI în diferite scenarii clinice.⁵⁻¹¹ În plus, rezistența la antibiotice în creștere în rândul streptococilor orali este îngrijorătoare. Rata rezistenței la azitromicină și claritromicină este mai mare decât cea la penicilină.¹² Dacă modificările în ghidurile naționale privind utilizarea profilaxiei cu antibiotice au dus la o creștere a incidenței EI rămâne neclar.¹³⁻¹⁸ Este probabil ca utilizarea sporită a instrumentelor de diagnostic pentru diagnosticul EI este un contributor important la creșterea incidenței EI. Utilizarea ecocardiografiei a crescut probabil la pacienții cu hemoculturi pozitive pentru *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* sau streptococi din cauza riscului crescut asociat de EI.¹⁹ În plus, tomografia computerizată (CT) și tehnicile de imagistică nucleară au crescut numărul de EI definite în special în rândul pacienților cu valve protetice și dispozitive cardiace implantabile.²⁰⁻²²

Datele privind caracterizarea contemporană a pacienților cu EI au fost luate în considerare pentru a actualiza recomandările privind diagnosticul și managementul pacienților cu EI.^{5,19,23-41} În plus, recomandările privind terapia cu antibiotice au fost actualizate pe baza sensibilității diferitelor microorganisme definite de punctele clinice ale Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST)⁴². Recomandările privind antibioterapia parenterală ambulatorie (ABPA) sau terapia antibiotică au fost incluse bazându-se pe rezultatele studiului randomizat pentru Tratatamentul Oral parțial al Endocarditei (POET) și ale altor studii.⁴³⁻⁴⁶

Obiectivul principal al grupului de lucru actual a fost de a oferi recomandări clare și simple, asistând furnizorii de servicii medicale în luarea deciziilor clinice. Aceste recomandări au fost obținute prin consensul experților după o analiză amănunțită a literaturii disponibile (a se vedea Date suplimentare, tabelele cu dovezi online). A fost utilizat un sistem de punctare bazat pe dovezi, bazat pe o clasificare a puterii recomandărilor și a nivelurilor de dovezi.

2.1. Noutăți

Tabelul 3 Recomandări noi

Recomandări	Clasă	Nivel
Secțiunea 3. Tabelul 1 de recomandări — Recomandări pentru profilaxia antibiotică la pacienții cu boli cardiovasculare supuși procedurilor oro-dentare cu risc crescut de endocardită infecțioasă		
Măsurile generale de prevenție sunt recomandate la persoanele cu risc crescut și intermediar de EI.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu dispozitive de asistență ventriculară.	I	C
Profilaxia antibiotică poate fi luată în considerare la cei care au beneficiat de transplant cardiac.	IIb	C
Secțiunea 3. Tabelul 2 de recomandări — Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase la pacienții cu risc ridicat		
Profilaxia antibiotică sistemică poate fi luată în considerare la pacienții cu risc înalt supuși unei proceduri invazive diagnostice sau terapeutice a sistemului respirator, gastrointestinal, genito-urinar, tegumentar sau musculo-scheletal.	IIb	C
Secțiunea 3. Tabelul 3 de recomandări — Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase în procedurile cardiace		
Pentru prevenirea infecțiilor cu DCEI sunt recomandate măsuri optime aseptice pre-procedurale ale locului de implantare.	I	B
Măsurile standard chirurgicale de asepsie sunt recomandate în timpul introducerii și manipulării cateterelor din laboratorul de cateterism.	I	C
Profilaxia antibiotică ce acoperă flora comună a tegumentelor, inclusiv <i>Enterococcus</i> spp. și <i>S. aureus</i> , ar trebui luată în considerare înainte de TAVI și alte protezări valvulare transcateretere.	IIa	C
Secțiunea 5. Tabelul 5 de recomandări — Recomandări pentru rolul ecocardiografiei în endocardita infecțioasă		
Ecografia transesofagiană este recomandată la pacienții stabili înainte de înlocuirea tratamentului antibiotic intravenos cu cel oral.	I	B
Secțiunea 5. Tabelul 6 de recomandări — Recomandări pentru rolul tomografiei computerizate, imagisticii nucleare și a rezonanței magnetice în endocardita infecțioasă		
CT cardiac este recomandat pacienților suspecți de endocardită pe valvă nativă pentru detectarea leziunilor valvulare și confirmarea diagnosticului de endocardită.	I	B
18-FDG-PET/CT și CT cardiac sunt recomandate în suspiciunea de endocardită pe valvele protetice pentru a detecta leziunile și a confirma diagnosticul de endocardită.	I	B

18-FDG-PET/CT(A) pot fi luate în considerare pentru diagnosticul endocarditei asociate dispozitivelor cardiace implantabile.	IIb	B
CT cardiac este recomandat în endocardita pe valvele native sau valvele protetice în vederea diagnosticării complicațiilor paravalvulare sau periprotetice atunci când ecocardiografia este neconcludentă.	I	B
Imagistica cerebrală sau whole-body (CT, 18-FDG-PET/CT sau/si RMN) sunt recomandate pacienților simptomatici cu endocardită pe valvă nativă sau endocardita pe valvă protetică pentru detectarea leziunilor periferice sau adăugarea criteriilor minore.	I	B
WBC SPECT/CT trebuie luat în considerare la pacienții cu suspiciune mare clinică de endocardită pe valvă protetică când ecocardiografia este negativă sau neconcludentă și PET/CT nu este disponibil.	IIa	C
Imagistica cerebrală sau whole-body (CT, 18-FDG-PET/CT, RMN) în endocardita pe valvele native sau protetice poate fi luată în considerare în screeningul leziunilor periferice la pacienții asimptomatici.	IIb	B
Secțiunea 7. Tabelul 11 de recomandări— Recomandări pentru tratamentul antibiotic în ambulatoriu al endocarditei infecțioase		
Tratamentul ambulatoriu cu antibiotice parenterale sau orale ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu endocardită infecțioasă la nivelul cavităților cardiace stânga cauzată de către Streptococcus spp., E. faecalis, S. aureus sau SCoN, care au primit un tratament adecvat cu antibiotice i.v. timp de cel puțin 10 zile (sau cel puțin 7 zile după o intervenție chirurgicală cardiacă), sunt stabili clinic și nu prezintă semne de formare a vreunui abces sau anomalii valvulare care necesită intervenție chirurgicală la ETE.	IIa	A
Tratamentul ambulatoriu cu antibiotice parenterale nu este recomandat la pacienții cu endocardită infecțioasă cauzată de microorganisme foarte dificil de tratat, ciroză hepatică (Child-Pugh B sau C), embolii severe ale sistemului nervos cerebral, abcese extracardiace mari netratate, complicații valvulare cardiace sau alte condiții severe care necesită intervenție chirurgicală, complicații postoperatorii severe și endocardită infecțioasă asociată cu utilizarea de droguri intravenoase.	III	C
Secțiunea 9. Tabelul 13 de recomandări — Recomandări pentru tratamentul complicațiilor neurologice ale endocarditei infecțioase		
În accidentul vascular cerebral embolic, trombectomia mecanică ar putea fi luată în considerare, dacă expertiza necesară este disponibilă în timp util.	IIb	C
Terapia trombolitică nu este recomandată în accidentul vascular cerebral embolic în urma EI.	III	C
Secțiunea 9. Tabelul 14 de recomandări— Recomandări pentru implantarea stimulatorului cardiac la pacienții cu bloc atrioventricular complet și endocardită infecțioasă		
Implantarea epicardică imediată a stimulatorului cardiac ar trebui luată în considerare la pacienții care urmează intervenție chirurgicală pentru EI valvulară și care prezintă BAV complet, dacă unul dintre următorii factori predictivi este prezent: tulburare de conducere preoperator; infecție cu S.aureus, abces de rădăcină aortică, afectarea valvei tricuspide sau intervenție chirurgicală valvulară în antecedente.	IIa	C

Secțiunea 9. Tabelul 15 de recomandări— Recomandări pentru pacienții cu manifestări musculo-scheletale ale endocarditei infecțioase

RMN sau PET/CT este recomandat la pacienții cu suspiciune de spondilodiscită și osteomieliță vertebrală care complică EI.	I	C
ETT/ETE este recomandată pentru excluderea EI la pacienții cu spondilodiscită și/sau artrită septică, cu hemoculturi pozitive pentru microorganisme tipice de EI.	I	C
Terapia antibiotică pe o durată mai lungă de 6 săptămâni ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu leziuni ostearticulare asociate EI, cauzate de microorganisme dificil de tratat precum S.aureus sau Candida spp., și/sau complicate cu distrucții severe vertebrale sau abcese.	IIa	C

Secțiunea 10. Tabelul 16 de recomandări— Recomandări pentru evaluarea preoperatorie a anatomiei coronariene la pacienții care necesită intervenție chirurgicală pentru endocardită infecțioasă

La pacienții stabili hemodinamici cu vegetație la nivelul valvei aortice, care necesită chirurgie cardiacă și sunt la risc înalt pentru boală coronariană, este recomandată efectuarea unui CT coronarian multislice cu rezoluție înaltă.	I	B
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pacienților care necesită chirurgie cardiacă și care sunt la risc înalt pentru boală coronariană, în absența vegetației la nivelul valvei aortice.	I	C
În situații de urgență, intervenția chirurgicală valvulară, fără evaluare pre-operatorie a anatomiei coronariene indiferent de riscul de CAD, ar trebui luată în considerare.	IIa	C
Angiografia coronariană invazivă ar putea fi luată în considerare, în ciuda prezenței vegetației la nivelul valvei aortice la pacienții selectați cunoscuți cu boală coronariană sau la risc înalt de boală coronariană obstructivă semnificativă.	IIb	C

Secțiunea 10. Tabelul 17 de recomandări— Indicațiile și momentul intervenției chirurgicale cardiace după complicații neurologice în endocardita infecțioasă activă

În cazul pacienților cu hemoragie intracraniană și stare clinică instabilă din cauza IC, infecției necontrolate sau a persistenței unui risc embolic crescut, chirurgia de urgență sau urgentă ar trebui luată în considerare punând în balanță probabilitatea unei evoluții neurologice semnificative.	IIa	C
---	-----	---

Secțiunea 11. Tabelul 18 de recomandări— Recomandări pentru urmărirea după externare

În timpul urmăririi după externare se recomandă educarea pacientului cu privire la riscul de recidivă și măsurile de prevenție, cu accent pe sănătatea dentară, și pe baza profilului de risc individual.	I	C
Tratamentul dependenței este recomandat la pacienții cu EI indusă de consumul de droguri.	I	C
Reabilitarea cardiacă, inclusiv antrenamentul fizic, trebuie luată în considerare la pacienții stabili clinic, pe baza unei evaluări individuale.	IIa	C
Sprrijinul psihosocial poate fi considerat a fi integrat în îngrijirea ulterioară, inclusiv screening-ul pentru anxietate și depresie și trimiterea către un tratament psihologic relevant.	IIb	C

Secțiunea 12. Tabelul 19 de recomandări — Recomandări pentru endocardita pe proteze valvulare		
Intervenția chirurgicală este recomandată pentru EPV precoce (în decurs de 6 luni de la operația valvulară) cu înlocuirea nouă a valvei și debridare completă.	I	C
Secțiunea 12. Tabelul 20 de recomandări— Recomandări pentru endocardita infecțioasă legată de dispozitive electronice cardiovasculare implantate		
Extracția completă a dispozitivului fără întârziere este recomandată la pacienții cu EI clar legată de DCEI sub terapie antibiotică empirică inițială.	I	B
Prelungirea tratamentului antibiotic al endocarditei asociate cu DCEI la 4–6 săptămâni după extracția dispozitivului trebuie luată în considerare în prezența embolilor septice sau a valvelor protetice.	IIa	C
Utilizarea unui strat învelitor cu antibiotic poate fi luată în considerare la pacienții selectați cu risc înalt supti reimplantării DCEI pentru a reduce riscul de infecție.	IIb	B
2 săptămâni de tratament antibiotic pot fi luate în considerare după extragerea dispozitivului. În EI asociată DCEI non-S. aureus, fără implicarea valvulară sau a sondelor și dacă hemoculturile pentru urmărire sunt negative fara embolizare septică.	IIb	C
Îndepărtarea DCEI după o singură hemocultură pozitivă, fără alte dovezi clinice de infecție, nu este recomandată.	III	C

Secțiunea 12. Tabelul 21 de recomandări — Recomandări pentru tratamentul chirurgical al endocarditei infecțioase pe partea dreaptă		
Repararea valvei tricuspide trebuie luată în considerare în locul înlocuirii acesteia, atunci când este posibil.	IIa	B
Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu EI pe partea dreaptă care primesc terapie antibiotică adecvată și care prezintă bacteriemie/sepsis persistent după cel puțin 1 săptămână de terapie adecvată cu antibiotice.	IIa	C
Plasarea profilactică a unei sonde de stimulare epicardice trebuie luată în considerare în momentul procedurilor chirurgicale de valvă tricuspida.	IIa	C
Reducerea masei septice intra-atriale drepte prin aspirație poate fi luată în considerare la pacienții selectați care prezintă un risc ridicat de intervenție chirurgicală.	IIb	C

[18F]FDG-PET, tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucoză; AVB, bloc atrioventricular; BCI, boala coronariană; DCEI, dispozitiv electronic implantat cardiovascular; CoNS, stafilococi coagulazo negativi; CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie tomografică computerizată; IC, insuficiența cardiacă; EI, endocardită infecțioasă; i.v., intravenos; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; EVN, endocardită valvulară nativă; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; EVP, endocardită de valvă protetică; PID, persoane care se injectează droguri; TAVI, implant transcater de valvă aortică; ETE, ecocardiografie transtoracică; ETT, ecocardiografie transtoracică; WBC SPECT/CT, tomografie cu emisie de un singur foton de globule albe/tomografie computerizată.

Tabelul 4 Recomandări revizuite

Recomandări in versiunea 2015	Clasă	Nivel	Recomandări in versiunea 2023	Clasă	Nivel
Secțiunea 3. Tabelul 1 de recomandări — Recomandări pentru profilaxia antibiotică la pacienții cu boli cardiovasculare supti procedurilor oro-dentare cu risc crescut de endocardită infecțioasă					
Profilaxia antibiotică trebuie luată în considerare pentru pacienții cu riscul cel mai mare de endocardită infecțioasă:	IIa	C	Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu antecedente de EI.	I	B
(1) Pacienții cu proteze valvulare, incluzând valva transcater sau cei la care s-a folosit pentru repararea valvulară de material protetic			I	C	
(2) Pacienții cu un istoric de endocardită infecțioasă			I	C	
(3) Pacienții cu BCC a. orice tip de BCC cianogenă b. orice tip de BCC reparată cu material protetic prin intervenție chirurgicală sau tehnici transcater, pană la 6 luni post-procedural sau dacă prezintă șunt rezidual, toată viața			I	C	
			Profilaxia antibiotică poate fi luată în considerare la pacienții cu reparare valvulară transcater la nivel mitral sau tricuspidian.	IIa	C

			Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu BCC cianogene netratate și la pacienții tratați prin intervenții chirurgicale sau transcateter cu șunturi paliative postoperatorii, conducte sau alte proteze. După repararea chirurgicală, în absența defectelor reziduale sau a protezelor valvulare, profilaxia cu antibiotice se recomandă numai în primele 6 luni după procedură.	I	C
Secțiunea 4. Tabelul 4 de recomandări — Recomandări pentru echipa de endocardită					
Pacienții cu endocardită infecțioasă complicată trebuie evaluați și tratați din stadiul incipient într-un centru de referință ce are disponibilă chirurgia imediat sau în care există Echipa pentru endocardită, ce include medic infecționist, microbiolog, cardiolog, imagist, chirurg cardiovascular și, la nevoie, un specialist în BCC.	Ila	B	Diagnosticul și gestionarea pacienților cu EI complicată sunt recomandate a fi efectuate într-un stadiu incipient într-un Centru valvular cardiac, cu facilități chirurgicale imediate și o „echipă de endocardită” pentru a îmbunătăți rezultatele.	I	B
Pentru pacienții cu endocardită infecțioasă necomplicată care nu sunt tratați într-un centru de referință, trebuie să existe o comunicare precoce și regulată cu un centru de referință și, la nevoie, trebuie efectuate evaluări în centrul de referință.	Ila	B	Pentru pacienții cu EI necomplicată gestionați într-un Centru de Referință, se recomandă comunicarea timpurie și regulată între echipele de endocardită locală și Centrul valvular cardiac pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților.	I	B
Secțiunea 5. Tabelul 5 de recomandări — Recomandări pentru rolul ecocardiografiei în endocardita infecțioasă					
ETE ar trebui luată în considerare la pacienții cu suspiciune de EI, chiar și în cazurile cu ETT pozitivă, cu excepția EI pe valvă nativă dreaptă izolată, cu examinarea ETT de bună calitate și constatare ecocardiografică neechivocă.	Ila	C	ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune de EI, chiar și în cazurile cu ETT pozitiv, cu excepția EI pe valvă nativă dreaptă izolată cu examinarea ETT de bună calitate și rezultate ecocardiografice neechivoce.	I	C
Secțiunea 8. Tabelul 12 de recomandări — Recomandări pentru principalele indicații de intervenție chirurgicală în endocardita infecțioasă (endocardita pe valvă nativă și endocardita pe proteză valvulară)					
El aortică/mitrală pe valve native cu vegetații >10 mm, asociate cu stenoză valvulară severă sau regurgitare și risc operator redus (intervenția chirurgicală urgentă ar trebui luată în considerare)	Ila	B	Se recomandă intervenția chirurgicală de urgență în EI cu vegetație ≥10 mm și alte indicații de intervenție chirurgicală.	I	C
El aortică/mitrală cu vegetații izolate mari (>15 mm), fără alte indicații de chirurgie cardiacă (intervenția chirurgicală urgentă trebuie luată în considerare)	Ilb	C	Intervenția chirurgicală de urgență poate fi luată în considerare în EI aortică sau mitrală cu vegetație ≥10 mm și fără disfuncție valvulară severă sau fără dovezi clinice de embolie și risc chirurgical scăzut.	Ilb	B
Secțiunea 9. Tabelul 13 de recomandări — Recomandări pentru tratamentul complicațiilor neurologice ale endocarditei infecțioase					
Aneurismele micotice intracraniene trebuie căutate la pacienții cu EI și simptome neurologice. Angiografia CT sau RM poate fi luată în considerare pentru diagnostic. Dacă tehnicile non-invazive sunt negative și suspiciunea de aneurism micotic intracranian rămâne, angiografia convențională poate fi luată în considerare.	Ila	B	CT-ul cerebral sau ARM este recomandată la pacienții cu EI și aneurisme cerebrale infecțioase suspectate. Dacă tehnicile neinvasive sunt negative și suspiciunea de aneurism infecțios rămâne, trebuie luată în considerare angiografia invazivă.	I	B
Secțiunea 12. Tabelul 20 de recomandări — Recomandări pentru endocardita infecțioasă legată de dispozitive electronice cardiovasculare implantate					
Anterior procedurii de implantare se recomandă profilaxia antibiotică de rutină.	I	B	Profilaxia antibiotică care acoperă S. aureus este recomandată în implantarea DCEI.	I	A
Se recomandă ETE la pacienții cu suspiciune de EI pe dispozitive implantabile, indiferent de rezultatul hemoculturilor sau ETT, pentru a evalua prezența endocarditei pe sonda de stimulare/valve.	I	C	ETT și ETE sunt recomandate ambele în cazul suspectării EI legate de DCEI pentru a identifica vegetațiile.	I	B
Pacienții cu EI pe valve native/protetice și dispozitive implantabile intracardiace fără semne de infecție, poate fi luată în considerare extragerea completă a dispozitivului și a sondelor de stimulare.	Ilb	C	Ar trebui luată în considerare extracția completă cu DCEI în cazul EI valvulare, chiar și fără implicarea clară a sondei, luând în considerare agentul patogen identificat și necesitatea intervenției chirurgicale valvulare.	Ila	C

La pacienții cu infecție ocultă, fără o sursă evidentă de infecție, se recomandă extragerea completă a dispozitivului și a sonde lor de stimulare.	IIa	C	În cazurile de posibilă EI legată de DCEI sau bacteriemie Gram pozitivă sau infecție fungică ocultă, trebuie luată în considerare îndepărtarea completă a dispozitivului în cazul în care bacteriemia/infecția fungică persistă după o cură de terapie antimicrobiană.	IIa	C
			În cazurile de posibilă EI legată de DCEI cu bacteriemie Gram-negativă ocultă, poate fi luată în considerare îndepărtarea completă a dispozitivului în cazul bacteriemie persistente/recurente după o cură de terapie antimicrobiană.	IIb	C
În cazul în care re-implantarea dispozitivului este necesară, acesta trebuie întârziat pe cât posibil pentru a permite câteva zile/săptămâni de antibioterapie.	IIa	C	Dacă reimplantarea DCEI este indicată după extracția acestuia pentru EI asociată, se recomandă să fie implantat într-un loc îndepărtat de generatorul anterior, cât mai târziu posibil, odată ce semnele și simptomele infecției s-au atenuat și până când hemoculturile sunt negative pentru cel puțin 72 h în absența vegetațiilor și negative timp de cel puțin 2 săptămâni dacă vegetațiile au fost vizualizate.	I	C

Secțiunea 12. Tabelul 21 de recomandări — Recomandări pentru tratamentul chirurgical al endocarditei infecțioase pe partea dreaptă

Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare în următoarele scenarii:			Se recomandă intervenția chirurgicală la pacienții cu EI pe partea dreaptă care primesc terapie antibiotică adecvată în următoarele scenarii:		
<ul style="list-style-type: none"> • Microorganisme greu de eradicat (de exemplu, infecții fungice persistente) sau bacteriemie timp de >7 zile (de exemplu, S. aureus, P. aeruginosa) în ciuda terapiei antimicrobiene adecvate; sau • Vegetații persistente ale valvei tricuspide >20 mm după embolii pulmonare recurente cu sau fără IC dreapta concomitentă; sau • IC dreaptă secundară regurgitării tricuspide severe cu răspuns slab la terapia diuretică 	IIa	C	Disfuncție ventriculară dreaptă secundară insuficienței tricuspide acute severe care nu răspunde la diuretice	I	B
			Vegetație persistentă cu insuficiență respiratorie care necesită suport ventilator după embolii pulmonare recurente.	I	B
			Vegetații tricuspide reziduale mari (>20 mm) după embolii pulmonare septice recurente.	I	C
			Pacienți cu implicare simultană a structurilor cordului stâng.	I	C

Secțiunea 12. Tabelul 22 de recomandări— Recomandări pentru utilizarea terapiei antitrombotice în endocardita infecțioasă

Întreruperea antiagregantului plachetar este recomandată în prezența unei sângerări majore.	I	B	Se recomandă întreruperea terapiei antiplachetare sau anticoagulante în prezența sângerării majore (inclusiv hemoragie intracraniană).	I	C
---	---	---	--	---	---

BCC, boală cardiacă congenitală; DCEI, dispozitiv cardiovascular electronic implantat; CT, tomografie computerizată; IC, insuficiența cardiacă; EI, endocardită infecțioasă; AR,, angiografie prin rezonanță magnetică; EVN, endocardită de valvă nativă; EVP, endocardită de valvă protetică; ETE, ecocardiografie transesofagiană; ETT, ecocardiografie transtoracică

3. Prevenție

3.1. Motivație

Dezvoltarea EI necesită de obicei mai multe condiții, inclusiv prezența unor factori de risc predispozanți (ex. suprafață/structură care ar putea fi colonizată de bacterii), agenți patogeni care pătrund în sânge și competența răspunsului imun al gazdei.

Rolul factorilor de risc predispozanți a fost subliniat recent de Thornhill și colaboratorii.⁴⁷

Factorii de risc predispozanți care transmit un risc moderat și crescut de EI au avut o incidență de 280 și respectiv, 497 de cazuri la 100 000 de subiecți anual.⁴⁷

Porțile de intrare a bacteriilor/fungilor sunt variabile și includ: (i) infecții tegumentare, ale cavității bucale, sistemului gastro-intestinal sau genito-urinar; (ii) prin inoculare directă la persoanele care își injectează droguri (PID) sau prin orice puncție vasculară nesigură sau neprotejată; (iii) expunerea la îngrijiri de asistență medicală (inclusiv o varietate de proceduri invazive di-

agnostice sau terapeutice, cum ar fi tehnicile chirurgicale sau transcateter).^{6,11,48-50}

Cavitatea bucală este colonizată de flora comensală, ce include streptococi și reprezintă o poartă de intrare importantă. Procedurile chirurgicale orale (inclusiv toate extracțiile, chirurgia parodontală, chirurgia implantului dentar, biopsiile orale) și procedurile dentare care implică manipularea regiunii gingivale sau periapicale a dinților sunt considerate cu risc crescut de a provoca bacteriemie.^{11,48,49,51}

Succesul profilaxiei antibiotice presupune reducerea bacteriemie asociate procedurilor medicale ce duce la un risc redus de EI. Acest concept a fost susținut de câteva studii observaționale asupra unor animale care au condus la recomandarea profilaxiei antibiotice la un număr mare de pacienți cu afecțiuni cardiace predispozante supuși unei game largi de proceduri.^{4,14,52-60}

Cu toate acestea, utilizarea sistematică a profilaxiei antibiotice a fost pusă sub semnul întrebării pe baza mai multor considerente, cel mai important fiind lipsa unor studii clinice randomizate (RCTs) care să demonstreze eficacitatea profilaxiei antibiotice efectuată înaintea procedurilor medicale în prevenirea EI. Astfel de studii ar presupune înrolarea unui număr foarte mare de indivizi și urmărirea prelungită a acestora, făcând improbabilă fezabilitatea unor astfel de studii. În plus, de când standardul de îngrijire pentru persoanele cu risc ridicat este profilaxia antibiotică (în prezent mai ales înaintea procedurilor oro-dentare invazive), este posibil să nu existe suficient echilibru pentru a efectua astfel de RCTs. În cele din urmă, costurile pentru efectuarea unor astfel de studii au fost considerate inacceptabile.⁶¹ Pentru a depăși aceste limite, studiile bazate pe populație au evaluat eficacitatea profilaxiei antibiotice folosind bacteriemie ca surogat al EI.^{16-18,52,62}

Cu toate acestea, relația dintre bacteriemie și EI nu este simplă. Bacteriemie poate fi cauzată de activități zilnice cum ar fi periatul dinților, folosirea aței dentare și masticăție, toate acestea asociind un nivel scăzut de bacteriemie, însă prin apariția în mod repetitiv, pot depăși riscul de bacteriemie asociat procedurilor dentare.^{48,49} O meta-analiză a 36 de studii, inclusiv 21 de trialuri care au investigat efectul profilaxiei antibiotice asupra incidenței bacteriemie în urma procedurilor dentare, a demonstrat că profilaxia cu antibiotice este eficientă în reducerea incidenței bacteriemie, dar nu a condus la un efect protector semnificativ statistic împotriva EI în studiile de caz-control.⁵² În plus, riscul potențial de anafilaxie⁶³ sau alte reacții adverse la o minoritate de pacienți și faptul că utilizarea pe scară largă a antibioterapiei poate fi asociată cu rezistența la antibiotice reprezintă domenii de îngrijorare.^{57,58,64-67} Deși unele studii nu au demonstrat creșteri semnifi-

cative ale spitalizărilor legate de EI și a ratei de deces după reducerea indicațiilor de profilaxie antibiotică,⁶⁸⁻⁷⁷ altele au arătat o creștere a incidenței EI în rândul persoanelor cu risc moderat și crescut.^{13,26,59,78-81} O meta-analiză care include 16 studii care raportează peste 1,3 milioane de cazuri de EI a arătat că restricționarea profilaxiei antibiotice numai la indivizii cu risc ridicat, nu a dus la o creștere a incidenței de EI streptococică la populația nord-americană (în ciuda faptului că nu s-a putut trage această concluzie și pentru alte populații).¹⁸ În schimb, o revizuire sistematică care include mai multe studii naționale pe populațiile Europa a arătat o creștere a EI cu 4% anual.⁸² Aceste rezultate aflate în contrast pot fi explicate prin diferențele de metodologie a studiilor (studii retrospective, bazate pe populație sau pe sistemul de sănătate, cu privire la datele despre observațiile epidemiologice pentru a estima incidența EI), prin diagnosticarea unor patologii mai mari utilizând tehnici noi de imagistică, lipsa datelor microbiologice și a codurilor specifice Clasificării Internaționale a Bolilor pentru streptococii orali.⁸³ Recent, s-a demonstrat că profilaxia antibiotică la persoanele cu risc crescut a fost asociată cu o reducere semnificativă a EI după proceduri stomatologice invazive (în special extracții dentare și proceduri chirurgicale orale).^{11,51} După o analiză atentă a tuturor noilor studii publicate după 2015, actualul grup de experți a decis să revizuiască și să actualizeze categoriile de risc pentru EI, consolidând recomandarea profilaxiei antibiotice, clarificând definiția populației la risc și luând în considerare progresele în domeniul intervențiilor de înlocuire valvulară transcateter.

3.2 Populația cu risc de endocardită infecțioasă

Grupurile de indivizi cu risc crescut de EI la care se recomandă sau ar trebui luată în considerare profilaxia antibiotică include:

- (i) Pacienții cu EI în antecedente: cel mai mare risc de EI s-a observat la pacienții cu istoric de EI care au un prognostic nefavorabil în timpul spitalizării. Pacienții cu EI recurentă asociază cel mai frecvent valve protetice sau material protetic implantat, sunt mai frecvent PID sau au EI stafilococică.^{47,84-86}
- (ii) Pacienții cu valve protetice implantate chirurgical, cu valve protetice implantate transcateter și cu orice material utilizat pentru repararea valvei cardiace: riscul crescut de EI la acești pacienți, combinat cu rezultatele nefavorabile în comparație cu pacienții cu EI pe valvă nativă (EVN), fac ca profilaxia antibiotică să fie recomandată la acest grup de pacienți. Pacienții cu endocardită valvulară protetică (EVP) au o rată de mortalitate intraspitalicească de două ori mai mare și cu mai multe complicații (de exem-

plu, insuficiență cardiacă [IC], tulburări de conducere) în comparație cu pacienții cu EVN, indiferent de agentul patogen.^{87,88} În plus, bioprotezele mitrale și aortice pot fi asociate cu un risc mai crescut de EI în comparație cu protezele mecanice,^{89,90} iar bioprotezele sunt implantate într-o proporție din ce în ce mai mare de pacienții care necesită terapie de înlocuire valvulară. Indicația profilaxiei se extinde și la valvele protetice aortice și pulmonare implantate transcater, deoarece EI este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate la acești pacienți.⁹¹⁻⁹⁴ În ceea ce privește datele cu privire la intervențiile transcater mitrale și tricuspidiene, acestea sunt limitate.⁹⁵ Pacienții cu dispozitive de închidere a defectului septal, dispozitive de închidere a apendicelui atrialului stâng, grafturi vasculare, filtre de venă cavă și șunturi ventriculo-atriale ale sistemului venos central, sunt considerați în această categorie de risc în primele 6 luni de la implantare.⁹⁶

(iii) Pacienții cu boală cardiacă congenitală (BCC) (fără a include anomalii valvulare congenitale izolate) prezintă un risc crescut de EI.^{8,47,97-99} Incidența acumulată în timp este influențată puternic de creșterea ratei de supraviețuire pe termen lung a copiilor cu BCC până la vârsta adultă.⁹⁸ Într-adevăr, acum există mai mulți adulți care trăiesc cu BCC decât copii cu BCC.¹⁰⁰ Incidența EI în rândul pacienților adulți cu BCC este de 27–44 de ori mai mare decât cea raportată pentru adulții contemporani din populația generală (1,33 cazuri la 1000 de persoane anual)⁸, în timp ce la copiii cu BCC incidența EI este de 0,41 cazuri la 1000 de persoane anual.¹⁰¹ Grupurile de pacienți cu BCC cu risc crescut îi includ pe cei cu BCC cianogenă netratată și cei a căror intervenție chirurgicală include material protetic, inclusiv conducte valvulare sau șunturi sistemo-pulmonare.^{8,47,97} Riscul de EI postoperator pentru pacienții cu BCC supuși închiderii defectului septal atrial sau ventricular transcater cu dispozitive sau chirurgical cu material protetic, este de asemenea crescut, dar predominant în primele 6 luni după intervenția chirurgicală.⁸

(iv) Pacienții cu dispozitive de asistență ventriculară ca terapie definitivă sunt, de asemenea, considerați cu risc crescut din cauza morbidității și mortalității asociate, iar profilaxia este, de asemenea, recomandată la acești pacienți.¹⁰²

Pacienții cu risc intermediar de EI îi includ pe cei cu: (i) boală cardiacă reumatismală

(RHD); (ii) boală valvulară degenerativă nereumatismală; (iii) anomalii congenitale ale valvei, inclusiv bicuspidia aortică; (iv) dispozitive electronice cardiovasculare implantate (DCEI); și (v) cardiomiopatie hi-

peretrofică.^{47,103,104} Unele date epidemiologice sugerează că anumite afecțiuni clasificate la risc intermediar sunt asociate cu un risc mai mare de EI în comparație cu populația de fond,^{47,90,103} dar sunt necesare studii suplimentare. La pacienții cu risc intermediar de EI, profilaxia antibiotică nu este recomandată în mod obișnuit și poate fi luată în considerare individual. Cu toate acestea, măsurile de prevenire (Tabelul 5) sunt puternic încurajate la acești pacienți.⁷

Tabelul 5 Măsuri generale de prevenție care trebuie urmate la pacienții cu risc crescut și intermediar de endocardită infecțioasă

Pacienții trebuie încurajați să efectueze igiena dentară de două ori pe zi și să solicite igienizare și urmărire profesională dentară de cel puțin două ori pe an pentru pacienții cu risc crescut și anual pentru restul populației.

Igienă cutanată strictă, inclusiv tratamentul optim al afecțiunilor cronice tegumentare.

Dezinfectarea rănilor.

Antibiotice curative pentru orice focar de infecție bacteriană.

Fără automedicație cu antibiotice.

Măsuri stricte de control al infecțiilor pentru orice procedură cu risc.

Descurajarea piercing-ului și a tatuajului.

Limitarea cateterelor de perfuzie și a procedurilor invazive atunci când este posibil. Ar trebui să se respecte cu strictețe măsurile de prevenție pentru inserarea cateterelor centrale și periferice.

Majoritatea EI apărute la primitorii de transplant de organ solid au etiologie nosocomială. O revizuire sistematică recentă a datelor despre pacienți, incluzând 57 de pacienți cu transplant cardiac, a arătat că EI apare frecvent în primul an post-transplant, iar cel mai frecvent agent patogen este *S. aureus* urmat de *Aspergillus fumigatus*.¹⁰⁵ Streptococii orali sunt o cauză foarte rară a EI, ceea ce face ca valoarea profilaxiei cu antibiotice după procedurile oro-dentare invazive să fie discutabilă. Cu toate acestea, EI la acest grup de pacienți este asociată cu o mortalitate foarte mare, în special la pacienții cu EI fungică. În schimb, alte categorii care includ o proporție mai mare de pacienți cu transplant de organe solide noncardiace au arătat că agenții patogenii cei mai frecvent implicați sunt din categoria *Staphylococcus spp.* iar mortalitatea pare a fi similară cu cea a pacienților fără transplant de organe solide.^{106,107}

Recomandări pentru profilaxia antibiotică la pacienții cu boli cardiovasculare supuși procedurilor oro-dentare cu risc crescut de endocardită infecțioasă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Măsurile generale de prevenție sunt recomandate la persoanele cu risc crescut și intermediar de El.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu antecedente de El.	I	B
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu valve protetice implantate chirurgical și cu orice material utilizat pentru repararea chirurgicală a valvelor cardiace.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu proteze valvulare aortice și pulmonare implantate transcater.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu BCC cianogene netratate și la pacienții tratați prin intervenții chirurgicale sau transcater cu șunturi paliative postoperatorii, conducte sau alte proteze. După repararea chirurgicală, în absența defectelor reziduale sau a protezelor valvulare, profilaxia antibiotică se recomandă numai în primele 6 luni post-procedural.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu dispozitive de asistare ventriculară.	I	C
Profilaxia antibiotică trebuie luată în considerare la pacienții cu reparare valvulară transcater mitrală și tricuspidiană.	IIa	C
Profilaxia antibiotică poate fi luată în considerare la cei care au beneficiat de transplant cardiac.	IIb	C
Profilaxia antibiotică nu este recomandată la pacienții cu risc scăzut de El.	III	C

BCC, boală cardiacă congenitală; El, endocardită infecțioasă.

^aClasa de recomandare.

^bNivel de evidență

3.3. Situații și proceduri cu risc

3.3.1. Proceduri dentare

Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu risc crescut de El supuși unor proceduri stomatologice cu risc și nu este recomandată în prezent în alte situații. Procedurile stomatologice cu risc includ extracțiile dentare, procedurile chirurgicale orale (inclusiv chirurgia parodontală, chirurgia implantului dentar și biopsiile orale) și procedurile dentare care implică manipularea regiunii gingivale sau periapicale a dinților (inclusiv procedurile de detartraj și de canal).^{49,108}

Utilizarea implanturilor dentare ridică îngrijorări cu privire la riscul potențial datorat prezenței materialului străin la suprafața dintre cavitatea bucală și sânge, dar datele disponibile rămân foarte limitate.¹⁰⁹ Până în prezent nu există dovezi care contraindică implanturile dentare la toți pacienții cu risc și indicația trebuie discutată individual. Procedurile de implantare dentară și procedurile cele invazive pe implanturi deja stabile, ar trebui să fie însoțite de profilaxia antibiotică la cei cu risc crescut de El. Odată ce implanturile dentare sunt plasate la pacienții cu risc crescut, igiena dentară profesională și urmărirea trebuie efectuate

de cel puțin două ori pe an sub profilaxie antibiotică, atunci când este indicată.

Ținta principală pentru profilaxia antibiotică este streptococul oral.

Tabelul 6 rezumă principalele regimuri de profilaxie cu antibiotice recomandate înaintea procedurilor dentare. Riscul de evenimente adverse fatale/nefatale pare a fi extrem de scăzut pentru amoxicilină, dar ridicat pentru clindamicină (legat în principal de infecțiile cu *Clostridioides difficile*).^{63,110-112} În consecință, grupul de lucru nu recomandă utilizarea clindamicinei pentru profilaxia antibiotică.

Tabelul 6 Regimul antibiotic profilactic pentru procedurile stomatologice cu risc crescut

Situație	Antibiotic	Doză unică cu 30-60 de minute înaintea procedurii	
		Adult	Copil
Fără alergie la penicilină sau ampicilină	Amoxicilină	2 g oral	50 mg/kg oral
	Ampicilină	2 g i.m. sau i.v.	50 mg/kg i.v. sau i.m.
	Cefazolină sau ceftriaxonă	1 g i.m. sau i.v.	50 mg/kg i.v. sau i.m.
Alergie la penicilină sau ampicilină	Cefalexină ^{a,b}	2 g oral	50 mg/kg oral
	Azitromicină sau Claritromicină	500 mg oral	15 mg/kg oral
	Doxiciclină	100 mg oral	<45 kg, 2,2 mg/kg oral >45 kg, 100 mg oral
	Cefazolină sau ceftriaxonă ^b	1 g i.m. sau i.v.	50 mg/kg i.v. sau i.m.

i.m., intramuscular; i.v., intravenos.

^aSau altă cefalosporină orală de prima sau a doua generație în doză echivalentă pentru adulți sau copii.

^bCefalosporinele nu trebuie utilizate la o persoană cu antecedente de anafilaxie, angioedem sau urticarie cu penicilină sau ampicilină.

3.3.2. Proceduri non-stomatologice

Nu au fost prezentate dovezi convingătoare cu privire la relația dintre bacteriemie rezultată dintr-o procedură non-stomatologică și riscul de El ulterioară. Cu toate acestea, studiile observaționale au raportat că, în comparație cu pacienții cu El care nu au fost supuși unei proceduri invazive, expunerea la mai multe proceduri medicale invazive non-dentare a fost asociată cu risc crescut de El, inclusiv intervențiile cardiovasculare, procedurile cutanate și manevrarea plăgilor, transfuzii, dializă, puncția măduvei osoase și proceduri endoscopice.^{6,11,51} Din acest motiv, în timpul tuturor acestor proceduri trebuie asigurat un mediu aseptice pentru a minimaliza riscul de El. După cum s-a punctat anterior, este foarte puțin probabil ca un RCT privind profilaxia antibiotică pentru El să fie efectuat în viitorul previzibil. Cu toate acestea, pacienții cu risc au o supraviețuire mai îndelungată datorită apariției unor terapii medicamentoase mai noi și a dispozitivelor medicale. În plus, populația generală îmbătrânită cu numărul lor acumulat de comorbidități prezintă un

risc crescut în cazul unei indicații de terapie chirurgicală asociată EI. Din acest motiv, grupul de lucru nu a mai considerat că o recomandare de clasa III pentru profilaxia antibiotică la pacienții cu risc înalt supuși unor proceduri medicale non-stomatologice (vezi Tabelul 2 de recomandări) este adecvată, în ciuda limitărilor în ceea ce privește datele observaționale utilizate pentru a susține această clasă IIb de recomandare.

3.3.3. Intervenții cardiace sau vasculare

Se recomandă profilaxia antibiotică perioperatorie la toți pacienții cărora li se implantează o valvă protetică, orice tip de greșă protetică/dispozitiv de închidere sau DCEI, se recomandă profilaxia antibiotică perioperatorie din cauza riscului crescut și a rezultatului advers al unei infecții.⁶ Cele mai frecvente microorganisme care stau la baza EVP precoce (1 an după operație) sunt stafilococii coagulazo-negativi (CoNS) și *S. aureus*. Screening-ul preoperator al exsudatului nazal pentru *S. aureus* este recomandat înainte de intervenția cardiacă electivă sau înainte de implantarea

valvei transcater pentru a trata purtătorii utilizând mupirocină locală și clorhexidină.^{113,114}

Tehnicile de identificare rapidă folosind amplificarea genelor sunt utile pentru a evita amânarea intervenției chirurgicale urgente. Tratamentul local sistematic fără screening nu este recomandat. Se recomandă insistent ca sursele potențiale de sepsis dentar să fie eliminate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de implantarea unei valve protetice sau a altor materiale străine intracardiace sau intravasculare, cu excepția cazului în care ultima procedură este urgentă. Pentru măsuri profilactice specifice în alte intervenții cardiace și vasculare (de exemplu, DCEI, implantare transcater de valvă aortică [TAVI]), vă rugăm să consultați Date suplimentare online, Secțiunea S1.1

3.4. Educarea pacientului

Prevenția EI depinde și de măsurile de prevenire, altele decât profilaxia cu antibiotice. Persoanele cu risc ar trebui instruite să mențină o bună igienă dentară și tegumentară, să observe eventualele semne de infecție

Educația pacienților cu risc crescut pentru prevenirea endocarditei infecțioase.

- Mentține o bună igienă dentară**
 - Folosește ață dentară zilnic
 - Periajul dinților dimineața și seara
 - Consultați-vă medicul dentist pentru controale regulate
- Păstrați o bună igienă tegumentară**
 - Minimalizați riscul de leziuni ale pielii
 - În caz de leziuni, observați semnele de infecție (roșeață, umflare, sensibilitate, puroi)
 - Evitați tatuajele și piercing-urile
- Fiți atenți la infecții**
 - Dacă aveți febră fără un motiv evident, contactați medicul și discutați măsurile adecvate în funcție de riscul dumneavoastră de endocardită.
- Nu vă prescrieți singur antibiotice**
- Arată acest card medicilor înainte de orice intervenție**

ESC

Figura 2 Educația pacienților cu risc crescut pentru prevenirea endocarditei infecțioase.

și, atunci când se confruntă cu febră de origine necunoscută, să raporteze medicului lor curant că sunt expuși riscului, caz în care clinicienii ar trebui să ia în considerare screening-ul pentru EI înainte de inițierea antibioticelor.

Folosirea limbajului non-medical, a mijloacelor vizuale, instrumentelor digitale, repetarea și verificarea ulterioară a înțelegerii indicațiilor, ajută la instruirea pacienților, fiind o metodă încurajată.¹¹⁵ Societățile naționale de cardiologie ar trebui încurajate să dezvolte carduri specifice pentru EI în vederea informării pacienților (Figura 2).

Recomandări pentru prevenția endocarditei infecțioase la pacienții cu risc crescut		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Profilaxia antibiotică este recomandată în extracției dentare, proceduri de chirurgie orală și proceduri care implică manipularea regiunii gingivale sau regiunii periapicale a dinților.	I	B
Poate fi luată în considerare profilaxia antibiotică sistemică la pacienții cu risc înalt ^c supuși unei proceduri invazive, diagnostice sau terapeutice, a tractului respirator, gastro-intestinal, genito-urinar, cutanată sau a sistemului musculo-scheletal.	IIb	C

^aClasă de recomandare

^bNivel de evidență

^cAceastă recomandare nu se aplică la pacienții cu risc intermediar de EI sau la populația generală

Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase în intervențiile cardiace		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Screeningul preoperator pentru purtătorii nazali de <i>S. aureus</i> se recomandă înaintea intervenției electivă pe cord sau înaintea implantării valvei transcateter pentru a trata purtătorii.	I	A
Profilaxia antibiotică perioperatorie este recomandată înaintea implantării dispozitivelor electronice cardiace (DCEI).	I	A
Măsurile optime de asepzie pre-procedurală a locului de implantare sunt recomandate pentru a preveni infecțiile asociate DCEI.	I	B
Profilaxia antibiotică periprocedurală este recomandată pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale sau implantării transcateter a unei proteze valvulare, proteze intravasculare sau a altor dispozitive.	I	B
Măsurile standard chirurgicale de asepzie sunt recomandate în timpul introducerii și manipulării cateterelor din laboratorul de cateterism.	I	C
Eliminarea surselor potențiale de sepsis (inclusiv cele de origine dentară) trebuie luată în considerare cu cel puțin 2 săptămâni înainte de implantarea unei valve protetice sau a altor dispozitive intracardiace sau intravasculare, cu excepția procedurilor în regim de urgență.	IIa	C
Profilaxia antibiotică ce acoperă flora comună a tegumentelor, inclusiv <i>Enterococcus</i> spp. și <i>S. aureus</i> , ar trebui luată în considerare înainte de TAVI și alte protezări valvulare transcateter.	IIa	C
Decolonizarea sistematică nazală sau a tegumentelor fără screeningul pentru <i>S. aureus</i> nu este recomandată.	III	C

DCEI, dispozitive electronice cardiace implantabile; TAVI, implantație de valvă aortică transcateter

^aClasă de recomandare

^bNivel de evidență

4. Echipa de management a Endocarditei

Importanța unei echipe de endocardită în diagnosticul, managementul și rezultatele clinice ale pacienților cu EI au fost demonstrate în câteva studii observaționale.^{36-41,122-126} Stabilirea echipelor de endocardită multidisciplinare conform Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Colegiului American de Cardiologie/Societatea ghidurilor americane de cardiologie^{4,127,128} a dus la diagnosticarea mai timpurie și mai exactă a bolii primare și a complicațiilor ei^{5,22,31,40,129}, tratament antibiotic uniform^{36,40,123} și optimizarea timpului pentru intervenția chirurgicală.^{36,37,40,123} O varietate de scenarii de prezentare a pacienților cu EI justifică o abordare multidisciplinară.^{5,25,27,28,130-135} Mai mult decât atât, prezentarea clinică poate varia semnificativ în funcție de caracteristicile gazdei și virulența microorganismului. În consecință, conceptul de Echipă de Endocardită trebuie să includă o abordare multidisciplinară care trebuie să se adapteze în funcție de necesitățile clinice ale pacientului și epidemiologia locală pentru a asigura un diagnostic și tratament prompt.

Membrii Echipei de Endocardită trebuie să includă specialiști cu implicare directă în diagnosticul și procesul terapeutic (Tabel 7) și pot varia în funcție de tipul de centru.

Tabelul 7. Membrii Echipei de Endocardită	
	Centru de valve cardiace
Membrii de bază	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiologi. • Experți în imagistică cardiacă. • Chirurgi cardiovasculari. • Specialiști în boli infecțioase (sau specialiști în medicină internă cu expertiză în boli infecțioase). • Microbiologi. • Specialiști în tratament antibiotic parenteral în ambulatoriu.
Specialiștii adjuvanți	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologii și specialiștii în medicină nucleară. • Farmacologi. • Neurologi și neurochirurgi. • Nefrologi. • Anesteziști. • Urgențiști. • Echipe multidisciplinare de medicină a dependenței. • Medici geriatri. • Asistenți sociali. • Asistente. • Patologi.

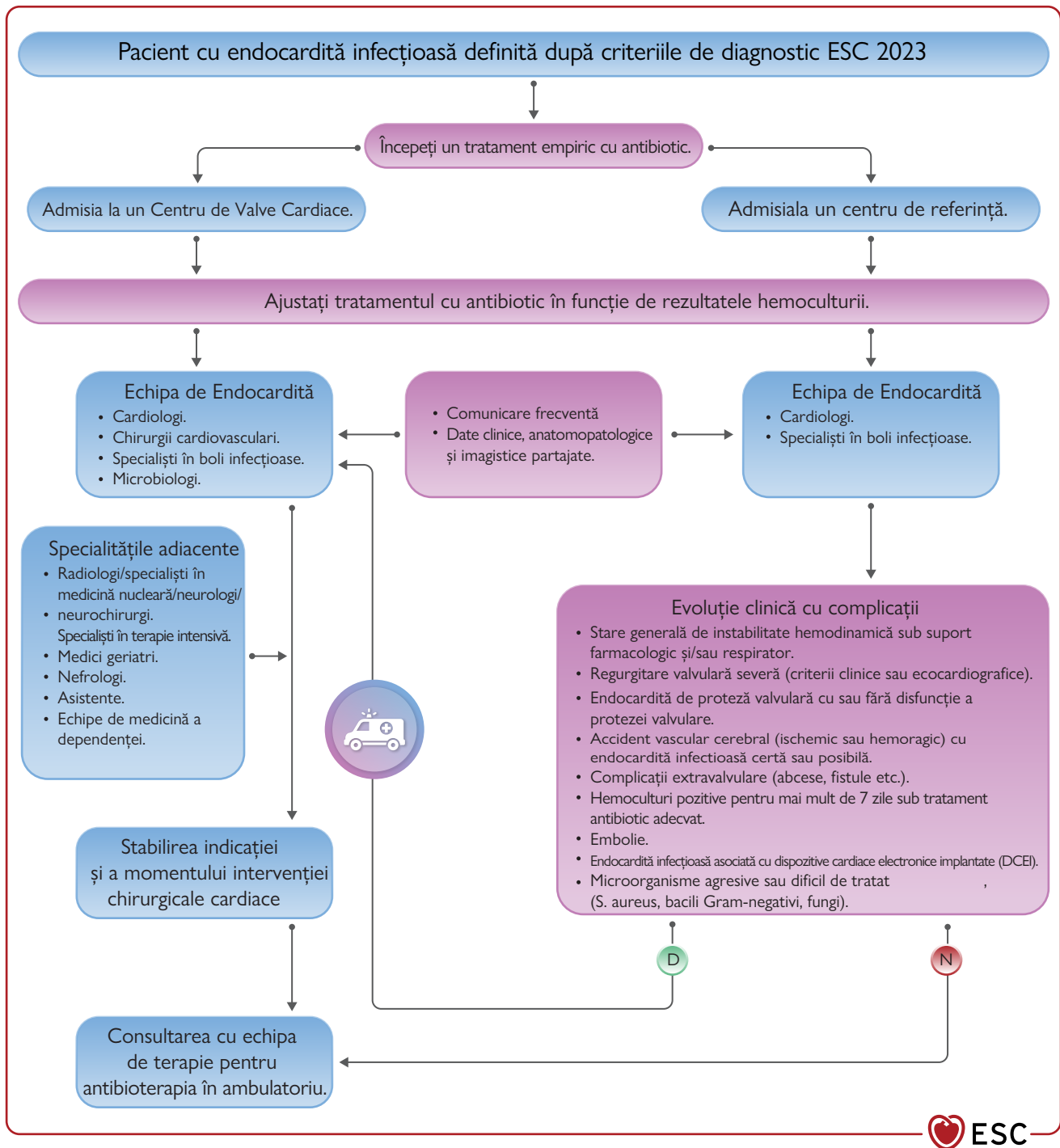


Figura 3 Managementul pacienților cu endocardită infecțioasă: poziționarea Echipei de Endocardită. DCEI, dispozitive cardiace electronice implantate; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie.

În Centrul Valvei Cardiace, un centru care dispune de toate resursele de diagnostic și terapie pentru tratarea endocarditei infecțioase (EI), membrii de bază ai Echipei de Endocardită ar trebui să includă cardiologi, chirurghi cardiovasculari, specialiști în boli infecțioase (sau specialiști în medicină internă cu expertiză în bolile infecțioase) și microbiologi. În plus, pentru întrebări clinic-specifice, cardiologii/chirurgii cu experiență în extracția dispozitivelor cardiace electronice implantabile (DCEI), insuficiența cardiacă și malformațiile congenitale cardiace; patologi; specialiști în medicina de urgență; anesteziști cardiovasculari; cardiologi intervenționiști; neurologi și neurochirurgi; farmacologi; radiologi și

specialiști în medicina nucleară; nefrologi; medici geriatri; și echipe medicale multidisciplinare specializate în dependență (psihiatri, asistenți sociali, asistenți medicali asigurând consiliere) sunt adjuvanți esențiali care ar trebui să fie disponibili la fața locului pentru consultare. Subgrupurile specifice de pacienți complecși și cu risc crescut sunt evaluate frecvent de Echipa de Endocardită. Procesul de luare a deciziilor poate implica decizii dificile privind continuarea terapiei și, prin urmare, poate fi necesar un consilier juridic.

Imagistica cardiovasculară a atins un nivel atât de avansat în diagnosticul EI, încât cardiologii cu experiență în imagistică multimodală sunt cheia în Echipa de

Endocardită. În plus, specialiștii în radiologie și medicina nucleară cu experiență în imagistica clinică cardiovasculară ar trebui să fie disponibili ori de câte ori este indicat.^{22,31,129} Echipa de Endocardită trebuie să se întâlnească frecvent și să lucreze cu proceduri operaționale standard și aranjamente de guvernare clinică definite local.^{128,136} Deși decizia de sincronizare este lăsată la latitudinea echipei locale, trebuie luată în considerare o întâlnire săptămânală.

În Centrele locale, de exemplu cele fără o echipă de chirurgie cardiovasculară, personalul medical care diagnostichează EI trebuie să se consulte cu un specialist în boli infecțioase (sau un medic internist cu expertiză în bolile infecțioase) și cu un microbiolog.¹³⁶ În plus, un cardiolog cu experiență în valvulopatii cardiace și imagistică cardiacă ar trebui să fie prezent și să asigure prima evaluare și evaluările ulterioare ecocardiografice. Informațiile despre tulpinile microorganismelor izolate, de obicei păstrate pentru 7-15 zile, ar trebui să fie furnizate Centrului de Valve Cardiace dacă sunt cerute.

Comunicarea dintre centrele locale și Centrele de Valve Cardiace ar trebui să fie facilitată cu soluții digitale care să permită fiabilitatea partajării datelor. Adresarea timpurie către Centrul de Valve Cardiace pentru testări diagnostice și management clinic ar trebui să fie disponibilă atunci când este necesar. (Figura 3) Când există dovezi de eșec în ceea ce privește răspunsul la antibioterapie sau există complicații legate de distrugerea țesutului valvular, Centrul Local ar trebui să consulte Centrul Valvei Cardiace. Echipa de Endocardită a Centrului de Valve Cardiac ar trebui să împărtășească protocoalele cu medicii din spitalele locale și să le faciliteze formarea continuă.¹³⁶

Un aspect critic al procesului decizional al Echipei de Endocardită este definirea momentului în care un pacient trebuie să fie transferat la un Centru de Valve Cardiace pentru urgentarea diagnosticării și terapiei avansate. Indicațiile pentru transfer sunt cuprinzătoare pentru a facilita comunicarea interspitalicească și pentru a evita întârzierea terapiei pentru a îmbunătăți prognosticul.

Recomandări pentru Echipa de Endocardită		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Diagnosticul și managementul pacienților cu EI complicate se recomandă a fi realizate într-un stadiu incipient într-un Centru de Valvulopatii, cu facilități chirurgicale imediate, și o "Echipă de Endocardită" pentru a ameliora evoluția.	I	B
Pentru pacienții cu EI necomplicată gestionată într-un Centru Local, comunicarea promptă și regulată între centrul local și Echipele de Endocardita ale Centrului de Valvulopatii este recomandată pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților.	I	B

EI, endocardită infecțioasă.

^aClasa de recomandare

^bNivel de evidență

5. Diagnosticul

Diagnosticul de EI se bazează pe o suspiciune clinică susținută de date microbiologice semnificative și documentarea leziunilor cardiace legate de EI prin tehnici de imagistică. Dovezile implicației valvei cardiace (native sau protezate) sau a materialului intracardiac protetic reprezintă un criteriu major de diagnostic al EI. Ecocardiografia este tehnica imagistică diagnostică de primă linie. Alte modalități de imagistică, cum ar fi CT-ul, imagistica nucleară, imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) fac parte în prezent din strategia de diagnosticare a EI suspectate, având în vedere capacitatea lor de a furniza informații cheie pentru confirmarea diagnosticului de EI, pentru a evalua complicațiile locale ale EI precum și leziunile la distanță legate de EI și pentru a identifica sursa originală a bacteriemiei la pacienții care dezvoltă EI secundară.¹³⁷ Dincolo de diagnosticul de EI, rezultatele imagistice au și implicații prognostice.

5.1. Caracteristici clinice

Endocardita infecțioasă rămâne o provocare de diagnostic datorită variabilității sale în prezentarea clinică. În general, un diagnostic de EI ar trebui luat în considerare la toți pacienții cu sepsis sau febră de origine necunoscută în prezența factorilor de risc. Endocardita infecțioasă se poate prezenta ca o infecție acută, rapid progresivă, dar și ca o boală subacută sau cronică cu grad scăzut sau chiar fără febră și fără simptome specifice care pot induce în eroare sau pot deruta evaluarea inițială. Endocardita infecțioasă se poate prezenta și cu o complicație care imită o gamă largă de afecțiuni medicale, care poate urgenta evaluarea altor patologii, cum ar fi boli reumatologice, neurologice și boli autoimune, sau chiar malignitate, înainte de a ajunge la un diagnostic de EI. Prin urmare, suspiciunea ridicată pentru EI este în general condusă de febră și hemoculturi pozitive în absența unui alt focar de infecție, în special la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc. Implicarea timpurie a Echipei de Endocardită în ghidarea managementului este extrem de recomandată.

Evaluarea clinică inițială ar trebui să includă evaluarea factorilor de risc cardiaci și non-cardiaci (Tabel 8), contextul clinic de susținere și concluziile examinării obiective, inclusiv potențialele porți de intrare. Examinarea fizică poate dezvălui o varietate de semne clinice. Cu toate acestea, doar absența semnelor clinice nu ar trebui să excludă EI din moment ce sensibilitatea globală și specificitatea semnelor clinice sunt scăzute.

În Registrul European de Endocardită Infecțioasă (EURO-ENDO), febra (77,7%), murmurul cardiac (64,5%) și insuficiența cardiacă (27,2%) au fost cele mai des întâlnite în prezentarea clinică.⁵ Complicațiile

embolice au fost detectate la 25,3% dintre pacienți și anomaliile de conducere au fost întâlnite în 11,5% cazuri. Unele semne clasice, cum ar fi stigmatul periferic, sunt observate mai rar, dar pot fi totuși observate în infecțiile severe cauzate de *S. aureus* și în cazuri de endocardită subacută (în principal cauzate de *Streptococcus* spp.). Totuși, fenomenele vasculare și imunologice, precum hemoragiile în aschii¹³⁸, petele Roth, și glomerulonefrita, rămân comune. Înregistrarea simptomelor și semnelor principale observate în registrul EURO-ENDO este prezentată în *Date suplimentare online, Tabelul S1*. Prezentarea atipică este frecventă la pacienții vârstnici sau imunodeprimați.¹³⁹⁻¹⁴¹ Prin urmare, un indice ridicat de suspiciune și un prag scăzut pentru investigație sunt esențiale pentru a exclude EI sau pentru a evita întârzierile în diagnostic în aceste grupuri și în alte grupuri cu risc ridicat, precum cei cu CHD sau proteze valvulare.¹⁴² Este important să se informeze acești pacienți cu privire la riscul de EI și ar trebui să fie conștienți de simptomatologie pentru a cere opinii medicale în centrele de referință.

Tabelul 8 Factori de risc cardiaci și non-cardiaci

Factori de risc cardiaci

- Endocardită infecțioasă în antecedente
- Boli valvulare cardiace
- Proteze valvulare cardiace
- Catetere centrale arteriale sau venoase
- Dispozitive cardiace electronice implantate transvenos
- Boli cardiace congenitale

Factori de risc non-cardiaci

- Catetere venoase centrale
- Persoane care își injectează droguri
- Imunosupresia
- Proceduri dentale sau chirurgicale recente
- Spitalizare recentă
- Hemodializă

5.2. Rezultate de laborator

Investigațiile de laborator și biomarkerii oferă de obicei rezultate nespecifice. Au fost propuși un număr mare de potențiali biomarkeri, reflectând fiziopatologia complexă a proceselor pro- și antiinflamatorii, reacțiile umorale și celulare, anomalii atât circulatorii cât și ale organelor terminale implicate în EI.¹⁴³ Gradul de anemie, leucocitoza/leucopenie, numărul de celule albe imature, concentrațiile de proteină C reactivă și procalcitonina, viteza de sedimentare a eritrocitelor și markerii disfuncției organelor terminale (lactat seric, creatinină serică, bilirubină, trombocitopenie, troponină cardiacă și peptide cerebrale natriuretice) pot fi utilizați pentru a estima severitatea sepsisului, dar niciunul nu este diagnostic pentru EI. Proteina C reactivă și procalcitonina sunt cei mai larg evaluați biomarkeri în

RCT-urile de administrare a antibioticelor. În plus, mai mulți dintre acești biomarkeri sunt incluși în scorurile utilizate pentru stratificarea riscului la pacienții în stare critică. Din păcate, niciun biomarker nu are suficientă acuratețe pentru diagnosticul de sepsis sau specificitate pentru EI.¹⁴⁴ Prin urmare, rolul principal al biomarkerilor este de a facilita stratificarea inițială a riscului și de a monitoriza răspunsul la terapia cu antibiotice.

5.3. Diagnosticul microbiologic

Etiologia EI este descrisă în Registrul EURO-ENDO⁵ și în Studiul Prospectiv de Cohortă - Colaborarea Internațională în Endocardită (ICE-PCS).¹⁴⁵ În 2009, ICE-PCS a arătat că cele mai frecvente microorganisme care cauzează EI au fost *S. aureus* (31%), urmate de streptococii orali (17%) și CoNS (11%).¹⁴⁵ Rezultate similare au fost raportate în Registrul EURO-ENDO.^{5,145} Alte registre au evidențiat creșterea incidenței EI cauzate de *E. faecalis* și CoNS, în special la vârstnici.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Cu toate acestea, rezultatele acestor registre ar trebui interpretate cu atenție din cauza unor variații (tipul de centre participante, diferențele geografice, lipsa datelor granulare complete etc.).

5.3.1. Hemoculturile pozitive în Endocardita Infecțioasă

Hemocultura pozitivă rămâne piatra de temelie a diagnosticului EI și oferă bacterii vii atât pentru identificare, cât și pentru testarea sensibilității. Trebuie obținute cel puțin trei seturi de hemoculturi la intervale de 30 de minute înainte de terapia cu antibiotice, fiecare conținând 10 ml de sânge; și ar trebui incubate atât în atmosferă aerobă, cât și în atmosferă anaerobă.^{150,151} Prelevarea de probe trebuie să fie obținută dintr-o venă periferică mai degrabă decât dintr-un cateter venos central (din cauza riscului de contaminare și interpretare înșelătoare), folosind o tehnică sterilă meticuloasă. În absența terapiei antimicrobiene anterioare, aceasta este practic întotdeauna suficientă pentru a identifica microorganismele cauzale obișnuite. Necesitatea culturii înainte de administrarea antibioticului este evidentă de la sine. În EI, bacteriemia este aproape constantă și are două implicații: (i) nu există nicio justificare pentru amânarea prelevării de sânge pentru a coincide cu vârfurile febrei și (ii) aproape toate hemoculturile sunt pozitive în timpul bacteriemiei. Prin urmare, o singură hemocultura pozitivă trebuie privită cu prudență în stabilirea diagnosticului de EI. Laboratorul de microbiologie ar trebui să fie conștient de suspiciunea clinică de EI. Echipamentul medical automat efectuează monitorizarea continuă a creșterii bacteriene, ceea ce asigură furnizarea rapidă a rapoartelor către medici. Când se identifică o hemocultura pozitivă, identificarea prezumtivă se bazează pe co-

lorația Gram. Aceste informații sunt imediat oferite clinicienilor pentru a adapta antibioterapia empirică. Identificarea completă se realizează de obicei în aceeași zi sau a doua zi cu metodologia actuală (de exemplu, spectrometrie de masă cu desorbție laser asistată de matrice cu ionizare în timp de zbor MALDI-TOF MS), dar poate necesita un timp mai lung pentru microorganisme dificile sau atipice. Deoarece există o întârziere mare între prelevarea de probe pentru hemocultura și identificarea definitivă a microorganismului responsabil de bacteriemie și testarea sensibilității la antibiotic, au fost propuse mai multe îmbunătățiri pentru a accelera procesul de detectare și identificare. Una dintre cele mai recente proceduri pentru identificarea rapidă de bacterii se bazează pe spectrele peptidice obținute prin MALDI-TOF MS.¹⁵² Cu toate acestea, în ciuda dezvoltărilor tehnice și a progresului către testarea rapidă a sensibilității folosind MALDI-TOF MS, standardul de aur pentru testarea sensibilității este încă determinarea concentrației minime de inhibitori (MICs) pentru a selecta terapia antibiotică adecvată, care trebuie efectuată după o metodologie validată, standardizată.¹⁵³

5.3.2. Hemoculturi negative în Endocardita Infecțioasă

Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative (BCNIE) se referă la EI în care niciun microorganism cauzator nu poate fi identificat în culturile de sânge folosind metodele obișnuite de hemocultură. Frecvența BCNIE ca și cauză a EI este foarte variabilă și adesea ridică dileme considerabile de diagnostic și tratament.^{154,155} EI cu hemoculturi negative apare cel mai des ca o consecință a administrării anterioare de antibiotice, subliniind importanța efectuării hemoculturilor înainte de terapia cu antibiotice, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru EI. Retragerea antibioticelor și repetarea hemoculturilor pot fi necesare la pacienții stabili cu simptome subacute, fără semne de complicații locale sau la distanță și care primesc un timp scurt antibiotice. EI cu hemoculturi negative poate fi cauzată și de ciuperci sau bacterii particulare, în special bacterii intracelulare. Izolarea acestor microorganisme necesită cultivare pe medii specializate, iar creșterea lor este relativ lentă. În funcție de epidemiologia locală,¹⁵⁶ ar trebui propuse teste serologice sistematice pentru *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp., și *Legionella pneumophila*,¹⁵⁷ urmate de reacția specifică a polimerazei în lanț (PCR), test pentru *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. și fungi (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) din sânge și țesut (Tabel 9).¹⁵⁸

În plus, secvențierea acidului ribonucleic ribosomal (ARNr) 16S și 18S din țesut este efectuată în mod

obișnuit în majoritatea laboratoarelor și poate asigura un diagnostic de microorganism în BCNIE. Pentru pacienții cu BCNIE pe valvă protetică, tehnica de imagistică moleculară hibridizarea in situ prin fluorescență combinată cu PCR și secvențierea genei ARNr 16S au îmbunătățit metodele convenționale de diagnostic cultural în 30% din cazuri.¹⁵⁹ Secvențierea de nouă generație a acidului dezoxiribonucleic (ADN) celular liber din plasmă ar putea facilita un diagnostic rapid al endocarditei infecțioase în viitor.¹⁶⁰

Tabelul 9 Investigarea cauzelor rare de endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative

Patogen	Proceduri diagnostice
<i>Brucella</i> spp.	Serologie, hemoculturi, culturi de țesut, imunohistologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
<i>C. burnetii</i>	Serologie (faza IgG I>1:800), culturi de țesut, imunohistologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
<i>Bartonella</i> spp.	Serologie (faza IgG I>1:800), hemoculturi, culturi de țesut, imunohistologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
<i>T. whipplei</i>	Histologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serologie, culturi de țesut, imunohistologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
<i>Legionella</i> spp.	Serologie, culturi de sânge, culturi de țesut, imunohistologie și secvențiere ARNr 16S a țesutului
Fungi	Serologie, hemoculturi, secvențiere ARNr 18S a țesutului
Micobacterii (inclusiv <i>Mycobacterium chimaera</i>)	Hemoculturi pe medii speciale, secvențiere ARNr 16S a țesutului

Ig, imunoglobulină; ARNr, acid ribonucleic ribosomal

Atunci când toate analizele microbiologice sunt negative, diagnosticul endocarditei non-bacteriene ar trebui să fie luat în considerare sistematic și ar trebui efectuate analize pentru anticorpi antinucleari, precum și pentru sindromul antifosfolipidic (APL) (anticorpi anticardioplină [imunoglobulină (Ig)G] și anticorpi anti-β2-glicoproteină 1 [IgG și IgM]) (deși acești anticorpi pot fi, de asemenea, prezenți la pacienții cu endocardită infecțioasă dovedită).^{161,162} Examinarea patologică a țesutului rezecat sau a fragmentelor embolice rămâne standardul de aur pentru diagnosticul endocarditei. Toate eșantioanele de țesut care sunt excizate în timpul debridării/rezecției chirurgicale a valvei trebuie colectate într-un recipient steril fără fixativ sau mediu de cultură. Eșantioanele ar trebui trimise departamentului de patologie și laboratorului de microbiologie pentru identificarea microorganismelor. La examinarea histologică a țesutului de valvă excizat, modelele și gradele de inflamație vor varia în funcție de organismul infectant. Culoarea pentru bacterii, micobacterii și ciuperci pot identifica microorganismele, iar culoarea

imunohistochimice specifice organismului pot fi foarte utile pentru diagnosticul final. În mod important, analiza histopatologică poate facilita diagnosticul cauzelor non-infecțioase ale endocarditei, cum ar fi cauzele neoplazice și autoimune.¹⁶⁰

5.3.3. Strategia propusă pentru un algoritm de diagnostic microbiologic în cazul suspectării de endocardită infecțioasă.

O schemă diagnostică propusă este furnizată în *Figura 4*. Atunci când există suspiciune clinică de endocardită infecțioasă și culturile de sânge rămân negative la 48 de ore, este necesară consultarea cu microbiologul.^{156,160} O strategie sugerată este utilizarea unui kit de diagnostic care include culturi de sânge pentru microorganismul suspectat și, în cazul rezultatelor negative, teste serologice sistemice pentru *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Bruceella* spp., și *M. pneumoniae*, precum și factor reumatoid, teste serologice pentru APL (anticardioliipină [IgG] și anti- β 2-glicoproteină 1 [IgG și IgM]), anticorpi antinucleari și anticorpi anti-porcina. Testarea serologică ar trebui efectuată luând în considerare caracteristicile clinice ale pacienților (de exemplu, *Aspergillus* spp. la pacienții imunocompromiși grav), epidemiologia locală și fiind conștienți de specificitatea testelor. În plus, țesutul sau materialul protetic obținut în timpul intervenției chirurgicale trebuie supus culturii sistemice, examinării histologice și secvențierii ARNr 16S sau 18S pentru a documenta prezența organismelor.

5.4. Tehnici de imagistică

Prezența leziunilor caracteristice ale endocarditei infecțioase reprezintă un criteriu major de diagnostic. Ecocardiografia este tehnica de imagistică de primă linie pentru diagnosticul endocarditei infecțioase și pentru evaluarea leziunilor structurale și funcționale ale structurilor cardiace. Descoperirile ecocardiografice au implicații prognostice și ajută la ghidarea deciziilor și la urmărirea pacientului în timpul terapiei cu antibiotice și în perioadele perioperatorii și postoperatorii.¹⁶³ În anumite scenarii clinice, alte modalități de imagistică, cum ar fi CT-ul, imagistica nucleară și RMN-ul, sunt necesare pentru a confirma sau exclude diagnosticul de endocardită infecțioasă, pentru a caracteriza extinderea leziunilor cardiace și pentru a diagnostica complicațiile extracardiace. Ele pot, de asemenea, să furnizeze informații suplimentare utile pentru managementul pacientului.¹³⁷ Fiecare dintre aceste tehnici are punctele sale forte și slăbiciuni în diagnostic (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S2*). Utilizarea unei strategii optime de imagistică depinde de disponibilita-

tea și expertiza în fiecare tehnică, dar atunci când este indicat, o abordare multimodală de imagistică este esențială pentru pacienții cu suspiciune de endocardită infecțioasă și ar trebui încurajată ferm de echipa de endocardită.²¹

5.4.1. Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică (TTE) și ecocardiografia transesofagiană (TOE) sunt primele și principalele tehnici de imagistică utilizate pentru diagnosticul endocarditei infecțioase. Cu toate că ecocardiografia este larg accesibilă, încă există variații semnificative în utilizarea TOE.¹⁶⁴ Ecocardiografia tridimensională ETE și ecocardiografia intracardiacă au fost de asemenea demonstrate a fi utile pentru diagnosticul endocarditei infecțioase și a complicațiilor acesteia.¹⁶⁵ Cu toate acestea, disponibilitatea ecocardiografiei intracardiace este limitată. Caracteristicile și dimensiunile vegetațiilor, complicațiile perivalvulare (abces, pseudoanevrism, noua dehiscentă parțială a valvei protetice), fistula intracardiacă și perforarea cuspelor sunt principalele descoperiri ecocardiografice pentru diagnosticul și evaluarea complicațiilor locale ale endocarditei infecțioase (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S3*). În mod important, dimensiunea vegetației este o măsură cheie care ghidează indicația chirurgicală, iar dimensiunea vegetației este definită ca fiind lungimea maximă a vegetației.¹⁶⁶ În evaluarea endocarditei infecțioase pe valve native sau protetice, ETTa avut o sensibilitate redusă, dar o bună specificitate în comparație cu TOE.¹⁶⁶ ETE este util într-o gamă largă de scenarii clinice, datorită limitărilor ETT de a diagnostica complicațiile perivalvulare, vegetațiile mici, EPN și vegetațiile asociate cu DCEI. ETE este recomandată cu tărie la pacienții cu un rezultat neconcludent al TTE, la pacienții cu un rezultat negativ al ETT și o suspiciune mare de endocardită infecțioasă, precum și la pacienții cu un rezultat pozitiv al TTE, în scopul documentării complicațiilor locale. Repetarea ETT și/sau ETE ar trebui să fie luate în considerare în timpul urmării endocarditei infecțioase ne-complicate, în scopul detectării unor noi complicații silențioase și monitorizarea dimensiunii vegetației. Momentul și modul (TTE sau TOE) al examinării repetate depind de descoperirile inițiale, tipul de microorganism și răspunsul inițial la terapie.

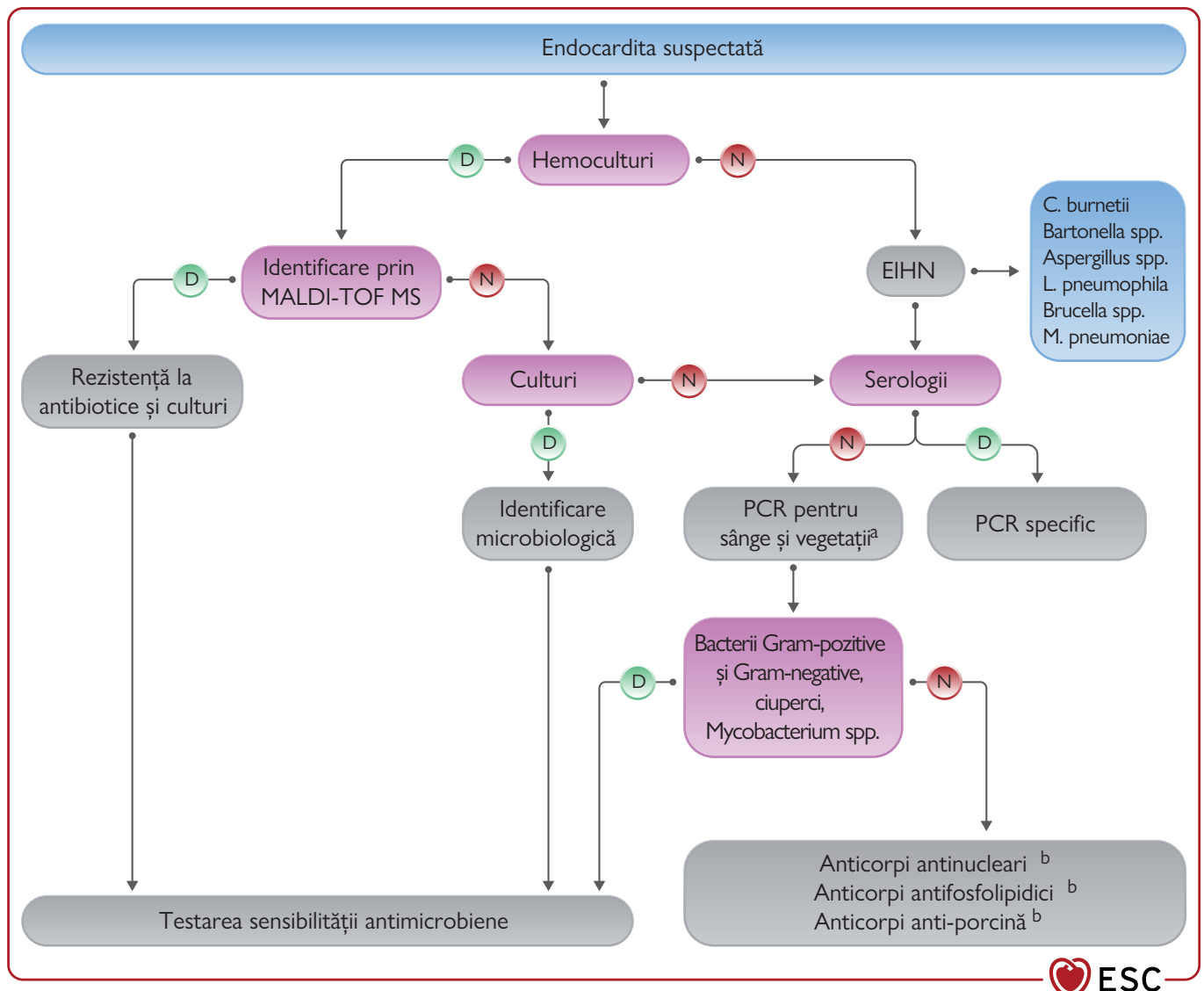


Figura 4 Algoritm diagnostic microbiologic în endocardita infecțioasă cu culturi pozitive și culturi negative. EIHN endocardită infecțioasă cu hemoculturi negativă IE, endocardită infecțioasă; MALDI-TOF MS, spectrometrie de masă cu timp de zbor cu ionizare asistată de laser și matrice; PCR, reacție de polimerizare în lanț.

^aLaborator microbiologic calificat. ^bLaborator imunologic.

Imagistica ecocardiografică ar trebui efectuată imediat ce se suspectează diagnosticul de endocardită infecțioasă. Gradul de deteriorare valvulară, rata evenimentelor embolice periferice și necesitatea intervenției chirurgicale valvulare cresc odată cu creșterea timpului până la evaluarea inițială ecocardiografică.¹⁶⁷ Ecocardiografia ar trebui repetată la 5-7 zile după o ecocardiografie inițială normală sau neconcludentă, dacă suspiciunea de endocardită infecțioasă rămâne ridicată, și la pacienții cu endocardită infecțioasă diagnosticată cu un risc crescut de complicații (de exemplu, microorganisme agresive, valve protetice).^{22,165,168,169} Există incertitudini cu privire la faptul dacă ecocardiografia ar trebui să fie efectuată sistematic la pacienții cu infecții în sânge datorate diferitelor specii bacteriene, sau dacă există strategii (microbiologice sau de imagistică) care

permit identificarea pacienților cu un risc mai mare de endocardită infecțioasă. Au fost dezvoltate scoruri de evaluare pentru a ajuta la indicația adecvată pentru efectuarea ecocardiografiei atunci când bacteriemia cauzată de diferite microorganisme apare (vezi Datele suplimentare online, Tabelul S4).^{60,170-173} Combinarea parametrilor microbiologici (tipul microorganismului și numărul de sticle de culturi de sânge pozitive) și a factorilor de risc legați de inimă (boala de valvă nativă, endocardita infecțioasă anterioară, valve protetice și dispozitive cardiace) poate ajuta la identificarea pacienților la care este necesară ecocardiografia (TTE+TOE).^{19,174} Trei scoruri de risc au fost dezvoltate recent pentru identificarea pacienților cu un risc ridicat de endocardită infecțioasă cauzată de *S. aureus* și a celor care ar trebui evaluați cu ecocardiografie (vezi

Datele suplimentare online, Secțiunea S2.2.1).^{170-173, 175-178}
 Valorile de prag ale diferitelor scoruri sunt furnizate în *Datele suplimentare online, Tabelul S4.*

Recomandări pentru rolul ecocardiografiei în endocardita infecțioasă		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
A. Diagnostic		
ETT este recomandată ca modalitatea de imagistică de primă linie în caz de suspiciune de EI.	I	B
ETE este recomandată la toți pacienții cu suspiciune clinică de EI și un rezultat negativ sau nedagnostic la ETT.	I	B
ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune clinică de EI, când este prezentă o valvă cardiacă protetică sau un dispozitiv intracardiac.	I	B
Se recomandă repetarea ETT și/sau ETE în termen de 5-7 zile în caz de examinare inițială negativă sau neconcludentă atunci când suspiciunea clinică de EI rămâne ridicată.	I	C
ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune de EI, chiar și în cazuri cu ETT pozitiv, cu excepția endocarditei infecțioase izolate a valvei native de la nivelul cordului drept cu o examinare ETT de bună calitate și descoperiri ecocardiografice neechivoce.	I	C
Efectuarea unei ecocardiografii ar trebui luată în considerare în bacteriemii cu <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> și unele <i>Streptococcus</i> spp.	Ila	B
B. Monitorizarea sub tratament medical		
Repetarea ETT și/sau ETE este recomandată imediat ce se suspectează o nouă complicație a EI (suflu nou, embolie, febră și bacteriemie persistente, insuficiență cardiacă, absces, BAV).	I	B
ETE este recomandată atunci când pacientul este stabil înainte de trecerea de la terapia cu antibiotice intravenoase la cea orală.	I	B
În timpul urmăririi endocarditei infecțioase necomplicate, repetarea ETT și/sau ETE ar trebui luate în considerare pentru a detecta noi complicații silențioase. Momentul repetării ETT și/sau ETE depinde de descoperirile inițiale, tipul microorganismului și răspunsul inițial la tratament.	Ila	B
C. Ecocardiografie intraoperatorie		
Ecocardiografia intraoperatorie este recomandată în toate cazurile de EI care necesită intervenție chirurgicală.	I	C
D. După finalizarea tratamentului		
ETT și/sau ETE sunt recomandate la finalizarea terapiei cu antibiotice pentru evaluarea morfologiei și funcției cardiace și valvulare la pacienții cu EI care nu au fost supuși intervenției chirurgicale a valvei cardiace.	I	C

AVB, bloc atrioventricular; IC, insuficiență cardiacă; IE, endocardită infecțioasă; EPN, endocardită pe valve protetice; TOE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență

5.4.2. Tomografia computerizată

Indicațiile pentru CT la pacienții cu suspiciune sau diagnostic de endocardită infecțioasă includ:

(i) Diagnosticul de IE și complicațiile cardiace. CT-ul cardiac este mai precis decât TOE-ul pentru diagnosticarea complicațiilor perivalvulare și peripro-

tetice ale endocarditei infecțioase (abcese, pseudoanevrisme și fistule) și este recomandat atât în NVE, cât și în EPN dacă TOE-ul nu este concludent sau nu este fezabil.^{33,168,169} În plus, CT-ul cardiac poate influența semnificativ deciziile chirurgicale ulterioare.^{20,185,186} Ecocardiografia continuă să fie superioară în detectarea leziunilor valvulare, în special a vegetațiilor mici (<10 mm), care rămân subdiagnosticate de CT, dar și a perforațiilor de flanșă și a fistulelor (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S3*). CT-ul cardiac ar trebui efectuat conform recomandărilor ghidurilor de CT cardiac pentru a asigura o precizie diagnostică ridicată și poate fi efectuat singur sau în combinație cu PET.¹⁸⁷

(ii) Detectarea leziunilor distante și a surselor de bacteriemie. CT-ul la întreg corpul și la creier sunt utile pentru evaluarea complicațiilor sistemice ale endocarditei infecțioase, inclusiv embolii septice. Detectarea leziunilor distante adaugă un criteriu diagnostic minor care duce la un diagnostic mai concludent de endocardită definită sau respinsă și poate fi relevantă pentru luarea deciziilor.¹⁸⁸ Angiografia CT poate detecta aneurisme arteriale micotice care complică endocardita infecțioasă în aproape orice situs al arborelui vascular,^{188,190} inclusiv sistemul nervos central (SNC). Deși RMN-ul este superior CT-ului pentru diagnosticarea complicațiilor neurologice,¹⁹¹ CT-ul poate fi mai fezabil într-un cadru de urgență și este o alternativă acceptabilă pentru detectarea complicațiilor neurologice, cu o sensibilitate de 90% și o specificitate de 86% în detectarea leziunilor ischemice și hemoragice.¹⁹² În cele din urmă, CT-ul poate detecta și sursele extracardiace ale bacteriemiei, inclusiv leziunile neoplastice incipiente, care pot fi importante pentru managementul pacientului și care ar trebui ideal abordate înainte de a suferi intervenția chirurgicală valvulară. Cu toate acestea, CT-ul nu înlocuiește testul specific indicat pentru diagnosticul sursei extracardiace de bacteriemie (adică colonoscopia în neoplasmale de colon).

(iii) Evaluarea preoperatorie. CT-ul cardiac este o alternativă valoroasă pentru evaluarea non-invazivă a bolii arterelor coronare (BCI) înainte de chirurgia cardiacă la pacienții cu endocardită infecțioasă.¹⁹³

(iv) Diagnostic alternativ. La pacienții la care este exclusă endocardita infecțioasă, sau chiar la pacienții cu posibilă endocardită infecțioasă, un diagnostic alternativ poate fi stabilit prin CT la întreg corpul, deoarece poate ajuta la detectarea focarelor infecțioase alternative. Cu toate acestea, în aceste circumstanțe, tomografia cu emisie de pozitroni/computertomografie ([¹⁸F]FDG PET/CT) este tehnica de imagistică preferată.¹⁹⁴

5.4.3. Imagistică prin rezonanță magnetică

Rolurile RMN-ului în investigația diagnostică a endocarditei infecțioase includ:

- (i) Diagnosticul endocarditei infecțioase și a complicațiilor cardiace. Rolul RMN-ului cardiac în diagnosticarea endocarditei infecțioase este limitat de rezoluția spațială redusă (în comparație cu CT-ul cardiac) și de golurile de semnal generate de unele proteze care afectează evaluarea anatomiei și funcției valvei protetice.^{195,196}
- (ii) Diagnosticul complicațiilor neurologice legate de endocardită infecțioasă. RMN-ul are o sensibilitate mai mare decât CT-ul pentru diagnosticul leziunilor neurologice și, prin urmare, crește probabilitatea de detectare a complicațiilor neurologice la pacienții cu endocardită infecțioasă. Pacienții cu endocardită infecțioasă pot prezenta leziuni SNC în până la 60–80% din cazuri,¹⁹⁷ majoritatea corespunzând leziunilor ischemice (50–80% dintre pacienți), care sunt adesea mici și asimptomatice și nu influențează luarea deciziilor.¹⁹⁸ Alte leziuni care pot influența luarea deciziilor, cum ar fi hemoragiile parenchimale sau subarahnoidiene, abcesele sau aneurismele micotice, sunt găsite la <10% dintre pacienți.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Efectuarea sistematică a RMN-ului cerebral s-a dovedit a avea un impact direct asupra diagnosticului de endocardită infecțioasă, deoarece poate adăuga un criteriu diagnostic minor la pacienții fără simptome neurologice cu diagnostic non-definitiv de endocardită infecțioasă. RMN-ul cerebral poate re-clasifica 25% dintre pacienții cu un diagnostic inițial neconcludent pentru endocardită infecțioasă la un diagnostic mai concludent, conducând astfel la un diagnostic mai rapid.¹⁵¹ Microhemoragiile cerebrale, găsite în 50–60% din pacienții cu endocardită infecțioasă, sunt detectate la secvențele de gradient echo T2*.^{200,202} Microhemoragiile cerebrale nu ar trebui considerate un criteriu minor deoarece nu există concordanță cu leziunile ischemice.²⁰³⁻²⁰⁵
- (iii) Diagnosticul leziunilor de coloană vertebrală. RMN-ul este modalitatea de diagnostic preferată pentru spondilodiscită și osteomielită vertebrală, cu o acuratețe diagnostică de 89–94%. Descoperirile RMN includ edemul vertebrelor și al discului, inflamația sau abcesul paravertebral/epidural, eroziunea osoasă și enhancement-ul cu gadolinium al vertebrelor și discurilor.^{32,206} Trebuie să se recunoască faptul că atunci când RMN-ul este efectuat prea devreme, rata de fals negativ crește.²⁰⁷

5.4.4. Emisia pozitronilor în imagistica nucleară tomografică/ tomograful computerizat(angiografie) și emisia singulară fonică tomografică/ tomografia computerizată

Rolul tehnicilor imagistice nucleare în diagnosticul endocarditei infecțioase includ:

- (i) Diagnosticul endocarditei infecțioase și complicațiile cardiace. FDG-PET/CT și WBC SPECT/CT sunt recomandate pentru protezele valvulare endocarditice(PVE) în cazul ecocardiografiilor neconcludente. Cea mai recentă meta-analiză a arătat o sensibilitate de 86% și o specificitate de 84% pentru FDG-PET/CT în PVE.

Evidențele adiționale au demonstrat valoarea diagnosticului incremental al FDG-PET/CT sau WBC SPECT/CT.

WBC SPECT/CT este o alternativă a tehnicii imagisticii nucleare pentru diagnosticul endocarditei infecțioase, atunci când PET/CT este indisponibilă în centrele mai puțin experimentate. Sensitivitatea WBC SPECT/CT este raportată la 64-90% și specificitatea la 36-100%; abilitatea diagnosticării crește semnificativ în prezența abceselor periprotetice. 99m TC-HMPAO-SPECT/CT ajută la reducerea numărului erorilor diagnostice ale cazurilor de EI clasificate în categoria de “posibile EI” în baza criteriilor Duke.

În cazul valvelor native endocarditice(NVE), sensivitatea PET/CT și SPECT/CT este scăzută(aproximativ 31%) dar cu specificitate ridicată(aproximativ 98%). În EVN diagnosticul de EI nu poate fi exclus în absența anormalului în procedura FDG. Prezența mai frecventă a vegetațiilor la nivelul valvelor față de prezența paravalvulară în EVN în comparație cu EVP conduce la răspunsul inflamator redus și ulterior o absorbție mai scăzută a FDG și WBC. Sensitivitatea mai redusă a FDG-PET/CT este compensată de celelalte puncte forte ale tehnicii, ca și abilitatea de a identifica emboli septici atunci când sunt suspecți. ECG gated PET poate crește acuratețea diagnostică pe viitor.

Combinarea achizițiilor PET/CT cu angiografia CT permite detectarea reperelor metabolice(distribuția și intensitatea absorbției FDG) și reperelor anatomice(leziuni caracteristice endocarditei infecțioase) într-o singură procedura imagistică, rezultatul fiind clarificarea reperelor și schimbărilor în managementul pacienților. Aceste investigații pot fi folosite în cazurile complexe, cu pacienți ce au boli congenitale cardiace și/sau grafturi aortice.

- (ii) detectarea leziunilor distante sau a surselor de bacterii. Imagistica Whole-body FDG PET/CT este folosită la pacienții cu suspiciune sau certitudine de EI pentru a identifica leziunile distante, aneurisme micotice, sau porțile de intrare ale infecțiilor. Emboliile septice se întâlnesc tipic în splină, plămân (mai ales în EI la nivelul cavităților drepte), rinichi, și infecțiile metastatice la nivelul discurilor intervertebrale și/sau oasele vertebrale(spondilodiscita) la fel și în mușchi și articulații(artrita septică) și ficat. FDG-PET/CT este mai puțin abilitată pentru a

detecta embolismul septic cerebral și aneurismele micotice ale arterelor intracerebrale în cadrul absorbției FDG în creier.

- (iii) monitorizarea răspunsului antimicrobian la tratament cu FDG-PET/CT la pacienții diagnosticați cu EI cu indicații de chirurgie, dar care nu pot fi operați din cauza riscului înalt, și rămân pe termen lung cu antibiotic supresiv.

Recomandări pentru rolul tomografiei computerizate, imagisticii nucleare și imagisticii prin rezonanță magnetică în endocardita infecțioasă		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
CT cardiac este recomandat pacienților cu endocardită posibilă pe valva nativă pentru detecția leziunilor valvulare și confirmarea diagnosticului de endocardită.	I	B
FDG-PET/CT și CT cardiac sunt recomandate în suspiciunea de endocardită pe valvele protetice pentru a detecta leziunile și a confirma diagnosticul de endocardită.	I	B
CT cardiac este recomandat în valvele native endocarditice sau valvele protetice endocarditice pentru diagnosticarea complicațiilor paravalvulare sau periprotetice atunci când ecocardiografia este neconcludentă.	I	B
Imagistica cerebrală sau whole-body (CT, FDG-PET/CT sau/și RMN) sunt recomandate pacienților simptomatici ^c cu endocardită pe valva nativă sau endocardită pe valva protetică pentru detecția leziunilor periferice sau identificarea criteriilor minore.	I	B
WBC SPECT/CT trebuie luat în considerare la pacienții cu suspiciune clinică înaltă de endocardită pe valva protetică când ecocardiografia este negativă sau neconcludentă și PET/CT nu sunt disponibile.	IIa	C
FDG-PET/CT(A) poate fi luată în considerare pentru diagnosticul de endocardită la nivelul dispozitivelor cardiace implantabile.	IIb	B
Imagistica cerebrală sau whole-body (CT, FDG-PET/CT, RMN) în endocardită pe valvele native sau protetice poate fi luată în considerare în screeningul leziunilor periferice la pacienții asimptomatici.	IIb	B

FDG-PET/CT F-fluorodeoxiglucosa tomografia cu emisie de pozitron/computer tomograf, BCI- boala arterelor coronare, CT – computer tomograf, CTA- angiografie computer tomograf, IE- endocardita infecțioasă, MRI- imagistică prin rezonanță magnetică, NVE- endocardită pe valva nativă, PVE- endocardită pe valva protetică,

^a Clasa recomandării,

^b Nivelul evidenței, ^c simptomele sugestive complicațiilor embolice septice

5.5. Criteriile diagnostice

Din 2000, clinic, microbiologic, și modificările imagistice sunt încadrate în criteriile modificate ale lui Duke care au demonstrat o sensibilitate de 80% pentru endocardita infecțioasă. Oricum, prezentarea clinică a endocarditei infecțioase poate fi foarte variabilă și câteva limitări majore ale criteriilor Duke modificate au devenit clare, mai ales când materiale protetice sunt prezente (PVE, grafturile aortice, device-urile cardiace și bolile congenitale cardiace). În aceste situații, eco-

cardiografia poate fi normală sau neconcludentă în 30% dintre cazuri în ciuda prezenței EI. Prin urmare, ghidul de criterii diagnostice din 2015 a introdus abordarea imagisticii multimodale (ecocardiografie, cardiac/ whole-body CT, RMN cerebral, FDG-PET/CT, și WBC SPECT/CT pentru a crește randamentul diagnosticării. Această nouă abordare s-a arătat superioară criteriilor tradiționale de diagnostic.

5.5.1. Modificările pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase

Ghidul curent 2023 pentru managementul endocarditei introduce următoarele modificări pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase:

- (i) schimbările criteriilor majore și minore pentru diagnostic
- (ii) algoritm diagnostic specific pentru a îndruma alegerea deciziei, în special în secvențele din tehnicile imagistice recomandate
- (iii) DCEI- cu endocardita infecțioasă este considerată o endocardită de dreapta din scopuri diagnostice și este inclusă în algoritmi de diagnostic dar definiția și recomandările pentru management pot fi găsite în secțiunea 12 și sunt în concordanță cu consensul EHRA legat de infecțiile DCEI.

Motivele pentru a justifica schimbările în criteriile de diagnostic includ:

5.5.1.1 criteriile majore- Microbiologia

Enterococcus faecalis poate fi cunoscut ca o bacterie tipică endocarditei indiferent de locul de achiziție sau sursa infecției. Actual, criteriile modificate ale lui Duke pot da greși în 30% din *E. faecalis* definite ca EI. Folosind datele dintr-un studiu prospectiv cu 344 pacienți *E. Faecalis* evaluați ecocardiografic, Dahl et al. a demonstrat că desemnarea *E faecalis* ca fiind un agent patogen tipic a crescut sensibilitatea pentru identificarea corectă a EI de la 70% la 96%.

5.5.1.2. Criteriile majore- imagistica

- (i) diagnosticul bazat pe prezența leziunilor caracterice EI. Leziunile anatomice și creșterea absorbției FDG sau acumularea WBC pot fi depistate cu tehnicile de imagistica nucleară și adăugarea unui criteriu major de diagnostic. Definițiile anatomice sau metabolice caracteristice leziunilor infectate pot fi găsite în Supplementary data online, Table S5
- (ii) protezele anormale sau captarea periprotetică (focar intens sau heterogenă) detectată de FDG-PET/CT sau WBC SPECT/CT poate fi considerată criteriu major pentru EVP indiferent de intervalul de la chirurgie. Datele publicate susțin că focarul intens sau agentul patogen heterogen este asociat cu un

Definiția Societății Europene de Cardiologie 2023 a criteriilor de diagnostic modificate pentru endocardita infecțioasă**Criterii majore****(i) Hemoculturi pozitive pentru EI**

- (a) Microorganisme tipice endocarditei infecțioase din două hemoculturi separate. Streptococci orali, Streptococcus gallo-lyticus(S. bovis), grupul HACEK, S. aureus, E.faecalis
- (b) Microorganisme specifice endocarditei infecțioase din hemoculturile pozitive:
 - ≥2 hemoculturi pozitive din probe diferite la diferență de 12 ore
 - Toate 3 sau majoritatea din ≥4 probe diferite de sânge (cu prima și ultima probă la distanță ≥1 oră)
- (c) O singură hemocultură pozitivă cu C.burnetti sau un titru Ac IgG fază I mai mare 1:800.

(ii) Imagistică pozitivă pentru EI:

Valvulară, perivalvulară/periprotetică și materialele anatomice străine și leziunile metabolice caracteristice pentru endocardită infecțioasă detectată de una dintre tehnicile imagistice:

- Ecocardiografie(ETT, ETE)
- CT cardiac
- FDG-PET/CT
- WBC SPECT/CT

Criterii minore**(i) Condițiile predispozante(afecțiunile cardiace predispozante cu risc intermediar sau ridicat de endocardită sau PID)^a****(ii) Febră definită ca temperatură peste 38 grade****(iii) Diseminarea vasculară embolică (incluzând asimptomaticii doar prin imagistică):**

- Emboli/infarct sau abcese în circulația sistemică sau pulmonară
- Complicațiile septic osteoarticulare hematogene (spondilodiscita)
- Aneurismele micotice
- Ischemie cerebrală/leziuni hemoragice
- Hemoragie conjunctivală
- Leziunile Janeway

(iv) Fenomene imunologice

- Glomerulonefrita
- Nodulii Osler și petele Roth
- Factorul reumatoid

(v) Dovada microbiologică

- Culturi pozitive dar care nu întrunesc criteriile majore
- Evidența serologică a unei infecții active cu un organism asociat endocarditei

CLASIFICAREA EI (la internare și pe durata urmăririi)**Definită:**

- 2 criterii majore
- 1 criteriu major și cel puțin 3 minore
- 5 criterii minore

Posibile:

- 1 criteriu major și 1 sau 2 criterii minore
- 3-4 criterii minore

Respuse:

- Nu întrunește criteriile pentru definită sau posibilă la prezentare cu sau fără un diagnostic alternativ cert

FDG-F-fluorodeoxiglucosa, CT- computer tomograf, CTA- angiografie computer tomograf, ESC -Societatea Europeană de Cardiologie, EI- endocardita infecțioasă, RMN- rezonanță magnetică nucleară, NVE-endocardita pe valva nativă, PVE- endocardita pe valva protetică, PET- tomograf cu emisie de fotoni, ETE- ecocardiografie transesofagiană, ETT- ecocardiografie transtoracică, DCEI- dispozitive electronice cardiovasculare implantabile

diagnostic final de infecție, pe când schimbările inflamatorii post-operatorie pot persista mai mult de 3 luni de la chirurgie. Oricum, aceste schimbări inflamatorii pot fi diferențiate de infecții chiar și după implant recent de valvă. Prin urmare, un consens al experților a concluzionat că nevoia de a avea un interval de timp înaintea investigațiilor este îndoielnică, dar interpretarea corectă imagistică pe baza criteriilor de interpretare corectă este obligatorie.

5.5.1.3. Criteriile minore

Leziunile distante relaționate cu EI includ toate leziunile ce pot rezulta din evenimentele embolice și din sediile hematogenice ale bacteriei. Aceste leziuni pot fi suspectate în timpul simptomelor sugestive sau pot fi depistate accidental la tehnicile imagistice. Spondilodiscita este cea mai frecventă complicație infecțioasă la pacienții cu EI.

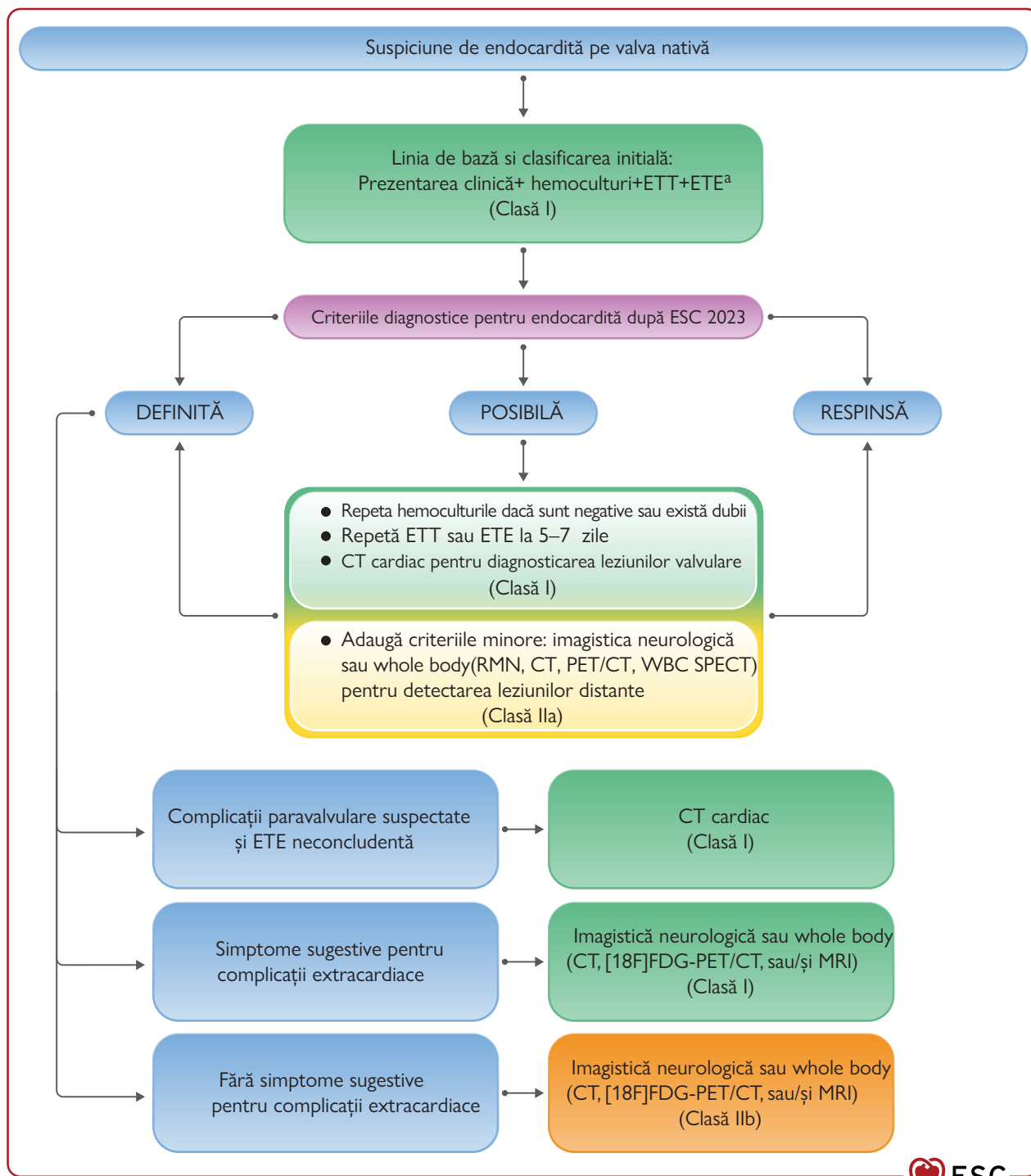


Figura 5 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticul endocarditei infecțioase valvulare native. [18F]FDG, 18F-fluorodeoxiglucroză; CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie tomografică computerizată; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; IE, endocardită infecțioasă; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; NVE, endocardită valvulară nativă; PET, tomografie cu emisie de fotoni; TOE, ecocardiografie transeșofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică; WBC SPECT, tomografie cu emisie de un singur foton de globule albe. ^aTOE pentru diagnostic și pentru a detecta complicațiile perivalvulare în toate cazurile (cu excepția cazului în care NVE pe partea dreaptă când TTE este de bună calitate și concludentă).

5.5.1.4. Criteriile microbiologice

Biologie moleculara(15S/18S secvența pcr ARN-r) în testul cardiac sau materialul embolic au crescut diagnosticul performanței EI în hemoculturile negative. Sensitivitatea este între 41% și 96% și specificitatea este foarte ridicată , între 90-100%.

5.5.1.5 Clasificarea endocarditei infecțioase

Clasificarea endocarditei infecțioase a fost adăugată în

criteriile ESC 2023. Cauzele posibile EI include combinația între 1 criteriu major și unul sau 2 criterii minore. Clasificarea endocarditei infecțioase ar trebui aplicată de către “Echipa de endocardită” la prezentare și ulterior în completarea clinica, microbiologică, imagistica, și informații chirurgicale pentru stabilirea diagnosticului final.

Este foarte important de stiut ca aceste criterii ar trebui validate prospectiv.

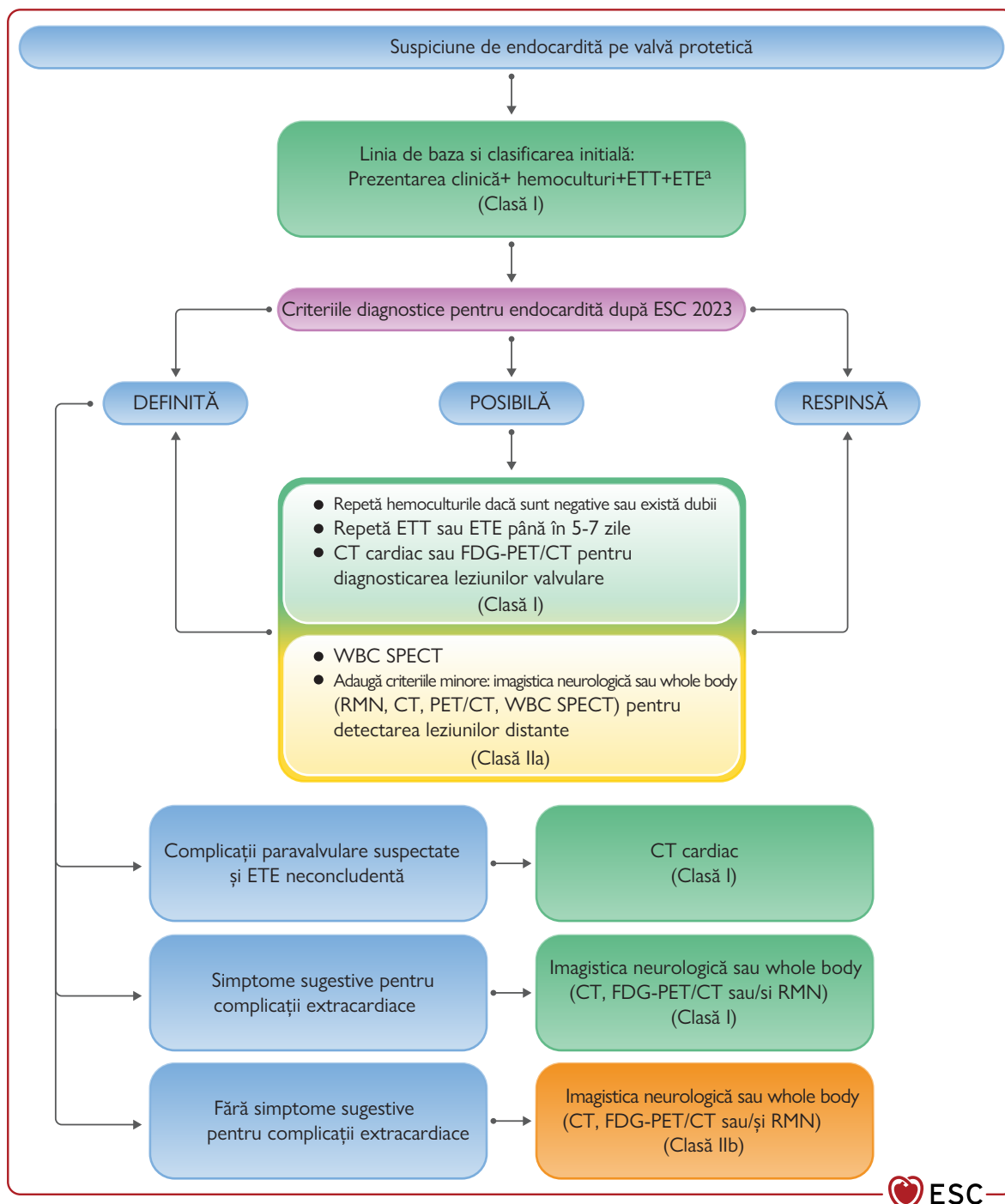


Figura 6 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticul endocarditei infecțioase valvulare protetice. [18F]FDG, 18F-fluorodeoxiglucoză; CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie tomografică computerizată; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; IE, endocardită infecțioasă; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; TOE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică; WBC SPECT, tomografie cu emisie de un singur foton de globule albe. ªTOE pentru diagnostic și pentru a detecta complicațiile perivalvulare în toate cazurile (cu excepția cazului în care NVE pe partea dreaptă când TTE este de bună calitate și concludent).

5.5.2 Noul algoritm diagnostic al societății europene de cardiologie 2023

Diagnosticul de EI este bazat pe suspiciune clinică, hemoculturile, leziuni imagistice. Ecocardiografia este de fel folosită ca prima tehnică imagistică pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase, de asemenea folosirea altor tehnici, fie pentru diagnosticarea implicării cardiace (CT cardiac, FDG PET/CT sau WBC SPECT/CT)

sau pentru diagnosticarea leziunilor distante (RMN cerebral, whole-body CT, sau/ori PET/CT) este încurajată. În prezența valvelor protetice sau DCEI, ecocardiografia este particular limitată și metodele imagistice mai sus menționate sunt încurajate.

Algoritm diagnostic adaptat în cazurile cu suspiciune de EI la NVE, EVP și DCEI și este prezentat în Figurile 5-7.

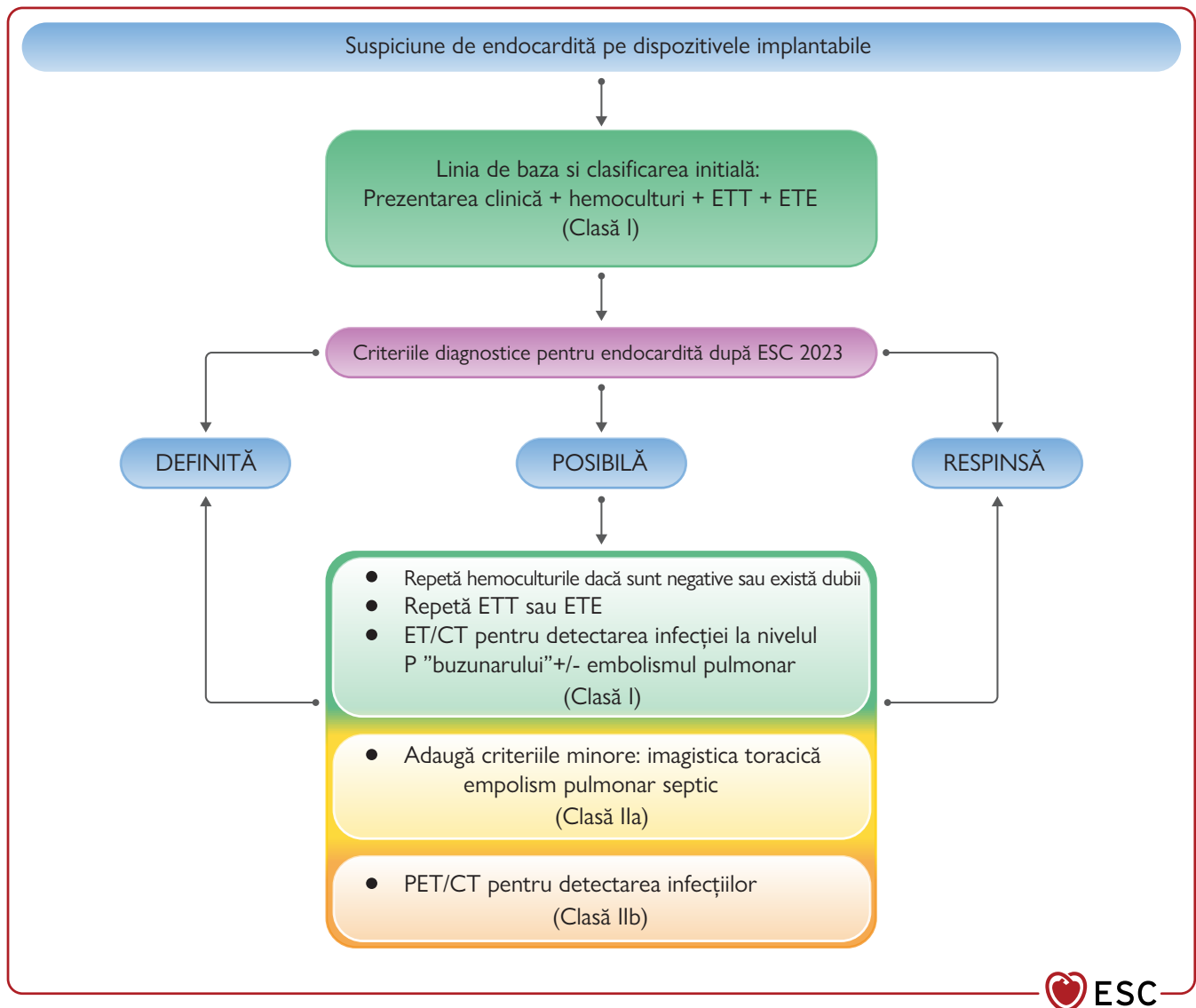


Figura 7 Algoritmul Societății Europene de Cardiologie 2023 pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase asociate cu dispozitivele cardiace. CIED, dispozitiv electronic implantat cardiovascular; CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie tomografică computerizată; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; IE, endocardită infecțioasă; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; TOE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică; WBC SPECT, tomografie cu emisie de un singur foton de globule albe.

6. Evaluarea prognosticului la prezentare

Rata mortalității intraspitalicești la pacienții cu endocardită infecțioasă a rămas neschimbată în ultimile 2 decade, variind între 15% și 30%.

Caracteristicile multor pacienți, adesea întâmplându-se simultan, au demonstrat o creștere a riscului de mortalitate în endocardita. Identificarea rapidă a pacienților cu risc crescut oferă oportunitatea schimbării cursului bolii și îmbunătățirea prognosticului. Predictorii unui prognostic slab la prezentare sunt prezentați în Supplementary data online, Section S3.1

7. Terapia antimicrobiană: principii și metode

7.1. Principii generale

Succesul tratamentului se bazează pe eradicarea microbiană de către medicamentele antimicrobiene. Chirurgia contribuie cu eliminarea materialului infectat.

Regulile bactericide sunt mult mai eficiente ca terapiile bacteriostatice, amândouă experimentate atât pe animale cât și la oameni. Aminoglicozidice cu inhibitori ai biosintezei peretelui celular (beta-lactami și glicopeptide) pentru activitatea bactericidă și sunt folositori pentru scurtarea duratei de tratament și eradicarea organismelor dăunătoare.

În orice caz, efectele adverse ale aminoglicozidelor ar trebui luate în considerare și în prezent combinația de ampicilină și ceftriaxonă s-a demonstrat eficientă în tratarea endocarditei din cauza *E. faecalis* indiferent de prezența rezistenței la nivel înalt al aminoglicozidelor și minimalizarea riscului de nefrotoxicitate.

Un mare impediment în terapia antibacteriană este toleranța la antibiotice. Microbii toleranți nu sunt rezistenți dar scapă de efectele induse de medicamente și își continuă creșterea după discontinuitatea tratamentului.

Creșterea încetinită sau microbii inactivi afișează un fenotip cu toleranță către cei mai mulți microbi (excepție face rifampicina în oarecare măsură). Ei sunt prezenți în vegetații și biofilm (complex de culturi de bacterii existând cu un matrix exopolizaharid care aderă la suprafața -ex. PVE) și justifică necesitatea de prelungire a tratamentului pentru a steriliza valvele infectate ale inimii. Unele bacterii poartă mutații ce le dau toleranță în cursul fazelor de creștere și staționare. Combinațiile de medicamente bactericide sunt preferate în detrimentul monoterapiilor împotriva organismelor tolerante (combinație de ampicilina și ceftiaxonă în endocardita infecțioasă cauzată de *E. faecalis*).

Tratamentul EVPeste mai lung (mai mult de 6 săptămâni) față de cel al NVE (2-6 săptămâni) dar în caz contrar este similar. În EVPcu stafilococ, schema de tratament ar trebui să continue rifampicina ori de câte ori tulpina este susceptibilă, chiar dacă ultimile date nu arată diferențe între rezultatele pacienților cu EVP tratați cu rifampicina vs cei tratați fără.

În cazurile de EVNunde este nevoie de înlocuirea valvei cu o proteză în timpul terapiei cu antibiotic, regimul antibiotic recomandat este cel pentru NVE. În amândouă, EVNși PVE, durata tratamentului este bazată pe prima zi efectivă de tratament antibiotic (culturi negative în cazul inițial de culturi pozitive), nu de data chirurgiei. O nouă cură de tratament ar trebui începută dacă culturile valvelor sunt pozitive.

În concluzie, sunt câteva considerații importante în următoarele recomandări:

- (i) Eficiența antibioticelor din acest ghid s-a bazat numai pe datele publicate din trialuri clinice și studii de cohorte la pacienții cu endocardită infecțioasă (sau bacteriemie dacă nu există date despre endocardită infecțioasă). Date experimentale despre modelele EI nu au fost luate în considerare. Un recent review sistemic despre existența evidențelor beneficiilor clinice cât și reacțiile adverse la diferite scheme de antibiotice utilizate în tratamentul persoanelor cu endocardită au arătat că există o limitare calitativă a evidențelor pentru a realiza o comparație între efectele diferitelor scheme antibiotice în dozele curative sau alte rezultate clinice relevante, și prin urmare, nu există evidențe pentru a susține sau a abandona oricare dintre schemele de antibiotice pentru tratamentul endocarditei infecțioase.
- (ii) Acest ghid a adoptat punctele principale ale MIC incluse în tabelele EUCAST 2022. Punctele EUCAST sunt folosite pentru a organiza rezultatele în 3 categorii susceptibile:
 - Susceptibile, regim de dozare standard: un microorganism este încadrat în această categorie, atunci când există o mare probabilitate de succes terapeutic folosind doze standard
 - Susceptibile, cu expunere crescută: un microorganism este încadrat în această categorie, atunci când există o probabilitate mare de succes terapeutic prin expunerea agentului la doze ajustate sau a concentrației în locul infecției.
 - Rezistent: un microorganism este încadrat în această categorie atunci când există o probabilitate mare de eșec chiar dacă există o expunere crescută.

Termenul de expunere este definit ca o funcție a modului de administrare, dozare, intervalul de dozare, timpul de perfuzie, ca și distribuție și eliminarea agentului antimicrobian, influențează infecția organismului la nivelul porții de intrare. Laboratoarele locale sunt responsabile de utilizarea corectă și interpretarea calitativă pe când clinicienii sunt responsabili pentru ajustarea nivelelor de expunere prin modificarea strategiilor de dozare (doze individuale, frecvența dozelor, modul de administrare)

- (iii) Terapia orală antimicrobiană. Trialul POET a schimbat paradigma tratamentului iv în EI. Pentru mai mult de 60 ani s-a considerat că antibioticele ar trebui administrate iv. Trialul POET a arătat că după o fază inițială de tratament iv, până la 20% dintre pacienți ar trebui să completeze schema de tratament oral. Prin urmare, cum este indicat în

- cadrul figurei 8, tratamentul cu antibiotic are 2 faze. Prima faza poate dura până la 2 săptămâni în spital iv, tratamentul utilizând combinații de substanțe rapid bactericide pentru a distruge bacteriile planctonice. În această fază inițială, chirurgia cardiacă, dacă este indicată, poate fi efectuată, pentru îndepărtarea formațiunilor străine, cât și drenarea abceselor extracardiace. După această perioadă, pacienții clinic stabili își pot termina schema de tratament acasă ori iv ori oral până la 6 săptămâni pentru a distruge orice bacterie inactivă.
- (iv) Aminoglicozidele nu sunt recomandate în EVN cu stafilococ deoarece beneficiile clinice nu au fost demonstrate, dar acestea pot crește nefrotoxicitatea. Atunci când sunt recomandate în alte condiții (rezistența orală la streptococi), aminoglicozidele ar trebui administrate până la 2 săptămâni pentru a reduce nefrotoxicitatea.
- (v) Rifampicina poate fi folosită în infecțiile cu structuri străine ca și EVP după 3-5 zile de terapie efektivă cu antibiotice, atunci când bacteria este eliminată. Motivul rațional pe care se bazează această recomandare este acela ca efectele antagonice ale antibioticului în combinație cu rifampicina împotriva bacteriilor planctonice, și sinergia împotriva bacteriilor inactice și prevenția variantelor rezistente la rifampicina. Noi evidențe bazate pe studii mici, retrospective, pun la îndoială această abordare și necesită viitoare validare.
- (vi) Daptocina este recomandată în tratamentul stafilococului și enterococului endocarditic. Când daptomicina este recomandată, aceasta trebuie administrată în doze crescute (10 mg/kg/zi) și combinată cu un antibiotic secund (beta-lactami sau fosfomicina la pacienții alergici la beta-lactami) pentru a crește activitatea și a evita rezistența. Trebuie

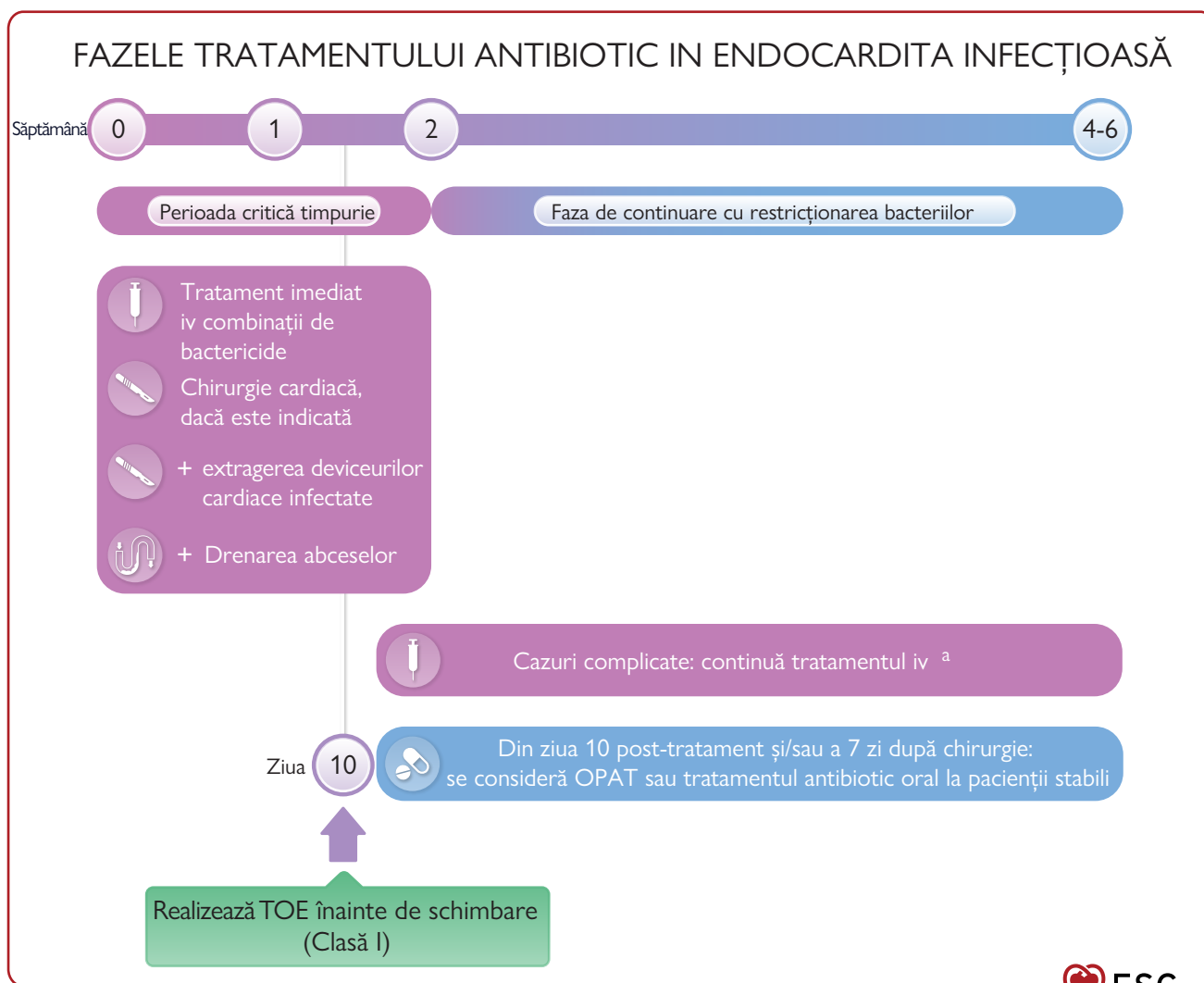


Figura 8 Fazele tratamentului cu antibiotice pentru endocardita infecțioasă în relație cu terapia antibiotică parenterală ambulatorie și tratamentul parțial al endocarditei orale. i.v., intravenos; OPAT, tratament antibiotic parenteral ambulatoriu; TOE, ecocardiografie transesofagiană.

^aCriteriile pentru trecerea la OPAT sau tratamentul oral parțial al endocarditei sunt prezentate în Date suplimentare online, Tabelul S8

notată ca folosirea fosfomicinei este asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă și insuficiență renală în contextul încărcării cu sodiu pe când dap-tomicina este asociată cu sindroamele eozinofice până la 15% dintre pacienți.

(vii) Schemele antibiotice trebuie adaptate în funcție de disponibilitatea antibioticelor.

(viii) Date privind eficacitatea pe termen lung a terapiei supresive cu antibiotice la pacienții cu endocardită care nu sunt pretabili pentru operație sunt limitate la grupuri mici și heterogene cu scheme antibiotice variate. În grupuri mici cu infecții gram-pozitive și endocardită infecțioasă, dalbavancina (500 mg/saptamana sau 1000 mg la doua saptamani) s-a dovenit eficienta. Recidivele nu sunt rare.

7.2 Grupul Streptococci orali și Streptococcus Gallolyticus susceptibili la penicilină

Streptococci orali includ grupurile mitis, sanguinis, anginosus, salivarius, downei și mutans (vezi date suplimentare online, Figura S2).²⁷⁶ Streptococci izolați în afara cavității orale sunt clasificați fie în grupurile Streptococcus gallolyticus (fost bovis), fie în grupurile piogene. Regimurile terapeutice recomandate împotriva streptococilor susceptibili (regim standard de dozare și creștere a expunerii) sunt sumarizate

în Tabelul 7.^{4,277,279} Se preconizează o rată de vindecare >95%. Pentru cazurile necomplicate de endocardită pe valvă nativă, se poate opta pentru o terapie de scurtă durată de 2 săptămâni prin asocierea dintre penicilină sau ceftriaxonă cu gentamicină sau netilmicină.^{280, 281} Gentamicina și netilmicina pot fi administrate o dată pe zi la pacienții cu EI cu streptococi susceptibili și funcție renală normală. Când terapia antibiotică este fezabilă pentru pacienții ambulatori, tratamentul cu ceftriaxonă în monoterapie sau combinată cu gentamicina sau netilmicina administrate o dată pe zi este convenabil.²⁸⁰⁻²⁸² Pentru pacienții cu alergii documentate la penicilină, se recomandă desensibilizarea. În cazul în care desensibilizarea nu poate fi efectuată, pacienții alergici la betalactame ar trebui să primească cefalosporine (în absența unei reacții anafilactice) sau vancomicina, ținând cont că betalactam este superior glicopeptidelor. Teicoplanina a fost propusă ca alternativă,⁴ începând cu doze de încărcare (6mg/kg/12ore pentru 3 zile) urmată de doza de 6-10mg/kg/zi. Încărcarea cu teicoplanină este esențială deoarece medicamentul se leagă într-o proporție foarte mare (>98%) de proteinele serice și pătrunde lent în vegetații.²⁸³ Cu toate acestea, doar studii retrospective limitate au evaluat eficacitatea sa în endocardita infecțioasă.²⁸⁴ După 10-14 zile de terapie, ar trebui să se ia în considerare tratamentul ambulatoriu cu antibiotice administrate intravenos sau oral.

Recomandări pentru tratamentul antibiotic al EI cauzată de grupul Streptococci orali și Streptococcus gallolyticus		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Grupul Streptococci orali și Streptococcus gallolyticus susceptibili la penicilină		
Tratament standard: durata 4 săptămâni pentru EI pe valve native și 6 săptămâni pentru EI pe proteză valvulară		
Pentru pacienții cu endocardită infecțioasă cauzată de grupul streptococci orali și Streptococcus gallolyticus, penicilina G, amoxicilina sau ceftriaxona sunt recomandate pentru 4 săptămâni (în EI pe valvă nativă) și pentru 6 săptămâni (în EI pe proteză valvulară), folosind următoarele doze:		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
Penicilina G	I	B
Amoxicilină		
Ceftriaxonă		
Dozare și cale de administrare pentru copii:		
Penicilina G	I	B
Amoxicilină		
Ceftriaxonă		
Tratament standard: durata 2 săptămâni (nu este aplicabil pentru EI pe proteze valvulare)		

Tratamentul cu durată de 2 săptămâni cu Penicilina G, amoxicilina, ceftriaxona combinate cu gentamicina se recomandă doar pentru tratamentul EI pe valve native necomplicate, cauzate de streptococi orali și Streptococcus gallolyticus la pacienții cu funcție renală normală, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Penicilina G	12-18 milioane c U/zi i.v. fie în 4-6 doze fie continuu		
Amoxicilină	100-200mg/kg/zi ^c i.v în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	2g/zi i.v doza unica		
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im doză unică ^d		
Dozare și cale de administrare la copii			
Penicilina G	12-18 milioane U/zi iv fie în 4-6 doze, fie continuu		
Amoxicilină	100-200 mg/kg/zi c iv în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	100mg/kg iv doza unica		
Gentamicină ^d	3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică sau 3 doze divizate egal ^d		
Alergie la beta-lactamine			
Pentru pacienții cu EI cauzată de streptococi orali și streptococcus gallolyticus, alergici la beta-lactamine, se recomandă vancomicina timp de 4 săptămâni în cazul NVE sau pentru 6 săptămâni în cazul PVE, folosind următoarele doze:		I	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Vancomicină ^e	30mg/kg/zi iv în 2 doze ^e		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Vancomicină ^e	30mg/kg/zi iv in 2 sau 3 doze divizate egal ^e		
Grupul Streptococi orali și Streptococcus Gallolyticus susceptibili, expunere crescută sau rezistenți la penicilină			
La pacienții cu endocardită pe valva nativă (NVE) cauzată de streptococi orali și streptococcus gallolyticus, se recomandă penicilină G, amoxicilină sau ceftriaxonă timp de 4 săptămâni în combinație cu gentamicina timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Penicilina G	24 milioane U/zi iv fie în 4-6 doze, fie continuu		
Amoxicilină	12g/zi iv in 6 doze		
Ceftriaxonă	2g/zi iv în doză unică		
Gentamicină	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică ^d		
La pacienții cu endocardită pe proteza valvulară (PVE) cauzată de streptococi orali și streptococcus gallolyticus, se recomandă penicilină G, amoxicilină sau ceftriaxonă timp de 6 săptămâni în combinație cu gentamicina timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Penicilina G	24 milioane U/zi iv fie în 4-6 doze, fie continuu		
Amoxicilină	12g/zi iv în 6 doze		
Ceftriaxonă	2g/zi iv în doză unică		
Gentamicină ^f	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică ^d		
Alergie la beta-lactamine			
In cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de streptococi orali și Streptococcus gallolyticus și care sunt alergici la beta-lactamine, se recomandă administrarea de vancomicină timp de 4 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Vancomicina ^e	30mg/kg/zi iv în 2 doze ^e		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Vancomicina ^e	30mg/kg/zi iv în 2 doze ^e		
In cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară cauzată de streptococi orali și Streptococcus gallolyticus și care sunt alergici la beta-lactamine, se recomandă administrarea de vancomicină timp de 6 săptămâni în combinație cu gentamicina timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Vancomicină ^e	30 mg/kg/zi iv în 2 doze ^e		
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică ^d		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Vancomicină ^e	30 mg/kg/zi iv în 2 doze ^e		
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică ^d		

EI, endocardita infecțioasă; im, intramuscular; iv, intravenos; NVE, endocardită pe valvă nativă; PVE, endocardită pe proteză valvulară; U, unități;
^aClasă de recomandare; ^bNivel de evidență; ^cDozele inițiale recomandate sunt cele mai mici doze, care pot fi crescute până la dozele cele mai mari
^dDozele maxime sunt de 240mg/zi. Dozele mari sunt asociate cu un risc crescut de nefrotoxicitate. Funcția renală și concentrația serică de gentamicină ar trebui monitorizate o dată pe săptămână. Atunci când este administrată o singură doză zilnic, concentrațiile pre-doză ar trebui să fie <1mg/l, iar concentrațiile serice post-doză (peak, la 1 oră după administrare) ar trebui să fie de 10-12 mg/L. ^eConcentrația serică de vancomicină ar trebui să atingă un nivel pre-doză de 10-15mg/L, deși unii experți recomandă creșterea dozei de vancomicină la 45-60mg/kg/zi divizată în 2 sau 3 doze pentru a atinge un nivel seric de vancomicină (C_{min}) de 15-20mg/L, cum ar fi în endocardita stafilococică. Doza de vancomicină nu ar trebui să depășească 2g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat și poate fi ajustat pentru a obține o concentrație plasmatică maximă de 30-45 mcg/ml la o oră după administrarea iv a medicamentului.

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

Endocardita infecțioasă cauzată de *Streptococcus pneumoniae* a devenit rară. Se asociază cu meningită și pneumonie în 30% din cazuri,²⁹³⁻²⁹⁶ ceea ce impune o atenție deosebită în cazurile cu rezistență la penicilină. Tratamentul tulpinilor sensibile la penicilină este similar cu cel al streptococilor orali (vezi Tabel 7), cu excepția utilizării terapiei de scurtă durată de 2 săptămâni, care nu a fost investigată. Aceeași situație este valabilă și pentru tulpinile sensibile la penicilină expuse crescut sau rezistente, fără meningită, deși pentru tulpinile rezistente unii autori recomandă doze mari de cefalosporine (de exemplu, cefotaxima sau ceftriaxonă) sau vancomicină.²⁹⁵ În cazurile cu meningită, penicilina trebuie evitată din cauza penetrabilității scăzute în lichidul cefalorahidian și ar trebui înlocuită cu ceftriaxonă sau cefotaxime în monoterapie sau în asociere cu vancomicina, în funcție de susceptibilitatea la antibiotice.^{297, 298} După 10-14 zile de terapie, în absența meningitei, ar trebui să se ia în considerare terapia cu antibiotice administrate pe cale intravenoasă (OPAT) sau terapia cu antibiotice administrate oral în regim ambulatoriu, dacă pacientul este stabil clinic (vezi Secțiunea 7.13)

Endocardita infecțioasă cauzată de streptococci de grup A,B,C sau G incluzând grupul *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, și *S. intermedius*) este relativ rar întâlnită.^{299,300} Streptococci din grupul A sunt uniform susceptibili la beta-lactamine, în timp ce alte serogrupuri pot prezenta anumite grade de rezistență. Endocardita infecțioasă cauzată de streptococii din grupul B asociată în trecut cu perioada peripartum, în prezent apare la toți adulții în special la persoanele în vârstă. Streptococii din grupul B,C și G și *S. anginosus* induc abcese, fiind necesară intervenția chirurgicală.³⁰⁰ Mortalitatea din endocardita infecțioasă pe proteză valvulară cauzată de streptococci din grupul B este foarte ridicată, iar intervenția chirurgicală este recomandată.³⁰¹ Tratamentul antibiotic este similar cu cel pentru streptococci orali (vezi Tabelul 7), cu excepția faptului că terapia pe termen scurt (2 săptămâni) nu este recomandată, iar gentamicina ar trebui administrată timp de 2 săptămâni.

7.5 Granulicatella și Abiotrophia (variante nutriționale de streptococci)

Granulicatella și *Abiotrophia* produc endocardita infecțioasă cu evoluție trenantă și se asociază cu vegetații mari (>10mm) și în consecință, cu rată mare de complicații și protezare valvulară (50%).^{302,303} Acest lucru se întâmplă din cauza întârzierii diagnosticului și

tratamentului. Tratamentul antibiotic recomandat include Penicilina G, ceftriaxonă sau vancomicină timp de 6 săptămâni, combinate cu un aminoglicozid administrat cel puțin 2 săptămâni în caz de EI pe valva protezată. (pentru doze – vezi Tabelul 7)³⁰²⁻³⁰⁴

7.6 Staphylococcus aureus și stafilococii coagulazo-negativi

Staphylococcus aureus este în general responsabil de EI acută și distructivă, în timp ce Stafilococii coagulazo-negativi (CoNS) produc infecții valvulare trenante.^{306,307} De remarcat este faptul că asocierea unui aminoglicozid în cazul endocarditei infecțioase nou apărute cauzate de stafilococi nu mai este recomandată deoarece crește toxicitatea renală.^{264,308} Au fost propuse tratamente pe termen scurt (2 săptămâni) și tratamentul oral pentru EI de valvă nativă pe cord drept, necomplicată, cu *Staphylococcus aureus* meticilin-susceptibil (MSSA) (vezi secțiunea 12.4.2), dar aceste scheme de tratament nu pot fi aplicate în cazul endocarditei infecțioase pe cord stâng. Pentru pacienții alergici la penicilină cu EI cu MSSA, se poate încerca desensibilizarea la penicilină pentru pacienții stabili sau se poate utiliza cefazolina, deoarece vancomicina este inferioară beta-lactaminelor.³⁰⁹ Dacă nu se pot administra beta-lactamine, daptomicina (dacă este disponibilă) ar trebui aleasă și administrată în asociere cu un alt medicament antistafilococic eficient pentru a-i potența activitatea și pentru a evita dezvoltarea rezistenței.³¹⁰ *Staphylococcus lugdunensis* este adesea meticilin-susceptibil și poate fi tratat cu cloxacilină.

Endocardita infecțioasă pe proteze valvulare cauzată de *Staphylococcus aureus* prezintă un risc mare de mortalitate (>45%)^{305,312,313} și necesită adesea intervenție chirurgicală rapidă. Alte diferențe în comparație cu endocardita infecțioasă pe valve native, include durata totală de tratament, utilizarea aminoglicozidelor și adăugarea rifampicinei după 3-5 zile de tratament antibiotic eficient în care bacteriemia a fost eliminată.^{264,314-318} Raționamentul care susține această recomandare se bazează pe efectul antagonist al combinațiilor de antibiotice cu rifampicină împotriva bacteriilor planctonice/replicate, așa cum a fost demonstrat pe modele de infecții necunoscute dar și clinic în infecțiile protezelor ortopedice sau vasculare.³¹⁹ Cu toate acestea, un studiu recent a arătat că adăugarea aminoglicozidelor la tratamentul cu vancomicină sau cloxacilină plus rifampicină în EI cu *Staphylococcus aureus* pe proteză valvulară, nu a fost asociată cu un rezultat mai bun.³²⁰ În plus riscul de nefrotoxicitate asociat cu utilizarea aminoglicozidelor ar trebui luat în considerare. Adăugarea rifampicinei la tratamentul EI pe proteză valvulară cu stafilococ este o practică

standard, în ciuda dovezilor scăzute.^{261,321} Potențialele efecte secundare și interacțiunile medicamentoase ale rifampicinei ar trebui, de asemenea, luate în considerare. La pacienții cu EI pe proteză valvulară alergici la penicilină, daptomicina poate fi administrată în asocieră cu ceftarolina sau fosfomicina sau gentamicina (timp de 2 săptămâni) plus rifampicina timp de cel puțin 6 săptămâni. După 10-14 zile de tratament, se poate lua în considerare tratamentul antibiotic administrat intravenos în regim ambulator (OPAT) sau tratament antibiotic oral, dacă pacientul este clinic stabil (vezi Secțiunea 7.13)

7.7 Stafilococii meticilino-rezistenți

Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (MRSA) produce proteine de legare a penicilinei (PBP) cu afinitate slabă pentru beta-lactami ceea ce îi conferă rezistența la majoritatea beta-lactaminelor. MRSA sunt adesea rezistenți la mai multe antibiotice, doar vancomicina, daptomicina, ceftarolina și dalbavancina pot fi utilizate pentru tratamentul infecțiilor severe.³²²⁻³²⁴ Cu toate acestea, trebuie menționat că subpopulațiile, cu expunere crescută și rezistență la vancomicină, au apărut la nivel mondial și sunt asociate cu eșecurile tratamentului pentru endocardita infecțioasă.³²⁵⁻³²⁸ Prevalența MRSA care cauzează EI susceptibilă cu expunere crescută sau rezistentă la vancimicină variază între 19-34%. În plus, printre pacienții cu EI cauzată de MRSA, s-a izolat un profil de populație analizată cu CMI ≥ 4 mg/L s-a asociat cu eșecul tratamentului definit de bacteriemia persistentă timp de cel puțin 7 zile sau mortalitate atribuită MRSA.³²⁵ Nefrotoxicitatea este un motiv de îngrijorare atunci când se utilizează monitorizarea minimă a nivelului de vancomicină ca indicator al ariei relative de sub curbă în raport cu CMI. Prin urmare, se recomandă utilizarea unei tinte AUC/CMI între 400 și 600 mg*h/L (presupunând un CMI de 1 mg/L) care ar trebui atins în primele 48h de tratament.³²⁹ Când CMI > 1 mg/L, probabilitatea de a atinge AUC/CMI ≥ 400 este puțin probabilă. În această situație clinică, ar trebui luată în considerare schimbarea terapiei din cauza riscului crescut de nefrotoxi-

cite cu doze mari de vancimicină. Daptomicina este un antibiotic lipopeptid aprobat pentru bacteriemia cu *Staphylococcus aureus* pentru EI pe cord drept.³³⁰ Studiul cohortă privind EI cu *Staphylococcus aureus* și *Stafilococci* coagulano-negativi, au arătat că daptomicina este cel puțin la fel de eficientă ca vancomicina,^{327,328} iar în 2 studii cohortă privind bacteriemia cu MRSA cu CMI ridicat pentru vancomicină (> 1 mg/L),^{331,332} daptomicina a fost asociată cu rezultate mai bune (inclusiv pe supraviețuire) în comparație cu vancomicina. Este important ca daptomicina să fie administrată în doze adecvate și combinate cu alte antibiotice pentru a evita apariția rezistenței suplimentare la pacienții cu EI.^{330,333} Prin urmare, daptomicina ar trebui administrată în doze mari (10 mg/kg) și majoritatea experților recomandă combinarea sa cu beta-lactamine³³⁴ sau fosfomicină³³⁵ (beta-lactamele și probabil fosfomicina cresc legarea daptomicinei de membrană prin scăderea sarcinii pozitive de suprafață) pentru EI pe valva nativă, și cu gentamicina sau rifampicina pentru EI pe proteză valvulară.³²⁶⁻³²⁸ Cu toate acestea, într-un studiu randomizat care a inclus 352 pacienți cu bacteriemie MRSA, daptomicina sau vancomicina combinate cu flucloxacilina, cloxacilina sau cefazolina iv, nu au adus scădere semnificativă a end-pointului primar de mortalitate, bacteriemie persistentă, recidivă sau eșec terapeutic în comparație cu daptomicina sau vancomicina administrate în monoterapie.³²⁸ Studiul a fost întrerupt precoce, înainte de a recruta numărul țintă de pacienți (n=440) din cauza incidenței crescute a insuficienței renale acute în brațul cu terapie combinată, prin urmare rezultatele ar trebui interpretate cu prudență.

Alte alternative includ fosfomicină plus imipenem,³³⁶ caftarolină,³³⁷ quinuprisina-dalfopristina cu sau fara beta-lactamine,^{338,339} beta-lactamine plus oxazolidinone (linezolid),³⁴⁰ beta-lactamine plus vancomicină³⁴¹ și doze mari de trimetoprim/sulfametoxazol și clindamicină.^{342,343} Aceste scenarii clinice și terapeutice necesită management colaborativ cu echipa de endocardită, inclusiv un medic specialist de boli infecțioase, deoarece datele de evidență se bazează pe populații foarte mici.

Recomandări pentru tratamentul antibiotic al EI cauzată de Staphylococcus Spp		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
EI cauzată de stafilococi meticilin-sensibili		
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, se recomandă (flu) cloxacilină sau cefazolină timp de 4-6 săptămâni, folosind următoarele doze:		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
(Flu)coxacină ^c	12g/zi iv în 4-6 doze	I
Cefazolină ^e	6g/zi iv în 3 doze	
Dozare și cale de administrare pentru copii:		
(Flu)coxacină ^c	200-300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal	I
Cefazolină ^e	300-600mg/kg/zi în 3-4 doze	
În cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, se recomandă (flu) cloxacilină sau cefazolină cu rifampicină timp de 6 săptămâni și gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze.		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
(Flu)coxacină ^c	12g/zi iv în 4-6 doze	I
Cefazolină	6g/zi iv în 3 doze	
Rifampicină	900mg/zi iv sau oral în 3 doze divizate egal	
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau 2 doze	
Dozare și cale de administrare pentru copii:		
(Flu)coxacină ^c	200-300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal	I
Cefazolină	300-600mg/kg/zi în 3-4 doze	
Rifampicină	20mg/kg/zi iv sau oral în 3 doze divizate egal	
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau 2 doze	
Alergie la beta-lactamine		
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, care sunt alergici la penicilină, se recomandă cefazolină timp de 4-6 săptămâni, folosind următoarele doze:		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
Cefazolină ^e	6g/zi iv în 3 doze	I
Dozare și cale de administrare pentru copii:		
Cefazolină ^e	300-600mg/zi iv în 3-4 doze	I
În cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, care sunt alergici la penicilină, se recomandă cefazolină cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
Cefazolină ^e	6g/zi iv în 3 doze	I
Rifampicină	900mg/zi iv sau oral în 3 doze divizate egal	
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau în 2 doze	
Dozare și cale de administrare pentru copii:		
Cefazolină ^e	300-600mg/kg/zi iv în 3-4 doze	I
Rifampicină	20mg/kg/zi iv sau oral în 3 doze divizate egal	
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau în 2 doze	
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, care sunt alergici la penicilină, se poate lua în considerare daptomicină combinată cu ceftarolină sau fosfomicină.		
Dozare și cale de administrare pentru adulți:		
Daptomicină	10mg/kg/zi iv în doză unică	IIb
Ceftarolină ^f SAU	1800mg/zi iv în 3 doze SAU	
Fosfomicină ^g	8-12 g/zi iv în 4 doze	

În cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară cauzată de Staphilococci meticilin-sensibili, care sunt alergici la penicilină, se poate lua în considerare daptomicină combinată cu ceftarolină sau fosfomicină sau gentamicină cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		IIb	C
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Daptomicină	10mg/kg/zi iv în doză unică		
Ceftarolină ^f SAU Fosfomicină ⁱ	1800mg/zi iv în 3 doze SAU 8-12 g/zi iv în 4 doze		
Rifampicină	900mg/zi iv sau oral în 3 doze divizate egal		
Gentamicină ^f	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau în 2 doze		
Endocardita infecțioasă cauzată de stafilococi meticilino-rezistenți			
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de Staphilococci rezistenți la meticilină, se recomandă vancomicină timp de 4-6 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Vancomicină ^h	30-60 mg/kg/zi iv în 2-3 doze		
Dozare și cale de administrare pentru copii:		I	B
Vancomicină ^h	30mg/kg/zi iv în 2-3 doze divizate egal		
În cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară cauzată de Staphilococci rezistenți la meticilină, se recomandă vancomicină cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:			
Dozare și cale de administrare pentru adulți			
Vancomicină ^h	30-60 mg/kg/zi iv în 2-3 doze		
Rifampicină	900-1200 mg/zi iv sau oral în 2 sau 3 doze divizate egal		
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau în 2 doze		
Dozare și cale de administrare pentru copii:		I	B
Vancomicină ^h	30mg/kg/zi iv în 2-3 doze divizate egal		
Rifampicină	20 mg/kg/zi iv sau oral în 2 sau 3 doze divizate egal		
Gentamicină ^d	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică (de preferat) sau în 2 doze		
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de Staphilococci rezistenți la meticilină, se poate lua în considerare daptomicină combinată cu cloxacilină, ceftarolină sau fosfomicină, folosind următoarele doze:		IIb	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți			
Daptomicină	10mg/kg/zi iv în doză unică		
Cloxacilină SAU Ceftarolină ^f SAU Fosfomicină ^s	12g/zi iv în 6 doze SAU 1800mg/zi iv în 3 doze SAU 8-12 g/zi iv în 4 doze		

EI, endocardita infecțioasă; im, intramuscular; iv, intravenos; NVE, endocardită pe valvă nativă; PVE, endocardită pe proteză valvulară; U, unități;

^aClasă de recomandare

^bNivel de evidență

^cCloxacilină nu este recomandată dacă pacientul are alergie la penicilină

^dDozele maxime sunt de 240mg/zi. Dozele mari sunt asociate cu un risc crescut de nefrotoxicitate. Funcția renală și concentrația serică de gentamicină ar trebui monitorizate o dată pe săptămână. Atunci când este administrată o singură doză zilnic, concentrațiile pre-doză ar trebui să fie <1mg/l, iar concentrațiile serice post-doză (peak, la 1 oră după administrare) ar trebui să fie de 10-12 mg/L.

^eCefazolina poate înlocui cloxacilina doar la pacienții cu reacții de hipersensibilitate de tip non-imediat la penicilină

^fDozele mari de ceftarolină pot fi asociate cu risc de leucopenie după 2 săptămâni. Ceftarolina poate înlocui cloxacilina doar la pacienții cu reacții de hipersensibilitate de tip non-imediat la penicilină.

^gLa pacienții cu insuficiență cardiacă, concentrația mare de sodiu asociată cu utilizarea fosfomicinei poate duce la insuficiență cardiacă acută

^hConcentrația serică de vancomicină ar trebui să atingă un nivel pre-doză de 10-15mg/L, desi unii experți recomandă creșterea dozei de vancomicină la 45-60mg/kg/zi iv divizată în 2 sau 3 doze pentru a atinge un nivel seric de vancomicină (C_{min}) de 15-20mg/L, cum ar fi în endocardita stafilococică. Doza de vancomicină nu ar trebui să depășească 2g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat și poate fi ajustat pentru a obține o concentrație plasmatică maximă de 30-45 mcg/ml la o oră după administrarea iv a medicamentului.

7.8 Enterococcus spp.

Endocardita infecțioasă enterococică este cauzată în principal de *Enterococcus faecalis* (90% din cazuri) și mai rar de *Enterococcus faecium* (5% din cazuri) sau alte specii. Apar două probleme majore. În primul rând, enterococii sunt foarte rezistenți la tratamentul antibiotic, iar eradicarea necesită administrarea prelungită (până la 6 săptămâni) de combinații care includ fie două antibiotice care inhibă sinteza peretelui celular bacterian (ampicilină plus ceftriaxonă, care acționează sinergic prin inhibarea complementară PBP), fie un inhibitor al sintezei peretelui celular cu aminoglicozide.³⁵¹⁻³⁵³ În al doilea rând, pot fi rezistenți la multiple medicamente, inclusiv aminoglicozide (HLAR), beta-lactamine (prin modificarea PBP5 și uneori beta-lactamaze) și vancomicină.³⁵¹⁻³⁵⁷

Tulpinile sensibile la penicilină sunt tratate cu penicilină G sau ampicilină (sau amoxicilină) combinată cu gentamicină. Cu toate acestea, ampicilina (sau amoxicilina) este preferată deoarece CMI este de 2-4 ori mai mică decât a penicilinei G. Rezistența la gentamicină este frecventă atât pentru *E. Faecalis* cât și pentru *E faecium* (până la 75%).^{358,359} O concentrație inhibitorie minimă pentru aminoglicozide >128mg/L (HLAR) este asociată cu pierderea sinergismului bactericid cu inhibitorii sintezei peretelui celular, iar aminoglicozidele nu ar trebui utilizate în astfel de condiții.

Au existat două progrese importante în ultimii ani. În primul rând, prin mai multe studii cohortă privind EI cu *E faecalis*, incluzând sute de cazuri, s-a observat că ampicilina plus ceftriaxona sunt la fel de eficiente ca și ampicilina plus gentamicina pentru EI cu *E faecalis*

non HLAR. Combinația de ampicilină plus ceftriaxonă a fost de asemenea asociată cu un profil de siguranță mai bun, datorită lipsei de nefrotoxicitate.^{355,360,361} Prin urmare, aceasta este combinația de elecție pentru tratarea EI pe valvă nativă și valvă protezată cauzată de *E faecalis* HLAR. Această terapie cu dublu beta-lactamine nu este eficientă împotriva *E faecium* și experiența în tratamentul altor specii de enterococci este foarte limitată. În al doilea rând, doza totală zilnică de gentamicină poate fi administrată în doză unică în loc de 2-3 doze divizate recomandate anterior, iar durata tratamentului cu gentamicină pentru endocardita infecțioasă cu *E faecalis* non-HLAR poate fi redusă în siguranță de la 4-6 săptămâni la 2 săptămâni, reducând ratele de nefrotoxicitate la niveluri foarte scăzute.^{266,362,363} După 10-14 zile de terapie, ar trebui luată în considerare terapia iv sau orală în regim ambulatoriu dacă pacientul este clinic stabil (vezi Secțiunea 7.13)³⁶⁴⁻³⁶⁷

Rezistența la beta-lactamine sau la vancomicină este observată în principal la *E faecium*. Dubla rezistență este rară, de aceea beta-lactaminele ar putea fi folosite împotriva tulpinilor rezistente la vancomicină și vice versa. Au fost publicate rezultate cu privire la tratamentul cu quinupristin-dalfopristina (care nu este activă împotriva *E. faecalis*), linezolid, daptomicină, teicoplanină și tigeciclină. Daptomicina în doză de 10-12 mg/kg/24h, întotdeauna combinată cu beta-lactamine (ampicilină, ertapenem, ceftarolină) sau fosfomicină pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la daptomicină, reprezintă cea mai bună opțiune pentru tratamentul endocarditei infecțioase enterococice multirezistentă și rezistentă la vancomicină.³⁶⁹

Recomandări pentru tratamentul antibiotic al EI cauzată de <i>Enterococcus Spp</i>				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b		
Tulpini sensibile la betalactamine și gentamicină				
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă cauzată de <i>Enterococcus Spp</i> , se recomandă combinarea de ampicilină sau amoxicilină cu ceftriaxonă timp de 6 săptămâni sau gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:				
Dozare și cale de administrare pentru adulți:				
Amoxicilină	I	B		
Ampicilină				
Ceftriaxonă				
Gentamicină ^c				
Dozare și cale de administrare pentru copii:				
Ampicilină				
Ceftriaxonă				
Gentamicină ^c				

În cazul pacienților cu EI pe proteză valvulară și EI pe valvă nativă complicată sau cu simptome persistente >3 luni, cauzată de Enterococcus Spp non-HLAR, se recomandă combinarea de ampicilină sau amoxicilină cu ceftriaxonă timp de 6 săptămâni sau gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Amoxicilină	200mg/kg/zi iv în 4-6 doze		
Ampicilină	12 g/zi iv în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	4 g/zi iv în 2 doze		
Gentamicină ^c	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Ampicilină	300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal		
Amoxicilină	100- 200mg/kg/zi iv în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	100mg/kg iv în 2 doze		
Gentamicină ^c	3mg/kg/zi iv sau im în 3 doze divizate egal		
Rezistența crescută la aminoglicozide^d			
În cazul pacienților cu EI pe valvă nativă și EI pe proteză valvulară cauzată de Enterococcus Spp HLAR, se recomandă combinarea de ampicilină sau amoxicilină cu ceftriaxonă timp de 6 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
Dozare și cale de administrare pentru adulți:			
Ampicilină	12 g/zi iv în 4-6 doze		
Amoxicilină	200mg/kg/zi iv în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	4 g/zi iv sau im în 2 doze		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Ampicilină	300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal		
Amoxicilină	100- 200mg/kg/zi iv în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	100mg/kg iv sau im în 2 doze		
Enterococcus Spp rezistent la beta-lactamine (E faecium)^e			
În cazul pacienților cu EI cauzată de Enterococcus Spp rezistent la beta-lactamine (E faecium), se recomandă vancomicină timp de 6 săptămâni combinată cu gentamicină timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți			
Vancomicină	30mg/kg/zi iv în 2 doze		
Gentamicină	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Vancomicină	30mg/kg/zi iv în 2-3 doze divizate egal		
Gentamicină	3mg/kg/zi iv sau im în doză unică		
Enterococcus Spp rezistent la vancomicina^d			
În cazul pacienților cu EI cauzată de Enterococcus Spp rezistent la vancomicină, se recomandă daptomicină combinată cu beta-lactamine (ampicilină, ertapenem sau ceftarolină) sau fosfomicină, folosind următoarele doze:		I	C
Dozare și cale de administrare pentru adulți			
Daptomicină	10-12mg/kg/zi iv în doză unică		
Ampicilină	300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal		
Fosfomicină	12g/zi iv în 4 doze		
Ceftarolină	1800 mg/zi iv în 3 doze		
Ertapenem ^f	2g/zi iv sau im în doză unică		
Dozare și cale de administrare pentru copii:			
Daptomicină	10-12mg/kg/zi iv în doză unică (ajustat în funcție de vârstă)		
Ampicilină	300mg/kg/zi iv în 4-6 doze divizate egal		
Fosfomicină	2-3g /zi iv în doză unică		
Ceftarolină	24-36 mg/kg/zi iv în 3 doze		
Ertapenem ^f	1g/zi iv sau im în doză unică [pentru vârsta <12 ani, se recomandă o doză de 15mg/kg/doză (până la maxim 500mg) de două ori pe zi]		

^aClasă de recomandare; ^bNivel de evidență; ^cDozele maxime sunt de 240mg/zi. Dozele mari sunt asociate cu un risc crescut de nefrotoxicitate. Funcția renală și concentrația serică de gentamicină ar trebui monitorizate o dată pe săptămână. Atunci când este administrată o singură doză zilnic, concentrațiile pre-doză ar trebui să fie <1mg/l, iar concentrațiile serice post-doză (peak, la 1 oră după administrare) ar trebui să fie de 10-12 mg/L. ^dRezistența crescută la gentamicină: dacă este susceptibil la streptomycină, înlocuiți gentamicina cu streptomycină 15mg/kg/zi în două doze egale ^eRezistența la beta-lactamine: (i) dacă rezistența se datorează producției de beta-lactamază, înlocuiți ampicilina cu ampicilina-sulbactam sau amoxicilina cu amoxicilina-clavulanat; (ii) dacă rezistența se datorează alterării PBP5, utilizați vancomicina. ^fRezistența multiplă la aminoglicozide, beta-lactamine și vancomicină: alternativele sugerate sunt: (i) daptomicină 10mg/kg/zi împreună cu ampicilina 200mg/kg/zi iv în 4-6 doze, ertapenem (2g/zi iv), ceftarolină (600mg/8h iv) sau fosfomicină (3g/6h iv); (ii) linezolid 2x600mg/zi iv sau oral pentru mai mult de 8 săptămâni (monitorizarea toxicității hematologice); (iii) quinupristin-dalfopristin 3x7.5mg/kg/zi pentru mai mult de 8 săptămâni. ^gDozele mari de ertapenem sunt asociate cu convulsii

7.9. Bacteriile Gram-negative

7.9.1. Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella și speciile din familia Kingella

Bacilii Gram-negativi din grupul (HACEK) - *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (anterior *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella* și *Kingella* sunt organisme fastidioase ce necesită investigații speciale atunci când sunt suspectate drept cauză a EI (vezi și Secțiunea 5). Deoarece cresc încet, testele standard de CMI pot fi dificil de interpretat. Unii bacili din grupul HACEK produc beta-lactamaze, prin urmare ampicilina nu mai este opțiunea de primă linie. În schimb, acestea sunt susceptibile la ceftriaxonă, alte cefalosporine de generația a treia și fluoroquinolone. Tratamentul standard este ceftriaxona 2 g/zi timp de 4 săptămâni în EVN și timp de 6 săptămâni în EVP. Dacă nu produc beta-lactamază, ampicilina (12 g/zi i.v. în 4 sau 6 doze) timp de 4-6 săptămâni plus gentamicină (3 mg/kg/zi împărțită în 2 sau 3 doze) timp de 2 săptămâni este o opțiune³⁷⁰. Ciprofloxacină (400 mg i.v. la fiecare 8-12 ore sau 750 mg oral la fiecare 12 ore) este o alternativă mai puțin validată.³⁷⁰⁻³⁷³

7.9.2. Speciile Non-Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella și Kingella

Cohorta ICE a raportat bacterii Gram-negative non-HACEK în 49 din 2761 (1,8%) de cazuri de EI.^{279,374}

Tratamentul recomandat este chirurgia timpurie plus terapie prelungită (6 săptămâni) cu, combinații bactericide de beta-lactamine și aminoglicozide, uneori suplimentar cu, chinolone sau cotrimoxazol.^{375,376} Testele bactericide in vitro și monitorizarea concentrațiilor serice de antibiotic pot fi utile. Din cauza rarității și severității lor, aceste condiții ar trebui discutate de către Echipa de Endocardită.

Tabloul 11 Tratamentul antibiotic al endocarditei infecțioase cu hemocultură negativă

Patogeni	Terapia propusă ^a	Rezultatul tratamentului
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus cotrimoxazol (960 mg/12 h) plus rifampicină (300-600 mg/24 h) pentru ≥3-6 luni ^b administrat oral	Succesul tratamentului este definit ca fiind un titru de anticorpi <1:60. Unii autori recomandă adăugarea gentamicinei pentru primele 3 săptămâni
<i>C. burnetii</i> (agentul febrei Q)	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus hidroxiclorochină (200-600 mg/24 h) ^c administrat oral (>18 luni de tratament)	Succesul tratamentului este definit ca fiind un titru antifază I IgG <1:400 și titruri IgA și IgM <1:50
<i>Bartonella</i> spp. ^d	Doxiciclină 100 mg/12 h administrat oral timp de 4 săptămâni plus gentamicină (3 mg/24 h) i.v. timp de 2 săptămâni	Succesul tratamentului este de așteptat în ≥90% din cazuri

<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacină (500 mg/12 h) i.v. sau oral pentru ≥6 săptămâni sau claritromicină (500 mg/12 h) i.v. timp de 2 săptămâni, apoi oral timp de 4 săptămâni plus rifampicină (300-1200 mg/24 h)	Tratamentul optimal este necunoscut
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacină (500 mg/12 h) i.v. pentru ≥6 luni ^e	Tratamentul optimal este necunoscut
<i>T. whipplei</i> (agentul bolii Whipple)	Doxiciclină (200 mg/24 h) plus hidroxiclorochină (200-600 mg/24 h) ^c administrat oral timp de ≥18 luni	Tratament de lungă durată, durată optimă necunoscută

EI, endocardita infecțioasă; Ig, imunoglobulină; i.v., intravenos. *Adaptat din Brouqui et al.*^{383a}

^a Din cauza lipsei de serii mari, durata optimă a tratamentului pentru EI cauzată de către acești patogeni este necunoscută. Duratele prezentate se bazează pe rapoartele de caz selectate. Este recomandată consultarea cu un specialist în boli infecțioase.

^b Adăugarea streptomycinei (15 mg/kg/24 h în 2 doze) pentru primele câteva săptămâni este opțională.

^c Doxiciclină plus hidroxiclorochină (cu monitorizarea nivelurilor serice de hidroxiclorochină) este semnificativ superioară doxiciclinei.³⁸⁵

^d Au fost raportate mai multe scheme terapeutice, inclusiv ampicilina sau amoxicilina (12 g/24 h i.v.) sau cefalosporine (ceftriaxonă 2 g/24 h i.v.) combinate cu aminoglicozide (gentamicină sau netilmicină).³⁸¹ Dozele sunt precum în cazul endocarditei streptococice și enterococice.

^e Fluoroquinolonele mai noi (levofloxacină, moxifloxacină) sunt mai puternice decât ciprofloxacină împotriva patogenilor intracelulari precum *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. și *Chlamydia* spp.

Tratamentul endocarditei infecțioase cu agentul Whipple rămâne extrem de empiric. În cazul implicării sistemului nervos central, trebuie adăugată doxiciclinei sulfadiazina 1,5 g/6 h administrată oral. O terapie alternativă este ceftriaxonă (2 g/24 h i.v.) timp de 2-4 săptămâni sau penicilina G (2 milioane U/4 h) și streptomycina (1 g/24 h) i.v. timp de 2-4 săptămâni urmată de cotrimoxazol (800 mg/12 h) administrat oral. Trimetoprimul nu este activ împotriva *T. whipplei*. Au fost raportate cazuri de succes terapeutic cu terapie pe termen lung (1 an).

7.10. Endocardita infecțioasă cu hemoculturi negative

Principalele cauze ale EIHN sunt rezumate în Secțiunea 5.3.2.^{377,378} Opțiunile de tratament sunt sumarizate în

Tabloul 11.³⁷⁹⁻³⁸³ Tratamentul endocarditei infecțioase cu agentul Whipple rămâne extrem de empiric. Au fost raportate cazuri de succes terapeutic cu terapie pe termen lung (>1 an).³⁸⁴ În cazurile cu implicarea SNC, trebuie adăugată doxiciclinei sulfadiazina 1,5 g/6 h administrată oral. O terapie alternativă este ceftriaxonă (2 g/24 h i.v.) timp de 2-4 săptămâni sau penicilina G (2 milioane U/4 h) și streptomycina (1 g/24 h) i.v. timp de 2-4 săptămâni urmată de cotrimoxazol (800 mg/12 h) administrat oral. Trimetoprimul nu este activ împotriva *T. whipplei*. Se recomandă consultarea cu echipa de endocardită, incluzând și un specialist în boli infecțioase.

7.11. Fungii

Fungii sunt observați cel mai frecvent în EVP și în EI ce afectează persoanele care folosesc droguri intravenoase (PWID) sau pacienții imunocompromiși.³⁸⁶ Predomină *Candida* și *Aspergillus* spp., ultimul rezultând în EIHN.^{387,388} Mortalitatea este foarte ridicată (>50%), iar tratamentul necesită administrarea combinată a unor antifungice și cu un prag scăzut pentru in-

tervenția chirurgicală.^{278,387,388} Terapia antifungică pentru EI cu, Candida include un echinocandin în doze mari sau amfotericină B lipozomală (sau alte formule lipidice) cu sau fără flucitozină. Pentru EI cu Aspergillus, de ales este voriconazolul. Unii experți recomandă adăugarea unui echinocandin sau a amfotericinei B.^{278,387-390} Se recomandă tratamentul supresiv pe termen lung cu azoli oral (fluconazol și voriconazol), uneori permanent.^{278,388,389} Se recomandă consultarea cu echipa de endocardită, incluzând și un specialist în boli infecțioase.

7.12. Terapia empirică

Tratamentul EI ar trebui început prompt. Trei seturi de hemoculturi ar trebui prelevate la intervale de 30 de minute înaintea inițierii antibioterapiei.³⁹¹ Alegerea inițială a tratamentului empiric depinde de mai mulți factori:

- (i) Terapia antibiotică anterioară.
- (ii) EVN/EVP (și în acest caz, momentul efectuării intervenției chirurgicale [EVP timpurie vs. tardivă])
- (iii) Locul infecției (comunitară, nosocomială, sau EI non-nosocomială asociată cu îngrijirile medicale) și cunoașterea epidemiologiei locale, în special pentru rezistența la antibiotice și agenții patogeni specifici autentici având cultură negativă.
- (iv) Administrarea de cloxacilină/cefazolină este asociată cu rate mai mici de mortalitate față de alte betalactamine, inclusiv amoxicilină/acid clavulanic sau ampicilină/sulbactam³⁹² și vancomicină pentru tratamentul empiric al bacteriemiei/endocarditei MSSA.^{309,393} În orice caz, amoxicilina/acidul clavulanic sau ampicilina/sulbactam ar putea fi un tratament empiric eficient pentru bacteriemia MSSA când se dezescaladează la cloxacilină sau cefazolină în decursul primelor 96 de ore de la hemocultura inițială.³⁹⁴

Regimurile pentru EVN și EVP tardivă ar trebui să acopere stafilococii, streptococii și enterococii. Dacă pacientul primea terapie antibiotică, tratamentul empiric ar trebui să includă antibiotice diferite. SCoN ar trebui să fie acoperiți empiric în EVP, dar nu în EVN. Regimurile pentru EVP timpurie sau EI asociată cu îngrijirile medicale ar trebui să acopere MRS, enterococii și ideal, agenții patogeni Gram-negativi non-HACEK. Odată ce agentul patogen este identificat (în mod obișnuit în decurs de 24 de ore), tratamentul cu antibiotice trebuie adaptat la tipul său de susceptibilitate antimicrobiană. Este important de subliniat că tratamentul empiric ar trebui să fie schimbat cu terapia țintită odată ce organismul este identificat, în decurs de 24-48 de ore.

Recomandări pentru regimurile antibiotice în tratamentul empiric inițial al endocarditei infecțioase (înainte de identificarea agentului patogen)

Recomandări	Clasă ^b	Nivel ^c	
În cazul pacienților cu EVN comunitară sau cu EVP tardivă (≥12 luni postoperator), ampicilina în asociere cu ceftriaxonă sau cu (flu)cloxacilina și gentamicina ar trebui luate în considerare, utilizând următoarele doze:	Ila	C	
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la adulți</i>			
Ampicilină			12 g/zi i.v. în 4-6 doze
Ceftriaxonă			4 g/zi i.v. sau i.m. în 2 doze
(Flu)cloxacilină			12 g/zi i.v. în 4-6 doze
Gentamicină ^d			3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. într-o singură doză
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Ampicilină			300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze, împărțite în mod egal
Ceftriaxonă			100 mg/kg i.v. sau i.m. într-o singură doză
(Flu)cloxacilină			200-300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze împărțite în mod egal
Gentamicină ^d	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze, împărțite în mod egal		
La pacienții cu EVP precoce (<12 luni postoperator) sau EI nosocomială sau non-nosocomială asociată îngrijirilor medicale, se poate lua în considerare vancomicina sau daptomicina în combinație cu gentamicina și rifampicina, utilizând următoarele doze:	Iib	C	
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la adulți</i>			
Vancomicină ^e			30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze
Daptomicină			10 mg/kg/zi i.v. într-o singură doză
Gentamicină ^d			3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. într-o singură doză
Rifampicină			900-1200 mg i.v. sau oral în 2 sau 3 doze
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Vancomicină ^e			40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze împărțite în mod egal
Gentamicină ^d			3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze, împărțite în mod egal
Rifampicină			20 mg/kg/zi i.v. sau oral în 3 doze, împărțite în mod egal
Alergiile la betalactami			
La pacienții cu EVN comunitară sau EVP tardivă (≥12 luni postoperator) care sunt alergici la penicilină, cefazolină sau vancomicină, se poate lua în considerare cefazolina în combinație cu gentamicina, utilizând următoarele doze:	Iib	C	
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la adulți</i>			
Cefazolină			6 g/zi i.v. în 3 doze
Vancomicină ^e			30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze
Gentamicină ^d			3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. într-o singură doză
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Cefazolină			6 g/zi i.v. în 3 doze
Vancomicină ^e			40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze împărțite în mod egal
Gentamicină ^d			3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze, împărțite în mod egal
EIHN - endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative. EI-endocardită infecțioasă. i.m. - intramuscular; i.v.- intravenos; EVN- endocardită pe valvă nativă. EVP- endocardită pe valvă protetică.			
^a Dacă hemoculturile inițiale sunt negative și nu există răspuns clinic, ar trebui să fie luată în considerare etiologia EIHN (vezi Secțiunea 7.10) și extinderea spectrului antibiotic asupra agenților patogeni cu hemoculturi negative. Dacă este indicată intervenția chirurgicală cardiacă, se poate efectua diagnostic molecular.			

^bClasă de recomandare; ^cNivelul de evidență; ^dDozele maxime sunt de 240 mg/zi. Dozele mari sunt asociate cu un risc crescut de nefrotoxicitate. Funcția renală și concentrațiile serice de gentamicină ar trebui monitorizate o dată pe săptămână. Atunci când este administrată într-o singură doză zilnică, concentrațiile pre-doză (minime) ar trebui să fie <1 mg/L, iar concentrațiile serice post-doză (maxime; la o oră după injecție) ar trebui să fie aproximativ 10–12 mg/L. ^eConcentrațiile serice de vancomicină ar trebui să atingă 10–15 mg/L la nivelul pre-doză (valoarea minimă), deși unii experți recomandă creșterea dozei de vancomicină la 45–60 mg/kg/zi i.v. împărțite în 2 sau 3 doze pentru a atinge concentrațiile serice minime de vancomicină (C_{min}) de 15–20 mg/L, precum în cazul endocarditei stafilococice. Cu toate acestea, doza de vancomicină nu ar trebui să depășească 2 g/zi decât dacă nivelurile serice sunt monitorizate și pot fi ajustate pentru a obține o concentrație plasmatică maximă de 30–45 μg/mL la o oră după terminarea perfuziei cu antibiotic.

7.13. Terapia antibiotică parenterală sau orală ambulatorie pentru endocardita infecțioasă

Tratamentul antibiotic parenteral ambulatoriu sau tratamentul antibiotic oral ambulatoriu de deescaladare este folosit pentru a consolida terapia antimicrobiană odată ce complicațiile critice ale infecției sunt sub con-

trol (de exemplu, abcesele perivalvulare, insuficiența cardiacă acută, emboliile septice și accidentul vascular cerebral) și pacientul este clinic stabil.^{43,396–399} Când este fezabil, externarea precoce din spital și tratamentul antibiotic parenteral ambulatoriu (TAPA) ajută la ameliorarea efectelor infecției și a spitalizării prelungite, în special la vârstnici.⁴⁰⁰ În faza inițială a tratamentului pentru endocardită infecțioasă, se administrează tratamentul standard i.v. conform recomandărilor pentru microorganismele specifice. Odată ce starea clinică a pacientului este stabilă, tratamentul antibiotic parenteral ambulatoriu - TAPA sau tratamentul antibiotic oral ambulatoriu de deescaladare reprezintă o alternativă sigură a tratamentului i.v. intraspitalicesc la anumiți pacienți selectionați.^{43,399} Pacienții pot atinge această stabilitate în diferite momente pe parcursul bolii, dar atunci când sunt îndeplinite criteriile pentru stabilitate, pacientul poate fi trecut la tratamentul antibiotic parenteral ambulatoriu (TAPA) sau alternativ la terapia orală la externarea din spital. Regimul TAPA

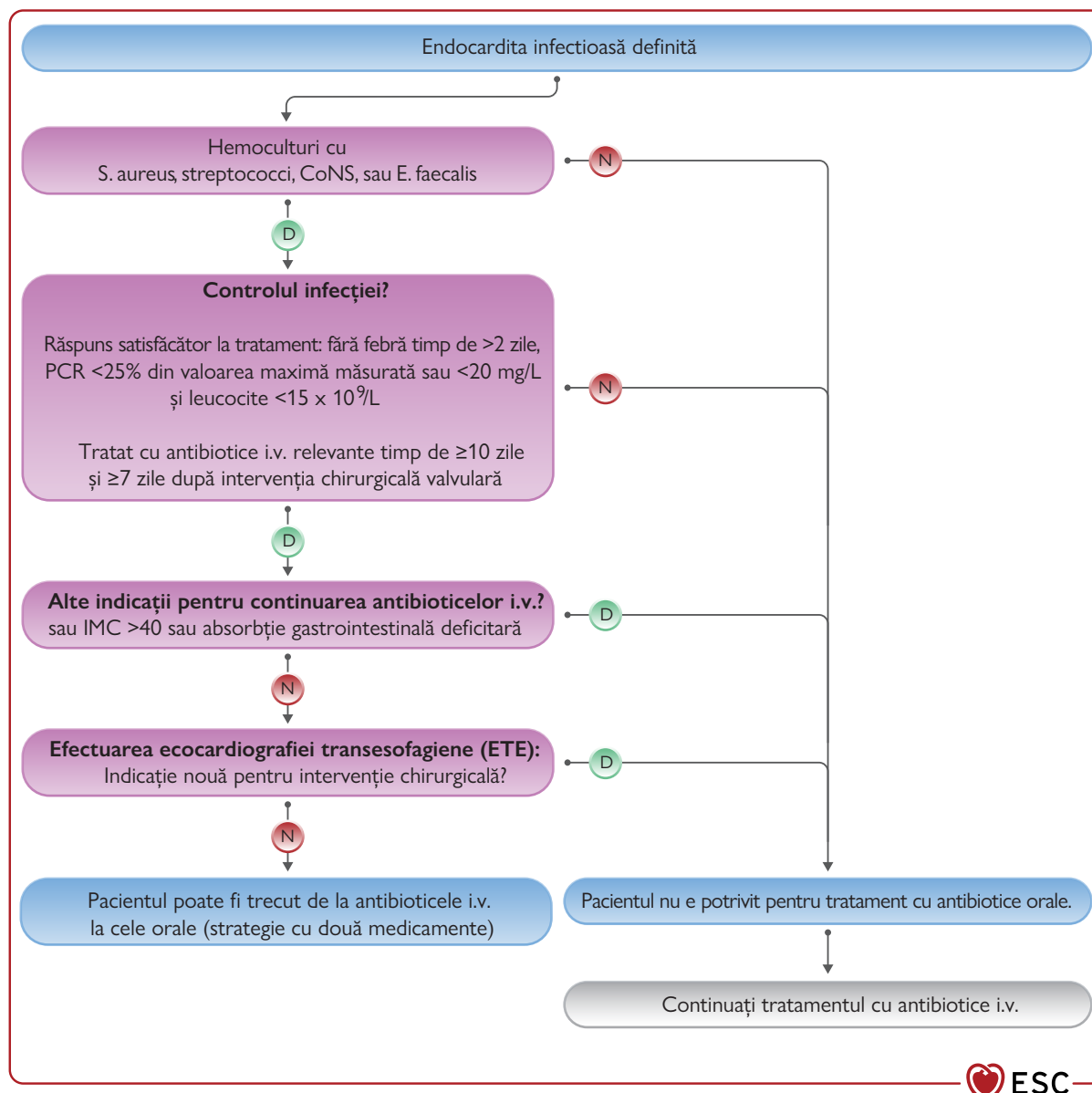


Figura 9 Evaluarea stabilității clinice bazată pe trialul tratamentului parțial oral al endocarditei. IMC, indicele de masă corporală; SCoN, stafilococi coagulazo-negativi; PCR, proteină C reactivă; i.v., intravenos; ETE, ecocardiografie transesofagiană. Adaptat cu permisiunea lui Iversen et al.⁴³

constă în aceleași combinații de antibiotice administrate în faza acută, dacă este posibil. Rezultatele pe parcursul a 5 ani din studiul POET au arătat eficacitatea continuă a terapiei antibiotice orale în comparație cu terapia antibiotică i.v.⁴⁰¹ pentru endocardita infecțioasă la pacienții selecționați.

Prin urmare, stabilitatea clinică va diferenția parcursul endocarditei infecțioase în două faze:

- (i) Faza critică- în care sunt necesare cel puțin 10 zile de tratament i.v.: în acest moment, TAPA are indicație restricționată.
- (ii) Faza de continuare- (peste 10 zile de terapie și 7 zile postoperator), în care TAPA/tratamentul oral de deescaladare poate fi fezabil.

Date suplimentare online, Tabelul S8 rezumă întrebările importante de abordat atunci când se ia în considerare tratamentul antibiotic parenteral ambulatoriu (TAPA)/tratamentul oral de deescaladare pentru endocardita infecțioasă.

În plus față de stabilitatea medicală a pacientului, considerațiile generale privind eligibilitatea pentru TAPA includ evaluarea mediului de la domiciliu al pacientului și capacitățile sale de auto-îngrijire. Aderența la tratament și vizitele de urmărire sunt de asemenea cruciale pentru un rezultat benefic al tratamentului ambulatoriu, iar relația furnizorului de servicii medicale cu pacientul este importantă pentru asigurarea unui tratament adecvat și continuu și menținerea controlului infecției.

7.13.1. Tratamentul antibiotic parenteral și oral de deescaladare

Criteriile de stabilitate sunt esențiale, iar timingul în planificarea clinică a parcursului pacientului, în special ETE, devine cheia (Figura 9). Criteriile de stabilitate includ probe de sânge, parametri clinici și ETE.⁴³

TAPA a demonstrat că este un tratament sigur în endocardita infecțioasă pentru pacienții stabili care sunt eligibili pentru tratamentul la domiciliu. Pacientul și preferabil de asemenea și un îngrijitor, ar trebui să fie educați cu grijă în privința bolii și a modului de monitorizare/observare a semnelor de infecție, inclusiv temperatura zilnică și alte semne de progresie a bolii sau complicații.

În plus, este necesară o evaluare regulată post-externare (o asistentă o dată pe zi, medicul responsabil de 1–3 ori pe săptămână). Pentru pacienții care primesc TAPA, trebuie să fie asigurate inspecția și îngrijirea regulată a cateterului intravenos de către un profesionist din domeniul sănătății. Dacă pacientul nu este suficient de capabil să se auto-monitorizeze și nu are îngrijitori apropiați, este necesară supravegherea suplimentară din partea personalului implicat, iar tratamentul la domiciliu ar trebui să fie recomandat în general cu atenție în astfel de cazuri.

Anumite combinații de două antibiotice orale ar trebui să fie utilizate pentru tratamentul oral de deescaladare (consultați datele suplimentare online, Tabelul S9).

7.13.2. Alte considerații pentru terapia orală sau parenterală antimicrobiană ambulatorie

În cadrul programului TAPA, pacienții continuă cu aceleași antibiotice administrate în faza acută, în regimuri de «o dată pe zi», sau cu pompe de infuzie dacă antibioticele trebuie administrate intermitent sau în infuzie continuă. Dalbavancin este un antibiotic glicopeptidic cu o perioadă de înjumătățire foarte lungă, ce poate fi administrat săptămânal. Există experiență pozitivă anterioară în endocardita infecțioasă cauzată de bacterii sensibile Gram-pozitive, deși cel mai eficient program de administrare nu este clar.^{274,402} Prescrierea recomandată este de 1,5 g ca doză de încărcare, urmată de 0,5–1 g săptămânal până la finalizarea a 6 săptămâni de tratament cu antibiotic.

Deși dovezile sunt slabe, o altă opțiune (în plus față de combinațiile enumerate în datele suplimentare online, Tabelul S9) pentru endocardita infecțioasă stafilococică este combinația de cotrimoxazol i.v. (sulfametoxazol 4800 mg/zi și trimetoprim 960 mg/zi în 4–6 doze) plus clindamicină i.v. (1800 mg/zi în 3 doze) în prima săptămână, urmată doar de cotrimoxazol oral pentru 5 săptămâni.³⁴³

Recomandări Tabel 11 — Recomandări pentru tratamentul ambulatoriu cu antibiotice al endocarditei infecțioase

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Tratamentul ambulatoriu cu antibiotice parenterale sau orale ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu EI la nivelul cavităților cardiace stânga cauzată de <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> sau SCoN, care au primit un tratament adecvat cu antibiotice i.v. timp de cel puțin 10 zile (sau cel puțin 7 zile după o intervenție chirurgicală cardiacă), sunt clinic stabili și nu prezintă semne de formare a vreunui abces sau anomalii valvulare care necesită intervenție chirurgicală la ETE.	IIa	A
Tratamentul ambulatoriu cu antibiotice parenterale nu este recomandat la pacienții cu EI cauzată de microorganisme foarte dificil de tratat, ^c ciroză hepatică (Child-Pugh B sau C), embolii severe ale sistemului nervos cerebral, abcese extracardice mari netratate, complicații valvulare cardiace sau alte condiții severe care necesită intervenție chirurgicală, complicații postoperatorii severe și endocardită infecțioasă asociată cu utilizarea de droguri intravenoase.	III	C

SCoN, stafilococi coagulazo-negativi; i.v., intravenos; ETE, ecocardiografie transesofagiană; ^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

^cMicroorganisme foarte dificil de tratat: microorganisme care necesită combinații de antibiotice i.v. ce nu pot fi administrate prin tratament ambulatoriu cu antibiotice parenterale sau care necesită monitorizarea strictă a nivelurilor de medicament fie în sânge, fie în alte fluide din cauza toxicității lor potențiale sau a unui indice terapeutic îngust (de exemplu, MRSA sau enterococi rezistenți la vancomicină, care sunt și rezistenți la alte medicamente alternative, cum ar fi daptomicina și linezolidul, bacili Gram-negativi multidrog rezistenți sau extrem de rezistenți, streptococi orali extrem de rezistenți la penicilină, fungi alții decât Candida).

8. Indicații pentru intervenția chirurgicală și managementul principalelor complicații ale endocarditei infecțioase

Endocardita infecțioasă este asociată cu anumite riscuri și complicații ce pot fi controlate doar prin intervenție chirurgicală. În ciuda riscurilor chirurgicale la acești pacienți, dovezi actuale sugerează că tratamentul chirurgical poate genera un avantaj în supraviețuire de până la 20% în primul an.^{403,404} Există trei motive principale pentru a suferi o intervenție chirurgicală în contextul endocarditei infecțioase acute: insuficiența cardiacă, infecția necontrolată și prevenirea embolizării septice (în special către sistemul nervos central) (Figura 10).

O proporție semnificativă dintre procedurile chirurgicale pentru endocardita infecțioasă sunt efectuate în regim de urgență. Grupul de lucru a definit chirurgia urgentă ca fiind aceea care necesită intervenție în termen de 3–5 zile, deși trebuie evitate întârzierile inutile odată ce s-a stabilit indicația pentru chirurgia urgentă. Unele cazuri necesită chirurgie de urgență (în termen de 24 de ore), indiferent de durata preoperatorie a tratamentului cu antibiotice. Un al treilea grup necesită chirurgie non-urgentă, adică în cadrul aceleiași internări. În cazurile în care componenta infecțioasă poate fi vindecată complet cu tratamentul antibiotic, atât momentul cât și indicațiile pentru tratamentul disfuncției valvulare reziduale urmează ghidurile convenționale pentru tratamentul valvular.¹²⁸

8.1. Evaluarea riscului preoperator

Riscul terapiei chirurgicale în timpul fazei active a endocarditei infecțioase poate fi semnificativ. Acesta este puternic influențat de comorbiditățile preexistente și de funcția actuală a organelor, dar nu ar trebui să fie limitat de un singur factor de risc (de exemplu, vârsta sau funcția hepatică).^{405,406} Decizia de a efectua intervenția chirurgicală ar trebui, prin urmare, să fie luată de către Echipa de Endocardită (a se vedea Sectiunea 4)¹⁶⁷, luând în considerare urgența stării clinice a pacientului, riscul perioperator, potențialul de recuperare din infecție și prognosticul pe termen lung asociat pacientului.^{403,404}

Există mai multe sisteme de scorare ce prezic mortalitatea după chirurgia cardiacă generală (adică non-endocarditică) și care sunt utilizate în mod obișnuit în practica clinică.^{407,408}

Alte sisteme de scorare au fost proiectate special pentru contextul endocarditei infecțioase, incluzând scorul AEPEI (Asociația pentru Studiul și Prevenția Endocarditei Infecțioase), scorul STS (Societatea Chirur-

gilor Toracici), scorul PALSUSE (valvă protetică, vârstă ≥70 ani, distrugere intracardiacă mare, Staphylococcus spp., chirurgie urgentă, sex [feminin], scor EuroSCORE ≥10), scorul de Feo și scorul ANCLA (anemie, clasă NYHA IV, stare critică, distrugere intracardiacă mare, chirurgie aortică toracică), printre altele.^{256,409–414} Unele dintre aceste sisteme de scorare sunt online și gratuite (de exemplu, calculatorul de risc AEPEI <https://www.endocardite.org/index.php/calculateurs/score-de-mortalite-post-chirurgie-aepei>). Aceste sisteme de scorare au fost dezvoltate pe baza datelor retrospective și performanța lor este variabilă.^{250,256,415–417} În plus, niciunul dintre aceste sisteme de scorare nu este utilizat în rutina clinică zilnică. Prin urmare, este necesar să se dezvolte sisteme de scorare chirurgicală prospectivă cu o precizie mai bună, în special pentru determinarea inutilității operaționale la pacienții cu risc prohibitiv ridicat.

O proporție semnificativă dintre pacienții cu indicații clare pentru intervenția chirurgicală în cadrul endocarditei infecțioase pot prezenta mulți factori de risc sau alte motive care duc la nerealizarea operației, iar acești pacienți au cel mai prost prognostic.^{184,403}

În schimb, pacienților cu risc ridicat, dar salvabili, este posibil să nu le fie oferite intervenții chirurgicale salvatoare de viață pe baza percepției unui risc inacceptabil, iar acest lucru în special în cazul persoanelor în vârstă. (vezi Sectiunea 12.2).

Decizia complexă de a nu furniza intervenția chirurgicală atunci când este indicat, ar trebui să fie luată în cadrul unei echipe de endocardită cu experiență în intervenții chirurgicale.⁴¹⁸ Determinarea momentului când managementul chirurgical pentru un anumit pacient este inutil necesită o înțelegere multidisciplinară și compasională, luând în considerare dorința pacientului și a familiei. (vezi Sectiunea 13.2).

8.2. Insuficiența cardiacă

8.2.1. Insuficiența cardiacă în endocardita infecțioasă

Insuficiența cardiacă este cea mai frecventă complicație a endocarditei infecțioase și principala indicație pentru intervenția chirurgicală urgentă și de urgență pentru endocardita infecțioasă.⁴¹⁹ Prevalența insuficienței cardiace (IC) cu endocardită infecțioasă (EI) la nivelul cavităților cardiace stângi este variabilă și definită incoerent între seriile raportate, variind între 19% și 73%.^{420–425}

Simptomele clinice sunt cauzate în principal de congestie și pot varia de la dispnee ușoară la dispnee severă și înrăutățire rapidă, ortopnee, edem pulmonar și șoc cardiogen. Factorii asociați cu un risc crescut de insuficiență cardiacă ce complică evoluția endocarditei infecțioase includ vârsta înaintată, prezența EVN cu implicarea valvei aortice și comorbidități ridicate.^{420–425}

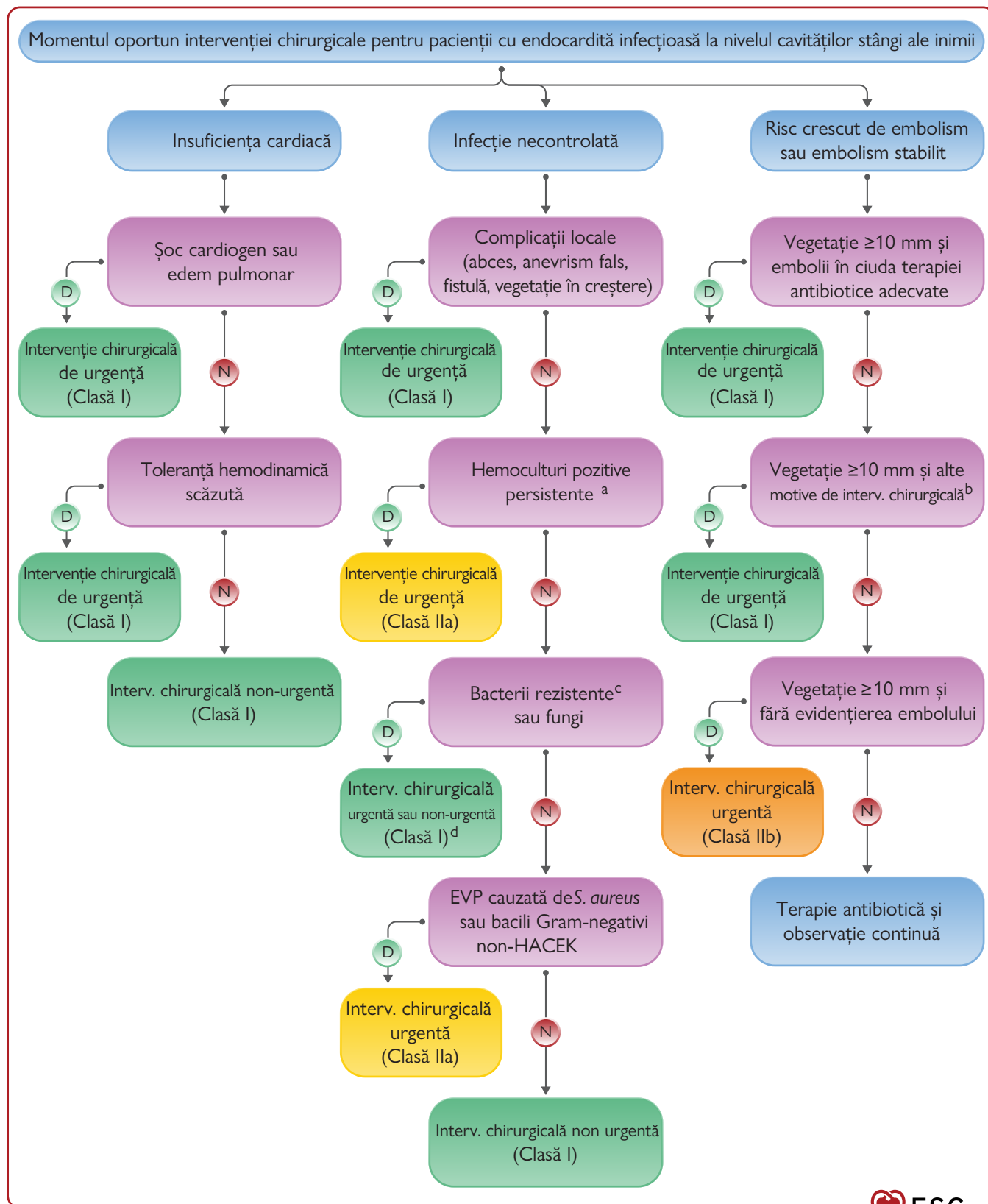


Figura 10 Momentul oportun propus pentru intervenția chirurgicală în endocardita infecțioasă. HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* și *Kingella*; EVP, endocardită valvulară protetică. Momentul intervenției chirurgicale: de urgență, în decurs de 24 de ore. Urgentă, în decurs de 3-5 zile. Non-urgentă, în cadrul aceleiași internări. ^aÎn ciuda terapiei antibiotice adecvate timp de > o săptămână și controlul focarelor embolice septice. ^bDe exemplu, pacienții cu disfuncție valvulară semnificativă care este sau nu este un rezultat direct al procesului endocarditic. ^c*S. aureus* (rezistent la meticilină și non-rezistent la meticilină), enterococi rezistenți la vancomicină, bacterii Gram-negativi non-HACEK și fungi. ^dUrgent pentru *S. aureus*, non-urgent pentru ceilalți.

Perforația și ruptura foștelor valvulare precum și ruptura cordajelor mitrale duc la o nouă regurgitare valvulară severă sau la înrăutățirea regurgitării valvulare preexistente și la apariția ulterioară a insuficienței cardiace acute. Alte cauze mai puțin comune ale insuficienței cardiace includ fistulele intracardiace, interferența vegetației cu deschiderea și închiderea foștelor valvulare sau infarctul miocardic cauzat de către emboliile de la nivelul vegetațiilor în arterele coronare. Pacienții cu endocardită infecțioasă la nivelul inimii drepte complicată cu insuficiență cardiacă prezintă simptome de congestie a inimii drepte, așa cum este discutat în *Sectiunea 12.6*.

Insuficiența cardiacă nou apărută este prezentarea clinică predominantă la pacienții cu endocardită infecțioasă, în timp ce înrăutățirea insuficienței cardiace preexistente este mai puțin frecventă.

Șocul cardiogen poate fi prima prezentare în până la 5% din cazuri, dintre care jumătate din acești pacienți dezvoltă șoc cardiogen în termen de 72 de ore de la internarea pentru endocardită infecțioasă. La teste imagistice, pacienții cu endocardită infecțioasă complicată de insuficiență cardiacă se prezintă mai frecvent cu o fracție de ejeție mai mică a ventriculului stâng, dimensiuni mai mari ale vegetațiilor, abcese perivalvulare, pseudoanevrisme și regurgitare valvulară secundară perforației sau rupturii foștelor valvulare.⁴²⁰⁻⁴²⁵

Insuficiența cardiacă complicând endocardita infecțioasă este asociată independent cu o supraviețuire scăzută intraspitalicesc și la un an, iar tratamentul chirurgical este singurul tratament eficient asociat cu o supraviețuire îmbunătățită.^{420,421,424,426-430}

Chiar dacă ratele de mortalitate în spital cresc odată cu severitatea prezentării insuficienței cardiace, beneficiul de supraviețuire al tratamentului chirurgical față de terapia medicamentoasă este mai pronunțat în rândul pacienților cu simptome de clasă funcțională III–IV NYHA.⁴²⁰

Ecocardiografia transtoracică furnizează informații importante despre severitatea consecințelor hemodinamice ale disfuncției valvulare. Apariția bruscă a presiunilor de umplere crescute, a hipertensiunii pulmonare și/sau a efuziunii pericardice poate duce la recomandarea urgentă sau de urgență pentru intervenția chirurgicală.¹⁶³ Biomarkerii precum peptidele natriuretice de tip B și troponina au fost asociate cu un prognostic slab în endocardita infecțioasă.^{431,432}

Pacienții care sunt externati după tratamentul pentru endocardită infecțioasă necesită urmărire ulterioară (a se vedea *Sectiunea 11*). Insuficiența cardiacă are mai multe șanse să se dezvolte în timpul urmăririi la pacienții cu endocardită infecțioasă care sunt externati cu regurgitare valvulară decât la cei fără regurgitare, în special dacă regurgitarea mitrală este prezentă.⁴³³

8.2.2. Indicațiile și momentul oportun intervenției chirurgicale în prezența insuficienței cardiace în endocardita infecțioasă

Timingul intervenției chirurgicale la pacienții cu EI (*Figura 10*) complicată de IC ar trebui să fie decis de către Echipa de Endocardită, dar cu toate acestea intervenția chirurgicală nu ar trebui să fie întârziată din cauza discuțiilor Echipei de Endocardită în cazul pacienților care necesită operații de urgență. Prezența IC duce la recomandarea intervenției chirurgicale la majoritatea pacienților și este principala indicație pentru intervenția chirurgicală de urgență la pacienții cu EI.^{429,434} Chirurgia de urgență ar trebui să fie efectuată la pacienții cu simptome nou debutate de IC clasa IV NYHA, edem pulmonar și/sau șoc cardiogen, indiferent de stadiul infecției sau durata tratamentului antibiotic și atunci când intervenția este considerată utilă. Chirurgia urgentă este indicată la pacienții cu forme mai ușoare de IC (clasa II-III NYHA) și regurgitare valvulară severă sau semne ecocardiografice de compromis hemodinamic (presiuni crescute end-diastolice, presiune mare în atriul stâng sau hipertensiune pulmonară moderată și severă), sau vegetații mari. La pacienții fără compromis hemodinamic, terapia antibiotică intravenoasă și observarea clinică și ecocardiografică strictă sunt primele indicate, iar chirurgia poate fi temporar amânată. Totuși, trebuie subliniat faptul că intervenția chirurgicală timpurie este o opțiune bună pentru pacienții cu indicații chirurgicale și un risc scăzut al intervenției chirurgicale.^{403,404}

8.3. Infecția necontrolată

Infecția necontrolată este una dintre cele mai comune complicații ale EI și este a doua cea mai frecventă indicație pentru intervenția chirurgicală.⁵ Infecția necontrolată este considerată a fi prezentă atunci când există: (i) infecție persistentă sau sepsis în ciuda terapiei cu antibiotice; (ii) semne de infecție locală care nu răspund la terapia cu antibiotice; sau (iii) infecție cu organisme rezistente sau foarte virulente.

8.3.1. Șocul septic și infecția persistentă

Șocul septic, definit ca necesitatea de substanțe vasopresoare pentru a menține o presiune arterială medie de 65 mmHg sau mai mare și nivelul seric de lactat mai mare de 2 mmol/L în absența hipovolemiei,⁴³⁵ este o complicație extrem de letală a EI și apare la aproximativ 5-10% dintre pacienți.^{425,436} Factorii de risc pentru șocul septic includ *S. aureus* și bacteriile Gram-negative, bacteriemia persistentă, dobândirea nosocomială, insuficiența renală acută, diabetul zaharat, emboliile SNC și vegetațiile mari.^{147,436} Intervenția chirurgicală este asociată cu o reducere semnificativă a mortalității timpurii și a mortalității la un an pentru pacienții cu EI

și șoc septic.^{425,436} Prin urmare, se recomandă intervenția chirurgicală urgentă la pacienții cu EI și sepsis persistent sau șoc septic în ciuda terapiei adecvate cu antibiotice, în cazul în care intervenția chirurgicală este utilă. Definiția infecției persistente este într-o oarecare măsură arbitrară și constă în febră și culturi persistente pozitive după 7 zile de tratament antibiotic adecvat. S-a demonstrat că hemoculturile persistente la 48-72 de ore după începerea antibioterapiei sunt un factor de risc independent pentru mortalitatea în spital.⁴³⁷ În multe cazuri de infecție persistentă, antibioticele singure sunt insuficiente pentru a eradica infecția. Prin urmare, intervenția chirurgicală este indicată pentru infecția persistentă atunci când au fost excluse abcesele extracardiace (splenice, vertebrale, cerebrale sau renale) și alte posibile cauze ale culturilor pozitive și ale febrei (liniile venoase infectate și complicații embolice). Febra persistentă poate fi, de asemenea, cauzată ca o reacție adversă la antibiotice.⁴³⁸

8.3.2. Infecția locală necontrolată

Semnele infecției locale necontrolate includ creșterea dimensiunii vegetației, formarea de abcese, crearea de pseudoanevrisme și/sau fistule și bloc atrioventricular nou (BAV). Incidența extensiei perivalvulare variază între 10% și 30% în EVN, cu incidențe mai ridicate întâlnite la pacienții cu EVP.^{5,439} Complicațiile perivalvulare și formarea de abcese sunt mai frecvente în cazul EI pe valva aortică decât în cazul valvei mitrale și pot fi mai ridicate la pacienții cu valvă aortică bicuspidă în comparație cu cei cu valvă aortică tricuspida.⁴⁴⁰ În EI pe valva aortică, extensia perivalvulară apare cel mai frecvent la nivelul continuității mitro-aortice,⁴⁴¹ în timp ce abcesele perivalvulare sunt de obicei localizate posterior sau lateral în EI pe valva mitrală.⁴⁴² Febra și infecția persistentă, BAV nou instalat, durerile toracice, suflu cardiac nou apărut, embolismul recurent sau IC pot indica extensia perivalvulară. Diagnosticul ar trebui confirmat prin ETE, care este mai sensibilă și specifică decât ETT.⁴⁴³ Cu toate acestea, calcificarea inelului mitral poate masca mici regiuni de extensie perivalvulară mitrală, în special în aspectele posterioare ale inelului mitral. Tomografia computerizată cardiacă s-a dovedit a fi o procedură imagistică alternativă precisă pentru evaluarea extensiei perivalvulare a infecției, iar imagistica PET/CT poate fi deosebit de utilă în cazurile de EVP. (vezi Secțiunea 5.4.4.)

8.3.3. Indicațiile și momentul oportun intervenției chirurgicale în prezența infecției necontrolate

Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare pentru infecția necontrolată atunci când terapia an-

tibiotică este ineficientă și sursele extracardiace sunt excluse. Raportările din literatură demonstrează că intervenția chirurgicală pentru infecția necontrolată în EI are potențialul de a îmbunătăți supraviețuirea la un an cu 15–20%.^{403,429,444}

8.3.3.1. Infecția persistentă

Infecția necontrolată este prezentă sub forma unei infecții persistente atunci când hemoculturile rămân pozitive timp de mai mult de o săptămână sau sepsisul este persistent în ciuda terapiei antimicrobiene adecvate și când au fost excluse alte cauze ale bacteriemiei. Lipsa efectuării intervenției chirurgicale pentru infecția necontrolată este asociată cu o creștere semnificativă a mortalității.⁴⁴⁴

8.3.3.2. Infecția locală necontrolată

Infecția necontrolată este de asemenea prezentă dacă se observă semne de progresie locală, adică creșterea dimensiunii vegetației sau implicarea perivalvulară în timpul urmăririi imagistice.^{5,420,421,445,446} În astfel de cazuri, intervenția chirurgicală ar trebui efectuată urgent (în decurs de 3–5 zile). Rareori, atunci când nu există alte motive pentru intervenția chirurgicală și febra este ușor controlată cu antibiotice, abcesele mici sau pseudoanevrismele pot fi tratate conservator sub supraveghere clinică și ecocardiografică atentă.^{429,444}

8.3.3.3. Infecția cu organisme rezistente sau virulente

Microorganismele care cauzează endocardită și care nu sunt susceptibile a fi controlate cu terapia antimicrobiană actuală includ fungi,^{447,448} bacterii multirezistente (de exemplu MRSA sau enterococi rezistenți la vancomicină) și, în cazuri rare, bacterii Gram-negative non-HACEK. *S. aureus* ar trebui, de asemenea, inclus în această categorie din cauza progresiei rapide și a capacității sale de a provoca distrugerea țesutului local și formarea de abcese,^{5,449} în special dacă nu se obține un răspuns precoce favorabil la antibiotice.^{305,312,449} Prezența acestor organisme ar trebui să ducă la discuții în cadrul Echipei de Endocardită și la intervenție chirurgicală urgentă.^{385,450}

8.4. Prevenirea embolismului sistemic

8.4.1. Incidența evenimentelor embolice în endocardita infecțioasă

Evenimentele embolice sunt complicații frecvente și potențial letale ale endocarditei infecțioase legate de migrarea vegetațiilor cardiace.^{451,452} Creierul și splina sunt cele mai frecvente locuri de embolizare pentru endocardita infecțioasă cu afectarea cavitațiilor cardiace stângi, în timp ce embolismul pulmonar este frecvent în endocardita infecțioasă cu afectarea cavitațiilor cardiace

drepte și în endocardita infecțioasă la nivelul pacemaker-urilor. (vezi Secțiunea 12). Accidentul vascular cerebral poate fi prima manifestare clinică a endocarditei infecțioase și este o complicație severă asociată cu o creștere a morbidității și mortalității.^{451,453,454} Evenimentele embolice pot fi silențioase clinic în până la 50% dintre pacienții cu EI.¹⁹⁸ Emboliile care afectează circulația splenică sau cerebrală sunt adesea asimptomatice și sunt diagnosticate prin imagistică non-invazivă.^{197,200} Deși imagistica CT a întregului corp (adică torace, abdomen și pelvis) este frecvent realizată în timpul pregătirii pentru intervenția chirurgicală, diagnosticul și managementul pacienților sunt rar modificate ca rezultat al acestor investigații.¹⁹⁴ Cu toate acestea, CT-ul cerebral poate afecta luarea deciziei clinice și rezultatele atunci când se ia în considerare intervenția chirurgicală.⁴⁵² Riscul embolic în EI este ridicat, afectând între 20 și 50% dintre pacienți.^{452,455} Cea mai mare incidență a accidentelor vasculare cerebrale embolice poate fi observată în zilele din jurul diagnosticului inițial de EI,⁴⁵⁶ iar evenimentele embolice sunt adesea cele ce conduc la diagnosticul inițial de EI. Riscul embolismului este cel mai ridicat în ziua de după începerea terapiei și este de 10-20 de ori mai mare în ziua de dinainte și de după începerea tratamentului cu antibiotice în comparație cu cele 2 săptămâni anterioare și ulterioare.⁴⁵⁶ Astfel, evenimentele embolice care apar după începerea terapiei cu antibiotice scad continuu în incidență în primele 2 săptămâni de tratament antibiotic.^{429,455-457} Beneficiile intervenției chirurgicale pentru prevenirea embolismului pot fi, prin urmare, cele mai mari în primele etape ale terapiei, când riscul de embolie este cel mai mare.

8.4.2. Prezicerea riscului de embolie

Prezicerea riscurilor de embolizare este importantă pentru luarea deciziilor în EI. Ecocardiografia joacă un rol esențial în identificarea structurilor potențial embolice de la nivelul inimii,^{429,455,456,458} cu toate că prezicerea momentului embolizării rămâne dificilă. Mai mulți factori sunt asociați cu un risc crescut de embolism, inclusiv dimensiunea și mobilitatea vegetațiilor,^{455,456,458-460} localizarea vegetației pe valva mitrală,⁴⁵⁵ creșterea sau scăderea dimensiunii vegetației sub terapie cu antibiotice,⁴⁵⁵ anumite microorganisme (în special *S. aureus*,⁴⁵⁵ *S. gallolyticus*⁴⁶¹ și *Candida spp.*⁴⁵⁰), embolism anterior,⁴⁵⁵ implicarea multivalvulară⁴⁵⁸ și markerii biologici.⁴⁶² Dintre acestea, dimensiunea și mobilitatea vegetațiilor sunt cei mai importanți factori predictivi independenți ai noilor evenimente embolice.^{459,460,463} Totuși, un studiu recent a demonstrat că dimensiunea vegetației a fost predictivă pentru rezultate mai proaste doar când a fost prezentă împreună cu alte indicații pentru intervenție chirurgicală (adică IC sau infecție necontrolată).⁴⁶⁴

Endocardita stafilococică este, de asemenea, un factor de risc pentru embolizare,⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸ ceea ce este deosebit de important deoarece incidența endocarditei infecțioase cu *S. aureus* este în creștere.^{78,469} Riscul complicațiilor neurologice este deosebit de ridicat la pacienții cu vegetații foarte mari (lungime >30 mm).⁴⁵¹ Ar putea fi necesar să se ia în considerare și alți factori și ar putea fi util să se folosească un calculator de risc de embolie.⁴⁷⁰ Infecția cu *S. aureus*, embolismul anterior, lungimea vegetației, vârsta, diabetul și prezența fibrilației atriale au fost identificate drept factori de risc specifici pentru embolie.⁴⁷⁰

8.4.3. Indicațiile și momentul oportun intervenției chirurgicale pentru prevenirea embolismului în endocardita infecțioasă

Îndepărtarea chirurgicală a materialului potențial embolic de la nivelul inimii poate preveni evenimente embolice noi sau suplimentare. Având în vedere riscul iminent și ratele ridicate de embolizare la pacienții cu vegetații mobile și mari,^{5,451,455-457,460,471} intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare urgent (în decurs de 3-5 zile) la astfel de pacienți. Un studiu prospectiv randomizat la pacienți tineri și cu risc redus a evaluat efectele intervenției chirurgicale timpurii la pacienții cu vegetații mari și EI streptococică.⁴⁷¹ Deși nu s-a observat nicio diferență în mortalitatea de orice cauză la 6 luni între grupul de intervenție chirurgicală timpurie și grupul cu tratament convențional, riscul de embolizare a fost semnificativ redus cu intervenția chirurgicală timpurie. Analizele observaționale non-randomizate, inclusiv la pacienții cu risc mai mare, sugerează, de asemenea, că intervenția chirurgicală timpurie poate fi benefică la pacienții cu o probabilitate mare de embolizare^{428,459,472,473} și că tratamentul inițial conservator este asociat cu o mortalitate crescută.^{474,475} Cu toate acestea, dehiscenta protetică a fost, de asemenea, asociată cu intervenția chirurgicală timpurie la pacienții cu EI cauzată de *S. aureus*.⁴²⁹ Este necesară o luare a deciziilor individualizată pentru a echilibra riscul intervenției chirurgicale, care este influențat și de evenimentele neurologice preoperatorii sau alte comorbidități.^{5, 453} Principalele indicații și momentul intervenției chirurgicale pentru prevenirea embolismului, bazate pe literatura actuală disponibilă, sunt prezentate în Tabelul de Recomandări 12 și Figura 10.

Recomandări pentru principalele indicații chirurgicale în endocardita infecțioasă (endocardită a valvei native și endocardită a valvei protetice) ^a		
Recomandări	Clasă ^b	Nivel ^c
(i) Insuficiența cardiacă		
Intervenția chirurgicală de urgență ^d este recomandată în EVN sau EVP la nivelul valvei aortice sau mitrale cu regurgitare acută severă, obstrucție sau fistulă, care cauzează edem pulmonar refractar sau șoc cardiogen.	I	B

Intervenția chirurgicală urgentă ^d este recomandată în EVN sau EVP la nivelul valvei aortice sau mitrale cu regurgitare acută severă sau obstrucție, ce cauzează simptome de IC sau semne ecocardiografice de toleranță hemodinamică scăzută.	I	B
(ii) Infecție necontrolată		
Intervenția chirurgicală urgentă ^d este recomandată pentru infecțiile locale necontrolate (abces, anevrism fals, fistulă, vegetație în creștere, dehiscentă de proteză, BAV nou instalat).	I	B
Intervenția chirurgicală urgentă ^d sau non-urgentă este recomandată în EI cauzată de fungi sau organisme multirezistente, în funcție de condiția hemodinamică a pacientului.	I	C
Intervenția chirurgicală urgentă ^d ar trebui luată în considerare în EI cu hemoculturi persistente pozitive >1 săptămână sau sepsis persistent în pofida tratamentului antibiotic adecvat și al controlului adecvat al focarelor metastatice.	IIa	B
Intervenția chirurgicală urgentă ^d ar trebui luată în considerare în EVP cauzată de <i>S.aureus</i> sau bacterii Gram-negative non-HACEK.	IIa	C
(iii) Prevenția emboliei		
Intervenția chirurgicală urgentă ^d este recomandată în EVN sau EVP la nivelul valvei aortice sau mitrale cu vegetații persistente ≥10 mm după unul sau mai multe episoade embolice, în ciuda terapiei antibiotice adecvate.	I	B
Intervenția chirurgicală urgentă ^d este recomandată în EI cu vegetații ≥10 mm și alte indicații pentru chirurgie.	I	C
Intervenția chirurgicală urgentă ^d ar putea fi luată în considerare în cazul EI la nivelul valvei aortice sau mitrale cu vegetații ≥10 mm și fără disfuncție valvulară severă sau fără evidență clinică de embolie și risc chirurgical mic.	IIb	B

BAV, bloc atrioventricular; HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*; IC, insuficiență cardiacă; EI, endocardită infecțioasă; NVE, endocardită pe valvă nativă; PVE, endocardită pe proteză valvulară.

^aPentru endocarditele pe partea dreapta a cordului, vezi Secțiunea 12.

^bClasă de recomandare.

^cNivel de evidență.

^dDe urgență, în primele 24 de ore. Urgentă, în termen de 3-5 zile. Non-urgentă, pe parcursul aceleiași internări.

9. Alte complicații ale endocarditei infecțioase

9.1. Complicații neurologice

Manifestările neurologice pot apărea înainte sau după stabilirea diagnosticului de endocardită infecțioasă (EI), iar evenimente recurente pot de asemenea avea loc ulterior în cursul EI.⁴⁵¹ Posibila prezență a EI trebuie luată în considerare la pacienții care se prezintă cu accident vascular cerebral, meningită sau abces cerebral. Febra inexplicabilă care însoțește un accident vascular cerebral la un pacient cu patologie valvulară ar trebui să ridice suspiciunea de EI, cu efectuarea hemoculturilor înainte de terapia empirică cu antibiotice.

Complicațiile cerebrovasculare simptomatice apar în până la 35% dintre pacienții cu EI,^{145,198,451,452} în timp ce complicațiile cerebrovasculare silențioase (inclusiv

ischemie și microhemoragie) apar la până la 80% dintre pacienți.^{200,204,403} Prezentarea clinică este variabilă, dar accidentul vascular cerebral ischemic și atacul ischemic tranzitoriu sunt cele mai frecvente manifestări.⁴⁷⁹ Alte manifestări includ hemoragia (intracerebrală, subarahnoidiană), meningita, abcesul cerebral, encefalopatia și anevrismele infecțioase. Simptomele neurologice focale sunt prezente la aproximativ 40% dintre pacienții afectați, iar manifestările non-focale apar la aproximativ o treime dintre pacienți.

EI cu *S. aureus* este asociată mai frecvent cu complicații neurologice comparativ cu EI cauzată de alte microorganisme. Dimensiunea și mobilitatea vegetațiilor valvulare sunt corelate de asemenea cu riscul embolic.

Complicațiile neurologice sunt asociate cu o mortalitate crescută, precum și cu morbiditate ridicată pe termen lung, în special în cazul accidentului vascular cerebral.⁴⁸⁰ Diagnosticul prompt al EI și inițierea precoce a terapiei cu antibiotice sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor neurologice. Chirurgia cardiacă precoce la pacienții cu risc crescut este esențială pentru prevenirea embolizării vegetațiilor.^{471,481} În schimb, terapiile antitrombotice/trombolitice nu sunt benefice.⁴⁸¹⁻⁴⁸³

Trombectomia mecanică poate fi luată în considerare în anumite intervale de timp în cazuri selecționate.⁴⁸⁴ Dacă se efectuează trombectomia mecanică, materialul embolic prelevat trebuie trimis pentru analize anatomo-patologice și microbiologice. Neurochirurgia sau terapia endovasculară sunt recomandate pentru anevrismele infecțioase mari, în special când se observă o creștere continuă, în ciuda terapiei antibiotice optime sau în cazul anevrismelor infecțioase intracraniene rupte.⁴⁸⁵

Utilizarea anticoagulantelor la pacienții cu EI pe partea stângă a cordului nu pare să aibă un efect asupra riscului de accident vascular cerebral, hemoragie cerebrovasculară sau mortalitate la 10 săptămâni și prin urmare, la pacienții cu EI pe partea stângă a cordului și cu o indicație preexistentă pentru utilizarea anticoagulantelor, se recomandă continuarea anticoagulării în absența altor contraindicații.⁴⁸⁶ În astfel de cazuri, trecerea de la anticoagularea orală la heparină este în general preferată în caz de hemoragie cerebrală sau indicație pentru chirurgie precoce.

În urma unui eveniment neurologic, indicația pentru intervenție chirurgicală cardiacă trebuie pusă în balanță cu riscul perioperator și prognosticul postoperator al pacientului. Studiile randomizate sunt impracticabile, iar studiile de cohortă suferă de bias care poate fi compensat doar parțial prin metode statistice. Majoritatea publicațiilor demonstrează un risc mai scăzut de transformare hemoragică secundară a leziunilor ischemice necomplicate decât riscul de embolie recurentă sub tratament antibiotic. Prin urmare, dovezile disponibile susțin chirurgia precoce la acești pacienți (vezi secțiunea 10.4).

Recomandările din Tabelul 13 sumarizează managementul recomandat în legăturile cu complicațiile neurologice în EI; considerații pentru chirurgia cardiacă după complicații neurologice sunt discutate în Secțiunea 10.4.

9.1.1. Rolul imagisticii cerebrale în endocardita infecțioasă

Imagistica cerebrală este obligatorie atunci când se suspicionează complicații neurologice ale EI. Evaluarea trebuie să includă RMN cu și fără injectare de gadolinium sau CT cu și fără substanță de contrast dacă RMN nu este posibil.⁴⁸⁷ Imagistica vasculară nu trebuie efectuată de rutină, iar angiografia CT (CTA) sau angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) sunt probabil suficiente pentru screening atunci când se suspicionează un anevrism infecțios. Angiografia cu cateter trebuie efectuată la pacienții la care s-a diagnosticat un anevrism infecțios prin CTA sau MRA, la pacienții cu o hemoragie cerebrală acută sau dacă suspiciunea de anevrism persistă în ciuda rezultatelor tehnicilor non-invasive negative și dacă se ia în considerare tromboectomia mecanică.⁴⁸⁸

La pacienții fără simptome neurologice, RMN-ul cerebral detectează adesea leziuni „silenzioase”, cum ar fi microhemoragiile.²⁰⁴ Lipsa asocierii cu hemoragia parenchimatousă și absența complicațiilor neurologice postoperatorii la pacienții cu microhemoragii sugerează că microhemoragiile nu ar trebui să amâne intervenția chirurgicală atunci când aceasta este indicată.⁴⁸⁹

Recomandări pentru tratamentul complicațiilor neurologice din cadrul endocarditei infecțioase		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă utilizarea CT-ului cerebral sau MRA pacienților cu EI și suspiciune de anevrisme cerebrale infecțioase.	I	B
Se recomandă intervenție neurochirurgicală sau tratament endovascular pentru anevrismele de dimensiuni mari, pentru cele care prezintă progresie dimensională în ciuda tratamentului antibiotic optim și pentru anevrismele cerebrale infecțioase cu efracție intracraniană.	I	C
Dacă tehnicile imagistice non-invasive sunt negative și suspiciunea de anevrism infecțios persistă, angiografia invazivă ar trebui luată în considerare.	IIa	B
În accidentul vascular cerebral embolic, tromboectomia mecanică ar putea fi luată în considerare, dacă expertiza necesară este disponibilă în timp util.	IIb	C
Terapia trombolitică nu este recomandată în accidentul vascular cerebral embolic cauzat de EI.	III	C

CT, computer tomograf; EI, endocardită infecțioasă; MRA, angiografie prin rezonanță magnetică.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

9.2. Aneurismele infecțioase

Aneurismul infecțios (micotic) este o complicație rară, dar potențial devastatoare a EI. Aneurismele cerebrale infecțioase pot fi asimptomatice, pot cauza cefalee,

convulsii sau simptome de focar și pot progresa către o ruptură potențial letală. Sunt asociate cu hemoragie subarahnoidiană, intracerebrală și intracraniană,²⁰¹ în special atunci când pacientul este anticoagulat. Incidența reală a anevrismelor cerebrale infecțioase poate fi subdiagnosticată deoarece metodele imagistice vasculare nu sunt efectuate în mod sistematic la pacienții asimptomatici. Un studiu retrospectiv care a analizat 168 de pacienți cu diagnostic de EI sau infecție la nivelul dispozitivului de asistență ventriculară stângă și care au efectuat angiografie cerebrală, a evidențiat prezența anevrismelor infecțioase la 9% dintre aceștia.⁴⁸⁸ Un alt studiu în care s-a utilizat CTA a identificat anevrisme infecțioase la până la 32% dintre pacienții cu EI pe partea stângă a cordului.⁴⁹²

Angiografia cu substracție digitală (DSA) rămâne Gold Standard pentru diagnosticarea anevrismelor infecțioase.⁴⁸⁷ Sensibilitatea CTA și MRA crește progresiv odată cu dimensiunea anevrismului. Într-un studiu amplu care a inclus 142 de pacienți, sensibilitatea pentru detectarea anevrismelor infecțioase mai mici de 5 mm a fost de 57% pentru CTA și 35% pentru MRA, comparativ cu sensibilitate de 94% și respectiv 86% pentru detectarea anevrismelor de 5 mm sau mai mari.⁴⁹³ Comparativ cu sensibilitatea DSA, sensibilitățile CTA și MRA pentru detectarea anevrismelor infecțioase sunt inferioare.^{488,490} Prin urmare, la pacienții cu EI și suspiciune ridicată de anevrisme infecțioase la care CTA sau MRA sunt negative, DSA poate fi luată în considerare.^{490,494}

Opțiunile terapeutice ale anevrismelor cerebrale infecțioase constau în tratament antibiotic cu sau fără terapie endovasculară sau chirurgicală, deși dovezile se limitează la raportări de cazuri și studii retrospective.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁸ Prin urmare, managementul trebuie discutat între membrii echipei de endocardită și adaptat la contextul clinice individual. Shi et al.⁴⁹⁶ a raportat că la pacienții cu anevrisme cerebrale infecțioase nerupte, tratamentul antibiotic poate avea rezultate similare cu tratamentul invaziv. Cu toate acestea, tratamentul intervențional trebuie luat în considerare în cazurile de anevrisme cerebrale infecțioase rupte sau anevrisme cerebrale infecțioase nerupte care nu răspund la terapia cu antibiotice.^{485,495}

Terapia endovasculară are o rată mare de succes și este asociată cu o morbiditate scăzută comparativ cu tratamentul microchirurgical și cel medicamentos.^{487,499} O recenzie sistematică care a inclus 499 de pacienți cu anevrisme cerebrale infecțioase a raportat o rată de ruptură a anevrismului de 36%.⁴⁹⁵ Terapiile chirurgicale endovasculare și conservatoare au fost efectuate la un număr aproximativ egal de pacienți. Din pacienții care au suferit intervenție chirurgicală valvulară în acest studiu, doar 15% au fost supuși chi-

rurgiei cardiace înainte de tratamentul anevrismului, în timp ce 85% au fost supuși chirurgiei cardiace după tratamentul anevrismului.⁴⁹⁵

Gradul de urgență al chirurgiei cardiace joacă un rol esențial în luarea deciziilor privind tipul de tratament invaziv. Spre deosebire de cliparea neurochirurgicală, care necesită craniotomie și adesea o amânare de cel puțin 2 săptămâni înainte de procedură, chirurgia cardiovasculară poate fi efectuată în aceeași zi cu tratamentul endovascular.^{485,487,496,499} În cele din urmă, tratamentul endovascular al anevrismelor cerebrale infectioase înainte de chirurgia valvulară cardiacă poate fi luat în considerare, chiar dacă nu este documentată nicio ruptură.⁴⁹⁹

9.3. Complicațiile splenice

Complicațiile splenice asociate cu endocardita infecțioasă (EI) variază de la infarctul asimptomatic⁵⁰⁰ și formarea de abces⁵⁰¹ până la ruptura splinei și colaps cardiovascular.⁵⁰² Infarctele splenice sunt frecvente (aproximativ 20% dintre pacienții din registrul EURO-ENDO) și adesea asimptomatice.⁵ Până la 5% dintre infarctele splenice pot evolua către formarea de abcese.⁵⁰³ Febra persistentă sau recurentă, durerea abdominală și bacteriemia persistentă sugerează prezența unor astfel de complicații. Pacienții cu suspiciune de complicații splenice trebuie evaluați prin ecografie, CT abdominal, RMN sau PET/CT.⁵⁰⁴

Tratamentul complicațiilor splenice include tratamentul medical conservator cu antibiotice adecvate pentru infarctul splenic sau pentru abcesele care răspund la antibiotice, deși penetrarea antibioticelor poate fi slabă în aceste circumstanțe. Atunci când un abces este mare, splenectomia poate fi luată în considerare, însă momentul splenectomiei în raport cu chirurgia valvulară cardiacă trebuie evaluat cu atenție.⁵⁰⁵ Splenectomia și chirurgia valvulară cardiacă sunt rareori efectuate în aceeași intervenție chirurgicală.⁵⁰⁶ Splenectomia se efectuează de obicei înainte de chirurgia valvulară din cauza riscului de diseminare și reinfectare a valvei cardiace.

Cu toate acestea, o serie de cazuri a raportat că este sigură abordarea abcesului splenic prin splenectomie după repararea valvulară.⁵⁰² Alternative la splenectomia deschisă, precum drenajul percutan⁵⁰⁷ și/sau chirurgia laparoscopică,⁵⁰⁸ pot fi luate în considerare la pacienții cu risc chirurgical crescut. După splenectomie, se recomandă vaccinarea împotriva microorganismelor încapsulate (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* și *Haemophilus spp.*).

9.4. Miocardita și pericardita

Prevalența reală a miocarditei acute în contextul EI este necunoscută. Miocardita se va prezenta, de obicei, sub formă de IC acută și/sau aritmii ventriculare, indicând

implicarea miocardică în procesul inflamator mediat cel mai probabil de un mecanism imunologic. Diagnosticul diferențial și excluderea altor potențiale complicații se evaluează cel mai bine prin ecocardiografie și RMN cardiac.^{509–511}

Pericardita este o complicație rară a EI. Într-un studiu retrospectiv pe 95 de pacienți cu endocardită infecțioasă a valvei aortice, 19% au dezvoltat pericardită, de obicei legată de formarea unui abces la nivelul inelului valvular. Aceiași autori au descris, de asemenea, o rată de 12% a pericarditei asociată cu endocardita valvei mitrale.^{512,513} Mecanismele fiziopatologice cel mai frecvent implicate în pericardita asociată cu EI sunt extinderea inflamației de la un anevrism infectat al rădăcinii aortice sau de la nivelul unui abces de inel valvular, prezența unui embol într-o arteră coronariană extramurală sau ruptura unui anevrism infectat. Într-o serie recentă de multiple cazuri de endocardită pe valvă nativă (NVE), a fost observată efuziune pericardică la 7,8% dintre pacienți și a fost asociată cu un risc mai crescut de IC în timpul internării. După ajustarea posibilelor variabile de confuzie, pacienții nu au avut o rată mai mare de intervenție chirurgicală, iar prezența efuziunii pericardice nu a fost asociată cu o mortalitate intraspitalicească sau la 1 an mai mare.⁵¹³

9.5. Tulburări de ritm sau de conducere cardiacă

Din cauza relației anatomice critice dintre valvele cardiace și sistemul de conducere, BAV poate complica prezentarea clinică a EI. Nodul atrioventricular (NAV) și fasciculul His sunt situate în imediata proximitate a inserției cuspei septale a valvei tricuspidei, a rădăcinii aortice (sub cuspa non-coronară și cuspa coronară dreaptă) și a inelului mitral.⁵¹⁴ Un abces paravalvular al acestor valve, în special al valvei aortice, poate duce la BAV, iar noile anomalii de conducere ale NAV electrocardiografice indică o extensie paravalvulară a infecției. În registrul EURO-ENDO, anomaliile de conducere au fost observate la momentul diagnosticului la 11,5% dintre pacienți, inclusiv BAV de gradul I la 8,1%, BAV de gradul II la 0,6% și BAV de gradul III la 2,8% din cazuri.⁵ BAV cu debut recent, cauzat de extensia locală a EI (abces), este o indicație pentru chirurgia cardiacă de urgență.

Blocul atrioventricular poate apărea nu numai ca o complicație a extensiei paravalvulare a infecției, ci se poate manifesta și ca o consecință a chirurgiei valvulare. Într-o serie de cazuri de 444 de pacienți care au supraviețuit chirurgiei cardiace pentru EI,⁵¹⁵ 12,8% dintre pacienți au necesitat implantarea unui stimulator cardiac pentru BAV. Analiza multivariabilă a identificat faptul că intervalele prelungite PR și QRS preoperator, infecția cu *S. aureus*, prezența abcesului de rădăcină

aortică, afectarea valvei tricuspide și chirurgia valvulară în antecedente au fost asociate independent cu necesitatea implantării postoperatorii a stimulatorului cardiac.

Implantarea de stimulator cardiac trebuie luată în considerare la pacienții cu chirurgie pentru endocardită valvulară și BAV complet dacă este prezent cel puțin unul dintre acești factori de risc.⁵¹⁵

Recomandări pentru implantarea de stimulator cardiac la pacienții cu bloc atrioventricular complet și endocardită infecțioasă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Cardiostimularea epicardică imediată ar trebui luată în considerare la pacienții care urmează a fi supuși intervenției chirurgicale pentru EI valvulară cu BAV complet, dacă unul dintre următorii predictorii de BAV persistent este prezent: tulburare de conducere preoperator; infecție cu <i>S.aureus</i> , absces de rădăcină aortică, afectarea valvei tricuspide sau intervenție chirurgicală valvulară în antecedente.	Ila	C

BAV, bloc atrioventricular; EI, endocardită infecțioasă.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

9.6. Manifestări musculoscheletale

9.6.1. Infecțiile osteoarticulare asociate cu endocardita infecțioasă

Leziunile metastatice osoase sau articulare asociate cu EI sunt relativ frecvente din cauza diseminării agentului patogen prin torentul sanguin și ulterior implantării la nivelul țesutului. Deși aceste leziuni sunt considerate leziuni distale sau complicații asociate EI deoarece valvele infectate sunt o sursă continuă de bacteriemie, deseori este imposibil de determinat dacă infecția primară este la nivelul valvei sau osteoarticulară. În general, incidența infecției osteoarticulare la pacienții cu EI este de 6–8%, incluzând oasele, articulațiile și discurile vertebrale.^{5,145,247,516}

Prevalența spondilodiscitei variază între 2% și 10% la pacienții cu EI, incluzând cazuri simptomatice și asimptomatice^{248,517}, în timp ce cazuri de spondilodiscită spontană au raportat coexistența endocarditei infecțioase la până la 20–30% dintre pacienți.^{518–520} În general, rata endocarditei infecțioase este de 10 ori mai mare la pacienții cunoscuți cu spondilodiscită. Prin urmare, la pacienții cu diagnostic cert de spondilodiscită piogenă și hemoculturi pozitive, se recomandă ETT/ETE pentru excluderea endocarditei infecțioase.⁵²¹

Microorganismele cele mai frecvent asociate cu spondilodiscită sunt *S. aureus*, urmat de *Streptococcus* spp., *CoNS* și *Enterococcus* spp.^{247,248,305,517–523}

Cel mai frecvent simptom al spondilodiscitei este lombalgia, deși doar 4% dintre pacienții cu EI și lombalgia au spondilodiscită.^{32,522} Pentru diagnosticarea precisă a spondilodiscitei trebuie efectuat un RMN. Tomo-

grafia computerizată poate detecta semne indirecte ale spondilodiscitei: pierderea înălțimii discurilor, eroziunea/distrugerea platourilor vertebrale și a corpurilor vertebrale și modificări flegmonoase ale țesuturilor moi paravertebrale sau abcese. Scanarea PET/CT whole body –[18F]FDG poate identifica, de asemenea, spondilodiscita.^{30,32,524} De fapt, spondilodiscita este depistată frecvent ca o descoperire incidentală atunci când PET/CT este efectuat pentru diagnosticarea PVE. Tehnicile imagistice pot fi, de asemenea, utile în ghidarea biopsiilor pentru a obține material pentru culturi în cazurile de suspiciune de EI cu hemoculturi negative.²⁰⁶

Tratamentul antibiotic adaptat pentru tiparul de susceptibilitate antimicrobiană este adecvat pentru majoritatea cazurilor de spondilodiscită. Evoluția este, de obicei, favorabilă cu schema de tratament pentru EI de 4 până la 6 săptămâni. Terapia prelungită este necesară la pacienții cu EI cauzată de microorganisme dificil de tratat, cum ar fi *S. aureus* sau *Candida* spp., sau la cei cu abcese epidurale sau perivertebrale.^{523,525} La pacienții cu deficite neurologice sau instabilitate vertebrală severă, trebuie luată în considerare indicația pentru intervenție chirurgicală spinală.⁵²⁶ La pacienții cu indicație urgentă pentru chirurgia cardiacă, prezența acestor leziuni nu contraindică intervenția cardiacă. Spondilodiscita nu pare să agraveze prognosticul pacienților cu EI, însă întârzierea diagnosticului de EI la pacienții cu spondilodiscită este asociată cu un prognostic nefavorabil.^{248,517–520}

9.6.2. Manifestările reumatologice

Patogeneza manifestărilor reumatologice și a simptomelor musculo-scheletice în endocardita infecțioasă (EI) nu este încă bine stabilită. Etiologia probabilă imunologică-inflamatorie a acestei prezentări clinice este susținută de o varietate de anticorpi și markeri de laborator, sterilitatea lichidului sinovial și remisia rapidă fără sechele.⁵²⁷ Mialgia și lombalgia sunt raportate la 12–15% dintre cazuri. Artralgii apar la aproximativ 10% dintre pacienți, uneori afectând secvențial mai multe articulații. Simptomele de artrită periferică, care implică preferențial articulațiile mari și proximale ale membrului inferior, sunt cu mai puțin frecvență.^{5,145,182,516}

Sacroileita este observată mai rar (1% din cazuri), la fel și sindromul asemănător polimialgiei reumatice, cu durere și rigiditate matinală a umerilor și șoldurilor, slăbiciune musculară proximală (0,9% din cazuri) și vasculită cutanată leucocitoclastică (leziuni cutanate purpurice, 3,6% din cazuri).^{182,527,528} Manifestările reumatologice și simptomele musculo-scheletice prezintă o remisie rapidă și completă cu antibiotice, iar prezența lor nu afectează prognosticul în EI.^{182,529}

Recomandări pentru pacienții cu manifestări musculoscheletale ale endocarditei infecțioase		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
Evaluarea prin RMN sau PET/CT este recomandată la pacienții cu suspiciune de spondilodiscită și osteomielită vertebrală care complică EI.	I	C
Efectuarea ETT/ETE este recomandată pentru excluderea EI la pacienții cu spondilodiscită și/ sau artrită septică, cu hemoculturi pozitive pentru microorganisme tipice pentru EI.	I	C
Terapia antibiotică prelungită >6 săptămâni ar trebui luată în considerare la pacienții cu leziuni ostearticulare asociate EI cauzate de microorganisme dificil de tratat precum <i>S.aureus</i> sau <i>Candida spp.</i> , și/sau complicate cu distrucții severe vertebrale sau abcese.	Ila	C

EI, endocardită infecțioasă; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică nucleară; PET/CT, computer tomograf cu emisie de pozitroni; ETE, ecocardiografie transesofagiană; ETT, ecocardiografie transtoracică.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

9.7. Insuficiența renală acută

Insuficiența renală acută este o complicație frecventă a EI, fiind asociată cu rate de morbiditate și mortalitate crescute, precum și cu o prelungire semnificativă a duratei spitalizării și a costurilor acesteia.^{5,531–534} În plus, insuficiența renală este un factor independent de prognostic nefavorabil după intervenția chirurgicală cardiacă.⁴¹⁷ Cu toate acestea, insuficiența renală acută nu trebuie să fie un motiv pentru amânarea operației cardiace.

Registrul EURO-ENDO a raportat că la pacienții cu EI, insuficiența renală acută a fost a doua cea mai frecventă complicație, cu o incidență de aproape 18%.⁵ Unele studii monocentrice care au raportat în mod specific asupra incidenței insuficienței renale acute (utilizând criteriile standardizate) la pacienții cu EI au arătat că orice grad de insuficiență renală acută, de la ușoară la severă, poate fi observat la 40–69% din cazuri.^{532,535,536} Insuficiența renală severă care necesită hemodializă a fost raportată la 6% dintre pacienții cu EI și este asociată cu un risc foarte crescut de deces (40%).⁵³⁷

Mai mulți factori pot fi responsabili pentru apariția sau agravarea disfuncției renale: (i) glomerulonefrita cu complexe imune și vasculitică; (ii) infarctul renal cauzat de emboli septici;^{538,539} (iii) decompensare hemodinamică la pacienții cu insuficiență cardiacă; (iv) toxicitatea antibioticelor și a altor medicamente: (în special aminoglicozidele, vancomicina, nafcilina, amoxicilina, oxacilina și administrarea concomitentă a antiinflamatoarelor non-steroidiene și/sau a diureticelor de ansă în doze crescute); și (v) nefrotoxicitatea substanțelor de contrast utilizate pentru tehnicile imagistice de diagnostic.^{417,531,534,535,537,540}

Pentru a reduce incidența insuficienței renale acute, este recomandat să se evite pe cât posibil utilizarea

antibioticelor nefrotoxice sau, dacă administrarea lor este necesară, se impune monitorizarea atentă a nivelurilor serice (pentru aminoglicozide și vancomicină) și a creatininei, iar doza optimă a medicamentelor trebuie reevaluată periodic în colaborare cu Echipa de Endocardită și un farmacolog.⁵³⁶ Utilizarea diureticelor de ansă trebuie făcută cu precauție, iar administrarea altor medicamente cu potențial nefrotoxic, precum AINS, trebuie evitată.⁵³⁶ În mod similar, utilizarea substanțelor de contrast nefrotoxice pentru imagistica diagnostică trebuie evaluată cu atenție și evitată pe cât posibil.

La pacienții cu EI și o rată a filtrării glomerulare scăzută, ecografia abdominală cu contrast sau RMN-ul sunt metode alternative rezonabile pentru diagnosticarea embolizării ca etiologie a disfuncției renale.⁵⁴¹

10. Terapia chirurgicală: principii și metode

Studiile retrospective multiple au demonstrat că intervenția chirurgicală este un factor independent de prognostic al supraviețuirii pentru pacienții cu EI în diverse condiții clinice, oferind totodată o terapie potențial curativă pentru anumite grupuri selectate de pacienți.^{5,250,403,404,421,436} Managementul optim al acestor pacienți poate duce la rate mai scăzute ale complicațiilor peri-operatorii și la beneficii suplimentare potențiale ale terapiei chirurgicale.

10.1. Managementul pre-operator și peri-operator

10.1.1. Angiografia coronariană

Atunci când intervenția chirurgicală cardiacă devine necesară în EI, se recomandă evaluarea anatomiei coronare (vezi Tabelul de recomandări 16). Clasic, angiografia coronariană preoperatorie este recomandată pentru bărbații cu vârstă peste 40 de ani, femeile post-menopauză și pentru cei cu unul sau mai mulți factori de risc cardiovasculari sau cu istoric de boli coronariene ischemice.¹²⁸ Prezența vegetațiilor pe valva aortică poate împiedica angiografia coronariană invazivă din cauza riscului de embolizare iatrogenă.^{542,543} Cu toate acestea, unele studii au demonstrat siguranța efectuării angiografiei coronariene invazive în prezența vegetațiilor valvei aortice, în special la pacienții fără vegetații foarte mari și mobile.^{193,544} Alternativ, angiografia coronariană CT poate fi utilizată pentru a exclude obstrucții coronariene semnificative. În plus, intervenția chirurgicală poate fi necesară să fie efectuată fără informații detaliate despre anatomia coronariană în anumite condiții clinice, în special în situații de urgență. De remarcat un studiu recent care a pus sub semnul întrebării necesitatea bypass-ului coronarian pentru leziunile non-critice în timpul intervenției chirurgicale pentru EI și a sugerat

că o astfel de intervenție concomitentă poate avea un impact negativ asupra evoluției peri-operatorii.⁵⁴⁵

Recomandări pentru evaluarea preoperatorie a anatomiei coronariene la pacienții care necesită intervenție chirurgicală pentru endocardita infecțioasă		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
La pacienții stabili hemodinamic cu vegetații la nivelul valvei aortice, care necesită chirurgie cardiacă și sunt la risc înalt pentru BCI, este recomandată efectuarea unui CTA coronarian multislice cu rezoluție înaltă.	I	B
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pacienților care necesită chirurgie cardiacă și care sunt la risc înalt pentru BCI, în absența vegetațiilor la nivelul valvei aortice.	I	C
În situații de urgență, intervenția chirurgicală valvulară fără evaluare pre-operatorie a anatomiei coronariene indiferent de riscul de BCI, ar trebui luată în considerare.	Ila	C
Angiografia coronariană invazivă ar putea fi luată în considerare, în pofida prezenței vegetației la nivelul valvei aortice, la pacienți selectați cu BCI cunoscută sau la risc înalt de BCI obstructivă semnificativă.	Ilb	C

CAD, boala coronariană; CTA, angiografie cu computer tomograf.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

10.1.2. Infecțiile extracardice

Focarele extracardice pot fi tratate înainte de intervenția chirurgicală valvulară, în timpul intervenției valvulare sau postoperator, în funcție de gradul de urgență al intervenției cardiace. Indiferent de momentul intervenției, focarele infecțioase trebuie eradicat înainte de finalizarea terapiei cu antibiotice pentru a evita reinfectarea valvei cardiace.

10.1.3. Ecocardiografia intraoperatorie

ETE intraoperatorie oferă o evaluare în timp real a extensiei infecției înainte de repararea/înlocuirea valvulară. Cu ajutorul ETE intraoperatorie se realizează în mod obișnuit evaluarea extensiei infecției, stabilitatea vegetațiilor cunoscute, reevaluarea valvelor cardiace neafectate anterior și funcția biventriculară. ETE intraoperatorie post-reparatorie chirurgicală este obligatorie pentru a determina rezultatul imediat și pentru a stabili un nivel de comparație pentru evaluările ulterioare.⁵⁴⁷

10.2. Alte aspecte intraoperatorii

Sunt necesare aspecte specifice de management peri-operator pentru toți pacienții cu EI care vor fi supuși intervenției chirurgicale valvulare, în special la cei cu antecedente de accident vascular cerebral (vezi Secțiunea 10.3). Terapia preoperatorie cu antibiotice trebuie continuată intraoperator, iar repetare dozelor poate fi necesară în caz de operații prelungite sau sângerări majore. Deși farmacocinetica terapiei cu antibiotice

este modificată în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar (BCP), ajustarea dozelor este rar necesară.⁵⁴⁸ În general, tratamentul antibiotic continuu pentru EI oferă o profilaxie adecvată a infecției la locul intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, atunci când tratamentul antibiotic pentru EI nu acoperă în totalitate tratamentul profilactic chirurgical standard, trebuie adăugată profilaxia convențională. Managementul sângerării intraoperatorii este adesea complicat de coagulopatia marcată la pacienții cu EI, în special la cei la care se efectuează intervenții chirurgicale cu sepsis persistent. Managementul hipotensiunii și vasoplegiei este deosebit de dificil la pacienții cu șoc septic, iar vasoplegia asociată tinde să se agraveze semnificativ în timpul BCP. Norepinefrina este utilizată frecvent ca terapie de primă linie pentru șocul septic, urmată de vasopresină sau terlipresină în cazurile de vasoplegie rezistentă.⁵⁴⁹ Albuștrul de metilen poate fi utilizat ca terapie de rezervă la pacienții care nu răspund la aceste măsuri, însă ratele mortalității sunt ridicate pentru astfel de pacienți.⁵⁵⁰

Studii retrospective sugerează că utilizarea filtrelor de hemoadsorbție în timpul BCP poate reduce efectele negative asociate activării cascadei citokinelor.⁵⁵¹ Cu toate acestea, un studiu recent randomizat controlat (RCT) privind hemoadsorbția în timpul intervenției chirurgicale cardiace la pacienții cu EI nu a reușit să demonstreze niciun efect benefic în ceea ce privește evenimentele adverse sau funcția organelor țintă.⁵⁵²

10.3. Abordare chirurgicală și tehnici

Intervenția chirurgicală pentru EI are ca scop îndepărtarea structurilor infectate, urmată de restabilirea anatomiei și a funcției hemodinamice. În ceea ce privește valva (sau valvele) cardiacă implicată, repararea sau înlocuirea se efectuează în funcție de gradul de degradare, de acuitatea bolii și caracteristicile pacientului.⁵⁵³ Colectarea și etichetarea adecvată a eșantioanelor de țesut pentru analize anatomo-patologice, microbiologice și de biologie moleculară sunt necesare pentru a ghida tratamentul cu antibiotice.

Înlocuirea valvei aortice este necesară de obicei pentru EI aortică. Repararea valvei aortice este foarte rară în situația acută, dar poate fi efectuată pentru regurgitarea aortică izolată după o endocardită vindecată. În cazul EI de valvă mitrală, perforațiile cuspelelor valvulare, dar cu marginea liberă și cordajele tendinoase neafectate pot fi tratate prin reparare cu petec, în mod special în contextul unei EI subacute sau vindecate. Deși repararea valvei mitrale este fezabilă în cazuri de EI mai complexe care implică inelul mitral, marginea liberă a foițelor valvulare și/sau cordajele, dovezi care arată că fezabilitatea și durabilitatea unor astfel de tehnici de reparare sunt limitate.^{554,555} Un registru extins privind repararea versus înlocuirea valvei mitrale în EI

a fost limitat prin lipsa informațiilor despre severitatea EI, profiluri diferite ale grupurilor de pacienți și o incidență semnificativ mai mare a endocarditei stafilococice în grupul cu înlocuirea valvei mitrale.⁵⁵⁶ Prin urmare, nu se poate trage concluzia că repararea valvei mitrale este superioară înlocuirii din cauza probabilității mari de eroare de selecție. Prezervarea valvei în EI acută trebuie încercată numai dacă se anticipează o reparație durabilă și că se poate realiza eradicarea completă a țesutului infectat. Cu toate acestea, repararea valvei poate fi necesară la copii, unde opțiunile de înlocuire ale valvei sunt mai limitate.

Implicarea inelului aortic poate crea defecte minore (abcese foarte limitate sau pseudoanevrisme mici) care pot fi încă abordate prin înlocuire valvulară chirurgicală convențională. Atunci când afecțiunea progresează către un abces extins al rădăcinii aortice sau distrucție perianulară, de obicei este necesară înlocuirea rădăcinii aortice. În centrele cu experiență, utilizarea alogrefelor a fost preferată datorită avantajelor sale de a se adapta suprafețor neregulate, oferind beneficii hemostatice, cu funcție hemodinamică foarte bună și risc tromboembolic scăzut, putând fi utilizate și pentru repararea leziunilor concomitente ale cuspei anterioare a valvei mitrale.^{557,558} Suplimentar, alogrefele și bioprotezele fără stent pot fi benefice pentru rădăcinile aortice de mici dimensiuni și sunt asociate cu rate scăzute de reinfecție. Cu toate acestea, experiența este în general limitată la serii de cazuri monocentrice și nu există dovezi clare privind superioritatea unui tip de valvă protetică față de altul.⁵⁵⁹ La anumiți pacienți atent selecționați, în special copii, operația Ross (autotransplant de valvă pulmonară) poate fi luată în considerare pentru EI a rădăcinii aortice.¹²⁸

Utilizarea petecelor pentru a acoperi cavitățile abceselor și pentru a preveni rezeecțiile și reconstrucțiile extinse este descurajată în EI a rădăcinii aortice, deoarece poate fi asociată cu recurențe, leak-uri periprotetice și formarea de pseudoanevrisme. După excluderea din circulație, cavitățile abceselor și ale pseudoanevrismelor sunt lăsate să se dreneze în cavitatea pericardică.

Atunci când infecția perianulară a rădăcinii aortice se extinde către corpul fibros intervalvular, sunt necesare reconstrucții chirurgicale complexe și reprezintă frecvent singura opțiune pentru supraviețuirea pacientului. Rata de supraviețuire perioperatorie raportată a acestei tehnici chirurgicale este 84%.⁵⁶⁰ Repararea mai extinsă ar putea fi necesară pentru cazuri care implică afectarea țesutului fibros intervalvular, corpului central fibros și a valvei mitrale, cu sau fără fistulizare în cavitățile drepte cardiace. Aceste operații sunt complexe din punct de vedere tehnic și necesită un chirurg cu experiență vastă în EI, aspect care s-ar putea să nu fie disponibil în fiecare departament de chirurgie cardiovasculară.

În mod excepțional, transplantul cardiac a fost utilizat pentru pacienți atent selecționați fără alte soluții chirurgicale.⁵⁶¹

10.3.1. Alegerea protezei valvulare

Multe caracteristici ale pacientului sunt luate în considerare pentru decizia tipului de proteza valvulară de implantat la un pacient cu EI. Studiile publicate în prezent care evaluează variate proteze valvulare în contextul EI prezintă numeroase biasuri.^{90,559,562-566}

În afara caracteristicilor pacientului care se aplică într-un context fără EI,¹²⁸ selectarea tipului de proteză în EI este influențată de prezența recentă a accidentului vascular cerebral, riscului de apariție a unei noi sângereări, complexitatea evoluției postoperatorii anticipate și abilitatea pacientului de a participa în procesul de decizie, în mod special în cazul intervenției chirurgicale de urgență (Tabel 12). În absența contraindicațiilor specifice pentru un tip particular de substitut valvular, preferințele pacientului ar trebui să determine decizia finală.

Tabelul 12 Caracteristici favorizante pentru un substitut valvular non-mecanic în contextul intervenției chirurgicale pentru endocardita infecțioasă acută

Intervenția chirurgicală precoce după un accident vascular cerebral recent
Dovada unei hemoragii intracraniene
Femeile la vârsta fertilă
Pobabilitate crescută de suport circulator mecanic prelungit
Vârsta înaintată sau fragilitate
Compliantă medicală scăzută sau necunoscută
Anticiparea unei evoluții post-operatorii prelungite și complicate
Preferința pacientului

10.4. Timingul intervenției chirurgicale după accidentul vascular ischemic și hemoragic.

Există o tendință generală de a se recomanda intervenția chirurgicală precoce în EI, având în vedere rezultatele operatorii îmbunătățite și beneficiile asupra supraviețuirii observate în urma managementului chirurgical.^{451,567} Cu toate acestea, pentru pacienții care au suferit o leziune neurologică, momentul optim al intervenției chirurgicale rămâne pentru a fi determinat.⁵⁶⁸ Nu există studii randomizate controlate (RCT) care să evalueze specific această problemă clinică relevantă, iar dovezile actuale provin din studii observaționale.^{415,454,473,569,570}

Exacerbarea neurologică poate apărea în timpul intervenției chirurgicale sau precoce postoperator din cauza modificărilor condițiilor fiziologice în timpul și imediat după intervenția cardiacă.⁵⁷¹ Mai multe variabile peri-operatorii trebuie considerate pentru a reduce riscul de deteriorare neurologică și transformarea hemoragică post-accident vascular cerebral (vezi Datele Suplimentare Online, Tabelul S10).

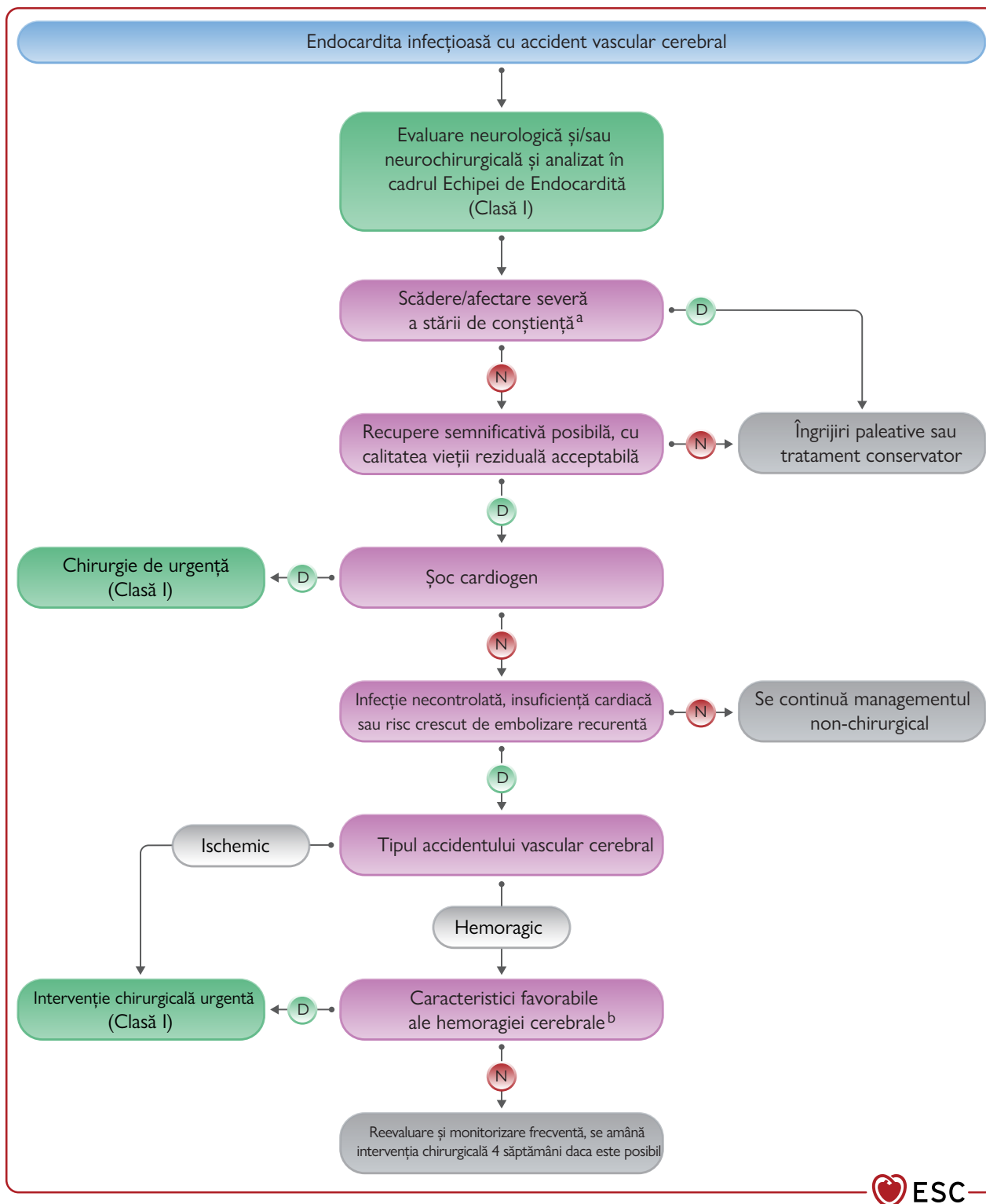


Figura 11 Intervenția chirurgicală pentru endocardita infecțioasă după accident vascular cerebral. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale Score.

Riscul de agravare neurologică în timpul intervenției chirurgicale trebuie pus în balanță cu riscul amânării unei operații cardiace. Atunci când sunt prezente instabilități hemodinamice, intervenția chirurgicală trebuie efectuată fără întârziere (vezi Figura 11 și Tabelul de recomandări 17).^{451,468,473,567,568,570-578} O situație mai frecventă apare atunci când intervenția chirurgicală este luată în considerare pentru prevenirea emboliilor recurente după accident vascular cerebral, din cauza prezenței unor vegetații mari (> 10 mm). La pacienții care au su-

ferit un atac ischemic tranzitor (AIT), riscul intervenției chirurgicale este de obicei scăzut, iar intervenția trebuie efectuată fără întârziere. Pentru pacienții cu accident vascular cerebral ischemic, există date multiple din studii observaționale care susțin intervenția chirurgicală neamânată (urgentă), cu excepția cazului în care starea neurologică este precară (de exemplu, comă sau leziuni extinse care duc la un prognostic funcțional slab).^{573,578} Implicarea unui neurolog expert/specialist neurochirurg va ajuta la discuțiile privind evaluarea riscurilor.

Riscul de transformare hemoragică postoperatorie după accident vascular cerebral preoperator este raportat în intervalul 2–7%.^{453,579} Remarcabil, transformarea hemoragică după chirurgia cardiacă poate apărea și la pacienții cu embolii cerebrale preoperatorii silențioase, cu o frecvență similară ca la pacienții cu deficite neurologice manifeste. Din păcate, aceste evenimente nu pot fi prezise cu acuratețe în prezent înainte de operație. Atunci când apare transformarea hemoragică, aceasta este asociată cu o mortalitate ridicată (40%) și poate necesita tratament neurointervențional sau neurochirurgical de salvare pentru a controla sângerarea sau pentru a permite decompresia cerebrală prin craniectomie.^{577,580}

Multe studii retrospective raportează beneficii ale intervenției chirurgicale precoce (în decurs de 2 săptămâni) după accident vascular cerebral hemoragic, fără a compromite în continuare evoluția neurologică.^{574,581,582} Deciziile trebuie luate individual, pentru fiecare caz în parte, de către Echipa de Endocardită, inclusiv de un neurolog, și trebuie adaptate la mecanismul hemoragiei intracraniene și la severitatea acesteia, inclusiv măsurarea volumului hemoragiei intracraniene și scorul National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (vezi Figura 11).⁴⁹⁵ La pacienții la care intervenția chirurgicală este amânată, trebuie repetată imagistica CT sau RMN la 1-2 săptămâni după hemoragia intracraniană (sau mai devreme în caz de deteriorare clinică) pentru a evalua stabilitatea afectării cerebrale și pentru a reevalua momentul potențial al intervenției chirurgicale. Momentul intervenției chirurgicale după hemoragia intracraniană este o problemă controversată și o zonă în care sunt necesare date suplimentare urgente.

Recomandări cu privire la indicațiile și timingul intervenției chirurgicale cardiace după complicații neurologice în endocardita infecțioasă activă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
După un atac ischemic tranzitor, intervenția chirurgicală cardiacă, dacă este indicată, este recomandată fără întârziere.	I	B
După un accident vascular cerebral, intervenția chirurgicală este recomandată fără nicio amânare în prezența IC, infecției necontrolate, abscesului sau persistenței unui risc embolic înalt, atât timp cât pacientul nu este în comă și prezența hemoragiei cerebrale a fost exclusă prin CT sau RMN cerebral.	I	B
Consecutiv hemoragiei intracraniene, ar trebui luată în considerare amânarea intervenției chirurgicale cardiace >1 lună dacă este posibil, cu reevaluări frecvente imagistice și ale condiției clinice a pacientului.	IIa	C
În cazul pacienților cu hemoragie intracraniană clinic instabilă din cauza IC, infecției necontrolate sau a persistenței unui risc embolic crescut, chirurgia de urgență sau urgentă ar trebui luată în considerare punând în balanță probabilitatea unei evoluții neurologice semnificative.	IIa	C

CT, computer tomograf; IC, insuficiența cardiacă; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică nucleară.

^aClasă de recomandare.

^bNivel de evidență.

10.5. Complicații post-operatorii

Managementul postoperator al pacienților cu EI poate fi dificil din cauza afectării multiple de organ preoperator și a procedurilor chirurgicale adesea complexe. Riscul de mortalitate intraspitalicească asociat cu chirurgia EI rămâne ridicat (10–20%), în special la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, de obicei din cauza comorbidităților și complicațiilor EI. Cercetările ulterioare ar trebui să se concentreze asupra metodelor de reducere a mortalității chirurgicale.

Cele mai frecvente complicații postoperatorii grave sunt coagulopatia care necesită utilizarea extensivă a produselor sanguine și a factorilor de coagulare, reexplorarea toracelui din cauza sângerării/tamponadei, hemodializa, accidentul vascular cerebral sau transformare hemoragică cerebrală a leziunilor cerebrovasculare anterioare, sindromul de debit cardiac scăzut, complicații respiratorii și traheostomie, spitalizarea prelungită și necesitatea unui stimulator cardiac permanent.^{515,585,586} Atunci când survine decesul, cauza acestuia este adesea multifactorială. Examenul post-mortem este util pentru determinarea cauzei decesului, înțelegerea aprofundată a procesului bolii, scopuri didactice în mediile academice și controlul calității.

10.6. Managementul terapiei antitrombotice după intervenția chirurgicală

Managementul terapiei antitrombotice precoce după intervenția chirurgicală pentru EI poate necesita modificări în comparație cu scenariile clinice non-EI (vezi și Secțiunea 12.10).¹²⁸ Acest lucru se datorează în principal riscului crescut cunoscut de hemoragie intracraniană după embolie cerebrală. Utilizarea restrictivă sau adaptată a agenților antiagreganți plachetari și anti-trombotici după intervenția chirurgicală este esențială pentru a evita complicațiile ulterioare,^{203,587} ceea ce este mai fezabil la pacienții care au primit proteze valvulare biologice sau operații de reparare valvulară decât după chirurgia de înlocuire valvulară cu proteză mecanică.

11. Evoluția după externare: evaluare și prognostic pe termen lung

După tratament, pacienții ar trebui să fie urmăriți pentru apariția principalelor complicații, incluzând recurența infecției, insuficiența cardiacă, necesitatea intervenției chirurgicale valvulare sau altor intervenții suplimentare, accidentul vascular cerebral, necesitatea terapiei de substituție renală, complicațiile psihologice și decesul.^{86,588,589}

11.1 Recurențe: recăderi și reinfecții

Riscul de recurență (care include recăderile și reinfecțiile) printre supraviețuitorii de endocardită variază

semnificativ între studii, situându-se între 2% și 9% în analizele mai contemporane. Cu toate acestea, s-a arătat că reinfecțiile prezintă o evoluție mai nefavorabilă în comparație cu recăderile. Figura 12 ilustrează algoritmul pentru diferențierea recăderii de reinfecție.

Conceptual, recăderea se referă la un episod repetat de endocardită cauzat de același microorganism și reprezintă un eșec al tratamentului datorat unei durate insuficiente a tratamentului inițial, unei alegeri sub-optimale a antibioticelor inițiale sau a unui focar persistent de infecție⁵⁹². Pe de altă parte, reinfecția este legată de profilurile clinice și imunologice ale pacienților, descrie o infecție cauzată de un alt microorganism, de obicei mai mult de 6 luni după episodul inițial,^{4,596} și este asociată cu evoluție nefavorabilă⁵⁹². Diferențierea între recădere și reinfecție trebuie interpretată cu prudență, deoarece un interval lung de timp de la infecția inițială sugerează reinfecție chiar și în prezența aceleiași tulpini. Datele contemporane raportează rate scăzute de recădere,⁸⁶ probabil reflectând un management îmbunătățit al acestor pacienți. Recăderea ar trebui tratată cu antibiotice i.v. timp de încă 4-6 săptămâni, în funcție de microorganismul cauzal și de sensibilitatea sa la antibiotice, iar chirurgia cardiacă ar trebui luată în considerare.

De asemenea, este important de luat în considerare că rezistența la antibiotice poate să se dezvolte în timp. Factorii asociați cu o rată crescută de recădere sunt enumerați în Tabelul 13^{588,595,597}.

În cazul endocarditei pe valvă nativă operată, riscul de recurență nu este diferit atunci când se compară înlocuirea valvulară cu valvuloplastia^{84,598}. Mai multe studii au raportat, de asemenea, absența diferenței în ceea ce privește riscul de endocardită recurentă între tipurile de valve implantate⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹. Cu toate acestea, cel mai recent studiu al registrelor daneze raportează un risc crescut de recurență asociat cu protezele biologice față de cele mecanice.

Tratamentul parțial oral vs. i.v. al endocarditei, precum și tratamentul cu antibiotice la domiciliu vs. tratamentul cu antibiotice la spital la pacienții stabili selectați, nu este asociat cu un risc crescut de recurență^{43,396,399,602}. În mod deosebit, vegetația reziduală după tratament nu a prezentat o asociere crescută cu recurența endocarditei,⁶⁰² deși acest rezultat ar trebui interpretat cu prudență. Pacienții cu recădere sau reinfecție a endocarditei ar trebui să fie gestionați conform indicațiilor din Secțiunile 7 și 8 (în caz de endocardită complicată).

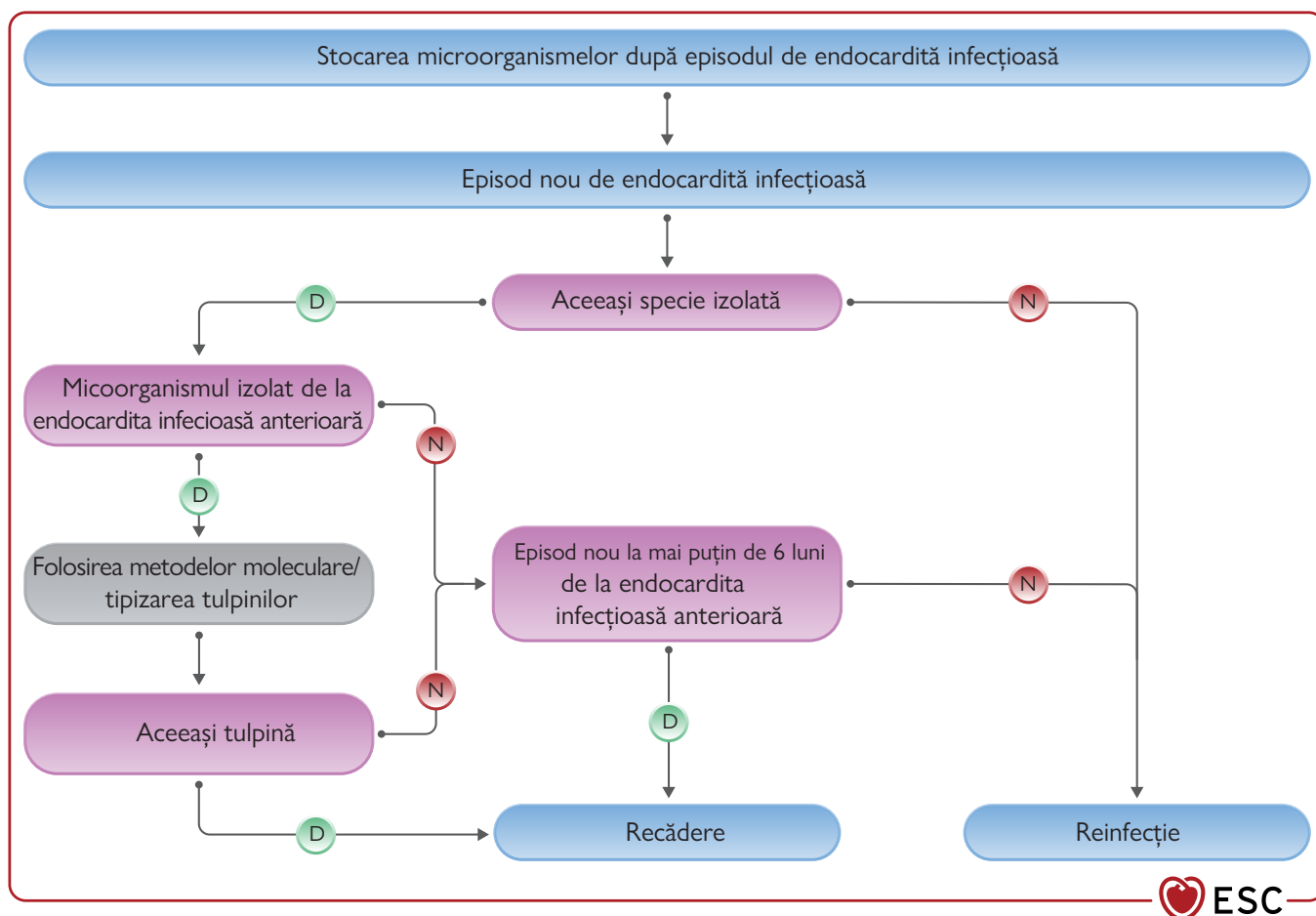


Figura 12 Algoritm de diferențiere între recădere și reinfecție. Reprodus cu permisiunea lui Chu et al.⁵⁹⁶

Tabelul 13 Factori asociați cu o rată crescută de recădere a endocarditei infecțioase

Tratament antibiotic inadecvat (ex. agent, doză, durată)
Microorganisme rezistente (i.e. <i>Brucella</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Bartonella</i> spp., <i>C. Burnetii</i> , fungi)
Endocardită infecțioasă cu <i>S. aureus</i> sau <i>Enterococcus</i> spp.
Infecție polimicrobiană la consumatorii de droguri injectabile
Extensie perianulară
Endocardită pe proteză valvulară
Focare persistente de infecție (abcese)
Rezistență la schemele antibiotice convenționale
Culturi pozitive pe valvă
Persistența febrei la a 7-a zi postoperatorie
Boala cronică de rinichi, în special la pacienții dializați
Comportament cu risc, necomplianța la tratament
Igiena orală deficitară

11.2 Evaluarea la un an

Pacienții externati după primul episod de endocardită ar trebui să rămână sub supraveghere atentă pentru eventualele complicații pe termen lung. Este încurajată o colaborare între cardiologi, specialiști în boli infecțioase, chirurghi cardiaci, medici de familie și stomatologi pentru a îmbunătăți îngrijirea pacientului și măsurile de profilaxie. La pacienții tratați medical, disfuncția valvulară reziduală poate să se agraveze, sau deteriorarea structurală a valvei poate să progreseze, în ciuda rezoluției bacteriologice. Pentru a monitoriza riscul de dezvoltare a insuficienței cardiace, o evaluare clinică inițială și o ecocardiografie transtoracică ar trebui efectuate la terminarea terapiei antimicrobiene și repetate dacă apare o schimbare în statusul clinic.

Reevaluarea clinică ar trebui efectuată de una sau mai multe ori în primul an și apoi anual, în funcție de profilul de risc individual. Necesitatea intervenției chirurgicale valvulare tardive este relativ scăzută, situându-se între 3% și 11%^{27,588,592}. Dozarea markerilor inflamatori (leucocitele, proteina C reactivă, procalcitonina) ar trebui efectuată la scurt timp după terminarea tratamentului antimicrobian și repetată ulterior când este indicat clinic⁵⁹². Datorită riscului crescut de recădere pentru microorganismele rezistente, se recomandă prelevarea de culturi de sânge în prima săptămână după terminarea tratamentului.

Perioada imediat după externare ar putea fi dificilă din cauza recuperării lente fizice și mentale^{603,404}. Preocupările pacienților și ale familiilor lor ar trebui abordate în timpul urmăririi. Sprijinirea familiei poate sprijini indirect pacientul în timpul recuperării și poate reduce povara psihologică. Reabilitarea cardiacă, inclu-

siv antrenamentul fizic și educația pacienților, poate fi benefică și s-a demonstrat că este sigură și fezabilă la pacienții stabili, la cel puțin 2 săptămâni după operația pentru endocardită de partea stângă⁶⁰⁵. Antrenamentul fizic ar trebui să înceapă cât mai curând posibil și poate fi adaptat post-sternotomie cu antrenament izolat al membrilor inferioare. Aderența este îmbunătățită dacă întârzierea la antrenament este minimizată, iar reconstrucția masei musculare și reducerea fragilității ar trebui să fie o prioritate.

Pacienții, și îngrijitorii lor, ar trebui informați cu privire la riscul de recurență a endocarditei și educați cu privire la măsurile preventive și auto-monitorizare. În special, pacienții ar trebui să fie educați că debutul febrei, frisoanelor sau altor semne de infecție impun evaluare imediată, inclusiv prelevarea de culturi de sânge înainte de utilizarea empirică a antibioticelor, și că contactul cu Heart Valve Centre este obligatoriu în caz de suspiciune de recurență a endocarditei. Menținerea unei igiene orale bune, și sfaturi despre igiena pielii, inclusiv sfaturi despre tatuaje și piercing-uri, sunt obligatorii. Deficiențele în supravegherea dentară contribuie la creșterea graduală continuă a incidenței endocarditei, ceea ce subliniază necesitatea repetării principiilor de prevenire a acestuia la fiecare vizită de urmărire. La pacienții care folosesc droguri injectabile, îngrijirea de urmărire ar trebui să includă o strategie pentru tratamentul dependenței, să implice specialiști relevanți în dependență înainte de externare din spital și, eventual, să includă medicamente pentru tulburarea de utilizare a opioidelor.^{606,607}

 Tabel 18 — Recomandări pentru urmărire după externare:

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
În timpul urmăririi este recomandată educarea pacientului cu privire la riscul de recurență și măsurile preventive, cu accent pe igiena cavității orale, în funcție de profilul de risc individual.	I	C
Este recomandat tratamentul dependenței la pacienții cu EI asociată consumului de droguri i.v.	I	C
Reabilitarea cardiacă, inclusiv antrenamentul fizic, ar trebui luată în considerare la pacienții stabili clinic, pe baza unei evaluări individuale.	Ila	C
Suportul psihosocial ar putea fi luat în considerare pentru îngrijirea pacientului, inclusiv screening-ul pentru anxietate și depresie, și adresarea către terapie psihologică.	Ilb	C

EI, endocardită infecțioasă.

11.3 Prognosticul pe termen lung

Rata contemporană de supraviețuire pe termen lung după finalizarea tratamentului pentru endocardită infecțioasă este estimată la aproximativ 85–90% și 70–80% la 1 și respectiv 5 ani^{589,592-594,610,611}. Impactul unui bias de trimitere ar trebui însă luat în considera-

re. Principalii predictorii ai mortalității pe termen lung sunt vârsta, comorbiditățile, consumul de droguri i.v., infecția valvulară dublă, recurențele endocarditei și insuficiența cardiacă, în special atunci când nu se poate efectua chirurgia cardiacă^{588,589,592,593,613}. În comparație cu o populație generală similară ca vârstă și sex, pacienții care au supraviețuit un prim episod de endocardită au o rată de supraviețuire semnificativ mai mică atunci când suferă recăderi sau reinfectii^{589,614}. Această mortalitate excesivă este în special ridicată în primii ani după externare și poate fi explicată prin complicații tardive cum ar fi insuficiența cardiacă, riscul de recidive și vulnerabilitatea mai mare a pacientului. De fapt, majoritatea recidivelor de endocardită și a intervențiilor chirurgicale cardiace tardive au avut loc în acest interval de timp.^{589,592,611}

12. Managementul situațiilor particulare

12.1. Endocardita pe proteză valvulară

Endocardita pe valvă protetică este cea mai severă formă de endocardită și apare la 1–6% din pacienții cu proteze valvulare, cu o incidență de 0,3–1,2% pe an de pacient^{5,420,616,617}. Endocardita pe valvă protetică reprezintă 20–30% din toate cazurile de EI⁶¹⁸ și poate fi mai frecventă după operația de protezare cu valvă biologică decât după protezare cu valvă mecanică^{619,620}. Endocardita pe valvă protetică a fost observată în 21% din cazuri într-un sondaj francez, în 26% din cazuri în EuroHeart Survey⁴¹⁹ și în 20% din cazuri în ICE-PCS⁶²¹. Studiile observaționale au demonstrat rate stabile de endocardită, dar o creștere remarcabilă a endocarditei pe valvă protetică între anii 1998 și 2013⁸⁰. Recent, s-a observat o creștere suplimentară a cazurilor de endocardită pe valvă protetică (31%) în registrele EURO-ENDO. Endocardita pe valvă protetică este încă asociată cu dificultăți în diagnostic, determinarea strategiei terapeutice optime și prognosticul nefavorabil.

12.1.1. Definiție și fiziopatologie

Se face în mod obișnuit o distincție între endocardita pe valvă protetică precoce și endocardita pe valvă protetică tardivă pe baza timpului scurs de la operația valvulară, din cauza diferențelor semnificative în profilele microbiologice dintre aceste două grupuri.⁶²² Cu toate acestea, timpul de debut al endocarditei este mai puțin important din punct de vedere prognostic decât conexiunea cu perioada perioperatorie sau cu patogenii specifici. Endocardita pe valvă protetică cu debut în perioada perioperatorie implică în principal *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* sau microorganisme nosocomiale, cum ar fi patogenii Gram-negativi

sau fungi. Endocardita pe valvă protetică tardivă imită mai des modelul de endocardită pe valvă nativă, care este în cea mai mare parte reprezentată de infecțiile streptococice și stafilococice.⁶²³ *S. aureus* este observat mai frecvent la pacienții cu valve mecanice, în timp ce streptococii alfa-hemolitici, enterococii și stafilococii coagulazo-negativi sunt mai comuni la pacienții cu valve biologice.⁶²⁴ Endocardita pe valvă protetică cauzată de *Mycobacterium chimaera* este o formă neobișnuită de infecție nosocomială care poate rezulta din sistemele contaminate de încălzire și de răcire a sângelui în timpul circulației extracorporeale. Astfel de infecții apar la multe luni după operația inițială și pot fi dificil de identificat, fiind asociate cu o mortalitate ridicată. Patogeneza endocarditei pe valvă protetică diferă în funcție atât de tipul de contaminare, cât și de tipul de valvă protetică.

12.1.2. Diagnostic

Diagnosticul este mai dificil în endocardita pe valvă protetică decât în endocardita pe valvă nativă. Prezentarea clinică este frecvent atipică, în special în perioada postoperatorie imediată, în care febra și sindroamele inflamatorii sunt comune în absența alterărilor macroscopice ale protezei la imagistica cardiacă. Cu toate acestea, febra persistentă ar trebui să declanșeze suspiciunea de endocardită pe valvă protetică. Așa cum se întâmplă în endocardita pe valvă nativă, diagnosticul de EI pe proteză se bazează în principal pe rezultatele ecocardiografiei și ale culturilor de sânge. Cu toate acestea, ambele sunt asociate cu o sensibilitate de doar 60% pentru diagnosticul definitiv al endocarditei.²¹² Cu toate că ecografia transesofagiană este obligatorie în cazul EI pe proteză suspectate (Figura 6), valoarea sa diagnostică este mai mică decât în EI pe valvă nativă. Identificarea unei noi fisuri periprotezice este un criteriu major pentru EI și impune utilizarea unei metode suplimentare de imagistică pentru confirmarea diagnosticului (vezi secțiunea 5)^{533,626}. Recent, tehnici nucleare, în special [18F]FDG-PET/CT, au demonstrat îmbunătățirea acurateții diagnostice a criteriilor Duke și creșterea sensibilității^{34,209}. Combinarea diferitelor tehnici de imagistică, cum ar fi CT cardiac, imagistica nucleară și ecografia transesofagiană, îmbunătățește acuratețea diagnostică și furnizează informații relevante în ceea ce privește prognosticul^{33,627}. În cazuri selectate de EI pe proteză suspectate și rezultate nedidactice pentru examenele enumerate mai sus, ecocardiografia intracardiacă poate fi luată în considerare.

12.1.3. Tratament și prognostic

S-a raportat o rată ridicată de mortalitate în spital de 20–40% în EI pe proteză^{628,629}. Comparativ cu EI pe valvă nativă, EI pe proteză este asociată cu o creștere a mortalității și morbidității în spital, precum și cu

o supraviețuire redusă pe termen lung^{88,630}. Mai mulți factori au fost asociați cu un prognostic nefavorabil în EI pe proteză, inclusiv vârsta înaintată, diabetul zaharat, infecțiile nosocomiale și EI pe proteză precoce³¹². Printre diferitele microorganisme, infecția stafilococică sau fungică pare să fie mai agresivă, în timp ce infecțiile enterococice sunt asociate cu o mortalitate similară, dar cu rate mai mari de recurență⁶²⁸. Instabilitatea hemodinamică, implicarea valvulară multiplă, precum și implicarea continuității mitro-aortice au fost asociate cu evoluție nefavorabilă. Este de remarcat un important factor de risc pentru recurența EI și mortalitate este evitarea chirurgiei în ciuda unei indicații evidente.⁵

Opțiunea terapeutică cea mai bună în EI pe proteză este încă dezbătută. Deși chirurgia este în general considerată cea mai bună opțiune atunci când aceasta cauzează disfuncție protetică severă sau insuficiență cardiacă, în registrul EURO-ENDO a fost efectuată doar la 73% dintre pacienții cu EI pe proteză, în ciuda unei indicații clare pentru tratament chirurgical⁵. Într-un studiu pe o singură serie de 523 de pacienți cu EI pe proteză, chirurgia precoce a fost un predictor independent major al supraviețuirii pe termen scurt și la 1 an⁶³¹. În schimb, după ajustarea pentru diferențele în caracteristicile clinice și biasul de supraviețuire, într-o cohortă internațională, înlocuirea precoce a valvei nu a fost asociată cu o mortalitate mai scăzută comparativ cu terapia medicală⁴²¹. În această serie, totuși, chirurgia a fost benefică în subgrupul de pacienți cu cele mai puternice indicații pentru chirurgie, incluzând regurgitarea valvulară, vegetația și dehiscenta sau formarea de abces/ fistulă paravalvulară⁴²¹. Prin urmare, se recomandă o strategie chirurgicală pentru EI pe proteză în subgrupurile cu risc ridicat identificate prin evaluarea prognostică, adică EI pe proteză complicată cu insuficiență cardiacă, disfuncție protetică severă, abces sau febră persistentă. În schimb, pacienții cu EI pe proteză tardivă ne-stafilococică ne-complicată pot fi gestionati conservator⁶³²⁻⁶³⁴. Totuși, pacienții tratați inițial medical necesită urmărire strictă din cauza riscului de evenimente tardive și al riscului crescut de recurență sau disfuncție valvulară.

Chirurgia pentru EI pe proteză urmează principiile generale descrise pentru EI pe valvă nativă. Cu toate acestea, reoperația și incidența mai mare a distrugerii țesutului periprotetic cresc complexitatea procedurii. Se recomandă debridarea meticuloasă și radicală a materialului infectat, inclusiv a protezei originale, și a suturii. Tipul de valvă de substituție utilizat pentru EI pe proteză urmează aceleași recomandări ca pentru EI pe valvă nativă. (vezi secțiunea 10.3.1)

EI pe proteză precoce, care apare după chirurgia de înlocuire a valvei, este o entitate separată asociată cu o rată mare de mortalitate, în cazul căreia tratamentul

conservator cu antibiotice este puțin probabil să ducă la vindecare și ar trebui efectuată o reoperație^{621,635}. Stafilococii, Cutibacteriile sau speciile similare sunt organisme cauzale obișnuite.^{622,636}

Tabel 19 — Recomandarile pentru endocardită pe proteză valvulară

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Chirurgia este recomandată pentru endocardita infecțioasă precoce pe proteză valvulară (în decurs de 6 luni de la intervenția chirurgicală valvulară) cu înlocuirea valvei și debridarea completă.	I	C

12.2. Endocardita infecțioasă la vârstnici

Caracteristicile pacienților cu EI s-au schimbat în ultimii ani, cu o prevalență tot mai mare și caracteristici specifice ale EI în populația vârstnică^{25,145,637,638}. În această populație, enterococii și *S. aureus* sunt raportați ca fiind cei mai frecvenți agenți etiologici. În plus, se observă o prezență mai mare a dispozitivelor sau protezelor cardiace (stimulatoare/defibrilatoare/ terapii de resincronizare, proteze valvulare, inclusiv TAVI) și o incidență crescută a episoadelor de EI cu germeni nosocomiali. În cele din urmă, s-a observat un risc mai mic de episoade embolice în acest subgrup^{462,639-641}. Mai multe studii au demonstrat chirurgia cardiacă ca fiind un factor important în evoluția favorabilă a pacienților cu EI. Cu toate acestea, vârsta înaintată, comorbidițiile și intervențiile chirurgicale anterioare determină ezitarea din partea medicilor, chirurgilor și a pacienților înșiși. Mai mult, aceste caracteristici influențează și evoluția acestui cohort^{400,433}. Ca rezultat, efectuarea mai puțin frecventă a chirurgiei curative și creșterea mortalității sunt caracteristici tipice ale episoadelor de EI la vârstnici în comparație cu populația mai tânără⁶⁴⁰. Într-o analiză recent publicată a pacienților cu EI din Suedia, între anii 2006 și 2017, autorii au constatat că operația a fost subutilizată la vârstnici și că mortalitatea la un an a fost semnificativ mai mare la pacienții vârstnici care nu au beneficiat de intervenții chirurgicale⁶⁴¹. Într-o sub-analiză a registrului ESC EORP EURO-ENDO, indicația pentru chirurgie a fost mai puțin recunoscută (51% vs. 57%) și chirurgia a fost mult mai rar efectuată atunci când a fost indicată (35% vs. 68%) la pacienții >80 vs. <80 de ani. Cu toate acestea, mortalitatea pacienților tratați chirurgical a fost similară la pacienții <80 și >80 de ani (19,7% vs. 20,0%)^{640,643}. Vârsta nu a fost demonstrată a fi un predictor independent al mortalității în acest studiu prospectiv mare. Aceste constatări sugerează că efectuarea chirurgiei la pacienții vârstnici bine selectați este subutilizată și ar putea crește șansele lor de supraviețuire.

În cazul pacienților vârstnici cu EI, starea funcțională și statusul nutrițional sunt predictorii importanți ai evoluției pe termen lung⁴⁰⁰. Atunci când se ia în considerare chirurgia cardiacă la pacienții vârstnici, starea funcțională și statusul nutrițional, precum și riscurile asociate, ar trebui să fie investigate printr-o evaluare cuprinzătoare de către geriatri. În plus, externarea cât mai devreme posibil acasă pentru a facilita recuperarea funcțională a pacientului ar trebui luată în considerare în acest subgrup de pacienți. Transcatheter prosthetic valve endocarditis

12.3. Endocardita pe valvă transcater

12.3.1. Endocardita post implantare transcater de valvă aorta

Incidența EI post-TAVI variază între 0,3 și 1,9 la 100 de pacienți-an^{94,623,644–648}, ceea ce este similar cu cel raportat după înlocuirea chirurgicală a valvei aortice în studiile observaționale și clinice randomizate^{94, 623, 646, 647}. Cu toate acestea, un studiu recent a raportat o incidență mai mică a EI pe proteză după TAVI în comparație cu protezele chirurgicale⁶⁴⁹. Riscul de EI este mai mare în primul an după procedură, și în special în primele 3 luni^{644,645,648,650–652}. O scădere modestă a incidenței EI post-TAVI a fost observată în ultimii ani, în special în perioada imediat următoare procedurii, probabil legată de multiple îmbunătățiri tehnice, și de recuderea complicațiilor periprocedurale^{650, 652}. O rată similară de EI a fost raportată indiferent de tipul valvei transcater⁶⁵³, iar factorii predispozanți identificați au fost, vârsta mai tânără, sexul masculin, disfuncția renală și regurgitarea aortică reziduală semnificativă.^{644–646, 648, 651, 652}

12.3.1.1. Diagnostic

Diagnosticul de EI post-TAVI este dificil. Structura ce înconjoară foițele valvei cu o cantitate mai mare de metal în comparație cu valvele implantate chirurgicale, și caracteristicile pacienților TAVI (frecvent vârstnici cu multiple comorbidități) pot crește dificultatea demersului diagnostic în această populație. Prezentarea clinică este adesea atipică, pacienții fiind afebrili în 13–20% din cazuri^{623,645,650}. Enterococii și *S. aureus* sunt cele două microorganisme cel mai frecvent implicați în EI post-TAVI, urmași de streptococi și stafilococi coagulazo-negativi^{644–646, 650}.

Unele aspecte importante ar trebui luate în considerare în ceea ce privește ecocardiografia transesofagiană la pacienții cu suspiciune de EI post-TAVI: (i) nu se detectează vegetații în 38–60% din cazuri^{623,645,650,651}, (ii) vegetațiile sunt situate în structura de metal al valvei transcater și nu pe foițele valvei în 12% din cazuri, iar această rată crește până la 19% în prezența valvelor autoexpandabile cu o structură de metal mai lungă ce ocupă aorta ascendentă⁶⁵³; (iii) vegetațiile sunt situate

în afara valvei transcater în aproximativ o treime din cazuri, în principal la nivelul valvei mitrale^{645,650,651}. Imagistica nucleară sau CT au fost utile pentru diagnosticul EI post-TAVI^{654,655}. Adăugarea [18F]FDG-PET/CT și/sau AngioCT la evaluarea diagnostică a EI în TAVI a schimbat diagnosticul clinic final în 33% din pacienți⁶⁵⁵. Ecocardiografia intracardiacă poate fi, de asemenea, utilă pentru detectarea vegetațiilor la pacienții cu suspiciune de EI post TAVI, fără elemente la ecocardiografia transesofagiană¹⁶⁵.

12.3.1.2. Tratament și prognostic

Prognosticul și tratamentul EI post-TAVI sunt influențate de faptul că pacienții sunt mai în vârstă și au mai multe comorbidități decât pacienții cu EI pe proteză operați. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu EI post-TAVI prezintă cel puțin o complicație, insuficiența renală acută și insuficiența cardiacă fiind cele mai frecvente evenimente^{645,646,656}. Mortalitatea intraspital și la 30 de zile sunt foarte ridicate, variind între 16% și 36%.^{623,644–647,657} și crește până la 41–59% la 1 an^{644,645,652,657}. Profilul de risc mai mare al pacientului, infecția cu *S. aureus* și apariția complicațiilor EI sunt principalii factori ce duc la creșterea mortalității^{645,652, 657}.

Terapia antimicrobiană pentru EI post-TAVI este similară cu cea a EI pe proteză (vezi secțiunea 7). Chirurgia cardiacă este considerată cea mai bună opțiune în prezența complicațiilor EI, în special regurgitățile protetice severe sau insuficiența cardiacă, dar este efectuată rar. Chirurgia este efectuată în aproximativ 20% din cazuri (între 3,8% și 31,3%)^{645,652,656}, o rată mult mai mică comparativ cu EI pe valvă nativă sau pe proteză tratat chirurgical. Caracteristicile populației TAVI, adesea în vârstă înaintată și cu risc chirurgical ridicat sau prohibitiv, împreună cu dificultățile asociate cu îndepărtarea unor sisteme de valve transcater (în special cele cu o cantitate mare de metal precum valvele autoexpandabile, adesea aderente la aorta ascendentă după câteva luni de la procedura TAVI), pot juca un rol în rata scăzută a intervențiilor chirurgicale.

Până în prezent, toate studiile, cu excepția uneia, nu au reușit să demonstreze beneficiul potențial al chirurgiei la pacienții cu EI post-TAVI^{442,645,652,656,658} dar dimensiunea relativ mică a eșantionului de studiu și confuziile potențiale la compararea cu pacienții care nu sunt operați, previne definirea unor concluzii. Singurul studiu care a arătat un efect benefic al intervenției chirurgicale s-a concentrat pe acei pacienți care au avut o extensie locală a infecției (abces sau fistulă).⁴⁴²

Decizia de a opera pacienții cu EI post-TAVI ar trebui individualizată, punând în balanță riscurile chirurgicale și prognosticul tratamentului antimicrobian. În cazurile cu extensie locală a infecției, chirurgia poate fi recomandată în absența unui risc chirurgical prohibitiv. În cazurile cu EI vindecată și disfuncție a protezei

valvulare, terapia transcateret repetată (procedura valve-in-valve) poate fi efectuată la pacienții selectați⁶⁵⁹. Astfel de intervenții ar trebui efectuate cel puțin la 1–3 luni după episodul de endocardită vindecat și după o ecocardiografie transesofagiană negativă.

12.3.2. Endocardita post implantare transcateret de valvă pulmonară

Incidența EI post-implantare transcateret a valvei pulmonare (TPVI) variază între 1,6% și 4,0% la 100 de pacienți-an^{93, 660–667}, ceea ce pare să fie mai mare decât cea raportată în urma intervențiilor chirurgicale pulmonare (studii observaționale, fără date randomizate)^{662,663,667,668}. În timp ce unele studii sugerează un risc mai mare asociat cu utilizarea valvei de venă jugulară bovină^{662,667,669}, un studiu multicentric mare, ce a inclus diferite sisteme de valve transcateret, nu a observat diferențe între tipurile de valve⁶⁶⁵. Factorii asociați cu un risc crescut de EI după TPVI au fost vârsta mai tânără, episod anterior de EI și un gradient rezidual transvalvular mai mare^{93,663,665}.

12.3.2.3. Diagnostic

Diagnosticul de EI post-TPVI poate fi dificil, iar utilizarea ecocardiografiei intracardiace și a [18F]FDG-PET/CT s-a dovedit a fi utilă în cazuri cu suspiciune clinică și ecografie transtoracică sau transesofagiană negativă^{34,93,210,660,665,670}. *S. aureus* și speciile orale de streptococi sunt cele mai comune microorganisme care cauzează EI post-TPVI^{660, 664–666}.

12.3.2.4. Tratament și prognostic

Apariția unei noi stenoze moderate sau severe a protezei apare mult mai frecvent (între o treime și jumătate din pacienți) în EI post-TPVI decât în EI pe proteză aortică, iar rata terapiei chirurgicale de înlocuire a valvei variază între 26% și 56%^{93,660,661,664,665}. Posibilitatea unei terapii transcateret (valve-in-valve) pentru tratarea regurgitărilor protetice severe în cazuri cu endocardită vindecată sau ca tratament urgent (dilatare cu balon) în cazurile de stenoză severă a valvei a fost de asemenea raportată^{660,665}. O intervenție valve-in-valve ar trebui să fie amânată cel puțin 1–3 luni după tratamentul antibiotic al episodului de endocardită. Rata de mortalitate legată de episodul de EI variază între 0% și 11%^{93,660,661,664,665}. Această rată este mult mai mică în comparație cu pacienții TAVI, probabil datorată caracteristicilor mai tinere și cu mai puține comorbidități ale populației TPVI.

12.4. Endocardita infecțioasă pe dispozitivele cardiace implantabile

Infecția dispozitivului este una dintre cele mai grave complicații ale terapiei cu dispozitive electronice implantabile cardiace și este asociată cu o mortalitate și morbiditate semnificativă.⁶⁷¹

12.4.1. Definiții ale infecțiilor dispozitivelor cardiace

Un consens EHRA a fost publicat conținând criteriile pentru definirea infecțiilor dispozitivelor cardiace implantabile. Infecțiile localizate pot fi fie infecții incizionale superficiale (infecții acute fără implicarea buzunarului sau hardware-ului), fie infecții izolate de buzunar (limitate la hardware-ul din buzunar), și pot fi fie acute, fie cronice. Infecțiile sistemice ale dispozitivelor cardiace implantabile pot apărea cu sau fără infecție de buzunar, și cu sau fără vegetații vizibile pe valvele tricuspide sau pulmonare sau pe firele de stimulare. Endocardita infecțioasă asociată dispozitivelor cardiace implantabile este definită ca fiind prezentă în caz de infecție a dispozitivului cardiac implantabil cu semne clinice de infecție de buzunar și/sau elemente imagistice (vegetații pe sonde, PET pozitiv pe generator/sonde etc.) care îndeplinesc criteriile pentru endocardită valvulară (vezi Secțiunea 5).

12.4.2. Microbiologia și fiziopatologia

Infecția asociată dispozitivelor implantabile cardiace apare prin două mecanisme. Infecția locală rezultă de obicei din flora bacteriană de pe pielea pacientului care este introdusă în buzunar în momentul inciziei, în ciuda pregătirii chirurgicale⁶⁷². Însămânțarea prin bacteriemie de la un alt focar este mai puțin frecventă^{673–676}.

Stafilococii coagulazo-negativi sunt cauza cea mai frecventă de infecție cronică de buzunar, iar agenții identificați cel mai frecvent în infecția dispozitivelor în urma unui episod de bacteriemie sunt *S. aureus* și stafilococii coagulazo-negativi^{677,678}. Alți agenți sunt *Enterococcus* spp., streptococii β-hemolitici, streptococii orali din grup, *Cutibacterium acnes* și *Corynebacterium* spp.^{674,678,679}. Mai rar, infecția este cauzată de bacterii Gram-negativă (în principal *P. aeruginosa* sau *Serratia marcescens*)⁶⁸⁰ sau agenți polimicrobieni, în timp ce infecțiile fungice sistemice (*Candida* spp. și *Aspergillus* spp.)⁶⁸¹ sunt excepționale.

12.4.3. Factori de risc

Factorii de risc pot fi împărțiți în factori legați de pacient, de procedură și de dispozitiv¹¹⁸. Studiul PADIT (Previous procedure on same pocket; Age; Depressed renal function; Immunocompromised; Type of procedure) a randomizat 19.603 de pacienți care urmau implantarea unui dispozitiv la tratamentul convențional (infuzie cu cefazolin preprocedural) față de diferite regimuri de tratament⁶⁸². Endpoint-ul primar a fost spitalizarea pentru infecția dispozitivului în decursul unui an, care nu a fost semnificativ diferit între grupuri. Un scor de risc pentru infecție a fost derivat din studiu și a fost validat extern⁶⁸⁴. Un calculator pe bază de web este disponibil (<https://padit-calculator.ca>).⁶⁸³

12.4.4. Profilaxie

Profilaxia antibiotică pentru prevenirea endocarditei pe dispozitive implantabile înaintea instrumentărilor,

precum cele dentare, respiratorii, gastrointestinale sau genitourinare, nu este justificată deoarece riscul este foarte scăzut¹¹⁸. Prevenirea infecției la implantare se bazează pe planificare atentă, profilaxia antibiotică pre-operatorie, corectarea factorilor de risc modificabili, un mediu și o tehnică chirurgicală aseptice, măsuri auxiliare în caz de risc crescut (de exemplu, utilizarea unui înveliș antibacterian) și îngrijire post-operatorie corespunzătoare.

Corectarea factorilor de risc modificabili include măsuri generale precum amânarea procedurii în caz de febră sau semne de infecție și evitarea stimulării temporare. Administrarea de rutină a antibioticelor sistemice profilactice în decurs de 1 oră de la incizie este standardul de îngrijire¹¹⁸. Studiile clinice randomizate au utilizat flucloxacilină (1–2 g i.v.) și cefalosporine de prima generație, cum ar fi cefazolina (1–2 g i.v.)¹¹⁷. Vancomicina (1–2 g în 60–90 de minute) poate fi utilizată în caz de alergie la cefalosporine, eventual alternative precum teicoplanina și clindamicina¹¹⁷. Acoperirea *S. aureus* meticilino-rezistent ar trebui să fie ghidată de prevalența în instituția care efectuează implantarea.

Hematomul contribuie semnificativ la riscul de infecție, și ar trebui luate toate măsurile posibile pentru a evita această complicație. Un alt factor de risc major este redeschiderea buzunarului (de exemplu, pentru re poziționarea electrodului). Aspectele tehnice au fost acoperite recent în detaliu într-un document EHRA privind implantarea dispozitivelor cardiace⁶⁸⁷. În general, nu este recomandată spălarea buzunarului cu antibiotice, nici administrarea tratamentului antibiotic post-operator, așa cum a arătat trialul PADIT⁶⁸². Un înveliș de plasă antibiotică, care eliberează local minociclina și rifampicina timp de cel puțin 7 zile și ulterior complet absorbit în aproximativ 9 săptămâni, ar putea fi totuși util pentru a reduce riscul de infecție la pacienți selectați. Trialul randomizat pentru prevenirea infecției cu înveliș antibiotic (WRAP-IT) a arătat că învelișul de plasă reduce semnificativ incidența infecțiilor dispozitivelor la pacienții cu risc crescut (cei care suferă o revizuire a buzunarului, înlocuirea generatorului, actualizarea sistemului sau implantarea unui dispozitiv de terapie cu resincronizare cardiacă, defibrilator implantabil)⁶⁸⁸. Într-un studiu observațional, NNT a fost mare, de 200, dar este de aproximativ 50 la pacienții la care se efectuează înlocuirea/actualizarea/revizuirea terapiei de resincronizare cardiacă⁶⁸⁹.

12.4.5. Diagnostic

Prezentarea clinică a EI pe dispozitive implantabile cardiace este similară cu cea a EI valvulare, pacienții prezentând frecvent febră, frisoane și evenimente embolice. Semnele de infecție a buzunarului (edem, sensibilitate, eritem, secreție purulentă etc.) pot fi prezente sau nu.

Probabilitatea ca o hemocultura pozitivă la un pacient cu dispozitiv cardiac să reprezinte o infecție a dispozitivului subiacent depinde de tipul organismului și durata bacteriemiei. Suspiciunea de EI pe dispozitive cardiace ar trebui să fie deosebit de mare în cazul bacteriemiei cu *S. aureus*⁶⁷⁵. Infecția este mai puțin probabilă în cazul bacteriemiei cu bacterii Gram-negative, iar în aceste situații, buzunarul prezintă de obicei semne de infecție^{680,690,691}.

Ecocardiografia transtoracică și transesofagiană sunt recomandate în cazul unei suspiciuni de EI pe dispozitiv cardiac^{692,694}. Ecocardiografia intracardiacă poate fi, de asemenea, folosită pentru vizualizarea vegetațiilor⁶⁹⁵ și poate fi utilă la pacienții la care ecografia transesofagiană nu este posibilă. Cu toate acestea, absența vegetațiilor nu exclude EI, deoarece acestea pot fi prezente pe segmente extracardiace ale sondelor care nu pot fi vizualizate. Se recomandă repetarea ecografiei transtoracice și/sau transesofagiene în termen de 5–7 zile în cazul unui examen inițial negativ atunci când suspiciunea clinică de EI pe dispozitiv rămâne ridicată. Este important de menționat că masele fibrinoase pe sonde pot fi observate la pacienți asimptomatici cu dispozitive cardiace și nu prezic EI pe dispozitiv pe termen lung⁶⁹⁶.

Diagnosticul endocarditei pe dispozitive cardiace prin [18]FDG-PET/CT are o sensibilitate și specificitate bune¹²⁹ și este deosebit de util în cazul unei posibile EI pe dispozitiv fără semne de infecție a buzunarului²³⁸. Cu toate acestea, rezultatele trebuie interpretate cu precauție dacă dispozitivul este implantat recent (<6 săptămâni)¹³⁰.

SPECT/CT cu leucocite marcate a fost de asemenea utilizat pentru diagnosticul infecțiilor dispozitivelor, dar are o disponibilitate limitată^{216,697}. Un examen radiografic sau CT toracic ar trebui efectuat la toți pacienții pentru a evalua prezența complicațiilor pulmonare.

12.4.6. Terapia antimicrobiană

Tratamentul infecției DCEI implică îndepărtarea precoce și completă a tuturor componentelor sistemului^{[698^],[699^]}, combinată cu terapie antibiotică empirică inițială îndreptată împotriva MRSA și bacteriilor Gram-negative, în timp ce se așteaptă identificarea patogenului^{[130^],[700^],[701^]}. Tratamentul antibiotic urmează recomandările indicate în Secțiunea 7. În cazuri excepționale în care îndepărtarea completă a dispozitivului nu este posibilă, antibioterapia i.v. timp de 4–6 săptămâni poate fi administrată, urmată de monitorizare atentă după întreruperea terapiei cu antibiotice sau, alternativ, terapie orală individualizată pe termen lung.

12.4.7. Extracția dispozitivelor

Când este necesară extragerea dispozitivului și a sondelor, astfel de proceduri ar trebui să fie efectuate în centre cu expertiză corespunzătoare. Se recomandă

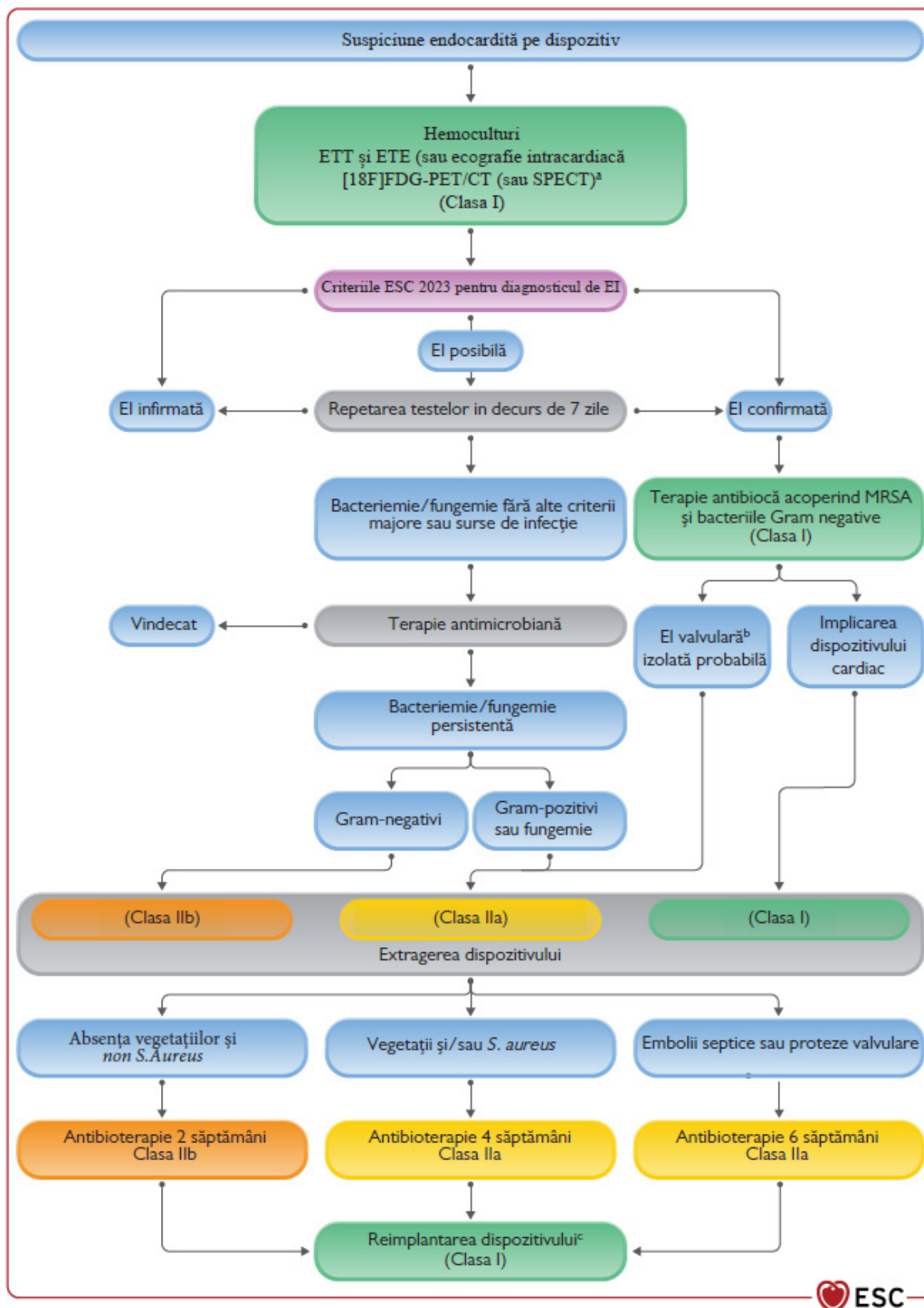


Figura 13 Managementul endocarditei infecțioase asociate dispozitivelor electronice implantabile cardiace. [18F]FDG-PET/CT -tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodezoxiglucoză-18/computertomografie; ESC- Societatea Europeană de Cardiologie; EI- endocardită infecțioasă; MRSA, Staphylococcus aureus metilino-rezistent; ETE- ecocardiografie transesofagiană; ETT- ecocardiografie transtoracică; SPECT/CT, tomografie cu emisie de fotoni unică/ computertomografie. ^aDacă nu există semne de infecție a buzunarului și ETE negativ. ^bLuând în considerare patogenul identificat, riscul procedural și necesitatea intervenției chirurgicale la nivelul valvei. ^cÎntr-un loc diferit și amânat cât mai mult posibil (până când semnele și simptomele de infecție au dispărut și culturile de sânge sunt negative pentru >72 de ore în absența vegetațiilor și/sau „fantomelor”, sau în caz contrar după >2 săptămâni de culturi de sânge negative).

îndepărtarea completă a dispozitivelor pentru toți pacienții cu infecție confirmată a sondelor, deoarece tratamentul conservator este asociat cu o creștere a mortalității^{678,699}. La pacienții cu proteze valvulare pe partea stângă și infecție pe dispozitive, îndepărtarea completă a dispozitivelor combinată cu terapie antibiotică prelungită (4–6 săptămâni) poate preveni infecția valvei pe partea stângă^{130,702}. Extracția completă a dispozitivelor ar trebui luată în considerare și în caz de endocardită valvulară fără implicarea clară a sondelor, luând în considerare patogenii identificați (infecțiile cu *Staphylococcus* spp. pot fi mai predispuse la înșămănțarea dispozitivelor)^{673,675,676}, riscul procedural și indicația pentru chirurgie.

Extragerea completă a dispozitivului ar trebui luată în considerare chiar și în absența vegetațiilor în caz de bacteriemie sau fungemie persistentă sau recurentă după un curs de terapie antibiotică adecvată, dacă nu există altă sursă identificată (vezi Figura 13)⁶⁸¹. În toate cazurile de extracție a sondelor, riscul procedural ar trebui evaluat cu atenție luând în considerare timpul de la implantarea sondei, dependența de stimulatorul cardiac, fragilitatea pacientului și alte comorbidități⁷⁰³.

Extragerea sondelor ar trebui efectuată fără întârziere (adică în primele zile de spitalizare), deoarece s-a demonstrat că acest lucru este asociat cu evoluție favorabilă^{698,699,704}. Extracția percutanată este preferată în locul celei chirurgicale, dar necesită instrumente speciale și ar trebui efectuată în centre cu expertiză în această tehnică și cu backup chirurgical onsite, din cauza riscului de tamponadă amenințătoare de viață și lacerare venoasă.

Vegetațiile mari pot fi aspirate percutanat înainte de extragerea sondelor pentru a reduce riscul de embolizare⁷⁰⁵. Extracția chirurgicală a sondelor ar trebui luată în considerare în caz de vegetații mari (de exemplu, >20 mm) și dacă aspirația nu este disponibilă sau nu reușește. Îndepărtarea chirurgicală este, de asemenea, tehnica preferată în cazul în care este indicată operația de protezare chirurgicală. Materialul extras, în special vârful sondei, ar trebui predat pentru efectuarea de culturi⁷⁰⁶. Liza celulară folosind ultrasunete a favorizat demersul diagnostic.^{707,708}

12.4.8. Reimplantarea dispozitivului

Indicația pentru reimplantare ar trebui întotdeauna evaluată cu atenție și niciun dispozitiv îndepărtat nu ar trebui reimplantat. Calitatea dovezilor referitoare la momentul reimplantării este scăzută⁷⁰⁹. Reimplantarea trebuie efectuată la distanță și amânată până când semnele și simptomele de infecție locală și sistemică au dispărut și hemoculturile sunt negative timp de cel puțin 72 de ore după extracție în absența vegetațiilor sau a „fantomelor” (resturi după extragerea sondelor, care au fost asociate cu riscul de deces și reinfecția)⁷¹⁰, sau

după 2 săptămâni de hemoculturi dacă au fost vizualizate vegetații^{701, 711}.

Pentru pacienții cu un risc ridicat de moarte subită cardiacă, un defibrilator portabil reprezintă o opțiune până la reimplantare. La pacienții dependenți de stimulatorul cardiac, o sondă cu fixare activă poate fi introdusă printr-o venă jugulară internă și conectată la un generator extern timp de până la 4-6 săptămâni, astfel, păstrând partea opusă pentru reimplantarea permanentă a dispozitivului⁷¹². Ca alternativă la amânarea reimplantării stimulatorului la pacienții dependenți de aceasta, se poate implanta un stimulator cardiac epicardic înainte de extragerea sondelor, deși această strategie a fost asociată cu un risc crescut de reintervenție asupra dispozitivului⁷¹³. Dispozitive alternative precum stimuloarele cardiace “leadless”⁷¹⁴ sau defibrilatoarele subcutanate⁷¹⁵ pot fi implantate la pacienții selecționați dacă riscul de o nouă infecție este considerat ridicat..

Tabel 20 — Recomandări privind endocardita pe dispozitive implantabile cardiace

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
În contextul implantării dispozitivelor cardiace, tratamentul antibiotic profilactic ce acoperă <i>S. aureus</i> este recomandat.	I	A
ETT sau ETE sunt recomandate pentru suspiciunea de EI asociată dispozitivelor cardiace pentru identificarea vegetațiilor.	I	B
Extracția completă a sistemului implantat fără temporizare este recomandată la pacienții cu EI documentată asociată dispozitivelor aflați sub tratamentul antibiotic empiric inițial.	I	B
Obținerea a 3 hemoculturi pozitive este recomandată înainte de inițierea tratamentului antibiotic empiric pentru infecția pe dispozitiv, acoperind <i>S. aureus</i> metilino-rezistent și bacterii Gram-negative.	I	C
Este recomandată recoltarea a cel puțin trei seturi de hemoculturi înainte de inițierea promptă a tratamentului antibiotic empiric pentru infecția asociată dispozitivelor implantate, cu acoperirea stafilococilor metilino-rezistenți și a bacteriilor Gram-negative.	I	C
Dacă reimplantarea dispozitivelor este indicată după extracție, se recomandă să fie efectuată într-un situs diferit de generatorul de puls inițial, cât mai târziu posibil, odată ce semnele și simptomele de infecție s-au remis iar hemoculturile se mențin negative timp de cel puțin 72 de ore în absența vegetațiilor sau cel puțin 2 săptămâni dacă s-au vizualizat vegetații.	I	C
Extracția completă a dispozitivelor ar trebui să fie luată în considerare în caz de EI valvulară, chiar în absența implicării cu certitudine a sondelor, ținând cont de agentul patogen identificat și de necesitatea intervenției chirurgicale valvulare.	IIa	C
În cazurile de EI posibilă asociată dispozitivelor cardiace cu bacteriemie cu germeni Gram-pozitivi sau fungemie ocultă, extracția completă a sistemului implantat ar trebui să fie luată în considerare dacă bacteremia/fungemia persistă după o cură de terapie antimicrobiană.	IIa	C

Pentru EI asociată dispozitivelor implantabile, prelungirea tratamentului antibiotic până la 4-6 săptămâni după extracția dispozitivului ar trebui luată în considerare în prezența emboliilor septice sau în prezența protezelor valvulare.	IIa	C
Utilizarea unui înveliș antibacterian poate fi luată în considerare la pacienți selectați cu risc crescut la care se reimplantează dispozitivul cardiac, pentru a reduce riscul de infecție.	IIb	B
În cazurile de EI posibilă asociată dispozitivelor cardiace cu bacteriemie ocultă cu bacterii Gram-negative, extracția completă a sistemului implantat poate fi luată în considerare în caz de bacteriemie persistentă/recurentă după o cură de terapie antimicrobiană.	IIb	C
În cazul EI non- <i>S. aureus</i> pe dispozitiv fără afectare valvulară sau vegetații pe sondă, cu hemoculturi negative la reevaluare, în absența emboliilor septice, se poate lua în considerare administrarea de tratament antibiotic timp de 2 săptămâni după extracția dispozitivului.	IIb	C
Extracția dispozitivului cardiac după o singură hemocultură pozitivă, fără alte dovezi clinice de infecție nu este recomandată.	III	C

12.5. Endocardită infecțioasă la pacienții internați în unitățile de terapie intensivă

Endocardita infecțioasă este frecvent asociată cu complicații cardiace și/sau sistemice severe, care pun viața în pericol, iar numărul pacienților care necesită internare în unități de terapie intensivă (UTI) a crescut constant în ultimii ani, după cum arată un studiu retrospectiv amplu.⁷¹⁶ Necesitatea internării în UTI, monitorizarea avansată, tratamentul vasoactiv și suportiv sunt mai frecvente din cauza apariției șocului septic, insuficienței cardiace acute și a șocului cardiogen, care duc la insuficiență multiplă de organe. În plus, în ultimii ani, s-a raportat și o creștere a endocarditei asociate cu asistența medicală, de obicei de origine stafilococică, predominant la pacienții mai în vârstă cu un număr crescut de comorbidități, și mai probabil să ducă la boală critică.^{29,717-719} Orice pacient cu EI care necesită internare în UTI ar trebui discutat urgent în cadrul Echipei de Endocardită.

În cea mai mare serie multicentrică retrospectivă, axată pe pacienții critici cu EI cu insuficiență de organe care necesitau internare în UTI în Franța pe o perioadă de 18 ani, mortalitatea globală în spital a fost de 32%.⁷¹⁶ Analiza multivariată a arătat că vârsta, scorul Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, insuficiența de organe, accidentul vascular cerebral și *Staphylococcus* spp. sunt asociate cu un risc crescut de deces. În contrast, chirurgia cardiacă, DCEI, sexul masculin și *Streptococcus* spp. ca microorganism cauzator al EI, au fost asociate cu o supraviețuire mai bună.⁷¹⁶ Într-un alt studiu care a raportat o mortalitate chiar mai mare (42%), au fost identificate patru factori prognostici independenți: scorul SAPS II mare (>35 puncte) și scorul Sequential

Organ Failure Assessment (SOFA) (>8 puncte), infecția cu MRSA și endocardita valvulară nativă.⁷¹⁸

Endocardita infecțioasă pe partea dreaptă, care este mai frecvent asociată cu PWID (utilizatorii de droguri injectabile prin vene periferice), reprezintă mai puțin de 10% din cazurile de EI, dar este asociată cu o mortalitate ridicată la pacienții care necesită internare în UTI.⁷¹⁷

12.5.1. Microorganisme cauzative

Majoritatea seriilor retrospective în cadrul UTI indică *Staphylococcus* spp. ca principal agent cauzator al episoadelor de EI. De fapt, *S. aureus* a apărut ca agentul etiologic cel mai temut, cu cele mai mari rate de complicații și mortalitate, fiind responsabil pentru până la 56% din cazurile de EI într-un studiu observațional.⁷¹⁹ *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., bacili Gram-negativi și *Candida* spp. sunt raportate mai rar.^{718,719} Identificarea microorganismului infectant rămâne coloana vertebrală a terapiei eficiente în cazurile complicate de EI. Prin urmare, la pacienții cu culturi de sânge negative, ar trebui să se ia în considerare testarea serologică sau moleculară prin PCR (vezi Secțiunea 5.3).

12.5.2 Diagnostic

Natura diversă, profilul epidemiologic și fenotipul de prezentare al EI în cadrul UTI pot împiedica diagnosticul precoce. În special, episoadele febrile sugestive pentru o sursă infecțioasă alternativă și manifestările neurologice, cum ar fi confuzia, delirul sau simptomele focale, ar putea inițial să inducă în eroare clinicianul de la un diagnostic de EI. Diagnosticul de EI în UTI urmează aceleași criterii modificate ca și în cazul pacienților non-UTI (vezi Secțiunea 5). Ecocardiografia transesofagiană are un rol prominent ca instrument pentru diagnosticul EI și a complicațiilor sale în UTI.⁷²⁰

12.5.3. Management

Terapia antimicrobiană și indicațiile pentru intervenția chirurgicală la pacienții cu EI sunt descrise în Secțiunile 7 și respectiv 10. Terapia chirurgicală a fost asociată cu o îmbunătățire a rezultatelor timpurii și tardive atât în populația generală, cât și la pacienții internați în UTI. Deși chirurgia este tratamentul de ales în aproximativ jumătate din cazuri, terapia chirurgicală la pacienții internați în UTI este caracterizată de proceduri mai complexe, cu o mortalitate perioperatorie crescută, precum și de îngrijirea postoperatorie dificilă din cauza cerințelor mai mari de suport circulator și pulmonar. Cinci predictorii independenți ai necesității postoperatorii de suport circulator avansat au fost identificați într-un studiu al pacienților cu EI: sexul masculin, durata crescută a intervenției chirurgicale, disfuncția renală (filtrarea glomerulară estimată preoperatorie <60 mL/min/m²), insuficiența cardiacă înaintea intervenției chirurgicale și numărul mai mic de trombocite preoperatorii.⁷²¹

Ocazional, este necesară oxigenarea prin membrana extracorporeală (ECMO) la pacienții postoperator, dar aceasta este asociată cu rezultate slabe.⁷²²

Luarea deciziilor în cazul pacienților cu EI internați în UTI ar trebui întotdeauna să fie rezultatul consensului Echipei de Endocardită pentru a determina cea mai bună strategie de management. Optimizarea hemodinamică preoperatorie și protocoalele de terapie orientată către obiective, inclusiv medicamente vasoactive și suport circulator mecanic, ar putea fi luate în considerare la acești pacienți cu risc crescut.⁷²¹

12.6. Endocardita infecțioasă de cord drept

Endocardita infecțioasă de cord drept reprezintă aproximativ 5–10% din pacienții cu endocardită infecțioasă,⁷²³ dar frecvența sa ar putea crește odată cu creșterea factorilor de risc în unele țări.^{133,724} Factorii de risc pentru endocardita infecțioasă pe partea dreaptă includ: pacienții cu cardiopatii congenitale (CHD), cateterele vasculare implantate, dispozitive electronice cardiovasculare implantate (DCEI), precum și pacienții imunocompromiși și cei care folosesc droguri injectabile prin vene periferice (PWID). Dintre aceștia, PWID este un factor de risc din ce în ce mai comun,^{133,723} în timp ce pacienții cu catetere vasculare implantate au cel mai slab prognostic.⁷²⁵ Endocardita infecțioasă a valvei pulmonare prin proceduri transcater este accesibilă în Secțiunea 12.2, în timp ce endocardita infecțioasă de cord drept asociată cu dispozitivele electronice cardiace implantate (DCEI) este accesibilă în Secțiunea 12.3. Cel mai frecvent microorganism care cauzează endocardită de cord drept este *S. aureus*, responsabil pentru majoritatea pacienților.^{723,726} Valvele tricuspide sunt mult mai frecvent infectate decât valvele pulmonare la pacienții cu endocardită de cord drept.^{723,727} Endocardita pe partea dreaptă poate implica, de asemenea, resturile embrionare nefuncționale ale atrului drept (ex, valva lui Eustachio).^{723,727} Endocardita de cord drept se extinde rar pentru a implica structurile cardiace de pe partea stângă, în timp ce extinderea de la stânga la dreapta nu este neobișnuită.⁷²⁸

12.6.1. Diagnostic și complicații

Pacienții cu endocardită de cord drept prezintă febră, bacteriemie și simptomatologie pulmonară (adică tuse, dureri în piept sau hemoptizie). Insuficiența cardiacă dreaptă poate apărea și datorită regurgitării tricuspidiene sau pulmonare, sau datorită hipertensiunii pulmonare induse de multiple embolii septice pulmonare.¹³³ Diagnosticul este confirmat cel mai frecvent prin constatări ecocardiografice de vegetații pe valvele tricuspide sau, mai rar, pe valvele pulmonare. Evaluarea adecvată a valvei tricuspide poate fi efectuată cu ecocardiografie transtoracică, datorită localizării anterioare a valvei și a vegetațiilor mari observate frecvent în

endocardita pe partea dreaptă. Ecocardiografia transe-sofagiană este adesea necesară, însă, în special pentru evaluarea valvei pulmonare sau la pacienții cu catetere venoase implantate sau dispozitive intracardiace. Ecocardiografia intracardiacă poate fi, de asemenea, utilă la anumiți pacienți. Vegetațiile pot fi dificil de identificat pe valva pulmonară chiar și cu ecocardiografie transe-sofagiană, în special la pacienții cu o valvă protetică în poziția pulmonară. Imagistica cu [18]FDG-PET poate fi foarte utilă în astfel de pacienți. Formarea de abcese perivalvulare și invazia în structurile înconjurătoare sunt rar întâlnite în endocardita pe partea dreaptă, cu excepția cazului în care este o consecință secundară a endocarditei pe partea stângă. Tomografia computerizată este utilă pentru identificarea bolilor pulmonare concomitente, inclusiv a infarctelor și a formării de abcese.

12.6.2 Endocardita infecțioasă la persoanele care folosesc droguri injectabile

Endocardita infecțioasă la persoanele care folosesc droguri injectabile (PWID) este un fenomen global în creștere.^{10,132,133,141} Injectările intravenoase repetate rezultă în particule contaminate care ajung la valva tricuspida și la camerele inimii din partea dreaptă și pot duce și la infectarea structurilor inimii din partea stângă, ceea ce este asociat cu un prognostic mai slab.⁶¹⁴ Pacienții PWID au, de asemenea, o rată crescută de infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și hepatită față de alți pacienți cu endocardită pe partea dreaptă.⁷³¹ Majoritatea cazurilor de endocardită pe partea dreaptă la PWID pot fi tratate cu succes cu terapie antibiotică. Ratele de mortalitate ale PWID sunt relativ scăzute, chiar și atunci când este necesară intervenția chirurgicală, probabil datorită vârstei tinere a pacienților.⁷²³ Cu toate acestea, PWID au o rată considerabil crescută a recurenței endocarditei, în special în primele 6 luni post-chirurgie.^{133,614,723,732}

12.6.3 Prognostic și tratament

Endocardita de cord drept este în general o entitate clinică mai benignă decât endocardita pe partea stângă și poate fi gestionată medical în aproximativ 90% din cazuri, cu chirurgia rezervată pentru cei care nu răspund terapiei medicamentoase.⁷³³ Pacienții cu endocardită pe partea dreaptă asociată cu dispozitivele electronice cardiace implantate (DCEI) au un prognostic mai prost în comparație cu cei cu endocardită pe partea dreaptă non-DCEI (vezi Secțiunea 12.4).^{723, 725} Endocardita pe partea dreaptă la pacienții imunocompromiși, în special infecțiile fungice, prezintă un prognostic foarte slab.

12.6.3.1. Terapie antimicrobiană

S. aureus și CoNS sunt cauza endocarditei de cord drept într-o proporție mare de cazuri, cu *S. aureus* predominând la PWID și CoNS fiind mai frecvente

la pacienții cu dispozitive implantate.^{723,726} Ratele de MRSA pot crește în timp, în special la PWID.¹³³ Endocardita pe partea dreaptă cauzată de *Streptococcus* spp. este neobișnuită, dar poate fi observată la alcoolici și diabetici. *P. aeruginosa* și alte organisme Gram-negative sunt cauze rare de endocardită pe partea dreaptă, în timp ce *Candida albicans* este observată în principal la pacienții imunocompromiși.

Terapia antimicrobiană empirică depinde de microorganismul suspectat, de tipul de drog și solvent folosit de PWID și de localizarea infecției,⁷³⁴ dar *S. aureus* trebuie acoperit inițial în toate cazurile. Tratamentul inițial constă în penicilină rezistentă la penicilază, vancomicină sau daptomicină, în funcție de prevalența locală a MRSA,⁷³⁵ în asociere cu gentamicină. Dacă pacientul este dependent de pentazocină, ar putea fi necesar și un agent anti-*Pseudomonas*, deoarece utilizarea de droguri recreaționale poate implica, de asemenea, infecții cu bacterii Gram-negative.⁷³⁵ Vegetațiile foarte mari și istoricul de utilizare a heroinelor maro dizolvate în suc de lămâie sugerează infecție cu *Candida* spp. (nu *C. albicans*), și prin urmare, tratamentul antifungic ar trebui adăugat.⁷³⁶ Antifungicele pot fi necesare la PWID selectați, în special dacă sunt imunocompromiși.⁷³⁷

Odată ce microorganismele cauzale au fost izolate, terapia trebuie ajustată. Un studiu clinic randomizat a demonstrat că un cură de tratament de 2 săptămâni poate fi suficientă și că aminoglicozidele pot fi inutile.⁷³⁸ Un tratament de două săptămâni cu oxacilină (sau cloxacilină) fără gentamicină este eficient atunci când:

- MSSA (*Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină) este organismul cauzal;
- Există o bun răspuns clinic și microbiologic la tratament (>96 ore);
- Dimensiunea vegetației este ≤20 mm;

Lipsesc emboli sau metastazele septice ale infecției și complicațiile cardiace sau extracardiace,^{739,740} valvele protetice sau infecția valvei⁷⁴¹ pe partea stângă și imunosupresia severă.⁷⁴²

12.6.3.2. Chirurgie

Indicațiile acceptate în mod obișnuit pentru tratamentul chirurgical al endocarditei de cord drept la pacienții care primesc terapie antibiotică adecvată sunt (vezi Tabelul de recomandări 19):

- Bacteriemie persistentă după cel puțin 1 săptămână de terapie antibiotică adecvată.¹⁰
- Disfuncție ventriculară strânsă secundară regurgitării tricuspidiene acute severe nereceptivă la diuretice.⁴⁷⁹
- Insuficiență respiratorie necesitând suport ventilatoriu după emboliile pulmonare recurente.⁷⁴⁷
- Implicarea structurilor pe partea stângă,^{748,749} și
- Vegetații tricuspidiene reziduale mari (>20 mm) după emboliile pulmonare recurente.^{145,471}

Pacienții ar trebui evaluați individual de către Echipa de Endocardită. O vegetație izolată nu este o indicație pentru chirurgie. Pacienții cu vegetații mari reziduale prezintă frecvent insuficiență cardiacă și/sau respiratorie, precum și sepsis persistent.⁷⁵⁰

Strategiile chirurgicale comune pentru endocardita tricuspidiană includ repararea, înlocuirea valvei și, mai puțin frecvent, valvectomy chirurgicală.⁷⁵¹ Repararea valvei tricuspide este efectuată mai frecvent decât înlocuirea valvei în endocardita pe partea dreaptă, deși extinderea distrugerii valvei poate face repararea imposibilă.^{725,752} Repararea valvei tricuspide poate fi, de asemenea, asociată cu rezultate mai bune pe termen scurt și lung decât înlocuirea în endocardita pe partea dreaptă, în special în ceea ce privește infecțiile recurente și necesitatea de a repeta intervenția chirurgicală.^{479,723}

Atunci când este necesară înlocuirea valvei pentru endocardita pe partea dreaptă, bioprozele sunt preferate în mod frecvent din cauza preocupărilor legate de managementul și riscurile anticoagularii pe termen lung, în special la PWID, și riscurile de tromboembolism pentru valvele mecanice din inima dreaptă.⁷²⁶

Plasarea profilactică a electrozilor epicardici permanenți ar trebui efectuată în momentul chirurgiei valvei tricuspide pentru endocardita pe partea dreaptă, în special dacă blocul cardiac este prezent în sala de operație, pentru a preveni deteriorarea valvei înlocuite în timpul dislocării ulterioare a electrozilor transvenoși și pentru a reduce riscul de reinfecție.⁷³³

Recent, a crescut interesul pentru extracția vegetațiilor mari folosind circuite extracorporale percutane pentru aspirație.⁷⁵³ Principalele obiective au fost reducerea maselor intracardiace septicemice, reducerea încărcăturii infecțioase și obținerea stabilității clinice.⁷⁵⁴

Recomandări pentru tratamentul chirurgical al endocarditei infecțioase la nivelul cavităților cardiace drepte

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Intervenția chirurgicală este recomandată la pacienții cu EI de cord drept care primesc terapie antibiotică adecvată în următoarele situații:		
• Disfuncție ventriculară dreaptă secundară regurgitării tricuspidiene acute severe care nu răspunde la tratamentul diuretic.	I	B
• Vegetație persistentă cu insuficiență respiratorie care necesită suport ventilator după embolii pulmonare recurente.	I	B
• Vegetații tricuspidiene reziduale de dimensiuni mari (>20 mm) după embolii pulmonare septice recurente.	I	C
• Pacienți cu implicare concomitentă a structurilor cordului stâng.	I	C
Repararea valvei tricuspide ar trebui luată în considerare în locul înlocuirii valvulare, atunci când este posibilă.	IIa	B
Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu EI de cord drept care primesc terapie antibiotică adecvată și prezintă sepsis/bacteriemie persistentă după cel puțin 1 săptămână de terapie antibiotică adecvată.	IIa	C

Implantarea profilactică a unei sonde de stimulare epicardice ar trebui luată în considerare în timpul procedurilor chirurgicale de valvă tricuspidă.	IIa	C
Îndepărtarea maselor septice intra-atriale drepte prin aspirație poate fi luată în considerare la anumiți pacienți care prezintă risc chirurgical crescut.	IIb	C

^aEl, endocardită infecțioasă

^bClasa de recomandare

Nivel de evidență

12.7. Endocardită infecțioasă în bolile congenitale ale inimii

Deși incidența bolilor congenitale ale inimii (BCI) este relativ constantă, populația generală cu BCI este în creștere constantă datorită supraviețuirii crescute după intervențiile chirurgicale pentru BCI în copilărie și datorită longevității crescute a adulților cu BCI. Prezența BCI, chiar și după reparare, este recunoscută ca un substrat potențial pentru endocardita infecțioasă pe tot parcursul vieții. Bolile congenitale ale inimii predispun la endocardită infecțioasă printr-o serie de mecanisme, inclusiv fluxul sanguin turbulent și non-laminar care provoacă stres și leziuni endoteliale, prezența materialului străin intracardiac, cum ar fi valvele protetice sau dispozitivele electronice cardiace implantate, cianoza și expunerea repetată la proceduri cardiace.⁹⁸

Există variații semnificative în susceptibilitatea la endocardită infecțioasă între leziunile BCI. Unele condiții simple, cum ar fi defectul septal atrial secundum, persistența de canal arterial și stenoza valvei pulmonare, prezintă un risc scăzut de endocardită infecțioasă, în timp ce altele, cum ar fi valvele aortice bicuspidale, prezintă un risc ușor crescut. Cu toate acestea, BCI prezintă adesea multiple leziuni cardiace, fiecare contribuind la riscul total de endocardită infecțioasă. În general, endocardita infecțioasă este mai frecventă în BCI cu multiple defecte și la pacienții cu BCI mai complexe.⁷⁵⁷

Condițiile specifice cu risc crescut includ valvele protetice, inclusiv valvele protetice implantate transcateter, repararea valvei cu inel protetic, endocardita infecțioasă anterioară, orice BCI cianotică nereparată și orice BCI reparată cu material protetic timp de până la 6 luni după procedură, sau pe viață în cazul în care există un șunt rezidual sau regurgitare valvulară.⁷⁵⁸ Studiile contemporane confirmă riscul relativ ridicat de endocardită infecțioasă la pacienții cu BCI după intervenții chirurgicale valvulare.^{8,47,90,759} Este necesară o conștientizare specifică după TPVI (vezi Secțiunea 12.3.2).^{666,759,760}

Distribuția microorganismelor responsabile nu diferă de modelul găsit în bolile cardiace dobândite, cu *Streptococcus* spp. și *Staphylococcus* spp. fiind cele mai comune tulpini.^{98,757,761,762} Așa cum se întâmplă și în alte grupuri, diagnosticul de EI este adesea stabilit târziu,⁷⁵⁷ evidențiind necesitatea de a lua în considerare

diagnosticul de EI în orice pacient cu BCI care prezintă febră persistentă sau alte semne de infecție în curs. Sunt esențiale mai multe hemoculturi înainte de începerea tratamentului antibiotic. Simptomele principale, complicațiile și baza diagnosticului nu diferă de EI în general. Cu toate acestea, în BCI endocardita infecțioasă pe partea dreaptă este mai frecventă decât în bolile cardiace dobândite non-BCI.

Ecocardiografia transtoracică este suficientă în multe cazuri pentru a vizualiza leziunile infecțioase și complicațiile acestora. Cu toate acestea, anatomia complexă și prezența materialului artificial pot reduce rata de detectare a vegetațiilor și a altor caracteristici ale EI, favorizând astfel adăugarea ecocardiografiei transesofagiene (ETE), în special la adulți și copii mai mari. Cu toate că ETE are o sensibilitate îmbunătățită pentru detectarea EI, ETE poate performa doar în mod similar cu ETT pentru structurile anterioare ale inimii, cum ar fi tractul de ieșire al ventriculului drept, sau localizările infectate la structuri distale, cum ar fi stenturile sau alte materiale protetice în arterele pulmonare ramificate. Prin urmare, un studiu negativ nu exclude diagnosticul de EI. La pacienții cu material protetic, imagistica avansată precum [18F]FDG-PET/CT și PET/CTA poate crește acuratețea diagnostică.²²³

În plus față de Echipa obișnuită de Endocardită (vezi Secțiunea 4), îngrijirea multidisciplinară a pacienților cu BCI și EI de la diagnosticare la tratament ar trebui să fie furnizată în centre specializate în BCI, cu expertiză în imagistica cardiacă a BCI, chirurgia BCI, boli infecțioase și îngrijire intensivă. Indicațiile chirurgicale nu diferă de cele ale endocarditei dobândite. Ratele de mortalitate în BCI variază între 6% și 15%.^{757,761-764} Acest prognostic mai bun comparativ cu endocardita dobândită poate reflecta proporția mai mare de endocardită pe partea dreaptă, vârsta generală mai tânără a pacientului sau îngrijirea comprehensivă în centrele de BCI.

Prevenția primară a EI la pacienții cu BCI și educația corespunzătoare a pacienților sunt esențiale (vezi Secțiunea 3).⁷⁶⁵

12.8. Endocardită infecțioasă în boala cardiacă reumatismală

Endocardita infecțioasă este o complicație cunoscută a bolii cardiace reumatismale (RHD)⁷⁶⁶, iar febra reumatică acută (antecedentul RHD) poate prezenta chiar și IE concomitentă.⁷⁶⁷ Din cei 3343 de participanți înscriși în The Global Rheumatic Heart Disease Registry (REMEDY),⁷⁶⁸ 133 (2,4%) au avut antecedente de EI la înscriere⁷⁶⁹ și 20 (0,7%; 3,65 la 1000 pacient-ani) au dezvoltat EI în cursul perioadei de urmărire de 27 de luni. 40 de ani), 66,2% erau femei, iar peste 30% erau copii. Majoritatea celor peste 40 de milioane de pacienți cu RHD⁷⁷¹ trăiesc în țări cu venituri mici și medii și se con-

fruntă cu bariere socio-economice și ale sistemului de sănătate⁷⁷² pentru prevenirea adecvată, diagnosticarea precoce și îngrijirea avansată și, prin urmare, sunt expuși unui risc deosebit de EI.⁷⁷³

Accesul global la intervenții chirurgicale pentru RHD și complicațiile asociate RHD sunt extrem de limitate.⁷⁷⁴ Pacienții cu RHD care prezintă febră, sufluri modificate sau noi ar trebui investigați pentru EI. În studiile din regiunile RHD endemice, RHD este cea mai frecventă afecțiune cardiacă subiacentă, cu mortalitate și morbiditate semnificative.^{775–784} La cei afectați cu EI asociată cu bacteriile orale legate de RHD, *Streptococcus* spp. oral. a fost cauza principală a EI asociată cu starea proastă a sănătății orale.⁷⁸⁵ În țările cu RHD endemică, EI la copii este strâns legată de RHD,^{786–788} și, atunci când provoacă IC, are cea mai mare rată a mortalității.⁷⁸⁹ EI este asociată cu creșterea risc de deces în rândul pacienților cu RHD supuși unei înlocuirii izolate de valvă mitrală (odds ratio 5,22, 95% interval de încredere [IC], 1368–19 915; P = 0,008).⁷⁹⁰ Sarcina este o perioadă cu risc deosebit de mare pentru femeile cu RHD, cu un risc crescut de dezvoltare a EI.^{791,792} Cu toate acestea, țările cu venituri mari sau țările cu economii emergente înregistrează mai puține EI legate de RHD, deoarece ratele de incidență a RHD în aceste regiuni scad.^{793–796}

12.9. Endocardita infecțioasă în timpul sarcinii

Endocardita infecțioasă în timpul sarcinii este o afecțiune rară, dar extrem de gravă, cu o morbiditate și mortalitate maternă și fetală ridicate și se estimează că poate complica aproximativ 1 din 100 000 de sarcini.^{797–799} Mortalitatea maternă se apropie de 18%, cu cele mai multe decese legate de insuficiența cardiacă sau un eveniment embolic, în timp ce nașterea prematură este raportată la 55.7% și mortalitatea fetală la 29%.⁸⁰⁰ Complicațiile infecțioase recurente pot apărea la până la 27% dintre femei post-partum.⁸⁰¹

Diagnosticul trebuie luat în considerare la femeile gravide cu febră neexplicată și semne cardiace (în special tahicardie), sufluri cardiace noi sau în schimbare și semne periferice de embolii septice.⁸⁰² Femeile cu BCI, RHD⁸⁰³ și boli cardiace structurale, împreună cu cele cu valve cardiace protetice și cu cei care folosesc droguri injectabile intravenos, sunt expuse unui risc particular.^{800,804–807}

Gravitatea acestei condiții necesită includerea ginecologilor, obstetricienilor și neonatologilor în Echipa de Endocardită în orice caz suspectat, iar un plan de diagnostic și tratament ar trebui formulat fără întârziere, deoarece acest lucru este crucial pentru salvarea vieților mamelor și a nou-născuților.^{799,808,809} Managementul poate fi dificil, mai ales atunci când pacienta gravidă ne-

cesită o intervenție cardiacă sub circulație extracorporală. Cu toate acestea, chiar dacă acest lucru prezintă un risc considerabil pentru făt, intervenția chirurgicală urgentă atunci când este indicată nu ar trebui amânată.^{799,810}

12.10. Endocardita infecțioasă la pacienții imunocompromiși

12.10.1. Beneficiari de transplant de organe

Incidența EI la primitorii de transplant de organe (SOT) variază între 1% și 2%.¹⁰⁷ Pacienții cu SOT cu EI sunt mai tineri și au o prevalență mai mare a comorbidităților (în special boli renale și hepatice) comparativ cu pacienții non-SOT cu EI. Dintre pacienții cu SOT cu EI, cel mai frecvent organ transplantat este rinichiul (72%), urmat de ficat (17%) și pancreas (8%).⁸¹¹ Asemenea pacienților non-SOT, EI aortică urmată de mitrală sunt cele mai comune forme de EI, în timp ce EI de cord drept este mai puțin frecventă. Interesant este că pacienții cu SOT cu EI au mai frecvent vegetații atriale sau ventriculare fără implicarea valvulară (EI murală).¹⁰⁷ În spital și EI legate de asistență medicală sunt cele mai frecvente cauze de EI la beneficiarii de SOT și cel mai frecvent microorganism implicat este *S. aureus* (34%), urmat de *Enterococcus* spp. (17%) și *Streptococcus* spp. (11%).^{107,811}

Repararea/înlocuirea valvulară chirurgicală este efectuată mai puțin frecvent la pacienții cu SOT cu EI în comparație cu pacienții non-SOT. Interesant este că rezultatele EI la pacienții cu SOT nu diferă de cele ale non-SOT cu EI.^{107,811} Motivele rezultatelor similare se bazează pe vârsta mai mică a pacienților SOT, contactul frecvent cu sistemul de sănătate care poate duce la diagnosticarea și tratamentul precoce al EI, precum și implicarea frecventă a specialiștilor în boli infecțioase în îngrijirea pacienților transplantați internați. Cu toate acestea, în comparație cu pacienții cu SOT fără EI, cei care dezvoltă EI în timpul spitalizării cu transplant au rezultate mai proaste.⁸¹¹ Nivelurile ridicate de imunosupresie au probabil un impact negativ asupra evoluției EI la acești pacienți.

Pacienții cu transplant de inimă reprezintă 10% din SOT cu pacienți cu EI.⁸¹¹ Dintre 57 de pacienți cu transplant de inimă care au dezvoltat EI, cel mai frecvent organism a fost *S. aureus* (26%), urmat de *A. fumigatus* (19%) și *E. faecalis* (12%).¹⁰⁵ Timpul median până la prezentarea EI după transplantul cardiac a fost de 8 ani, iar valva mitrală a fost cea mai frecvent afectată, urmată de EI murală și tricuspidiană. Mortalitatea de orice cauză în acest grup de pacienți este ridicată (45%), iar etiologia fungică este asociată cu rezultate mai proaste. Similar altor primitori SOT, primitorii de transplant de inimă nu au fost trimiși frecvent la intervenții chirurgicale (35%).¹⁰⁵

12.10.2. Pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Apariția tratamentului antiretroviral combinat a condus la o reducere a riscului de dezvoltare a sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA), dar persoanele care trăiesc cu HIV rămân o populație vulnerabilă la EI.⁸¹² Incidența EI la persoanele care trăiesc cu HIV a scăzut în ultimele două decenii. Un studiu retrospectiv din Spania a arătat o reducere a incidenței EI de la 18,2 la 100 000 de pacienți /an între 1997 și 1999 la 2,9 evenimente la 100 000 de pacienți / an între 2000 și 2014.⁸¹³ Similar, un registru din Statele Unite ale Americii a raportat o reducere a incidenței EI de la 148 în 2007 la 112 în 2017.¹⁴¹ Pacienții care trăiesc cu HIV și prezintă EI sunt din ce în ce mai în vârstă și au un procent mai mare de abuz de substanțe și comorbidiități.^{141,813} În mod important, numărul pacienților care trăiesc cu HIV și care sunt admiși cu EI prezintă o frecvență mai mare de boli cardiace congenitale, intervenții chirurgicale anterioare la nivelul valvelor, infecție a dispozitivelor cardiace implantabile și hemodializă.^{141,813} Cele mai frecvente microorganisme care cauzează EI sunt *Staphylococcus* spp. (majoritatea fiind *S. aureus*), urmate de *Streptococcus* spp., bacili gram-negativi și enterococi. Este important de menționat că în ultimele două decenii, frecvența CoNS cauzatoare de EI a scăzut în timp ce frecvența streptococilor, bacililor gram-negativi, enterococilor și a fungilor a crescut.⁸¹³ EI dobândite în comunitate au devenit forma cea mai frecventă în timp ce ratele EI asociate cu îngrijirea medicală au scăzut semnificativ în timp.

Rezultatele EI la persoanele care trăiesc cu HIV s-au îmbunătățit de-a lungul anilor (de la 23,9 la 5,5 decese la 100 000 de pacienți / an) și tratamentul chirurgical ar trebui să urmeze aceleași indicații ca și în cazul pacienților fără HIV.⁸¹³

12.10.3. Pacienți cu neutropenie

Neutropenia este frecventă la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și la pacienții care primesc chimioterapie pentru alte afecțiuni maligne, dar este rară la pacienții care prezintă EI.⁸¹⁴ Neutrofilele joacă un rol important în patogeniza EI prin producerea de structuri de capcane extracelulare care captează agregatele bacteriene-trombocite, conducând la extinderea acestor agregate, la creșterea vegetației și la distrugerea țesuturilor.⁸¹⁴ Diagnosticul EI poate fi, prin urmare, provocator la pacienții cu neutropenie, întârzierea tratamentului adecvat și înrăutățirea rezultatelor. Serii care raportează caracteristicile clinice și rezultatele EI la pacienții cu neutropenie sunt anecdotice.⁸¹⁴ Ca și în cazul oricărui alt pacient imunocompromis cu EI, tratamentul antibiotic și chirurgical sunt aceleași ca la pacienții fără neutropenie. Este important să se ia în considerare efectele secundare ale unor antibiotice care pot agrava neutropenia, cum ar fi cloxacilina și ceftarolina.^{815,816}

12.11. Terapie antitrombotică și anticoagulantă în endocardita infecțioasă

Endocardita infecțioasă în sine nu este o indicație pentru antitrombotice sau anticoagulante, iar complicațiile hemoragice sau accidentul vascular cerebral ar putea, dimpotrivă, justifica întreruperea sau suspendarea unor astfel de terapii. Indicațiile pentru terapia antitrombotică sau anticoagulantă (de exemplu, fibrilația atrială, valvele protetice, boala cardiacă ischemică, AVC anterior, etc.) sunt frecvente în populația generală și, ca urmare, clinicianul este adesea pus în fața provocării acestor terapii la pacienții care prezintă EI, mai ales în cazurile în care chirurgia face parte din cursul de tratament. Pentru pacienții cu EI și AVC, terapia trombotică nu este recomandată (a se vedea Secțiunea 9.1). Cu toate acestea, trombectomia poate fi luată în considerare în cazurile selectate cu ocluzie a vasului mare. Nivelul de dovezi care stă la baza recomandărilor pentru terapia antitrombotică și anticoagulantă în EI este scăzut și ar trebui discutat în cadrul Echipei de Endocardită. Administrarea de heparină cu greutate moleculară mică/heparină nefracționată ca punte în locul anticoagulantelor orale ar trebui luată în considerare încă de la începutul cursului de EI, mai ales pentru pacienții la care se indică intervenția chirurgicală. Până în prezent, nu există date care să susțină inițierea fie a antitromboticelor, fie a anticoagulantelor pentru tratamentul sau prevenirea accidentului vascular cerebral în EI.

Recomandări pentru utilizarea terapiei antitrombotice în endocardita infecțioasă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă întreruperea terapiei antiplachetare sau anticoagulante în prezența sângerărilor majore (inclusiv hemoragie intracraniană).	I	C
La pacienții cu hemoragie intracraniană și proteză valvulară mecanică, trebuie luată în considerare reluarea tratamentului cu heparină nefracționată cât mai curând posibil, consecutiv unei consultări multidisciplinare.	IIa	C
În absența accidentului vascular cerebral, înlocuirea tratamentului anticoagulant oral cu heparină nefracționată sub monitorizare atentă trebuie luată în considerare în cazurile în care indicația pentru intervenție chirurgicală este probabilă (de exemplu, <i>S. aureus</i> IE).	IIa	C
Terapia trombotică nu este recomandată la pacienții cu EI.	III	C

^aEI, endocardită infecțioasă

^bClasa de recomandare
Nivel de evidență

12.12. Endocardită trombotică non-bacteriană

Endocardita trombotică non-bacteriană (NBTE) este o afecțiune rară, cu o incidență variind de la 1,1% la 1,6% în seria de pacienți din studiile de autopsie.^{818,819} Endo-

cardita trombotică non-bacteriană apare la pacienții cu un factor predispozant și/sau o stare de hipercoagulare, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), APL (endocardita Libman-Sacks), cancerul (endocardita marantică), coagularea intravasculară diseminată (DIC) sau diverse alte boli cronice (tuberculoză sau boală autoimună).^{820,821} Producția crescută de factori de coagulare, de citokine și nivelul ridicat al factorilor tisulari sunt mecanisme potențiale care stau la baza NBTE la pacienții cu cancer.⁸²²

Într-un registru contemporan recent, 41% dintre pacienții cu NBTE aveau cancer, 33% LES și 36% APL, 21% dintre pacienți având atât LES, cât și APL.⁸²³ Dintre pacienții cu afecțiuni maligne, cele mai frecvente trei tipuri de cancer au fost adenocarcinomul pulmonar, cancer de sân și pancreas. Accidentul vascular cerebral a fost cea mai frecventă prezentare clinică la internare (60%), în timp ce IC a fost observată la 21% și sindromul coronarian acut la 7% dintre pacienți. Ecocardiografia transtoracică a putut confirma diagnosticul la 45% dintre pacienți. Valva mitrală a fost mai des afectată (62%) decât valva aortică (24%).⁸²³

Diagnosticul de NBTE rămâne dificil și trebuie suspectat la pacienții care prezintă embolizare sistemică și un factor predispozant (de exemplu, cancer, APL, LES). Descoperirile de laborator ale unei stări de hipercoagulare (de exemplu, anticoagulantul lupic, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-β₂-glicoproteină 1 sau DIC) pot fi prezente, dar sunt nespecifice și pot fi demonstrate și la alți pacienți cu EI cu evenimente embolice.¹⁶²

Diagnosticul ecocardiografic ar trebui să încerce să diferențieze vegetația trombotică non-bacteriană de EI, excrescențele Lambli sau fibroelastomul, sau alte mase/tumori benigne intracardiace.⁸²⁴ Vegetațiile Libman-Sacks pot prezenta forme variate (sesile, tubulare sau coalescente), diferite niveluri de ecogenitate (heterogen sau omogen), pot fi nodulare sau protuberante, sunt în general situate lângă marginea coaptării foitei și au frecvent prelungiri până la porțiunile medii și bazale ale cuspei. Ele sunt rareori asociate cu disfuncția valvei și niciodată cu perforarea valvei, care este o metodă importantă de diferențiere de EI bacteriană.⁸²⁴ În comparație cu ETE, ETT are o sensibilitate mai mică (63%), specificitate (58%), valoare predictivă negativă (40%) și o valoare predictivă pozitivă moderată (78%) pentru detectarea NBTE.^{823,824} Comparativ cu ETE 2D, ETE 3D oferă informații suplimentare și permite o mai bună caracterizare a vegetației.⁸²³

Tratamentul cauzei de bază (adică LES sau cancer) este crucial pentru a preveni NBTE recurentă. Tratamentul anticoagulant trebuie luat în considerare la toți pacienții și trebuie echilibrat cu riscul de sângerare al pacientului individual.⁸²¹ Pacienții pot fi anticoagulați

cu heparină cu greutate moleculară mică, antagoniști ai vitaminei K sau heparină nefracționată. Nu există date care să susțină utilizarea anticoagulantelor orale directe în NBTE. Într-un studiu multicentric randomizat, deschis, care a comparat rivaroxaban și warfarina la pacienții cu sindrom antifosfolipidic, utilizarea rivaroxaban a fost asociată cu o rată crescută a evenimentelor tromboembolice și a sângerărilor majore.⁸²⁵ Rolul intervenției chirurgicale este controversat și rămâne de clarificat. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu disfuncție valvulară severă sau cu vegetații mari.⁸²³

12.13. Endocardită infecțioasă și tumorile maligne

Există date limitate despre prevalența, prezentarea clinică, managementul și rezultatul EI la pacienții cu tumori maligne. Într-un studiu retrospectiv de cohortă japonez care a inclus 170 de pacienți, 17,6% au avut malignitate activă.⁸²⁶ În comparație cu pacienții fără malignitate, pacienții cu afecțiuni maligne erau mai în vârstă, EI nosocomială a fost mai frecventă, iar procedurile înainte de EI (non-dentare, inserție de cateter i.v., endoscopie invazivă și / sau procedurile genito-urinare) au fost mai frecvente.⁸²⁶ Un alt studiu recent din registrul EURO-ENDO pe 3085 de pacienți cu EI a găsit un istoric de malignitate la 11,6% dintre pacienți.⁸²⁷ Pacienții cu antecedente de malignitate au avut o rată similară de indicații teoretice pentru intervenție chirurgicală, dar intervenția chirurgicală a fost efectuată mai rar în acest grup. Mortalitatea a fost mai mare în grupul de malignitate, predictorii independenți pentru mortalitate fiind creatinina crescută > 2 mg/dL, IC congestivă și intervenția chirurgicală cardiacă neefectuată atunci când este indicată.⁸²⁷ La pacienții cu EI cu cancer concomitent, indicațiile pentru intervenția chirurgicală valvulară ar trebui discutate în cadrul echipei de endocardită, inclusiv un cardio-oncolog și medicul oncolog care se ocupă de pacient, pentru a ține cont de riscurile și beneficiile intervenției chirurgicale și de prognosticul cancerului.

13. Îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun în endocardita infecțioasă

13.1. Ce este îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun și de ce este importantă?

Îngrijirea centrată pe pacient încurajează implicarea și colaborarea între pacienți, familii și furnizorii de asistență medicală în toate etapele diagnosticului, tratamentului și recuperării.⁸²⁸⁻⁸³¹ Elementele de bază ale îngrijirii centrate pe pacient includ: implicarea familiei și

a îngrijitorilor, respectul pentru preferințele și valorile pacienților, coordonarea și continuitatea îngrijirii, informarea și educația, precum și confortul fizic și sprijinul emoțional (Figura 14).⁸²⁸⁻⁸³⁰

Luarea deciziilor în comun implică un proces bidirecțional în care pacienții, familia și furnizorii de servicii medicale împărtășesc informații și discută opțiunile de îngrijire în contextul preferințelor, credințelor și valorilor pacienților și al celor mai bune dovezi disponibile care asigură faptul că pacientul înțelege riscurile,^{832,833} beneficiile și posibilele consecințe ale diferitelor opțiuni.⁸³⁴⁻⁸³⁶ Majoritatea pacienților preferă să împărtășească deciziile cu privire la propria lor sănătate, dacă sunt suficient de informați și pregătiți.^{837,838} S-a demonstrat că îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun contribuie la îmbunătățirea concordanței între furnizorii de îngrijire și pacienții aflați în planuri de tratament, precum și creșterea satisfacției pacienților, a calității vieții și a rezultatelor asupra sănătății.^{830,839-843}

13.2. Îngrijire centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun în endocardita infecțioasă

Severitatea EI, diagnosticul și tratamentul complex și cuprinzător, precum și traiectoria lungă a bolii, pun un accent deosebit pe îngrijirea centrată pe pacient și pe luarea deciziilor în comun în EI (Figura 14). Calitatea vieții pare să fie afectată la supraviețuitorii EI, un număr semnificativ de pacienți dezvoltând simptome de anxietate, depresie sau chiar tulburare de stres post-traumatic în urma tratamentului EI.^{604,844}

Momentul diagnosticului este adesea stresant din punct de vedere emoțional pentru pacient și familie, deoarece aceștia se confruntă cu o afecțiune care le pune viața în pericol și un tratament îndelungat.⁸⁴⁵

În timpul fazei de diagnostic și tratament activ, furnizorii de asistență medicală ar trebui să depună toate eforturile pentru a minimiza disconfortul pacientului (de exemplu, legat de simptome și proceduri de diagnosticare) și pentru a atenua suferința atât la pacient, cât și la familie, oferind sprijin și informații complete și în timp util despre starea pacientului, opțiuni și prognostic. Independent de strategia terapeutică (adică chirurgicală versus conservatoare), îngrijirea centrată pe pacient este cheia pentru a asigura un rezultat fizic și mental bun în timpul unui tratament îndelungat și al spitalizării asociate cu EI. Menținerea continuității îngrijirii, atunci când este posibil, prin reducerea la minimum a numărului de furnizori pe care îi întâlnește pacientul și reducerea la minimum a transferurilor între și în interiorul unităților, face parte dintr-o abordare de îngrijire centrată pe pacient. Permitearea vizitelor familiei în orice moment și oferirea oportunității menținerii integrității personale și a autonomiei sunt probleme

importante pentru pacienți. Organizațiile și asociațiile naționale de pacienți pot fi o opțiune pentru a oferi informații și sprijin pacienților și familiilor acestora.

Rolul opțiunilor de tratament antimicrobian ambulatoriu în EI ar trebui discutat folosind o abordare comună de luare a deciziilor, implicând partenerul sau familia pacientului, dacă este posibil. Tratamentul ambulatoriu trebuie să fie în concordanță cu preferințele pacientului și ale familiei, luând în considerare și abilitățile de transport și autoîngrijire. Pentru a monitoriza posibilele complicații, este important să se informeze și să se educe pacienții și îngrijitorii cu privire la semnele și simptomele progresiei sau recidivei bolii.

Perioada timpurie după externare poate fi o provocare pentru pacienți și familiile acestora, iar pacienții raportează o recuperare fizică și psihică lentă după EI, deseori extinzându-se mai mult decât era anticipat.^{603,604,846,847} Îngrijirea centrată pe pacient ar trebui, prin urmare, să se extindă mai mult decât tratamentul clinic la spital pentru a asigura un rezultat bun după externare. Deși puține cercetări au explorat nevoile pacienților și familiilor de recuperare și reabilitare după EI, pacienții cu boli de inimă raportează că se confruntă cu provocări noi și continue și o lipsă de cunoștințe și înțelegere după externare, care ar trebui abordate pentru a optimiza recuperarea.⁸⁴⁸

Se recomandă elaborarea unui plan de recuperare în colaborare cu pacientul și persoanele care îi îngrijesc și ca planul să fie revizuit și eventual ajustat după o perioadă scurtă de timp după externare.⁸⁴⁹

Exercițiile fizice ar trebui recomandate pe baza unei evaluări individuale a capacității funcționale (ghidate de medici și kinezioterapeuți), iar educația pacientului și sprijinul psihosocial ar trebui să abordeze principalele probleme și preocupări pe care le au pacienții și familiile. Este important că educarea pacientului ar trebui să includă, de asemenea, informații despre riscul de recidivă și măsurile preventive descrise în Secțiunile 3 și 11. O atenție specială trebuie acordată pacienților fără rude apropiate. Grupuri de auto-susținere sau mentori pot fi introduse pacienților fără rețele de sprijin. De asemenea, poate fi o opțiune urmărirea telefonică de la personalul secției, până când se ajunge la recuperarea completă.

O abordare paliativă are ca scop îmbunătățirea calității vieții pacienților și a familiilor acestora care se confruntă cu probleme asociate cu o boală care pune viața în pericol, ceea ce este relevant pentru mulți pacienți cu EI. Această abordare include o perspectivă holistică, bazată pe nevoi, cu scopul de a evalua și îmbunătăți gestionarea simptomelor, comunicarea, planificarea avansată a îngrijirii, precum și nevoile psihosociale și spirituale.⁸⁵⁰

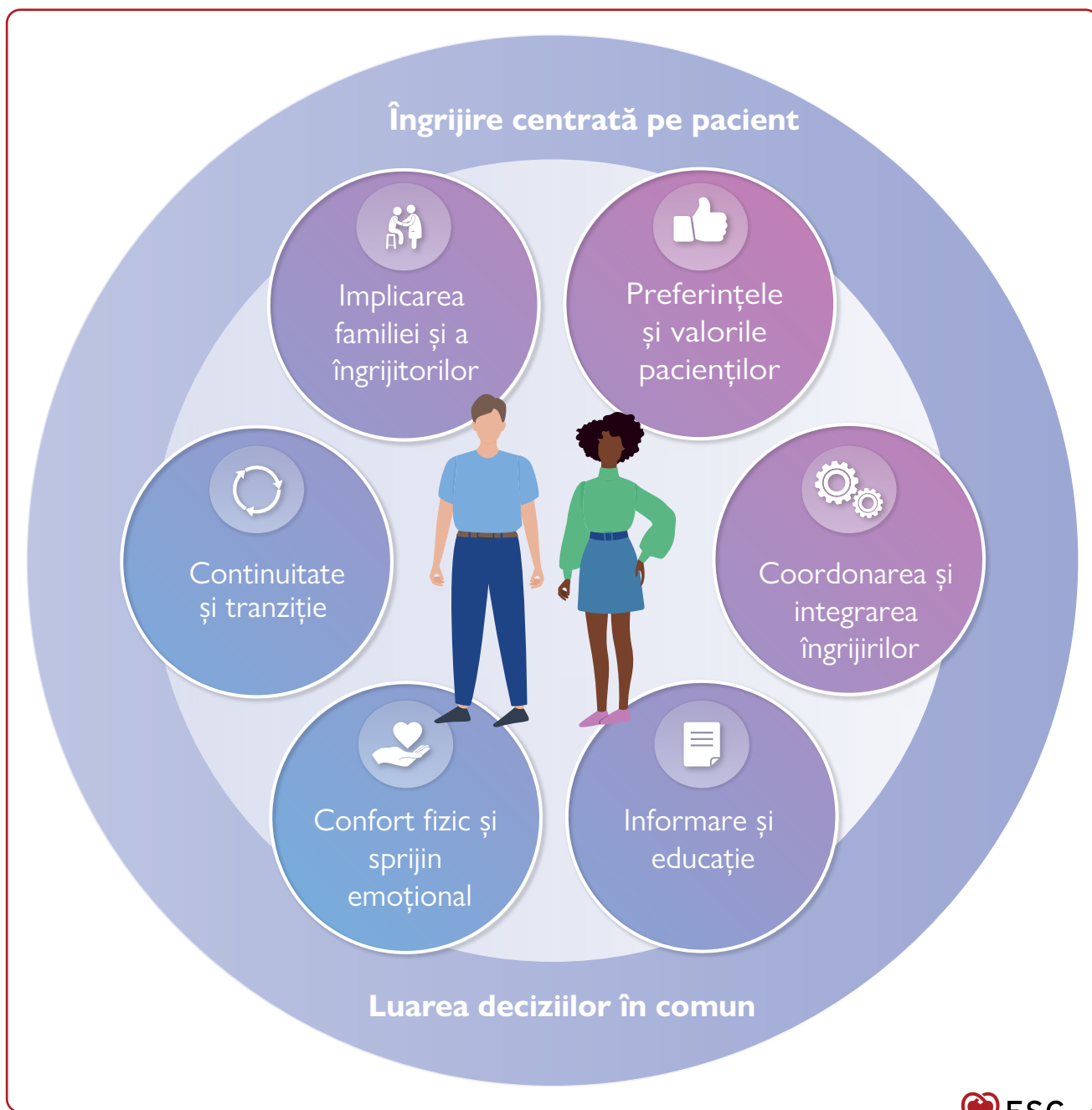


Figura 14 Conceptul de îngrijire centrată pe pacient în endocardita infecțioasă

14. Diferențele de sex

Sexul feminin este mai rar întâlnit la pacienții diagnosticați cu EI, fiind prezent în aproximativ o treime din cazuri; o descoperire care a fost demonstrată în mai multe subpopulații de pacienți cu EI și în diferite regiuni.^{5,59,723,851,852} Motivul pentru care sexul feminin este observat mai puțin frecvent în EI este necunoscut și merită investigații suplimentare. Motivele posibile includ subdiagnosticarea EI la femei, prejudecățile de trimitere în studiile publicate, mecanismele de protecție intrinsecă împotriva EI la femei și scăderea incidenței factorilor de risc pentru EI la femei (de exemplu, boala valvulară aortică bicuspidă, intervenția chirurgicală an-

terioară de înlocuire a valvei cardiace), printre altele. Un studiu recent la nivel național asupra populației privind datele individuale de legare la nivel de pacient a 7513 pacienți spitalizați pentru EI în Scoția, totuși, a demonstrat proporții aproximativ egale de pacienți de sex masculin și feminin pe parcursul perioadei de studiu de 25 ani.²⁷

S-a demonstrat că pacienții de sex feminin cu EI au o prevalență mai mare a mai multor factori de risc pentru EI în comparație cu omologii lor de sex masculin, inclusiv vârsta înaintată, afectarea valvei mitrale, infecția cu *S. aureus*, simptome neurologice și hemodializă.^{853–856} Cu toate acestea, bărbații au o prevalen-

țã mai mare a altor factori de risc importanți, inclusiv înlocuirea anterioară a valvei protetice, complicațiile perianulare, BCI și ciroza hepatică.⁸⁵⁵

Unele studii au demonstrat rate mai mari ale mortalității la pacienții de sex feminin cu EI⁸⁵⁶, în timp ce altele nu au demonstrat diferențe în ratele mortalității timpurii și la un an între bărbați și femei.^{853,855,857}

Studiul populației menționat mai sus din Scoția a arătat rate mai scăzute de mortalitate la femei în perioada de studiu.²⁷

Deși chirurgia a fost demonstrată ca fiind proteatoare împotriva mortalității în mai multe scenarii clinice (vezi Secțiunea 8), chirurgia este efectuată mai rar la paciențele de sex feminin cu EI.^{855,856} Într-un studiu utilizând Baza Națională de Date a Pacienților Spitalizați pentru EI, care a inclus 81 942 de pacienți spitalizați pentru EI pe o perioadă de 11 ani, femeile au avut cu 43% mai puține șanse să fie supuse unei chirurgii de înlocuire a valvei, o diferență semnificativă care a persistat după ajustarea pentru factorii de confuzie. Motivul pentru diminuarea chirurgiei la paciențele cu EI de sex feminin este necunoscut și necesită investigații suplimentare.

Sexul feminin a fost, de asemenea, identificat ca un factor de risc independent pentru mortalitate în modelele de predicție pentru pacienții cu EI supuși unei intervenții chirurgicale.⁴¹⁶ Cu toate acestea, un studiu într-un singur centru a sugerat că rezultatele chirurgicale observate mai proaste la paciențele de sex feminin cu EI au fost legate de factorii lor de risc crescuți și severitatea prezentării, mai degrabă decât sexul în sine.⁸⁵⁴ În plus, un mare registru multicentric de 4300 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale pentru EI nu a reușit să identifice sexul feminin ca un predictor independent al mortalității.⁸⁵²

15. Mesaje cheie

Prevenție:

- Populațiile la risc înalt de EI includ pacienții cu EI anterior, pacienții cu valve protetice chirurgicale sau implantate transcater sau post-reparare valvulară, și pacienții cu boli cardiace congenitale netratate sau corectate chirurgical.
- Prevenția EI implică măsuri de igienă (incluzând igiena orală) pentru toți indivizii și profilaxie antibiotică pentru pacienții cu proceduri oro-dentale aflați la risc înalt de EI.

Echipa de endocardită:

- Diagnosticul și gestionarea pacienților cu EI ar trebui discutate în cadrul echipei de endocardită, care include profesioniști din domeniul sănătății cu

experiență pentru a diagnostica și trata EI și complicațiile acesteia.

- EI necomplicată poate fi gestionată într-un centru de referință care rămâne în comunicare precoce și regulată cu echipa de endocardită a unui centru specializat în valve cardiace.
- Pacienții cu EI complicată ar trebui tratați într-un centru specializat în valve cardiace, care trebuie să ofere o gamă largă de asistență auxiliară de specialitate, inclusiv expertiză la fața locului în chirurgie cardiacă.

Diagnostic:

- Diagnosticul de EI se bazează pe criterii majore, care includ hemoculturi pozitive și leziuni anatomice și metabolice valvulare și perivalvulare/periprotetice detectate la imagistică și pe criterii minore care au fost actualizate pentru a include diseminarea vasculară embolică frecventă, inclusiv leziuni asimptomatice detectate doar prin imagistică.
- Au fost stabiliți algoritmi de diagnostic clar pentru a diagnostica EVN, EVP și EI pe cord drept.

Terapia antimicrobiană – principii și metode:

- Tratamentul de succes al EI se bazează pe eradicarea microbiană prin medicamente antimicrobiene. Chirurgia contribuie prin îndepărtarea materialului infectat și drenarea abceselor.
- Tratamentul cu antibiotice al EVP ar trebui să dureze mai mult (≥ 6 săptămâni) decât cel al EVN (2-6 săptămâni).
- Atât în EVN cât și în EVP, durata tratamentului se bazează pe prima zi de antibioterapie eficientă (hemocultură negativă în cazul hemoculturii inițiale pozitive), nu în ziua efectuării intervenției chirurgicale.
- Alegerea inițială a tratamentului empiric depinde de utilizarea antibioterapiei anterioare, indiferent dacă EI este EVN sau EVP (și dacă da, când a fost efectuată intervenția chirurgicală [EPV precoce vs. tardivă]), locul unde a avut loc infecția (comunitar, nosocomial), sau EI asociată asistenței medicale non-nosocomiale) și cunoașterea epidemiologiei locale.
- Tratamentul cu antibiotice al EI are două faze. Prima fază constă în 2 săptămâni de tratament i.v. intraspitalicesc. În această fază inițială, intervenția chirurgicală ar trebui efectuată dacă este indicat, corpii străini infectați trebuie îndepărtați și abcesele cardiace și extracardiace trebuie drenate. În a doua fază, la pacienții selectați, tratamentul cu antibiotice poate fi finalizat în cadrul unui program ambulatoriu cu administrare de antibiotic parental sau oral, timp de până la 6 săptămâni.
- Aminoglicozidele nu sunt recomandate în EVN stafilocică deoarece beneficiile lor clinice nu au fost

demonstrate. În EI cauzată de alte microorganisme la care sunt indicate aminoglicozide, acestea ar trebui prescrise într-o singură doză zilnică pentru a reduce nefrotoxicitatea.

- Rifampicina ar trebui utilizată numai în EI care implică materiale străine, cum ar fi EVP, după 3-5 zile de terapie antibiotică eficientă.
- Când este indicată daptomicina, aceasta trebuie administrată în doze mari (10 mg/kg o dată pe zi) și combinată cu un al doilea antibiotic (beta-lactamice sau fosfomicină la pacienții alergici la beta-lactami) pentru a crește activitatea și a evita dezvoltarea rezistenței.
- Tratamentul ambulator cu antibiotic parenteral sau oral (OPAT) poate începe numai atunci când un ETE arată absența progresiei locale și a complicațiilor (de exemplu, disfuncție valvulară severă).
- În programul OPAT, pacienții continuă cu aceleași antibiotice administrate în faza acută, dacă acest lucru este posibil.

Indicații pentru intervenția chirurgicală și managementul principalelor complicații ale endocarditei infecțioase:

- Există trei motive principale pentru a se efectua intervenția chirurgicală în cadrul EI acute: IC, infecție necontrolată și prevenirea embolizării septic.
- În timp ce intervenția chirurgicală în timpul fazei acute a EI este de obicei efectuată de urgență (adică pacientul este supus unei intervenții chirurgicale în 3-5 zile), unele cazuri necesită o intervenție chirurgicală de urgență (adică în 24 de ore), indiferent de durata preoperatorie a tratamentului cu antibiotice.

Alte complicații ale endocarditei infecțioase:

- Accidentul vascular cerebral poate fi primul simptom cu care se prezintă pacienții cu EI. Febra inexplicabilă care însoțește un accident vascular cerebral la un pacient cu factori de risc pentru EI ar trebui să ridice suspiciunea de EI.
- Implantarea stimulatorului cardiac epicardic trebuie luată în considerare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru EI cu BAV complet și alți factori de risc.
- RMN sau PET/CT sunt indicate la pacienții cu suspiciune de spondilodiscita și osteomielite vertebrală care complică EI.

Principii și metode de terapie chirurgicală:

- Indicația de a efectua angiografie coronariană invazivă sau ACT înainte de intervenția chirurgicală pentru EI ar trebui să se bazeze pe prezența factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu EI valvulară aortică.

- Intervenția chirurgicală nu trebuie amânată la pacienții cu AVC nonhemoragic și cu indicații clare pentru intervenție chirurgicală. La pacienții cu AVC hemoragic preoperator semnificativ, se recomandă în general o întârziere a managementului operator (≥ 4 săptămâni).
- Decizia de a nu efectua intervenția chirurgicală atunci când este indicat trebuie luată în cadrul echipei de endocardită.

Rezultatul după externare – urmărire și prognostic pe termen lung:

- Recidiva reprezintă un episod repetat de EI cauzat de același microorganism și reprezintă un eșec al tratamentului, impunând căutarea unui focar persistent de infecție și o evaluare care să îndrume către intervenția chirurgicală dacă aceasta se impune.
- Reinfecția este o infecție cauzată de un alt microorganism, de obicei la mai mult de 6 luni de la episodul inițial.
- Odată ce tratamentul cu antibiotice a fost încheiat, ar trebui repetate hemoculturile.
- Pacienții externați după primul episod de EI trebuie să rămână sub supraveghere atentă pentru potențiale complicații pe termen lung.

Managementul unor situații specifice:

- Profilaxia cu antibiotice pentru prevenirea EI legată de DIEC înainte de intervenții dentare și alte intervenții non-cardiace nu este justificată.
- O singură hemocultură pozitivă fără alte dovezi clinice de infecție nu ar trebui să ducă la îndepărtarea DIEC. Îndepărtarea completă a DIEC este recomandată pentru toți pacienții cu infecție confirmată a sondei.
- Indicația pentru reimplantarea DIEC trebuie întotdeauna reevaluată și nicio parte din dispozitivul extras nu trebuie reimplantată. La pacienții dependenți de stimulator cardiac, un cablu de fixare activă poate fi introdus și conectat la un stimulator cardiac extern timp de până la 6 săptămâni.
- Tratamentul chirurgical al EI de cord drept este indicat la pacienții cu bacteriemie persistentă, disfuncție ventriculară dreaptă, embolie pulmonară septică recurentă și compromitere respiratorie și implicarea structurilor cordului stâng.
- Îngrijirea multidisciplinară a pacienților cu boli cardiace congenitale cu EI, de la diagnostic până la tratament, ar trebui să fie oferită în centre specializate pentru BCC cu expertiză în imagistica cardiacă congenitală, chirurgie cardiacă congenitală și terapie intensivă.

Îngrijire centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun în endocardita infecțioasă:

- La pacienții cu EI, luarea în comun a deciziilor permite integrarea preferințelor, valorilor și priorităților pacienților pentru a obține o decizie bună de tratament.
- La pacienții cu EI și fără rețele de sprijin sau grav afectați de determinanții sociali, trebuie stabilit un plan de recuperare elaborat în colaborare cu pacientul, evidențiind informațiile despre riscul de recidivă și măsurile preventive.

Diferențele de sex:

- Sexul feminin este mai puțin frecvent la pacienții diagnosticați cu EI, fiind prezent în aproximativ o treime din cazuri.

16. Lipsă de dovezi

- Majoritatea recomandărilor cu un nivel de dovezi B se bazează mai degrabă pe studii observaționale decât pe RCT unice sau pe meta-analize din RCT.

Prevenire:

- În grupurile de afecțiuni cu risc intermediar sau necunoscut, nu există dovezi care să recomande profilaxia cu antibiotice.
- În prezent, nu există dovezi care să susțină utilizarea profilaxiei cu antibiotice după implantarea unui dispozitiv de tip occluder al urechii stângi.

Diagnostic:

- Sunt necesare mai multe date cu privire la acuratețea diagnosticului EI cu hemocultură negativă folosind tehnici de biologie moleculară sau determinarea ADN-ului fără celule bacteriene/fungice în probele de sânge.
- Standardizarea metodologiei de evaluare a dimensiunii vegetațiilor nu a fost stabilită.
- Sunt necesare mai multe date despre performanța diagnostică a ecocardiografiei intracardice în EVP.
- Trebuie stabilit rolul [18F]FDG-PET/CT(A) în EVN.
- Utilizarea de rutină a testelor imagistice pentru a detecta prezența evenimentelor embolice, în special imagistica cerebrală, nu este bine stabilită.
- În endocardita fungică, rolul indicatorilor moleculari și biochimici în stabilirea diagnosticului nu este bine studiat.

Terapia antimicrobiană – principii și metode:

- Sunt necesare studii clinice pentru a evalua eficacitatea și siguranța regimurilor recomandate de tratament antimicrobian și a noilor combinații de

- antimicrobiene. Multe recomandări provin din studiile clinice pentru bacteriemie și nu pentru EI.
- Tratamentul antibiotic eficient la pacienții cu streptococi orali foarte rezistenți la penicilină trebuie investigat.
- Sunt necesare date randomizate pentru a stabili cea mai bună strategie medicală în EI stafilococică.
- Tratamentele antibiotice eficiente pentru pacienții cu EI HLAR E. faecalis și hipersensibilitate la beta-lactamine necesită cercetări suplimentare.
- Tratamentele eficiente pentru EI enterococică rezistentă la vancomicină necesită cercetări suplimentare.
- Sunt necesare comparații randomizate cap la cap ale diferitelor antibiotice pentru a evalua mai bine eficacitatea și toxicitatea (de exemplu, pentru aminoglicozide).
- Durata tratamentului cu antibiotice a fost stabilită empiric și nu au fost publicate date randomizate.
- Eficacitatea terapiei antifungice combinate nu a fost studiată.
- Utilizarea empirică a unui regim empiric combinat care economisește aminoglicozide nu a fost studiată pe larg.
- Sunt necesare mai multe date privind implementarea tratamentului oral în studiile mari.

Indicații pentru intervenția chirurgicală și managementul principalelor complicații ale endocarditei infecțioase:

- Indicația tratamentului chirurgical la pacienții cu EI se bazează în principal pe opinia experților bazată pe studii observaționale.
- RCT-urile sunt necesare pentru a stabili indicația și momentul intervenției chirurgicale la pacienții cu:
 - Risc chirurgical crescut.
 - Vegetatii mari dar fara alte indicatii pentru interventie chirurgicala.
 - Embolii sau sângerări cerebrale.
 - Pacienți cu infecție necontrolată.
- Mai multe date despre necesitatea și momentul angiografiei coronariene înainte de operația de endocardită.
- Există o lipsă de informații cu privire la momentul și succesiunea intervențiilor la pacienții cu surse septice multiple.
- Sunt necesare mai multe date despre eficacitatea și siguranța sistemelor de extracție a vegetației în EI de cord drept.

Alte complicații ale endocarditei infecțioase:

- Există informații limitate cu privire la siguranța și eficacitatea trombectomiei mecanice în accidentele vasculare cerebrale embolice legate de EI.
- Nu există date prospective cu privire la momentul și siguranța splenectomiei pentru abcesul splenic,

care complică EI în legătură cu tratamentul valvular chirurgical.

Principii și metode de tratament chirurgical:

- Există o nevoie semnificativă de scoruri pentru a prezice inutilitatea managementului chirurgical la pacienții cu risc foarte înalt.
- Există o lipsă de date cu privire la cel mai adecvat regim de anticoagulare la pacienții cu EVP complicat de accident vascular cerebral hemoragic.

Rezultatul după externare: urmărire și prognostic pe termen lung:

- Sunt necesare studii clinice pentru a evalua eficacitatea reabilitării, inclusiv momentul optim, durata, metodele și componentele.
- Sunt necesare date despre rezultatele raportate de pacient în timpul urmăririi pe termen scurt și lung.

Managementul unor situații specifice:

- Sunt necesare date suplimentare despre incidența, caracteristicile și rezultatele EI la pacienții tratați cu terapii valvulare transcater sau cu închidere cu occluder a urechiușei stângi.
- Există o întrebare clinică nerezolvată cu privire la eficacitatea și siguranța tratamentului chirurgical al EI la pacienții tratați anterior prin intervenții valvulare transcater.
- Sunt necesare date randomizate privind momentul reimplantării DEIC după îndepărtarea dispozitivului infectat.

- Există o lipsă de dovezi în ceea ce privește îndepărtarea de rutina a DEIC la pacienții cu EI pe partea stângă.
- Sunt necesare date randomizate despre intervenția chirurgicală în EI de cord drept.

Îngrijire centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun în endocardita infecțioasă:

- Deoarece nu există dovezi specifice bolii, sunt necesare date privind îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun în EI.
- Lipsesc date despre modul în care îngrijirea centrată pe pacient și luarea deciziilor în comun la pacienții cu vulnerabilități sociale și de sănătate mintală le pot îmbunătăți rezultatele.
- Datele privind efectul îngrijirii centrate pe pacient și intervențiile de luare a deciziilor în comun sunt necesare pentru a implementa strategii eficiente.

Diferențele de sex:

- Sunt necesare date suplimentare pentru a determina de ce EI este observată mai puțin frecvent și de ce rezultatele sunt mai rele la pacienții de sex feminin.
- Trebuie determinate și abordate motivele pentru trimiterea mai scăzută la intervenții chirurgicale la pacienții de sex feminin cu EI în comparație cu pacienții de sex masculin.

17. Mesaje „Ce să faci” și „Ce să nu faci” din Ghid

Tabelul 14 „Ce să faci” și „Ce să nu faci”

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru profilaxia antibiotică la pacienții cu boli cardiovasculare supuși unor proceduri oro-dentare cu risc crescut de endocardită infecțioasă		
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu EI anterioară.	I	B
Măsurile generale de prevenire sunt recomandate la persoanele cu risc înalt și mediu de EI.	I	C
Profilaxia cu antibiotice este recomandată la pacienții cu valve protetice implantate chirurgical și cu orice material utilizat pentru repararea chirurgicală a valvei cardiace.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu proteze valvulare aortice și pulmonare implantate transcater.	I	C
Profilaxia antibiotică este recomandată la pacienții cu BCC cianotice netratate și la pacienții tratați cu intervenții chirurgicale sau transcater cu șunturi paliative postoperatorii, ducte protetice sau alte proteze. După repararea chirurgicală, în absența defectelor reziduale sau a protezelor valvulare, profilaxia cu antibiotice se recomandă doar în primele 6 luni după procedură.	I	C
Profilaxia cu antibiotice este recomandată la pacienții cu dispozitive de suport ventricular.	I	C
Profilaxia cu antibiotice nu este recomandată la alți pacienți cu risc scăzut de EI.	III	C
Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase la pacienții cu risc ridicat		
Profilaxia cu antibiotice este recomandată în extracțiile dentare, procedurile de chirurgie orală și procedurile care necesită manipularea regiunii gingivale sau periapicale a dinților.	I	B
Recomandări pentru prevenirea endocarditei infecțioase în procedurile cardiace		
Screeningul preoperator pentru portajul nazal al <i>S. aureus</i> este recomandat înainte de operația cardiacă electivă sau de implantare valvulară transcater pentru a trata purtătorii.	I	A
Profilaxia antibiotică perioperatorie este recomandată înainte de plasarea unui DEIC.	I	A
Sunt recomandate măsuri aseptice pre-procedurale optime ale locului de implantare pentru a preveni infecțiile cu DEIC.	I	B
Profilaxia antibiotică periprocedurală este recomandată la pacienții supuși unei implantări chirurgicale sau transcater a unei valve protetice, a unei proteze intravasculare sau a altor materiale străine.	I	B

Se recomandă măsuri chirurgicale standard aseptice în timpul introducerii și manipulării cateterelelor în mediul laboratorului de cateterism.	I	C	
Decolonizarea sistematică a pielii sau nazală fără screening pentru S. aureus nu este recomandată.	III	C	
Recomandări pentru echipa de endocardită			
Diagnosticul și gestionarea pacienților cu EI complicată sunt recomandate a fi efectuate într-un stadiu incipient într-un centru de valve cardiace, cu facilități chirurgicale imediate și o „echipă de endocardită” pentru a îmbunătăți rezultatele.	I	B	
Pentru pacienții cu EI necomplicată gestați într-un Centru de Referință, se recomandă comunicarea precoce și regulată între echipele de endocardită locală și Centrul Valvelor Inimii pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților.	I	B	
Recomandări pentru rolul ecocardiografiei în endocardita infecțioasă			
A. Diagnostic			
ETT este recomandată ca modalitate de imagistică de primă linie în suspiciunea de EI.	I	B	
ETE este recomandată la toți pacienții cu suspiciune clinică de EI și un ETT negativ sau nedagnostic.	I	B	
ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune clinică de EI, când este prezentă o valvă cardiacă protetică sau un dispozitiv intracardiac.	I	B	
Se recomandă repetarea ETT și/sau ETE în decurs de 5-7 zile în cazurile de examinare inițial negativă sau neconcludentă, când suspiciunea clinică de EI rămâne ridicată.	I	C	
ETE este recomandată la pacienții cu suspiciune de EI, chiar și în cazurile cu ETT pozitiv, cu excepția EI pe valvă nativă dreaptă izolată cu examinare ETT de bună calitate și rezultate ecocardiografice neechivoce.	I	C	
B. Urmărire sub terapie medicală			
Se recomandă repetarea ETT și/sau ETE imediat ce se suspectează o nouă complicație a EI (șoflu nou, embolie, febră persistentă și bacteriemie, IC, abces, BAV).	I	B	
ETE este recomandat atunci când pacientul este stabil înainte de a trece de la terapia antibiotică intravenoasă la cea orală.	I	B	
C. Ecocardiografie intraoperatorie			
Ecocardiografia intraoperatorie este recomandată în toate cazurile de EI care necesită intervenție chirurgicală.	I	C	
D. După terminarea terapiei			
ETT și/sau ETE sunt recomandate la finalizarea terapiei cu antibiotice pentru evaluarea morfologiei și funcției cardiace și valvulare la pacienții cu EI care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale de valvă cardiacă.	I	C	
Recomandări pentru rolul tomografiei computerizate, imagisticii nucleare și rezonanță magnetică în endocardita infecțioasă			
CTA cardiacă este recomandată la pacienții cu posibilă EVN pentru a detecta leziunile valvulare și a confirma diagnosticul de EI.	I	B	
[18F]FDG-PET/CT(A) și ACT cardiacă sunt recomandate în posibilă EVP pentru a detecta leziunile valvulare și a confirma diagnosticul de EI.	I	B	
ACT cardiacă este recomandată în EVN și EVP pentru a diagnostica complicațiile paravalvulare sau periprotetice dacă ecocardiografia este neconcludentă.	I	B	
Imagistica creierului și a întregului corp (CT, [18F]FDG-PET/CT și/sau RMN) sunt recomandate la pacienții simptomatici cu EVN și EVP pentru a detecta leziunile periferice sau pentru a adăuga criterii de diagnostic minore.	I	B	
Recomandări pentru tratamentul antibiotic al endocarditei infecțioase datorate streptococilor orali și grupului Streptococcus gallolyticus			
Streptococi orali sensibili la penicilină și grupul Streptococcus gallolyticus			
Tratament standard: durată de 4 săptămâni în EVN sau durată de 6 săptămâni în EVP			
La pacienții cu EI din cauza streptococilor orali și a grupului S. gallolyticus, se recomandă penicilina G, amoxicilina sau ceftriaxonă timp de 4 (în EVN) sau 6 săptămâni (în EVP), folosind următoarele doze:	I	B	
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Penicilina G			12–18 milioane U/zi i.v. fie în 4–6 doze sau continuu
Amoxicilina			100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze
Ceftriaxonă			2 g/zi i.v. în 1 doză
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Penicilina G			200 000 U/kg/zi i.v. în 4-6 prize divizate
Amoxicilină			100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze
Ceftriaxonă			100 mg/kg/zi i.v. în 1 doză
Tratament standard: durată de 2 săptămâni (nu se aplică EVP)			
Tratamentul de 2 săptămâni cu penicilina G, amoxicilina, ceftriaxona combinat cu gentamicina este recomandat doar pentru tratamentul EVN necomplicat datorat streptococilor orali și S. gallolyticus la pacienții cu funcție renală normală folosind următoarele doze:	I	B	
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Penicilina G			12–18 milioane U/zi i.v. fie în 4–6 doze sau continuu
Amoxicilină	100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze		

Ceftriaxonă	2 g/zi i.v. în 1 doză		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Penicilina G	200 000 U/kg/zi i.v. în 4-6 prize divizate		
Amoxicilină	100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze		
Ceftriaxonă	100 mg/kg i.v. în 1 doză		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză sau 3 doze împărțite în mod egal		
Alergie la beta-lactamine			
La pacienții alergici la beta-lactamine și cu EI datorată streptococilor orali și <i>S. gallolyticus</i> , se recomandă vancomicina timp de 4 săptămâni în EVN sau timp de 6 săptămâni în EVP utilizând următoarele doze:		I	C
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. in 2 doze		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>		I	C
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze împărțite în mod egal		
Grupul de streptococi orali și <i>Streptococcus gallolyticus</i> susceptibili, cu expunere crescută sau rezistenți la penicilină			
La pacienții cu EVN din cauza streptococilor orali și <i>S. gallolyticus</i> , penicilina G, amoxicilină sau ceftriaxonă timp de 4 săptămâni în asociere cu gentamicina timp de 2 săptămâni se recomandă utilizarea următoarelor doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Penicilin G	24 milioane U/zi i.v. fie în 4–6 doze sau continuu		
Amoxicilina	12 g/zi i.v. in 6 doze		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză		
La pacienții cu EVP din cauza streptococilor orali și <i>S. gallolyticus</i> , penicilina G, amoxicilină sau ceftriaxonă timp de 6 săptămâni combinate cu gentamicina timp de 2 săptămâni se recomandă utilizarea următoarelor doze:		I	B
<i>Doza și calea antibioticelor pentru adulți</i>			
Penicilina G	24 milioane U/zi i.v. fie în 4–6 doze sau continuu		
Amoxicilină	12 g/zi i.v. in 6 doze		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză		
Alergie la beta-lactamine			
La pacienții cu EVN din cauza streptococilor orali și <i>S. gallolyticus</i> și care sunt alergici la beta-lactamine, se recomandă vancomicina timp de 4 săptămâni folosind următoarele doze:		I	C
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. in 2 doze		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>		I	C
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. in 2 doze		
La pacienții cu EVP din cauza streptococilor orali și <i>S. gallolyticus</i> și care sunt alergici la beta-lactamine, se recomandă vancomicina timp de 6 săptămâni combinată cu gentamicina timp de 2 săptămâni folosind următoarele doze:		I	C
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. in 2 doze		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses		
Gentamicină	30 mg/kg/zi i.v. in 2 doze		
Recomandări pentru tratamentul antibiotic al endocarditei infecțioase cauzate de <i>Staphylococcus</i> spp.			
EI cauzată de stafilococi sensibili la meticilină			
La pacienții cu EVN din cauza stafilococilor sensibili la meticilină, se recomandă (flu)cloxacilină sau cefazolină timp de 4-6 săptămâni folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
(flu)cloxacilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze		
Cefazolin	6 g/zi i.v. in 3 doze	I	B
<i>Doza și calea antibioticelor la copii</i>			
(flu)cloxacilină	200–300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal		
Cefazolin	300–600 mg/kg/zi în 3–4 prize		

La pacienții cu EVP din cauza stafilococilor sensibili la meticilină, (flu)cloxacilină sau cefazolin cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicina timp de 2 săptămâni se recomandă utilizarea următoarelor doze:		I	B
<i>Doza și calea antibioticelor pentru adulți</i>			
(flu)cloxacilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze		
Cefazolin	6 g/zi i.v. în 3 doze		
Rifampin	900 mg/zi i.v. sau pe cale orală în 3 doze împărțite în mod egal		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
<i>Doza și calea antibioticelor la copii</i>			
(flu)cloxacilină	200–300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal		
Cefazolin	300–600 mg/kg/zi în 3–4 prize		
Rifampin	20 mg/kg/zi i.v. sau pe cale orală în 3 doze împărțite în mod egal		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
Alergie la beta-lactamine			
La pacienții cu EVN din cauza stafilococilor sensibili la meticilină care sunt alergici la penicilină, se recomandă cefazolină timp de 4-6 săptămâni folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Cefazolin	6 g/zi i.v. în 3 doze		
<i>Doza și calea antibioticelor la copii</i>			
Cefazolin	00–600 mg/kg/zi în 3–4 prize		
La pacienții cu EVP din cauza stafilococilor sensibili la meticilină care sunt alergici la penicilină, se recomandă cefazolină combinată cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicina timp de 2 săptămâni, folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Cefazolin	6 g/zi i.v. în 3 doze		
Rifampin	900 mg/zi i.v. sau pe cale orală în 3 doze împărțite în mod egal		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
<i>Doza și calea antibioticelor la copii</i>			
Cefazolin	300–600 mg/kg/zi în 3–4 prize		
Rifampin	20 mg/kg/zi i.v. sau pe cale orală în 3 doze împărțite în mod egal		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
EI cauzată de stafilococi rezistenți la meticilină			
La pacienții cu EVN din cauza stafilococilor rezistenți la meticilină, vancomicina este recomandată timp de 4-6 săptămâni folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Vancomicina	30–60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru copii</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze împărțite în mod egal		
La pacienții cu EVP din cauza stafilococilor rezistenți la meticilină, se recomandă vancomicina cu rifampicină timp de cel puțin 6 săptămâni și gentamicina timp de 2 săptămâni folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Vancomicina	30–60 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze		
Rifampin	900–1200 mg/zi i.v. sau oral în 2 sau 3 prize divizate		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze împărțite în mod egal		
Rifampin	20 mg/kg/zi i.v. sau oral în 2 sau 3 prize divizate		
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 (de preferat) sau 2 doze		
Recomandări pentru tratamentul antibiotic al endocarditei infecțioase cauzate de <i>Enterococcus</i> spp.			
Tulpini sensibile la beta-lactamice și gentamicine			
La pacienții cu EVN din cauza <i>Enterococcus</i> spp. non-HLAR, se recomandă asocierea ampicilină sau amoxicilină cu ceftriaxonă timp de 6 săptămâni sau cu gentamicină timp de 2 săptămâni folosind următoarele doze:		I	B
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>			
Amoxicilină	200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze		
Ampicilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze		

Ceftriaxonă	4 g/zi i.v. în 2 doze				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză				
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>					
Ampicilină	300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal				
Ceftriaxonă	100 mg/kg i.v. în 2 doze				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze impartite egal	I	B		
La pacienții cu EVP și la pacienții cu EVN complicată sau > 3 luni de simptome datorate Enterococcus spp. non-HLAR, combinația de ampicilină sau amoxicilină cu ceftriaxonă timp de 6 săptămâni sau cu gentamicină timp de 2 săptămâni se recomandă utilizând următoarele doze:					
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>					
Amoxicilină	200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze				
Ampicilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze				
Ceftriaxonă	4 g/zi i.v. în 2 doze				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză				
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>					
Ampicilină	300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal				
Amoxicilină	100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze				
Ceftriaxonă	100 mg/kg/zi i.v. în 2 doze				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze impartite egal				
Rezistență ridicată la aminoglicozide					
La pacienții cu EVN sau EVP din cauza HLAR Enterococcus spp., combinația de ampicilină sau amoxicilină și ceftriaxonă timp de 6 săptămâni este recomandată utilizând următoarele doze:		I	B		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>					
Ampicilină	12 g/zi i.v. în 4-6 doze				
Amoxicilină	200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze				
Ceftriaxonă	4 g/zi i.v. sau i.m. în 2 doze				
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>					
Ampicilină	300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal				
Amoxicilină	Amoxicilină 100–200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze				
Ceftriaxonă	100 mg/kg i.v. sau i.m. în 2 doze				
Enterococcus spp. rezistent la betalactamine. (E. faecium)					
La pacienții cu EI din cauza Enterococcus spp. beta-lactamic rezistent. (E. faecium), vancomicina timp de 6 săptămâni combinată cu gentamicina timp de 2 săptămâni se recomandă utilizând următoarele doze:				I	C
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>					
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză				
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>					
Vancomicina	30 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze împărțite în mod egal				
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 1 doză				
Enterococcus spp. rezistent la vancomicină.					
La pacienții cu EI din cauza Enterococcus spp. rezistent la vancomicină, se recomandă daptomicina combinată cu beta-lactamine (ampicilină, ertapenem sau ceftarolină) sau fosfomicină folosind următoarele doze:		I	C		
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor pentru adulți</i>					
Daptomicina	10–12 mg/kg/zi i.v. în 1 doză				
Ampicilină	300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal				
Fosfomicină	12 g/zi i.v. în 4 doze				
Ceftarolină	1800 mg/zi i.v. în 3 doze				
Ertapenem	2 g/zi i.v. sau i.m. în 1 doză				
<i>Doza și calea de administrare a antibioticelor la copii</i>					
Daptomicina	10–12 mg/kg/zi i.v. în 1 doză (ajustată în funcție de vârstă)				
Ampicilină	300 mg/kg/zi i.v. în 4–6 doze împărțite în mod egal				
Fosfomicină	2–3 g/zi i.v. în 1 doză				
Ceftarolină	24–36 mg/kg/zi în 3 prize				
Ertapenem	1 g/zi i.v. sau i.m. într-o singură doză (dacă este mai tânăr de 12 ani, 15 mg/kg/doză [până la maximum 500 mg] de două ori pe zi)				

Recomandări pentru tratamentul antibiotic în ambulatoriu al endocarditei infecțioase		
Tratamentul antibiotic parenteral în ambulatoriu nu este recomandat la pacienții cu EI cauzată de microorganisme foarte greu de tratat, ciroză hepatică (Child-Pugh B sau C), embolii severe ale sistemului nervos cerebral, abcese extracardice mari netratate, complicații ale valvei cardiace sau alte complicații severe, afecțiuni care necesită intervenție chirurgicală, complicații post-chirurgicale severe și EI legate de persoanele care își administrează droguri i.v.	III	C
Recomandări pentru principalele indicații de intervenție chirurgicală în endocardita infecțioasă (endocardita valvulară nativă și endocardita valvulară protetică)		
(i) Insuficiență cardiacă		
Chirurgia de urgență este recomandată în EVN sau EVP aortică sau mitrală cu regurgitare acută severă, obstrucție sau fistulă care provoacă edem pulmonar refractar sau șoc cardiogen.	I	B
Se recomandă intervenția chirurgicală de urgență în EVN aortică sau mitrală sau EVP cu regurgitare acută severă sau obstrucție care provoacă simptome de IC sau semne ecocardiografice de toleranță hemodinamică slabă.	I	B
(ii) Infecție necontrolată		
Se recomandă intervenția chirurgicală de urgență în infecția local necontrolată (abces, anevrism fals, fistula, vegetație marită, dehiscenta protetică, BAV nou).	I	B
În EI cauzată de fungi sau organisme multirezistente se recomandă intervenția chirurgicală urgentă sau non-urgentă în funcție de starea hemodinamică a pacientului.	I	C
(iii) Prevenirea emboliei		
Se recomandă intervenția chirurgicală de urgență în EVN aortică sau mitrală sau EVP cu vegetații persistente ≥ 10 mm după unul sau mai multe episoade embolice în ciuda terapiei antibiotice adecvate.	I	B
Se recomandă intervenția chirurgicală de urgență în EI cu vegetație ≥ 10 mm și alte indicații de intervenție chirurgicală.	I	C
Recomandări pentru tratamentul complicațiilor neurologice ale endocarditei infecțioase		
CT cerebral sau IRM este recomandată la pacienții cu EI și anevrisme cerebrale infecțioase suspectate.	I	B
Neurochirurgia sau terapia endovasculară este recomandată pentru anevrismele mari, cele cu creștere continuă în ciuda terapiei optime cu antibiotice și anevrismele cerebrale infecțioase intracraniene rupte.	I	C
Terapia trombolitică nu este recomandată în accidentul vascular cerebral embolic datorat EI.	III	C
Recomandări pentru pacienții cu manifestări musculo-scheletice ale endocarditei infecțioase		
IRM sau PET/CT este recomandat la pacienții cu suspiciune de spondilodiscită și osteomielita vertebrală care complică EI.	I	C
ETT/ETE este recomandat pentru a exclude EI la pacienții cu spondilodiscită și/sau artrită septică cu hemoculturi pozitive pentru microorganismele EI tipice.	I	C
Recomandări pentru evaluarea preoperatorie a anatomiei coronariene la pacienții care necesită intervenții chirurgicale pentru endocardita infecțioasă		
La pacienții stabili hemodinamici cu vegetații valvulare aortice care necesită intervenție chirurgicală cardiacă și prezintă risc crescut de CAD, se recomandă un CTA coronarian multislice de înaltă rezoluție.	I	B
Angiografia coronariană invazivă este recomandată la pacienții care necesită intervenții chirurgicale pe inimă și care prezintă risc crescut de BC, în absența vegetațiilor valvei aortice.	I	C
Indicațiile și momentul intervenției chirurgicale cardiace după complicații neurologice în endocardita infecțioasă activă		
După un atac ischemic tranzitoriu, chirurgia cardiacă, dacă este indicată, se recomandă fără întârziere.	I	B
După un accident vascular cerebral, se recomandă intervenția chirurgicală fără întârziere în prezența IC, infecție necontrolată, abces sau risc embolic ridicat persistent, atâta timp cât coma este absentă și prezența hemoragiei cerebrale a fost exclusă prin CT cranian sau RMN.	I	B
Recomandări pentru urmărirea după externare		
Educarea pacientului cu privire la riscul de recidivă și măsuri preventive, cu accent pe sănătatea dentară, și pe baza profilului de risc individual este recomandată în timpul urmăririi.	I	C
Tratamentul dependenței pacienților care au avut EI după administrarea de droguri i.v.	I	C
Recomandări pentru endocardita valvulară protetică		
Intervenția chirurgicală este recomandată pentru EVP precoce (în decurs de 6 luni de la operația valvulară) cu înlocuire nouă a valvei și debridare completă.	I	C
Recomandări pentru endocardita infecțioasă asociată cu dispozitivele electronice implantate cardiovasculare		
Profilaxia antibiotică care acoperă S. aureus este recomandată pentru implantarea DEIC.	I	A
Ambele ETT și ETE sunt recomandate în cazurile de EI suspectate de DEIC pentru identificarea vegetațiilor.	I	B
Extracția completă a sistemului fără întârziere este recomandată la pacienții cu EI clar legată de DEIC sub terapie cu antibiotice empirică inițială.	I	B

Continued

Se recomandă obținerea a cel puțin trei seturi de hemoculturi înainte de inițierea promptă a antibioticoterapiei empirice pentru infecția cu DEIC, acoperind stafilococi rezistenți la meticilină și bacteriile Gram-negative.	I	C
Dacă reimplantarea DEIC este indicată după extracție pentru EI asociată DEIC, se recomandă să fie efectuată într-un loc îndepărtat de generatorul anterior, cât mai târziu posibil, odată ce semnele și simptomele infecției s-au atenuat și până când hemoculturile sunt negative pentru la cel puțin 72 de ore în absența vegetațiilor și negativ timp de cel puțin 2 săptămâni dacă vegetațiile au fost vizualizate.	I	C
Îndepărtarea DEIC după o singură hemocultură pozitivă, fără alte dovezi clinice de infecție, nu este recomandată.	III	C
Recomandări pentru tratamentul chirurgical al endocarditei infecțioase drepte		
Se recomandă intervenția chirurgicală la pacienții cu EI pe partea dreaptă care primesc terapie antibiotică adecvată pentru următoarele scenarii:		
Vegetație persistentă cu insuficiență respiratorie care necesită suport ventilator după embolii pulmonare recurente.	I	B
Vegetații tricuspide reziduale mari (>20 mm) după embolii pulmonare septice recurente.	I	B
Large residual tricuspid vegetations (>20 mm) after recurrent septic pulmonary emboli.	I	C
Pacienți cu implicare simultană a structurilor cordului stâng.	I	C
Recomandări pentru utilizarea terapiei antitrombotice în endocardita infecțioasă		
Se recomandă întreruperea terapiei antiplachetare sau anticoagulante în prezența sângerării majore (inclusiv hemoragie intracraniană).	I	C
Terapia trombolitică nu este recomandată la pacienții cu EI.	III	C

[18F]FDG-PET, tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză; BAV, bloc atrioventricular; CAD, boala coronariană; BCC, boală cardiacă congenitală; DEIC, dispozitiv electronic implantat cardiovascular; CT, tomografie computerizată; ACT, angiografie tomografică computerizată; IC, insuficiență cardiacă; HLLAR, rezistență la aminoglicozide de nivel înalt; IE, endocardită infecțioasă; i.m., intramuscular; i.v., intravenos; MRA, angiografie prin rezonanță magnetică; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; EVN, endocardită valvulară nativă; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; EVP, endocardită de valvă protetică; PWID, persoane care se injectează droguri; ETE, ecocardiografie transesofagiană; ETT, ecocardiografie transtoracică. ^aClasă de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

18. Date suplimentare

Datele suplimentare sunt disponibile pe *European Heart Journal* online.

19. Disponibilitatea datelor

Nu au fost analizate sau generate date noi în ajutorul acestui studiu.

20. Informații despre autori

Author/Task Force Member Affiliations: **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 Parowallei, 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. Apendix

ESC Society Scientific Document Group

Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

Document Reviewers: 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).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2023 Guidelines for the management of endocarditis.

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 Kušljugić; **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 Küüna-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, Gylnar 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, Rouguiatou 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 Mitevka; **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 Zakhama; **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 Srojidinova.

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. Bibliografie

- 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).
- Momtazmanesh 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>
- 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>
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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 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. Vahasarla 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 extra-cardiac 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, Lepeure L, Moussafeur 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 Saeedan 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.athoracsur.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 multidisciplinary 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, Elmning 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, Selton-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 antibiotic 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: 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, Hershov 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 amoxicillin 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. Bikdeli 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, Gelinis 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/ehjqcco/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.athoracsur.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, Khaliq 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.jicc.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. Snygg-Martin U, Giang KW, Dellborg M, Robertson J, Mandalenakis Z. Cumulative incidence 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, Rushgren 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-Ittu 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 M, 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/eurpace/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 transcatheter 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.recsep.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 Infecc 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, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary 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.athoracsur.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 positron 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, Bongiorno 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 (ISCID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the

- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eurpace* 2020;**22**: 515–549. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euz246>
131. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LNV, 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 discharge 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 outcomes 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 endocarditis 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.recresp.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 infective 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 interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective 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. Snipsoy 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 presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis–prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;**169**:463–473. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>
 146. Amat-Santos IJ, 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, Sarría 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, Tonder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, et al. Prevalence of infective 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, Rovey C, et al. Contribution of systematic 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 endocarditis. *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 endocarditis 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 infective 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/ejehoccard/jeq004>
 164. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, Salauñ E, Lancellotti P, Tornos P, et al. Multimodality imaging 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, Vejstrup 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, Nilson B, Rasmussen M. HANDOC: a handy score to determine the need for echocardiography in non-beta-hemolytic streptococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2018;**66**:693–698. <https://doi.org/10.1093/cid/cix880>
 172. Berge A, Krantz A, Ostlund H, Naucner 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/ejehocard/jer023>
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, Hincapie C, Mesa-Abad J, Uribe-Delgado JR, Giraldo-Ramirez 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, Cediél 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, Cediél 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. Chaosuwannakit 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. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines 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, Passetort S, Duval X, Wolff M, Lepout 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, Ofllaz 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 Thuaiere 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, Fuiz 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, lung 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 MV, Kuijper JPA, Larsson EM, Jager HR, Barkhof F. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance. *Radiology* 2018;**287**:11–28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803>
204. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee 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, Gemp 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. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;**17**:e1–e14. [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: increased 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 VW, 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, Esposito-Farese 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 tepvendo 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 infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2605–2615. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.011>
213. Erba PA, Conti U, Lazzeri 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 WV, 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 radiolabelled leucocyte 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, Wisniowska-Smalek S, et al. ^{99m}Tc-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, Goehringer 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 biogluce 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, Permyner 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, Benazit 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, Vigianni GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *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, Verdaguier R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:606–610. <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 fosfomicin 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. Spaziante 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, Kafasz 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 outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;**267**:264–267. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480020074034>
 281. Francioli P, Ruch W, Stamboulion 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 non-enterococcal 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. Pilmis B, Lourtet-Hascoet J, Barraud O, Piau C, Isnard C, Hery-Arnaud G, et al. Be careful 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 daptomycin 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, Lemaigen 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, Guillevin 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 *Vidans* 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 GVV, 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-gentamycin 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, Rodríguez-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. Martínez-Selles M, Muñoz P, Arnaiz A, Moreno M, Galvez J, Rodríguez-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. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-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 patients 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 W, Talha KM, Palraj BRV, Sohail MR, Baddour LM, et al. Association between high vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in patients 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 vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection 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, bacteremia, 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/ciaa303>
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 antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:158–163. <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 fosfomicin 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 fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014;**59**:1105–1112. <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 persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *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. ceftarolin 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 proclivity 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 ceftaroline 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, Selton-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 associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream 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. Tajji 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/10.1053/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, Montejo 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, Schadowitz 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/s10096-021-04240-3>
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, Cockerill 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 AV, 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: etiologic 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, Arouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, et al. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosomal 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, Montejo M, Goikoetxea 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, Roupael N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; **14**:e1040–e1047. <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, Goehringer 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, Suanzes 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 cohort 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, Wiingaard 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, Steiningger 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. lung 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—background, 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 endoscore. *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, lung 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, Cuerdo-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. Tornos P, lung B, Permyner-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, Sarría 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. Nadji 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, Tleyjeh 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, Amazoum 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. Nadji 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/ehfj.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 prohormone 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, Oestergaard 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/ehi315>
 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, Sarría C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent 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 tricuspid 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.athoracsur.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/ehuj.1999.1877>
 447. Baddley 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, Nadji 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.athoracsur.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, Nouredine 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, Sarría 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 relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE prospective cohort study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;**154**:1086–1094. <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 (SEL). *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, Takayama 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.athoracsur.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, Joskowiak D, Peterss S, Juchem G, et al. Impact of operative 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, Adi 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 VA, 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, Petterson 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. Elafar A, AlBaradai A, AlHarfi Z, Allassal M, Ghoneim A, AlGhofaili 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. (1)(8)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/10.1097/10129689-200404000-00001>
509. de la Cuerda F, Ceconi 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, Wahli 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, Petterson 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, Zoppetti 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 Rev* 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 JJ, 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, Giovannenze 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, Vandenberg B, Hill EE, Peetermans WE, 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, Pouvret 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, Lemaignen 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. Abiotrophia defectiva 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-Hesselink 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 refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:426–427. <https://doi.org/10.1067/jtcv.2003.140>
551. Santer D, Miazza J, Koechlin L, Gahl B, Brahami 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.jtcv.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 replacement? *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.jtcv.2017.07.077>
557. Witten JC, Houghtaling PL, Shrestha NK, Gordon SM, Jaber W, Blackstone EH, et al. Aortic allograft infection risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;**165**:1303–1315.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcv.2021.04.086>
558. Witten JC, Durbak E, Houghtaling PL, Unai S, Roselli EE, Bakaen 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 review 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 guidelines: surgical treatment of infective endocarditis: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;**153**:1241–1258.e29. <https://doi.org/10.1016/j.jtcv.2016.09.093>
565. Delahaye F, Chu VH, Altclas J, Barsic B, Delahaye A, Freiburger T, et al. One-year outcome 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 dagger. *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 endocarditis 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 outcome. *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 NW, 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. Jiad E, 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, Girschbach F, Eitz 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.jtcv.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 BV, 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/10.4066/83.11.1213>
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, Virk HUH, Riaz I, Jain D, Tripathi B, Krittanawong 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 endocarditis: 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, Galinanes 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, Olivotto I, Zoppietti 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, Benvenga 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, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:144–9. <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.athoracsur.2017.12.046>
602. Ostergaard L, Dahl A, Fosbol E, Bruun NE, Oestergaard 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 readmission 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, Sibiltz KL, Christensen J, Bundgaard H, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartE 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, Sibiltz 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, Goehringer 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.jannepidem.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.athoracsur.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/NEJM199608033350607>
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, Selson-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. Selson-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence 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, Biancari 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. Chamat-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 Koweek 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.athoracsur.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, Permyer 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 infective 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/ehjqcco/qcac011>
638. Slipczuk L, Cocolosa 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. Pazardernik M, lung B, Mutlu B, Alla F, Riezobos 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 underused 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 profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010; **121**:892–897. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365>
644. Storteky 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, predictors, 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 endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: comparison of balloon- versus 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 implantation. *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 aortic 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 endocarditis 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 surgical 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 comparison of homografts, conegra 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 replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; **91**:277–284. <https://doi.org/10.1002/ccd.27312>
664. Malekzadeh-Milani S, Houeijeh A, Jalal Z, Hascoet S, Baklouf M, Aldebert P, et al. French national survey on infective endocarditis and the melody valve in percutaneous pulmonary valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; **111**:497–506. <https://doi.org/10.1016/j.jacvd.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 endocarditis 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 endocarditis 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 challenges 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/europace/euaa076>
 679. Arora Y, Perez AA, Carrillo RG. Influence of vegetation shape on outcomes in transvenous 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.jmayocp.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/europace/euab028>
 685. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu 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 thrombo-embolic 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/europace/euaa367>
 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/europace/euab207>
 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, Goehringer 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.acvd.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, Schaefer RHM, Breitenstein A, Najibi S, Conrad J, Berend 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/europace/euaz283>
 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/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 device 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, Mazzocchetti 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/euag160>
 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 transesophageal 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. Venous 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, Yarlagadda 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. Pfanmueller B, Kahmann M, Davierwala P, Misfeld M, Bakhtiyari 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 transesophageal 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.echo.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.athoracsur.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, Jeyaganth 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/ciaa365>
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, Bakhtiyari 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 aortomitral fibrosa. *Ann Thorac Surg* 2019;**108**:1314–1323. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.119>
750. Nappi F, Spadaccio C, Mihos C, Shaikhreza 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. Randhava 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. Hribernik 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, Klcovansky 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 diseases: 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, Beyersdorff 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.heart.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 Mikhail 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 ILL, 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 VW, Ben Ali I, Abid D, 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, Comitis 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-Hesseling J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular diseases: 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, Declercq C, Dubee V, Rouleau F, Duval X, et al. Infective endocarditis 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 outcomes 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 CW, 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 endocarditis 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 cardiopulmonary 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 initial 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 viridans 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 ceftazolin 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 review. *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 thrombotic endocarditis. *Heart* 2022. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-320970>
822. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2007;**12**:518–523. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
823. Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyyigit 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.echo.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 IJ, Shim CY, Hong G-R, et al. Infective endocarditis in cancer 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 disease 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, Gauden 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/ejhf.1994>
851. D'Alto M, Budts W, Diller GP, Mulder B, Egidy Assenza G, Oretto 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>

853. Curlier E, Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Schubel L, Doco-Lecompte T, et al. Relationships between sex, early valve surgery and mortality in patients with left-sided infective endocarditis analysed in a population-based cohort study. *Heart* 2014;**100**: 1173–1178. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304916>
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>