

## Zdravljenje infekcijskega endokarditisa Treatment of infective endocarditis

Franjo Pikelj\*

Deskriptorji  
endokarditis – zdravljenje  
endokarditis bakterijski – zdravljenje

Descriptors  
endocarditis – therapy  
endocarditis, bacterial- therapy

**Izvleček.** Infekcijski endokarditis pomeni zaradi patogenetskih in anatomskih značilnosti poseben terapevtski problem. Tudi kadar so povzročitelji vnetja na uporabljene antibiotike dobro občutljivi, je potrebno za njihovo uničenje v vegetacijah zaklopk navadno večtedensko zdravljenje. Zato so izbor antibiotikov, njihovo odmerjanje in trajanje zdravljenja odločilni za izid bolezni. V prispevku so predstavljeni splošni principi zdravljenja infekcijskega endokarditisa, pristopi k izkustvenemu, ciljanemu, kirurškemu in možnemu ambulantnemu zdravljenju. Poudarjen je tudi pomen spremljanja značilnih simptomov in znakov ter statistično navedenih uspehov zdravljenja bolezni, katere smrtnost je bila v predantibiotični dobi 100 %.

**Abstract.** Because of its anatomic and pathogenetic characteristics infective endocarditis represents a special therapeutic problem. Even in cases responding well to the given antibiotic therapy, it often takes several weeks to destroy causative agents in endocardial vegetations. Proper choice of antibiotics, as well as appropriate dose and length of treatment are therefore essential to favourable outcome. The paper presents the basic principles of various treatment modalities, including empirical and specific drug therapy, surgery and treatment on an outpatient basis. The author stresses the importance of characteristic symptoms and signs of the disease. It is equally important to keep informed about the statistics of the results of treatment of infective endocarditis, which before the advent of antibiotics was always fatal.

### Uvod

Infekcijski endokarditis (IE) predstavlja izjemen terapevtski problem pogojen z odsotnostjo gostiteljeve obrambe na zaklopkah, velikim številom povzročiteljev ( $10^9$  do  $10^{10}$ /g tkiva) in njihovo majhno presnovno aktivnostjo v vegetacijah, kar zmanjšuje učinkovitost antibiotikov, predvsem tistih, ki zavirajo sintezo bakterijske celične stene. Tudi kadar so povzročitelji infekcijskega endokarditisa na uporabljene antibiotike dobro občutljivi, je potrebno za njihovo uničenje v vegetacijah zaklopk večtedensko zdravljenje, krajše ima za posledico praviloma ponovitev bolezni. Zato so izbor antibiotikov, njihovo odmerjanje in trajanje zdravljenja odločilni za nadaljnjo prognozo bolezni. To omogoča predvsem dokaz povzročitelja iz krvi. V ta namen je treba odvzeti najmanj tri vzorce hemokultur (za aerobna in anaerobna gojišča), v primeru subakutnega poteka bolezni v eno- ali več urnih intervalih v enem dnevu oziroma pri akutnem IE v 2 do 4 urah in nato pričeti z izkustvenim antibiotičnim zdravljenjem. Če je bolnik pred tem že prejemal antibiotike, je priporočljivo, če je to le mogoče, za nekaj dni prekiniti antibiotično zdravljenje in v tem času odvzeti 5–10 hemokultur. Če izvzamemo možnost napačne klinične diagnoze IE, so poleg predhodnega antibiotičnega zdravljenja najpogostejši vzroki negativnih hemokultur še majhno število bakterij v krvi, manj pogosti in na standardnih gojiščih težko vzgoj-

\*Prof. dr. sc. Franjo Pikelj, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

ljivi povzročitelji (HACEK bakterije, glive, neiserije). Okužbe z brucelami, legionelo, klamidijami in *Coxiella burnettii* dokažemo najlažje s serološkimi preiskavami.

## Splošna načela zdravljenja

Za uspešno zdravljenje IE moramo upoštevati naslednje klinične ugotovitve in priporočila:

- rutinsko določanje minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) za običajno uporabljane antibiotike proti izoliranemu povzročitelju;
- določanje minimalnih baktericidnih koncentracij (MBK) antibiotikov pri izolaciji neobičajnih povzročiteljev in odstopanju od preizkušene standardnega antibiotičnega izbora;
- uporabo testa baktericidnosti seruma (= titer baktericidnosti antibiotik vsebujočega bolnikovega seruma proti izoliranemu povzročitelju) pri nezadostnem kliničnem odzivu, neobičajnih bakterijah, sumljivem razvoju rezistence ali alergiji na uporabljene antibiotike. Test se sicer zaradi vpliva številnih dejavnikov metodološke in tehnične narave na njegovo klinično vrednotenje še ne uporablja rutinsko;
- rutinsko preiskavo izoliranih sevov enterokokov na morebitno »visoko stopnjo rezistence« (high-level-resistance – MIK  $\geq$  2000  $\mu\text{g/ml}$ ) za gentamicin in streptomycin. Prisotnost le-te za gentamicin pogojuje skoraj praviloma odsotnost sinergističnega učinka med penicilinom in gentamicinom, kanamicinom, tobramicinom, netilmicinom in amikacinom. Približno 30 % teh izolatov pa je na streptomycin še občutljivih (1);
- uporabo praviloma baktericidno delujočih antibiotikov, skoraj brez izjeme intravensko, ker so za uspešno zdravljenje IE odločilne visoke in stalne serumske koncentracije zdravil (2);
- pri običajnem kombiniranju betalaktamskih antibiotikov z aminoglikozidi zadostujejo za klinični sinergistični učinek pri zdravljenju viridans streptokoknega in enterokoknega endokarditisa (kjer je high-level-resistance izključena) navadno nizke doze aminoglikozidov (1, 3);
- enkratni dnevni odmerek aminoglikozidnega antibiotika (netilmicin) je klinično sinergistično učinkovit le pri viridans streptokoknem endokarditisu (3, 4);
- pri IE, povzročinem z *Enterococcus faecium* oziroma netipiziranim enterokokom, je ob odsotnosti »visoke stopnje rezistence« gentamicin aminoglikozid izbora. *Enterococcus faecium* namreč proizvaja aminoglikozid modificirajoče encime (intrinzična aktivnost aminoglikozid – acetiltransferaze 6), ki zavirajo sinergistično delovanje penicilina z netilmicinom, tobramicinom ali amikacinom, ne pa tudi z gentamicinom (1, 5);
- vankomicin in aminoglikozide odmerjamo glede na telesno težo in očistek kreatinina;
- pri bolnikih z alergijo na penicilin »takojšnjega tipa« uporabljamo za zdravljenje infekcijskega endokarditisa z grampozitivnimi povzročitelji praviloma vankomicin namesto betalaktamskih antibiotikov;
- infekcijski endokarditis brez dokazanega povzročitelja je sprejeta klinična entiteta. Pri izbiri antibiotičnega zdravljenja se ravnamo kot pri začetnem, izkustvenem zdravljenju IE, sicer pa iščemo morebitna sekundarna septična žarišča in jih natančno mikrobiološko in histološko pregledamo. Najkoristnejše etiološke podatke nam zagotavljata preiskavi kirurško dostopnih perifernih embolov in srčnih zaklopk. Klinični potek in prognoza IE z negativnimi hemokulturami, kjer je začetni uspeh antibiotičnega zdravljenja ugoden, se ne razlikujeta pomembneje od etiološko potrjenih (3).

## Izkustveno zdravljenje infekcijskega endokarditisa

Zaradi narave bolezni in bolnikovega stanja moramo pogosto pričeti zdraviti IE že pred osamitvijo povzročitelja z izkustveno osvojenimi in priporočenimi shemami zdravljenja (tabela 1) in ob oceni izvora okužbe in najverjetnejših povzročiteljev. V ta namen nam služijo predvsem natančni anamnestični podatki (akutni ali subakutni potek), klinični znaki in izvidi nekaterih preiskav (tabela 2). Po drugi strani pa nas more osamitev nekaterih povzročiteljev zaradi njihove pogosto značilne povezave z vnetimi žarišči ali bolezenskimi stanji navesti k iskanju in zdravljenju žarišč oziroma osnovnih obolenj (tabela 3).

Tabela 1. Izkustveno zdravljenje infekcijskega endokarditisa (IE) (2, 3, 6).

<b>Akutni IE</b>	<b><i>Staphylococcus aureus</i> streptokoki skupine A/B gramnegativne bakterije</b>	<b>kloksacilin 2 g/4 ure/dan i.v. + aminoglikozid *</b>
<b>Subakutni IE</b>	<b>viridans streptokoki enterokoki <i>Haemophilus sp.</i></b>	<b>penicilin G 5M/6 ur/dan i.v. + aminoglikozid*</b>
<b>IE pri i.v. uživalcih drog</b>	<b><i>Staphylococcus aureus</i> gramnegativne bakterije (vključno <i>Pseudomonas</i>)</b>	<b>kloksacilin 2g/4 ure/dan i.v. + aminoglikozid*</b>
<b>IE na umetni zaklopki &lt; 1 leto po operaciji</b>	<b><i>Staphylococcus aureus</i> koagulaza negativni stafilokoki</b>	<b>vankomicin* + aminoglikozid* + rifampicin 450 mg/12 ur/dan p.o.</b>
<b>&gt; 1 leto po operaciji</b>	<b>viridans streptokoki koagulaza negativni stafilokoki</b>	<b>vankomicin* + aminoglikozid*</b>

\* Vankomicin in aminoglikozide odmerjamo glede na telesno težo in očistek kreatinina.

Najpogosteje se ob odsotnosti omejitev uporabljajo naslednji odmerki (1):

- vankomicin 30 mg/kg/dan v 2–4 odmerkih
- gentamicin 3 mg/kg/dan v 3 odmerkih
- streptomycin 15 mg/kg/dan v 2 odmerkih
- netilmicin 12 mg/kg/dan v 3 odmerkih (12 mg/kg/dan v 1 odmerku)

## Ciljano zdravljenje

Po določitvi povzročitelja moramo preiti na ciljano zdravljenje, za kar uporabljamo navadno že klinično preizkušene standardne sheme. Te temeljijo na učinkovitosti posameznih antibiotikov ali njihovih kombinacij proti različnim bakterijam v *in vitro* testih. Zdravljenje IE pri najpogostejših povzročiteljih je prikazano v tabeli 4 (1–3, 7–9).

Trajanje zdravljenja IE temelji na podatkih velikih kliničnih študij in je odvisno predvsem od povzročitelja, poteka bolezni, zapletov in izbire antibiotičnega zdravljenja (mono- oz. kombinirano zdravljenje pri viridans streptokoknem IE). V večini primerov je potrebno 4- do 6-tedensko zdravljenje. To je obvezno v sledečih primerih:

- povzročitelji: stafilokoki, enterokoki, HACEK skupina, »tolerantni« streptokoki, »nutritionally viriant streptococci«, enterobakterije, glive, brez dokazanega povzročitelja;

- simptomatika več kot 3 mesece;
- zapleti (septična sekundarna žarišča);
- IE na umetni zaklopki.

Tabela 2. Dejavniki za pričetek izkustvenega zdravljenja infekcijskega endokarditisa.

<b>Anamneza</b>	trajanje bolezni zobozdravniški posegi ponavljajoči sinusitisi operacije umetne srčne zaklopke urološke, ginekološke težave i.v. uživanje drog
<b>Klinični znaki</b>	splošno stanje stanje zobovja, dlesni status pljuč
<b>Dodatne preiskave</b>	RTG pljuč, sinusov, zobovja UZ + laboratorijsko: biliarni in urogenitalni trakt

Tabela 3. Povezava: povzročitelji – žarišče.

<b>Viridans streptokoki</b>	ustna votlina obnosne votline
<b>Streptokoki: <i>anginosus</i>, <i>intermedius</i>, <i>constellatus</i></b>	vnetje v trebuhu
<b>Streptokok bovis</b>	karcinom kolona ulcerozni kolitis
<b>Enterokoki</b>	vnetja po ginekoloških operacijah urološke bolezni bolezni črevesja
<b>Stafilokoki</b>	vnetja mehkih tkiv intervenski katetri zloraba drog

Na drugi strani pa lahko streptokokni in desnostranski stafilokokni endokarditis enako uspešno zdravimo s kratkotrajnim 2-tedenskim antibiotičnim režimom. Pogoji za tako zdravljenje pri streptokoknem endokarditisu so:

- $MIK \leq 0,1 \mu\text{g/ml}$ ,
- dodan aminoglikozid,
- simptomatika manj kot 3 mesece in
- potek brez zapletov.

Desnostranski stafilokokni endokarditis pri i.v. uživalcih drog lahko zdravimo na ta način (7, 10) kadar:

- je dodan aminoglikozid,
- ni ledvične insuficience in
- ni prizadetosti notranjega ušesa.

Tabela 4. Ciljano zdravljenje infekcijskega endokarditisa. MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, MBK – minimalna baktericidna koncentracija.

<b>STAFILOKOKI</b>		
na oksacilin občutljivi	kloksacilin 2 g/4 ure/dan i.v. (+ aminoglikozid)	4–6 tednov (prve 3–7 dni)
na oksacilin rezistentni	vankomicin + rifampicin 450 mg/12 ur/dan i.v.	4–6 tednov
<b>STREPTOKOKI A/B</b>		
<b>VIRIDANS STREPTOKOKI</b>		
<b>in ENTEROKOKI</b>		
na penicilin občutljivi	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v.	4 tedne
MIK ≤ 0,1 µg/ml	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v. + aminoglikozid	2 tedna 2 tedna
na penicilin tolerantni	ceftriakson 2 g/dan i.v.(i.m.)	4 tedne
MIK > 0,1 in < 0,5 µg/ml	ceftriakson 2 g/dan i.v. (i.m.) + aminoglikozid	2 tedna 2 tedna
na penicilin rezistentni	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v.	4–6 tednov
MIK ≥ 0,5 µg/ml	+ aminoglikozid vankomicin + aminoglikozid	2 tedna 4 tedne 2 tedna
<b>HACEK BAKTERIJE</b>		
<i>(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)</i>		
PNEVMOKOKI	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v.	4 tedne
MENINGOKOKI	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v.	3 tedne
GONOKOKI	penicilin G 5 M/6 ur/dan i.v.	4 tedne
Betalaktamaza pozit.	ceftriakson 2 g/dan i.v. (i.m.)	3–4 tedne
GLIVE	amfotericin B 0,7–1 mg/kg/dan +5 –flucitozin? + rifampicin? + zamenjava zaklopke!	skupni odmerek 2500–3500 mg
<b>COXIELLA BURNETII</b> (Q-mrzlica)	doksiciklin 100 mg/12 ur/dan p.o. trimetoprim/sulfometoksazol 400 mg/3/dan p.o.	1 leto do doživljenjsko
<b>ENTEROBAKTERIJE</b> <b>PSEUDOMONAS SP.</b>	Izbor glede na: MIK MBK test baktericidnosti seruma	individualno

### Ambulantno zdravljenje infekcijskega endokarditisa

Zaradi omenjenih razlogov so opredelili tudi že kriterije za možnosti zdravljenja subakutnih oblik IE na domu. Danes velja, da morajo biti za to izpolnjeni sledeči pogoji (3):

- potrjena diagnoza subakutnega IE z izolacijo: viridans streptokokov, bakterij HACEK skupine, (enterokokov);
- prizadetost naravne zaklopke;

- odsotnost kardiovaskularnih dejavnikov tveganja: huda aortna insuficienca, srčno popuščanje, motnje srčnega ritma;
- ni i.v. uživanja drog;
- možnost vsakodnevnega zdravniškega nadzora.

Od antibiotikov so iz praktičnih razlogov primerni za zdravljenje na domu le tisti z dolgo razpolovno dobo kot npr. ceftriakson in teikoplanin v kombinaciji z netilmicinom. Predvsem ceftriakson se je že uveljavil pri zdravljenju IE, povzročene ga z viridans streptokoki in HACEK bakterijami.

### **Kirurško zdravljenje infekcijskega endokarditisa**

Nasprotno pa je treba bolnike z akutnim IE obvezno zdraviti v kliničnih centrih, kjer je tudi možna takojšnja zamenjava zaklopk, kar lahko pomembno vpliva na izid bolezni. O strategiji zdravljenja v teh primerih skupaj odločata kardiolog in kardiokirurg, ki za vsakega bolnika izbereta najprimernejši čas za operacijo. Pri tem je najpomembnejše merilo miokardna funkcija.

Pri zgodnji zamenjavi je večja nevarnost ponovitve okužbe na umetni zaklopki in paravalvularnega abscesa, pri zakasnitvi pa končne srčne odpovedi. Pri mikrobioloških preiskavah tkiva zaklopk bolnikov, ki so bili operirani zaradi floridnega IE v prvem tednu antibiotičnega zdravljenja, so našli žive povzročitelje v 75 % primerih, za razliko od 13 % pri bolnikih, zdravljenih z antibiotiki pred operacijo več kot 7 dni. Tudi verjetnost ponovitve vnetja je bila pri prvi skupini bolnikov 4-krat večja (11). Zato naj bi zamenjali zaklopke, kadar je to le mogoče, šele po 7-dnevnem ustreznem antibiotičnem zdravljenju, oziroma najbolje po zaključenem zdravljenju. Danes veljajo sledeče indikacije za zamenjavo zaklopk (3, 12):

- hemodinamsko popuščanje zaradi destrukcije zaklopke,
- paravalvularni absces,
- neobvladana okužba,
- dve ali več embolij v sistemski krvni obtok,
- atrio-ventrikularni bloki II. in III. stopnje,
- glivični endokarditis,
- dehiscenca ali obstrukcija umetne zaklopke,
- perzistiranje velikih vegetacij je relativna indikacija (13, 14).

Pri pooperativnem antibiotičnem zdravljenju se odločamo glede na mikrobiološki izvid kulture tkiva zaklopke za:

- ciljano celotno 6-tedensko zdravljenje pri pozitivnem izvidu oz.
- dopolnitev do predvidenega trajanja zdravljenja pri negativnem izvidu (2, 9).

Kirurško zdravimo tudi dostopne mikotične anevrizme, embolije v večje arterije ter primarna in sekundarna vnetna žarišča, seveda ob optimalnem antibiotičnem kritju.

## Spremljanje poteka zdravljenja infekcijskega endokarditisa

Spremljanje poteka zdravljenja IE zahteva vsakodnevni fizikalni pregled in občasne laboratorijske elektrokardiografske in ultrazvočne kontrole:

- vsakodnevni fizikalni pregled: temperatura, srčna frekvenca, znaki srčnega popuščanja, znaki insuficience zaklopk, embolije (koža, oči, osrednje živčevje);
- laboratorijske kontrole: hemokultura 3. in 7. dan zdravljenja (po dvakrat), diferencialna krvna slika, določanje C-reaktivnega proteina (CRP), določanje cirkulirajočih imunskih kompleksov (CIK), preiskava urina (eritruirija);
- EKG: motnje srčnega ritma, bloki;
- ehokardiogram: insuficienca zaklopk, velikost vegetacij, miokardni absces;
- UZ trebušnih organov: vnetna žarišča.

Vročina je eden najpomembnejših kliničnih znakov IE. Pri pravilno izbranem začetnem antibiotičnem zdravljenju postane 50 % bolnikov afebrilnih po 3 dneh, 75 % po 7 in le še 10 % ima povišano temperaturo po 14 dneh. Povprečno dlje časa zasledujemo povečano telesno temperaturo, kadar so povzročitelji IE *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ali pa niso dokazani (15). Podaljšano febrilnost vzdržujejo najpogosteje tkivne nekroze v septičnih žariščih in prizadetost žilja zaradi večjih embolov oz. mikrovaskularnih perifernih emboličnih pojavov (petehije, splinter-hemoragije, Oslerjevi vozlički, Janewayeve lezije in Rothove lise). Zato moramo pri dlje časa povišani temperaturi iskati najprej te zaplete, pa tudi morebitne bolnišnične okužbe, preden razmišljamo o menjavi antibiotikov (3). Na bolnišnično okužbo (flebitis, katetska sepsa, okužba sečil) lahko sklepamo npr. iz diferencialne krvne slike s ponovnim pomikom v levo in pomembnejšega porasta CRP-ja.

Včasih lahko spremljamo mikroembolične pojave, ki so povezani predvsem z imunskim dogajanjem, kljub pravilnemu in učinkovitemu zdravljenju, še po nekaj tednih, arterijske embolije po več mesecih in rupture mikotičnih anevrizem celo po letih.

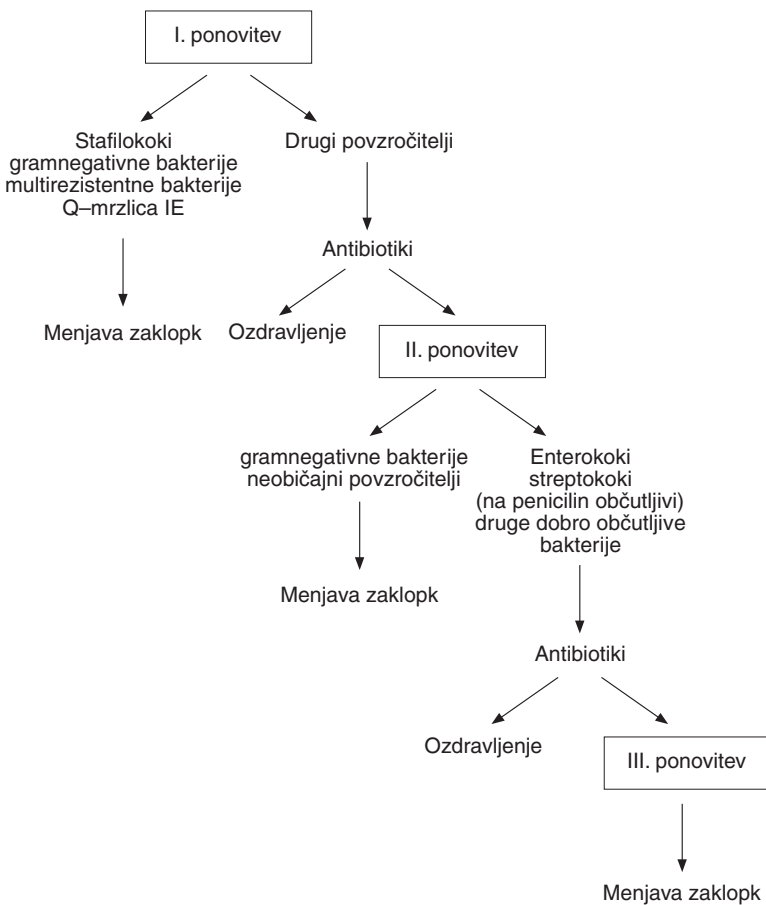
Hemokulture postanejo navadno negativne po nekaj dneh ustreznega antibiotičnega zdravljenja. Vsaka bakteriemija, ki traja, ne glede na klinični odziv začetnega antibiotičnega zdravljenja, dlje kot teden dni, pa je vznemirjajoča in zahteva ponovno testiranje MIK izoliranega povzročitelja ter iskanje paravulvarnega abscesa ali metastatičnega žarišča. Ostali pokazalci vnetja se normalizirajo postopno v času zdravljenja, najkasneje navadno pri stafilokoknem endokarditisu. Le anemija lahko vztraja še tedne po končanem zdravljenju.

Bolnika moramo nato po enem mesecu in dveh od zaključka zdravljenja ponovno natančno klinično pregledati, vključno z odvzemom hemokultur, ker se morebitna ponovitev bolezni (recidiv) pokaže največkrat prav v tem obdobju.

Uspešnost antibiotičnega zdravljenja je statistično najboljša pri na penicilin dobro občutljivih viridans streptokokih – preko 90 % (8) in desnostranskem stafilokoknem endokarditisu pri i.v. uživalcih drog – 94 % (10), bistveno slabša je pri levostranskem stafilokoknem endokarditisu – ne več kot 60 % (16, 17) ter enterokoknem endokarditisu – med 19 % in 71 % (2, 8, 9). Možnost zdravljenja IE, povzročene z gramnegativnimi bak-

terijami, je še bolj odvisna od povzročiteljev, najslabša je pri pseudomonasnem, ko s samim medikamentoznim zdravljenjem navadno ne dosežemo ozdravljenja.

Ponovitev bolj ali manj tipičnih vnetnih simptomov in znakov v manj kot 2 mesecih po končanem zdravljenju in osamitev istega povzročitelja so značilni za ponovitev bolezni. Antibiotični izbor za ponovno zdravljenje je v tem primeru načelno enak izboru za zdravljenje prve epizode IE, prognoza bolezni pa zaradi predhodnih anatomskih in hemodinamskih posledic ter pogostejših zapletov slabša. Smotrni pristop k zdravljenju IE podaja prikaz algoritma zdravljenja s kombiniranim antibiotičnim in kirurškim zdravljenjem (slika 1) (3, 18). Ti bolniki ostajajo še posebno podvrženi ponovitvam, zato jih moramo z učinkovito profilakso ščititi doživljenjsko.



Slika 1. Algoritem zdravljenja infekcijskega endokarditisa (IE) pri ponovitvah.



## Literatura

1. Malinverini R. Aminoglykoside in der Behandlung der infektiösen Endokarditis. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: Suppl 76: 14S–20S.
2. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular Infections. In: Mandell GL, Douglas, Bennetts JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill, 1995: 740–83.
3. Blatter M, Frei R, Zimmerli W. Therapie der infektiösen Endokarditis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 1324–31.
4. Blaser J. Aminoglykoside einmal täglich dosieren. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: Suppl 74: 39S–48S.
5. Zimmerli W, Lew DP. Use of aminoglycosides: The Siss consensus. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: Suppl 76: 5S–8S.
6. Threlkeld MG, Cobbs CG. Infectious Disorders of prosthetic valves and intravascular devices. In: Mandell GL, Douglas, Bennetts JE, eds. *Principles Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill, 1995: 783–93.
7. Kaye D. Treatment of infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 606–8.
8. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and staphylococci. *J Am Med Assn* 1988; 261: 1471–7.
9. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taribert KA, Bayer A, Kaye D. Antibiotic treatment of adults, with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA* 1995; 274: 1706–13.
10. Chambers HF, Miller T, Newman MD. Right-sided staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers. Two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988; 109: 619–24.
11. Zimmerli W, Foida M, Grädel E, Stulz P. Die Rolle der Antibiotika bei der operierten flüchtigen Endokarditis. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 266–8.
12. Pikelj F. Infekcijski endokarditis. In: Kocjančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, 1993: 140–4.
13. Steckelberg JN, Murphy JG, Ballard D. Emboli in infective endocarditis – the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 144: 635–40.
14. Di Nubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right sided endocarditis caused by staphylococcus aureus in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994; 121: 873–6.
15. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* 1992; 71: 52–7.
16. Bayer AS. Staphylococcal bacteremia and endocarditis. State of the out. *Arch Intern Med* 1987; 147: 457–62.
17. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus: Perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med* 1996; 124: 329–34.
18. Wilson WW, Ginliani ER, Danielson GK, Feraci JE. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clin Pract* 1982; 57: 162–70.

Prispelo 17.5.1996