

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2023 per il trattamento dell'endocardite

elaborate dalla task force per il trattamento dell'endocardite della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il patrocinio della European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) e della European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Autori/Membri della Task Force

Victoria Delgado (Chairperson) (Spagna), Nina Ajmone Marsan (Coordinatore della Task Force) (Olanda), Suzanne de Waha (Coordinatore della Task Force) (Germania), Nikolaos Bonaros (Austria), Margarita Brida (Croazia), Haran Burri (Svizzera), Stefano Caselli (Svizzera), Torsten Doenst (Germania), Stephane Ederhy (Francia), Paola Anna Erba¹ (Italia), Dan Foldager (Danimarca), Emil L. Fosbøl (Danimarca), Jan Kovac (UK), Carlos A. Mestres (Sudafrica), Owen I. Miller (UK), Jose M. Miro² (Spagna), Michal Pazdernik (Repubblica Ceca), Maria Nazarena Pizzi (Spagna), Eduard Quintana³ (Spagna), Trine Bernholdt Rasmussen (Danimarca), Arsen D. Ristić (Serbia), Josep Rodés-Cabau (Canada), Alessandro Sionis (Spagna), Liesl Joanna Zühlke (Sudafrica), Michael A. Borger (Chairperson) (Germania), ESC Scientific Document Group

¹Rappresentante della European Association of Nuclear Medicine (EANM)

²Rappresentante della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

³Rappresentante della European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Revisori del Documento

Bernard Lung (Coordinatore CPG) (Francia), Bernard Prendergast (Coordinatore CPG) (UK), Magdy Abdelhamid (Egitto), Marianna Adamo (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Larry M. Baddour (USA), Jelena Čelutkienė (Lituania), John Chambers (UK), Jean-Claude Deharo (Francia), Wolfram Doehner (Germania), Laura Dos Subira (Spagna), Xavier Duval (Francia), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Nuria Fernandez-Hidalgo (Spagna), Christian Giske² (Svezia), Anežka Gombošová (Repubblica Ceca), Gilbert Habib (Francia), Borja Ibanez (Spagna), Tiny Jaarsma (Svezia), Lars Køber (Danimarca), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Dipak Kotecha (UK), Ulf Landmesser (Germania), Sandra B. Lauck (Canada), Basil S. Lewis (Israele), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (UK), Richard Mindham (UK), Lis Neubeck (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Jean-François Obadia (Francia), Agnes A. Pasquet (Belgio), Steffen Petersen (UK), Eva Prescott (Danimarca), Susanna Price (UK), Amina Rakisheva (Kazakistan), Archana Rao (UK), François Rouzet (Francia), Jonathan Sandoe (UK), Renate B. Schnabel (Germania), Christine Selton-Suty (Francia), Lars Sondergaard (Danimarca), Martin Thornhill (UK), Konstantinos Toutouzas (Grecia), Nico Van de Veire (Belgio), Isidre Vilacosta (Spagna), Christiaan Vrints (Belgio), Olaf Wendler (UK)

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

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

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Stroke.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Cardiovascular Surgery.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate e corrette in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2023 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis (*Eur Heart J* 2023 – doi: 10.1093/eurheartj/ehad193). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2023;24(12 Suppl 1):e1-e101

Parole chiave. Antibiotici; Cardiopatia congenita; Chirurgia cardiaca; Complicanze; Diagnosi; Dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; Ecocardiografia; Endocardite; Imaging cardiaco; Imaging nucleare; Infezione; Linee guida; Prevenzione; Prognosi; Protesi valvolare; Tomografia ad emissione di positroni; Tomografia computerizzata; Valvulopatia.

SOMMARIO

1. Prefazione.....	4	8. Indicazioni alla chirurgia e gestione delle principali complicanze dell'endocardite infettiva.....	43
2. Introduzione.....	5	8.1. Valutazione del rischio preoperatorio.....	43
2.1. Le novità.....	7	8.2. Scompensazione cardiaca.....	43
3. Prevenzione.....	12	8.2.1. Lo scompensazione cardiaca nell'endocardite infettiva.....	43
3.1. Razionale.....	12	8.2.2. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di scompensazione cardiaca nell'endocardite infettiva.....	45
3.2. Popolazioni a rischio di endocardite infettiva.....	13	8.3. Infezioni non controllate.....	45
3.3. Situazioni e procedure a rischio.....	14	8.3.1. Shock settico e infezione persistente.....	45
3.3.1. Procedure odontoiatriche.....	14	8.3.2. Infezione localmente non controllata.....	46
3.3.2. Procedure non odontoiatriche.....	14	8.3.3. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di infezione non controllata.....	46
3.3.3. Interventi cardiaci e vascolari.....	15	8.3.3.1. Infezione persistente.....	46
3.4. Educazione del paziente.....	15	8.3.3.2. Infezione localmente non controllata.....	46
4. L'Endocarditis Team.....	16	8.3.3.3. Infezioni causate da microrganismi resistenti o virulenti.....	46
5. Diagnosi.....	18	8.4. Prevenzione dell'embolia sistemica.....	46
5.1. Caratteristiche cliniche.....	18	8.4.1. Incidenza degli eventi embolici nell'endocardite infettiva.....	46
5.2. Indagini di laboratorio.....	19	8.4.2. Predire il rischio embolico.....	46
5.3. Diagnosi microbiologica.....	19	8.4.3. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico per la prevenzione degli eventi embolici nell'endocardite infettiva.....	47
5.3.1. Endocardite infettiva ad emocoltura positiva.....	19	9. Altre complicanze dell'endocardite infettiva.....	48
5.3.2. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa.....	20	9.1. Complicanze neurologiche.....	48
5.3.3. Proposta di algoritmo per la diagnosi microbiologica nel sospetto di endocardite infettiva.....	20	9.1.1. Ruolo dell'imaging cerebrale nell'endocardite infettiva.....	48
5.4. Tecniche di imaging.....	20	9.2. Aneurismi infettivi.....	49
5.4.1. Ecocardiografia.....	21	9.3. Complicanze spleniche.....	49
5.4.2. Tomografia computerizzata.....	22	9.4. Miocardite e pericardite.....	49
5.4.3. Risonanza magnetica.....	23	9.5. Ritmo cardiaco e disturbi della conduzione.....	50
5.4.4. Imaging nucleare con tomografia ad emissione di positroni(angio)-tomografia computerizzata e tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia computerizzata.....	23	9.6. Manifestazioni muscoloscheletriche.....	50
5.5. Criteri diagnostici.....	24	9.6.1. Infezioni osteoarticolari correlate all'endocardite infettiva.....	50
5.5.1. Modifiche nei criteri diagnostici di endocardite infettiva.....	24	9.6.2. Manifestazioni reumatologiche.....	50
5.5.1.1. Criteri maggiori – microbiologia.....	25	9.7. Insufficienza renale acuta.....	51
5.5.1.2. Criteri maggiori – imaging.....	26	10. Trattamento chirurgico: principi e metodi.....	51
5.5.1.3. Criteri minori.....	28	10.1. Gestione pre- e perioperatoria.....	51
5.5.1.4. Criteri microbiologici.....	28	10.1.1. Coronarografia.....	51
5.5.1.5. Classificazione dell'endocardite infettiva.....	28	10.1.2. Infezioni extracardiache.....	52
5.5.2. I nuovi algoritmi diagnostici 2023 della Società Europea di Cardiologia.....	29	10.1.3. Ecocardiografia intraoperatoria.....	52
6. Valutazione prognostica al momento del ricovero.....	29	10.2. Altre considerazioni sulla fase intraoperatoria.....	52
7. Terapia antimicrobica: principi e metodi.....	29	10.3. Approccio chirurgico e relative tecniche.....	52
7.1. Principi generali.....	29	10.3.1. Scelta della protesi valvolare.....	54
7.2. Streptococchi orali sensibili alla penicillina e gruppo <i>Streptococcus galloyticus</i>	31	10.4. Timing della chirurgia dopo ictus ischemico ed emorragico.....	54
7.3. Streptococchi orali e gruppo <i>Streptococcus galloyticus</i> sensibili, con aumentata esposizione o resistenti alla penicillina.....	33	10.5. Complicanze postoperatorie.....	55
7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G).....	33	10.6. Gestione della terapia antitrombotica dopo chirurgia.....	55
7.5. <i>Granulicatella</i> e <i>Abiotrophia</i> (precedentemente note come varianti nutrizionali degli streptococchi).....	33	11. Outcome post-dimissione: follow-up e prognosi a lungo termine.....	55
7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi.....	33	11.1. Recrudescenza: recidive e infezioni.....	55
7.7. Stafilococchi meticillino-resistenti.....	34	11.2. Primo anno di follow-up.....	57
7.8. <i>Enterococcus</i> spp.....	36	11.3. Prognosi a lungo termine.....	57
7.9. Batteri Gram-negativi.....	39	12. Gestione di situazioni particolari.....	57
7.9.1. Microrganismi del gruppo <i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> e <i>Kingella</i>	39	12.1. Endocardite su valvola protesica.....	57
7.9.2. Microrganismi non appartenenti al gruppo <i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> e <i>Kingella</i>	39	12.1.1. Definizione e fisiopatologia.....	58
7.10. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa.....	39	12.1.2. Diagnosi.....	58
7.11. Miceti.....	40	12.1.3. Prognosi e trattamento.....	58
7.12. Terapia empirica.....	40	12.2. Endocardite nel paziente anziano.....	59
7.13. Terapia antibiotica orale o parenterale ambulatoriale per endocardite infettiva.....	41	12.3. Endocardite su protesi valvolare transcateretere.....	59
7.13.1. Terapia antibiotica parenterale e passaggio alla terapia antibiotica orale.....	41	12.3.1. Endocardite dopo impianto transcateretere di valvola aortica.....	59
7.13.2. Altre considerazioni sulla terapia antibiotica parenterale od orale ambulatoriale.....	42	12.3.1.1. Diagnosi.....	59
		12.3.1.2. Prognosi e trattamento.....	59
		12.3.2. Endocardite dopo impianto transcateretere di valvola polmonare.....	60
		12.3.2.1. Diagnosi.....	60
		12.3.2.2. Prognosi e trattamento.....	60
		12.4. Endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.....	60
		12.4.1. Definizione delle infezioni dei dispositivi cardiaci.....	60

12.4.2. Fisiopatologia e microbiologia.....	60
12.4.3. Fattori di rischio.....	61
12.4.4. Profilassi.....	61
12.4.5. Diagnosi.....	61
12.4.6. Terapia antimicrobica.....	61
12.4.7. Estrazione del dispositivo.....	63
12.4.8. Reimpianto del dispositivo.....	63
12.5. Endocardite infettiva nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.....	64
12.5.1. Microrganismi causali.....	64
12.5.2. Diagnosi.....	64
12.5.3. Trattamento.....	64
12.6. Endocardite infettiva del cuore destro.....	65
12.6.1. Diagnosi e complicanze.....	65
12.6.2. Endocardite nei soggetti che fanno abuso di stupefacenti per via endovenosa.....	65
12.6.3. Prognosi e trattamento.....	65
12.6.3.1. Terapia antimicrobica.....	65
12.6.3.2. Chirurgia.....	66
12.7. Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita.....	67
12.8. Endocardite infettiva nei pazienti con malattia cardiaca reumatica.....	67
12.9. Endocardite infettiva in gravidanza.....	68
12.10. Endocardite infettiva nei pazienti immunocompromessi.....	68
12.10.1. Destinatari di trapianto di organi solidi.....	68
12.10.2. Pazienti con virus dell'immunodeficienza umana.....	68
12.10.3. Pazienti con neutropenia.....	68
12.11. Terapia antitrombotica e anticoagulante nell'endocardite infettiva.....	69
12.12. Endocardite trombotica non batterica.....	69
12.13. Endocardite infettiva e neoplasie.....	70
13. Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale condiviso nell'endocardite infettiva.....	70
13.1. In cosa consiste l'assistenza incentrata sul paziente e il processo decisionale condiviso e perché sono importanti?.....	70
13.2. Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale condiviso nell'endocardite infettiva.....	70
14. Differenze di genere.....	72
15. Messaggi chiave.....	72
16. Le lacune nelle evidenze.....	73
17. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida.....	75
18. Materiale supplementare.....	81
Bibliografia.....	81

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nei pazienti con malattie cardiovascolari sottoposti a procedure oro-dentali ad alto rischio di endocardite infettiva.....	14
Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nei pazienti ad alto rischio.....	16
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nelle procedure cardiache.....	16
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'Endocarditis Team.....	18
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva.....	22
Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il ruolo della tomografia computerizzata, dell'imaging nucleare e della risonanza magnetica nell'endocardite infettiva.....	24
Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da streptococchi orali e di gruppo Streptococcus gallolyticus.....	31
Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da Staphylococcus spp.....	34
Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da Enterococcus spp.....	37
Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i regimi antibiotici per la terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva (prima dell'identificazione dell'agente patogeno).....	40
Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico ambulatoriale dell'endocardite infettiva.....	43
Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le indicazioni principali alla chirurgia nell'endocardite infettiva (endocardite su valvola nativa o valvola protesica).....	47
Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva.....	48

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'impianto di pacemaker nei pazienti con blocco atrioventricolare completo ed endocardite infettiva.....	50
Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche di endocardite infettiva.....	51
Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica nei pazienti candidati a chirurgia cardiaca per endocardite infettiva.....	52
Tabella 17 delle raccomandazioni – Indicazioni alla chirurgia cardiaca e timing chirurgico dopo complicanze neurologiche nell'endocardite infettiva attiva.....	55
Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up post-dimissione.....	57
Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'endocardite su valvola protesica.....	58
Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.....	63
Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro.....	66
Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva.....	69

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.....	5
Tabella 2. Livelli di evidenza.....	5
Tabella 3. Nuove raccomandazioni.....	7
Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.....	9
Tabella 5. Misure preventive generali da seguire nei pazienti a rischio intermedio o alto di endocardite infettiva.....	13
Tabella 6. Regimi di profilassi antibiotica per le procedure odontoiatriche ad alto rischio.....	14
Tabella 7. Membri dell'Endocarditis Team.....	16
Tabella 8. Fattori di rischio cardiaci e non cardiaci.....	19
Tabella 9. Ricerca delle cause rare di endocardite infettiva ad emocoltura negativa.....	20
Tabella 10. Definizione dei criteri diagnostici modificati di endocardite infettiva 2023 della Società Europea di Cardiologia.....	25
Tabella 11. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva ad emocoltura negativa.....	39
Tabella 12. Caratteristiche a favore di un sostituto valvolare di tipo non meccanico nel contesto della chirurgia per endocardite infettiva acuta.....	54
Tabella 13. Fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive di endocardite infettiva.....	56
Tabella 14. "Cosa fare" e "cosa non fare".....	75

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Gestione dei pazienti con endocardite infettiva.....	6
Figura 2. Educazione del paziente ad alto rischio per la prevenzione dell'endocardite infettiva.....	15
Figura 3. Gestione dei pazienti con endocardite infettiva: posizionamento dell'Endocarditis Team.....	17
Figura 4. Algoritmo per la diagnosi microbiologica dell'endocardite infettiva ad emocoltura positiva e negativa.....	21
Figura 5. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva su valvola nativa.....	26
Figura 6. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva su valvola protesica.....	27
Figura 7. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci.....	28
Figura 8. Fasi del trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva in rapporto alla terapia antibiotica parenterale ambulatoriale e alla terapia orale parziale dell'endocardite.....	30
Figura 9. Flowchart per valutare la stabilità clinica basata sullo studio Partial Oral Treatment of Endocarditis.....	42
Figura 10. Timing consigliato per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva.....	44
Figura 11. Trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva dopo ictus.....	53
Figura 12. Algoritmo per differenziare le recidive dalle reinfezioni.....	56
Figura 13. Trattamento dell'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.....	62
Figura 14. Concetto dell'assistenza incentrata sul paziente nell'endocardite infettiva.....	71

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

^{99m} Tc-HMPAO	^{99m} tecnezio-esametilpropilenammina ossima
ACC	American College of Cardiology
AEPEI	Association for the Study and Prevention of Infective Endocarditis
AHA	American Heart Association
AIDS	sindrome da immunodeficienza acquisita
ANCLA	anemia, classe New York Heart Association [NYHA] IV, stato critico, estesa distruzione intracardiaca, chirurgia dell'aorta toracica
APL	anticorpi antifosfolipidi
APLs	endocardite di Libman-Sacks
AUC	area sotto la curva
AVB	blocco atrioventricolare
AVN	nodo atrioventricolare
BCNIE	endocardite infettiva ad emocoltura negativa
CAD	malattia coronarica
CHD	cardiopatia congenita
CI	intervallo di confidenza
CID	coagulazione intravascolare disseminata
CIED	dispositivo cardiaco elettronico impiantabile
CNS	sistema nervoso centrale
CoNS	stafilococco coagulasi-negativo
CPB	bypass cardiopolmonare
CPG	Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CT	tomografia computerizzata
CTA	angio-tomografia computerizzata
DNA	acido desossiribonucleico
DSA	angiografia a sottrazione digitale
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	Società Europea di Cardiologia
EURO-ENDO	European Infective Endocarditis Registry
HACEK	<i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> e <i>Kingella</i>
HF	scompenso cardiaco
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HLAR	elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi
ICD	defibrillatore cardiaco impiantabile
ICE-PCS	International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study
ICU	unità di terapia intensiva
IE	endocardite infettiva
Ig	immunoglobulina
i.v.	per via endovenosa
LES	lupus eritematoso sistemico
MALDI-TOF MS	spettrometria di massa a tempo di volo mediante desorbimento laser e ionizzazione assistita dalla matrice
MIC	concentrazione minima inibente
MRA	angio-risonanza magnetica
MRI	risonanza magnetica
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile
NBTE	endocardite trombotica non batterica
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale Score
NPE	endocardite su valvola protesica
NVE	endocardite su valvola nativa
NYHA	New York Heart Association
OPAT	terapia antibiotica parenterale ambulatoriale
PADIT	Previous procedure on same pocket; Age; Depressed renal function; Immunocompromised; Type of procedure
PALSUSE	valvola protesica, età ≥70 anni, estesa distruzione intracardiaca, <i>Staphylococcus</i> spp., chirurgia urgente, sesso femminile, EuroSCORE ≥10
PBP	proteina legante la penicillina
PCR	reazione polimerasica a catena
PET	tomografia ad emissione di positroni
POET	Partial Oral Treatment of Endocardite
PWID	abuso di stupefacenti per via endovenosa
RCT	studio clinico randomizzato
REMEDY	Global Rheumatic Heart Disease Registry
RHD	malattia cardiaca reumatica
rRNA	acido ribonucleico ribosomiale
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOT	trapianto di organi solidi
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
TEE	ecocardiografia transesofagea
TPVI	impianto transcateretere di valvola polmonare
TTE	ecocardiografia transtoracica
WBC SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati
WRAP-IT	Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial

1. PRAFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolare modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

		Definizione	Espressione consigliata
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura e comprendono tabelle di evidenza nelle quali sono riassunti i risultati degli studi che hanno indotto all'elaborazione di queste linee guida. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

L'endocardite infettiva (IE) rappresenta un importante problema di salute pubblica¹. Nel 2019, è stata stimata un'incidenza annuale di IE di 13.8 casi per 100 000 soggetti con 66 300 decessi in tutto il mondo imputabili a IE². In considerazione dell'elevata morbilità e mortalità associate a questa condizione (rispettivamente 1723.59 anni di vita aggiustati per disabilità e 0.87 decessi per 100 000 abitanti), gli studi si sono prevalentemente incentrati sull'identificazione delle migliori strategie preventive^{2,3}. Dalla pubblicazione delle precedenti

linee guida ESC per il trattamento della IE nel 2015⁴, sono stati riportati nuovi dati importanti che hanno reso necessario un aggiornamento delle raccomandazioni. In primo luogo, è stato riscontrato un aumento della popolazione a rischio di IE e sono emersi nuovi dati sulla IE in diversi scenari clinici⁵⁻¹¹. Inoltre, l'emergente e crescente antibiotico-resistenza degli streptococchi orali è motivo di preoccupazione. Il tasso di resistenza all'azitromicina e alla claritromicina è più alto di quello osservato per la penicillina¹². Non è chiaro se le modifiche introdotte nelle linee guida nazionali relative all'impiego della profilassi antibiotica abbiano determinato un aumento dell'incidenza di IE¹³⁻¹⁸. Verosimilmente il crescente utilizzo di strumenti diagnostici per la diagnosi di IE avrà contribuito all'aumento dell'incidenza di IE. I pazienti con emocolture positive per *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* o streptococchi è probabile che siano stati sottoposti più frequentemente ad esame ecocardiografico considerando l'aumentato rischio associato di IE¹⁹. Inoltre, la tomografia computerizzata (CT) e le tecniche di imaging nucleare hanno contribuito ad incrementare il numero di casi accertati di IE, in particolare nei pazienti portatori di protesi valvolari o dispositivi cardiaci impiantabili²⁰⁻²².

Per aggiornare le raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento dei pazienti con IE sono stati presi in considerazione i dati sulla caratterizzazione contemporanea dei pazienti affetti da IE^{5,19,23-41}. Inoltre, le raccomandazioni sulla terapia antibiotica sono state aggiornate tenendo conto della suscettibilità di diversi microrganismi secondo i breakpoint clinici definiti dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)⁴². Inoltre sono state incluse le raccomandazioni sulla terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (OPAT) e sulla terapia antibiotica orale basate sui risultati del trial randomizzato POET (Partial Oral Treatment of Endocardite) e di altri studi⁴³⁻⁴⁶.

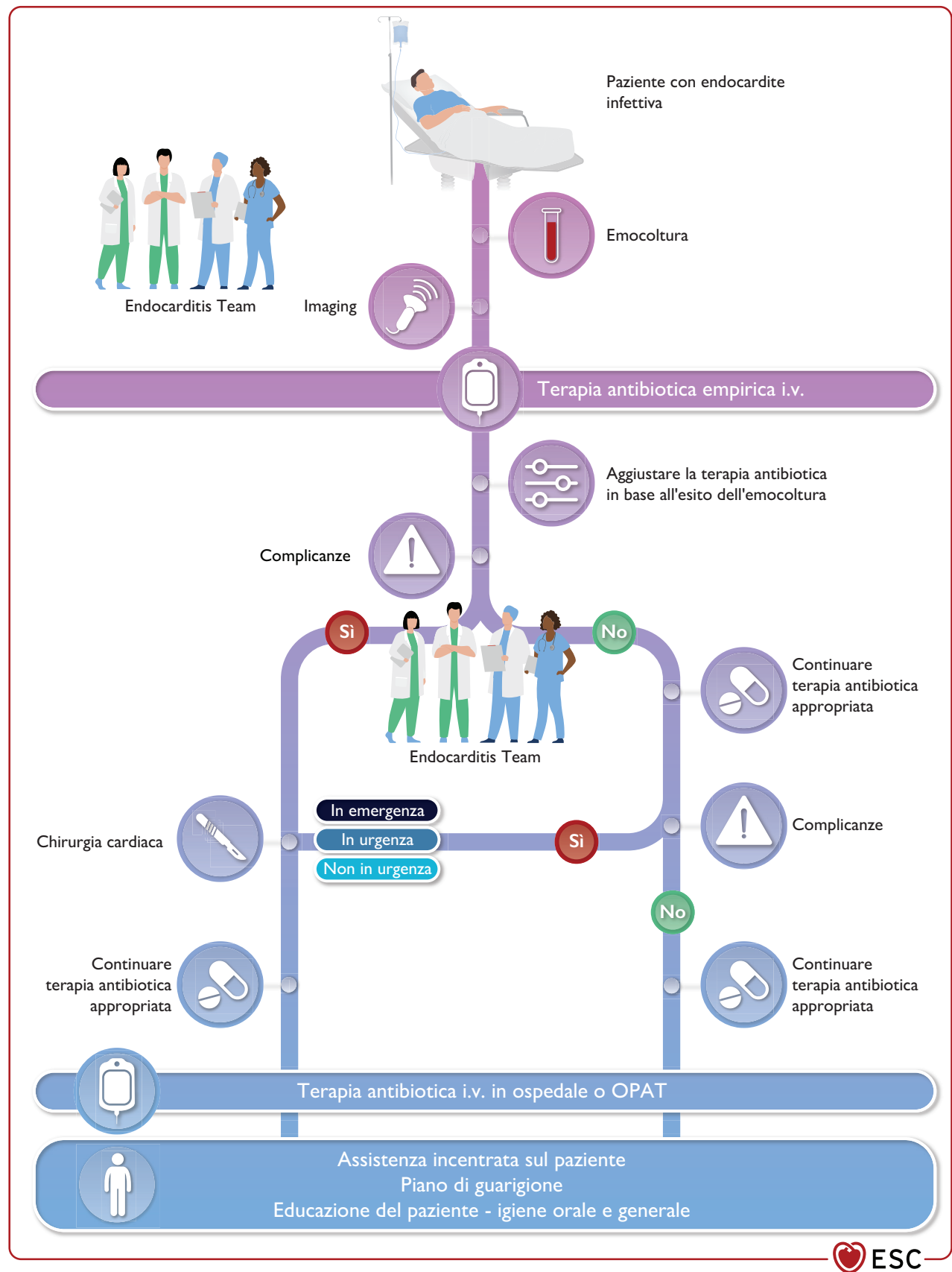


Figura 1. Gestione dei pazienti con endocardite infettiva.
i.v., per via endovenosa; OPAT, terapia antibiotica parenterale ambulatoriale.

Questa Task Force si è posta come obiettivo primario quello di fornire chiare e semplici raccomandazioni, elaborate sulla base del consenso degli esperti dopo una disamina approfondita della letteratura disponibile (vedi le tabelle delle evidenze del materiale supplementare online), che fossero di ausilio agli operatori sanitari nel processo decisionale clinico. È stato utilizzato un sistema a punteggio basato sull'evidenza, fondato su una classificazione della forza delle raccomandazioni e del livello di evidenza.

2.1. Le novità

Tabella 3. Nuove raccomandazioni.

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sezione 3. Tabella 1 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nei pazienti con malattie cardiovascolari sottoposti a procedure oro-dentali ad alto rischio di endocardite infettiva		
Nei soggetti a rischio intermedio o alto di IE si raccomanda di adottare le misure preventive generali.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare.	I	C
La profilassi antibiotica può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.	IIb	C
Sezione 3. Tabella 2 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nei pazienti ad alto rischio		
La profilassi antibiotica sistematica può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio sottoposti a procedure diagnostiche o terapeutiche invasive del tratto respiratorio, gastrointestinale o genitourinario o dell'apparato muscolo-scheletrico.	IIb	C
Sezione 3. Tabella 3 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nelle procedure cardiache		
Per prevenire un'infezione del CIED si raccomanda di adottare prima della procedura le misure ottimali di asepsi sulla sede di impianto.	I	B
Durante il posizionamento e la manipolazione di cateteri in sala di emodinamica si raccomanda di adottare le misure standard di asepsi chirurgica.	I	C
La copertura della profilassi antibiotica contro la flora cutanea comune, come <i>Enterococcus</i> spp. e <i>S. aureus</i> , dovrebbe essere presa in considerazione prima della TAVI o di altre procedure valvolari transcateretere.	IIa	C
Sezione 5. Tabella 5 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per il ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva		
La TEE è raccomandata nei pazienti stabili prima di passare dalla terapia antibiotica per via endovenosa a quella per via orale.	I	B

(continua)

Tabella 3. (segue)

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sezione 5. Tabella 6 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per il ruolo della tomografia computerizzata, dell'imaging nucleare e della risonanza magnetica nell'endocardite infettiva		
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con possibile NVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE.	I	B
La [18F]FDG-PET/CT(A) e la CTA cardiaca sono raccomandate nei pazienti con possibile PVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE.	I	B
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con NVE e PVE per la diagnosi di complicanze paravalvolari o periprotetische quando l'esame ecocardiografico non sia dirimente.	I	B
L'imaging cerebrale e total body (CT, [18F]FDG-PET/CT e/o MRI) è raccomandato nei pazienti sintomatici con NVE e PVE per identificare le lesioni periferiche o aggiungere criteri diagnostici minori.	I	B
La WBC SPECT/CT dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con un elevato indice di sospetto clinico per PVE quando l'esame ecocardiografico sia negativo o non dirimente e quando la PET/CT non sia disponibile.	IIa	C
La [18F]FDG-PET/CT(A) può essere presa in considerazione nei pazienti con possibile IE correlata ai CIED per confermare la diagnosi di IE.	IIb	B
L'imaging cerebrale e total body (CT, [18F]FDG-PET/CT e MRI) può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con NVE e PVE per lo screening delle lesioni periferiche.	IIb	B
Sezione 7. Tabella 11 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per il trattamento antibiotico ambulatoriale dell'endocardite infettiva		
La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con IE del cuore sinistro causata da <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> o CoNS in trattamento con adeguata antibiotico-terapia i.v. da almeno 10 giorni (o da almeno 7 giorni post-intervento chirurgico), che sono clinicamente stabili e non presentano alla TEE segni indicativi della formazione di ascessi o alterazioni valvolari che necessitano di trattamento chirurgico.	IIa	A
La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale non è raccomandata nei pazienti con IE causata da microrganismi estremamente difficili da trattare, con cirrosi epatica (classe Child-Pugh B o C), embolia cerebrale severa del sistema nervoso centrale, estesi ascessi extracardiaci non trattati, complicanze valvolari o altre condizioni severe che necessitano di trattamento chirurgico, complicanze severe postoperatorie e IE correlata a PWID.	III	C

(continua)

Tabella 3. (segue)

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sezione 9. Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva		
In caso di ictus embolico può essere presa in considerazione la trombectomia meccanica a condizione che sia eseguibile tempestivamente ad opera di esperti.	IIb	C
La terapia trombolitica non è raccomandata in caso di ictus embolico correlato alla IE.	III	C
Sezione 9. Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'impianto di pacemaker nei pazienti con blocco atrioventricolare completo ed endocardite infettiva		
L'impianto immediato di pacemaker epicardico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia per IE valvolare e con AVB completo quando sia presente uno dei seguenti fattori predittivi di AVB persistente: disturbi della conduzione preoperatori, infezione da <i>S. aureus</i> , ascesso della radice aortica, coinvolgimento della valvola tricuspide o pregressa chirurgia valvolare.	IIa	C
Sezione 9. Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche di endocardite infettiva		
La MRI e la PET/CT sono raccomandate nei pazienti con IE complicata da sospetta spondilodiscite e osteomielite vertebrale.	I	C
La TTE/TEE è raccomandata per escludere la presenza di IE nei pazienti con spondilodiscite e/o artrite settica con emocoltura positiva per microrganismi tipici della IE.	I	C
La terapia antibiotica per oltre 6 settimane dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni osteoarticolari correlate alla IE dovuta a microrganismi difficili da trattare, come <i>S. aureus</i> o <i>Candida</i> spp., e/o complicata da distruzione severa del corpo vertebrale o ascessi.	IIa	C
Sezione 10. Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica nei pazienti candidati a chirurgia cardiaca per endocardite infettiva		
Nei pazienti emodinamicamente stabili con vegetazioni sulla valvola aortica che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca e che sono ad alto rischio di CAD è raccomandata la CTA coronarica multidetettore ad alta risoluzione.	I	B
La coronarografia invasiva è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di CAD che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca ma che non presentano vegetazioni sulla valvola aortica.	I	C

(continua)

Tabella 3. (segue)

Raccomandazioni	Classe	Livello
In situazioni d'emergenza dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire l'intervento di chirurgia valvolare senza effettuare la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica indipendentemente dal rischio di CAD.	IIa	C
La coronarografia invasiva può essere presa in considerazione nonostante la presenza di vegetazioni sulla valvola aortica in pazienti selezionati con CAD accertata o ad alto rischio di CAD ostruttiva significativa.	IIb	C
Sezione 10. Tabella 17 delle raccomandazioni – Indicazioni alla chirurgia cardiaca e timing chirurgico dopo complicanze neurologiche nell'endocardite infettiva attiva		
Nei pazienti con emorragia intracranica e condizioni cliniche instabili dovute a HF, infezione non controllata o rischio embolico persistentemente elevato, dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia d'urgenza o d'emergenza valutando la possibilità di un outcome neurologico significativo.	IIa	C
Sezione 11. Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up post-dimissione		
Durante il follow-up si raccomanda l'educazione del paziente sul rischio di recidive e sulle misure preventive, sottolineando l'importanza della salute dentale e basandosi sul profilo di rischio individuale.	I	C
Nei pazienti con IE correlata a PWID si raccomanda il trattamento della dipendenza.	I	C
Nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione su base individuale la riabilitazione cardiaca comprensiva di esercizio fisico.	IIa	C
Può essere preso in considerazione di integrare l'assistenza del follow-up con il supporto psicosociale comprensivo di screening per ansia e depressione, con avvio del relativo trattamento psicologico.	IIb	C
Sezione 12. Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'endocardite su valvola protesica		
Nei pazienti con PVE precoce è raccomandato il trattamento chirurgico (entro 6 mesi dalla chirurgia valvolare) con sostituzione valvolare e rimozione completa del materiale esogeno.	I	C
Sezione 12. Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili		
Nei pazienti nei quali sia stata accertata la presenza di IE correlata al CIED è raccomandata la rimozione immediata e completa del sistema sotto terapia antibiotica empirica iniziale.	I	B

(continua)

Tabella 3. (segue)

Raccomandazioni	Classe	Livello
In presenza di embolia settica o di protesi valvolare dovrebbe essere preso in considerazione di prolungare per alcune (4-6) settimane il trattamento antibiotico dell'endocardite correlata al CIED dopo la rimozione del dispositivo.	IIa	C
In pazienti selezionati ad alto rischio sottoposti a reimpianto di CIED può essere preso in considerazione l'utilizzo di un involucro antibatterico riassorbibile per ridurre il rischio di infezione.	IIb	B
In caso di endocardite non da <i>S. aureus</i> correlata al CIED senza coinvolgimento valvolare o in assenza di vegetazioni sugli elettrocateri, quando le emocolture di controllo risultino negative e non si riscontrino embolia settica, dopo la rimozione del dispositivo può essere preso in considerazione il trattamento antibiotico per 2 settimane.	IIb	C
La rimozione del CIED dopo una singola emocoltura positiva, in assenza di altre evidenze cliniche di infezione, non è raccomandata.	III	C

(continua)

Tabella 3. (segue)

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sezione 12. Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro		
Quando possibile dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione anziché la sostituzione della valvola tricuspide.	IIa	B
Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con IE del cuore destro che presentano batteriemia/sepsi persistente nonostante adeguata terapia antibiotica per almeno 1 settimana.	IIa	C
Il posizionamento di un elettrocatero epicardico a scopo profilattico dovrebbe essere preso in considerazione contestualmente all'intervento di chirurgia della valvola tricuspide.	IIa	C
Il debulking di masse settiche intra-atriali destre mediante aspirazione può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio chirurgico.	IIb	C

[18F]FDG, ¹⁸F-fluorodesossiglucosio; AVB, blocco atrioventricolare; CAD, malattia coronarica; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi; CT, tomografia computerizzata; CTA, angio-tomografia computerizzata; HF, scompenso cardiaco; IE, endocardite infettiva; i.v., per via endovenosa; MRI, risonanza magnetica; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; PVE, endocardite su valvola protesica; PWID, abuso di stupefacenti per via endovenosa; TAVI, impianto transcatero di valvola aortica; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.

Raccomandazioni della versione 2015	Classe	Livello	Raccomandazioni della versione 2023	Classe	Livello
Sezione 3. Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nei pazienti con malattie cardiovascolari sottoposti a procedure oro-dentali ad alto rischio di endocardite infettiva					
La profilassi antibiotica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti a rischio più alto di IE:	IIa	C	La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con pregressa IE.	I	B
(1) Pazienti con protesi valvolari, incluse le valvole transcatero, o quelli con difetti valvolari corretti con materiale protesico.			I	C	
(2) Pazienti con un precedente episodio di IE.			I	C	
(3) Pazienti con CHD:			IIa	C	
(a) Qualsiasi tipo di CHD cianogena.			I	C	
(b) Qualsiasi tipo di CHD cianogena riparata con materiale protesico, sia chirurgicamente che per via percutanea, nei primi 6 mesi post-intervento o indefinitamente in presenza di shunt o insufficienza valvolare residui.	I	C			

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni della versione 2015	Classe	Livello	Raccomandazioni della versione 2023	Classe	Livello
Sezione 4. Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l’Endocarditis Team					
I pazienti con IE complicata dovrebbero essere valutati e gestiti nella fase iniziale presso un centro di riferimento attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un “Endocarditis Team” multidisciplinare, che includa la presenza di un infettivologo, microbiologo, cardiologo, specialista nelle metodiche di imaging, cardiocirurgo e, se necessario, specialista in CHD.	IIa	B	Allo scopo di migliorare gli esiti, si raccomanda che la diagnosi e la gestione dei pazienti con IE complicata avvengano nella fase iniziale presso un Heart Valve Centre attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un Endocarditis Team.	I	B
Nel caso di pazienti con IE non complicata gestiti in un centro non specialistico, sarebbe opportuno comunicare periodicamente con il centro di riferimento e, se necessario, effettuare delle visite presso il centro stesso.	IIa	B	Allo scopo di migliorare gli esiti, per i pazienti con IE non complicata gestiti presso un Centro inviante si raccomanda la comunicazione tempestiva e periodica tra il Centro locale di riferimento e l’Heart Valve Centre.	I	B
Sezione 5. Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il ruolo dell’ecocardiografia nell’endocardite infettiva					
La TEE dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta IE, anche quando la TTE è positiva, fatta eccezione per la IE isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini TTE di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.	IIa	C	La TEE è raccomandata nei pazienti con sospetta IE, anche quando la TTE è positiva, fatta eccezione per la IE isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini TTE di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.	I	C
Sezione 8. Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le indicazioni principali alla chirurgia nell’endocardite infettiva (endocardite su valvola nativa o valvola protesica)					
NVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni >10 mm, associata a stenosi o insufficienza valvolare severa e basso rischio chirurgico (dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia d’urgenza).	IIa	B	La chirurgia d’urgenza è raccomandata in caso di vegetazioni ≥10 mm in presenza di altre indicazioni al trattamento chirurgico.	I	C
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm) e nessun’altra indicazione al trattamento chirurgico (può essere presa in considerazione la chirurgia d’urgenza).	IIb	C	La chirurgia d’urgenza può essere presa in considerazione in caso di IE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni ≥10 mm in assenza di disfunzione valvolare severa o di evidenza clinica di embolia e in presenza di basso rischio chirurgico.	IIb	B
Sezione 9. Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze neurologiche dell’endocardite infettiva					
Nei pazienti con IE e sintomi neurologici dovrebbe essere verificata l’eventuale presenza di aneurismi intracranici infettivi. Per la diagnosi possono essere prese in considerazione la CT o la MRA. Nei casi in cui i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma intracranico dovrebbe essere presa in considerazione l’angiografia convenzionale	IIa	B	La CT cerebrale e la MRA sono raccomandate nei pazienti con IE nei quali si sospetti la presenza di aneurismi intracranici infettivi.	I	B
			Qualora i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma infettivo dovrebbe essere presa in considerazione la coronarografia invasiva.	IIa	B
Sezione 12. Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l’endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili					
Prima dell’impianto del dispositivo è raccomandata la profilassi antibiotica standard.	I	B	In caso di impianto di CIED è raccomandata la profilassi antibiotica per <i>S. aureus</i> .	I	A

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni della versione 2015	Classe	Livello	Raccomandazioni della versione 2023	Classe	Livello
Nei pazienti con sospetta IE correlata a dispositivi cardiaci ed emocolture sia positive che negative si raccomanda di eseguire la TEE, a prescindere dai reperti della TTE, al fine di valutare l'endocardite su elettrocatteteri e l'infezione valvolare.	I	C	In caso di sospetta IE correlata ai CIED, per identificare la presenza di vegetazioni sono raccomandate sia la TTE che la TEE.	I	B
Nei pazienti con NVE o PVE o portatori di dispositivi intracardiaci, in assenza di concomitante infezione sul dispositivo, può essere presa in considerazione la rimozione completa dell'hardware.	IIb	C	In caso di IE valvolare dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione completa del CIED, anche in assenza di coinvolgimento accertato degli elettrocatteteri, tenendo conto del patogeno identificato e della necessità della chirurgia valvolare.	IIa	C
Nelle IE correlate a dispositivi cardiaci sospettate sulla base di un'infezione occulta in assenza di altre cause apparenti di infezione, dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione completa dell'hardware.	IIa	C	Nel sospetto di IE correlata al CIED con infezione occulta da batteri Gram-negativi o miceti dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione completa del sistema in caso di batteriemia/fungemia persistente dopo un ciclo di terapia antimicrobica.	IIa	C
			Nel sospetto di IE correlata al CIED con infezione occulta da batteri Gram-negativi può essere presa in considerazione la rimozione completa del sistema in caso di batteriemia persistente o recidivante dopo un ciclo di terapia antimicrobica.	IIb	C
Se indicato, il reimpianto dovrebbe essere possibilmente rimandato per consentire la somministrazione della terapia antibiotica per alcuni giorni o settimane.	IIa	C	In caso di indicazione a reimpianto del CIED dopo estrazione per IE correlata al dispositivo si raccomanda di eseguire il reimpianto in un sito distante dal precedente generatore procrastinando il più a lungo possibile l'intervento finché i segni e i sintomi dell'infezione non si siano risolti e l'emocoltura non sia negativa da almeno 72 h in assenza di vegetazioni, oppure finché l'emocoltura non risulti negativa da almeno 2 settimane qualora fosse stata rilevata la presenza di vegetazioni.	I	C

Sezione 12. Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro

Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei seguenti casi:			Nei pazienti con IE del cuore destro che assumono un'adeguata terapia antibiotica, il trattamento chirurgico è raccomandato nei seguenti scenari:		
<ul style="list-style-type: none"> • in presenza di microrganismi di difficile eradicazione (es. miceti persistenti) o di batteriemia da almeno 7 giorni (es. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) nonostante adeguata terapia antimicrobica, oppure • persistenti vegetazioni >20 mm sulla valvola tricuspidale dopo embolia polmonare, ricorrente in associazione o meno a HF destro, oppure • HF destro dovuto ad insufficienza tricuspidale severa con scarsa risposta alla terapia diuretica. 	IIa	C	In presenza di disfunzione ventricolare destra dovuta ad insufficienza tricuspidale severa non responsiva alla terapia diuretica.	I	B
			In presenza di vegetazioni persistenti e di insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio dopo embolia polmonare ricorrente.	I	B
			In presenza di vegetazioni residue sulla valvola tricuspidale di grosse dimensioni (>20 mm) dopo embolia polmonare settica ricorrente.	I	C
			Nei pazienti con concomitante coinvolgimento delle strutture cardiache del cuore sinistro.	I	C

(continua)

Tabella 4. (segue)

Raccomandazioni della versione 2015	Classe	Livello	Raccomandazioni della versione 2023	Classe	Livello
Sezione 12. Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva					
In presenza di sanguinamento maggiore è raccomandata l'interruzione della terapia antiplastrinica.	I	B	In presenza di sanguinamento maggiore (come anche in caso di emorragia intracranica) è raccomandata l'interruzione della terapia antiplastrinica e anticoagulante.	I	C

CHD, cardiopatia congenita; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CT, tomografia computerizzata; HF, scompenso cardiaco; IE, endocardite infettiva; MRA, angio-risonanza magnetica; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

3. PREVENZIONE

3.1. Razionale

Generalmente diverse condizioni concorrono allo sviluppo di IE, come la presenza di fattori di rischio predisponenti (es. una superficie/struttura colonizzata da batteri), la penetrazione di agenti patogeni nel sangue e l'entità della risposta immunitaria dell'ospite. Il ruolo dei fattori di rischio predisponenti è stato recentemente sottolineato da Thornhill et al.⁴⁷, che hanno riportato un'incidenza annuale di 280 e 497 casi per 100 000 soggetti per i fattori di rischio predisponenti che conferiscono un rischio rispettivamente moderato e alto di IE.

Le porte di ingresso per i batteri/miceti responsabili dell'infezione sono variabili e comprendono: a) infezioni cutanee, della cavità orale, del sistema gastrointestinale o genitourinario; b) l'abuso di stupefacenti per via endovenosa (PWID) o ogni tipo di puntura vascolare eseguita senza adeguate misure di sicurezza e protezione; e c) l'esposizione alle cure sanitarie (es. diverse procedure diagnostico-terapeutiche invasive, come le tecniche transcateretere o chirurgiche)^{6,11,48-50}.

La cavità orale è colonizzata da una flora commensale rilevante, tra cui i batteri appartenenti al gruppo degli streptococchi orali, e costituisce un'importante sorgente di infezione. Le procedure di chirurgia orale (come le estrazioni dentali, la chirurgia parodontale, la chirurgia implantare e le biopsie orali) e le procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti sono considerate ad alto rischio di batteriemia^{11,48,49,51}.

Una profilassi antibiotica efficace parte dal presupposto che, prevenendo lo sviluppo della batteriemia associata alle procedure mediche, determina una riduzione del rischio di IE. Questo concetto è stato supportato da alcune indagini condotte su modelli animali e da studi osservazionali che hanno portato a raccomandare la profilassi antibiotica in un gran numero di pazienti con condizioni cardiache predisponenti sottoposti a un'ampia gamma di procedure^{4,14,52-60}.

Tuttavia, l'uso sistematico della profilassi antibiotica è stato messo in discussione sulla base di diverse considerazioni, la più importante delle quali è la mancanza di studi clinici randomizzati (RCT) che dimostrino l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire la IE quando somministrata prima di una procedura medica. È difficile che tali RCT potranno mai essere condotti tenuto conto dell'elevatissimo numero di soggetti che dovrebbero essere arruolati e sottoposti a follow-up prolungato; inoltre, dato che la profilassi antibiotica rappresenta lo standard di cura per i soggetti ad alto rischio (prevista ad oggi soprattutto prima di procedure oro-dentali invasive), potrebbe non sussistere

un'area di incertezza clinica così rilevante da poter giustificare la conduzione di un RCT. Infine, la realizzazione di questi studi comporterebbe dei costi ritenuti inaccettabili⁶¹. Per superare queste limitazioni, alcuni studi di popolazione hanno valutato l'efficacia della profilassi antibiotica utilizzando come endpoint surrogato di IE lo sviluppo di batteriemia^{16-18,52,62}, anche se il rapporto tra batteriemia e IE non è così diretto. La batteriemia può essere causata da attività quotidiane come l'uso dello spazzolino da denti o del filo interdentale e la masticazione e, per quanto siano batteriemie di basso grado, possono verificarsi ripetutamente al punto da rappresentare un rischio di batteriemia addirittura superiore a quello associato alle procedure odontoiatriche^{48,49}. In una metanalisi di 36 studi, di cui 21 hanno valutato gli effetti della profilassi antibiotica sull'incidenza di batteriemia dopo una procedura odontoiatrica, la profilassi antibiotica si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di batteriemia, ma di contro negli studi caso-controllo non ha esercitato alcun effetto protettivo statisticamente significativo contro la IE⁵². Inoltre, desta preoccupazione il rischio potenziale di anafilassi⁶³ o di altri effetti collaterali avversi osservato in una piccola minoranza di pazienti e il fatto che l'uso diffuso di antibiotici può associarsi ad antibiotico-resistenza^{57,58,64-67}. Alcuni studi non hanno riportato un aumento significativo delle ospedalizzazioni e della mortalità per IE in seguito alle restrizioni delle indicazioni alla profilassi antibiotica⁶⁸⁻⁷⁷, mentre altri hanno mostrato un'aumentata incidenza di IE tra i soggetti a rischio moderato e alto di IE^{13,26,59,78-81}. In una metanalisi che ha incluso 16 studi per un totale di oltre 1.3 milioni di casi di IE, la restrizione della profilassi antibiotica unicamente ai soggetti ad alto rischio non ha comportato un aumento dell'incidenza di IE streptococcica in una popolazione nordamericana (le stesse conclusioni non si sono potute trarre per altre popolazioni)¹⁸. Viceversa, una revisione sistematica di diversi studi di popolazione nazionali condotti in Europa ha documentato un incremento dell'incidenza annuale di IE del 4%. Questi risultati contrastanti possono essere verosimilmente dovuti alla diversa metodologia adottata nei vari studi (disegno retrospettivo, studi di popolazione o basati su dati derivati dai sistemi sanitari e dalle richieste di rimborso o indagini epidemiologiche mirate a stimare l'incidenza di IE), ad un incremento del numero delle diagnosi mediante le tecnologie di imaging più recenti, alla mancanza di dati microbiologici e di codici specifici dell'International Classification of Diseases per gli streptococchi orali⁸³. Recentemente è stato dimostrato che la profilassi antibiotica nei soggetti ad alto rischio si associa a una riduzione significativa dell'incidenza

di IE dopo procedure odontoiatriche invasive (in particolare estrazioni dentali e procedure di chirurgia orale)^{11,51}. Dopo aver valutato accuratamente tutti gli studi pubblicati dopo il 2015, la Task Force ha deciso di rivedere e aggiornare le categorie di rischio dell'IE, rafforzando le raccomandazioni per la profilassi antibiotica, precisando la definizione di popolazione a rischio e tenendo conto dei progressi compiuti nell'ambito delle procedure valvolari transcateretere.

3.2. Popolazioni a rischio di endocardite infettiva

Le categorie di pazienti ad alto rischio di IE nei quali è raccomandata o potrebbe essere presa in considerazione la profilassi antibiotica sono le seguenti:

- Pazienti con pregressa IE: questa categoria di pazienti presenta il rischio più alto di IE, con prognosi infausta durante ospedalizzazione per IE. I pazienti con IE ricorrente sono più frequentemente portatori di protesi valvolari o di materiale protesico, ricorrono più frequentemente a PWID o presentano IE da stafilococchi^{47,84-86}.
- Pazienti con protesi valvolari impiantate chirurgicamente o per via transcateretere o con difetti valvolari riparati con materiale protesico: questi pazienti presentano un rischio più elevato di IE e un outcome peggiore rispetto ai pazienti con endocardite su valvola nativa (NVE), il che rende consigliabile la profilassi antibiotica. I pazienti con endocardite su valvola protesica (PVE) hanno una mortalità intraospedaliera 2 volte più elevata rispetto ai pazienti con NVE e sviluppano un maggior numero di complicanze (es. scompenso cardiaco [HF], disturbi della conduzione), indipendentemente dal tipo di patogeno^{87,88}. Inoltre, le bioprotesi mitraliche e aortiche possono comportare un rischio più elevato di IE rispetto alle protesi valvolari meccaniche^{89,90} e le bioprotesi vengono utilizzate sempre più frequentemente nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare. L'indicazione alla profilassi si estende anche ai portatori di protesi aortiche transcateretere o protesi valvolari polmonari, in quanto la IE si associa a un elevato rischio di morbilità e mortalità anche in questi pazienti⁹¹⁻⁹⁴. Più limitati sono i dati sul rischio di IE nell'impianto transcateretere di valvola mitrale e tricuspide⁹⁵. I pazienti con dispositivi per la chiusura di difetti settali o dell'auricola sinistra, graft vascolari, filtri cavali e shunt ventricolo-atriali del sistema venoso centrale rientrano in questa categoria di rischio nei primi 6 mesi post-impianto⁹⁶.
- I pazienti con cardiopatie congenite (CHD) (escluse le anomalie valvolari congenite isolate) sono a maggior rischio di IE^{8,47,97-99}. L'incidenza cumulativa nel tempo è influenzata fortemente dal miglioramento della sopravvivenza a lungo termine dei bambini con CHD che raggiungono l'età adulta⁹⁸. Di fatto, oggi sono più numerosi gli adulti che vivono con CHD rispetto ai bambini affetti da CHD¹⁰⁰. L'incidenza complessiva di IE nei pazienti adulti con CHD è 27-44 volte superiore a quella riportata negli adulti contemporanei della popolazione generale (1.33 casi per 1000 persone-anno)⁸ mentre nei bambini con CHD l'incidenza di IE è di 0.41 casi per 1000 persone-anno¹⁰¹. I gruppi di pazienti con CHD a maggior rischio di IE sono quelli con CHD cianogene non trattate o sottoposti a correzione chirurgica con materiale protesico, come condotti protesici o shunt sistemico-polmonare^{8,47,97}. Il rischio di IE postoperatoria nei pazienti con CHD sottoposti a correzio-

ne chirurgica o transcateretere di difetti del setto interatriale o interventricolare con materiale protesico non correlato alla valvola sono anch'essi a più alto rischio di IE ma limitatamente ai primi 6 mesi post-intervento⁸.

- I pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare come terapia di destinazione sono considerati ad alto rischio di IE in ragione della morbilità e mortalità associate e, pertanto, la profilassi è raccomandata anche in questi pazienti¹⁰².

I pazienti a rischio intermedio di IE comprendono quelli con: 1) malattia cardiaca reumatica (RHD); 2) malattia valvolare degenerativa non reumatica; 3) anomalie valvolari congenite, come la bicuspidia aortica; 4) dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED); e 5) cardiomiopatia ipertrofica^{47,103,104}. Alcuni dati epidemiologici indicano che certe condizioni classificate a rischio intermedio sono associate a un rischio maggiore di IE rispetto alla popolazione di riferimento^{47,90,103} ma sono comunque necessari ulteriori studi. Nei pazienti a rischio intermedio di IE, la profilassi antibiotica non è raccomandata di routine ma può eventualmente essere presa in considerazione su base individuale. Tuttavia, in questi pazienti è fortemente consigliato attuare delle misure preventive (Tabella 5)⁷.

Tabella 5. Misure preventive generali da seguire nei pazienti a rischio intermedio o alto di endocardite infettiva.

Incoraggiare i pazienti ad effettuare l'igiene del cavo orale due volte al giorno, prevedendo visite di controllo dentale e di follow-up almeno due volte l'anno nei pazienti ad alto rischio e una volta l'anno nei restanti pazienti.
Eseguire un'accurata igiene della cute, con trattamento ottimizzato delle condizioni cutanee croniche.
Disinfettare le ferite.
Curare con antibiotici i focolai di infezione batterica.
Non praticare l'automedicazione con antibiotici.
Adottare rigide misure di controllo dell'infezione nel caso di procedure ad alto rischio.
Scoraggiare dal farsi applicare piercing o tatuaggi.
Evitare per quanto possibile l'utilizzo di cateteri venosi e le procedure invasive. Ottemperare rigorosamente all'insieme di raccomandazioni cliniche (<i>care bundles</i>) previste per le cannule centrali e periferiche.

La maggior parte delle IE che si sviluppano nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT) è di tipo nosocomiale. Una recente revisione sistematica dei dati relativi a 57 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco ha dimostrato che la IE si verifica frequentemente durante il primo anno post-trapianto e l'agente patogeno più comune è lo *S. aureus*, seguito da *Aspergillus fumigatus*. Gli streptococchi orali raramente causano IE, il che rende discutibile il valore della profilassi antibiotica dopo procedure oro-dentali invasive. Tuttavia, in questa categoria di pazienti la IE si associa a una mortalità estremamente elevata, in particolare in caso di IE fungina. Al contrario, in altre casistiche che hanno riguardato un numero maggiore di pazienti sottoposti a trapianto non cardiaco di organi solidi, lo *Staphylococcus* spp. è risultato il patogeno più frequentemente coinvolto, con una mortalità apparentemente simile a quella dei pazienti non sottoposti a SOT^{106,107}.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nei pazienti con malattie cardiovascolari sottoposti a procedure oro-dentali ad alto rischio di endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei soggetti a rischio intermedio o alto di IE si raccomanda di adottare le misure preventive generali.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con pregressa IE ^{47,84,86} .	I	B
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti sottoposti ad impianto chirurgico di protesi valvolare o con difetti valvolari corretti con materiale protesico ^{47,87-89} .	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti portatori di protesi valvolari aortiche transcateretere o polmonari ⁹¹⁻⁹⁴ .	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con CHD cianogene non trattate e in quelli sottoposti a procedure chirurgiche e transcateretere con shunt palliativi postoperatori, condotti o altri tipi di protesi. Dopo correzione chirurgica, in assenza di difetti residui o di protesi valvolare, si raccomanda la profilassi antibiotica solamente per i primi 6 mesi post-intervento ^{8,47,97,101} .	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare ¹⁰² .	I	C
La profilassi antibiotica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a riparazione transcateretere della valvola mitrale o tricuspide ⁹⁵ .	Ila	C
La profilassi antibiotica può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ .	Ilb	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata nei restanti pazienti a basso rischio di IE ^{11,51} .	III	C

CHD, cardiopatia congenita; IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3.3. Situazioni e procedure a rischio

3.3.1. Procedure odontoiatriche

Attualmente la profilassi antibiotica è raccomandata unicamente nei pazienti ad alto rischio di IE sottoposti a procedure odontoiatriche a rischio, come estrazioni dentali, procedure di chirurgia orale (tra cui chirurgia parodontale, chirurgia implantare e biopsie orali) o procedure che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti (compresa l'ablazione del tartaro e le cure canalari)^{49,108}. L'impianto di protesi dentarie è fonte di preoccupazione per il potenziale rischio connesso alla presenza di materiale esogeno a livello dell'interfaccia tra cavità orale e flusso sanguigno, ma i dati disponibili sono tuttora estremamente limitati¹⁰⁹. Al momento non esistono evidenze per controindicare l'impianto di protesi dentarie in tutti i pazienti a rischio ma l'indicazione dovrebbe essere discussa su base individuale. Tuttavia, nei soggetti ad alto rischio di IE, le procedure di impianto e le procedure odontoiatriche

invasive su impianti già esistenti dovrebbero essere eseguite sotto copertura antibiotica. Nei pazienti ad alto rischio sottoposti ad impianto dentale dovrebbero essere previste visite per l'igiene del cavo orale e di follow-up almeno 2 volte l'anno sotto copertura antibiotica, quando indicata.

La profilassi antibiotica mira principalmente a prevenire l'infezione da streptococchi che risiedono nel cavo orale. La Tabella 6 riassume i principali regimi di profilassi antibiotica raccomandati prima di una procedura odontoiatrica. Il rischio di eventi avversi fatali/non fatali sembra essere estremamente basso per l'amoxicillina, ma elevato per la clindamicina (soprattutto nelle infezioni da *Clostridioides difficile*)^{63,110-112} e quindi la Task Force non raccomanda l'uso della clindamicina per la profilassi antibiotica.

Tabella 6. Regimi di profilassi antibiotica per le procedure odontoiatriche ad alto rischio.

Situazione	Antibiotico	Monosomministrazione 30-60 min prima della procedura	
		Adulti	Bambini
In assenza di allergia a penicilline o ampicillina	Amoxicillina	2 g per os	50 mg/kg per os
	Ampicillina	2 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.v. o i.m.
	Cefazolina o ceftriaxone	1 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.v. o i.m.
In presenza di allergia a penicilline o ampicillina	Cefalexina ^{a,b}	2 g per os	50 mg/kg per os
	Azitromicina o claritromicina	500 mg per os	15 mg/kg per os
	Doxicillina	100 mg per os	<45 kg, 2.2 mg/kg per os >45 kg, 100 mg per os
	Cefazolina o ceftriaxone ^b	1 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.v. o i.m.

i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa.

^aO altre cefalosporine per os di prima o seconda generazione a dosaggi equivalenti per adulti e bambini.

^bLe cefalosporine non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con storia di anafilassi, angioedema od orticaria successivi all'assunzione di penicilline e ampicillina.

3.3.2. Procedure non odontoiatriche

Sebbene non vi siano evidenze convincenti sul rapporto tra batteriemia derivante da una procedura non odontoiatrica e il rischio di successiva IE, alcuni studi osservazionali hanno riportato che, rispetto ai pazienti con IE non sottoposti a procedura invasiva, alcune procedure mediche invasive non odontoiatriche, come interventi cardiovascolari, procedure cutanee, di gestione delle ferite, trasfusioni, dialisi, puntura del midollo osseo e procedure endoscopiche, sono risultate associate a un aumentato rischio di IE^{6,11,51}. Per tale motivo, nell'eseguire queste procedure occorre garantire un ambiente operatorio asettico al fine di ridurre al minimo il rischio di IE. Come già indicato in precedenza, difficilmente saranno condotti RCT sulla profilassi antibiotica per la IE. Tuttavia, grazie all'avvento di nuove terapie sia farmacologiche che con dispositivi, i pazienti a rischio hanno una sopravvivenza più lunga. Inoltre, la popolazione generale essendo di età

sempre più avanzata con un maggior carico di comorbidità, è a rischio più elevato di trattamento chirurgico nel caso di insorgenza di IE. Per tali motivi, la Task Force ha ritenuto che fosse inappropriato mantenere una raccomandazione di classe III per la profilassi antibiotica nei pazienti ad alto rischio che devono essere sottoposti a procedure non odontoiatriche (Tabella 2 delle raccomandazioni), anche se i dati osservazionali a supporto dell'attuale raccomandazione di classe IIb sono limitati.

3.3.3. Interventi cardiaci e vascolari

In tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad impianto di protesi valvolare, di qualsiasi tipo di graft protesico/dispositivo occlusivo o CIED, in ragione dell'aumentato rischio di infezione e di outcome sfavorevole, è raccomandata la profilassi antibiotica perioperatoria⁶. I microrganismi che più frequentemente sottendono allo sviluppo precoce (entro 1 anno dall'intervento) di infezione della protesi valvolare sono rappresentati dagli stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) e dallo *S. aureus*. Prima di un intervento elettivo di chirurgia cardiaca o di un impianto valvolare transcateretere è raccoman-

dato lo screening preoperatorio volto ad individuare e trattare eventuali portatori nasali di *S. aureus* mediante l'applicazione locale di mupirocina e clorexidina^{113,114}. Le tecniche di identificazione rapida che si avvalgono dell'amplificazione genica sono utili per evitare di dover ritardare l'esecuzione di una procedura urgente. Non è raccomandato il trattamento locale sistematico senza screening. È fortemente raccomandato di eliminare eventuali cause di sepsi dentale almeno 2 settimane prima dell'impianto di protesi valvolare o di altro materiale esogeno intracardiaco o intravascolare, a meno che l'intervento non abbia carattere d'urgenza. Per le misure profilattiche specifiche da adottare nel caso di altri interventi cardiaci e vascolari (CIED, impianto transcateretere di valvola aortica [TAVI]), si rimanda alla Sezione S1.1 del materiale supplementare online.

3.4. Educazione del paziente

Oltre alla profilassi antibiotica, la prevenzione della IE dipende anche da altre misure preventive. I soggetti a rischio dovrebbero essere educati a mantenere una buona igiene dentale e cutanea, a prestare attenzione ai segni di infezione e, in caso

Educazione del paziente ad alto rischio per la prevenzione dell'endocardite infettiva



Mantenere una buona igiene del cavo orale

- Utilizzare il filo interdentale ogni giorno
- Lavarsi i denti mattina e sera
- Andare regolarmente dal dentista per un controllo



Mantenere una buona igiene della cute

- Ridurre al minimo il rischio di lesioni cutanee
- In caso di lesioni, osservare i segni di infezione (arrossamento, gonfiore, tumefazione secrezione purulenta)
- Astenersi dalla pratica del piercing e del tatuaggio



Prestare attenzione alle infezioni

- In caso di febbre non imputabile ad altre cause, contattare il medico e discutere delle azioni da intraprendere sulla base del proprio rischio di endocardite



Non auto-prescrivere antibiotici



Mostrare questo schema al medico prima di qualsiasi intervento



Figura 2. Educazione del paziente ad alto rischio per la prevenzione dell'endocardite infettiva.

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

di febbre di origine sconosciuta, a riferire al proprio medico di essere a rischio, nel qual caso il medico dovrebbe prendere in considerazione lo screening per IE prima di prescrivere la terapia antibiotica.

Si consiglia di esprimersi in un linguaggio non strettamente medico e di utilizzare ausili visivi, strumenti digitali, ripetizioni e metodi di autoapprendimento in quanto facilitano la comprensione da parte del paziente¹¹⁵. Le società nazionali di cardiologia dovrebbero essere incoraggiate a sviluppare delle schede dedicate alla IE per accrescere la consapevolezza del paziente (Figura 2).

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dell’endocardite infettiva nei pazienti ad alto rischio

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La profilassi antibiotica è raccomandata in caso di estrazione dentale, procedure chirurgiche del cavo orale e procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale ^{11,49,51,108} .	I	B
La profilassi antibiotica sistematica può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ^c sottoposti a procedure diagnostiche o terapeutiche invasive del tratto respiratorio, gastrointestinale o genitourinario o dell’apparato muscolo-scheletrico ^{6,11} .	IIb	C

IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cQuesta raccomandazione non è applicabile ai pazienti a rischio intermedio di IE o alla popolazione generale.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dell’endocardite infettiva nelle procedure cardiache

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di un intervento chirurgico elettivo o di un impianto valvolare transcateretere è raccomandato lo screening preoperatorio per la ricerca e il trattamento dei portatori nasali di <i>S. aureus</i> ^{113,114} .	I	A
Prima dell’impianto di un CIED è raccomandata la profilassi antibiotica perioperatoria ¹¹⁶⁻¹¹⁸ .	I	A
Per prevenire un’infezione del CIED si raccomanda di adottare prima della procedura le misure ottimali di asepsi sulla sede di impianto ¹¹⁹ .	I	B
Nei pazienti sottoposti ad impianto chirurgico o transcateretere di protesi valvolare o di materiale protesico o esogeno di altro tipo è raccomandata la profilassi antibiotica periprocedurale ¹²⁰ .	I	B
Durante il posizionamento e la manipolazione di cateteri in sala di emodinamica si raccomanda di adottare le misure standard di asepsi chirurgica.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Eventuali cause di sepsi (incluse quelle di origine dentale) dovrebbero essere eliminate almeno 2 settimane prima dell’impianto di protesi valvolare o di altro materiale protesico od esogeno intracardiaco o intravascolare, fatta eccezione per gli interventi urgenti.	IIa	C
La copertura della profilassi antibiotica contro la flora cutanea comune, come <i>Enterococcus</i> spp. e <i>S. aureus</i> , dovrebbe essere presa in considerazione prima della TAVI o di altre procedure valvolari transcateretere ¹²¹ .	IIa	C
La decolonizzazione sistematica nasale o cutanea senza screening per <i>S. aureus</i> non è raccomandata.	III	C

CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4. L’ENDOCARDITIS TEAM

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato l’importanza dell’Endocarditis Team nella diagnosi, nella gestione e nell’outcome clinico dei pazienti con IE^{36-41,122-126}. L’istituzione di Endocarditis Team multidisciplinari secondo le linee guida ESC e dell’American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)^{4,127,128} ha portato a una diagnosi più precoce e accurata della malattia primaria e delle sue complicanze^{5,22,31,40,129}, a un trattamento antibiotico uniforme^{36,40,123} e all’ottimizzazione del timing per l’intervento chirurgico^{36,37,40,123}. La IE è una patologia che richiede un approccio multidisciplinare in considerazione della varietà di scenari in cui si manifesta^{5,25,27,28,130-135}. Inoltre la presentazione clinica può essere estremamente variabile a seconda

Tabella 7. Membri dell’Endocarditis Team.

	Heart Valve Centre
Membri principali	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiologo • Esperto di imaging cardiaco • Chirurgo cardiovascolare • Infettivologo (o specialista internista con esperienza in malattie infettive) • Microbiologo • Specialista in terapia antibiotica parenterale ambulatoriale
Specialità aggiuntive	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologo e specialista in medicina nucleare • Farmacologo • Neurologo e neurochirurgo • Nefrologo • Anestesista • Team multidisciplinare di medicina delle dipendenze • Intensivista • Geriatra • Operatore socio-sanitario • Infermiere • Anatomo-patologo

delle caratteristiche dell'ospite e della virulenza del microrganismo. Di conseguenza, il concetto di Endocarditis Team deve contemplare un approccio multidisciplinare in grado di adattarsi alle esigenze cliniche del paziente e all'epidemiologia locale per garantire una diagnosi e un trattamento tempestivi.

L'Endocarditis Team dovrebbe essere costituito da specialisti direttamente coinvolti nel processo diagnostico-terapeutico (Tabella 7) e può variare a seconda del tipo di centro. Nell'ambito di un Heart Valve Centre, centro dotato di tutte le risorse diagnostico-terapeutiche per il trattamento della IE,

l'Endocarditis Team dovrebbe prevedere la partecipazione di un cardiologo, un chirurgo cardiovascolare, un infettivologo (o uno specialista internista con esperienza in malattie infettive) e un microbiologo. Inoltre, quali figure aggiuntive per un eventuale consulto su specifiche problematiche cliniche, sarebbe essenziale la disponibilità in sede di un cardiologo/chirurgo esperto nell'estrazione dei CIED, in HF e in CHD; un anatomo-patologo; un intensivista; un anestesista cardiaco; un cardiologo interventista; un neurologo e un neurochirurgo; un farmacologo; un radiologo e un esperto di medicina

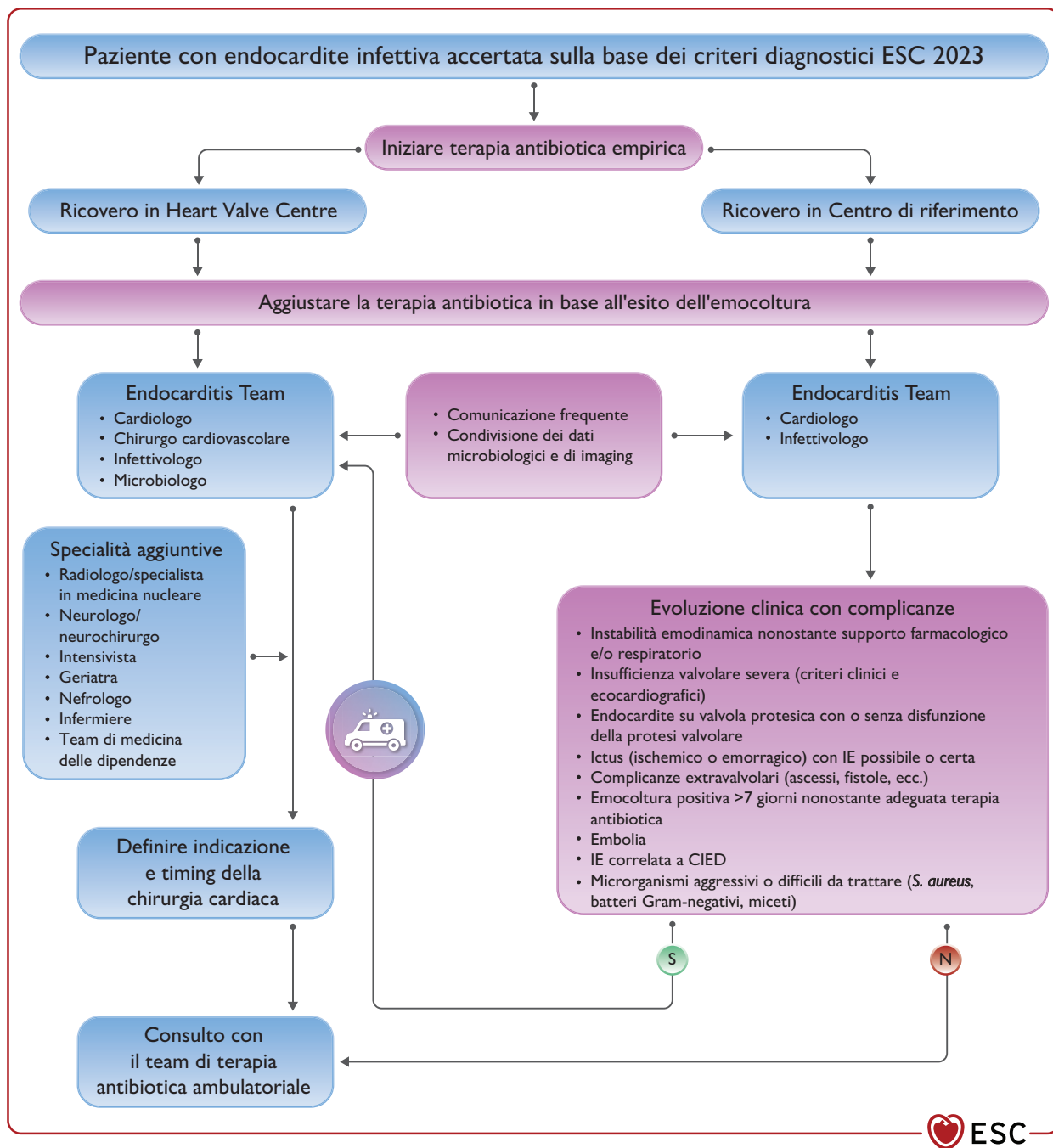


Figura 3. Gestione dei pazienti con endocardite infettiva: posizionamento dell'Endocarditis Team. CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; ESC, Società Europea di Cardiologia; IE, endocardite infettiva.

nucleare; un nefrologo; un geriatra; e un team multidisciplinare di medicina delle dipendenze (psichiatra, infermiere e operatore socio-sanitario per consulto). Particolari sottogruppi di pazienti complessi e ad alto rischio vengono frequentemente valutati dall'Endocarditis Team. Il processo decisionale può comportare decisioni difficili in merito alla prosecuzione della terapia e può quindi essere necessaria anche una consulenza legale.

L'imaging cardiovascolare è diventato così sofisticato nella diagnosi di IE da rendere fondamentale il coinvolgimento nell'Endocarditis Team di un esperto in imaging multimodale. Inoltre, quando indicato, dovrebbero essere disponibili un radiologo e uno specialista in medicina nucleare esperti in imaging cardiovascolare^{22,31,129}. L'Endocarditis Team dovrebbe programmare di riunirsi frequentemente avvalendosi di procedure operative standard e nel rispetto delle disposizioni locali di governance clinica^{128,136}. Anche se la tempistica delle riunioni è a discrezione del team locale, dovrebbe essere presa in considerazione una frequenza settimanale.

Nei Centri locali di riferimento, cioè quelli non dotati di un team di chirurgia cardiovascolare, il medico curante che effettua la diagnosi di IE dovrebbe consultarsi con un infettivologo (o uno specialista internista con esperienza in malattie infettive) e un microbiologo¹³⁶. Inoltre, dovrebbe essere presente un cardiologo esperto in valvulopatie e imaging cardiaco per fornire una valutazione ecocardiografica iniziale e anche successivamente. Quando richiesto, l'Heart Valve Centre dovrebbe ricevere le informazioni sui ceppi di microrganismi isolati, che generalmente vengono conservati per 7-15 giorni.

Per facilitare la comunicazione tra i Centri locali di riferimento e gli Heart Valve Centre dovrebbero essere utilizzate le soluzioni digitali che consentono una condivisione affidabile dei dati. Se ritenuto opportuno, dovrebbe essere previsto l'invio del paziente all'Heart Valve Centre per ulteriori test diagnostici e per la gestione clinica (Figura 3). In caso di mancata risposta alla terapia antibiotica o di complicanze correlate alla distruzione del tessuto valvolare, il Centro locale di riferimento dovrebbe rivolgersi all'Heart Valve Centre e l'Endocarditis Team dell'Heart Valve Centre dovrebbe condividere i protocolli con i medici del Centro locale di riferimento per facilitare la loro formazione continua¹³⁶.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'Endocarditis Team

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Allo scopo di migliorare gli esiti, si raccomanda che la diagnosi e la gestione dei pazienti con IE complicata avvengano nella fase iniziale presso un Heart Valve Centre attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un Endocarditis Team ^{36-41,122,123,125,126} .	I	B
Allo scopo di migliorare gli esiti, per i pazienti con IE non complicata gestiti presso un Centro inviante si raccomanda la comunicazione tempestiva e periodica tra il Centro locale di riferimento e l'Heart Valve Centre ^{36-41,122,123,125,126} .	I	B

IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Un aspetto cruciale del processo decisionale dell'Endocarditis Team consiste nello stabilire quando un paziente debba essere trasferito presso un Heart Valve Centre per accelerare i procedimenti di diagnostica avanzata e terapeutici. Le indicazioni per il trasferimento devono essere esaustive in maniera da agevolare la comunicazione tra le strutture ospedaliere ed evitare di ritardare la terapia, così da migliorare la prognosi.

5. DIAGNOSI

La diagnosi di IE si basa sul sospetto clinico supportato da dati microbiologici suggestivi e dalla documentazione ai test di imaging di lesioni cardiache correlate alla IE. L'evidenza di un coinvolgimento delle valvole cardiache (native o protesiche) o di materiale protesico intracardiaco rappresenta un importante criterio diagnostico di IE. L'ecocardiografia è la tecnica diagnostica di prima linea. Altre modalità di imaging, come la CT, l'imaging nucleare e la risonanza magnetica (MRI), sono attualmente parte integrante della strategia diagnostica in caso di sospetta IE, data la loro capacità di fornire informazioni fondamentali per confermare la diagnosi, per valutare le complicanze locali della IE e le lesioni distanti correlate alla IE e per identificare l'origine della batteriemia nei pazienti che sviluppano IE secondaria¹³⁷. Oltre alla rilevanza diagnostica, i risultati dei test di imaging hanno anche implicazioni prognostiche.

5.1. Caratteristiche cliniche

La variabilità della presentazione clinica della IE fa sì che la diagnosi risulti difficile. In linea generale, la diagnosi di IE dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con sepsi o febbre di origine sconosciuta in presenza di fattori di rischio. La IE può avere un andamento acuto e rapidamente progressivo, ma può anche presentarsi in forma subacuta o cronica con febbre o addirittura senza febbre e con sintomi aspecifici, fuorviando e confondendo così la valutazione iniziale. La IE può anche manifestarsi come una complicanza che può simulare un'ampia gamma di condizioni mediche che possono indurre a verificare la presenza di altre patologie, come quelle reumatologiche, neurologiche e autoimmuni, o addirittura neoplastiche, prima di giungere alla diagnosi di IE. Pertanto, un elevato indice di sospetto per IE scaturisce generalmente in presenza di febbre ed emocolture positive in assenza di un focolaio infettivo alternativo, soprattutto nei pazienti con uno o più fattori di rischio. Per orientare la gestione si raccomanda fortemente di coinvolgere tempestivamente l'Endocarditis Team.

La valutazione clinica iniziale dovrebbe basarsi sulla valutazione dei fattori di rischio cardiaci e non cardiaci (Tabella 8), sul contesto clinico di supporto e sui risultati dell'esame obiettivo, incluse le potenziali sorgenti dell'infezione. L'esame obiettivo può rivelare una serie di segni clinici. Tuttavia, l'assenza di segni clinici non esclude di per sé la presenza di IE in quanto hanno complessivamente una scarsa sensibilità e specificità.

Nel registro EURO-ENDO (European Infective Endocarditis Registry), le presentazioni cliniche più frequentemente riportate erano costituite da febbre (77.7%), riscontro di soffi cardiaci (64.5%) e HF congestizio (27.2%)⁵. Nel 25.3% dei pazienti sono state rilevate complicanze emboliche e nell'11.5% disturbi della conduzione cardiaca. Alcuni segni classici, come

le manifestazioni periferiche, sono di più raro riscontro, ma si possono ancora osservare nelle forme infettive gravi da *S. aureus* e nelle forme subacute di IE (prevalentemente dovute a *Streptococcus* spp.). Ciononostante, fenomeni vascolari e immunologici, come le emorragie a scheggia¹³⁸, le macchie di Roth e la glomerulonefrite, sono ancora frequenti. I principali sintomi e segni osservati nel registro EURO-ENDO sono riportati nella Tabella S1 del materiale supplementare online. Nei pazienti anziani o immunocompromessi la IE ha spesso un esordio atipico¹³⁹⁻¹⁴¹. In questi pazienti, così come in altre categorie ad alto rischio come i pazienti affetti da CHD o portatori di protesi valvolare, è quindi essenziale un alto indice di sospetto insieme ad una bassa soglia per effettuare le opportune indagini volte ad escludere la diagnosi di IE o ad evitare un ritardo diagnostico¹⁴². È importante informare i pazienti sul rischio di IE affinché siano in grado di riconoscere i relativi sintomi, così da rivolgersi ad un centro di riferimento per cercare assistenza.

Tabella 8. Fattori di rischio cardiaci e non cardiaci.

Fattori di rischio cardiaci
• Pregressa endocardite infettiva
• Valvulopatia
• Protesi valvolare
• Catetere arterioso o venoso centrale
• Dispositivo cardiaco elettronico impiantabile transvenoso
• Cardiopatia congenita
Fattori di rischio non cardiaci
• Catetere venoso centrale
• Abuso di stupefacenti per via endovenosa
• Immunosoppressione
• Recente procedura odontoiatrica o chirurgica
• Recente ospedalizzazione
• Emodialisi

5.2. Indagini di laboratorio

I risultati delle indagini di laboratorio e della valutazione dei biomarcatori sono tipicamente non specifici. L'estrema varietà di possibili biomarker che sono stati proposti riflette la complessità dei meccanismi fisiopatologici del processo infettivo, che coinvolge fenomeni pro- e antinfiammatori, reazioni umorali e cellulari e disturbi nella circolazione sanguigna e negli organi coinvolti nella IE¹⁴³. La severità della sepsi può essere stimata sulla base dei risultati di alcune indagini di laboratorio, quali il grado di anemia, leucocitosi/leucopenia, il numero di globuli bianchi con forme immature, le concentrazioni di proteina C-reattiva e procalcitonina, la velocità di eritrosedimentazione e i marcatori di danno d'organo (lattato sierico, creatinina sierica, bilirubina, trombocitopenia, troponina cardiaca e peptidi natriuretici cerebrali), ma nessuno di questi test è diagnostico per IE. La proteina C-reattiva e la procalcitonina sono i biomarker più ampiamente valutati negli RCT sulla gestione della terapia antibiotica. Inoltre, alcuni di questi biomarker sono inclusi negli score utilizzati per la stratificazione del rischio nei pazienti critici ma purtroppo sono dotati di una scarsa accuratezza per la diagnosi di sepsi e mancano di specificità per la IE¹⁴⁴. Pertanto, i biomarker vengono utilizzati prevalentemente per facilitare la stratificazione del rischio iniziale e monitorare la risposta alla terapia antibiotica.

5.3. Diagnosi microbiologica

L'eziologia della IE è descritta nel registro EURO-ENDO⁵ e nello studio ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study)¹⁴⁵. Nel 2009, l'ICE-PCS ha dimostrato che i microrganismi più frequenti che causano la IE sono lo *S. aureus* (31%), seguito dagli streptococchi orali (17%) e dai ceppi CoNS. (11%)¹⁴⁵. Risultati analoghi sono stati riportati nel registro EURO-ENDO^{5,145}. In altri registri è stata evidenziata la crescente incidenza di IE causata da *E. faecalis* e CoNS, soprattutto nei soggetti anziani¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Tuttavia, i risultati di questi registri devono essere interpretati con cautela in considerazione di bias intrinseci (tipo di centri partecipanti, differenze geografiche, mancanza di dati particolareggiati completi, ecc.).

5.3.1. Endocardite infettiva ad emocoltura positiva

La positività delle emocolture rimane il caposaldo della diagnosi di IE, consentendo di utilizzare batteri vivi per i test di identificazione e sensibilità. Dovrebbero essere raccolti almeno tre set di emocolture, contenenti 10 ml di sangue prelevato a distanza di 30 min prima della somministrazione della terapia antibiotica, che vengono sottoposti a incubazione in atmosfera sia aerobica che anaerobica^{150,151}. Il campionamento dovrebbe essere ottenuto da una vena periferica piuttosto che da un catetere venoso centrale (per il rischio di contaminazione e interpretazioni fuorvianti), con tecnica rigorosamente asettica. In assenza di una precedente terapia antimicrobica, questa procedura è praticamente sempre sufficiente ad identificare i microrganismi causali più comuni. Resta sottinteso che l'emocoltura dovrebbe necessariamente essere ottenuta prima di somministrare la terapia antibiotica. La batteriemia ad andamento costante tipica della IE fa sì che (a) non vi siano motivi per attendere il picco febbrile prima di effettuare il prelievo ematico e (b) tutte le emocolture risultino in teoria positive. Di conseguenza, la positività di una singola emocoltura dovrebbe essere valutata con cautela prima di porre diagnosi di IE. Il laboratorio di microbiologia dovrebbe essere a conoscenza del sospetto clinico di IE. I sistemi automatici, che eseguono il monitoraggio continuo della crescita batterica, consentono di ottenere i risultati in tempi rapidi e, nel caso di un'emocoltura positiva, l'identificazione presuntiva si basa sulla colorazione del campione con tecnica di Gram. I risultati vengono immediatamente comunicati al medico in maniera che possa modificare di conseguenza la terapia antibiotica empirica. Con la metodologia attuale (es. spettrometria di massa a tempo di volo mediante desorbimento laser e ionizzazione assistita dalla matrice [MALDI-TOF MS]) l'identificazione completa si ottiene di routine lo stesso giorno o il giorno successivo, ma può richiedere più tempo nel caso di organismi atipici o fastidiosi. Il lasso temporale tra la raccolta delle emocolture e l'identificazione definitiva dell'organismo responsabile della batteriemia e il test di sensibilità agli antibiotici è piuttosto lungo e pertanto sono stati proposti alcuni affinamenti volti ad accelerare il procedimento di rilevamento e identificazione, fra i quali uno dei più recenti si basa su spettri ottenuti da vari peptidi mediante MALDI-TOF MS¹⁵². Tuttavia, nonostante le migliori tecniche ed i progressi compiuti nei test di sensibilità utilizzando il sistema MALDI-TOF MS, il "gold standard" per i test di sensibilità è tuttora costituito dalla determinazione della concentrazione minima inibente (MIC) per selezionare la terapia antibiotica appropriata, che deve essere eseguita secondo metodologie validate e standardizzate¹⁵³.

5.3.2. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa

Per endocardite infettiva ad emocoltura negativa (BCNIE) si intende l'impossibilità ad isolare qualsiasi microrganismo causale di IE utilizzando i comuni sistemi emocolturali. La frequenza della BCNIE come causa di IE è estremamente variabile e comporta spesso problematiche sia diagnostiche che terapeutiche. Nella maggior parte dei casi la BCNIE è determinata da una precedente somministrazione di antibiotico-terapia, il che sottolinea l'importanza di eseguire le emocolture prima della somministrazione di antibiotici, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio noti per IE. In pazienti stabili con sintomi subacuti, senza evidenza di complicanze locali o in sedi distanti, che ricevono un ciclo molto breve di antibiotico-terapia, può essere necessario sospendere gli antibiotici e ripetere l'emocoltura. La BCNIE può essere causata anche da miceti o da insoliti organismi, in particolare batteri intracellulari obbligati. Per l'isolamento di questi microrganismi, a crescita relativamente lenta, sono necessari specifici terreni di coltura. Secondo l'epidemiologia locale¹⁵⁶, dovrebbe essere proposta la sierologia sistematica per *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila*¹⁵⁷, seguita da specifiche analisi mediante reazione polimerasica a catena (PCR) su sangue e tessuti per *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. e miceti (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) (Tabella 9)¹⁵⁸.

Tabella 9. Ricerca delle cause rare di endocardite infettiva ad emocoltura negativa.

Agente patogeno	Procedura diagnostica
<i>Brucella</i> spp.	Sierologia, emocoltura, coltura tissutale, immunohistologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
<i>C. burnetii</i>	Sierologia (titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800), coltura tissutale, immunohistologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
<i>Bartonella</i> spp.	Sierologia (titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800), emocoltura, coltura tissutale, immunohistologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
<i>T. whipplei</i>	Istologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
<i>Mycoplasma</i> spp.	Sierologia, coltura tissutale, immunohistologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
<i>Legionella</i> spp.	Sierologia, emocoltura, coltura tissutale, immunohistologia e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S
Miceti	Sierologia, emocoltura e sequenziamento tissutale dell'rRNA 18S
Micobatteri (come <i>Mycobacterium chimaera</i>)	Emocoltura specifica e sequenziamento tissutale dell'rRNA 16S

Ig, immunoglobulina; rRNA, acido ribonucleico ribosomiale.

Inoltre, il sequenziamento su tessuto dell'acido ribonucleico ribosomiale (rRNA) 16S e 18S, che viene eseguito di routine nella maggior parte dei laboratori, può fornire una diagnosi del microrganismo nella BCNIE. Per i pazienti con BCNIE su valvola protesica, la tecnica di imaging molecolare

di ibridazione *in situ* fluorescente combinata con la PCR e il sequenziamento del gene 16S dell'rRNA ha portato ad un miglioramento dei metodi diagnostici colturali convenzionali nel 30% dei casi¹⁵⁹. In futuro, il sequenziamento di nuova generazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) libero da cellule microbiche potrà contribuire a velocizzare la diagnosi di IE¹⁶⁰.

In caso di negatività di tutti i test microbiologici, dovrebbe essere sistematicamente presa in considerazione la diagnosi di endocardite non batterica e dovrebbero essere eseguiti i test per gli anticorpi antinucleo e per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APL) (anticorpi anticardiolipina [immunoglobulina (Ig)G] e anticorpi anti- β_2 -glicoproteina 1 [IgG e IgM]) (anche se tali anticorpi possono essere presenti anche in pazienti con IE accertata)^{161,162}. Il "gold standard" per la diagnosi di IE rimane l'esame anatomo-patologico del tessuto resecato o di frammenti embolici. I campioni di tessuto prelevati durante l'intervento chirurgico di debridement/resezione della valvola cardiaca, da raccogliere in contenitori sterili senza fissativo né terreno di coltura, dovrebbero essere inviati al dipartimento di anatomo-patologia e al laboratorio di microbiologia ai fini dell'identificazione dei microrganismi. All'esame istologico del tessuto valvolare asportato, i pattern e il grado di infiammazione variano a seconda della tipologia del microrganismo responsabile dell'infezione. Le colorazioni specifiche per batteri, micobatteri e miceti possono identificare i microrganismi, e le colorazioni immunohistochemiche specifiche per l'organismo possono essere molto utili per la diagnosi finale. Da sottolineare che l'analisi istopatologica può facilitare la diagnosi di cause non infettive di endocardite, come quelle neoplastiche e autoimmuni¹⁶⁰.

5.3.3. Proposta di algoritmo per la diagnosi microbiologica nel sospetto di endocardite infettiva

Nella Figura 4 viene proposto un algoritmo diagnostico. In caso di sospetto clinico di IE ed emocolture persistentemente negative dopo 48h deve essere consultato un microbiologo^{156,160}. Una strategia suggerita consiste nell'utilizzare un kit diagnostico che comprenda le emocolture per il microrganismo sospetto e, se negative, la sierologia sistematica per *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Brucella* spp., *M. pneumoniae*, nonché il test per il dosaggio del fattore reumatoide e i test sierologici per la ricerca degli APL (anticardiolipina [IgG] e anti- β_2 -glicoproteina 1 [IgG e IgM]), anticorpi antinucleo e anticorpi anti-suino. I test sierologici dovrebbero essere effettuati tenendo conto delle caratteristiche cliniche del paziente (*Aspergillus* spp. nei pazienti severamente immunocompromessi), dell'epidemiologia locale e della specificità del test. Inoltre, il materiale valvolare o il tessuto asportato in fase intraoperatoria deve necessariamente essere sottoposto a coltura sistematica, esame istologico e sequenziamento dell'rRNA 16S o 18S allo scopo di rilevare la presenza di patogeni.

5.4. Tecniche di imaging

Il principale criterio diagnostico consiste nell'evidenza di lesioni tipiche di IE. L'ecocardiografia è la tecnica di imaging di prima scelta per la diagnosi di IE e per la valutazione del danno strutturale e funzionale delle strutture cardiache. I reperti ecocardiografici hanno implicazioni prognostiche e sono utili per guidare il processo decisionale e il follow-up del paziente durante l'antibiotico-terapia e nel periodo peri- e postoperatorio¹⁶³. In alcuni scenari clinici possono rendersi necessarie

anche altre modalità di imaging, come la CT, l'imaging nucleare e la MRI, che oltre a poter confermare o escludere la diagnosi di IE, definire l'estensione delle lesioni cardiache o rilevare complicanze extracardiache, forniscono ulteriori informazioni utili ai fini della gestione del paziente¹³⁷. Ciascuna di queste metodiche ha i suoi punti di forza e di debolezza diagnostica (Tabella S2 del materiale supplementare online). L'impiego di una strategia ottimale di imaging dipende dalla disponibilità di ciascuna tecnica e dalla competenza dei relativi operatori, ma nei pazienti con sospetta IE, quando indicato, è fondamentale un approccio multimodale e dovrebbe essere fortemente incoraggiato dall'Endocarditis Team²¹.

5.4.1. Ecocardiografia

L'ecocardiografia, sia transtoracica (TTE) che transesofagea (TEE), è la principale metodica per la diagnosi di IE. Per quanto

l'ecocardiografia sia ampiamente accessibile, si osserva ancora una significativa variabilità nell'utilizzo della TEE¹⁶⁴. Anche la TEE tridimensionale e l'ecografia intracardiaca si sono dimostrate utili per la diagnosi di IE e delle sue complicanze¹⁶⁵, anche se la disponibilità di quest'ultima è limitata. I principali reperti ecocardiografici per la diagnosi e la valutazione delle complicanze locali della IE consistono nella documentazione delle caratteristiche e dimensioni delle vegetazioni, nella presenza di complicanze perivalvolari (ascessi, pseudoaneurismi, nuova deiscenza parziale di una protesi valvolare), di fistole intracardiache e di perforazione dei lembi valvolari (Tabella S3 del materiale supplementare online). In particolare, le dimensioni delle vegetazioni, in termini di lunghezza massima, sono fondamentali ai fini dell'indicazione al trattamento chirurgico. Nella valutazione della IE su valvola nativa o protesica, la TTE ha una bassa sensibilità ma una buona specificità rispetto alla

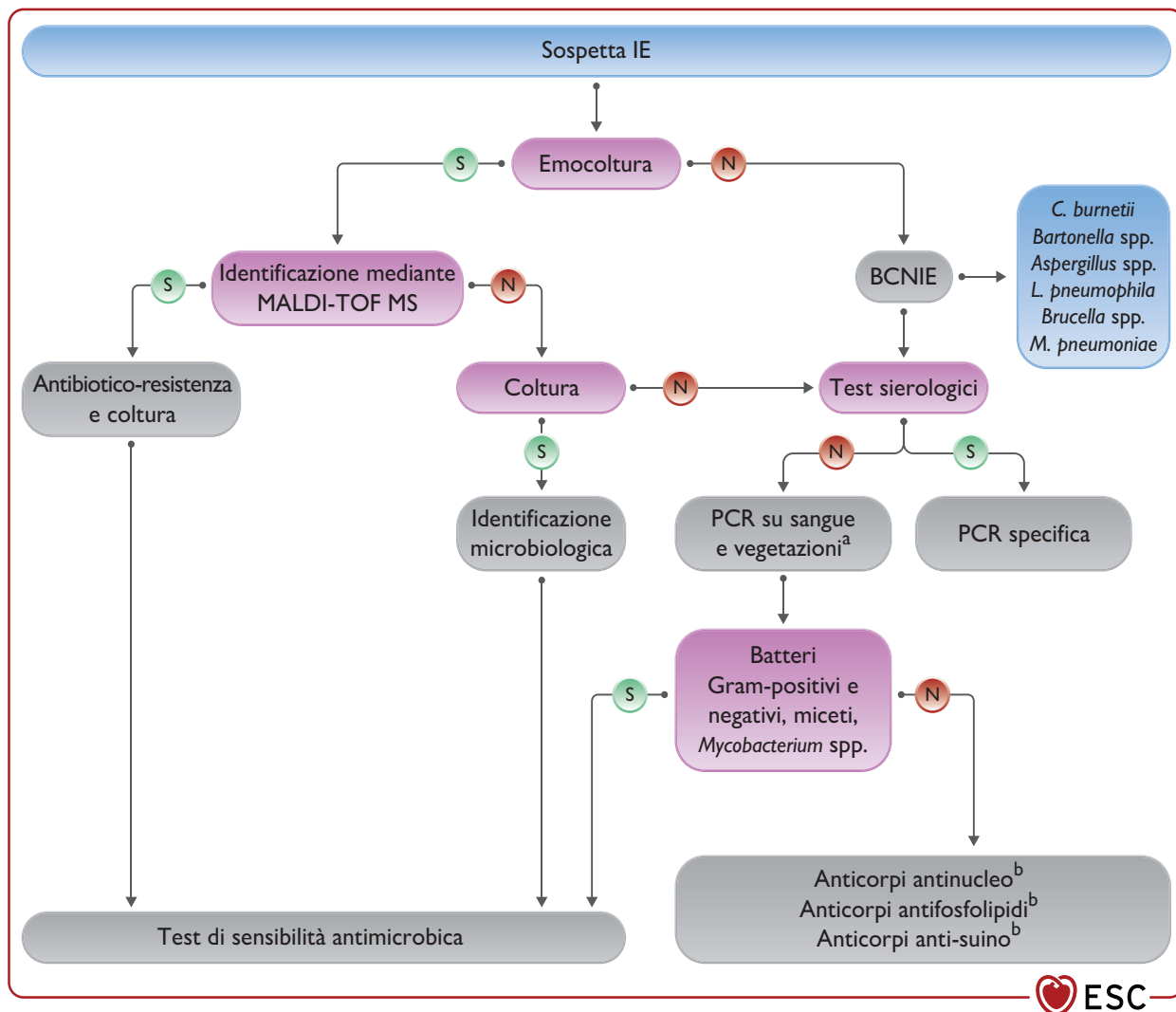


Figura 4. Algoritmo per la diagnosi microbiologica dell'endocardite infettiva ad emocoltura positiva e negativa. BCNIE, endocardite infettiva ad emocoltura negativa; IE, endocardite infettiva; MALDI-TOF MS, spettrometria di massa a tempo di volo mediante desorbimento laser e ionizzazione assistita dalla matrice; PCR, reazione polimerasica a catena.
^aLaboratorio di microbiologia qualificato.
^bLaboratorio di immunologia.

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

TEE¹⁶⁶. A causa delle limitazioni della TTE nel diagnosticare le complicanze perivalvolari, le vegetazioni di piccole dimensioni, la PVE e le vegetazioni associate a CIED, la TEE si rivela utile in diversi scenari clinici ed è fortemente raccomandata nei pazienti con TTE non dirimente o negativa in presenza di un elevato indice di sospetto per IE, nonché nei pazienti con TTE positiva allo scopo di escludere complicanze locali. Durante il follow-up della IE non complicata dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la TTE e/o la TEE per rilevare nuove complicanze silenti e monitorare le dimensioni delle vegetazioni, con timing e modalità (TTE o TEE) da stabilire sulla base dei reperti del primo esame, del tipo di microorganismo e della risposta iniziale alla terapia.

L'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita il prima possibile non appena vi sia il sospetto di IE, in quanto tanto più tardivamente viene effettuata la valutazione ecocardiografica iniziale, tanto maggiore sarà l'estensione del danno valvolare, l'incidenza di eventi embolici periferici e la necessità di chirurgia valvolare. Qualora l'esame iniziale risulti normale o non dirimente, l'ecocardiografia andrebbe ripetuta dopo 5-7 giorni quando il sospetto di IE permanga elevato o nei pazienti con diagnosi di IE ad alto rischio di complicanze (es. microorganismi aggressivi, portatori di protesi valvolare)^{22,165,168,169}.

Non è chiaro se l'ecocardiografia debba essere eseguita sistematicamente nei pazienti con infezione ematica dovuta a differenti specie batteriche o se esistano strategie (microbiologiche o di imaging) che consentano di identificare i pazienti a più alto rischio di IE.

Sono stati sviluppati alcuni score per aiutare a stabilire l'indicazione appropriata per l'esecuzione dell'ecocardiografia in caso di batteriemia da differenti microorganismi (Tabella S4 del materiale supplementare online)^{60,170-173}. La combinazione di parametri microbiologici (tipo di microorganismo e numero di emocolture positive) con i fattori di rischio cardiaci (malattia valvolare nativa, pregressa IE, protesi valvolare e dispositivi cardiaci) può contribuire a identificare i pazienti per i quali è indicata l'ecocardiografia (TTE+TEE)^{19,174}. Di recente sono stati sviluppati tre score di rischio per identificare i pazienti ad alto rischio di IE da *S. aureus* e quelli che dovrebbero essere sottoposti a valutazione ecocardiografica (Sezione S2.2.1 del materiale supplementare online)^{170-173,175-178}. I valori cut-off dei vari score sono riportati nella Tabella S4 del materiale supplementare online.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
A. Diagnosi		
La TTE è raccomandata come metodica di imaging di prima scelta nel caso di sospetta IE ^{166,179} .	I	B
La TEE è raccomandata in tutti i pazienti con sospetto clinico di IE e TTE negativa o non diagnostica ^{166,178,179} .	I	B
La TEE è raccomandata nei pazienti con sospetto clinico di IE che sono portatori di protesi valvolare o dispositivo intracardiaco ^{166,178,179} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di ripetere la TTE e/o la TEE entro 5-7 giorni in caso di primo esame negativo o non dirimente quando il sospetto clinico di IE è ancora elevato ¹⁷⁸ .	I	C
La TEE è raccomandata nei pazienti con sospetta IE, anche quando la TTE è positiva, fatta eccezione per la IE isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini TTE di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili ^{165,166,179} .	I	C
L'esame ecocardiografico dovrebbe essere preso in considerazione in caso di batteriemia da <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> e alcuni ceppi di <i>Streptococcus spp</i> ^{19,149,174} .	Ila	B
B. Follow-up in corso di terapia medica		
Si raccomanda di ripetere la TTE e/o la TEE non appena si sospetti una nuova complicanza della IE (soffio di nuova insorgenza, embolia, febbre persistente e batteriemia, HF, ascesso, AVB) ^{165,166,179} .	I	B
La TEE è raccomandata nei pazienti stabili prima di passare dalla terapia antibiotica per via endovenosa a quella per via orale ^{43,180} .	I	B
Durante il follow-up della IE non complicata dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la TTE e/o la TEE al fine di identificare nuove complicanze silenti. Il timing di riesecuzione della TTE e/o TEE dipende dai risultati del primo esame, dal tipo di microorganismo e dalla risposta iniziale alla terapia ^{165,166,179} .	Ila	B
C. Ecocardiografia intraoperatoria		
L'ecocardiografia intraoperatoria è raccomandata in tutti i casi di IE che necessitano di trattamento chirurgico ¹⁸¹ .	I	C
D. Al termine della terapia		
Al termine della terapia antibiotica è raccomandata la TTE e/o la TEE al fine di valutare la morfologia e la funzione cardiaca e valvolare nei pazienti con IE che non sono stati sottoposti a chirurgia valvolare ¹⁸²⁻¹⁸⁴ .	I	C

AVB, blocco atrioventricolare; HF, scompenso cardiaco; IE, endocardite infettiva; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.4.2. Tomografia computerizzata

Nei pazienti con IE sospetta o accertata, le indicazioni alla CT sono le seguenti:

- a) Diagnosi di IE e complicanze cardiache. La CT cardiaca è dotata di maggiore accuratezza rispetto alla TEE nel diagnosticare le complicanze perivalvolari e periprotetische della IE (ascessi, pseudoaneurismi e fistole) e, qualora la TEE non sia dirimente o fattibile, è raccomandata sia nella NVE che nella PVE^{33,168,169}. Inoltre, la CT cardiaca può influire in maniera significativa sulle decisioni relative al

trattamento chirurgico^{20,185,186}. L'ecocardiografia è comunque superiore alla CT nell'identificare la presenza di lesioni valvolari, in particolare nel caso di vegetazioni di piccole dimensioni (<10 mm) non rilevabili mediante CT, ma anche nell'evidenziare perforazioni valvolari e fistole (Tabella S3 del materiale supplementare online)^{35,168,169}. La CT cardiaca dovrebbe essere acquisita secondo quanto raccomandato nelle relative linee guida nell'ottica di garantire un'elevata accuratezza diagnostica e può essere eseguita da sola o in combinazione con la tomografia ad emissione di positroni (PET)¹⁸⁷.

- b) Identificazione di lesioni e sorgenti di batteriemia in sedi distanti. La CT total body e dell'encefalo è utile per valutare le complicanze sistemiche della IE, compresi gli emboli settici. L'identificazione di lesioni distanti costituisce un criterio diagnostico minore che contribuisce ad accertare o escludere la diagnosi di IE e può avere un ruolo rilevante ai fini del processo decisionale¹⁸⁸. L'angio-CT consente di rilevare aneurismi arteriosi micotici che complicano la IE in quasi tutte le sedi dell'albero vascolare^{189,190}, compreso il sistema nervoso centrale (CNS). Per quanto la MRI sia superiore alla CT nel diagnosticare le complicanze neurologiche¹⁹¹, la CT può essere più facilmente eseguibile in contesti di emergenza e rappresenta un'alternativa accettabile per il rilievo delle complicanze neurologiche, con una sensibilità del 90% e una specificità dell'86% nell'individuare lesioni ischemiche ed emorragiche¹⁹². Infine, la CT consente anche di identificare sorgenti infettive extracardiache, comprese le lesioni neoplastiche precoci, che possono rivelarsi importanti ai fini della gestione del paziente e che devono essere trattate possibilmente prima dell'intervento di chirurgia valvolare. Tuttavia, la CT non è da intendersi sostitutiva dei test specifici indicati per la diagnosi della sorgente extracardiaca di batteriemia (es. la colonscopia in caso di carcinoma del colon-retto).
- c) Valutazione preoperatoria. Nei pazienti con IE candidati a chirurgia cardiaca, la CT cardiaca rappresenta una valida alternativa alla valutazione non invasiva della malattia coronarica (CAD)¹⁹³.
- d) Diagnosi alternativa. Nei pazienti in cui sia stata esclusa la presenza di IE o in quelli nei quali persista il dubbio diagnostico, la CT total body consente di giungere ad una diagnosi alternativa, in quanto contribuisce a identificare focolai infettivi alternativi. Tuttavia, in queste circostanze la tecnica di imaging preferenziale è costituita dalla [18F]FDG-PET/CT¹⁹⁴.

5.4.3. Risonanza magnetica

Nel work-up diagnostico della IE, le indicazioni alla MRI sono le seguenti:

- a) Diagnosi di IE e complicanze cardiache. La RM cardiaca ha un ruolo limitato nella diagnosi di IE in quanto è gravata da una scarsa risoluzione spaziale (rispetto alla CT cardiaca) e dall'assenza di segnale causato da alcune protesi, compromettendo la valutazione dell'anatomia e della funzione della valvola protesica^{195,196}.
- b) Diagnosi delle complicanze neurologiche correlate alla IE. La RM è dotata di una maggiore sensibilità rispetto alla CT per la diagnosi di lesioni neurologiche e consente quindi di rilevare più frequentemente eventuali complicanze neurologiche nei pazienti con IE. Il 60-80% dei pazienti con

IE può sviluppare lesioni del CNS¹⁹⁷, nella maggior parte dei casi (50-80% dei pazienti) costituite da lesioni ischemiche spesso di piccole dimensioni e asintomatiche che non hanno alcun impatto sul processo decisionale¹⁹⁸. Altri tipi di lesioni che possono influenzare il processo decisionale, come le emorragie parenchimali o subaracnoidee, ascessi o aneurismi micotici, si riscontrano in meno del 10% dei pazienti¹⁹⁸⁻²⁰¹. L'uso sistematico della MRI cerebrale ha dimostrato di avere implicazioni diagnostiche dirette, in quanto l'identificazione di lesioni cerebrali in pazienti senza sintomatologia neurologica costituisce un criterio diagnostico minore per avvalorare la diagnosi di IE. La MRI cerebrale può riclassificare il 25% dei pazienti con una diagnosi di IE inizialmente incerta, portando così a diagnosticare la IE più precocemente¹⁵¹. L'acquisizione delle immagini nelle sequenze gradient-echo T2* consente di identificare i microsanguinamenti, riscontrabili nel 50-60% dei pazienti^{200,202}. L'assenza di concordanza tra le lesioni ischemiche ed i microsanguinamenti cerebrali fa sì che questi non rappresentino un criterio diagnostico minore²⁰³⁻²⁰⁵.

- c) Diagnosi di lesioni della colonna vertebrale. La MRI è la modalità diagnostica preferenziale in caso di spondilodiscite e osteomielite vertebrale con un'accuratezza diagnostica dell'89-94%. I reperti di MRI includono edema osseo vertebrale e discale, infiammazione paravertebrale/epidurale o ascessi, erosione ossea e captazione di gadolinio a livello vertebrale e discale^{32,206}. Da sottolineare che se la MRI viene eseguita troppo precocemente, si ha un maggior numero di falsi negativi²⁰⁷.

5.4.4. Imaging nucleare con tomografia ad emissione di positroni/(angio-)tomografia computerizzata e tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo/tomografia computerizzata

Le specifiche tecniche di queste modalità di imaging sono riportate nella Sezione S2.2.2 del materiale supplementare online. Nel work-up diagnostico della IE, le indicazioni all'imaging nucleare sono le seguenti:

- a) Diagnosi di IE e complicanze cardiache. La [18F]FDG-PET/CT e la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati (WBC SPECT)/CT sono raccomandate nel sospetto di PVE quando l'esame ecocardiografico non sia dirimente. Nella metanalisi più recente, la [18F]FDG-PET/CT è risultata avere una sensibilità dell'86% e una specificità dell'84% nella diagnosi di PVE¹²⁹. Ulteriori evidenze a supporto del valore diagnostico incrementale della [18F]FDG-PET/CT e della WBC SPECT/CT sono riassunte nella Sezione S2.2.2 e nella Tabella S5 del materiale supplementare online^{22,208-212}.

Quando la PET/CT non sia disponibile o nei centri senza specifica esperienza, la WBC SPECT/CT rappresenta una tecnica alternativa di imaging nucleare per porre diagnosi di IE. La WBC SPECT/CT è risultata avere una sensibilità compresa tra il 64-90% e una specificità tra il 36-100%; la capacità diagnostica è significativamente più elevata in presenza di ascessi periprotetici²¹³⁻²¹⁵. La SPECT/CT marcata con ^{99m}Tc-essametilpropilengamma ossima (^{99m}Tc-HMPAO) ha contribuito a ridurre del 27% il tasso di mancate diagnosi di IE classificate nella categoria "IE possibile" secondo i criteri modificati di Duke²¹⁶.

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

In caso di NVE, la PET/CT e la SPECT/CT hanno una scarsa sensibilità (circa 31%) ma una specificità più elevata (circa 98%)²¹¹. Nella NVE, l'assenza di un'anomala captazione di [18F]FDG²¹⁷ non esclude la diagnosi di IE. Il riscontro più frequente di vegetazioni valvolari rispetto all'interessamento paravalvolare nella NVE rispetto alla PVE si traduce in una reazione infiammatoria ridotta e, di conseguenza, in una minore captazione di [18F]FDG e WBC. La minore sensibilità della [18F]FDG-PET/CT è compensata da altri punti di forza di questa metodica, come la capacità di localizzare eventuali emboli settici^{211,218-220}. La PET con "ECG gating" può migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica²²¹.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il ruolo della tomografia computerizzata, dell'imaging nucleare e della risonanza magnetica nell'endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con possibile NVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE ^{33,168,169} .	I	B
La [18F]FDG-PET/CT(A) e la CTA cardiaca sono raccomandate nei pazienti con possibile PVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE ^{22,129,209,210,237-239} .	I	B
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con NVE e PVE per la diagnosi di complicanze paravalvolari o periprotetiche quando l'esame ecocardiografico non sia dirimente ^{20,168,169,185,186} .	I	B
L'imaging cerebrale e total body (CT, [18F]FDG-PET/CT e/o MRI) è raccomandato nei pazienti sintomatici ^c con NVE e PVE per identificare le lesioni periferiche o aggiungere criteri diagnostici minori ^{22,197-200,210,213,240,241} .	I	B
La WBC SPECT/CT dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con un elevato indice di sospetto clinico per PVE quando l'esame ecocardiografico sia negativo o non dirimente e quando la PET/CT non sia disponibile ²¹³⁻²¹⁶ .	IIa	C
La [18F]FDG-PET/CT(A) può essere presa in considerazione nei pazienti con possibile IE correlata ai CIED per confermare la diagnosi di IE ^{22,129,209,210,237,238} .	IIb	B
L'imaging cerebrale e total body (CT, [18F]FDG-PET/CT e MRI) può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con NVE e PVE per lo screening delle lesioni periferiche ^{188,197-201} .	IIb	B

[18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CT, tomografia computerizzata; CTA, angiografia tomografia computerizzata; IE, endocardite infettiva; MRI, risonanza magnetica; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; PVE, endocardite su valvola protesica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSintomi suggestivi di complicanze da embolizzazioni settiche.

La combinazione dell'acquisizione PET/CT con l'angio-CT (PET/CTA) consente di rilevare reperti metabolici (distribuzione e intensità della captazione di [18F]FDG) e anatomici (lesioni correlate alla IE) nell'ambito della stessa procedura di imaging, contribuendo così a chiarire i reperti clinici incerti e comportando anche delle modifiche nella gestione del paziente^{22,211}. Tali indagini possono rivelarsi particolarmente utili in contesti complessi, come nei pazienti con CHD^{222,223} e/o con graft aortici^{22,224}.

- b) Identificazione di lesioni e sorgenti di batteriemia in sedi distanti. L'imaging con [18F]FDG-PET/CT total body è particolarmente utile nei pazienti con IE sospetta o accertata per identificare lesioni distanti, aneurismi micotici e il sito di ingresso dell'infezione^{225,226}. Gli emboli settici sono tipicamente localizzati nella milza, nei polmoni (nella IE del cuore destro) e nei reni, mentre le infezioni metastatiche nei dischi intervertebrali e/o nei corpi vertebrali (spondilodiscite), nonché nei muscoli e nelle articolazioni (artrite settica) e nel fegato^{211,227,228}. Di contro, l'uso della [18F]FDG-PET/CT è limitato dalla difficoltà di localizzare gli emboli settici a livello cerebrale e gli aneurismi micotici delle arterie intracerebrali a causa dell'elevata captazione fisiologica di questo tracciante nella corteccia cerebrale.
- c) Monitoraggio della risposta alla terapia antimicrobica con [18F]FDG-PET/CT nei pazienti con IE certa e indicazione alla chirurgia, ma che non potendo essere sottoposti all'intervento in quanto ritenuti a rischio chirurgico proibitivo rimangono in trattamento antibiotico soppressivo a lungo termine^{137,184,229-236}.

5.5. Criteri diagnostici

A partire dal 2000, i reperti clinici, microbiologici e di imaging sono stati integrati nei criteri modificati di Duke (Tabella S6 del materiale supplementare online), che hanno dimostrato una sensibilità complessiva dell'80% per IE¹⁵¹. Tuttavia, la presentazione clinica della IE può essere molto variabile e i criteri modificati di Duke hanno dimostrato di avere delle limitazioni importanti, in particolare in presenza di materiale protesico (PVE, graft aortici, dispositivi cardiaci, CHD). In queste situazioni, i rilievi ecocardiografici risultano normali o non dirimenti nel 30% dei casi, nonostante la presenza di IE²⁴²⁻²⁴⁴. Pertanto, allo scopo di migliorare la resa diagnostica nei criteri diagnostici ESC 2015 era stato introdotto un approccio di imaging multimodale (ecocardiografia, CT cardiaca/total body, MRI cerebrale, [18F]FDG-PET/CT e WBC SPECT/CT). TC), che si è dimostrato superiore rispetto ai criteri diagnostici tradizionali^{36-41,122,123,125,126,212}.

5.5.1. Modifiche nei criteri diagnostici di endocardite infettiva

In queste linee guida sono state introdotte le seguenti modifiche per la diagnosi di IE:

- a) Sono stati modificati i criteri diagnostici maggiori e minori (Tabella 10);
- b) Sono stati elaborati algoritmi specifici a supporto del processo decisionale, soprattutto in relazione alla sequenza raccomandata delle tecniche di imaging (Figure 5-7);
- c) La IE correlata ai CIED è ritenuta a fini diagnostici una forma di endocardite del cuore destro ed è stata inclusa negli algoritmi diagnostici, ma per le definizioni e le raccomandazioni gestionali, che sono in accordo con lo specifico documento di consenso della European Heart Rhythm

Association (EHRA) sulle infezioni correlate ai CIED¹³⁰, si rimanda alla Sezione 12.

I criteri diagnostici sono stati modificati per i seguenti motivi:

5.5.1.1. Criteri maggiori – microbiologia

L'*E. faecalis* deve essere ritenuto un tipico batterio dell'endocardite, indipendentemente dal luogo di acquisizione o dalla fonte dell'infezione. Allo stato attuale, i criteri modificati di

Tabella 10. Definizione dei criteri diagnostici modificati di endocardite infettiva 2023 della Società Europea di Cardiologia.

Criteri maggiori
<p>1) Emocolture positive per IE</p> <p>a) Microrganismi tipici compatibili con IE isolati da due emocolture separate: streptococchi orali, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (precedentemente noto come <i>S. bovis</i>), microrganismi del gruppo HACEK, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i></p> <p>b) Microrganismi compatibili con IE isolati da emocolture persistentemente positive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥2 emocolture positive ottenute a distanza di 12 h l'una dall'altra • 3 emocolture o la maggioranza di ≥4 emocolture separate (la prima e l'ultima ottenute a distanza di almeno 1 h) <p>c) Singola emocoltura positiva per <i>C. burnetii</i> o titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800</p>
<p>2) Imaging positivo per IE</p> <p>Lesioni anatomiche e metaboliche valvolari, perivalvolari/periprotetiche e da materiale esogeno caratteristiche di IE identificate mediante una delle seguenti tecniche di imaging:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografia (TTE e TEE) • CT cardiaca • [18F]FDG-PET/CT(A) • WBC SPECT/CT
Criteri minori
<p>1) Condizioni predisponenti (condizione cardiaca predisponente a rischio intermedio o alto di IE o abuso di stupefacenti per via endovenosa)^a</p> <p>2) Febbre definita da una temperatura corporea >38°C</p> <p>3) Disseminazione vascolare embolica (inclusa quella asintomatica rilevata solo ai test di imaging):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embolia polmonare e sistemica maggiore/infarti e ascessi • Complicanze settiche osteoarticolari ematogene (spondilodiscite) • Aneurisma micotico • Lesioni ischemiche/emorragiche intracraniche • Emorragie congiuntivali • Lesioni di Janeway <p>4) Fenomeni immunologici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite • Noduli di Osler e macchie di Roth • Positività del fattore reumatoide <p>5) Evidenza microbiologica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori sopra descritti • Evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con IE
Classificazione della IE (al momento del ricovero e durante il follow-up)
<p>Certa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 criteri maggiori • 1 criterio maggiore e almeno 3 criteri minori • 5 criteri minori <p>Possibile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 criterio maggiore e 1 o 2 criteri minori • 3-4 criteri minori <p>Esclusa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non soddisfa i criteri di IE certa o possibile al momento del ricovero con o senza una diagnosi alternativa certa

[18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; CT, tomografia computerizzata; CT(A), (angio)-tomografia computerizzata; HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*; IE, endocardite infettiva; Ig, immunoglobulina; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

^aPer una dettagliata spiegazione delle condizioni predisponenti si rimanda alla Sezione 3.

Duke non sono in grado di identificare il 30% delle IE da *E. faecalis* accertate. In uno studio prospettico condotto da Dahl et al.²⁴⁵ su 344 pazienti con batteriemia da *E. faecalis* sottoposti a valutazione ecocardiografica, la designazione di *E. faecalis* come agente patogeno "tipico" dell'endocardite ha determinato un miglioramento significativo della sensibilità

dal 70% al 96% nell'identificare correttamente i pazienti con IE certa.

5.5.1.2. Criteri maggiori – imaging

a) Diagnosi basata sulla presenza di lesioni tipiche di IE. Il riscontro di lesioni anatomiche, nonché di un'aumentata

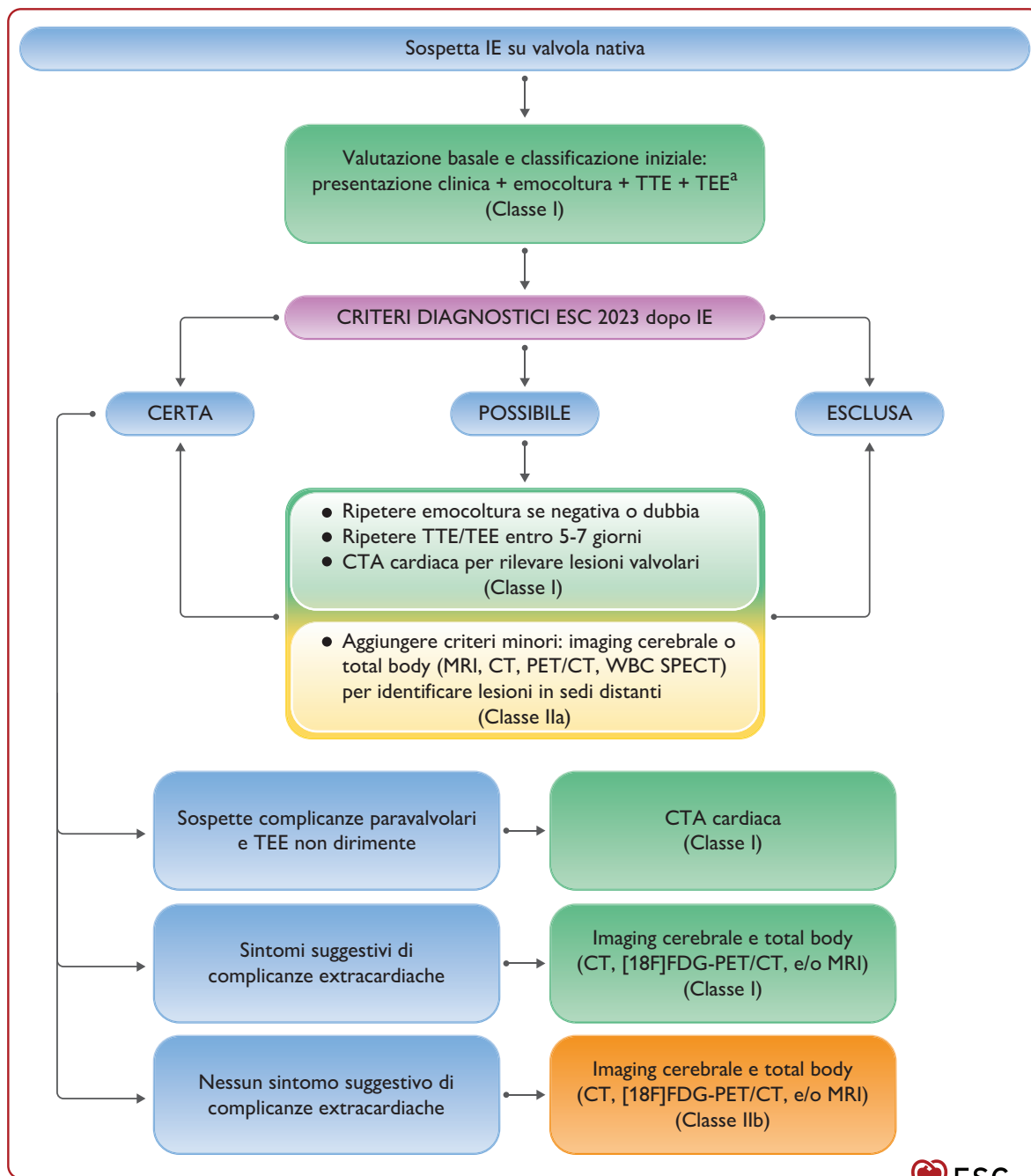


Figura 5. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva su valvola nativa. [18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; CT, tomografia computerizzata; CTA, angio-tomografia computerizzata; ESC, Società Europea di Cardiologia; IE, endocardite infettiva; MRI, risonanza magnetica; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

³Per la diagnosi e l'identificazione delle complicanze perivalvolari eseguire la TEE in tutti i casi (fatta eccezione per la NVE del cuore destro con immagini TTE di buona qualità e dirimenti).

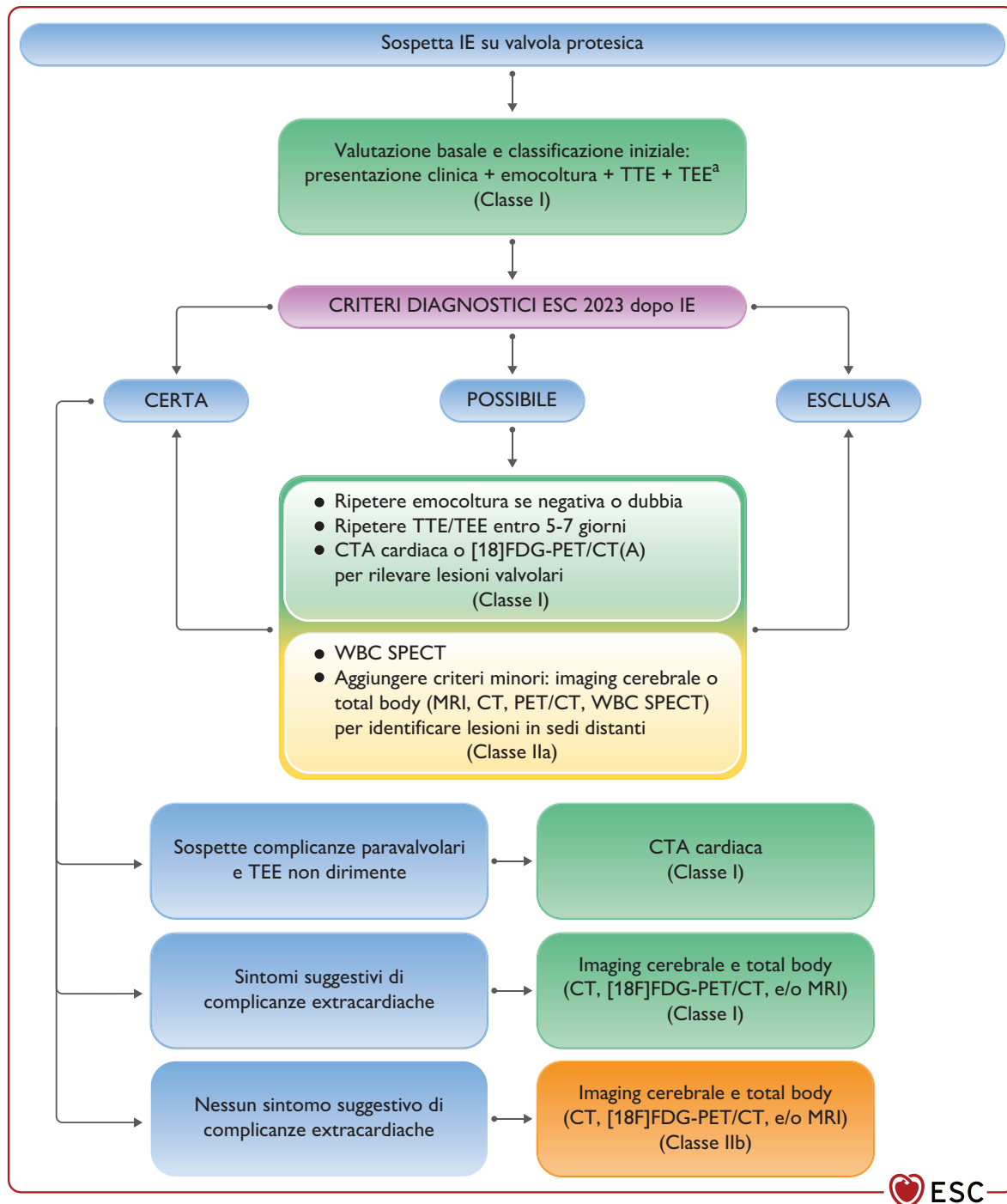


Figura 6. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva su valvola protesica. [18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; CT, tomografia computerizzata; CTA, angio-tomografia computerizzata; ESC, Società Europea di Cardiologia; IE, endocardite infettiva; MRI, risonanza magnetica; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

^aPer la diagnosi e l'identificazione delle complicanze perivalvolari eseguire la TEE in tutti i casi (fatta eccezione per la NVE del cuore destro con immagini TTE di buona qualità e dirimenti).

captazione di [18F]FDG o accumulo di WBC all'imaging nucleare devono essere considerati un ulteriore criterio maggiore per IE. Le definizioni delle caratteristiche anatomiche e metaboliche delle lesioni infettive sono riportate nella Tabella S5 del materiale supplementare online.

b) Il riscontro di un'anomala captazione (focale intensa o eterogenea) alla [18F]FDG-PET/CT o WBC SPECT/CT in sede intra- o peripotesica deve essere considerato un criterio maggiore per PVE, indipendentemente dal tempo trascorso dall'intervento chirurgico (Figura S1 del materiale supplementare).

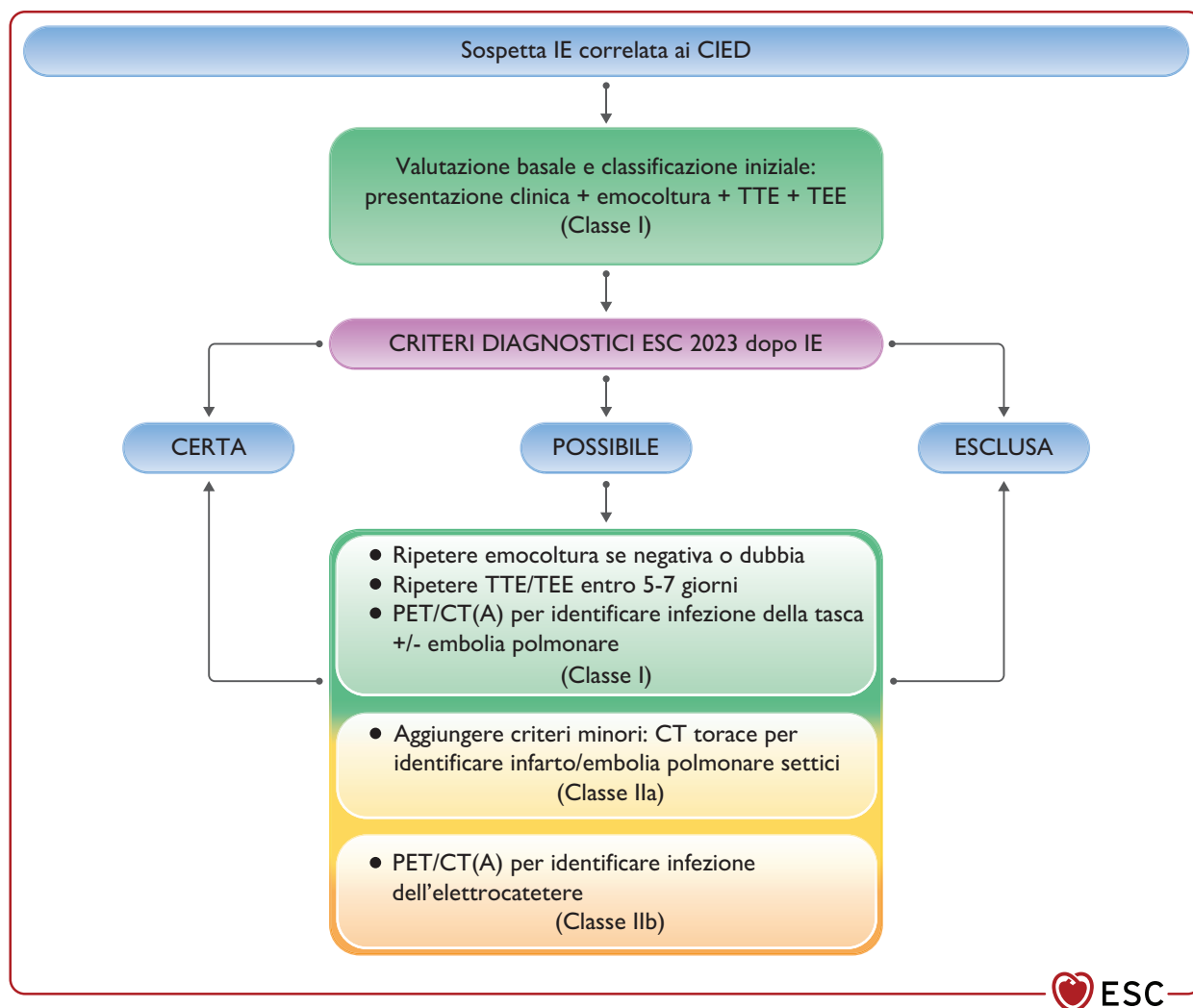


Figura 7. Algoritmo 2023 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci. CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CT, tomografia computerizzata; CT(A), (angio)-tomografia computerizzata; ESC, Società Europea di Cardiologia; IE, endocardite infettiva; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

mentare online). I dati disponibili indicano che un pattern di aumentata captazione focale o eterogenea è associato a una diagnosi finale di infezione, mentre i fenomeni infiammatori postoperatori possono persistere per oltre 3 mesi post-intervento, come indicato nelle precedenti linee guida. Tuttavia, è possibile poter distinguere tali reazioni infiammatorie dal processo infettivo anche dopo recente impianto di protesi valvolare²⁴⁶. Pertanto, gli esperti sono convenuti nel ritenere opinabile dover attendere un lasso di tempo prima di eseguire i test, mentre è assolutamente necessaria un'accurata valutazione dei reperti di imaging secondo appropriati criteri interpretativi^{233,236}.

5.5.1.3. Criteri minori

Le lesioni correlate alla IE in sedi distanti comprendono tutte le lesioni che possono derivare da eventi embolici e dalla disseminazione ematogena di batteri. Queste lesioni possono essere sospettate in presenza di sintomi specifici oppure possono essere rilevate incidentalmente ai test di imaging. La

spondilodiscite rappresenta la complicanza infettiva osteoarticolare più frequente nei pazienti con IE^{247,248}.

5.5.1.4. Criteri microbiologici

Le tecniche di biologia molecolare (sequenziamento dell'rRNA 16S/18S mediante PCR) per l'analisi del tessuto cardiaco e del materiale embolico hanno migliorato le prestazioni diagnostiche nella BCNIE, con una sensibilità compresa tra 41-96% e una specificità molto elevata compresa tra 90-100%²⁴⁹.

5.5.1.5. Classificazione dell'endocardite infettiva

Nei criteri ESC 2023 è stata aggiunta la classificazione della IE. I casi di IE possibile comprendono la combinazione di un criterio maggiore e uno o due criteri minori. La classificazione della IE deve essere applicata dall'Endocarditis Team al momento del ricovero e durante il follow-up, tenendo conto di tutte le informazioni cliniche, microbiologiche, di imaging e chirurgiche per stabilire la diagnosi finale.

Da sottolineare che questi nuovi criteri devono essere validati prospetticamente.

5.5.2. I nuovi algoritmi diagnostici 2023 della Società Europea di Cardiologia

La diagnosi di IE si basa sul sospetto clinico, sulle emocolture e sui reperti dei test di imaging. Generalmente l'ecocardiografia rappresenta la metodica di imaging preferenziale per la diagnosi di IE, ma si incoraggia anche l'utilizzo di altre tecniche sia per valutare il coinvolgimento cardiaco (CT cardiaca, [18F] FDG-PET/CT o WBCT SPECT/CT) sia per identificare eventuali lesioni in sedi distanti (MRI cerebrale, CT total body e/o PET/CT). Nei portatori di protesi valvolari o CIED, l'esame ecocardiografico è gravato da numerose limitazioni e si raccomanda fortemente di ricorrere alle tecniche di imaging sopra menzionate. Nelle Figure 5-7 sono illustrati gli specifici algoritmi diagnostici da applicare nei pazienti rispettivamente con sospetta NVE, PVE o IE correlata a CIED.

6. VALUTAZIONE PROGNOSTICA AL MOMENTO DEL RICOVERO

La mortalità intraospedaliera dei pazienti con IE è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi 20 anni, con tassi variabili tra il 15% e il 30%^{5,145,250,251}. Alcune caratteristiche del paziente, spesso coesistenti, si sono dimostrate associate ad un aumentato rischio di mortalità in presenza di IE. La rapida identificazione dei pazienti a rischio più elevato può permettere di modificare il decorso della malattia (es. chirurgia d'emergenza o urgente) e di migliorare la prognosi. I fattori predittivi di esito sfavorevole al momento del ricovero nei pazienti con IE sono specificati nella Sezione S3.1, Tabella S7 del materiale supplementare online.

7. TERAPIA ANTIMICROBICA: PRINCIPI E METODI

7.1. Principi generali

Il successo terapeutico della IE si basa sull'eradicazione del microrganismo mediante farmaci antimicrobici. La chirurgia può essere di supporto nella rimozione del materiale infetto. I regimi battericidi si sono dimostrati più efficaci della terapia batteriostatica sia in modelli animali che nell'uomo^{252,254}. L'associazione di aminoglicosidi con inibitori della parete cellulare (es. beta-lattamici e glicopeptidi) determina un effetto battericida sinergico che può consentire di ridurre la durata della terapia (es. streptococchi orali) e di eradicare gli organismi problematici. Tuttavia, occorre tenere conto degli effetti collaterali degli aminoglicosidi e, allo stato attuale, la combinazione di ampicillina con ceftriaxone si è dimostrata efficace nel trattamento della IE da *E. faecalis* indipendentemente dalla presenza di elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi (HLAR) e riducendo al minimo il rischio di nefrotossicità^{255,256}.

Lo sviluppo di tolleranza del patogeno agli antibiotici rappresenta uno dei maggiori ostacoli al suo annientamento da parte dei farmaci. Questi batteri non sono resistenti (vale a dire sono sensibili all'inibizione della crescita determinata dai farmaci) ma sfuggono all'azione soppressiva dei farmaci, tornando così a riprodursi dopo l'interruzione del trattamento. I batteri a crescita lenta o dormienti mostrano una tolleranza fenotipica verso la maggior parte degli antimicrobici (ad eccezione in una certa misura della rifampicina) e sono situati

all'interno delle vegetazioni e dei biofilm (comunità complesse di batteri che risiedono all'interno di una matrice esopolisaccaridica adesa ad una superficie, come nel caso della PVE)²⁵⁷, giustificando la necessità di una terapia prolungata per la completa sterilizzazione delle valvole cardiache infette.

Il trattamento farmacologico della PVE deve essere di durata superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per la NVE (dalle 2 alle 6 settimane), ma è sostanzialmente simile, ad esclusione della PVE stafilococcica il cui regime terapeutico deve prevedere la rifampicina ogniqualvolta il ceppo sia sensibile all'azione di questo farmaco, anche se recenti dati non hanno evidenziato differenze nell'outcome tra i pazienti con PVE trattati o meno con rifampicina^{206,261}.

Nei pazienti con NVE che necessitano di sostituzione valvolare con una protesi durante antibiotico terapia, il regime antibiotico postoperatorio deve essere quello raccomandato per la NVE e non per la PVE. Sia nella NVE che nella PVE, la durata del trattamento decorre dal primo giorno di terapia antibiotica efficace (emocoltura negativa nel caso di risultato iniziale positivo) e non dal giorno dell'intervento. Dopo chirurgia deve essere eseguito un altro ciclo antibiotico completo solo nell'evenienza di colture valvolari positive.

Infine, in merito alle attuali raccomandazioni, occorre tenere conto dei seguenti aspetti importanti:

- Queste linee guida hanno preso in considerazione unicamente i dati sull'efficacia dell'antibiotico terapia derivati da trial clinici e studi di coorte su pazienti con IE (o con batteriemia in assenza di dati sulla IE), escludendo i dati ottenuti in modelli sperimentali di IE. In una recente revisione sistematica che ha valutato i benefici ed i rischi clinici dei diversi regimi antibiotici utilizzati per il trattamento della IE, le evidenze disponibili si sono dimostrate limitate e di scarsa o scarsissima qualità per poter trarre conclusioni definitive sugli effetti comparativi dei diversi regimi antibiotici in termini di tassi di guarigione ed altri esiti clinici rilevanti. Pertanto, non esistono evidenze sufficienti per supportare o precludere qualsiasi regime di antibiotico terapia per il trattamento della IE^{262,263}.
- In queste linee guida sono stati impiegati i valori soglia di MIC inclusi nei breakpoint clinici definiti dall'EUCAST nel 2022⁴². I breakpoint EUCAST sono stati utilizzati per classificare i risultati in tre categorie di sensibilità:
 - Sensibile, regime di dosaggio standard: un microrganismo è classificato come "sensibile" a fronte di un'elevata probabilità di successo terapeutico utilizzando un regime di dosaggio standard dell'antibiotico.
 - Sensibile, aumentata esposizione: un microrganismo è classificato come "sensibile" a fronte di un'elevata probabilità di successo terapeutico quando l'esposizione all'antibiotico viene aumentata adattando il regime posologico o la sua concentrazione nel sito di infezione.
 - Resistente: un microrganismo è classificato come "resistente" a fronte di un'elevata probabilità di insuccesso terapeutico anche quando l'esposizione all'antibiotico viene aumentata.

Per "esposizione" si intende una funzione di come la modalità di somministrazione, la dose, l'intervallo di somministrazione, il tempo di infusione, nonché la distribuzione e l'escrezione dell'agente antimicrobico influiranno sull'organismo infettante nel sito di infezione. È responsabilità del

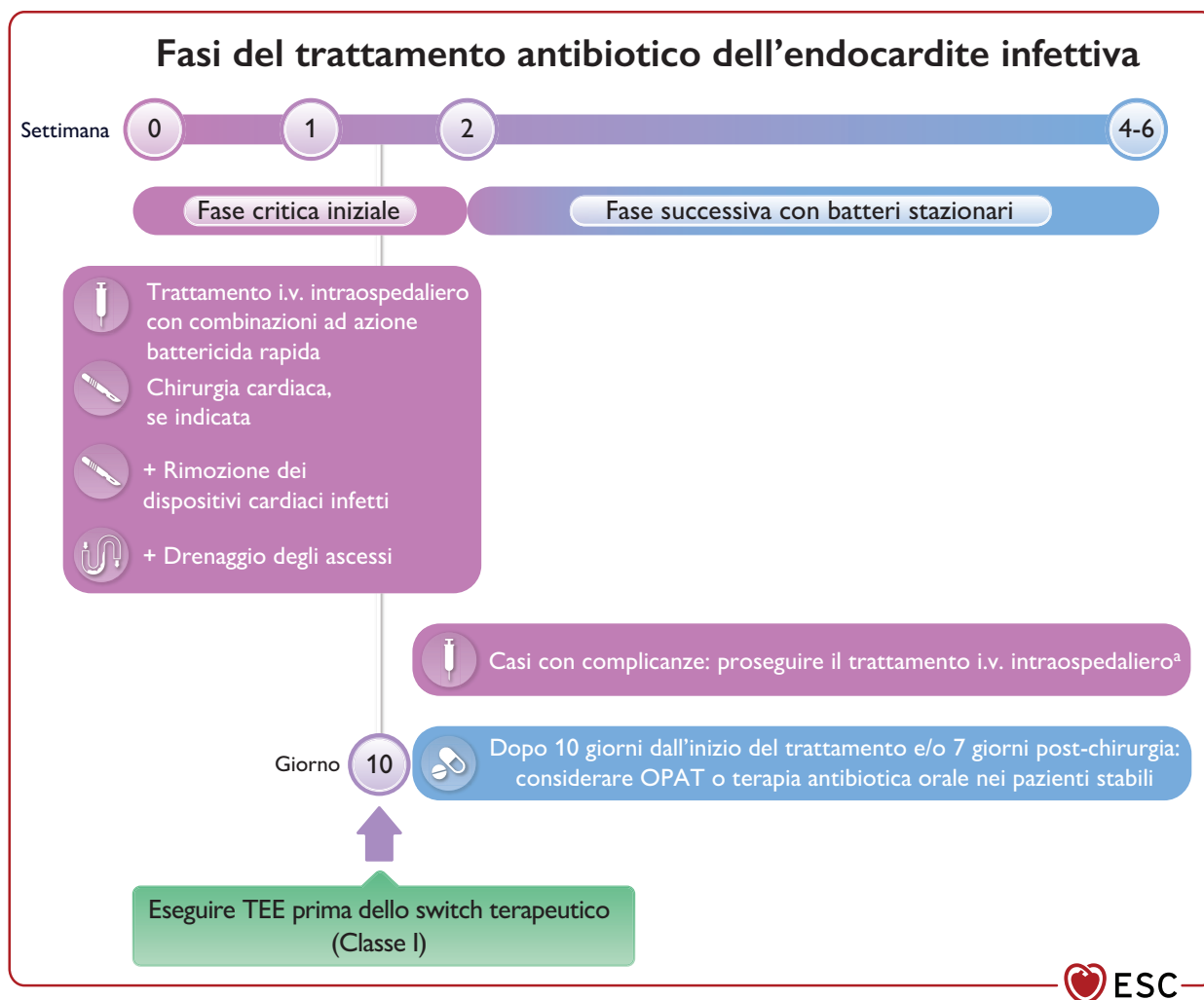


Figura 8. Fasi del trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva in rapporto alla terapia antibiotica parenterale ambulatoriale e alla terapia orale parziale dell'endocardite.

i.v., per via endovenosa; OPAT, terapia antibiotica parenterale ambulatoriale; TEE, ecocardiografia transesofagea.

^aI criteri per il passaggio a OPAT o alla terapia orale parziale dell'endocardite sono riportati nella Tabella S8 del materiale supplementare online.

laboratorio locale utilizzare i metodi e i criteri interpretativi appropriati e controllare la qualità dei risultati dei test (MIC), mentre è responsabilità del medico aggiustare la posologia per modificare il livello di esposizione all'antibiotico (dose individuale, frequenza e modalità di somministrazione [per os o per via endovenosa (i.v.)])⁴².

c) Terapia antimicrobica orale. Lo studio POET ha cambiato il paradigma della terapia antibiotica i.v. della IE⁴³. Per oltre 60 anni si è ritenuto che gli antibiotici dovessero essere sempre somministrati i.v. Lo studio POET ha dimostrato che dopo una fase iniziale di trattamento i.v., nel 20% dei pazienti il trattamento può essere completato con una terapia antibiotica orale (vedi Sezione 7.13.1)⁴³. Pertanto, come illustrato nella Figura 8, la terapia antibiotica della IE si articola in due fasi. La prima fase, della durata anche di 2 settimane, consiste nel trattamento i.v. intraospedaliero mediante combinazioni di antibiotici ad azione battericida e sinergica per distruggere le cellule batteriche

planctoniche²⁵⁷. In questa fase iniziale, quando indicato, deve essere eseguito il trattamento cardiocirurgico con rimozione del materiale esogeno infetto e drenaggio degli ascessi cardiaci ed extracardiaci. Al termine di questo periodo, i pazienti clinicamente stabili possono proseguire l'antibioticoterapia a domicilio con regimi antibiotici per via endovenosa (OPAT) o per via orale per 6 settimane allo scopo di eliminare i batteri dormienti (stazionari) e prevenire le recidive.

- d) Gli aminoglicosidi non sono raccomandati nella NVE da stafilococchi per l'assenza di comprovati benefici clinici e per il rischio di aumentata nefrotossicità^{255,264}. Quando indicati per il trattamento di altre condizioni (es. streptococchi orali resistenti)²⁶⁵, dovrebbero essere somministrati per non più di 2 settimane per ridurre gli effetti nefrotossici²⁶⁶.
- e) La rifampicina dovrebbe essere utilizzata unicamente per il trattamento delle infezioni da corpo estraneo, come la PVE, 3-5 giorni dopo che la terapia antibiotica abbia ef-

- ficacemente eradicato la batteriemia. Il razionale che sostiene questa raccomandazione risiede nella possibilità di un effetto antagonista delle associazioni antibiotiche con rifampicina contro cellule batteriche planctoniche/replanti²⁶⁷, nella sinergia osservata contro batteri dormienti all'interno dei biofilm e nella prevenzione di varianti resistenti alla rifampicina²⁶⁸. Questo approccio è stato messo in discussione da nuove evidenze basate su uno studio retrospettivo di piccole dimensioni, che devono essere ulteriormente validate²⁶⁰.
- f) La daptomicina è stata raccomandata per il trattamento dell'endocardite da stafilococchi e enterococchi²⁶⁹. Quando indicata, la daptomicina deve essere somministrata a dosaggi elevati (10 mg/kg/die)²⁷⁰ e in associazione ad un altro antibiotico (beta-lattamico o fosfomicina nei pazienti allergici ai beta-lattamici) al fine di potenziarne gli effetti ed evitare lo sviluppo di fenomeni di resistenza²⁷¹. Da sottolineare che l'uso della fosfomicina si associa a un aumentato rischio di HF acuto e insufficienza renale a causa del carico elevato di sodio, mentre l'uso della daptomicina è risultato associato a sindromi eosinofile nel 15% dei pazienti^{272,273}.
- g) I regimi antibiotici devono essere adattati in base alle circostanze locali e alla relativa disponibilità.

- h) I dati sull'efficacia della terapia antibiotica soppressiva a lungo termine nei pazienti con IE non sottoposti a chirurgia cardiaca sono circoscritti a casistiche limitate ed eterogenee nelle quali sono stati impiegati diversi regimi di antibiotico terapia^{184,274}. In una piccola casistica di pazienti con infezioni ematiche da batteri Gram-positivi e IE, la dalbavancina (alla dose di 500 mg/settimana o 1000 mg ogni 2 settimane) si è dimostrata efficace^{274,275}. Le recidive non sono infrequenti¹⁸⁴.

7.2. Streptococchi orali sensibili alla penicillina e gruppo *Streptococcus gallolyticus*

Gli streptococchi orali comprendono i gruppi *mitis*, *sanguinis*, *anginosus*, *salivarius*, *downei* e *mutans* (Figura S2 del materiale supplementare online)²⁷⁶. I restanti streptococchi isolati al di fuori della cavità orale sono classificati nei gruppi *Streptococcus gallolyticus* (precedentemente noto come *S. bovis*) o streptococchi piogeni. I regimi raccomandati contro gli streptococchi sensibili (regime di dosaggio standard e ad aumentata esposizione) sono riassunti nella Tabella 7 delle raccomandazioni^{4,277-279}. Il tasso di guarigione è stimato essere >95%. Nei casi di NVE privi di complicanze è possibile somministrare una terapia a breve termine della durata di 2 settimane che

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da streptococchi orali e di gruppo *Streptococcus gallolyticus*

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
Streptococchi orali e di gruppo <i>Streptococcus gallolyticus</i> sensibili alla penicillina			
Trattamento standard: 4 settimane in caso di NVE e 6 settimane in caso di PVE			
Nei pazienti con IE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 4 (in caso di NVE) o 6 settimane (in caso di PVE) ai seguenti dosaggi ^{277,278} :		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G	12-18 milioni ^c U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina	100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	2 g/die i.v. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Penicillina G	200 000 U/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi		
Amoxicillina	100-200 ^c mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	100 mg/kg/die i.v. in monodose		
Trattamento standard: 2 settimane (unicamente in caso di NVE)			
Unicamente nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> non complicata e con normale funzione renale è raccomandato il trattamento per 2 settimane con penicillina G, amoxicillina, ceftriaxone in associazione a gentamicina ai seguenti dosaggi ^{277,278} :		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G	12-18 milioni ^c U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina	100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	2 g/die i.v. in monodose		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose ^d		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Penicillina G	200 000 U/kg/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina	100-200 mg/kg/die ^c i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	100 mg/kg/die i.v. in monodose		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose o suddivisi in 3 dosi uguali ^d		

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In pazienti allergici ai beta-lattamici		
Nei pazienti con IE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4 (in caso di NVE) o 6 settimane (in caso di PVE) ai seguenti dosaggi ²⁹² :	I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi ^e		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali ^e		
Streptococchi orali e di gruppo <i>Streptococcus gallolyticus</i> sensibili, con aumentata esposizione o resistenti alla penicillina		
Nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 4 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ²⁸⁵⁻²⁹⁰ :	I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Penicillina G 24 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina 12 g/die i.v. in 6 dosi		
Ceftriaxone 2 g/die i.v. in monodose		
Gentamicina 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose ^d		
Nei pazienti con PVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ²⁸⁵⁻²⁹⁰ :	I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Penicillina G 24 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina 12 g/die i.v. in 6 dosi		
Ceftriaxone 2 g/die i.v. in monodose		
Gentamicina ^d 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose ^d		
In pazienti allergici ai beta-lattamici		
Nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4 settimane ai seguenti dosaggi:	I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi ^e		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi ^e		
Nei pazienti con PVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:	I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi ^e		
Gentamicina ^d 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose ^d		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		
Vancomicina ^e 30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi ^e		
Gentamicina ^d 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose ^d		

IE, endocardite infettiva; i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSi raccomanda di iniziare il trattamento alle dosi più basse da titolare fino alle dosi più alte.

^dDose massima di 240 mg/die. Dosaggi elevati sono associati ad un aumentato rischio di nefrotossicità. La funzione renale e i livelli sierici di gentamicina dovrebbero essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in monodose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) dovrebbe essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1 h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l.

^eLa concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) dovrebbe raggiungere i 10-15 mg/l, anche se alcuni esperti raccomandano di incrementare il dosaggio a 45-60 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali per raggiungere livelli di valle (C_{min}) di 15-20 mg/l come nell'endocardite da stafilococchi. Il dosaggio della vancomicina non deve comunque superare i 2 g/die a meno che i livelli sierici non vengano monitorati e non possano essere aggiustati per raggiungere una concentrazione plasmatica di picco pari a 30-45 µg/ml entro 1 h dalla fine dell'infusione i.v. dell'antibiotico.

preveda l'associazione di penicillina o ceftriaxone con gentamicina o netilmicina^{280,281}. Nei pazienti con IE causata da streptococchi sensibili e con normale funzione renale è sufficiente una sola somministrazione giornaliera di gentamicina o netilmicina. Il ceftriaxone da solo o associato a gentamicina o netilmicina in monosomministrazione giornaliera è particolarmente vantaggioso ai fini del trattamento ambulatoriale²⁸⁰⁻²⁸². Nei pazienti con allergia documentata alla penicillina si raccomanda la desensibilizzazione. Quando non sia possibile effettuare la procedura di desensibilizzazione, in caso di allergia ai beta-lattamici dovrebbero essere somministrate le cefalosporine (in caso di reazione di natura non anafilattica) o la vancomicina, tenendo a mente che i beta-lattamici sono superiori ai glicopeptidi. In alternativa è stata proposta la teicoplanina⁴, ad una dose di carico di 6 mg/kg/12h per 3 giorni seguita da 6-10 mg/kg/die. La somministrazione della dose di carico costituisce un momento cruciale, in quanto questo farmaco presenta un legame proteico plasmatico estremamente elevato (≥98%), penetrando molto lentamente all'interno delle vegetazioni²⁸³. Ad ogni modo, solo pochi studi retrospettivi ne hanno valutato l'efficacia nella IE da streptococchi²⁸⁴. Dopo 10-14 giorni di terapia, dovrebbe essere presa in considerazione la OPAT o la terapia antibiotica orale ambulatoriale.

7.3. Streptococchi orali e gruppo *Streptococcus gallolyticus* sensibili, con aumentata esposizione o resistenti alla penicillina

L'incidenza di questi streptococchi resistenti è sempre più elevata. Alcune raccolte di numerosi ceppi hanno riportato un tasso di resistenza di oltre il 30% da parte di *S. mitis* e *Streptococcus oralis*²⁸⁵.

Le raccomandazioni per il trattamento antibiotico della IE da streptococchi orali penicillino-resistenti e di gruppo *S. gallolyticus* si basano su studi retrospettivi. In quattro di questi quattro, 47/60 pazienti (78%) sono stati trattati con penicillina o ceftriaxone generalmente associati ad aminoglicosidi²⁸⁵⁻²⁹⁰. Nel caso di ceppi penicillino-resistenti, il trattamento con aminoglicosidi deve essere somministrato per almeno 2 settimane, mentre non è raccomandato un regime terapeutico a breve termine. Per quanto riguarda l'impiego della daptomicina nella IE causata da isolati resistenti ci sono esperienze molto limitate^{265,291}. Dopo 10-14 giorni di terapia, nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione la OPAT o la terapia antibiotica orale ambulatoriale (vedi Sezione 7.13).

7.4. *Streptococcus pneumoniae*, streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G)

La IE da *S. pneumoniae* è diventata rara. Associata a meningite e polmonite nel 30% dei casi²⁹³⁻²⁹⁶, necessita

di particolare attenzione quando sono presenti fenomeni di resistenza alla penicillina. Il trattamento dei ceppi sensibili alla penicillina è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 7 delle raccomandazioni), ad eccezione del ricorso ad una terapia a breve termine della durata di 2 settimane, che non è stata ancora adeguatamente valutata. Lo stesso dicasi per i ceppi penicillino-sensibili con aumentata esposizione o penicillino-resistenti in assenza di meningite, anche se nel caso di ceppi resistenti alcuni autori raccomandano l'impiego di cefalosporine ad alte dosi (es. cefotaxima o ceftriaxone) o di vancomicina²⁹⁵. Quando, invece, l'endocardite è accompagnata dalla comparsa di meningite, deve essere evitato l'uso

della penicillina a causa della sua limitata penetrazione nel liquido cerebrospinale, utilizzando in sostituzione il ceftriaxone o la cefotaxima da sola o in associazione alla vancomicina a seconda del profilo di sensibilità agli antibiotici^{297,298}. Dopo 10-14 giorni di terapia e in assenza di meningite, nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione la OPAT o la terapia antibiotica orale ambulatoriale (vedi Sezione 7.13).

La IE da streptococchi di gruppo A, B, C e G, che comprendono il gruppo *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus* e *S. intermedius*), è piuttosto rara^{299,300}. Gli streptococchi di gruppo A sono tutti sensibili ai beta-lattamici, mentre altri sierogruppi possono manifestare una certa resistenza. In passato la IE da streptococchi di gruppo B era associata al periodo peripartum, ma oggi si riscontra anche in altri soggetti adulti, in particolar modo negli anziani. Gli streptococchi di gruppo B, C e G e *S. anginosus* possono provocare la formazione di ascessi che richiedono il trattamento chirurgico³⁰⁰. La PVE causata da streptococchi di gruppo B è gravata da una mortalità molto elevata e viene raccomandato di intervenire chirurgicamente³⁰¹. Il trattamento antibiotico è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 7 delle raccomandazioni), tranne che non è raccomandata una terapia di breve durata (2 settimane) e che la gentamicina dovrebbe essere somministrata per 2 settimane.

7.5. *Granulicatella* e *Abiotrophia* (precedentemente note come varianti nutrizionali degli streptococchi)

Le specie *Granulicatella* e *Abiotrophia* possono determinare un decorso prolungato della IE, che si associa alla presenza di grosse vegetazioni (>10 mm) e ad un'elevata incidenza di complicanze e di interventi di sostituzione valvolare (~50%)^{302,303}, spesso a causa del ritardo nel formulare la diagnosi e nell'instaurare il trattamento. Le raccomandazioni relative all'antibiotico terapia comprendono l'uso di penicillina G, ceftriaxone o vancomicina per 6 settimane in associazione ad aminoglicosidi almeno durante le prime 2 settimane in caso di PVE (per i dosaggi fare riferimento alla Tabella 7 delle raccomandazioni)³⁰²⁻³⁰⁴.

7.6. *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi

Il patogeno più frequentemente responsabile di IE acuta a carattere distruttivo è lo *S. aureus*³⁰⁵, mentre i ceppi CoNS sono causa più comune di prolungate infezioni valvolari^{306,307}. È importante sottolineare che nella NVE da stafilococchi non è più raccomandata l'aggiunta di un aminoglicoside in quanto si associa ad un aumento della nefrotossicità^{264,308}. Nei casi di NVE del cuore destro da *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) non accompagnata da complicanze è stato proposto un trattamento a breve termine della durata di 2 settimane (vedi anche Sezione 12.4.2), ma tale regime terapeutico non è applicabile alla IE del cuore sinistro. Nei pazienti stabili con IE da MSSA allergici alla penicillina può essere tentata una procedura di desensibilizzazione o la somministrazione di cefazolina, in quanto la vancomicina è meno efficace dei beta-lattamici³⁰⁹. Qualora gli antibiotici beta-lattamici non possano essere somministrati, occorre optare possibilmente per la daptomicina in associazione ad un altro farmaco anti-stafilococcico efficace allo scopo di incrementarne gli effetti e prevenire lo sviluppo di resistenza³¹⁰. Il batterio *S. lugdunensis*

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

è prevalentemente meticillino-sensibile e deve essere instaurato il trattamento con cloxacillina.

La PVE da *S. aureus* comporta un rischio di mortalità molto elevato (>45%)^{305,312,313}, determinando spesso la necessità di un intervento di sostituzione valvolare. Rispetto alla NVE, questa forma di endocardite si differenzia anche per la durata complessiva della terapia, l'uso di aminoglicosidi e l'aggiunta della rifampicina 3-5 giorni dopo che la terapia antibiotica abbia efficacemente eradicato la batteriemia^{264,314-318}.

Il rationale che sottende questa raccomandazione risiede nell'effetto antagonista delle associazioni antibiotiche con rifampicina contro cellule batteriche planctoniche/replicanti, come dimostrato in modelli sperimentali di infezioni da corpo estraneo e in clinica nelle infezioni di protesi ortopediche e vascolari³¹⁹. Tuttavia, nella PVE da *S. aureus* è stato recentemente dimostrato che l'aggiunta di aminoglicosidi ad un regime a base di vancomicina o cloxacillina in associazione a rifampicina non ha determinato un miglioramento dell'outcome³²⁰. Inoltre, occorre tenere conto del rischio di nefrotossicità associato all'uso di aminoglicosidi. Nei casi di PVE stafilococcica l'aggiunta di rifampicina è pratica comune, ma supportata da un basso livello di evidenza^{261,321}. Si devono inoltre tenere in considerazione i potenziali effetti collaterali e le interazioni farmacologiche della rifampicina. Nei pazienti con PVE allergici alla penicillina, la daptomicina può essere somministrata in combinazione con ceftarolina o fosfomicina o con gentamicina (per 2 settimane) più rifampicina per almeno 6 settimane. Dopo 10-14 giorni di terapia, nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione la OPAT o la terapia antibiotica orale ambulatoriale (vedi Sezione 7.13).

7.7. Stafilococchi meticillino-resistenti

I ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA) producono una proteina legante la penicillina (PBP) caratterizzata da bassa affinità, da cui dipende la resistenza alla maggior parte dei beta-lattamici. Inoltre, sono generalmente resistenti ad una moltitudine di antibiotici al punto che la vancomicina, la daptomicina, la ceftarolina e la dalbavancina rimangono le uniche opzioni terapeutiche contro le infezioni severe³²²⁻³²⁴. Tuttavia, si sono diffusi ceppi di *S. aureus* sensibili ad un'aumentata esposizione e resistenti alla vancomicina che hanno portato a numerosi insuccessi terapeutici³²⁵⁻³²⁸. La prevalenza di IE da MRSA sensibile ad un'aumentata esposizione o resistente alla vancomicina oscilla tra il 19% e il 34%. Inol-

tre, nei pazienti con IE da MRSA, gli isolati altamente resistenti (MIC ≥4 mg/l) sono risultati associati ad un insuccesso del trattamento, definito da batteriemia persistente per ≥7 giorni o mortalità da MRSA³²⁵. La nefrotossicità è motivo di preoccupazione quando si utilizza il monitoraggio dei livelli sierici di valle della vancomicina come marker surrogato del rapporto tra area sotto la curva e MIC (AUC/MIC) e, pertanto, si raccomanda di utilizzare un target di AUC/MIC compreso tra 400 e 600 mg*h/l (considerando valori di MIC pari a 1 mg/l) da conseguire nell'arco di 48 h di terapia. Quando la MIC è >1 mg/l, difficilmente potrà essere raggiunto un AUC/MIC ≥400. In tale scenario clinico dovrebbe essere valutata l'opportunità di modificare la terapia in considerazione dell'elevato rischio di nefrotossicità a dosi più elevate di vancomicina. La daptomicina è un antibiotico lipopeptidico approvato per il trattamento dei pazienti con batteriemia da *S. aureus* ed IE del cuore destro³³⁰. In alcuni studi di coorte in pazienti con IE da *S. aureus* e CoNS, la daptomicina ha dimostrato un'efficacia pari a quella della vancomicina^{327,328} e in due studi di coorte in pazienti con batteriemia MRSA ed elevati valori di MIC per la vancomicina (>1 mg/l)^{331,332} ha determinato un outcome migliore rispetto alla vancomicina (in termini anche di sopravvivenza). Occorre sottolineare che nei pazienti con IE la daptomicina deve essere somministrata a dosaggi appropriati e in combinazione con altri antibiotici al fine di prevenire l'ulteriore sviluppo di resistenza^{330,333}. Per tale motivo, devono essere utilizzate alte dosi (10 mg/kg) e la maggior parte degli esperti raccomandano di somministrare la daptomicina in associazione a beta-lattamici³³⁴ o fosfomicina³³⁵ (i beta-lattamici [e verosimilmente la fosfomicina] aumentano il legame della daptomicina alla membrana batterica contribuendo a diminuire la carica positiva della superficie) nei pazienti con NVE e in associazione a gentamicina e rifampicina in quelli affetti da PVE³²⁶⁻³²⁸. Tuttavia, in uno studio randomizzato su 352 pazienti con batteriemia da MRSA, la daptomicina e la vancomicina in associazione a flucloxacillina, cloxacillina o cefazolina i.v. non hanno determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario composto di mortalità, batteriemia persistente, recidiva o insuccesso terapeutico rispetto alla sola daptomicina o vancomicina³²⁸. Lo studio è stato interrotto anticipatamente prima che venisse reclutato il numero pianificato di pazienti (n=440) a causa dell'aumentata incidenza di danno renale acuto nel braccio in terapia d'associazione e, pertanto, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Staphylococcus* spp.

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
IE da stafilococchi meticillino-sensibili			
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-sensibili è raccomandato il trattamento con (flu)cloxacillina o cefazolina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi ^{264,314,316-318} :		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
(Flu)cloxacillina ^c	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Cefazolina ^e	6 g/die i.v. in 3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
(Flu)cloxacillina ^c	200-300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Cefazolina ^e	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		

(continua)

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-sensibili è raccomandato il trattamento con (flu)cloxacillina o cefazolina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ^{264,314,316-318,320} :		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
(Flu)cloxacillina ^c	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Cefazolina	6 g/die i.v. in 3 dosi		
Rifampicina	900 mg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
(Flu)cloxacillina ^c	200-300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Cefazolina	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
In pazienti allergici ai beta-lattamici			
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina è raccomandato il trattamento con cefazolina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi ³²²⁻³²⁷ :		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Cefazolina ^e	6 g/die i.v. in 3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Cefazolina ^e	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina è raccomandato il trattamento con cefazolina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ³⁴⁴ :			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Cefazolina ^e	6 g/die i.v. in 3 dosi		
Rifampicina	900 mg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Cefazolina ^e	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina può essere preso in considerazione il trattamento con daptomicina in associazione a ceftarolina o fosfomicina ai seguenti dosaggi ³²²⁻³²⁷ :		IIb	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Daptomicina	10 mg/kg/die i.v. in monodose		
Ceftarolina ^f oppure Fosfomicina ^g	1800 mg/die i.v. in 3 dosi oppure 8-12 g/die i.v. in 4 dosi		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina può essere preso in considerazione il trattamento con daptomicina in associazione a ceftarolina o fosfomicina o con gentamicina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ³⁴⁴ :		IIb	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Daptomicina	10 mg/kg/die i.v. in monodose		
Ceftarolina ^f oppure Fosfomicina ^g	1800 mg/die i.v. in 3 dosi oppure 8-12 g/die i.v. in 4 dosi		
Rifampicina	900 mg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
IE da stafilococchi meticillino-resistenti		
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-resistenti è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi ³⁴⁵ :	I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Vancomicina ^h 30-60 mg/kg/die i.v. in 2-3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>	I	B
Vancomicina ^h 30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-resistenti è raccomandato il trattamento con vancomicina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>	I	B
Vancomicina ^h 30-60 mg/kg/die i.v. in 2-3 dosi		
Rifampicina 900-1200 mg/die i.v. o per os suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Gentamicina ^d 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>	I	B
Vancomicina ^h 30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Rifampicina 20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 2 o 3 dosi uguali		
Gentamicina ^d 3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-resistenti può essere preso in considerazione il trattamento con daptomicina in associazione a cloxacillina, ceftarolina o fosfomicina ai seguenti dosaggi ^{335,345-349} :	IIb	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		
Daptomicina 10 mg/kg/die i.v. in monodose		
Cloxacillina ^e 12 g/die i.v. in 6 dosi oppure		
Ceftarolina ^f 1800 mg/die i.v. in 3 dosi oppure		
Fosfomicina ^g 8-12 g/die i.v. in 4 dosi		

IE, endocardite infettiva; i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa cloxacillina non è raccomandata nei pazienti allergici alla penicillina.

^dDose massima di 240 mg/die. Dosaggi elevati sono associati ad un aumentato rischio di nefrotossicità. La funzione renale e i livelli sierici di gentamicina dovrebbero essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in monodose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) dovrebbe essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1 h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l.

^eLa cefazolina può essere usata in sostituzione della cloxacillina unicamente nei pazienti con reazioni di ipersensibilità alla penicillina di tipo non immediato.

^fElevate dosi di ceftarolina possono comportare un rischio di leucopenia dopo 2 settimane. La ceftarolina può essere usata in sostituzione della cloxacillina unicamente nei pazienti con reazioni di ipersensibilità alla penicillina di tipo non immediato.

^gNei pazienti con scompenso cardiaco, l'elevato carico di sodio associato all'uso della fosfomicina può indurre una riaccutizzazione dello scompenso.

^hLa concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) dovrebbe raggiungere i 10-15 mg/l, anche se alcuni esperti raccomandano di incrementare il dosaggio a 45-60 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali per raggiungere livelli di valle (C_{min}) di 15-20 mg/l come nell'endocardite da stafilococchi. Il dosaggio della vancomicina non deve comunque superare i 2 g/die a meno che i livelli sierici non vengano monitorati e non possano essere aggiustati per raggiungere una concentrazione plasmatica di picco pari a 30-45 µg/ml entro 1 h dalla fine dell'infusione i.v. dell'antibiotico.

Altre opzioni comprendono la combinazione di fosfomicina con imipenem³²⁶, la ceftarolina³³⁷, l'associazione quinupristin-dalfopristin in combinazione o meno con i beta-lattamici^{338,339}, i beta-lattamici associati ad oxazolidinoni (linezolid)³⁴⁰ o alla vancomicina³⁴¹ e alte dosi di trimetoprim/sulfametossazolo e clindamicina^{342,343}. Tali scenari clinici e terapeutici richiedono una gestione integrata con la collaborazione dell'Endocarditis Team e con il coinvolgimento di un infettivologo, in quanto le evidenze si basano su popolazioni numericamente molto limitate.

7.8. Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis è la specie più frequentemente coinvolta nell'eziologia delle IE enterococciche (90% dei casi), seguito da *Enterococcus faecium* (5% dei casi) e da altre specie³⁵⁰. Questi batteri pongono due ordini di problemi: primo, sono altamente resistenti all'effetto *killing* degli antibiotici e la loro eradicazione comporta la somministrazione prolungata (fino a 6 settimane) di combinazioni ad azione battericida e sinergica di due inibitori della parete cellulare (ampicillina e ceftriaxone che agiscono in maniera sinergica nell'inibire

le PBP complementari) o di un singolo inibitore della parete cellulare in associazione agli aminoglicosidi³⁵¹⁻³⁵³; secondo, possono risultare resistenti ad un'ampia gamma di farmaci, compresi gli aminoglicosidi (HLAR), i beta-lattamici (mediante la produzione di PBP5 alterata e talvolta di beta-lattamasi) e la vancomicina³⁵¹⁻³⁵⁷.

I ceppi sensibili alla penicillina sono trattati con penicillina G o ampicillina (o amoxicillina) in associazione

a gentamicina, con una preferenza per l'ampicillina (o amoxicillina) che hanno una MIC 2-4 volte più bassa. *E. faecalis* ed *E. faecium* sono entrambi resistenti alla gentamicina (per il 75%)^{358,359}.

Una MIC per un aminoglicoside di oltre 128 mg/l (HLAR) è associata alla perdita dell'azione battericida e sinergica con gli inibitori della parete cellulare e in queste situazioni tali antibiotici non dovrebbero essere usati.

Negli ultimi anni sono stati compiuti due importanti avanzamenti. Primo, diversi studi di coorte su centinaia di casi di IE da *E. faecalis* hanno dimostrato che la combinazione ampicillina + ceftriaxone è altrettanto efficace dell'associazione ampicillina + gentamicina nel trattamento della IE da *E. faecalis* non-HLAR, oltre ad essere più sicura e priva di effetti nefro-

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Enterococcus* spp.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	
Ceppi sensibili ai beta-lattamici e alla gentamicina			
Nei pazienti con NVE da <i>Enterococcus</i> spp. non-HLAR è raccomandato il trattamento con ampicillina o amoxicillina in associazione a ceftriaxone per 6 settimane o con gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ^{355,360,361} :	I	B	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Amoxicillina			200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ampicillina			12 g/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			4 g/die i.v. in 2 dosi
Gentamicina ^c			3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Ampicillina			300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali
Ceftriaxone			100 mg/kg i.v. in 2 dosi
Gentamicina ^c			3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali
Nei pazienti con PVE e in quelli con NVE complicata o con sintomi da oltre 3 mesi dovuti a <i>Enterococcus</i> spp. non-HLAR è raccomandato il trattamento con ampicillina o amoxicillina in associazione a ceftriaxone per 6 settimane o gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ^{355,360,361} :	I	B	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Amoxicillina			200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ampicillina			12 g/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			4 g/die i.v. in 2 dosi
Gentamicina ^c			3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Ampicillina			300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die in 4-6 dosi
Ceftriaxone			100 mg/kg/die i.v. in 2 dosi
Gentamicina ^c	3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali		
Elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi^d			
Nei pazienti con NVE o PVE da <i>Enterococcus</i> spp. HLAR è raccomandato il trattamento con ampicillina o amoxicillina e ceftriaxone per 6 settimane ai seguenti dosaggi ^{355,360,361} :	I	B	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Ampicillina			12 g/die i.v. in 4-6 dosi
Amoxicillina			200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			4 g/die i.v. o i.m. in 2 dosi
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Ampicillina			300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			100 mg/kg i.v. o i.m. in 2 dosi

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
Enterococcus spp. (E. faecium) resistente ai beta-lattamici^e			
Nei pazienti con IE da <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) resistente ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi ^{358,359,369} :		I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
Enterococcus spp. resistente alla vancomicina^f			
Nei pazienti con IE da <i>Enterococcus</i> spp. resistente alla vancomicina è raccomandato il trattamento con daptomicina in associazione a beta-lattamici (ampicillina, ertapenem o ceftarolina) o fosfomicina ai seguenti dosaggi ³⁶⁹ :		I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Daptomicina	10-12 mg/kg/die i.v. in monodose		
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Fosfomicina	12 g/die i.v. in 4 dosi		
Ceftarolina	1800 mg/die i.v. in 3 dosi		
Ertapenem ^g	2 g/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Daptomicina	10-12 mg/kg/die i.v. in monodose (aggiustata per età)		
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Fosfomicina	2-3 g/die i.v. in monodose		
Ceftarolina	24-36 mg/kg/die in 3 dosi		
Ertapenem ^g	1 g/die i.v. o i.m. in monodose [se di età <12 anni, 15 mg/kg/dose (fino a un massimo di 500 mg) due volte al giorno]		

HLAR, elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi; IE, endocardite infettiva; i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cDose massima di 240 mg/die. Dosaggi elevati sono associati ad un aumentato rischio di nefrotossicità. La funzione renale e i livelli sierici di gentamicina dovrebbero essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in monodose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) dovrebbe essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1 h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l.

^dElevati livelli di resistenza alla gentamicina: se sensibile alla streptomina, sostituire la gentamicina con streptomina 15 mg/kg/die suddivisi in due dosi uguali.

^eResistenza ai beta-lattamici: (a) quando provocata dalla produzione di beta-lattamasi, sostituire l'ampicillina con l'associazione ampicillina-sulbactam o l'amoxicillina con l'associazione amoxicillina-clavulanato; (b) quando causata da PBP5 alterata, utilizzare un regime a base di vancomicina.

^fMultiresistenza ad aminoglicosidi, beta-lattamici e vancomicina: le alternative suggerite comprendono: (a) daptomicina 10 mg/kg/die + ampicillina 200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi, ertapenem (2 g/die i.v.), ceftarolina (600 mg/8 h i.v.) o fosfomicina (3 g/6 h i.v.); (b) linezolid 2 x 600 mg/die i.v. o per os per almeno 8 settimane (monitorare la tossicità ematologica); (c) quinupristin-dalfopristin 3 x 7.5 mg/kg/die per almeno 8 settimane (questa associazione non è attiva contro *E. faecalis*); (d) per altre combinazioni (daptomicina + ertapenem o ceftarolina o fosfomicina) consultare l'infettivologo.

^gElevate dosi di ertapenem sono associate al rischio di attacchi epilettici.

tossici^{355,360,361}. Inoltre, tale combinazione costituisce l'opzione terapeutica preferenziale nei casi di NVE e PVE da *E. faecalis* HLAR. Tale terapia d'associazione con beta-lattamici non è efficace contro *E. faecium* e le esperienze nel trattamento di altre specie di enterococchi è molto limitata. Secondo, la dose complessiva giornaliera di gentamicina può essere assunta in monosomministrazione giornaliera anziché in 2-3 dosi separate come raccomandato in precedenza, cosicché la durata del trattamento della IE da *E. faecalis* non-HLAR può essere ridotta con sicurezza da 4-6 a 2 settimane, portando di conseguenza l'incidenza di nefrotossicità a livelli estremamente bassi^{266,362,363}. Dopo 10-14 giorni di terapia, nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione la OPAT o la terapia antibiotica orale ambulatoriale (vedi Sezione 7.13)³⁶⁴⁻³⁶⁷.

La resistenza ai beta-lattamici e alla vancomicina viene riscontrata quasi esclusivamente in presenza di *E. faecium*, ma tenuto conto della rarità di una duplice resistenza i beta-lattamici possono essere impiegati per combattere i ceppi vancomicina-resistenti e viceversa. Risultati non univoci sono stati riportati con l'associazione quinupristin + dalfopristin (non attiva contro *E. faecalis*), il linezolid, la daptomicina, la teicoplanina e la tigeciclina^{353,365,368}. La daptomicina alla dose di 10-12 mg/kg/24h, sempre in associazione a beta-lattamici (ampicillina, ertapenem o ceftarolina) o fosfomicina per evitare lo sviluppo di resistenza alla daptomicina, per prevenire lo sviluppo di resistenza alla daptomicina, rappresenta l'opzione migliore per il trattamento della IE da enterococchi multiresistenti o resistenti alla vancomicina³⁶⁹.

7.9. Batteri Gram-negativi

7.9.1. Microrganismi del gruppo *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*

I batteri Gram-negativi del gruppo *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (precedentemente noto come *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella* (HACEK) sono dei microrganismi inusuali che necessitano di sistemi di valutazione particolari quando siano la causa sospetta di IE (v. anche Sezione 5). Essendo caratterizzati da crescita lenta, i test standard utilizzati per determinare la MIC possono risultare di difficile interpretazione. Alcuni patogeni del gruppo HACEK producono beta-lattamasi e, quindi, l'ampicillina non è più considerata l'opzione terapeutica di prima scelta. Diversamente, questi batteri sono sensibili al ceftriaxone, ad altre cefalosporine di terza generazione ed ai fluorochinoloni. Il trattamento standard prevede ceftriaxone 2 g/die per 4 settimane in presenza di NVE e per 6 settimane in presenza di PVE. Nel caso di patogeni che non producono beta-lattamasi, potrebbe essere somministrata l'ampicillina (12 g/die i.v. in 4-6 dosi) per 4-6 settimane in associazione alla gentamicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi) per 2 settimane. L'uso della ciprofloxacina (400 mg i.v. ogni 8-12 h o 750 mg ogni 12 h per os) non è stato ancora pienamente validato³⁷⁰⁻³⁷³.

7.9.2. Microrganismi non appartenenti al gruppo *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*

In una analisi dell'ICE è stata riscontrata la presenza di batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK in 49 su 2761 casi di IE (1.8%)^{279,374}. Il trattamento raccomandato consiste nell'intervenire quanto prima chirurgicamente e nell'instaurare una terapia antibatterica di combinazione a lungo termine (6 settimane) con beta-lattamici e aminoglicosidi, con l'aggiunta in alcuni casi di chinoloni o cotrimossazolo^{375,376}. La determinazione *in vitro* dell'attività battericida e il monitoraggio dei livelli sierici degli antibiotici possono rivelarsi utili. Queste condizioni, in ragione della loro rarità e gravità, dovrebbero essere discusse dall'Endocarditis Team.

7.10. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa

Le principali cause di BCNIE sono riassunte nella Sezione 5.3.^{2377,378}, mentre le opzioni terapeutiche sono riportate nella Tabella 11³⁷⁹⁻³⁸³. Il trattamento della IE causata dalla malattia di Whipple è ancora del tutto empirica. Sono stati riportati successi con la terapia a lungo termine (>1 anno)³⁸⁴. In caso di coinvolgimento del SNC, alla doxiciclina deve essere aggiunta la sulfadiazina per via orale alla dose di 1.5 g/6h. In alternativa può essere somministrato il ceftriaxone (2 g/24 h i.v.) per 2-4 settimane o la penicillina G (2 milioni di U/4 h) e la streptomina (1 g/24 h i.v.) per 2-4 settimane, seguita da

Tabella 11. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva ad emocoltura negativa.

Agente patogeno	Terapia consigliata ^a	Outcome terapeutico
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24h) + cotrimossazolo (960 mg/12h) + rifampicina (300-600 mg/24h) per os per ≥3-6 mesi ^b	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale <1:60. Alcuni autori raccomandano di aggiungere gentamicina per le prime 3 settimane
<i>C. burnetii</i> (agente eziologico della febbre Q)	Doxiciclina (200 mg/24h) + idrossiclorochina (200-600 mg/24h) ^c per os (per oltre 18 mesi)	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale IgG antifase 1 <1:400 e da titoli anticorpali IgA e IgM <1:50
<i>Bartonella</i> spp. ^d	Doxiciclina 100 mg/12h) per os per 4 settimane + gentamicina (3 mg/24h) i.v. per 2 settimane	Successo terapeutico atteso in almeno il 90% dei casi
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacina (500 mg/12h) i.v. o per os per ≥6 settimane o claritromicina (500 mg/12h) i.v. per 2 settimane, poi per os per 4 settimane + rifampicina (300-1200 mg/24h)	La terapia ottimale non è nota
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacina (500 mg/12h) i.v. o per os per ≥6 mesi ^e	La terapia ottimale non è nota
<i>T. whipplei</i> (agente eziologico della malattia di Whipple) ^f	Doxiciclina (200 mg/24h) + idrossiclorochina (200-600 mg/24h) ^c per os per ≥18 mesi	La terapia a lungo termine e la durata ottimale non sono note

IE, endocardite infettiva; Ig, immunoglobulina; i.v., per via endovenosa.

Adattata da Brouqui et al.³⁸³

^aLa durata ottimale della terapia della IE causata da questi agenti patogeni non è nota, in quanto mancano dati su ampie casistiche. La durata indicata è basata sui dati di casi clinici selezionati. Si raccomanda di consultare uno specialista infettivologo.

^bDurante le prime settimane, l'aggiunta di streptomina (15 mg/kg/24h in 2 dosi) è facoltativa.

^cLa combinazione di doxiciclina con idrossiclorochina (unitamente al monitoraggio dei livelli sierici di idrossiclorochina) è significativamente superiore alla doxiciclina da sola³⁸⁵.

^dSono stati riportati diversi regimi terapeutici che comprendono l'ampicillina o l'amoxicillina (12 g/24h i.v.) o le cefalosporine (ceftriaxone 2 g/24h i.v.) in combinazione con aminoglicosidi (gentamicina o netilmicina)³⁸¹. I dosaggi sono gli stessi previsti per la IE streptococcica ed enterococcica^{379,380}.
^eI fluorochinoloni di nuova generazione (levofloxacina, moxifloxacina) sono più potenti della ciprofloxacina contro i patogeni intracellulari come *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. e *Chlamydia* spp.

^fLa terapia per la IE causata dalla malattia di Whipple è ancora del tutto empirica. In caso di interessamento del sistema nervoso centrale, alla doxiciclina deve essere aggiunta la sulfadiazina (1.5 g/6h per os). In alternativa, può essere previsto il trattamento con ceftriaxone (2 g/24h i.v.) per 2-4 settimane o con penicillina G (2 milioni U/4h) e streptomina (1 g/24h i.v.) per 2-4 settimane, seguita da cotrimossazolo (800 mg/12h per os). Il trimetoprim non è attivo contro *T. whipplei*. Successi terapeutici sono stati riportati con la somministrazione a lungo termine (>1 anno).

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

cotrimoxazolo (1 g/24h per os). Il trimetoprim non è attivo contro *T. whipplei*. Si raccomanda di consultare l'Endocarditis Team con il coinvolgimento di un infettivologo.

7.11. Miceti

I funghi si riscontrano prevalentemente nella PVE, nella IE associata a PWID e nei pazienti immunocompromessi³⁸⁶. La maggior parte delle endocarditi micotiche è determinata da *Candida* e *Aspergillus* spp., con esito negativo dell'emocoltura nel caso di *Aspergillus* spp^{387,388}. La mortalità è elevata (>50%) e il trattamento consiste nella doppia somministrazione di antifungini e in una bassa soglia decisionale per l'intervento chirurgico^{278,387,388}. Il trattamento della IE da *Candida* prevede la somministrazione di echinocandine ad alte dosi o la terapia antimicotica per amfotericina B liposomiale (o altre formulazioni lipidiche) associata o meno a flucitosina, mentre per il trattamento della IE da *Aspergillus* l'antifungino di scelta è il voriconazolo anche se alcuni esperti ne raccomandano l'associazione con echinocandine o amfotericina B^{278,387-390}. È raccomandato il trattamento soppressivo a lungo termine con azoli per via orale (fluconazolo o voriconazolo), talvolta da mantenere anche indefinitamente^{278,388,389}. Si raccomanda di consultare l'Endocarditis Team con il coinvolgimento di un infettivologo.

7.12. Terapia empirica

La terapia antibiotica per la IE deve essere iniziata tempestivamente, dopo aver effettuato tre prelievi colturali a distanza di 30 min l'uno dall'altro³⁹¹.

La scelta iniziale del trattamento empirico dipende da una serie di considerazioni:

- a) Se il paziente abbia già ricevuto o meno cicli di terapia antibiotica.
- b) Se l'infezione coinvolga una valvola nativa o una protesi (e, in quest'ultimo caso, quando è stato eseguito l'intervento chirurgico [PVE precoce vs tardiva]).
- c) Il luogo dell'infezione (IE acquisita in comunità, nosocomiale o associata alle cure sanitarie) e la conoscenza dell'epidemiologia locale, specie in riferimento ai livelli di antibiotico-resistenza e a quei particolari agenti patogeni che non vengono isolati dalle emocolture (Tabella 19).
- d) La somministrazione di cloxacillina/cefazolina è associata ad una minore mortalità rispetto ad altri antibiotici beta-lattamici, comprese le combinazioni di amoxicillina-acido clavulanico e ampicillina-sulbactam^{309,393}, e alla vancomicina per la terapia empirica della batteriemia e dell'endocardite da MSSA^{309,393}. Tuttavia, recentemente le combinazioni di amoxicillina-acido clavulanico e ampicillina-sulbactam si sono rilevate un potenziale trattamento empirico efficace per la batteriemia da MSSA con il passaggio a cloxacillina o cefazolina entro 96 h dall'emocoltura indice³⁹⁴.

Per la NVE e la PVE tardiva, il regime di terapia antibiotica deve essere adeguato a coprire gli stafilococchi, gli streptococchi e gli enterococchi. Nei pazienti già in terapia antibiotica, la terapia empirica dovrebbe comprendere l'associazione di più antibiotici. In caso di PVE ma non di NVE, la terapia empirica dovrebbe assicurare la copertura nei confronti dei ceppi CoNS. Il regime di terapia antibiotica per la PVE precoce o la IE correlata alle cure sanitarie deve essere attivo contro gli stafilococchi meticillino-resistenti, gli enterococchi e, possibilmente, i patogeni Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK. Una volta che è stato identificato il patogeno (generalmente nell'ar-

co di 24 h), la terapia antibiotica deve essere adattata al relativo profilo di sensibilità antimicrobica. Da sottolineare che, dopo l'identificazione del microrganismo, il trattamento empirico dovrebbe essere sostituito da una terapia mirata entro 24-48 h.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i regimi antibiotici per la terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva (prima dell'identificazione dell'agente patogeno)^a

Raccomandazioni		Classe ^b	Livello ^c
Nei pazienti con NVE o PVE tardiva (≥12 mesi post-intervento) acquisita in comunità dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con ampicillina in associazione a ceftriaxone o con (flu)cloxacillina e gentamicina ai seguenti dosaggi ²⁵⁵ :		Ila	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Ampicillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	4 g/die i.v. o i.m. in 2 dosi		
(Flu)cloxacillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Ceftriaxone	100 mg/kg i.v. o i.m. in monodose		
(Flu)cloxacillina	200-300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali		
Nei pazienti con PVE precoce (<12 mesi post-intervento) o con IE nosocomiale o associata alle cure sanitarie non nosocomiale può essere preso in considerazione il trattamento con vancomicina o daptomicina in associazione a gentamicina e rifampicina ai seguenti dosaggi ³⁹⁵ :		Ilib	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina ^e	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Daptomicina	10 mg/kg/die i.v. in monodose		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
Rifampicina	900-1200 mg i.v. o per os in 2-3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Vancomicina ^e	40 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Gentamicina ^d	3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c	
In pazienti allergici ai beta-lattamici			
Nei pazienti con NVE o PVE tardiva (≥12 mesi post-intervento) acquisita in comunità allergici alla penicillina può essere preso in considerazione il trattamento con cefazolina o vancomicina in associazione a gentamicina ai seguenti dosaggi:	IIb	C	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Cefazolina			6 g/die i.v. in 3 dosi
Vancomicina ^e			30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi
Gentamicina ^d			3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Cefazolina			6 g/die i.v. in 3 dosi
Vancomicina ^e			40 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali
Gentamicina ^b			3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali

BCNIE, endocardite infettiva ad emocoltura negativa; IE, endocardite infettiva; i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

^aSe l'emocoltura iniziale è negativa, in assenza di risposta clinica prendere in considerazione la forma di BCNIE, prevedendo un ampliamento dello spettro antibiotico che copra i patogeni che non vengono isolati dalle emocolture. Qualora vi sia un'indicazione al trattamento chirurgico può essere effettuata la diagnosi molecolare.

^bClasse della raccomandazione.

^cLivello di evidenza.

^dDose massima di 240 mg/die. Dosaggi elevati sono associati ad un aumentato rischio di nefrotossicità. La funzione renale e i livelli sierici di gentamicina dovrebbero essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in monodose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) dovrebbe essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1 h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l.

^eLa concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) dovrebbe raggiungere i 10-15 mg/l, anche se alcuni esperti raccomandano di incrementare il dosaggio a 45-60 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali per raggiungere livelli di valle (C_{min}) di 15-20 mg/l come nell'endocardite da stafilococchi. Il dosaggio della vancomicina non deve comunque superare i 2 g/die a meno che i livelli sierici non vengano monitorati e non possano essere aggiustati per raggiungere una concentrazione plasmatica di picco pari a 30-45 µg/ml entro 1 h dalla fine dell'infusione i.v. dell'antibiotico.

7.13. Terapia antibiotica orale o parenterale ambulatoriale per endocardite infettiva

La OPAT o il passaggio al trattamento antibiotico orale ambulatoriale vengono utilizzati per consolidare la terapia antimicrobica una volta che le complicanze correlate all'infezione siano sotto controllo (accessi perivalvolari, HF acuto, emboli settici e ictus) e il paziente sia clinicamente stabile^{43,396-399}. Laddove possibile, la dimissione precoce dall'ospedale e la OPAT contribuiscono ad alleviare gli effetti dell'infezione e dell'ospedalizzazione prolungata, in particolar modo nei pazienti anziani⁴⁰⁹. Nella fase iniziale del trattamento della IE viene somministrato un trattamento standard i.v. secondo quanto raccomandato per lo specifico microrganismo. Una volta che sia stata conseguita la stabilizzazione delle condizioni cliniche, in pazienti selezionati la OPAT o il passaggio al

trattamento antibiotico orale ambulatoriale rappresentano un'alternativa sicura al trattamento i.v. intraospedaliero^{43,399}. Tale stabilità clinica può essere raggiunta in diversi momenti del decorso della malattia, ma una volta conseguita il paziente può passare alla OPAT o, in alternativa, alla terapia orale al momento della dimissione ospedaliera. Il regime di OPAT dovrebbe prevedere possibilmente la medesima combinazione di antibiotici somministrata nella fase acuta. Nello studio POET, gli esiti a 5 anni hanno dimostrato che in pazienti selezionati la terapia antibiotica orale è altrettanto efficace della terapia antibiotica i.v.⁴⁰¹. Pertanto, sulla base della stabilità clinica, il decorso della IE sarà differenziato in due fasi:

- Una fase critica, che richiede almeno 10 giorni di trattamento i.v. in cui la OPAT trova indicazioni limitate.
- Una fase di continuazione (oltre i 10 giorni di terapia e 7 giorni post-chirurgia) in cui la OPAT o la terapia orale sono perseguibili.

Nella Tabella S8 del materiale supplementare online sono riassunti i principali aspetti da valutare nel prendere in considerazione la OPAT o il passaggio alla terapia orale per il trattamento della IE.

Oltre alla stabilizzazione clinica del paziente, le considerazioni generali per l'idoneità alla OPAT devono tenere conto dell'ambiente domiciliare e della capacità di autocura del paziente. L'aderenza al trattamento e le visite di follow-up sono fondamentali ai fini di un esito favorevole del trattamento ambulatoriale, così come è altrettanto importante il rapporto tra l'operatore sanitario e il paziente per assicurare un trattamento appropriato e continuativo e mantenere l'infezione sotto controllo.

7.13.1. Terapia antibiotica parenterale e passaggio alla terapia antibiotica orale

I criteri di stabilità, che comprendono l'esame del sangue, i parametri clinici e la TEE, sono essenziali, così come è fondamentale la tempestività della pianificazione clinica del percorso del paziente, soprattutto relativamente all'esecuzione della TEE (Figura 9)⁴³.

La OPAT si è dimostrata un trattamento sicuro nei pazienti con IE clinicamente stabili e idonei al trattamento domiciliare. Il paziente, nonché il caregiver, dovrebbero essere accuratamente istruiti sulla malattia e sulle modalità di monitoraggio/osservazione dei segni di infezione, come la misurazione quotidiana della temperatura corporea e altri segni suggestivi di progressione della malattia o di complicanze. Inoltre, è opportuno procedere a valutazioni periodiche post-dimissione (da parte dell'infermiere una volta al giorno e del medico responsabile 1-3 volte alla settimana). Nei pazienti in trattamento con OPAT, il catetere i.v. dovrebbe essere ispezionato regolarmente da un operatore sanitario. Qualora il paziente non sia in grado di auto-monitorarsi e non abbia un caregiver di riferimento, deve essere prevista un'ulteriore sorveglianza da parte del personale coinvolto, valutando attentamente in questi casi l'opportunità o meno del trattamento domiciliare.

Per il passaggio alla terapia orale dovrebbe essere presa in considerazione la combinazione di due antibiotici orali (Tabella S9 del materiale supplementare online).

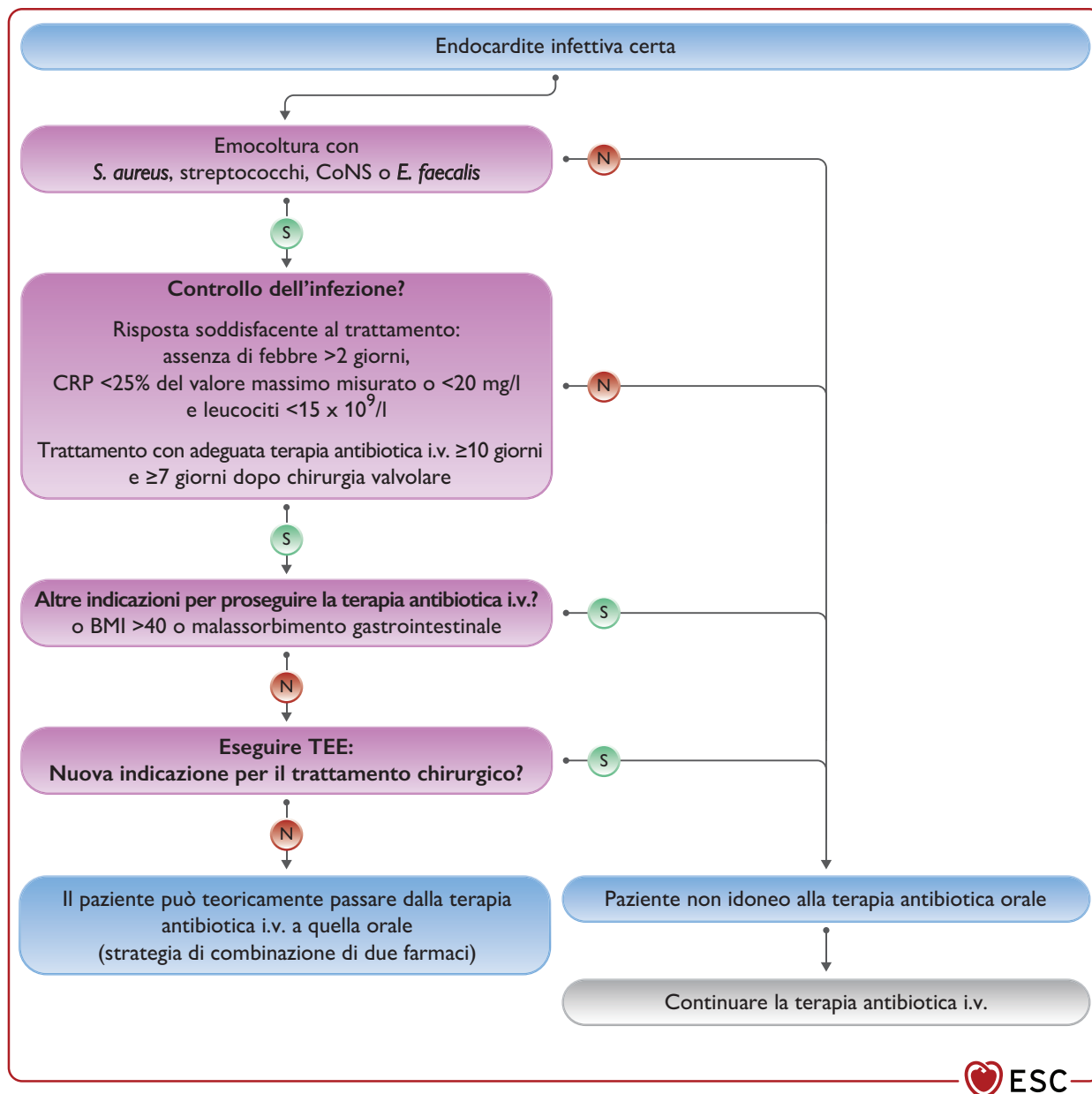


Figura 9. Flowchart per valutare la stabilità clinica basata sullo studio Partial Oral Treatment of Endocarditis.

BMI, indice di massa corporea, CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi; CRP, proteina C-reattiva; i.v., per via endovenosa; TEE, ecocardiografia transesofagea.

Adattata da Iversen et al.⁴³

7.13.2. Altre considerazioni sulla terapia antibiotica parenterale od orale ambulatoriale

Nel programma di OPAT, i pazienti continuano a ricevere gli stessi antibiotici somministrati nella fase acuta al regime di una volta al giorno, o con pompe infusionali se gli antibiotici devono essere somministrati in infusione i.v. intermittente o continua. La dalbavancina è un antibiotico glicopeptidico con un'emivita molto lunga che può essere somministrato una volta a settimana. Esiste una precedente esperienza positiva nella IE da batteri Gram-positivi sensibili, anche se resta da chiarire quale sia il programma di somministrazione più effica-

ce^{274,402}. La prescrizione raccomandata consiste in una dose di carico di 1.5 g, seguita da 0.5-1 g/settimana fino al completamento di 6 settimane di trattamento antibiotico.

Sebbene le evidenze siano deboli, un'altra opzione (oltre alle combinazioni elencate nella Tabella S9 del materiale supplementare online) per il trattamento della IE stafilococica è la combinazione di cotrimoxazolo i.v. (sulfametossazolo 4800 mg/die e trimetoprim 960 mg/die in 4-6 dosi) con clindamicina i.v. (1800 mg/die in 3 dosi) durante la prima settimana, seguita da cotrimoxazolo per os in monoterapia per 5 settimane³⁴³.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento antibiotico ambulatoriale dell'endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con IE del cuore sinistro causata da <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> o CoNS in trattamento con adeguata antibiotico-terapia i.v. da almeno 10 giorni (o da almeno 7 giorni post-intervento chirurgico), che sono clinicamente stabili e non presentano alla TEE segni indicativi della formazione di ascessi o alterazioni valvolari che necessitano di trattamento chirurgico ^{43,401} .	IIa	A
La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale non è raccomandata nei pazienti con IE causata da microrganismi estremamente difficili da trattare ^c , con cirrosi epatica (classe Child-Pugh B o C), embolia cerebrale severa del sistema nervoso centrale, estesi ascessi extracardiaci non trattati, complicanze valvolari o altre condizioni severe che necessitano di trattamento chirurgico, complicanze severe postoperatorie e IE correlata a PWID.	III	C

CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi; IE, endocardite infettiva; i.v., per via endovenosa; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; PWID, abuso di stupefacenti per via endovenosa; TEE, ecocardiografia transesofagea.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer microrganismi estremamente difficili da trattare si intendono microrganismi per i quali è necessaria un'antibiotico-terapia di combinazione i.v. che non può essere somministrata per via parenterale ambulatoriale o che richiede un accurato monitoraggio delle concentrazioni del farmaco nel sangue e in altri liquidi per la potenziale tossicità o perché caratterizzati da uno stretto indice terapeutico (es. MRSA o enterococchi vancomicina-resistenti che sono resistenti anche ad altri farmaci come daptomicina e linezolid, batteri Gram-negativi a forma di bastoncino resistenti a più farmaci o altamente farmaco-resistenti, streptococchi orali altamente resistenti alla penicillina, miceti diversi dalla Candida).

8. INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA E GESTIONE DELLE PRINCIPALI COMPLICANZE DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

La IE comporta alcuni rischi e complicanze che possono essere gestiti unicamente ricorrendo al trattamento chirurgico. Nonostante i rischi correlati alla chirurgia, le attuali evidenze indicano che il trattamento chirurgico può portare ad un beneficio in termini di sopravvivenza nel 20% dei casi ad 1 anno^{403,404}. Nel contesto della IE acuta, il ricorso alla chirurgia si rende necessario fondamentalmente per tre motivi: la presenza di HF, la presenza di infezione non controllata e la prevenzione di embolizzazioni settiche (in particolare nel CNS) (Figura 10).

Il trattamento chirurgico della IE viene eseguito in regime d'urgenza in una percentuale significativa di pazienti. Per chirurgia urgente, la Task Force intende quegli interventi che devono essere eseguiti nell'arco di 3-5 giorni, fermo restando che dovrebbero essere evitati ritardi inutili qualora vi sia un'indicazione alla chirurgia d'urgenza. In alcuni casi, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in regime d'emergenza (entro 24h), a prescindere da quando sia iniziata la terapia antibio-

tica; in altri invece la chirurgia ha carattere di non urgenza e l'intervento deve essere programmato nel corso della stessa ospedalizzazione. Qualora la sola terapia antibiotica sia efficace nel rimuovere completamente la componente infettiva, il timing e le indicazioni al trattamento della disfunzione valvolare residua devono attenersi alle linee guida convenzionali sulla gestione delle patologie valvolari¹²⁸.

8.1. Valutazione del rischio preoperatorio

Il trattamento chirurgico eseguito nella fase attiva della IE è associato ad un rischio significativo ed è estremamente influenzato da comorbilità preesistenti e dal grado di compromissione della funzione d'organo, ma la presenza di un singolo fattore di rischio (es. età avanzata o disfunzione epatica) non costituisce di per sé una controindicazione^{405,406}. La decisione di intervenire chirurgicamente deve essere discussa nell'ambito dell'Endocarditis Team, tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente, del rischio perioperatorio, della possibilità di guarigione dell'infezione e della prognosi a lungo termine^{403,404}.

Sono stati sviluppati diversi sistemi per predire la mortalità postoperatoria dopo chirurgia cardiaca generale (cioè non correlata a IE), utilizzati di routine nella pratica clinica^{407,408}, così come esistono anche altri sistemi specificamente dedicati al contesto della IE, come gli score AEPEI (Association for the Study and Prevention of Infective Endocarditis), STS (Society of Thoracic Surgeons), PALSUSE (valvola protesica, età ≥ 70 anni, estesa distruzione intracardiaca, *Staphylococcus* spp., chirurgia urgente, sesso femminile, EuroSCORE ≥ 10), de Feo e ANCLA (anemia, classe New York Heart Association [NYHA] IV, stato critico, estesa distruzione intracardiaca, chirurgia dell'aorta toracica)^{256,409-414}. Alcuni di questi calcolatori del rischio sono disponibili gratuitamente su web (come quello AEPEI, <https://www.endocardite.org/index.php/calculateurs/score-demortalite-post-chirurgie-aepei>). Tuttavia, tali sistemi, sviluppati sulla base di studi retrospettivi, hanno una prestazione variabile^{250,256,415-417} e non sono utilizzati di routine nella pratica clinica quotidiana. Pertanto, sarebbe necessario sviluppare dei sistemi per il calcolo del rischio chirurgico dotati di una migliore precisione, che consentano in particolar modo di determinare la futilità dell'intervento nei pazienti con un rischio chirurgico proibitivo.

Un numero considerevole di pazienti, pur avendo una chiara indicazione al trattamento chirurgico della IE, può presentare molteplici fattori di rischio o altre ragioni che precludono l'esecuzione dell'intervento, con conseguente prognosi infausta^{184,403}. Di contro, in alcuni pazienti ad alto rischio ma potenzialmente trattabili può non venire offerto un intervento salvavita in considerazione del rischio chirurgico ritenuto proibitivo, come nel caso soprattutto dei soggetti anziani (vedi Sezione 12.2). La complessa decisione di non sottoporre il paziente a trattamento chirurgico dovrebbe essere discussa nell'ambito dell'Endocarditis Team con il coinvolgimento di un chirurgo esperto⁴¹⁸. Stabilire la futilità di un intervento chirurgico richiede una visione compassionevole e multidisciplinare, oltre a dover tenere conto della volontà del paziente e dei suoi familiari (vedi Sezione 13.2).

8.2. Scopenso cardiaco

8.2.1. Lo scopenso cardiaco nell'endocardite infettiva

L'HF rappresenta la complicanza più frequente della IE ed è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico d'emergenza

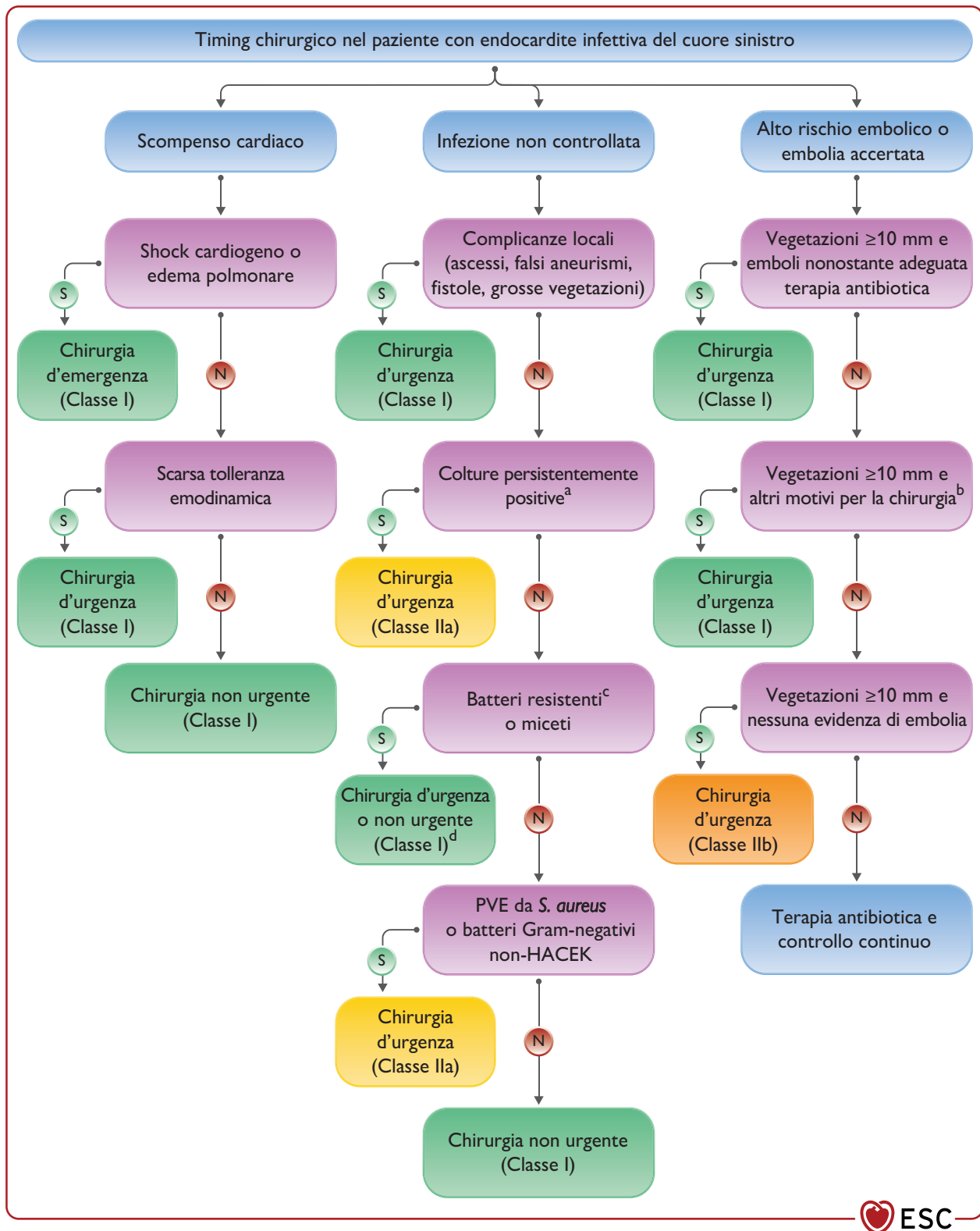


Figura 10. Timing consigliato per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva.

HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*; PVE, endocardite su valvola protesica.

Timing chirurgico: d'emergenza, entro 24 h; d'urgenza, entro 3-5 giorni; non urgente, durante la stessa ospedalizzazione.

^aNonostante adeguata terapia antibiotica per oltre 1 settimana con controllo dei focolai embolici settici.

^bAd esempio pazienti con disfunzione valvolare significativa direttamente o non direttamente imputabile al processo endocarditico.

^c*S. aureus* (meticillino-resistente o non meticillino-resistente), enterococchi resistenti alla vancomicina, batteri Gram-negativi non-HACEK e miceti.

^dD'urgenza in caso di *S. aureus*, non urgente negli altri casi.

genza o d'urgenza⁴¹⁹. L'HF associato a IE del cuore sinistro ha una prevalenza variabile compresa nelle diverse casistiche tra il 19% e il 73%, anche se le definizioni non sono univoche⁴²⁰⁻⁴²⁵. I sintomi clinici sono fondamentalmente dovuti allo stato di congestione ma possono variare da lieve dispnea a dispnea severa e ingravescente, ortopnea, edema polmonare e shock cardiogeno. L'età avanzata, la presenza di NVE con interessamento della valvola aortica ed un elevato grado di comorbilità rappresentano tutti fattori associati ad un aumentato rischio di HF quale complicanza della IE⁴²⁰⁻⁴²⁵.

La rottura o lacerazione dei lembi valvolari, nonché la rottura delle corde tendinee della valvola mitrale determinano l'insorgenza di insufficienza valvolare severa o un aggravamento della preesistente insufficienza valvolare, con conseguente sviluppo di HF acuto. Meno frequentemente l'HF è causato dalla presenza di fistole intracardiache o di vegetazioni che interferiscono con il movimento di apertura e chiusura dei lembi valvolari, o in seguito ad infarto miocardico per embolizzazione delle vegetazioni nelle arterie coronarie. I pazienti con IE del cuore destro complicata da HF presentano sintomi di congestione delle cavità cardiache destre, come descritto nella Sezione 12.6.

Nei pazienti con IE, la presentazione clinica predominante è costituita dall'HF di nuova insorgenza, mentre meno frequentemente si verifica un aggravamento di HF preesistente. Lo shock cardiogeno rappresenta la prima manifestazione nel 5% dei casi, nella metà dei quali con sviluppo nelle prime 72 h dall'ospedalizzazione per IE⁴²⁴. Ai test di imaging, nei pazienti con IE complicata da HF si osserva spesso una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, vegetazioni di ampie dimensioni, ascessi paravalvolari, pseudoaneurismi e insufficienza valvolare dovuta a rottura o perforazione dei lembi⁴²⁰⁻⁴²⁵.

La IE complicata da HF è correlata in maniera indipendente ad un'elevata mortalità intraospedaliera e ad 1 anno e il trattamento chirurgico rappresenta l'unica opzione di trattamento efficace associata ad un miglioramento della sopravvivenza^{420,421,424,426-430}. La mortalità intraospedaliera è tanto più elevata quanto più è elevato il grado di severità dell'HF alla presentazione; ciononostante, il beneficio del trattamento chirurgico in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia medica è più marcato nei pazienti sintomatici in classe NYHA III-IV⁴²⁰. L'ETT fornisce informazioni importanti sulla severità delle condizioni emodinamiche in presenza di disfunzione valvolare. Elevate pressioni di riempimento, ipertensione polmonare e/o versamento pericardico di nuovo riscontro possono portare a porre indicazione alla chirurgia d'emergenza o d'urgenza¹⁶³. Elevati livelli sia di troponina cardiaca che di peptide natriuretico di tipo B sono associati ad un outcome sfavorevole nella IE^{431,432}.

Dopo la dimissione ospedaliera, i pazienti devono essere sottoposti a follow-up (vedi Sezione 11). I pazienti con IE che al momento della dimissione presentano ancora insufficienza valvolare, specie a carico della valvola mitrale, hanno una maggiore propensione a sviluppare HF nel corso del follow-up rispetto a quelli senza insufficienza valvolare⁴³³.

8.2.2. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva

Nei pazienti con IE complicata da HF, la definizione del timing chirurgico (Figura 10) deve essere effettuata dall'Endocarditis Team, fermo restando che l'intervento non deve

sublice ritardi nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia d'emergenza. Nella maggior parte dei pazienti con IE la presenza di HF induce ad intervenire chirurgicamente e costituisce la principale indicazione alla chirurgia in urgenza^{429,434}. Indipendentemente dallo stato infettivo e dalla durata dell'antibiototerapia, nonché quando non sia ritenuto futile, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in emergenza nei pazienti che manifestano HF di nuova insorgenza in classe NYHA IV, edema polmonare e/o shock cardiogeno, mentre deve essere eseguito in urgenza nelle forme meno severe di HF (classe NYHA II-III) e nei pazienti con insufficienza valvolare severa o segni ecocardiografici di compromissione emodinamica (elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra, elevata pressione atriale sinistra o ipertensione polmonare moderata-severa) o con estese vegetazioni. Nei pazienti senza compromissione emodinamica è indicata inizialmente la terapia antibiotica i.v. sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico, mentre il trattamento chirurgico può essere momentaneamente differito. Tuttavia, è da sottolineare che la chirurgia precoce rappresenta una valida opzione di trattamento nei pazienti con indicazione alla chirurgia e con un profilo di basso rischio.

8.3. Infezioni non controllate

Le infezioni non controllate sono una delle complicanze più frequenti della IE e rappresentano la seconda causa di indicazione chirurgica⁵. Un'infezione viene definita "non controllata" in presenza di: a) infezione persistente o sepsi nonostante terapia antibiotica; b) segni di infezione locale refrattari alla terapia antibiotica; e c) infezione da microrganismi resistenti o particolarmente virulenti.

8.3.1. Shock settico e infezione persistente

Lo shock settico, definito dalla necessità di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg e livelli sierici di lattato >2 mmol/l in assenza di ipovolemia⁴³⁵, è una complicanza della IE altamente letale che si verifica in circa il 5-10% dei pazienti^{425,436}. I fattori di rischio per shock settico sono costituiti da *S. aureus* e batteri Gram-negativi, batteriemia persistente, acquisizione nosocomiale, insufficienza renale acuta, diabete mellito, emboli nel CNS ed estese vegetazioni^{147,436}. Nei pazienti con IE e shock settico il trattamento chirurgico si associa ad una significativa riduzione della mortalità precoce e a 1 anno^{425,436}. Pertanto, nei pazienti con IE e sepsi persistente o shock settico nonostante adeguata terapia antibiotica è raccomandata la chirurgia in urgenza se ritenuta non futile.

La definizione di infezione persistente è arbitraria e consiste nella comparsa di febbre e nel riscontro di emocolture persistentemente positive a distanza di 7 giorni dall'inizio dell'antibiototerapia. È stato dimostrato che la persistenza di emocolture positive a distanza di 48-72 h dall'inizio della terapia antibiotica costituisce fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera⁴³⁷. In molti casi di infezione persistente, la sola terapia antibiotica è in grado di eradicare l'infezione. Pertanto, nei casi di infezione persistente è indicata la chirurgia dopo che sia stata esclusa la presenza di ascessi extracardiaci (splenici, spinali, cerebrali o renali) ed eventuali altre cause responsabili della febbre e delle emocolture positive (linee infette, complicanze emboliche). La febbre persistente può essere anche dovuta a reazioni avverse agli antibiotici⁴³⁸.

8.3.2. Infezione localmente non controllata

Un aumento delle dimensioni delle vegetazioni, nonché la formazione di ascessi, pseudoaneurismi e/o fistole e l'insorgenza di blocco atrioventricolare (AVB) rappresentano i segni di infezione localmente non controllata. Un'estensione perivalvolare dell'infezione si riscontra nel 10-30% dei casi di NVE, ma ha un'incidenza superiore nei pazienti con PVE^{5,439}. Le complicanze perivalvolari e la formazione di ascessi è più comune nella IE su valvola aortica rispetto alla IE su valvola mitrale, con un'incidenza più elevata nei pazienti con valvola aortica bicuspidale e tricuspide⁴⁴⁰. Nella IE della valvola aortica l'estensione perivalvolare si verifica più frequentemente attraverso la continuità fibrosa intervalvolare mitro-aortica⁴⁴¹, mentre nella IE della valvola mitrale gli ascessi perivalvolari sono generalmente localizzati in sede postero-laterale⁴⁴². Febbre e infezione persistenti, AVB di nuova insorgenza, dolore toracico, soffio cardiaco di nuovo riscontro, embolia ricorrente e HF sono tutte condizioni potenzialmente indicative di un'estensione perivalvolare dell'infezione. Ai fini della conferma diagnostica dovrebbe essere eseguita la TEE in quanto è dotata di maggiore sensibilità e specificità rispetto alla TTE⁴⁴³. Tuttavia, in alcuni casi la presenza di calcificazioni a livello dell'anulus mitralico possono impedire la visualizzazione dell'estensione perivalvolare, in particolare nella porzione posteriore dell'anulus mitralico. La CT si è dimostrata una metodica di imaging alternativa e accurata per la valutazione dell'estensione perivalvolare dell'infezione, mentre la PET/CT può rivelarsi particolarmente utile nei casi di PVE (vedi Sezione 5.4.4).

8.3.3. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di infezione non controllata

In caso di infezione non controllata, qualora l'antibioticoterapia non sia efficace e siano state escluse altre cause extracardiache, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento chirurgico. I dati della letteratura dimostrano che nei pazienti con infezione non controllata il trattamento chirurgico ha la potenzialità di migliorare la sopravvivenza ad 1 anno del 15-20%^{403,429,444}.

8.3.3.1. Infezione persistente

L'infezione non controllata si estrinseca anche sotto forma di infezione persistente in presenza di emocolture positive da oltre 1 settimana o di sepsi persistente nonostante appropriata terapia antimicrobica e dopo che siano state escluse altre cause di batteriemia. In caso di infezione non controllata, la mancata esecuzione del trattamento chirurgico comporta un aumento significativo della mortalità⁴⁴⁴.

8.3.3.2. Infezione localmente non controllata

L'infezione è da ritenersi non controllata anche quando gli esami di imaging al follow-up evidenziano segni di progressione locale, come un aumento delle dimensioni delle vegetazioni o il coinvolgimento perivalvolare^{5,420,421,445,446} e in questi casi andrebbe eseguita la chirurgia d'urgenza (entro 3-5 giorni). Solamente in rari casi, quando non sussistano altre indicazioni alla chirurgia e la febbre è adeguatamente controllata dalla terapia antibiotica, piccoli ascessi o pseudoaneurismi possono essere trattati in modo conservativo sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico^{429,444}.

8.3.3.3. Infezioni causate da microrganismi resistenti o virulenti

I microrganismi responsabili della IE difficilmente controllabili con le attuali terapie antimicrobiche includono miceti^{447,448}, batteri multiresistenti (es. MRSA o enterococchi vancomicina-resistenti) e, in rari casi, batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK. Anche lo *S. aureus* dovrebbe essere incluso in questo gruppo in considerazione della sua rapida progressione e della sua capacità di provocare la distruzione del tessuto locale e la formazione di ascessi^{5,449}, in particolare modo quando non si ottenga una rapida risposta alla terapia antibiotica^{305,312,449}. La presenza di questi microrganismi dovrebbe portare ad una discussione nell'ambito dell'Endocarditis Team con successiva pianificazione della chirurgia d'urgenza^{385,450}.

8.4. Prevenzione dell'embolia sistemica

8.4.1. Incidenza degli eventi embolici nell'endocardite infettiva

Gli eventi embolici rappresentano una complicanza frequente e potenzialmente fatale della IE che è correlata alla dislocazione delle vegetazioni cardiache^{451,452}. Nella IE del cuore sinistro le sedi in cui più frequentemente si formano gli emboli sono il cervello e la milza, mentre nella IE del cuore destro o nella IE su elettrocateri di pacemaker si riscontra più spesso embolia polmonare (vedi Sezione 12). L'ictus, che può essere la prima manifestazione clinica di IE, è una complicanza severa associata ad aumentata morbilità e mortalità^{451,453,454}. Gli eventi embolici possono essere clinicamente silenti nel 50% dei pazienti con IE¹⁹⁸; quelli che colpiscono il circolo cerebrale e il distretto splenico sono spesso asintomatici e possono essere diagnosticati mediante test di imaging non invasivi^{197,200}. Anche se per il work-up chirurgico viene spesso utilizzata la CT total body (CT del torace o dell'addome-pelvi), difficilmente i risultati di tali indagini portano ad una modifica della diagnosi e del trattamento, mentre i risultati della CT cerebrale possono influire sul processo decisionale e sugli esiti qualora sia preso in considerazione l'intervento chirurgico⁴⁵².

Nella IE il rischio embolico è elevato e gli eventi embolici si verificano nel 20-50% dei pazienti affetti^{452,455}, con un picco di incidenza di ictus embolico nei giorni intorno alla diagnosi di IE, tanto che è proprio l'occorrenza di eventi embolici che spesso porta alla diagnosi iniziale IE. Il rischio embolico è massimo il giorno successivo all'inizio della terapia antibiotica ed è 10-20 volte più elevato 24h ore prima o dopo l'inizio della terapia rispetto a 2 settimane prima o dopo. Pertanto, l'incidenza di eventi embolici decresce costantemente nel corso delle prime 2 settimane di terapia ed i benefici derivanti dalla chirurgia possono quindi essere maggiori durante il primo periodo di terapia, vale a dire quando il rischio embolico è in assoluto più elevato.

8.4.2. Predire il rischio embolico

Nel processo decisionale dei pazienti con IE è importante predire il rischio di embolizzazione. L'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale nell'identificare potenziali strutture emboliche cardiache^{429,455,456,458}, anche se rimane comunque difficile predire il momento dell'embolizzazione. Diversi sono i fattori che si associano ad un aumento del rischio embolico, come le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni^{455,456,458-460}, la localizzazione delle vegetazioni sulla valvola

mitrale⁴⁵⁵, la variabilità nelle dimensioni delle vegetazioni in corso di antibiotico terapia⁴⁵⁵, alcuni particolari microrganismi (soprattutto *S. aureus*⁴⁵⁵, *S. galloyticus*⁴⁶¹ e *Candida* spp.⁴⁵⁰), i pregressi episodi di embolia⁴⁵⁵, il coinvolgimento multivalvolare⁴⁵⁸ e i marker biologici⁴⁶². Fra questi, le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni rappresentano i fattori predittivi indipendenti più potenti di nuovi eventi embolici^{459,460,463}. Tuttavia, in un recente studio, le dimensioni delle vegetazioni si sono dimostrate essere un fattore predittivo di esito sfavorevole solamente in presenza di altre indicazioni all'intervento chirurgico (HF o infezione non controllata)⁴⁴⁴. Anche l'endocardite stafilococcica rappresenta un fattore di rischio per embolizzazione⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸, il che assume importanza considerata l'incidenza sempre più elevata di IE da *S. aureus*^{78,469}. Il rischio di complicanze neurologiche è particolarmente elevato nei pazienti che presentano vegetazioni voluminose (>30 mm)⁴⁵¹.

Nel valutare il rischio embolico può essere necessario tenere conto anche di altri fattori, così come può essere utile usare un calcolatore del rischio embolico. Sono stati identificati alcuni specifici fattori di rischio embolico che comprendono l'infezione da *S. aureus*, un pregresso episodio embolico, le dimensioni delle vegetazioni, l'età, il diabete e la presenza di fibrillazione atriale⁴⁷⁰.

8.4.3. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico per la prevenzione degli eventi embolici nell'endocardite infettiva

La rimozione chirurgica di materiale potenzialmente embolico può verosimilmente prevenire l'insorgenza di nuovi o ulteriori eventi embolici. In considerazione del rischio imminente e dell'elevata incidenza di embolizzazione nei pazienti con vegetazioni mobili e di ampie dimensioni^{5,451,455-457,460,471}, in queste circostanze dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia d'urgenza (da eseguire entro 3-5 giorni). In uno studio randomizzato prospettico sono stati valutati gli effetti della chirurgia precoce in pazienti di giovane età e a basso rischio che presentavano estese vegetazioni e IE stafilococcica⁴⁷¹. L'esecuzione tempestiva dell'intervento chirurgico ha determinato una riduzione significativa del rischio di eventi embolici rispetto al trattamento convenzionale, ma a 6 mesi non si rilevavano differenze tra i due gruppi in termini di mortalità per tutte le cause. Anche i dati di studi osservazionali non randomizzati condotti in pazienti a rischio più elevato sembrano indicare un beneficio derivante dalla chirurgia precoce nei pazienti ad elevata probabilità di embolizzazione^{428,459,472,473}, con un aumento della mortalità associato invece al trattamento conservativo iniziale^{474,475}. Tuttavia, nei pazienti con IE da *S. aureus* la chirurgia precoce è risultata associata anche a deiscenza di protesi valvolare⁴²⁹. È quindi opportuno un processo decisionale individualizzato per soppesare il rischio della chirurgia, che può essere influenzato anche da eventi neurologici preoperatori e da altre comorbidità^{5,453}.

Le indicazioni principali e il timing chirurgico per prevenire la comparsa di complicanze emboliche sulla base dei dati di letteratura attualmente disponibili sono riportati nella Tabella 12 delle raccomandazioni e nella Figura 10.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le indicazioni principali alla chirurgia nell'endocardite infettiva (endocardite su valvola nativa o valvola protesica)^a

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
A) Scopenso cardiaco		
La chirurgia d'emergenza ^d è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno ^{420,423,424,429,476,477} .	I	B
La chirurgia d'urgenza ^d è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza acuta severa od ostruzione che causano sintomi di HF o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica ^{5,420-422,429} .	I	B
B) Infezione non controllata		
La chirurgia d'urgenza ^d è raccomandata in caso di infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, grosse vegetazioni, deiscenza di protesi valvolare, AVB di nuova insorgenza) ^{5,420,421,429,445} .	I	B
La chirurgia d'urgenza ^d o non urgente è raccomandata in caso di IE micotica o causata da microrganismi multiresistenti a seconda delle condizioni emodinamiche del paziente ⁴²⁰ .	I	C
La chirurgia d'urgenza ^d dovrebbe essere presa in considerazione in caso di emocolture persistentemente positive da oltre 1 settimana o di sepsi persistente nonostante appropriata terapia antibiotica ed adeguato controllo dei focolai metastatici ^{436,437} .	IIa	B
La chirurgia d'urgenza ^d dovrebbe essere presa in considerazione in caso di PVE da <i>S. aureus</i> o da batteri Gram-negativi non-HACEK ^{5,385,449} .	IIa	C
C) Prevenzione dell'embolia		
La chirurgia d'urgenza ^d è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con persistenti vegetazioni ≥10 mm dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica ^{451,455,457,471,478} .	I	B
La chirurgia d'urgenza ^d è raccomandata in caso di vegetazioni ≥10 mm in presenza di altre indicazioni al trattamento chirurgico ^{5,460,465,466,471,478} .	I	C
La chirurgia d'urgenza ^d può essere presa in considerazione in caso di IE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni ≥10 mm in assenza di disfunzione valvolare severa o di evidenza clinica di embolia e in presenza di basso rischio chirurgico ^{460,463,465,473,478} .	IIb	B

AVB, blocco atrioventricolare; HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*; HF, scompenso cardiaco; IE, endocardite infettiva; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

^aPer l'endocardite del cuore destro si rimanda alla Sezione 12.

^bClasse della raccomandazione.

^cLivello di evidenza.

^dChirurgia d'emergenza, entro 24h; chirurgia d'urgenza, entro 3-5 giorni; chirurgia non urgente, durante la stessa ospedalizzazione.

9. ALTRE COMPLICANZE DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

9.1. Complicanze neurologiche

Le complicanze neurologiche possono verificarsi prima o dopo la diagnosi di IE, ma talvolta possono ripetersi anche successivamente⁴⁵¹. La possibilità di IE deve essere presa in considerazione nei pazienti a rischio colpiti da ictus o che presentano meningite o ascessi cerebrali. La comparsa di febbre di origine sconosciuta in seguito ad un evento ischemico cerebrale in un paziente affetto da patologia valvolare dovrebbe indurre a sospettare l'evenienza di IE, procedendo con la raccolta delle emocolture prima della terapia antibiotica empirica.

Il 35% dei pazienti con IE sviluppa complicanze cerebrovascolari sintomatiche^{145,198,451,452}, mentre nell'80% dei pazienti si verificano complicanze cerebrovascolari silenti (come eventi ischemici e microsanguinamenti)^{200,204,403}. Le manifestazioni cliniche sono variabili, anche se le presentazioni più frequenti sono costituite da ictus ischemico e attacchi ischemici transitori, così come possono osservarsi sanguinamenti (emorragia intracerebrale o subaracnoidea), meningite, ascessi cerebrali, encefalopatia e aneurismi infettivi. Circa il 40% dei pazienti affetti manifesta sintomi neurologici focali, mentre in circa un terzo dei pazienti si osservano deficit neurologici non focali.

La IE da *S. aureus* si associa più frequentemente a complicanze neurologiche rispetto alla IE causata da altri batteri. Anche le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni sono correlate allo sviluppo di eventi embolici.

Le complicanze neurologiche risultano associate ad un eccesso di mortalità, nonché a morbilità a lungo termine, in particolar modo nell'evenienza di ictus⁴⁸⁰. Al fine di prevenire l'insorgenza di complicanze neurologiche è di estrema importanza una diagnosi tempestiva e l'avvio precoce dell'antibiototerapia. Nei pazienti ad alto rischio la chirurgia cardiaca precoce è fondamentale per prevenire l'embolizzazione delle vegetazioni, mentre la terapia antitrombotica/trombolitica non apporta alcun beneficio⁴⁸¹⁻⁴⁸³.

La trombectomia meccanica può essere presa in considerazione entro un certo lasso di tempo in casi selezionati⁴⁸⁴ e, qualora venga eseguita, il materiale embolico estratto deve essere inviato ad analisi anatomico-patologica e microbiologica. La neurochirurgia e il trattamento endovascolare sono raccomandati in presenza di aneurismi infettivi di grandi dimensioni, in particolare se in continua espansione nonostante terapia antibiotica ottimale o in caso di rottura di aneurismi intracranici infettivi⁴⁸⁵.

Nei pazienti con IE del cuore sinistro, la terapia anticoagulante non sembra esercitare effetti sul rischio di ictus, emorragia cerebrovascolare o mortalità a 10 settimane e, pertanto, in assenza di altre controindicazioni, nei pazienti con IE del cuore sinistro con preesistente indicazione all'uso di anticoagulanti è raccomandata la prosecuzione della terapia⁴⁸⁶. In caso di emorragia cerebrale o di indicazione a chirurgia precoce, in linea generale in questi casi è da preferire la sostituzione degli anticoagulanti orali con l'eparina.

Dopo un episodio neurologico, l'indicazione al trattamento cardiocirurgico deve essere soppesata a fronte del rischio perioperatorio e della prognosi postoperatoria. I trial randomizzati non sono fattibili e gli studi di coorte sono gravati da bias che possono essere corretti solo parzialmente mediante l'applicazione di metodi statistici. La maggior parte delle pubblicazioni dimostra che il rischio di trasformazione emorragica secondaria

di lesioni ischemiche non complicate è inferiore rispetto al rischio di embolia ricorrente in caso di terapia antibiotica e, pertanto, in questi pazienti le evidenze disponibili depongono a favore della chirurgia precoce (vedi Sezione 10.4).

Le raccomandazioni per la gestione delle complicanze neurologiche nella IE sono riassunte nella Tabella 13 delle raccomandazioni, mentre le considerazioni relative alla chirurgia cardiaca nei pazienti con complicanze neurologiche sono discusse nella Sezione 10.4.

9.1.1. Ruolo dell'imaging cerebrale nell'endocardite infettiva

Quando si sospettino complicanze neurologiche correlate alla IE è d'obbligo ricorrere all'imaging cerebrale mediante MRI con o senza gadolinio o mediante CT con o senza mezzo di contrasto qualora la MRI non sia fattibile⁴⁸⁷. L'imaging vascolare non dovrebbe essere eseguito di routine e, in caso di sospetto aneurisma infetto, la CTA o l'angio-risonanza magnetica (MRA) sono probabilmente sufficienti per lo screening. L'angiografia con catetere dovrebbe essere eseguita nei pazienti con aneurisma infettivo diagnosticato alla CTA o MRA, nei pazienti con emorragia cerebrale acuta oppure quando i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma infettivo o sia presa in considerazione la trombectomia⁴⁸⁸.

Nei pazienti che non manifestano sintomi neurologici, spesso la MRI cerebrale può evidenziare la presenza di lesioni "silenti" come i microsanguinamenti²⁰⁴. Nei pazienti con microsanguinamenti, l'assenza di una correlazione con le emorragie parenchimali unitamente all'assenza di complicanze neurologiche postoperatorie stanno ad indicare che i microsanguinamenti non devono indurre a procrastinare l'intervento chirurgico quando ne sussista l'indicazione⁴⁸⁹.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CT cerebrale e la MRA sono raccomandate nei pazienti con IE nei quali si sospetti la presenza di aneurismi intracranici infettivi ⁴⁹⁰ .	I	B
La neurochirurgia e il trattamento endovascolare sono raccomandati in caso di aneurismi di grandi dimensioni, di aneurismi in continua espansione nonostante terapia antibiotica ottimale, e di rottura di aneurismi intracranici infettivi ⁴⁸⁵ .	I	C
Qualora i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma infettivo dovrebbe essere presa in considerazione l'angiografia invasiva ⁴⁸⁸ .	IIa	B
In caso di ictus embolico può essere presa in considerazione la trombectomia meccanica a condizione che sia eseguita tempestivamente ad opera di esperti ⁴⁸⁴ .	IIb	C
La terapia trombolitica non è raccomandata in caso di ictus embolico correlato alla IE ^{481,491} .	III	C

CT, tomografia computerizzata; IE, endocardite infettiva; MRA, angio-risonanza magnetica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2. Aneurismi infettivi

Gli aneurismi infettivi (o micotici) sono una complicanza rara della IE ma potenzialmente devastante. Gli aneurismi cerebrali infettivi possono essere asintomatici, causare emicranie, attacchi epilettici o sintomi focali e possono progredire fino alla rottura talvolta anche fatale, nonché sono associati ad emorragia subaracnoidea, intracerebrale e intracranica²⁰¹, in particolar modo se il paziente è in trattamento con anticoagulanti. La reale incidenza degli aneurismi cerebrali infettivi è verosimilmente sottostimata in quanto i test di imaging vascolare non vengono eseguiti in maniera sistematica in tutti i pazienti asintomatici. In uno studio retrospettivo su 168 pazienti sottoposti ad angiografia cerebrale con diagnosi di IE o con infezione su dispositivo di assistenza ventricolare sinistra, la presenza di aneurisma infettivo è stata riscontrata nel 9% dei casi⁴⁸⁸, mentre in un'altra casistica di pazienti con IE del cuore sinistro sottoposti a CTA, è stata riscontrata nel 32% dei casi⁴⁹².

L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) rappresenta tuttora il test diagnostico "gold standard" per l'identificazione di aneurismi infettivi. La sensibilità della CTA e della MRA aumenta progressivamente con l'aumentare delle dimensioni dell'aneurisma. In un ampio studio condotto in 142 pazienti, la CTA e la MRA hanno dimostrato una sensibilità rispettivamente del 57% e 35% nel rilevare aneurismi infettivi di dimensioni <5 mm e del 94% e 86% nel rilevare aneurismi di dimensioni ≥5 mm⁴⁹³. Rispetto alla DSA, la CTA e la MRA sono caratterizzate da una minore sensibilità nell'identificare la presenza di aneurismi infettivi^{488,490}. Pertanto, nei pazienti con IE nei quali vi sia un elevato indice di sospetto per aneurisma infettivo e la CTA o MRA risultino negative, può essere preso in considerazione di eseguire la DSA^{490,494}.

Le opzioni di trattamento degli aneurismi cerebrali infettivi consistono nella terapia antibiotica in associazione o meno a trattamento endovascolare o chirurgico, ma tenuto conto che le evidenze disponibili derivano unicamente da casi clinici e studi retrospettivi⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁸, è opportuno che la strategia gestionale sia discussa nell'ambito dell'Endocarditis Team sulla base delle condizioni cliniche di ciascun paziente. In uno studio di Shi et al.⁴⁹⁶, nei pazienti senza rottura di aneurisma cerebrale infettivo l'antibiototerapia ha determinato esiti simili a quelli ottenuti con il trattamento invasivo. Tuttavia, il trattamento interventistico dovrebbe essere preso in considerazione nel caso di aneurismi infettivi che sono andati incontro a rottura o nei pazienti che, in assenza di rottura, non rispondono alla terapia antibiotica^{485,495}.

Il trattamento endovascolare è estremamente efficace ed è associato ad una bassa morbilità rispetto alle tecniche di microchirurgia e alla terapia medica^{487,499}. In una revisione sistematica che ha incluso 499 pazienti con aneurismi cerebrali infettivi è stata riportata a un'incidenza di rottura dell'aneurisma del 36%⁴⁹⁵. Il trattamento chirurgico endovascolare e la terapia conservativa sono state eseguite in un numero approssimativamente simile di pazienti. In questa casistica, dei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare solo il 15% è stato sottoposto a chirurgia cardiaca prima del trattamento dell'aneurisma, mentre l'85% è stato sottoposto a chirurgia cardiaca dopo il trattamento dell'aneurisma⁴⁹⁵.

La chirurgia cardiaca eseguita in urgenza riveste un ruolo fondamentale nel processo decisionale relativo al tipo di trattamento invasivo. Rispetto al trattamento neurochirur-

gico con posizionamento di clip che richiede una craniotomia e che comporta spesso un differimento di almeno 2 settimane dell'intervento, la chirurgia cardiovascolare può essere eseguita lo stesso giorno del trattamento endovascolare^{485,487,496,499}. Infine, prima della chirurgia valvolare può essere preso in considerazione il trattamento endovascolare degli aneurismi cerebrali infettivi, anche in assenza di rottura⁴⁹⁹.

9.3. Complicanze spleniche

Le complicanze spleniche associate alla IE variano dall'infarto asintomatico⁵⁰⁰ e dalla formazione di ascessi⁵⁰¹ alla rottura splenica e al collasso cardiovascolare⁵⁰². Gli infarti in sede splenica sono un'evenienza frequente (~20% dei pazienti nel registro EURO-ENDO), nella maggior parte dei casi sono asintomatici⁵ e nel 5% dei casi possono progredire fino alla formazione di un ascesso⁵⁰³. La presenza di febbre persistente o ricorrente, dolore addominale e batteriemia persistente è indicativa di tali complicanze ed i pazienti dovrebbero essere valutati mediante esame ecografico, CT dell'addome, MRI e PET/CT⁵⁰⁴.

Il trattamento delle complicanze spleniche consiste nell'instaurare un adeguato regime antibiotico in caso di infarto splenico o ascessi che rispondono all'antibiototerapia, anche se in queste circostanze la penetrazione degli antibiotici può rivelarsi insufficiente. In caso di ascessi di grandi dimensioni può essere presa in considerazione la splenectomia, valutando accuratamente il timing dell'intervento in relazione alla chirurgia valvolare⁵⁰⁵. Gli interventi di splenectomia e chirurgia valvolare raramente vengono eseguiti contestualmente nella stessa sessione operatoria⁵⁰⁶, in quanto generalmente la splenectomia viene eseguita prima della chirurgia valvolare per evitare la disseminazione e reinfezione della valvola cardiaca, anche se in una casistica di pazienti con ascesso splenico la splenectomia effettuata dopo l'intervento di riparazione valvolare si è dimostrata sicura⁵⁰². Il drenaggio percutaneo⁵⁰⁷ e/o la chirurgia laparoscopica⁵⁰⁸ possono essere presi in considerazione in alternativa alla splenectomia tradizionale nei pazienti ad alto rischio chirurgico. Dopo l'intervento di splenectomia, si raccomanda la vaccinazione contro i batteri capsulati (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *Haemophilus* spp.).

9.4. Miocardite e pericardite

Non è nota quale sia la reale prevalenza di miocardite acuta nell'ambito della IE. La miocardite si manifesta generalmente sotto forma di HF acuto e/o aritmie ventricolari, stando ad indicare un coinvolgimento miocardico nel processo infiammatorio, probabilmente mediato da un meccanismo immunitario. L'eccardiografia e la MRI cardiaca rappresentano le metodiche preferenziali per la diagnosi differenziale e per escludere altre potenziali complicanze⁵⁰⁹⁻⁵¹¹.

La pericardite è una complicanza della IE che si verifica raramente. In una casistica retrospettiva di 95 pazienti con IE della valvola aortica, il 19% dei pazienti ha sviluppato pericardite, generalmente correlata alla formazione di ascessi anulari. Gli stessi autori hanno anche riportato un'incidenza di pericardite associata a IE della valvola mitrale del 12%^{512,513}. I meccanismi fisiopatologici più frequentemente coinvolti nella pericardite da IE sono l'estensione dell'infiammazione secondaria ad aneurismi infettivi della radice aortica o ad ascessi anulari, l'embolia a carico di un'arteria coronaria extramurale

o la rottura di un aneurisma infettivo. In una recente ampia casistica di pazienti con NVE, la presenza di versamento pericardico, riscontrata nel 7.8% dei casi, è risultata associata a un rischio più elevato di HF durante l'ospedalizzazione ma, dopo aggiustamento per i possibili fattori confondenti, non è stato osservato un maggior rischio di trattamento chirurgico, né un'augmentata mortalità intraospedaliera o a 1 anno nei pazienti con versamento pericardico⁵¹³.

9.5. Ritmo cardiaco e disturbi della conduzione

In ragione della critica relazione anatomica tra le valvole cardiache e il sistema di conduzione, la presentazione clinica della IE può essere complicata dallo sviluppo di AVB. Il nodo atrioventricolare (AVN) e il fascio di His sono situati in stretta prossimità dell'inserzione del lembo settale della valvola tricuspide, della radice aortica (al di sotto della cuspidi non coronarica e della cuspidi coronarica destra) e dell'anulus mitralico⁵¹⁴. Un ascesso paravalvolare, in particolare della valvola aortica, può portare all'insorgenza di AVB e il riscontro all'ECG di nuove anomalie della conduzione dell'AVN è indicativo di un'estensione paravalvolare dell'infezione. Nel registro EURO-ENDO, nell'11.5% dei pazienti sono stati osservati disturbi della conduzione alla diagnosi, tra i quali AVB di primo, secondo e terzo grado nell'8.1%, 0.6% e 2.8% dei casi, rispettivamente⁵. L'AVB di nuova insorgenza causato da un'espansione locale della IE (es. ascesso) costituisce un'indicazione alla chirurgia cardiaca d'urgenza.

L'AVB può verificarsi non solo come complicanza dell'estensione paravalvolare dell'infezione, ma anche come conseguenza dell'intervento di chirurgia valvolare. In una casistica di 444 pazienti sopravvissuti all'intervento di chirurgia cardiaca per il trattamento della IE⁵¹⁵, il 12.8% ha necessitato dell'impianto di pacemaker per AVB. All'analisi multivariata, un prolungamento dell'intervallo PR e QRS preoperatorio, l'infezione da *S. aureus*, la presenza di ascesso della radice aortica, il coinvolgimento della valvola tricuspide e una pregressa chirurgia valvolare sono risultati tutti fattori associati in maniera indipendente alla necessità di impianto di pacemaker postoperatorio.

Nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per endocardite valvolare e con AVB completo dovrebbe essere preso in considerazione l'impianto di pacemaker qualora si riscontrino uno o più di questi fattori di rischio⁵¹⁵.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'impianto di pacemaker nei pazienti con blocco atrioventricolare completo ed endocardite infettiva

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto immediato di pacemaker epicardico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia per IE valvolare e con AVB completo quando sia presente uno dei seguenti fattori predittivi di AVB persistente: disturbi della conduzione preoperatori, infezione da <i>S. aureus</i> , ascesso della radice aortica, coinvolgimento della valvola tricuspide o pregressa chirurgia valvolare ⁵¹⁵ .	IIa	C

AVB, blocco atrioventricolare; IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.6. Manifestazioni muscoloscheletriche

9.6.1. Infezioni osteoarticolari correlate all'endocardite infettiva

Le lesioni metastatiche ossee o articolari correlate alla IE sono relativamente frequenti per effetto della diffusione del processo infettivo e dell'insediamento degli agenti patogeni nei tessuti. Tali lesioni o complicanze sono ritenute distali, in quanto le valvole infette rappresentano una fonte incessante di batteriemia; tuttavia non sempre è possibile stabilire se l'infezione primaria derivi dalla sede valvolare o dall'infezione osteoarticolare. Nell'insieme, l'incidenza di infezione osteoarticolare nei pazienti con IE è del 6-8%, compresa quella ossea, articolare e vertebrale^{5,145,247,516}.

Nei pazienti con IE la prevalenza di spondilodiscite, sia sintomatica che asintomatica, è del 2-10%^{248,517}, mentre il 20-30% dei pazienti con spondilodiscite spontanea presenta coesistente IE⁵¹⁸⁻⁵²⁰. In linea generale, l'incidenza di IE è 10 volte più elevata nei pazienti con spondilodiscite nota. Pertanto, nei pazienti con diagnosi accertata di spondilodiscite piogenica ed emocolture positive, si raccomanda di eseguire la TTE/TEE per escludere la presenza di IE⁵²¹.

Il microrganismo più frequentemente coinvolto nella spondilodiscite è rappresentato da *S. aureus*, seguito da *Streptococcus* spp., CoNS ed *Enterococcus* spp.^{247,248,305,517-523}.

Il mal di schiena è il sintomo più frequente della spondilodiscite, anche se solo il 4% dei pazienti con IE e mal di schiena presenta spondilodiscite^{32,522}. Per una diagnosi accurata di spondilodiscite dovrebbe essere eseguita la MRI. La CT consente di rilevare segni indiretti di spondilodiscite, come la riduzione dell'altezza del disco intervertebrale, l'erosione/distruzione dei piatti e dei corpi vertebrali, processi infiammatori dei tessuti molli paravertebrali o ascessi²⁰⁶. Anche la [18F]FDG-PET/CT total body contribuisce ad identificare la presenza di spondilodiscite^{30,32,524} che, di fatto, viene spesso rilevata come reperto incidentale quando la PET/CT viene eseguita per la diagnosi di PVE. Le tecniche di imaging possono anche essere utili nel guidare l'esame biotico per ottenere il materiale per le colture nei casi di sospetta IE con emocoltura negativa²⁰⁶.

Nella maggior parte dei casi di spondilodiscite è indicata una terapia antibiotica adattata sulla base del pattern di suscettibilità antimicrobica, con esito generalmente favorevole dopo un ciclo di trattamento della IE di 4-6 settimane. Nei pazienti con IE causata da microrganismi difficili da trattare, come *S. aureus* o *Candida* spp., o in quelli con ascessi epidurali o perivertebrali è necessaria una terapia più a lungo termine^{523,525}. Nei pazienti con deficit neurologici o grave instabilità vertebrale dovrebbe essere presa in considerazione l'indicazione al trattamento chirurgico della colonna vertebrale⁵²⁶. Nei pazienti con indicazione alla chirurgia cardiaca d'urgenza, la presenza di queste lesioni non costituisce una controindicazione all'intervento. La spondilodiscite non sembra avere un impatto negativo sulla prognosi dei pazienti affetti da IE; viceversa, un ritardo nel porre la diagnosi di IE nei pazienti con spondilodiscite comporta una prognosi sfavorevole^{248,517-520}.

9.6.2. Manifestazioni reumatologiche

La patogenesi delle manifestazioni reumatologiche e dei sintomi muscoloscheletrici nella IE non è ben definita. La probabile eziologia immunologico-infiammatoria di questa presentazione clinica è supportata da una varietà di anticorpi e marker di laboratorio, dalle caratteristiche di sterilità del

liquido sinoviale e dalla rapida risoluzione senza sequele⁵²⁷. Mialgia e mal di schiena sono riportati nel 12-15% dei casi. L'artralgia si manifesta in circa il 10% dei pazienti, a volte in sequenza a carico di più articolazioni, e una percentuale leggermente più bassa di pazienti manifesta sintomi di artrite periferica con coinvolgimento per lo più delle articolazioni principali e prossimali degli arti inferiori^{5,145,182,516}.

La sacroileite è riportata meno frequentemente (1% dei casi), così come la polimialgia reumatica con dolore e rigidità mattutina a livello di spalla e anca e debolezza dei muscoli prossimali (0.9% dei casi), e la vasculite leucocitoclastica cutanea (lesioni cutanee purpuree, 3.6% dei casi)^{182,527,528}. La terapia antibiotica si dimostra efficace nel conseguire una risoluzione rapida e completa delle manifestazioni reumatologiche e dei sintomi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, la cui presenza tuttavia non influisce sulla prognosi della IE^{182,529}.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche di endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La MRI e la PET/CT sono raccomandate nei pazienti con IE complicata da sospetta spondilodiscite e osteomielite vertebrale ^{30,32,206,524} .	I	C
La TTE/TEE è raccomandata per escludere la presenza di IE nei pazienti con spondilodiscite e/o artrite settica con emocoltura positiva per microrganismi tipici della IE ^{247,248,517-521,523} .	I	C
La terapia antibiotica per oltre 6 settimane dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni osteoarticolari correlate alla IE dovuta a microrganismi difficili da trattare, come <i>S. aureus</i> o <i>Candida spp.</i> , e/o complicata da distruzione severa del corpo vertebrale o ascessi ^{523,525,530} .	Ila	C

CT, tomografia computerizzata; IE, endocardite infettiva; MRI, risonanza magnetica; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.7. Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta è una complicanza piuttosto frequente della IE che, oltre ad essere associata ad aumentata morbilità e mortalità, prolungata degenza ospedaliera ed elevati costi di ospedalizzazione^{5,531-534}, costituisce un fattore predittivo indipendente di outcome avverso dopo chirurgia cardiaca⁴¹⁷, anche se la sua presenza non deve indurre a ritardare l'intervento. Nel registro EURO-ENDO, l'insufficienza renale acuta è risultata la seconda complicanza più frequente nei pazienti con IE, con un'incidenza di quasi il 18%⁵. In alcuni studi monocentrici che hanno riportato specificamente l'incidenza di insufficienza renale acuta (utilizzando criteri standardizzati) nei pazienti affetti da IE, qualsiasi grado di insufficienza renale acuta da lieve a severa può riscontrarsi anche nel 40-69% dei casi^{532,535,536}. L'insufficienza renale severa con necessità di emodialisi è stata riportata nel 6% dei pazienti con IE ed è risultata associata a un rischio di mortalità estremamente elevato (40%)⁵³⁷.

La comparsa o l'aggravamento di disfunzione renale può essere imputabile a diversi fattori: a) glomerulonefrite da immunocomplessi e vasculiti; b) infarto renale dovuto ad embolia settica^{538,539}; c) compromissione emodinamica nei casi di HF; d) tossicità da antibiotici e da altri farmaci (primariamente determinata dalla somministrazione di aminoglicosidi, vancomicina, nafcillina, amoxicillina, oxacillina, uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei e/o diuretici dell'ansa ad alte dosi); e) nefrotossicità da mezzo di contrasto utilizzato a scopo diagnostico^{417,531,534,535,537,540}.

Al fine di ridurre l'incidenza di insufficienza renale acuta, dovrebbe essere evitato l'impiego di antibiotici nefrotossici ma, qualora necessari, dovrebbero essere accuratamente monitorati i livelli sierici (aminoglicosidi e vancomicina) e di clearance della creatinina, con rivalutazione periodica del dosaggio ottimale da parte dell'Endocarditis Team con il coinvolgimento di un farmacologo⁵³⁶. Anche i diuretici dell'ansa dovrebbero essere utilizzati con cautela, evitando la somministrazione di altri agenti potenzialmente nefrotossici, come i farmaci antinfiammatori non steroidei⁵³⁶. Allo stesso modo, dovrebbero essere evitati gli esami di imaging con mezzo di contrasto che possono indurre nefrotossicità.

Nei pazienti con IE e ridotta velocità di filtrazione glomerulare, è ragionevole eseguire un'ecografia addominale con mezzo di contrasto o una MRI ai fini di poter identificare la presenza di embolizzazione quale causa di compromissione della funzione renale⁵⁴¹.

10. TRATTAMENTO CHIRURGICO: PRINCIPI E METODI

In numerosi studi retrospettivi condotti in pazienti con IE nel contesto di diverse condizioni cliniche, il trattamento chirurgico si è dimostrato essere un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza, rappresentando una potenziale terapia curativa in alcuni gruppi di pazienti selezionati^{5,250,403,404,421,436}. La gestione ottimale di questi pazienti può verosimilmente tradursi in una minore incidenza di complicanze perioperatorie e in possibili ulteriori benefici della terapia chirurgica.

10.1. Gestione pre- e perioperatoria

10.1.1. Coronarografia

Nei pazienti con IE che devono necessariamente essere sottoposti a chirurgia cardiaca, si raccomanda di valutare l'anatomia coronarica (vedi Tabella 16 delle raccomandazioni). Generalmente la coronarografia preoperatoria è raccomandata negli uomini di età >40 anni, nelle donne in post-menopausa e nei pazienti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare o storia di CAD¹²⁸. La presenza di vegetazioni sulla valvola aortica può precludere l'esecuzione della coronarografia invasiva a causa del rischio di embolizzazione iatrogena^{542,543}, anche se alcuni studi hanno dimostrato la sicurezza di questo esame anche in presenza di vegetazioni localizzate sulla valvola aortica, in particolare nei pazienti senza vegetazioni estese e mobili^{193,544}. In alternativa, per escludere la presenza di ostruzione coronarica significativa è possibile eseguire una CTA coronarica. Inoltre, in alcune situazioni cliniche, in particolare in caso di chirurgia in emergenza, si deve procedere all'intervento prima di aver acquisito informazioni dettagliate sull'anatomia coronarica. Da sottolineare che, in un recente studio, è stata messa in dubbio la necessità di bypass aorto-

coronarico di lesioni non critiche al momento del trattamento chirurgico della IE, evidenziando che la concomitante esecuzione di tale intervento può avere un impatto negativo sugli esiti perioperatori⁵⁴⁵.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica nei pazienti candidati a chirurgia cardiaca per endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti emodinamicamente stabili con vegetazioni sulla valvola aortica che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca e che sono ad alto rischio di CAD è raccomandata la CTA coronarica multidetettore ad alta risoluzione ^{185,546} .	I	B
La coronarografia invasiva è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di CAD che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca ma che non presentano vegetazioni sulla valvola aortica.	I	C
In situazioni d'emergenza dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire l'intervento di chirurgia valvolare senza effettuare la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica indipendentemente dal rischio di CAD ^{543,545} .	IIa	C
La coronarografia invasiva può essere presa in considerazione nonostante la presenza di vegetazioni sulla valvola aortica in pazienti selezionati con CAD accertata o ad alto rischio di CAD ostruttiva significativa ^{193,543,544} .	IIb	C

CAD, malattia coronarica; CTA, angio-tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.1.2. Infezioni extracardiache

I foci infettivi extracardiaci dovrebbero teoricamente essere trattati prima, durante o dopo l'intervento di chirurgia valvolare a seconda dell'urgenza dell'intervento. Indipendentemente dal timing chirurgico, i focolai infettivi devono essere eradicati prima che sia stata completata l'antibiototerapia nell'ottica di prevenire l'occorrenza di reinfezione valvolare.

10.1.3. Ecocardiografia intraoperatoria

La TEE intraoperatoria fornisce una valutazione immediata dell'estensione dell'infezione prima dell'intervento di riparazione/sostituzione valvolare. Tale indagine viene eseguita di routine per valutare la localizzazione dell'infezione, la stabilità di eventuali vegetazioni, lo stato delle valvole cardiache precedentemente non coinvolte e la funzione biventricolare. Dopo un intervento riparativo è d'obbligo eseguire la TOE intraoperatoria per determinare il risultato immediato e stabilire una linea di base per il confronto al follow-up⁵⁴⁷.

10.2. Altre considerazioni sulla fase intraoperatoria

In tutti i pazienti con IE che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare, in particolare se con pregresso ictus, occorre tenere conto di alcuni aspetti specifici nella gestione perioperatoria (vedi Sezione 10.3). La terapia antibiotica preoperatoria

deve essere proseguita durante la fase intraoperatoria e nel caso di interventi prolungati e di sanguinamento maggiore può essere opportuno ripetere la somministrazione. Il bypass cardiopolmonare (CPB) comporta un'alterazione del profilo farmacocinetico di alcuni antibiotici, anche se raramente si rende necessario un aggiustamento posologico⁵⁴⁸. In linea generale, la prosecuzione dell'antibiototerapia della IE conferisce un'adeguata profilassi per la prevenzione dell'infezione del sito chirurgico, ma qualora non garantisca una copertura completa della profilassi chirurgica, dovrebbe essere aggiunta la profilassi antibiotica standard. La gestione dei sanguinamenti intraoperatori è spesso complicata dalla presenza di una marcata coagulopatia nei pazienti affetti da IE, soprattutto se sottoposti ad intervento in corso di sepsi persistente. La gestione dell'ipotensione e della vasoplegia è particolarmente problematica nei pazienti con shock settico e lo stato di vasoplegia tende a peggiorare significativamente durante CPB. Nei pazienti con shock settico, la noradrenalina viene spesso utilizzata come trattamento di prima scelta, seguita da vasopressina o terlipressina in caso di vasoplegia resistente⁵⁴⁹. Il blu di metilene può essere usato come agente di salvataggio nei pazienti non responsivi alle precedenti misure, ma si associa ad un'elevata mortalità⁵⁵⁰.

In alcuni studi retrospettivi, l'utilizzo di filtri emoassorbenti durante CPB sembrerebbe ridurre gli effetti negativi associati all'attivazione a cascata di citochine⁵⁵¹, anche se in un recente RCT sull'emoassorbimento durante chirurgia cardiaca in pazienti con IE, non è stato evidenziato alcun beneficio in termini di eventi avversi o funzione d'organo⁵⁵².

10.3. Approccio chirurgico e relative tecniche

Il trattamento chirurgico della IE ha l'obiettivo di rimuovere le strutture infette e di ripristinare l'anatomia e la funzione emodinamica. In caso di coinvolgimento valvolare viene eseguito l'intervento di riparazione o sostituzione valvolare, a seconda dell'entità della distruzione, dello stato di acuzie della malattia e delle caratteristiche del paziente⁵⁵³. Allo scopo di facilitare la scelta della terapia antibiotica più opportuna è necessario che i campioni di tessuto siano appropriatamente raccolti e classificati ai fini dell'analisi anatomico-patologica, microbiologica e biomolecolare.

Nei pazienti con IE della valvola aortica è generalmente necessario procedere ad intervento di sostituzione valvolare, mentre l'intervento riparativo viene eseguito di rado in situazioni di acuzie ma può essere effettuato in caso di insufficienza aortica isolata una volta che il paziente è guarito dall'infezione. Nella IE della valvola mitrale, le perforazioni di un lembo valvolare con preservazione del margine libero e delle corde tendinee possono essere riparate con l'impianto di patch, specie nei casi di IE subacuta o quando l'infezione sia guarita. La riparazione della valvola mitrale può essere eseguita anche nei pazienti con IE più complessa con interessamento dell'anulus, del margine libero dei lembi valvolari e delle corde tendinee, tuttavia le evidenze a supporto della fattibilità e della durata di tali tecniche riparative sono ancora limitate^{554,555}. In un ampio registro su pazienti con IE sottoposti a riparazione vs sostituzione della valvola mitrale non sono state riportate informazioni sulla severità della IE, erano stati inclusi pazienti con differenti profili e l'incidenza di endocardite stafilococcica era significativamente più elevata nel gruppo sottoposto a sostituzione valvolare⁵⁵⁶. Pertanto, in considerazione del verosimile bias di selezione non si può affermare che l'intervento di

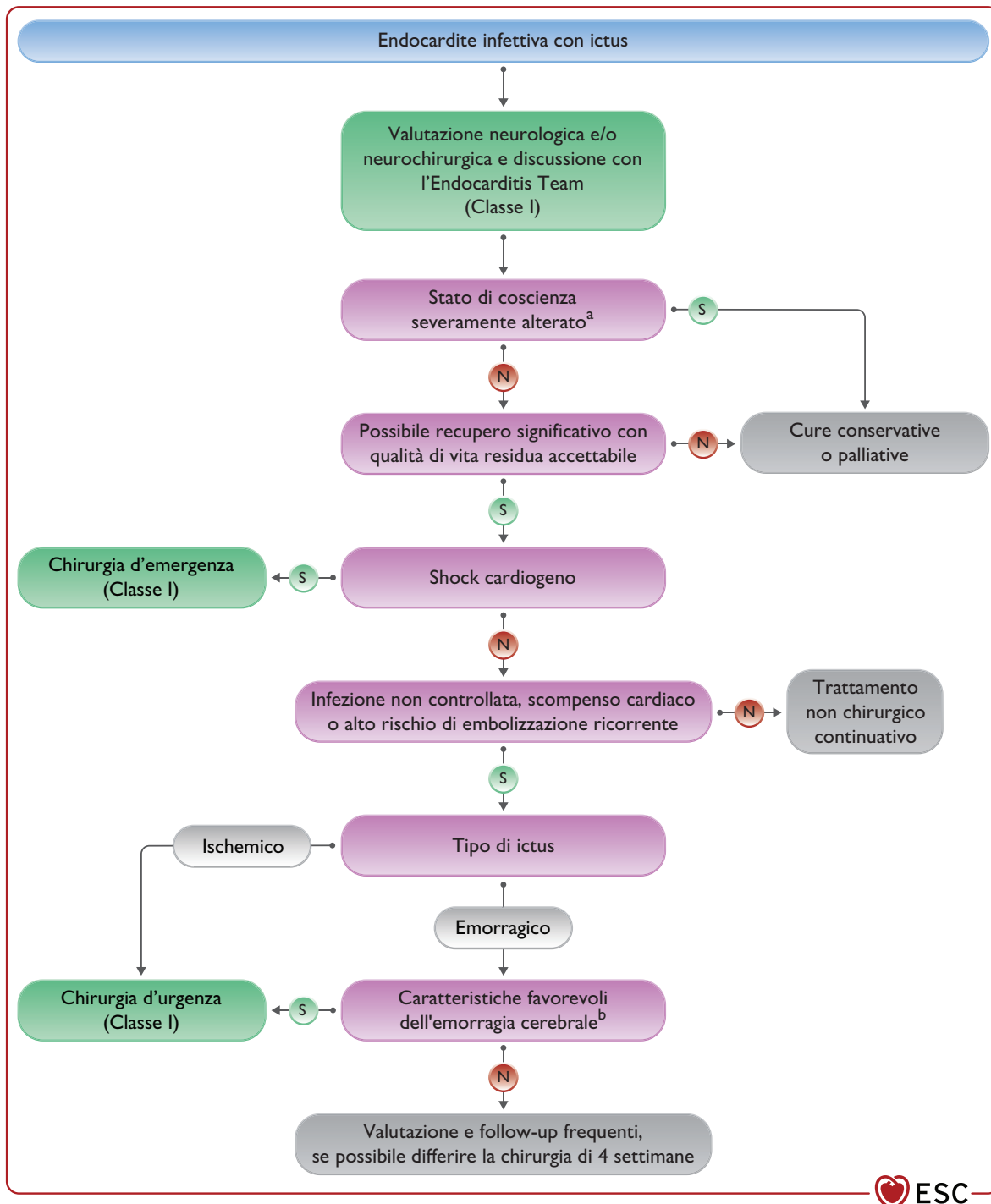


Figura 11. Trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva dopo ictus.

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale Score. Timing chirurgico: d'emergenza, entro 24h; d'urgenza, entro 48-72h; non urgente, durante la stessa ospedalizzazione.

^aGlasgow Coma Scale ≤ 4 o NIHSS > 18 .

^bVolume dell'emorragia intracranica < 30 ml o NIHSS < 12 .

riparazione sia superiore a quello di sostituzione della valvola mitrale. La preservazione della valvola nella IE acuta dovrebbe essere tentata solo quando si preveda che la riparazione sia duratura e si ritenga che possa essere conseguita la completa eradicazione del tessuto infetto. Tuttavia, l'intervento ripara-

tivo può rendersi necessario nei bambini per i quali le opzioni di sostituzione valvolare sono più limitate.

L'invasione dell'anulus aortico può creare difetti più superficiali (piccoli ascessi o pseudoaneurismi) che possono ancora essere trattati mediante intervento standard di sostituzione

valvolare, ma se la malattia progredisce comportando diffuso ascesso della radice aortica o distruzione perianulare, è generalmente necessario procedere a sostituzione della radice aortica. Nei centri esperti viene preferito l'uso di allograft, in quanto si adattano meglio alle superfici irregolari e offrono un vantaggio emostatico unitamente ad una funzione emodinamica ottimale e un basso rischio tromboembolico, oltre a poter essere utilizzati per la riparazione di concomitanti lesioni del lembo mitralico anteriore^{557,558}. Inoltre, l'uso di allograft e bioprotesi stentless può risultare utile nei pazienti con dimensioni ridotte della radice aortica e si associa a bassi tassi di reinfezione. Tuttavia, l'esperienza è per lo più limitata a casi stitiche monocentriche e non vi sono chiare evidenze a favore di un sostituto valvolare specifico⁵⁵⁹. In pazienti estremamente selezionati e in particolare nei bambini, per il trattamento della IE della radice aortica può essere preso in considerazione l'intervento di Ross (autograft polmonare)¹²⁸.

Nella IE della radice aortica è sconsigliato l'utilizzo di patch allo scopo di riparare le cavità ascessuali ed evitare un'ampia resezione e ricostruzione, in quanto possono indurre recidive, leak periprotetici e formazione di pseudoaneurismi. Dopo l'esclusione dalla circolazione, le cavità ascessuali e degli pseudoaneurismi devono essere drenate in pericardio.

Qualora l'infezione perianulare della radice aortica si estenda al corpo fibroso intervalvolare è necessario un intervento di ricostruzione complesso, che spesso rappresenta l'unica opzione per la sopravvivenza del paziente, con un tasso aggregato di sopravvivenza perioperatoria dell'84%⁵⁶⁰. Per i casi che coinvolgono la fibrosa intervalvolare, il corpo fibroso centrale e la valvola mitrale, con o senza fistolizzazione delle camere destre, possono essere necessarie riparazioni ancora più estese, tecnicamente complesse, che devono essere eseguite da un chirurgo particolarmente esperto di IE non sempre disponibile in tutti i dipartimenti di chirurgia cardiovascolare.

In casi estremamente rari, in pazienti accuratamente selezionati per i quali non esistevano opzioni chirurgiche alternative è stato utilizzato il trapianto cardiaco⁵⁶¹.

10.3.1. Scelta della protesi valvolare

Nel decidere il tipo di protesi valvolare da impiantare in un determinato paziente con IE occorre tenere conto di diverse caratteristiche del paziente. Gli studi pubblicati fino ad oggi che hanno valutato varie protesi valvolari in caso di IE, tuttavia, sono gravati da numerosi bias^{90,559,562-566}.

Tabella 12. Caratteristiche a favore di un sostituto valvolare di tipo non meccanico nel contesto della chirurgia per endocardite infettiva acuta.

Chirurgia precoce dopo recente ictus ischemico
Evidenza di emorragia intracranica
Donne in età fertile
Elevata probabilità di supporto meccanico al circolo con utilizzo prolungato
Età avanzata o fragilità
Scarsa o sconosciuta compliance alla terapia medica
Previsione di un decorso postoperatorio complicato e prolungato
Preferenze del paziente

Oltre alle caratteristiche del paziente applicabili in contesti diversi dalla IE, la scelta del tipo di valvola nella IE è determina-

ta dalla presenza di recente ictus, dal rischio di sanguinamento di nuova insorgenza, dalla complessità del decorso postoperatorio previsto e dalla capacità del paziente di partecipare al processo decisionale, soprattutto nel caso della chirurgia d'emergenza (Tabella 12). In assenza di specifiche controindicazioni all'impiego di un particolare sostituto valvolare, la decisione finale dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente.

10.4. Timing della chirurgia dopo ictus ischemico ed emorragico

Esiste una tendenza generale a proporre la chirurgia precoce nella IE in considerazione di un miglior outcome chirurgico e dei benefici in termini di sopravvivenza osservati con il trattamento chirurgico^{451,567}. Tuttavia, per i pazienti che sono andati incontro a danno neurologico, il timing chirurgico ottimale è tuttora da definire⁵⁶⁸. Non esistono RCT che abbiano specificamente valutato questo aspetto di rilevanza clinica e le attuali evidenze derivano quindi da studi osservazionali^{415,454,473,569,570}.

Durante l'intervento chirurgico o nel primo periodo della fase postoperatoria può verificarsi un'esacerbazione dei sintomi neurologici a causa delle alterate condizioni fisiologiche durante e subito dopo la riparazione cardiaca⁵⁷¹. Nell'ottica di prevenire un deterioramento neurologico e di ridurre il rischio di trasformazione emorragica post-ictus devono essere prese in considerazione alcune variabili perioperatorie (vedi Tabella S10 del materiale supplementare online).

Il rischio di esacerbazione neurologica durante l'intervento deve essere soppesato a fronte del rischio correlato al differimento della chirurgia cardiaca, ma in presenza di disturbi emodinamici il trattamento chirurgico deve essere eseguito senza ritardi (Figura 11 e Tabella 17 delle raccomandazioni)^{451,468,473,567,568,570-578}. Più frequentemente la chirurgia viene presa in considerazione per la prevenzione di embolia ricorrente post-ictus nei pazienti che presentano estese vegetazioni (>10 mm). Nei pazienti colpiti da attacco ischemico transitorio, il rischio correlato all'intervento è generalmente basso e dovrebbe quindi essere eseguito senza ritardi. In caso di ictus ischemico, numerosi dati derivati da studi osservazionali depongono a favore dell'esecuzione immediata (in urgenza) dell'intervento, a meno che il paziente non presenti una significativa compromissione neurologica (stato comatoso o danno neurologico diffuso con conseguente prognosi funzionale avversa)^{573,578}. Per la valutazione del rischio è utile il coinvolgimento di un neurologo esperto e di uno specialista neurochirurgo.

Il rischio di trasformazione emorragica postoperatoria dopo ictus preoperatorio è riportato nel range del 2-7%^{453,579}. Da notare che la trasformazione emorragica dopo chirurgia cardiaca può verificarsi anche in pazienti con embolie cerebrali preoperatorie silenti, con una frequenza simile a quella dei pazienti con evidente deficit neurologico. Purtroppo allo stato attuale non è possibile predire con accuratezza l'occorrenza di tali eventi in fase preoperatoria. In caso di trasformazione emorragica, questa si associa a un'elevata mortalità (40%) e può rendersi necessario un trattamento neurointerventistico o neurochirurgico di salvataggio per conseguire il controllo dell'emorragia o consentire la decompressione cerebrale tramite craniectomia^{577,580}.

In alcuni studi retrospettivi su pazienti con ictus emorragico, la chirurgia precoce (entro 2 settimane) ha comportato dei benefici senza compromettere ulteriormente l'esito neu-

rologico^{574,581,582}. In questi casi, le decisioni dovrebbero essere prese su base individuale dall'Endocarditis Team, con il coinvolgimento di un neurologo, e dovrebbero tenere conto del meccanismo dell'emorragia intracranica e della sua severità, con misurazione del volume dell'emorragia intracranica e del National Institute of Health Stroke Scale Score (NIHSS) (Figura 11)⁴⁹⁵. I pazienti con emorragia intracranica nei quali è raccomandato differire il trattamento chirurgico dovrebbero essere rivalutati mediante CT o MRI a distanza di 1-2 settimane (o anche prima in caso di deterioramento clinico) al fine di accertare la stabilità dei reperti cerebrali ed ridefinire eventualmente il timing chirurgico, che resta comunque controverso e richiede urgentemente ulteriori evidenze.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Indicazioni alla chirurgia cardiaca e timing chirurgico dopo complicanze neurologiche nell'endocardite infettiva attiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Dopo un attacco ischemico transitorio, quando opportuno, è raccomandata la chirurgia cardiaca da eseguire senza ritardi ^{454,468} .	I	B
Dopo un episodio di ictus, la chirurgia è raccomandata senza ritardi in presenza di HF, infezione non controllata, accessi o rischio embolico persistentemente elevato, a condizione che il paziente non sia in stato comatoso e sia stata esclusa la presenza di emorragia cerebrale alla CT/MRI ^{451,468,473,567,568,570-578} .	I	B
Dopo emorragia intracranica dovrebbe essere preso in considerazione di differire possibilmente la chirurgia cardiaca di oltre 1 mese, rivalutando frequentemente le condizioni cliniche del paziente e i test di imaging ⁵⁷¹ .	IIa	C
Nei pazienti con emorragia intracranica e condizioni cliniche instabili dovute a HF, infezione non controllata o rischio embolico persistentemente elevato, dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia d'urgenza o d'emergenza valutando la possibilità di un outcome neurologico significativo ^{199,581-584} .	IIa	C

CT, tomografia computerizzata; HF, scompenso cardiaco; MRI, risonanza magnetica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.5. Complicanze postoperatorie

La gestione postoperatoria dei pazienti affetti da IE può essere problematica in considerazione del coinvolgimento multiorgano preoperatorio e della frequente complessità delle procedure chirurgiche. Il rischio di mortalità intraospedaliera associato al trattamento chirurgico della IE è tuttora elevato (10-20%), in particolar modo nei pazienti di età >75 anni, generalmente a causa della presenza di comorbidità e delle complicanze della IE. La ricerca futura dovrebbe focalizzarsi sui metodi per ridurre la mortalità correlata alla chirurgia.

Le complicanze postoperatorie gravi di più frequente riscontro comprendono: coagulopatia con utilizzo estensivo di emoderivati e fattori della coagulazione, riesplorazione

chirurgica del torace per sanguinamento/tamponamento, emodialisi, ictus, trasformazione emorragica cerebrale di precedenti lesioni cerebrovascolari, sindrome da bassa portata cardiaca, complicanze respiratorie e tracheostomia, degenza ospedaliera prolungata e necessità di impianto di pacemaker permanente^{515,585,586}. In caso di eventi fatali, la causa del decesso è spesso multifattoriale. L'esame post-mortem è utile per determinare la causa del decesso e per acquisire informazioni sul processo della malattia, nonché a fini didattici in contesti accademici e per il controllo della qualità.

10.6. Gestione della terapia antitrombotica dopo chirurgia

La gestione della terapia antitrombotica subito dopo il trattamento chirurgico della IE può richiedere alcune modifiche rispetto ad altri scenari clinici (vedi anche Sezione 12.10)¹²⁸, prevalentemente in conseguenza del rischio di emorragia intracranica notoriamente più elevato dopo embolia cerebrale. Allo scopo di prevenire lo sviluppo di ulteriori complicanze è fondamentale un impiego restrittivo e personalizzato della terapia antiaggregante e antitrombotica^{203,587}, più facilmente perseguibile nei pazienti portatori di bioprotesi valvolari o sottoposti ad intervento riparativo valvolare rispetto a quelli sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare con protesi meccanica.

11. OUTCOME POST-DIMISSIONE: FOLLOW-UP E PROGNOSI A LUNGO TERMINE

Successivamente al trattamento intraospedaliero, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa delle principali complicanze che possono svilupparsi dopo la dimissione, come recidive dell'infezione, HF, necessità di intervento di chirurgia valvolare o di altri interventi, ictus, necessità di terapia sostitutiva renale, complicanze psicologiche e mortalità^{86,588,589}.

11.1. Recrudescenza: recidive e infezioni

Il rischio di recrudescenza (che include le recidive e le reinfezioni) tra i pazienti sopravvissuti ad un episodio di IE è estremamente variabile nei diversi studi ed è compreso tra il 2% e il 9% nelle analisi contemporanee^{86,589-595}. Le reinfezioni, tuttavia, comportano un esito più sfavorevole rispetto alle recidive⁵⁹².

Nella Figura 12 è illustrato un algoritmo per differenziare le recidive dalle reinfezioni⁵⁹⁶.

In linea teorica, il termine "recidiva" si riferisce ad episodi ripetuti di IE causati dal medesimo microrganismo ed è indicativo dell'insuccesso del trattamento dovuto ad una durata insufficiente del trattamento iniziale, da una scelta subottimale degli antibiotici e dalla persistenza del focolaio infettivo⁵⁹². Viceversa, il termine "reinfezione" viene utilizzato per definire un'infezione provocata da un microrganismo differente, generalmente a distanza di oltre 6 mesi dall'episodio iniziale^{4,596}, ed è correlato al profilo clinico e immunologico del paziente, nonché è associato ad esito sfavorevole⁵⁹². Tuttavia, nel differenziare una recidiva dalla reinfezione occorre cautela, in quanto una reinfezione a distanza di un lungo intervallo di tempo dal primo episodio di IE può verificarsi anche in presenza dello stesso ceppo batterico. Stando ai dati contemporanei, l'incidenza di recidive è bassa⁸⁶, probabilmente per effetto di una migliore gestione di questi pazienti. In caso di recidiva l'antibiotico terapia i.v. deve essere proseguita per al-

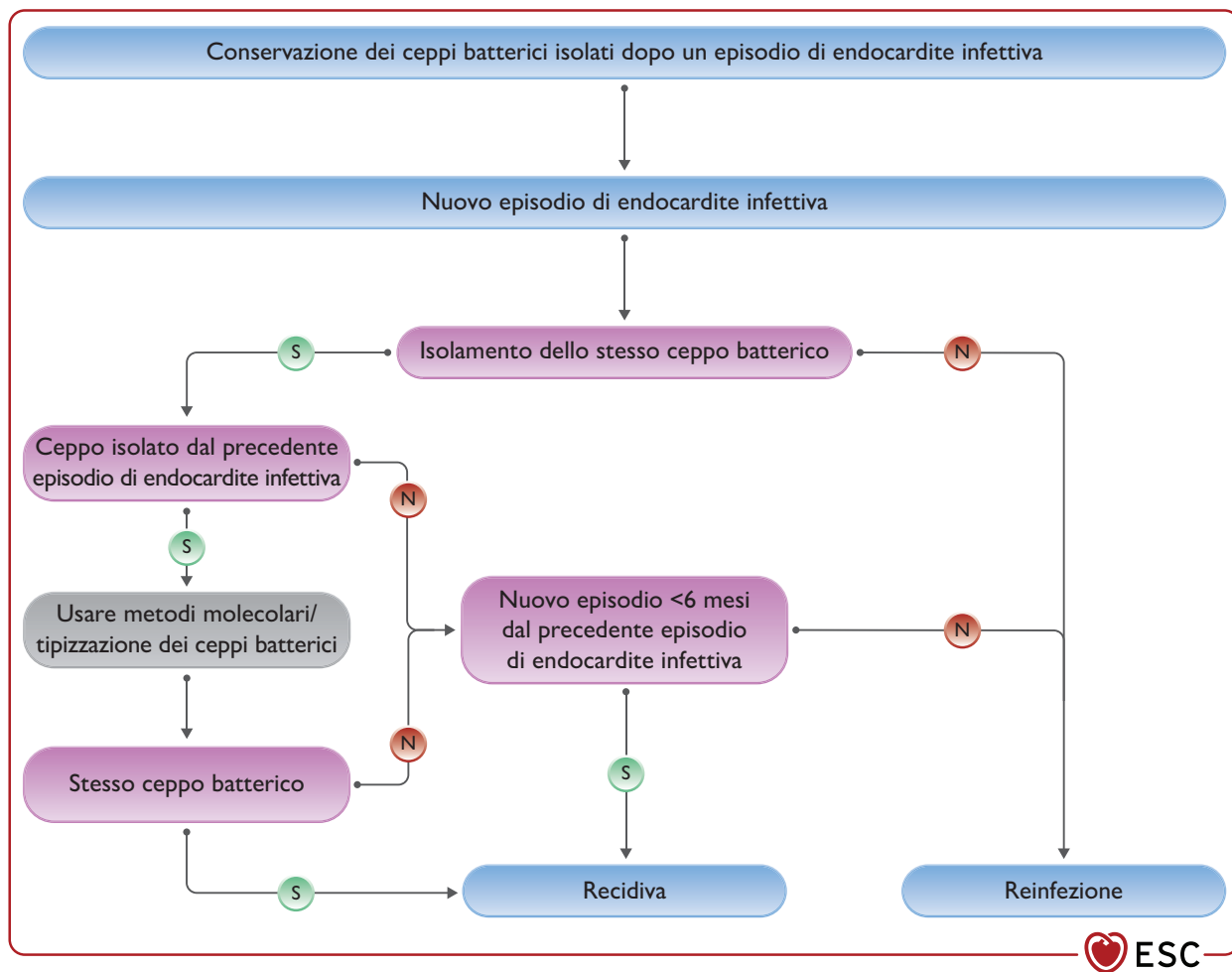


Figura 12. Algoritmo per differenziare le recidive dalle reinfezioni. Riprodotta con permesso da Chu et al.⁵⁹⁶

tre 4-6 settimane, a seconda del microrganismo causale e della relativa sensibilità all'antibiotico, e dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento chirurgico. È anche importante tenere conto che nel corso del tempo può svilupparsi anche la resistenza agli antibiotici. I fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive sono elencati nella Tabella 13^{588,595,597}.

Nella NVE trattata chirurgicamente, non sono state riportate differenze nel rischio di recidiva di IE tra l'intervento di sostituzione e di riparazione valvolare^{84,598}, così come in precedenti studi non sono state evidenziate differenze tra i diversi tipi di valvola impiantati⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹. Tuttavia, nel recente registro danese è stato riportato un rischio di recidiva di IE più elevato nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare con bioprotesi rispetto a quelli che avevano ricevuto una protesi valvolare meccanica⁸⁴.

In pazienti stabili selezionati, l'antibiotico terapia orale parziale rispetto a quella i.v., così come la OPAT rispetto alla terapia antibiotica intraospedaliera, non comportano un aumentato rischio di recidiva di IE^{43,396,399,602}. Da sottolineare che anche in caso di vegetazioni residue dopo trattamento della IE non è stata osservata una maggiore incidenza di recidive⁶⁰², anche se tale riscontro deve essere interpretato con cautela. Per la gestione dei pazienti con recidiva di IE o reinfezione si rimanda alle Sezioni 7 e 8 (in caso di IE complicata).

Tabella 13. Fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive di endocardite infettiva.

Trattamento antibiotico inadeguato (farmaco, dosaggio, durata)
Microrganismi resistenti (<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> , miceti)
Endocardite infettiva da <i>S. aureus</i> e <i>Enterococcus</i> spp.
Infezione polimicrobica nei casi di abuso di stupefacenti per via endovenosa
Estensione perianulare
Endocardite su valvola protesica
Focolai metastatici di infezione persistenti (ascessi)
Resistenza ai regimi antibiotici convenzionali
Coltura valvolare positiva
Persistenza della febbre a 7 giorni post-intervento
Insufficienza renale cronica, specie se in trattamento dialitico
Comportamenti ad alto rischio, mancata aderenza al trattamento farmacologico
Scarsa igiene orale

11.2. Primo anno di follow-up

I pazienti dimessi dopo un primo episodio di IE dovrebbero rimanere sotto stretta sorveglianza per monitorare lo sviluppo di potenziali complicanze a lungo termine. Nell'ottica di migliorare l'assistenza ai pazienti e rafforzare le misure profilattiche dovrebbe essere incentivata la collaborazione tra cardiologi, infettivologi, cardiocirurghi, medici di base e odontoiatri. Nei pazienti in trattamento farmacologico si può assistere ad un peggioramento dell'insufficienza valvolare residua o ad un progressivo deterioramento della funzione valvolare nonostante terapia antibatterica. Al fine di monitorare lo sviluppo di HF secondario, al termine della terapia antimicrobica dovrebbe essere eseguita una prima valutazione clinica ed una TTE, da ripetersi qualora si verifichi una variazione delle condizioni cliniche.

La valutazione clinica dovrebbe essere eseguita una o più volte durante i primi 12 mesi e ogni anno successivamente, a seconda del profilo di rischio individuale. La necessità di chirurgia valvolare tardiva è relativamente bassa, compresa tra il 3% e l'11%^{27,588,592}. I test ematici per la determinazione dei marcatori infiammatori (es. globuli bianchi, proteina C-reattiva, procalcitonina) dovrebbero essere eseguiti al termine del trattamento antimicrobico e ripetuti in seguito se clinicamente indicato⁵⁹². Nel caso di microrganismi virulenti, in considerazione dell'aumentato rischio di recidiva si suggerisce di eseguire le emocolture entro la prima settimana dalla fine del trattamento.

Il periodo immediatamente successivo alla dimissione può essere problematico a causa del lento recupero fisico e mentale^{603,604}. Durante il follow-up si dovrebbero tenere in considerazione le preoccupazioni dei pazienti e dei loro familiari, tenendo conto del fatto che il sostegno alla famiglia può indirettamente essere di aiuto al paziente durante la fase di recupero alleviando il carico psicologico. La riabilitazione cardiaca, comprensiva di allenamento fisico ed educazione del paziente, può rivelarsi utile e si è dimostrata sicura e fattibile nei pazienti stabili a distanza di 2 settimane dal trattamento chirurgico della IE del cuore sinistro⁶⁰⁵. L'allenamento fisico dovrebbe essere avviato il prima possibile e nei pazienti operati in sternotomia potrebbe prevedere un protocollo limitato agli arti inferiori. L'aderenza risulta migliore quando l'allenamento viene istituito nel minor tempo possibile e deve mirare prioritariamente alla ricostruzione della massa muscolare e al miglioramento della condizione di fragilità.

I pazienti e i loro caregiver devono essere informati del rischio di recidiva di IE e devono essere istruiti sulle misure preventive e di automonitoraggio. In particolare, i pazienti devono essere informati del fatto che ricomparsa di febbre, brividi o altri segni di infezione impone una valutazione immediata, comprensiva degli esami delle emocolture prima dell'uso empirico degli antibiotici e che deve essere assolutamente contattato l'Heart Valve Centre in caso di sospetta IE ricorrente. È assolutamente necessario che il paziente mantenga una buona salute del cavo orale, si sottoponga a visite di controllo dentale e riceva consigli sull'igiene della cute e sull'importanza di astenersi dalla pratica del piercing o del tatuaggio. In considerazione del fatto che la mancanza di controlli odontoiatrici periodici contribuisce al progressivo aumento dell'incidenza di IE, ad ogni visita di controllo devono essere ribaditi i principi che attengono alla prevenzione delle IE. Nei pazienti PWID, l'assistenza nel follow-up dovrebbe prevedere una strategia per il trattamento delle

dipendenze, con il coinvolgimento di specialisti delle dipendenze prima della dimissione ospedaliera, e possibilmente una terapia farmacologica per il disturbo da uso di oppioidi^{606,607}.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up post-dimissione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Durante il follow-up si raccomanda l'educazione del paziente sul rischio di recidive e sulle misure preventive, sottolineando l'importanza della salute dentale e basandosi sul profilo di rischio individuale ⁶⁰⁸ .	I	C
Nei pazienti con IE correlata a PWID si raccomanda il trattamento della dipendenza ^{606,607} .	I	C
Nei pazienti clinicamente stabili dovrebbe essere presa in considerazione su base individuale la riabilitazione cardiaca comprensiva di esercizio fisico ^{605,609} .	IIa	C
Può essere preso in considerazione di integrare l'assistenza del follow-up con il supporto psicosociale comprensivo di screening per ansia e depressione, con avvio del relativo trattamento psicologico ^{605,609} .	IIb	C

IE, endocardite infettiva; PWID, abuso di stupefacenti per via endovenosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

11.3. Prognosi a lungo termine

Il tasso di sopravvivenza a lungo termine dopo il completamento del trattamento per IE sono di circa l'85-90% a 1 anno e del 70-80% a 5 anni^{589,592-594,610,611}, anche se deve essere tenuto conto dell'impatto del bias di invio⁶¹². I principali fattori predittivi della mortalità a lungo termine sono l'età avanzata, le comorbidità, il PWID, l'infezione su due valvole, le recidive di IE e l'HF, specie quando non può essere eseguito il trattamento chirurgico^{588,589,592,593,613}. In caso di recidiva o reinfezione, i pazienti sopravvissuti ad un primo episodio di IE hanno una prognosi significativamente peggiore rispetto alla popolazione generale di pari sesso ed età^{589,614}. L'eccesso di mortalità è particolarmente elevato nei primi anni dopo la dimissione ospedaliera a causa dell'insorgenza di complicanze tardive come l'HF, del rischio di recidive e della maggiore vulnerabilità del paziente^{589,611}, come dimostrato dall'incidenza più elevata di recidive e di chirurgia cardiaca tardiva che si osserva in questa fascia temporale^{589,592,611}.

12. GESTIONE DI SITUAZIONI PARTICOLARI

12.1. Endocardite su valvola protesica

La PVE rappresenta la forma più severa di IE e si verifica nell'1-6% dei pazienti con protesi valvolare⁶¹⁵, con un'incidenza dello 0.3-1.2% per paziente-anno^{5,420,616,617}. È responsabile del 20-30% di tutti i casi di IE⁶¹⁸ e colpisce più frequentemente le bioprotesi rispetto alle valvole meccaniche^{619,620}. È stata riscontrata nel 21% dei casi nella survey francese⁶¹⁸, nel 26% dei casi nella Euro Heart Survey⁴¹⁹ e nel 20% nell'ICE-PCS⁶²¹. Studi osservazionali del mondo reale

dimostrano un'incidenza di IE stabile ma un aumento considerevole della PVE dal 1998 al 2013⁸⁰. Di recente nel registro EURO-ENDO è stato evidenziato un ulteriore incremento dei casi di PVE (31%)⁵. A tutt'oggi, la PVE è difficile da diagnosticare, presenta delle complessità in termini di definizione della strategia terapeutica ottimale ed è associata a prognosi sfavorevole.

12.1.1. Definizione e fisiopatologia

In ragione delle differenze significative nel profilo microbiologico, la PVE viene comunemente distinta in precoce e tardiva in base al tempo trascorso dall'intervento di chirurgia valvolare⁶²². Tuttavia, ciò che ha più importanza dal punto di vista prognostico non è tanto il tempo di insorgenza della IE, quanto piuttosto la correlazione della IE con la fase perioperatoria o con specifici patogeni. La PVE con insorgenza nel periodo perioperatorio è dovuta prevalentemente a *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o microrganismi nosocomiali, come patogeni Gram-negativi o miceti. La PVE tardiva simula più spesso il modello della NVE, per lo più rappresentato da infezioni da streptococchi e stafilococchi⁶²³. La IE da *S. aureus* si osserva più frequentemente nei pazienti portatori di protesi meccaniche, mentre gli streptococchi alfa-emolitici, gli enterococchi e i ceppi CoNS si riscontrano più spesso nei pazienti con bioprotesi valvolari⁶²⁴. La PVE da *Mycobacterium chimaera* è una forma meno frequente di infezione nosocomiale che può derivare dalla contaminazione dei sistemi di riscaldamento-raffreddamento utilizzati durante il CPB. Tali infezioni si manifestano diversi mesi dopo l'operazione indice e possono quindi essere difficili da identificare, nonché si associano ad un'elevata mortalità⁶²⁵.

La patogenesi della PVE varia a seconda del tipo di contaminazione e di protesi valvolare (vedi Sezione S6.1 del materiale supplementare online).

12.1.2. Diagnosi

La diagnosi è più difficoltosa per la PVE rispetto alla NVE, perché la presentazione clinica è spesso atipica, specie nel primo periodo postoperatorio quando è frequente che insorgano febbre e stati infiammatori in assenza di alterazioni macroscopiche della protesi all'imaging cardiaco. Nel caso di febbre persistente dovrebbe comunque essere sospettata la presenza di PVE. Come per la NVE, la diagnosi di PVE si basa fondamentalmente sui rilievi ecocardiografici e sull'esito delle emocolture, anche se entrambi hanno una sensibilità solamente del 60% per la diagnosi definitiva di IE²¹².

In caso di sospetta PVE, se da un lato è imperativo eseguire la TEE (Figura 6), dall'altro la resa diagnostica di questa metodica è più limitata rispetto a quando utilizzata per porre diagnosi di NVE. L'identificazione di leak periprotetico di nuova insorgenza costituisce un criterio maggiore che impone l'esecuzione di un test di imaging aggiuntivo per confermare la diagnosi (vedi Sezione 5)^{533,626}. Recentemente, le tecniche nucleari, in particolare la [18F]FDG-PET/CT, hanno dimostrato di migliorare l'accuratezza diagnostica dei criteri di Duke e di aumentare la sensibilità^{34,209}. La combinazione di diverse metodiche di imaging, come la CT cardiaca, l'imaging nucleare e la TEE, migliora l'accuratezza diagnostica consentendo di acquisire rilevanti informazioni prognostiche^{33,627}. In casi selezionati di sospetta PVE con risultati negativi agli esami sopraelencati, può essere presa in considerazione l'ecografia intracardiaca.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'endocardite su valvola protesica

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PVE precoce è raccomandato il trattamento chirurgico (entro 6 mesi dalla chirurgia valvolare) con sostituzione valvolare e rimozione completa del materiale esogeno ^{621,635} .	I	C

PVE, endocardite su valvola protesica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

12.1.3. Prognosi e trattamento

Nella PVE è stata riportata una mortalità intraospedaliera estremamente elevata pari al 20-40%^{628,629}. Rispetto alla NVE, la PVE è associata a una maggiore mortalità e morbilità intraospedaliera e a una ridotta sopravvivenza a lungo termine^{88,630}. I fattori che nella PVE sono stati associati ad una prognosi sfavorevole sono l'età avanzata, il diabete mellito, le infezioni associate alle cure sanitarie e la PVE precoce³¹². Tra i diversi microrganismi causali, l'infezione stafilococcica o micotica sembra essere più aggressiva, mentre l'infezione enterococcica si associa ad una analoga mortalità ma ad un'incidenza più elevata di recidive⁶²⁸. La presenza di instabilità emodinamica, il coinvolgimento multivalvolare e l'interessamento della fibrosa mitro-aortica sono risultati associati ad esito sfavorevole. Da sottolineare che il fattore di rischio più importante per IE ricorrente e mortalità è costituito dalla mancata esecuzione del trattamento chirurgico quando vi sia una chiara indicazione⁵.

Nei casi di PVE l'opzione terapeutica ottimale rimane controversa. Nelle PVE complicate da severa disfunzione valvolare protesica o da HF, in genere la migliore opzione di trattamento è rappresentata dalla chirurgia, che tuttavia nel registro EURO-ENDO è stata eseguita solamente nel 73% dei pazienti con PVE nonostante una chiara indicazione al trattamento chirurgico⁵. In una casistica monocentrica di 523 pazienti con PVE, la chirurgia precoce si è dimostrata un importante fattore predittivo indipendente di sopravvivenza precoce e a 1 anno⁶³¹. Viceversa, in un'ampia coorte internazionale, l'intervento precoce di sostituzione valvolare non è risultato associato a una minore mortalità rispetto alla terapia medica dopo aggiustamento per le caratteristiche cliniche e il bias di sopravvivenza⁴²¹. Tuttavia, in queste casistiche, i benefici della chirurgia sono stati riscontrati in quelle categorie di pazienti che necessitavano in assoluto del trattamento chirurgico, vale a dire che presentavano insufficienza valvolare, vegetazioni e deiscenza o ascessi/fistole paravalvolari⁴²¹. Pertanto, la strategia chirurgica è raccomandata in tutte le categorie di pazienti con PVE classificati ad alto rischio sulla base della valutazione prognostica, che presentano cioè PVE complicata da HF, severa disfunzione valvolare protesica, ascessi o febbre persistenti. Al contrario, nei pazienti con PVE tardiva non complicata e ad eziologia non stafilococcica può essere adottato un approccio conservativo⁶³²⁻⁶³⁴. Tuttavia, i pazienti che inizialmente ricevono un trattamento medico devono essere sottoposti a stretto follow-up per il rischio di eventi tardivi e per il rischio più elevato di recidiva e di disfunzione valvolare.

Per quanto riguarda le indicazioni alla chirurgia nella PVE valgono gli stessi principi generali descritti per la NVE. Tuttavia, il contesto di reintervento e la maggiore incidenza di distruzione del tessuto periprotetico aumentano la complessità dell'intervento e si raccomanda il "debridement" meticoloso

e radicale del materiale infetto, compresa la valvola protesica originaria, le suture e pledget. Il tipo di sostituto valvolare da utilizzare in caso di PVE segue le stesse raccomandazioni previste per la NVE (vedi anche Sezione 10.3.1).

La PVE precoce dopo un intervento di sostituzione valvolare costituisce un'entità distinta, associata ad elevata mortalità, dove è improbabile che il trattamento conservativo con antibiotici si riveli efficace nel conseguire la guarigione, con conseguente necessità di reintervento^{621,635}. I microrganismi causali più comuni sono gli stafilococchi, i *Cutibacteria* o ceppi similari^{622,636}.

12.2. Endocardite nel paziente anziano

Negli ultimi decenni, le caratteristiche dei pazienti con IE sono cambiate drasticamente e si è assistito ad una crescente prevalenza di IE, con caratteristiche specifiche, nei pazienti anziani^{25,145,637,638}, nei quali gli agenti eziologici più frequenti sono gli enterococchi e lo *S. aureus*. Inoltre, questa popolazione contraddistinta da una maggiore presenza di dispositivi protesici intracardiaci (CIED e protesi/riparazione valvolare, compresi i dispositivi TAVI) e da una maggiore incidenza di episodi di IE associata alle cure sanitarie^{25,637}, ma anche da un rischio più basso di eventi embolici^{462,639-641}.

Numerosi studi hanno dimostrato che la chirurgia cardiaca influisce positivamente sull'esito clinico dei pazienti affetti da IE. Tuttavia, l'età avanzata, le comorbidità e precedenti procedure cardiache e non cardiache, oltre ad influire sull'outcome di questa fragile popolazione^{400,433}, fanno sì che i medici, i chirurghi e i pazienti stessi siano esitanti a procedere con l'intervento⁶⁴². Di conseguenza, gli episodi di IE nei soggetti anziani rispetto a quelli di più giovane età si contraddistinguono tipicamente da un minor ricorso al trattamento chirurgico curativo e da una maggiore mortalità⁶⁴⁰. In una recente analisi svedese basata sul "propensity score" nella quale sono stati inclusi i pazienti affetti da IE dal 2006 al 2017, è stato evidenziato un sottoutilizzo della chirurgia nei pazienti anziani e la mortalità a 1 anno si è dimostrata significativamente più elevata nei pazienti anziani che non sono stati sottoposti a trattamento chirurgico⁶⁴¹. In una sottoanalisi del registro ESC EORP EURO-ENDO, nei pazienti di età >80 anni rispetto a quelli di età <80 anni l'indicazione alla chirurgia è stata riconosciuta meno spesso (51% vs 57%) e l'intervento chirurgico è stato eseguito molto meno frequentemente quando indicato (35% vs. 68%). Tuttavia, dopo "propensity matching" la mortalità nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico era sorprendentemente simile nei pazienti di età <80 e >80 anni (19.7% vs 20.0%). Anche l'età non si è dimostrata un fattore predittivo indipendente di mortalità in questo studio prospettico di grandi dimensioni^{640,643}. Questi risultati stanno ad indicare che l'esecuzione della chirurgia in pazienti anziani ben selezionati è sottoutilizzata malgrado possa determinare un miglioramento della loro sopravvivenza.

Nei pazienti anziani affetti da IE, lo stato funzionale e nutrizionale sono importanti fattori predittivi di esito⁴⁰⁰. Nel considerare l'opportunità della chirurgia cardiaca nei pazienti anziani andrebbe accuratamente indagato lo stato funzionale e nutrizionale e i rischi associati, mediante una valutazione completa da parte del medico geriatra, cercando anche di dimettere il paziente il prima possibile per facilitare il recupero funzionale.

12.3. Endocardite su protesi valvolare transcateretere

12.3.1. Endocardite dopo impianto transcateretere di valvola aortica

La IE post-TAVI ha un'incidenza dello 0.3-1.9 per 100 pazienti-anno^{4,623,644-648}, analoga a quella riportata dopo sostituzione chirurgica della valvola aortica sia negli studi osservazionali che negli RCT^{94,623,646,647}. In un recente studio, tuttavia, l'incidenza di PVE è risultata più bassa dopo TAVI rispetto all'impianto valvolare chirurgico⁶⁴⁹. Il rischio di IE è più elevato nel primo anno post-intervento, in particolare nei primi 3 mesi^{644,645,648,650-652}. Negli ultimi anni si è osservata una lievissima diminuzione dell'incidenza di IE post-TAVI, in particolare nel periodo immediatamente successivo alla procedura, verosimilmente dovuto ad una serie di migliorie tecniche, a procedure più semplificate e ad una riduzione delle complicanze periprocedurali^{650,652}. L'incidenza di IE sembra essere simile indipendentemente dal tipo di valvola transcateretere utilizzata⁶⁵³ e come fattori predisponenti sono stati identificati la giovane età, il sesso maschile, la disfunzione renale e la presenza di significativa insufficienza aortica residua^{94,644-646,648,651,652}.

12.3.1.1. Diagnosi

In questa popolazione, la diagnosi di IE post-TAVI può essere problematica, sia per la struttura dello stent delle valvole transcateretere che presenta una maggiore componente metallica delimitante i lembi valvolari rispetto alle protesi chirurgiche, sia per le caratteristiche dei pazienti sottoposti all'intervento (spesso di età avanzata e con plurime comorbidità). La presentazione clinica è spesso atipica, con assenza di febbre nel 13-20% dei pazienti^{623,645,650}. I due microrganismi più frequentemente coinvolti nella IE post-TAVI sono gli enterococchi e lo *S. aureus*, seguiti dagli streptococchi e dai ceppi CoNS^{644-646,650}.

Nei pazienti con sospetta IE post-TAVI si dovrebbe tenere conto di alcuni aspetti importanti relativi all'esecuzione della TEE: a) nel 38-60% dei casi non viene rilevata la presenza di vegetazioni^{623,645,650,651}; b) nel 12% dei casi le vegetazioni sono localizzate nello stent della valvola transcateretere (e non sui lembi valvolari) e questa percentuale arriva fino al 19% quando vengono utilizzati alcuni sistemi valvolari con stent autoespandibili dalla struttura più lunga che coinvolge l'aorta ascendente⁶⁵³; c) in circa un terzo dei casi le vegetazioni sono localizzate esternamente alla valvola transcateretere, prevalentemente a livello della valvola mitrale^{645,650,651}. L'imaging nucleare o la CT si sono rivelati utili nella diagnosi di IE post-TAVI^{654,655} e nel 33% dei pazienti l'aggiunta di [18F]FDG-PET/CT e/o CTA al work-up diagnostico della IE ha portato ad una modifica della diagnosi clinica finale⁶⁵⁵. Per identificare eventuali vegetazioni nei pazienti con sospetta IE post-TAVI e con TEE negativa può rivelarsi utile anche l'ecografia intracardiaca¹⁶⁵.

12.3.1.2. Prognosi e trattamento

La prognosi e il trattamento della PVE post-TAVI sono complicati dal fatto che i pazienti sono di età più avanzata e presentano un carico di comorbidità più elevato rispetto ai pazienti trattati chirurgicamente. Circa due terzi dei pazienti con IE post-TAVI sviluppano almeno una complicanza, più frequentemente danno renale acuto e HF^{645,646,656}. La mortalità intraspedaliera e a 30 giorni è estremamente elevata, compresa tra il 16% e il 36%^{623,644-647,657} ed aumenta fino al 41-59% ad 1 anno di follow-up^{644,645,652,657}. Un profilo di rischio più ele-

vato, lo *S. aureus* e l'insorgenza di complicanze correlate alla IE sono stati identificati come fattori di rischio per aumentata mortalità^{645,652,657}.

La terapia antimicrobica per la IE post-TAVI è analoga a quella prevista per la PVE (vedi Sezione 7). Come per la PVE chirurgica, la chirurgia cardiaca è considerata l'opzione migliore in presenza di complicanze correlate alla IE, in particolare nei casi di insufficienza protesica severa o HF, anche se di fatto viene eseguita solamente in circa il 20% (3.8-31.3%) dei casi^{645,652,656}, una percentuale molto più bassa rispetto alla NVE e alla PVE chirurgica. Le caratteristiche della popolazione TAVI, con età spesso avanzata e rischio chirurgico elevato o proibitivo, unitamente alle potenziali difficoltà associate alla rimozione di alcuni sistemi valvolari transcateretere (in particolare quelli con ampia struttura dello stent spesso aderente all'aorta ascendente dopo alcuni mesi dalla procedura) possono verosimilmente influire sul minore ricorso al trattamento chirurgico.

Ad oggi, tutti gli studi tranne uno non sono riusciti a dimostrare un potenziale beneficio della chirurgia nei pazienti con IE post-TAVI^{442,645,652,656,658}, anche se non possono essere tratte conclusioni definitive data la limitata numerosità campionaria degli studi ed i molteplici fattori confondenti nel confronto con i pazienti non sottoposti a trattamento chirurgico. L'unico studio che ha riportato un effetto positivo dell'intervento chirurgico era incentrato su pazienti che presentavano un'estensione locale dell'infezione (ascessi o fistole)⁴⁴².

La decisione di procedere alla chirurgia nei pazienti con IE post-TAVI dovrebbe essere presa su base individuale, soppesando il rischio operatorio in rapporto alla prognosi attesa con il solo trattamento medico. Nei casi con estensione locale dell'infezione, la chirurgia può essere raccomandata in assenza di un rischio chirurgico proibitivo. Dopo guarigione della IE, in pazienti selezionati che manifestano disfunzione valvolare protesica è possibile ripetere il trattamento transcateretere (procedura "valve-in-valve")⁶⁵⁹, da eseguire non prima di 1-3 mesi dalla guarigione dell'infezione e quando la TEE al follow-up risulti negativa.

12.3.2. Endocardite dopo impianto transcateretere di valvola polmonare

La IE dopo impianto transcateretere di valvola polmonare (TPVI) ha un'incidenza dell'1.6-4.0 per 100 pazienti-anno^{93,660-667}, più elevata rispetto a quella riportata dopo impianto chirurgico (dati derivati unicamente da studi osservazionali non essendo studi randomizzati)^{662,663,667,668}. Alcuni studi indicano un rischio più elevato associato all'utilizzo di condotti valvolati di vena giugulare bovina^{662,667,669}, ma in un recente studio multicentrico di grandi dimensioni condotto con diversi sistemi valvolari transcateretere non sono state osservate differenze tra i vari tipi di valvola⁶⁶⁵. I fattori significativamente associati a un aumentato rischio di IE post-TPVI sono risultati l'età più giovane, una pregressa storia di IE e un gradiente transvalvolare residuo più elevato^{93,663,665}.

12.3.2.1. Diagnosi

La diagnosi di IE nei pazienti sottoposti a TPVI può rivelarsi problematica, e l'ecografia intracardiaca e la [18F]FDG-PET/CT si sono dimostrate utili in caso di sospetto clinico e TTE/TEE negativa^{34,93,210,660,665,670}. I microrganismi più frequentemente coinvolti nella IE post-TPVI sono rappresentati da *S. aureus* e dagli streptococchi orali^{660,664-666}.

12.3.2.2. Prognosi e trattamento

L'insorgenza di nuova stenosi valvolare protesica moderato-severa si verifica molto più frequentemente (da un terzo a metà dei pazienti) nella PVE post-TPVI rispetto alla PVE della valvola aortica e il tasso di sostituzione valvolare chirurgica varia dal 26% al 56%^{93,660,661,664,665}. Sono stati riportati anche casi di reimpianto transcateretere (procedura "valve-in-valve") per il trattamento di severa disfunzione valvolare protesica in pazienti guariti dall'infezione o come trattamento urgente (dilatazione con palloncino) di stenosi valvolare severa^{660,665}. La procedura "valve-in-valve" dovrebbe essere differita di almeno 1-3 mesi dopo terapia antibiotica dell'episodio di IE. Il tasso di mortalità correlato alla IE, compreso tra 0-11%^{93,660,661,664,665}, è molto più basso rispetto ai pazienti sottoposti a TAVI, probabilmente per le caratteristiche della popolazione TPVI contraddistinta da una più giovane età e da un carico inferiore di comorbidità.

12.4. Endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili

L'infezione correlata ai dispositivi è una delle complicanze più gravi della terapia con CIED ed è associata ad una significativa mortalità e morbilità⁶⁷¹.

12.4.1. Definizione delle infezioni dei dispositivi cardiaci

In un recente documento di consenso dell'EHRA sono stati pubblicati i criteri per la diagnosi e il trattamento delle infezioni dei CIED¹³⁰. Le infezioni con diffusione locale possono essere sia infezioni superficiali a livello dell'incisione (infezione acuta senza coinvolgimento della tasca o dell'hardware) sia infezioni isolate e localizzate a livello della tasca (circoscritte all'hardware nella tasca), e possono essere acute o croniche. Le infezioni sistemiche dei CIED possono verificarsi in associazione o meno ad infezione della tasca e in presenza o meno di vegetazioni visualizzabili sulle valvole tricuspidi o polmonare o sugli elettrocatereteri. Per IE correlata ai CIED si intende l'evidenza di infezione del CIED in presenza di segni clinici di infezione a livello della tasca e/o con reperti ai test di imaging (vegetazioni lungo gli elettrocatereteri, FDG-PET positiva per infezione del generatore o degli elettrocatereteri, ecc.) che soddisfano i criteri per IE valvolare (vedi Sezione 5).

12.4.2. Fisiopatologia e microbiologia

Le infezioni dei CIED si verificano attraverso due meccanismi principali. Il più comune consiste nell'ingresso della flora batterica attraverso la cute del paziente al momento dell'incisione della tasca, nonostante adeguata preparazione chirurgica⁶⁷²; il secondo, meno frequente, consiste nella disseminazione ematogena da sedi remote di focolai infettivi⁶⁷³⁻⁶⁷⁶.

I ceppi CoNS rappresentano la principale causa delle infezioni croniche della tasca, mentre gli agenti patogeni più frequentemente identificati nell'infezione dei CIED sono rappresentati da *S. aureus* e ceppi CoNS^{677,678}. Altri microrganismi causali sono costituiti da *Enterococcus* spp., streptococchi beta-emolitici, streptococchi orali, *Cutibacterium acnes* e *Corynebacterium* spp.^{674,678,679}. Più raramente, l'infezione sistemica è causata da batteri Gram-negativi (prevalentemente *P. aeruginosa* o *Serratia marcescens*)⁶⁸⁰ o agenti polimicrobici, mentre le infezioni sistemiche micotiche (*Candida* spp. e *Aspergillus* spp.)⁶⁸¹ sono estremamente rare.

12.4.3. Fattori di rischio

I fattori di rischio possono essere correlati al paziente, alla procedura o al dispositivo¹¹⁸. Nello studio PADIT (Previous procedures on same pocket; Age; Depressed renal function; Immunocompromised; Type of procedure), nel quale 19603 pazienti sottoposti ad impianto di CIED sono stati randomizzati a trattamento standard (infusione di cefazolina pre-procedurale) vs diversi regimi di trattamento incrementale⁶⁸², non è stata riportata una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza dell'endpoint primario costituito da ospedalizzazione per infezione del dispositivo ad 1 anno. Sulla base dei dati di questo studio è stato sviluppato uno score per la stima del rischio di infezione (vedi Tabella S11 del materiale supplementare online)⁶⁸³, successivamente validato esternamente⁶⁸⁴. Il calcolatore è disponibile su web (<https://padit-calculator.ca>)⁶⁸³.

12.4.4. Profilassi

La profilassi antibiotica per la prevenzione della IE correlata ai CIED prima di un intervento (odontoiatrico, del tratto respiratorio, gastrointestinale o genitourinario) non è giustificata in quanto il rischio è molto basso.

La prevenzione dell'infezione da CIED al momento dell'impianto si basa su un'accurata pianificazione, sulla profilassi antibiotica preoperatoria, sulla correzione dei fattori di rischio modificabili, su un ambiente operatorio asettico e sulla tecnica chirurgica, nonché su ulteriori misure in caso di rischio elevato (es. buste antibatteriche) e un'adeguata assistenza postoperatoria.

La correzione dei fattori di rischio modificabili prevede alcune misure generali, come differire l'intervento in caso di febbre o segni di infezione ed evitare la stimolazione temporanea. La somministrazione di routine di antibiotici sistemici a scopo profilattico entro 1 h dall'incisione rappresenta lo standard di cura¹¹⁸. Negli RCT sono state utilizzate la flucloxacillina (1-2 g i.v.)¹¹⁷ e le cefalosporine di prima generazione, come la cefazolina (1-2 g i.v.)¹¹⁶. Nei pazienti allergici alle cefalosporine può essere utilizzata la vancomicina (1-2 g in 60-90 min) o altri farmaci alternativi come la teicoplanina e la clindamicina¹¹⁷. La copertura per MRSA dovrebbe avvenire in rapporto alla prevalenza riportata nel centro impiantatore.

La formazione di ematomi rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di infezione e dovrebbero essere adottate tutte le misure necessarie per prevenire questa complicanza^{685,686}. Un altro fattore di rischio maggiore è la revisione con riapertura della tasca (es. per il riposizionamento dell'elettrocattetero). Gli aspetti tecnici sono stati recentemente trattati in maniera dettagliata nel documento di consenso dell'EHRA sull'impianto di CIED⁶⁸⁷.

In linea generale non è raccomandato l'uso di antibiotici per lavare la tasca durante l'impianto del dispositivo, né la somministrazione di antibiotico terapia nella fase postoperatoria, come dimostrato dallo studio PADIT⁶⁸². Allo scopo di ridurre il rischio di infezione, in pazienti selezionati può tuttavia essere utile l'utilizzo di un involucro antimicrobico con rilascio locale di minociclina e rifampicina per almeno 7 giorni, completamente riassorbibile nell'arco di circa 9 settimane. Nello studio WRAP-IT (Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial), l'uso dell'involucro antimicrobico riassorbibile ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni dei CIED nei pazienti a più elevato rischio (es. sottoposti a revisione della tasca, sostituzione del

generatore, aggiornamento del sistema o impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile [ICD] o di dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca [CRT])⁶⁸⁸. Tuttavia, il numero necessario di pazienti da trattare è risultato elevato, pari a 200, ma in un recente studio osservazionale è risultato pari a ~50 nei pazienti sottoposti a reintervento per CRT (sostituzione/aggiornamento/revisione del dispositivo)⁶⁸⁹.

12.4.5. Diagnosi

La presentazione clinica della IE associata a CIED è simile a quella della IE valvolare, con pazienti che spesso manifestano febbre, brividi ed eventi embolici. Talvolta possono essere presenti anche segni di infezione della tasca (gonfiore, tumefazione, eritema, secrezione purulenta, ecc.).

La probabilità che in un portatore di CIED un'emocoltura positiva sia indicativa di infezione sottostante del dispositivo dipende dal tipo di microrganismo e dalla durata della batteriemia. Il sospetto di IE associata a CIED dovrebbe essere particolarmente elevato in caso di batteriemia da *S. aureus*⁶⁷⁵, mentre è maggiormente improbabile in caso di batteri Gram-negativi e, in questi casi, generalmente la tasca mostra segni di infezione^{680,690,691}.

La TTE e la TEE sono entrambe raccomandate in caso di sospetta IE correlata a CIED⁶⁹²⁻⁶⁹⁴. L'ecografia intracardiaca può essere utilizzata anche per visualizzare le vegetazioni⁶⁹⁵ e può essere utile nei pazienti nei quali non sia possibile eseguire la TEE. Tuttavia, l'assenza di vegetazioni non deve indurre ad escludere la presenza di IE, poiché queste possono essere adese su segmenti extracardiaci dell'elettrocattetero che non sono visualizzabili. Pertanto, qualora il sospetto clinico di IE correlata a CIED permanga elevato nonostante i reperti ecocardiografici negativi, si raccomanda di ripetere la TTE e/o TEE a distanza di 5-7 giorni. Da notare che in pazienti asintomatici portatori di CIED si possono osservare masse fibrotiche lungo gli elettrocatteteri che tuttavia non sono risultate predittive di IE correlata a CIED ad un follow-up a lungo termine⁶⁹⁶.

La [18]FDG-PET/CT è dotata di una buona sensibilità e specificità nel diagnosticare la IE correlata a CIED¹²⁹ ed è particolarmente utile quando non si rilevano segni di infezione della tasca²³⁸; tuttavia, qualora il CIED sia stato impiantato di recente (<6 settimane), i risultati devono essere interpretati con cautela¹³⁰.

Anche la WBC SPECT/CT è stata utilizzata per la diagnosi di infezione dei CIED, ma la sua disponibilità è limitata^{216,697}. In tutti i pazienti dovrebbe essere eseguita una radiografia o CT del torace per valutare la presenza di eventuali complicanze polmonari.

12.4.6. Terapia antimicrobica

Il trattamento dell'infezione dei CIED prevede la rimozione precoce^{698,699} e completa di tutte le componenti del sistema, unitamente ad una terapia antibiotica empirica iniziale contro MRSA e batteri Gram-negativi fino a quando non sia stato identificato l'agente patogeno^{130,700,701}. Per il trattamento antibiotico si rimanda alle raccomandazioni indicate nella Sezione 7. In casi eccezionali, quando non sia possibile procedere alla rimozione completa del dispositivo, può essere somministrata la terapia antibiotica i.v. per 4-6 settimane, seguita da uno stretto follow-up dopo la sua interruzione o, in alternativa, da una terapia orale soppressiva individualizzata a lungo termine.

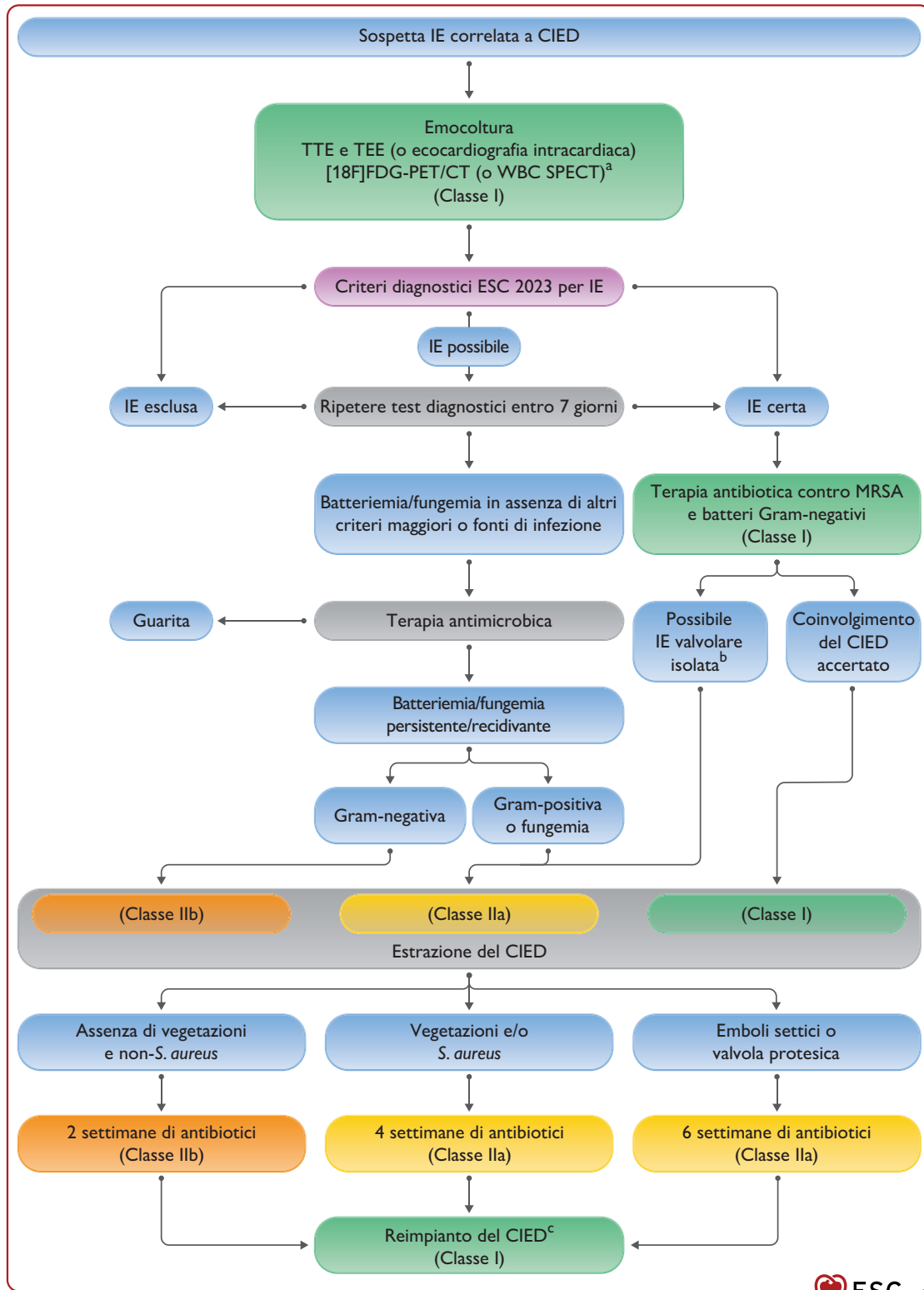


Figura 13. Trattamento dell'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.

[18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CT, tomografia computerizzata; ESC, Società Europea di Cardiologia; IE, endocardite infettiva; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; PET, tomografia ad emissione di positroni; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; WBC SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con leucociti marcati.

^aQuando non sussistano segni di infezione della tasca e la TEE è negativa.

^bConsiderando il patogeno identificato, il rischio procedurale e la necessità della chirurgia valvolare.

^cIn un sito distante procrastinando l'intervento il più a lungo possibile (finché i segni e i sintomi dell'infezione non si siano risolti e l'emocoltura non sia negativa da oltre 72 h in assenza di vegetazioni e/o masse tubulari mobili, oppure finché l'emocoltura non risulti negativa da oltre 2 settimane).

12.4.7. Estrazione del dispositivo

La procedura di estrazione del CIED e degli elettrocateri, quando necessaria, dovrebbe essere eseguita in centri dotati della relativa competenza. La rimozione tempestiva e completa del CIED è raccomandata in tutti i casi di infezione accertata degli elettrocateri, in quanto il trattamento conservativo è associato a un aumento della mortalità^{678,699}. Nei pazienti con protesi valvolari del cuore sinistro e infezione del CIED, la rimozione completa del CIED unitamente ad una terapia antibiotica prolungata (4-6 settimane) può verosimilmente prevenire l'infezione sulla valvola protesica^{130,702}. L'estrazione completa del CIED dovrebbe essere presa in considerazione anche in caso di IE valvolare remota senza coinvolgimento accertato degli elettrocateri, tenendo conto degli agenti patogeni identificati (i microrganismi del genere *Staphylococcus* spp. sono tendenzialmente quelli più frequentemente associati ad infezioni dei CIED)^{673,675,676}, del rischio procedurale e dell'indicazione alla chirurgia valvolare. L'estrazione completa del dispositivo dovrebbe essere presa in considerazione anche in assenza di vegetazioni nel contesto di batteriemia o fungemia Gram-positiva persistente o recidivante dopo un ciclo di adeguata terapia antibiotica in assenza di altre cause apparenti (Figura 13)⁶⁸¹. In tutti i casi di estrazione dell'elettrocateri, nell'ambito del processo decisionale condiviso occorre valutare attentamente il rischio procedurale tenendo conto del tempo di permanenza dell'elettrocateri, della dipendenza da pacemaker, della fragilità del paziente e di altre comorbidità⁷⁰³.

L'estrazione degli elettrocateri deve essere eseguita senza ritardi (entro i primi giorni di ricovero), in quanto si è dimostrata essere associata a un miglioramento dell'outcome^{698,699,704}. L'estrazione percutanea, rispetto a quella chirurgica, è attualmente la modalità preferita, ma richiede strumenti dedicati e deve essere eseguita in centri esperti in questa tecnica, dotati di backup chirurgico in sede in considerazione del rischio di tamponamento e lacerazione dei vasi potenzialmente fatali.

Le vegetazioni di grandi dimensioni possono essere aspirate per via percutanea prima dell'estrazione degli elettrocateri per ridurre il rischio associato all'embolizzazione⁷⁰⁵. La rimozione chirurgica degli elettrocateri dovrebbe essere presa in considerazione in caso di vegetazioni estremamente voluminose (>20 mm)⁶⁷⁹ e quando l'aspirazione non sia disponibile o non abbia avuto successo. La rimozione chirurgica è anche da preferire quando è necessario procedere a concomitante chirurgia valvolare. Una volta espantato l'hardware deve essere eseguita la coltura della punta degli elettrocateri⁷⁰⁶. È stato dimostrato che la sonicazione aumenta la resa diagnostica^{707,708}.

12.4.8. Reimpianto del dispositivo

L'indicazione al reimpianto deve essere sempre valutata attentamente e nessuna parte del sistema CIED rimosso deve essere reimpiantata. La qualità delle evidenze relative al timing di reimpianto è scarsa⁷⁰⁹. Il reimpianto deve essere eseguito in un sito distante dal precedente generatore procrastinando l'intervento finché i segni e i sintomi di infezione locale e sistemica non si siano risolti e l'emocoltura non sia negativa da almeno 72 h in assenza di vegetazioni e/o masse tubulari mobili (residui fibrotici dopo l'estrazione degli elettrocateri, che sono risultati associati a morte e reinfezione)⁷¹⁰ oppure finché l'emocoltura non risulti negativa da

almeno 2 settimane qualora fosse stata rilevata la presenza di vegetazioni^{701,711}.

Nei pazienti ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa, il defibrillatore indossabile rappresenta un'opzione come bridge al reimpianto. Nei pazienti pacemaker-dipendenti può essere preso in considerazione l'uso temporaneo per un massimo di 4-6 settimane di elettrocateri a fissazione attiva introdotti attraverso la vena giugulare interna e collegati ad un dispositivo esterno, preservando così il lato controlaterale per il reimpianto definitivo⁷¹². In alternativa al reimpianto differito, nei pazienti pacemaker-dipendenti può essere impiantato un pacemaker epicardico prima dell'estrazione degli elettrocateri, anche se questa strategia è risultata associata a un rischio più elevato di reintervento⁷¹³. In pazienti selezionati nei quali si ravvisi un elevato rischio di reinfezione può essere preso in considerazione l'impianto di dispositivi alternativi, come i pacemaker leadless⁷¹⁴ o l'ICD sottocutaneo⁷¹⁵.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di impianto di CIED è raccomandata la profilassi antibiotica per <i>S. aureus</i> ¹¹⁸ .	I	A
In caso di sospetta IE correlata ai CIED, per identificare la presenza di vegetazioni sono raccomandate sia la TTE che la TEE ⁶⁹²⁻⁶⁹⁴ .	I	B
Nei pazienti nei quali sia stata accertata la presenza di IE correlata al CIED è raccomandata la rimozione immediata e completa del sistema sotto terapia antibiotica empirica iniziale ^{698,699} .	I	B
In caso di infezione correlata al CIED si raccomanda di raccogliere almeno tre set di emocolture prima di iniziare la terapia antibiotica empirica ⁷¹⁰ con copertura per stafilococchi meticillino-resistenti e batteri Gram-negativi.	I	C
In caso di indicazione a reimpianto del CIED dopo estrazione per IE correlata al dispositivo si raccomanda di eseguire il reimpianto in un sito distante dal precedente generatore procrastinando il più a lungo possibile l'intervento finché i segni e i sintomi dell'infezione non si siano risolti e l'emocoltura non sia negativa da almeno 72 h in assenza di vegetazioni, oppure finché l'emocoltura non risulti negativa da almeno 2 settimane qualora fosse stata rilevata la presenza di vegetazioni ^{701,711} .	I	C
In caso di IE valvolare dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione completa del CIED, anche in assenza di coinvolgimento accertato degli elettrocateri, tenendo conto del patogeno identificato e della necessità della chirurgia valvolare.	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nel sospetto di IE correlata al CIED con infezione occulta da batteri Gram-negativi o miceti dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione completa del sistema in caso di batteriemia/fungemia persistente dopo un ciclo di terapia antimicrobica ⁶⁷³⁻⁶⁷⁶ .	IIa	C
In presenza di embolia settica o di protesi valvolare dovrebbe essere preso in considerazione di prolungare per alcune (4-6) settimane il trattamento antibiotico dell'endocardite correlata al CIED dopo la rimozione del dispositivo ⁷⁰² .	IIa	C
In pazienti selezionati ad alto rischio sottoposti a reimpianto di CIED può essere preso in considerazione l'utilizzo di un involucro antibatterico riassorbibile per ridurre il rischio di infezione ^{688,689} .	IIb	B
Nel sospetto di IE correlata al CIED con infezione occulta da batteri Gram-negativi può essere presa in considerazione la rimozione completa del sistema in caso di batteriemia persistente o recidivante dopo un ciclo di terapia antimicrobica ^{680,690,691} .	IIb	C
In caso di endocardite non da <i>S. aureus</i> correlata al CIED senza coinvolgimento valvolare o in assenza di vegetazioni sugli elettrocatteteri, quando le emocolture di controllo risultino negative e non si riscontrino embolia settica, dopo la rimozione del dispositivo può essere preso in considerazione il trattamento antibiotico per 2 settimane.	IIb	C
La rimozione del CIED dopo una singola emocoltura positiva, in assenza di altre evidenze cliniche di infezione, non è raccomandata ⁶⁷⁵ .	III	C

CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; IE, endocardite infettiva; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

12.5. Endocardite infettiva nei pazienti ricoverati in terapia intensiva

La IE si associa spesso a gravi complicanze cardiache e/o sistemiche potenzialmente fatali e, come dimostrato da un ampio studio retrospettivo⁷¹⁶, negli ultimi anni il numero dei pazienti che hanno necessitato di ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) è aumentato costantemente. Le motivazioni che sottendono il ricovero in ICU con necessità di monitoraggio avanzato, trattamento vasoattivo e supporto d'organo sono rappresentate più frequentemente dall'insorgenza di shock settico, HF acuto e shock cardiogeno con conseguente sviluppo di insufficienza multiorgano. Inoltre, negli ultimi anni si è registrato un aumento della IE a seguito di infezioni associate alle cure sanitarie, generalmente ad eziologia stafilococcica, prevalentemente in pazienti anziani con multiple comorbidità e a più elevato rischio di incorrere in una forma critica della malattia^{29,717-719}. Per qualsiasi paziente con IE che necessiti di

ricovero in ICU deve essere prevista con urgenza una discussione collegiale nell'ambito dell'Endocarditis Team.

Nella più ampia casistica retrospettiva multicentrica su pazienti critici con IE e insufficienza d'organo che sono stati ricoverati in ICU in Francia, nell'arco di 18 anni è stata registrata una mortalità intraospedaliera complessiva del 32%⁷¹⁶. All'analisi multivariata, l'età, il SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), l'insufficienza d'organo, l'ictus e lo *Staphylococcus* spp. sono risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità, mentre la chirurgia cardiaca, i CIED, il sesso maschile e lo *Streptococcus* spp. quale microrganismo causale di IE sono risultati associati ad un miglioramento della sopravvivenza⁷¹⁶. In un altro studio nel quale è stata riportata una mortalità ancora più elevata (42%), sono stati identificati quattro fattori prognostici indipendenti: elevati punteggi al SAPS II (>35) e al Sequential Organ Failure Assessment score (>8), l'infezione da MRSA e la NVE⁷¹⁸.

La IE del cuore destro, più frequentemente associata a PWD, rappresenta meno del 10% dei casi di IE ma comporta un'elevata mortalità nei pazienti che necessitano di ricovero in ICU⁷¹⁷.

12.5.1. Microrganismi causali

Nella maggior parte delle casistiche retrospettive condotte in pazienti ricoverati in ICU, il principale agente causale degli episodi di IE era rappresentato dallo *Staphylococcus* spp., ma di fatto l'agente eziologico più temuto associato alla più elevata incidenza di complicanze e mortalità, responsabile del 56% dei casi di IE in uno studio osservazionale⁷¹⁹, è risultato lo *S. aureus*, mentre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., batteri Gram-negativi e *Candida* spp. sono riportati meno frequentemente^{718,719}. Nei casi di IE complicata l'identificazione del microrganismo causale è fondamentale al fine di stabilire una terapia efficace. Pertanto, nei pazienti con emocolture negative dovrebbe essere presa in considerazione l'analisi sierologica o molecolare mediante PCR (vedi Sezione 5.3).

12.5.2. Diagnosi

La diversa natura, il profilo epidemiologico e il fenotipo di presentazione della IE in ambiente intensivo possono impedire di giungere ad una diagnosi precoce. In particolare, gli accessi febbrili potrebbero venire imputati a cause alternative di infezione o a manifestazioni neurologiche, quali stato confusionale, delirio o sintomi focali, fuorviando così il medico dalla diagnosi di IE.

I criteri diagnostici per IE in ICU sono gli stessi previsti per le altre popolazioni di pazienti (vedi Sezione 5). La TEE ha un ruolo di primo piano quale strumento diagnostico per IE e per le relative complicanze in ICU⁷²⁰.

12.5.3. Trattamento

La terapia antimicrobica e le indicazioni alla chirurgia nei pazienti con IE sono riportate rispettivamente nelle Sezioni 7 e 10. Il trattamento chirurgico è risultato associato a un miglioramento dell'esito precoce e tardivo sia nella popolazione generale che nei pazienti ricoverati in ICU. Per quanto la chirurgia rappresenta la modalità di trattamento preferenziale in circa la metà dei pazienti, nel contesto dell'ICU comporta procedure più complesse associate ad una mortalità perioperatoria più elevata e che richiedono un'assistenza postoperatoria difficoltosa per la necessità di supporto circolatorio e polmonare. In uno studio condotto in pazienti ricoverati in ICU sono stati individuati cinque fattori predittivi indipendenti

della necessità di supporto avanzato al circolo: sesso maschile, maggiore durata dell'intervento, disfunzione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata preoperatoria <60 ml/min/1.73 m²), presenza di HF prima dell'intervento e ridotta conta piastrinica preoperatoria⁷²¹.

In alcuni pazienti sottoposti a trattamento chirurgico può rendersi necessaria l'ossigenazione extracorporea a membrana che comporta un esito sfavorevole⁷²².

Per i pazienti con IE ricoverati in ICU il processo decisionale dovrebbe sempre essere condiviso nell'ambito dell'Endocarditis Team allo scopo di stabilire la migliore strategia gestionale. In questa popolazione di pazienti altamente critici e ad alto rischio può essere valutata l'opportunità di ottimizzare preoperatoriamente le condizioni emodinamiche mediante protocolli terapeutici mirati, come l'uso di farmaci vasoattivi o il supporto meccanico al circolo⁷²¹.

12.6. Endocardite infettiva del cuore destro

La IE del cuore destro è responsabile del 5-10% di tutti i casi di IE⁷²³, ma in alcuni paesi la sua incidenza sembra essere in progressivo aumento a seguito dell'accrescersi dei relativi fattori di rischio^{133,724}. I pazienti a maggior rischio di IE del cuore destro sono quelli affetti da CHD, con cateteri in sede e portatori di CIED, immunocompromessi o che fanno abuso di sostanze stupefacenti. La condizione di PWID è un fattore di rischio sempre più diffuso^{133,723}, mentre i pazienti con cateteri vascolari in sede hanno la prognosi peggiore⁷²⁵. Per la gestione della IE su valvola polmonare ad impianto transcateretere si rimanda alla Sezione 12.2, mentre per la gestione della IE del cuore destro correlata a CIED si rimanda alla Sezione 12.3.

Nella IE del cuore destro, lo *S. aureus* è l'agente eziologico predominante^{723,726} e la valvola tricuspidale rappresenta il sito di infezione più frequente rispetto alla valvola polmonare^{723,727}. La IE del cuore destro può anche coinvolgere residui embrionali non funzionali dell'atrio destro (es. la valvola di Eustachio)^{723,727}, mentre si estende molto raramente alle sezioni cardiache sinistre, a differenza della IE del cuore sinistro che può estendersi fino a coinvolgere le strutture cardiache destre⁷²⁸.

12.6.1. Diagnosi e complicanze

La IE del cuore destro si manifesta con febbre, batteriemia e disturbi polmonari (tosse, dolore toracico o emottisi) ma in alcuni casi può essere dovuta ad insufficienza tricuspidale o polmonare o ad ipertensione polmonare indotta da ripetute embolie polmonari settiche¹³³.

La diagnosi viene più frequentemente confermata dal riscontro ecocardiografico di vegetazioni sulla valvola tricuspidale e, più raramente, sulla valvola polmonare. L'ETT consente di valutare meglio l'eventuale interessamento tricuspidale, data la localizzazione anteriore di questa valvola e la frequente presenza di grosse vegetazioni nella IE del cuore destro. Tuttavia, spesso è necessario ricorrere anche alla TEE, in particolare per la valutazione della valvola polmonare o nei pazienti con cateteri venosi in sede o portatori di dispositivi intracardiaci⁷²⁹. In pazienti selezionati può essere utile anche l'ecografia intracardiaca. Le vegetazioni sulla valvola polmonare possono essere difficili da identificare anche alla TEE, soprattutto nei pazienti con valvola protesica in posizione polmonare, e in questi casi può rivelarsi particolarmente utile l'imaging con [18F]FDG-PET^{34,730}. Nella IE del cuore destro raramente si verifica la formazione di ascessi perivalvolari o l'invasione nelle strutture circostanti, se non come conseguenza della IE del

cuore sinistro⁷²⁸. La CT è utile per identificare la presenza di concomitante patologia polmonare, come infarti e ascessi.

12.6.2. Endocardite nei soggetti che fanno abuso di stupefacenti per via endovenosa

La IE da PWID è un fenomeno globale in aumento^{10,132,133,141}. Le ripetute iniezioni i.v. generano particelle contaminate che raggiungono la valvola tricuspidale e le camere cardiache destre fino all'estensione dell'infezione alle sezioni cardiache sinistre, comportando una prognosi sfavorevole⁶¹⁴. La condizione di PWID si associa anche ad una incidenza più elevata di virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e di epatite rispetto agli altri pazienti con IE del cuore destro⁷³¹. L'antibiototerapia è efficace nella maggior parte delle IE del cuore destro provocate da PWID. Nei casi di PWID, la mortalità è relativamente bassa, anche quando sia necessario procedere al trattamento chirurgico, probabilmente per la giovane età di questi pazienti⁷²³. Tuttavia, la condizione di PWID si associa ad un'incidenza molto più elevata di recidive dell'infezione, soprattutto nei primi 6 mesi dopo l'intervento chirurgico^{133,614,723,732}.

12.6.3. Prognosi e trattamento

In linea generale, la IE del cuore destro rappresenta un'entità clinica maggiormente benigna rispetto alla IE del cuore sinistro e può essere gestita mediante terapia medica in circa il 90% dei pazienti, riservando il trattamento chirurgico solamente a quei casi in cui l'antibiototerapia non abbia successo⁷³³. I pazienti con IE del cuore destro correlata a CIED hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con IE del cuore destro non correlata a dispositivi (vedi Sezione 12.4)^{723,725}. Nei pazienti immunocompromessi, la IE del cuore destro, in particolare se ad eziologia micotica, è associata ad una prognosi estremamente infausta.

12.6.3.1. Terapia antimicrobica

In buona parte dei pazienti, gli agenti patogeni responsabili della IE del cuore destro sono rappresentati da *S. aureus* e dai ceppi CoNS, dove il primo è predominante nei casi di PWID ed i secondi sono più frequenti nei portatori di dispositivi^{723,726}. È probabile che si assisterà ad un incremento nel tempo dei tassi di MRSA, in particolare nei casi di PWID¹³³. La IE del cuore destro da *Streptococcus* spp., seppur rara, può riscontrarsi in chi fa abuso di alcolici e nei pazienti affetti da diabete, mentre *P. aeruginosa* e altri batteri Gram-negativi sono estremamente rari e *Candida albicans* si osserva soprattutto nei pazienti immunocompromessi.

La scelta della terapia antimicrobica empirica è subordinata al microrganismo sospettato, al tipo di stupefacente e solvente usato dal tossicodipendente e alla sezione cardiaca coinvolta⁷³⁴, ma in ogni caso deve sempre assicurare la copertura nei confronti di *S. aureus*. Il trattamento iniziale dovrà comprendere penicilline penicillasi-resistenti, vancomicina o daptomicina, in relazione alla prevalenza locale di MRSA⁷³⁵, in associazione a gentamicina. Se il paziente è dipendente da pentazocina, può essere necessario aggiungere un antibiotico ad attività anti-*Pseudomonas*, in quanto l'uso di droghe ricreative può comportare anche infezioni da batteri Gram-negativi⁷³⁵. La presenza di vegetazioni voluminose e una storia di abuso di eroina disciolta in succo di limone sono suggestive di infezione da *Candida* spp. (non *C. albicans*) e pertanto dovrebbe essere aggiunto un farmaco antifungino⁷³⁶. In casi selezionati di PWID può rendersi necessaria la terapia antimicotica, in particolare nei pazienti immunocompromessi⁷³⁷.

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Una volta isolato il microrganismo causale, la terapia deve essere modificata di conseguenza. In un RCT è stato dimostrato che un ciclo di trattamento di 2 settimane può essere sufficiente e che l'aggiunta di un aminoglicoside può non essere necessaria⁷³⁸. Il trattamento per 2 settimane con oxacillina (o cloxacillina) non associato a gentamicina si rivela efficace quando:

- a) MSSA è il microrganismo causale;
- b) la risposta clinica e microbiologica al trattamento è buona (>96h)⁷³⁹;
- c) le vegetazioni sono di dimensioni ≤20 mm; e
- d) non siano presenti infezioni metastatiche o empiema, complicanze cardiache o extracardiache^{739,740}, concomitante infezione di valvola protesica o delle valvole delle sezioni cardiache sinistre⁷⁴¹, o grave immunosoppressione⁷⁴².

I glicopeptidi (vancomicina) non devono essere utilizzati per un trattamento di 2 settimane. Nei restanti pazienti deve essere utilizzato il regime standard di 4-6 settimane o quando viene utilizzata una terapia con antibiotici diversi dalle penicilline penicillasi-resistenti^{330,739-744}. Quando non può essere utilizzata la via di somministrazione i.v. convenzionale, la IE del cuore destro da *S. aureus* in condizioni di PWID può essere trattata con ciprofloxacina per os (750 mg bid) in associazione a rifampicina (300 mg bid), a condizione che il ceppo batterico sia sensibile ad entrambi i farmaci, che non sussistano complicanze e che venga monitorata attentamente l'aderenza del paziente alla terapia⁷⁴⁵. Un trattamento antibiotico orale parziale può essere utile anche nei casi di PWID⁷⁴⁶.

Per i batteri diversi da *S. aureus*, la terapia nei casi di PWID non differisce da quella prevista per gli altri pazienti.

12.6.3.2. Chirurgia

Le indicazioni comunemente accettate per il trattamento chirurgico della IE del cuore destro nei pazienti che ricevono un'adeguata terapia antibiotica sono le seguenti (Tabella 21 delle Raccomandazioni):

- batteriemia persistente da almeno 1 settimana nonostante adeguata terapia antibiotica¹⁰;
- disfunzione ventricolare destra dovuta a severa insufficienza tricuspidale acuta non responsiva alla terapia diuretica⁴⁷⁹;
- insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio dopo embolia polmonare ricorrente⁷⁴⁷;
- coinvolgimento delle sezioni cardiache sinistre^{748,749}; e
- voluminose vegetazioni residue (>20 mm) sulla valvola tricuspidale dopo embolia polmonare ricorrente^{145,471}.

Ciascun paziente deve essere valutato dall'Endocarditis Team. Il riscontro di vegetazioni isolate non costituisce un'indicazione al trattamento chirurgico. I pazienti con vegetazioni residue di grandi dimensioni presentano spesso HF destro e/o insufficienza respiratoria, nonché sepsi persistente⁷⁵⁰.

Le strategie chirurgiche comunemente adottate per il trattamento della IE della valvola tricuspidale sono la riparazione o sostituzione valvolare e, meno frequentemente, la resezione valvolare⁷⁵¹. L'intervento riparativo è l'approccio maggiormente utilizzato rispetto a quello di sostituzione valvolare, anche se in alcuni casi l'entità della distruzione valvolare può non rendere fattibile l'intervento⁷⁵². L'intervento di riparazione della valvola tricuspidale può anche determinare esiti migliori a breve e lungo termine rispetto a quello di sostituzione valvolare, in particolare in termini di infezione ricorrente e della necessità di reintervento^{479,723}.

Qualora nei pazienti con IE del cuore destro si debba procedere a sostituzione valvolare, è generalmente preferibile l'impianto di una bioprotesi in considerazione dei rischi associati alla terapia anticoagulante a lungo termine, soprattutto nei casi di PWID, e del rischio di tromboembolismo associato all'uso delle protesi valvolari meccaniche nelle sezioni cardiache destre⁷²⁶.

Il posizionamento di un elettrocateretere epicardico permanente a scopo profilattico dovrebbe essere eseguito contestualmente alla chirurgia della valvola tricuspidale, in particolare quando durante l'intervento si verifici un arresto cardiaco, allo scopo sia di evitare che la nuova valvola impiantata venga danneggiata durante la successiva dislocazione degli elettrocatereteri transvenosi, sia di ridurre il rischio di reinfezione⁷³³.

Recentemente ha suscitato interesse la possibile rimozione di vegetazioni voluminose mediante sistemi di aspirazione percutanea con circuiti extracorporei⁷⁵³, aventi come obiettivo principale il debulking di masse settiche intracardiache, la riduzione del carico infettivo e il conseguimento della stabilità clinica⁷⁵⁴.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con IE del cuore destro che assumono un'adeguata terapia antibiotica, il trattamento chirurgico è raccomandato nei seguenti scenari:		
In presenza di disfunzione ventricolare destra dovuta ad insufficienza tricuspidale severa non responsiva alla terapia diuretica ⁴⁷⁹ .	I	B
In presenza di vegetazioni persistenti e di insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio dopo embolia polmonare ricorrente ^{479,755} .	I	B
In presenza di vegetazioni residue sulla valvola tricuspidale di grosse dimensioni (>20 mm) dopo embolia polmonare settica ricorrente ^{145,471} .	I	C
Nei pazienti con concomitante coinvolgimento delle strutture cardiache del cuore sinistro ⁷⁴⁹ .	I	C
Quando possibile dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione anziché la sostituzione della valvola tricuspidale ⁴⁷⁹ .	Ila	B
Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con IE del cuore destro che presentano batteriemia/sepsi persistente nonostante adeguata terapia antibiotica per almeno 1 settimana ^{436,755} .	Ila	C
Il posizionamento di un elettrocateretere epicardico a scopo profilattico dovrebbe essere preso in considerazione contestualmente all'intervento di chirurgia della valvola tricuspidale ⁷³³ .	Ila	C
Il debulking di masse settiche intra-atriali destre mediante aspirazione può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio chirurgico ⁷⁵³ .	Ilb	C

IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

12.7. Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita

L'incidenza di CHD è relativamente costante, ma la popolazione complessiva affetta da CHD è in costante aumento grazie al miglioramento della sopravvivenza conseguito con il trattamento chirurgico delle CHD nella popolazione pediatrica e alla maggiore longevità dei pazienti adulti con CHD. È ormai accertato che la presenza di CHD, anche dopo la riparazione del difetto, costituisce un potenziale substrato per lo sviluppo di IE nel corso dell'intera vita. La CHD predispone all'insorgenza di IE attraverso una serie di meccanismi, quali il flusso non laminare turbolento che provoca "shear stress" e danno endoteliale, la presenza di materiale esogeno intracardiaco, come valvole protesiche o CIED, la cianosi e l'esposizione ricorrente a procedure cardiache⁹⁸.

Le differenti lesioni della CHD mostrano una sensibilità alla IE estremamente variabile. Alcune lesioni semplici, quali i difetti del setto interatriale tipo ostium secundum, il dotto arterioso pervio o la stenosi della valvola polmonare, sono associate ad un basso rischio di IE, mentre altre, come la bicuspidia aortica, sono correlate ad un rischio in qualche modo più elevato⁸, anche se di fatto le CHD sono spesso costituite da lesioni cardiache multiple, ciascuna delle quali contribuisce al rischio globale di IE^{8,756}. In termini generali, la IE si verifica più frequentemente nelle CHD caratterizzate da difetti multipli e nei pazienti con CHD più complesse⁷⁵⁷.

Condizioni specifiche ad alto rischio comprendono le valvole protesiche, incluse quelle impiantate per via transcateretere, la riparazione valvolare con anello protesico, una IE pregressa, qualsiasi CHD cianotica non corretta e qualsiasi CHD sottoposta a correzione con materiale protesico fino a 6 mesi post-intervento o indefinitamente se permangono shunt o insufficienza valvolare residui⁷⁵⁸. I dati degli studi contemporanei confermano che i pazienti con CHD sottoposti a chirurgia valvolare presentano un rischio relativamente elevato di IE^{8,47,90,759}. È necessaria una consapevolezza specifica di tale rischio dopo intervento di TPVI (vedi Sezione 12.3.2)^{666,759,760}.

La distribuzione dei microrganismi causali non differisce da quella osservata nelle cardiopatie acquisite ed i ceppi più frequentemente coinvolti sono rappresentati da *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp.^{98,757,761,762}. Alla stregua di quanto avviene in altre categorie di pazienti, spesso la IE viene diagnosticata troppo tardi⁷⁵⁷ e questo deve indurre a prendere in considerazione la diagnosi di IE in ogni paziente con CHD che presenta accessi febbrili o altri segni di infezione in atto. La raccolta delle emocolture deve essere effettuata prima di iniziare l'antibiototerapia. La sintomatologia principale, le complicanze e le basi per porre diagnosi sono le stesse di quelle della IE in generale, con un maggior numero di casi di IE del cuore destro nei pazienti con CHD rispetto a quelli affetti da cardiopatie acquisite.

In molti casi, la TTE è sufficiente per visualizzare le lesioni infettive e le relative complicanze ma, tenuto conto della complessa anatomia e della presenza di materiali artificiali che possono determinare un ridotto tasso di identificazione delle vegetazioni o di altri elementi peculiari della IE, viene favorito il ricorso aggiuntivo alla TEE, in particolare negli adulti e nei soggetti di taglia più grande. Nonostante la migliore sensibilità della TEE nel rilevare la presenza di IE, questa metodica può avere prestazioni analoghe a quelle della TTE solo nei casi di IE che coinvolgono le sezioni cardiache anteriori, come il tratto di efflusso del ventricolo destro, o nel caso di infezioni in sedi

distanti, come gli stent o altro materiale protesico nei rami delle arterie polmonari. Pertanto, un esame negativo non esclude la diagnosi di IE. Nei pazienti con materiale protesico, il ricorso a metodiche di imaging avanzato, ad esempio [18F] FDG-PET/CT o PET/CTA, può aumentare l'accuratezza diagnostica²²³.

Oltre al consueto Endocarditis Team (vedi Sezione 4), i centri per le CHD con competenze specialistiche nell'imaging cardiaco, nella chirurgia, nelle malattie infettive e nelle cure intensive sono quelli in grado di offrire un'assistenza multidisciplinare, dalla diagnosi al trattamento, ai pazienti con CHD affetti da IE. Le indicazioni al trattamento chirurgico non differiscono da quelle delle cardiopatie acquisite. I tassi di mortalità nella CHD variano dal 6% al 15%^{757,761-764}. Questa prognosi migliore rispetto alle cardiopatie acquisite riflette probabilmente la preponderanza di IE del cuore destro, l'età complessivamente più giovane e la prestazione di cure complete nei centri per le CHD.

La prevenzione primaria della IE nei pazienti affetti da CHD e la relativa educazione del paziente sono fondamentali (vedi Sezione 3)⁷⁶⁵.

12.8. Endocardite infettiva nei pazienti con malattia cardiaca reumatica

La IE è una complicanza nota della RHD⁷⁶⁶ e la febbre reumatica acuta (che precede l'insorgenza di RHD) può anche manifestarsi in concomitanza della IE⁷⁶⁷. Dei 3343 partecipanti inclusi nel registro REMEDY (Global Rheumatic Heart Disease Registry)⁷⁶⁸, 133 (2.4%) presentavano storia di IE al momento dell'arruolamento⁷⁶⁹ e 20 (0.7%; 3.65 per 1000 pazienti-anno) hanno sviluppato IE durante i 27 mesi di follow-up⁷⁷⁰. I partecipanti erano di giovane età, con un'età mediana di 28 anni (range interquartile 18-40 anni), il 66.2% era di sesso femminile e oltre il 30% erano bambini. La maggior parte degli oltre 40 milioni di pazienti affetti da RHD⁷⁷¹ vive in paesi a basso e medio reddito contraddistinti da barriere socioeconomiche e assistenziali⁷⁷² in termini di adeguata prevenzione, diagnosi precoce e cure avanzate, e pertanto sono particolarmente a rischio di IE⁷⁷³.

L'accesso globale alla chirurgia per il trattamento della RHD e delle relative complicanze è estremamente limitato⁷⁷⁴. I pazienti affetti da RHD che presentano febbre, soffi di nuova insorgenza o mutevoli dovrebbero essere sottoposti a valutazione per IE. Negli studi condotti nelle aree endemiche, la RHD è risultata la patologia cardiaca sottostante più frequente, associata ad una significativa mortalità e morbilità⁷⁷⁵⁻⁷⁸⁴. Nei pazienti con IE da batteri orali correlata alla RHD, *Streptococcus* spp. è emerso quale principale microrganismo causale, associato a una scarsa salute del cavo orale⁷⁸⁵. Nelle aree endemiche, la IE nei bambini è fortemente legata alla RHD⁷⁸⁶⁻⁷⁸⁸ e, quando provoca l'insorgenza di HF, comporta il tasso più alto di letalità⁷⁸⁹. La IE è associata a un rischio più elevato di mortalità nei pazienti con RHD sottoposti a sostituzione isolata della valvola mitrale (odds ratio 5.22, intervallo di confidenza [CI] 95% 1368-19915; p=0.008)⁷⁹⁰. Nelle donne affette da RHD, la gravidanza rappresenta un periodo particolarmente ad alto rischio, caratterizzato da una maggiore probabilità di sviluppare IE^{791,792}. Tuttavia, nei paesi ad alto reddito o in quelli emergenti, parallelamente ad una diminuzione dell'incidenza di RHD in queste regioni, si registra una minore incidenza di IE correlata a RHD⁷⁹³⁻⁷⁹⁶.

12.9. Endocardite infettiva in gravidanza

La IE in gravidanza è una condizione rara ma estremamente grave, associata ad un'elevata morbilità e mortalità materna e fetale, e si stima che complichino circa 1 gravidanza su 100 000⁷⁹⁷⁻⁷⁹⁹. La mortalità materna è quasi del 18% e la maggior parte dei decessi sono correlati a HF o ad eventi embolici, mentre la nascita pretermine si attesta al 55.7% e la mortalità fetale al 29%⁸⁰⁰. Dopo il parto, il 27% delle donne può manifestare complicanze infettive ricorrenti⁸⁰¹.

La diagnosi deve essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza che presentano febbre e segni cardiaci non altrimenti spiegabili (in particolare tachicardia), soffi cardiaci di nuova insorgenza o mutevoli e segni periferici di embolia settica⁸⁰². Le donne con CHD, RHD⁸⁰³ e cardiopatia strutturale, nonché le portatrici di valvola protesica o quelle che fanno abuso di stupefacenti, sono particolarmente a rischio^{800,804-807}.

La gravità della condizione impone che, in caso di sospetta IE, l'Endocarditis Team preveda il coinvolgimento di un ginecologo, un ostetrico e un neonatologo e che la diagnosi ed il relativo piano terapeutico vengano formulati senza ritardi, in quanto sono fondamentali per salvare la vita della madre e del neonato^{799,808,809}. La gestione può essere problematica, soprattutto se la paziente gravida deve essere sottoposta a chirurgia cardiaca con CPB. Sebbene la chirurgia d'urgenza comporti un rischio considerevole per il feto, quando indicata dovrebbe essere eseguita senza ritardi^{799,810}.

12.10. Endocardite infettiva nei pazienti immunocompromessi

12.10.1. Destinatari di trapianto di organi solidi

L'incidenza di IE nei pazienti sottoposti a SOT varia dall'1% al 2%¹⁰⁷. Rispetto ad altre popolazioni di pazienti, la IE colpisce generalmente soggetti di età più giovane che presentano una maggiore prevalenza di comorbidità (in particolare patologie renali ed epatiche). Tra i pazienti SOT con IE, l'organo più frequentemente trapiantato è il rene (72%), seguito da fegato (17%) e pancreas (8%)⁸¹¹. Analogamente ai pazienti non-SOT, le forme più comuni di IE sono quelle a carico della valvola aortica seguita da quella mitralica, mentre la IE del cuore destro si verifica più raramente. Da notare che i pazienti SOT con IE presentano più spesso vegetazioni localizzate a livello atriale o ventricolare senza coinvolgimento valvolare (IE murale)¹⁰⁷. Nei pazienti sottoposti a SOT, le IE intraospedaliere e quelle correlate alle cure sanitarie sono le più frequenti e il microrganismo più comunemente coinvolto è *S. aureus* (34%), seguito da *Enterococcus* spp. (17%) e *Streptococcus* spp. (11%)^{107,811}.

La riparazione/sostituzione valvolare chirurgica viene eseguita meno frequentemente nei pazienti SOT con IE rispetto ai pazienti non-SOT. Da sottolineare che nei pazienti SOT gli esiti della IE sono analoghi a quelli dei pazienti non-SOT^{107,811}, in ragione verosimilmente dell'età più giovane, dei frequenti contatti con il sistema sanitario che può portare a diagnosticare e trattare tempestivamente la IE, e del frequente coinvolgimento di specialisti infettivologi nella cura del paziente durante l'ospedalizzazione. Tuttavia, rispetto ai pazienti SOT senza IE, quelli che sviluppano IE durante l'ospedalizzazione indice hanno esiti peggiori⁸¹¹ ed è probabile che in questi casi gli elevati livelli di immunosoppressione abbiano un impatto negativo sul decorso della IE.

I pazienti sottoposti a trapianto cardiaco rappresentano il 10% dei pazienti SOT con IE⁸¹¹. In una casistica di 57 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco che hanno sviluppato IE, il

microrganismo causale più frequente è stato *S. aureus* (26%), seguito da *A. fumigatus* (19%) ed *E. faecalis* (12%)¹⁰⁵. Il tempo mediano alla presentazione di IE post-trapianto cardiaco è stato di 8 anni e la valvola mitrale è risultata più frequentemente coinvolta, seguita dalla valvola murale e tricuspide. In questa categoria di pazienti, la mortalità per tutte le cause è elevata (45%) e l'eziologia micotica si associa ad esiti sfavorevoli. Analogamente ad altri pazienti SOT, quelli sottoposti a trapianto cardiaco sono stati meno frequentemente indirizzati a trattamento chirurgico (35%)¹⁰⁵.

12.10.2. Pazienti con virus dell'immunodeficienza umana

L'avvento della terapia antiretrovirale combinata ha portato a una riduzione del rischio di sviluppare la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), ma i soggetti affetti da HIV costituiscono una popolazione vulnerabile alla IE⁸¹², anche se si è osservata una diminuzione dell'incidenza negli ultimi 20 anni. In uno studio retrospettivo condotto in Spagna, è stata riportata una riduzione dell'incidenza di IE da 18.2 casi per 100 000 pazienti-anno tra il 1997 e il 1999 a 2.9 casi per 100 000 pazienti-anno tra il 2000 e il 2014⁸¹³, così come in un registro americano è stata documentata una riduzione da 148 casi nel 2007 a 112 casi nel 2017¹⁴¹. I pazienti con HIV che presentano IE sono di età sempre più avanzata, fanno più frequentemente abuso di sostanze stupefacenti e hanno un carico maggiore di comorbidità^{41,813}. Da sottolineare che i pazienti con HIV ricoverati per IE presentano più frequentemente CHD, storia di pregressa chirurgia valvolare, infezione correlata a CIED e sono più spesso in emodialisi^{141,813}. I microrganismi più comunemente responsabili della IE sono *Staphylococcus* spp. (nella maggior parte dei casi *S. aureus*), seguiti da *Streptococcus* spp., batteri Gram-negativi ed enterococchi. Da sottolineare che negli ultimi 20 anni la frequenza di CoNS quale causa di IE è diminuita, mentre è aumentata quella di streptococchi, batteri Gram-negativi, enterococchi e miceti⁸¹³. La IE acquisita in comunità è diventata la forma più frequente, mentre l'incidenza di IE associata alle cure sanitarie è diminuita significativamente nel tempo.

Gli esiti della IE nei soggetti con HIV sono migliorati nel corso degli anni (da 23.9 a 5.5 decessi per 100 000 pazienti-anno); per il trattamento chirurgico valgono le stesse indicazioni fornite per i pazienti senza HIV⁸¹³.

12.10.3. Pazienti con neutropenia

La neutropenia si riscontra frequentemente nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche o sottoposti a chemioterapia per altre forme tumorali, mentre è rara nei pazienti che presentano IE⁸¹⁴. I neutrofili svolgono un ruolo importante nella patogenesi della IE, generando la formazione di trappole extracellulari che catturano gli aggregati di batteri e piastrine, portando all'espansione di tali aggregati, alla crescita delle vegetazioni e alla distruzione dei tessuti⁸¹⁴. La diagnosi di IE può quindi essere complessa nei pazienti neutropenici, ritardando l'instaurazione di un adeguato trattamento e peggiorando di conseguenza gli esiti. Le casistiche nelle quali sono state descritte le caratteristiche cliniche e gli esiti della IE nei pazienti neutropenici sono aneddotici⁸¹⁴. Come per qualsiasi altro paziente immunocompromesso con IE, il trattamento antibiotico e chirurgico è lo stesso previsto per i pazienti senza neutropenia. È importante tenere in considerazione gli effetti collaterali di alcuni antibiotici che possono aggravare la neutropenia, come la cloxacillina e la ceftarolina^{815,816}.

12.11. Terapia antitrombotica e anticoagulante nell'endocardite infettiva

La presenza di IE non costituisce di per sé un'indicazione alla terapia antitrombotica o anticoagulante ma l'evenienza di complicanze emorragiche o ictus può giustificare la sospensione o l'interruzione di tali terapie. Le indicazioni alla terapia antitrombotica o anticoagulante (es. fibrillazione atriale, protesi valvolari, cardiopatia ischemica, pregresso ictus, ecc.) sono prevalenti nella popolazione generale e, di conseguenza, la loro gestione nei pazienti con IE è spesso problematica, soprattutto quando il percorso terapeutico preveda il trattamento chirurgico. Nei pazienti con IE e ictus non è raccomandata la terapia trombolitica (vedi Sezione 9.1), ma in casi selezionati con estesa occlusione vasale può essere presa in considerazione la trombectomia.

Le raccomandazioni per la gestione della terapia antitrombotica e anticoagulante nei pazienti con IE sono basate su un basso livello di evidenza e le decisioni a riguardo devono essere prese dall'Endocarditis Team. Dovrebbe essere valutata tempestivamente l'opportunità di instaurare una terapia ponte con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare in sostituzione della terapia anticoagulante orale, in particolar modo nei pazienti con indicazione al trattamento chirurgico. Allo stato attuale, le evidenze disponibili non supportano l'impiego della terapia antitrombotica o anticoagulante per il trattamento o la prevenzione dell'ictus nei pazienti con IE.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In presenza di sanguinamento maggiore (come anche in caso di emorragia intracranica) è raccomandata l'interruzione della terapia antiplastrinica e anticoagulante ^{482,483} .	I	C
Nei pazienti con emorragia intracranica e portatori di protesi valvolare meccanica, dopo consulto multidisciplinare dovrebbe essere preso in considerazione di riprendere quanto prima la somministrazione di eparina non frazionata ⁸¹⁷ .	IIa	C
In assenza di ictus, nei pazienti che dovranno verosimilmente essere sottoposti a chirurgia (es. per IE da <i>S. aureus</i>) dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione della terapia anticoagulante orale con eparina non frazionata sotto stretto monitoraggio del dosaggio ^{451,817} .	IIa	C
La terapia trombolitica non è raccomandata nei pazienti con IE ^{481,491} .	III	C

IE, endocardite infettiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

12.12. Endocardite trombotica non batterica

L'endocardite trombotica non batterica (NBTE) è una condizione rara con un'incidenza compresa tra l'1.1% e l'1.6% in casistiche autoptiche^{818,819}. La NBTE si verifica in pazienti con fattori predisponenti e/o stati di ipercoagulabilità, come lupus

eritematoso sistemico (LES), endocardite di Libman-Sacks (APLs), neoplasie (endocardite marantica), coagulazione intravascolare disseminata (CID) o altre patologie croniche (tubercolosi o malattie autoimmuni)^{820,821}. Nei pazienti oncologici, i potenziali meccanismi che sottendono lo sviluppo di NBTE sono rappresentati dall'aumentata produzione di fattori della coagulazione e di citochine, nonché dall'elevata espressione del fattore tissutale⁸²².

In un recente registro contemporaneo, il 41% dei pazienti con NBTE era affetto da neoplasia, il 33% da LES, il 36% da APLs e il 21% presentava sia LES che APLs⁸²³. Fra i pazienti oncologici, le tre forme tumorali più frequenti sono risultate l'adenocarcinoma polmonare, il carcinoma mammario e il tumore al pancreas. Alla presentazione, la manifestazione clinica più frequente era costituita dall'ictus (60%), mentre l'HF è stato osservato nel 21% e la sindrome coronarica acuta nel 7% dei pazienti. La TTE ha consentito di confermare la diagnosi nel 45% dei pazienti. La valvola mitrale è risultata più frequentemente coinvolta (62%) rispetto alla valvola aortica (24%)⁸²³.

La diagnosi di NBTE è problematica e dovrebbe essere sospettata nei pazienti che presentano embolia sistemica e fattori predisponenti (es. cancro, APLs, LES). Le indagini di laboratorio possono evidenziare stati di ipercoagulabilità (es. lupus anticoagulante, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-β₂-glicoproteina 1 o CID), ma tali reperti sono aspecifici e possono riscontrarsi anche in altri pazienti con IE con eventi embolici¹⁶².

La diagnosi ecocardiografica deve mirare a differenziare le vegetazioni trombotiche non batteriche dalla IE, dalle escrescenze di Lambl, dal fibroelastoma o da altre masse/tumori intracardiaci di natura benigna⁸²⁴. Le vegetazioni di Libman-Sacks possono assumere forme diverse (sessili, tubolari o coalescenti), con livelli variabili di ecogenicità (eterogenea o omogenea), possono essere nodulari o protuberanti, sono generalmente localizzate in prossimità del punto di coaptazione dei lembi valvolari, spesso con estensione alla porzione medio-basale. Raramente si associano a disfunzione valvolare e non esitano mai in perforazione valvolare, il che costituisce un elemento importante per la diagnosi differenziale con la IE batterica⁸²⁴. Rispetto alla TEE, la TTE è dotata di minore sensibilità (63%), specificità (58%) e valore predittivo negativo (40%) e da un moderato valore predittivo positivo (78%) per l'identificazione della NBTE^{823,824}. Rispetto alla TEE bidimensionale, la TEE tridimensionale fornisce informazioni aggiuntive e consente una migliore caratterizzazione delle vegetazioni⁸²³.

Il trattamento della causa sottostante (es. LES o cancro) è fondamentale per prevenire le recidive di NBTE. In tutti i pazienti dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare, antagonisti della vitamina K o eparina non frazionata, soppesando il rischio emorragico a livello individuale⁸²¹. Non ci sono dati a supporto dell'uso degli anticoagulanti orali diretti nella NBTE. In uno studio multicentrico randomizzato in aperto di confronto tra rivaroxaban e warfarin in pazienti con APLs trombotica, il trattamento con rivaroxaban è risultato associato a una incidenza più elevata di eventi tromboembolici e di sanguinamenti maggiori⁸²⁵. Il ruolo della chirurgia è controverso ed è tuttora da chiarire, ma il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con disfunzione valvolare severa o con voluminose vegetazioni⁸²³.

12.13. Endocardite infettiva e neoplasie

Esistono solamente pochi dati sulla prevalenza, la presentazione clinica, la gestione e l'esito della IE nei pazienti oncologici. In uno studio di coorte retrospettivo giapponese condotto su 170 pazienti, il 17.6% era affetto da una neoplasia⁸²⁶. Rispetto ai pazienti senza neoplasia, i pazienti oncologici erano di età più avanzata, più frequentemente affetti da IE nosocomiale e più frequentemente erano stati sottoposti ad un intervento prima dell'insorgenza di IE (procedure non odontoiatriche, posizionamento di cateteri i.v., procedure endoscopiche invasive o genitourinarie)⁸²⁶. In un altro recente studio su 3085 pazienti con IE inclusi nel registro EURO-ENDO, l'11.6% dei pazienti presentava una storia di cancro⁸²⁷ e, sebbene in linea teorica le indicazioni alla chirurgia non differivano significativamente da quelle degli altri pazienti, sono stati sottoposti meno frequentemente a trattamento chirurgico. La mortalità è risultata più elevata nel gruppo dei pazienti oncologici ed i fattori predittivi indipendenti di mortalità sono risultati essere la presenza di elevati livelli di creatinina (>2 mg/dl) e di HF congestizio, nonché la mancata esecuzione del trattamento chirurgico quando indicato⁸²⁷. Nei pazienti con IE e concomitante neoplasia, le indicazioni alla chirurgia valvolare dovrebbero essere discusse nell'ambito dell'Endocarditis Team con il coinvolgimento di un cardio-oncologo e dell'oncologo di riferimento del paziente, al fine di valutare i rischi e i benefici della chirurgia e la prognosi correlata alla neoplasia.

13. ASSISTENZA INCENTRATA SUL PAZIENTE E PROCESSO DECISIONALE CONDIVISO NELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

13.1. In cosa consiste l'assistenza incentrata sul paziente e il processo decisionale condiviso e perché sono importanti?

L'assistenza incentrata sul paziente favorisce il coinvolgimento e la collaborazione del paziente, dei suoi familiari e degli operatori sanitari durante l'intero percorso diagnostico-terapeutico e nella fase di guarigione⁸²⁸⁻⁸³¹. I principali elementi costitutivi dell'assistenza incentrata comprendono il coinvolgimento dei familiari e dei caregiver, il rispetto delle preferenze e dei valori del paziente, il coordinamento e la continuità assistenziale, l'informazione e l'educazione del paziente, nonché il comfort fisico e il supporto emotivo (Figura 14)⁸²⁸⁻⁸³⁰.

Il processo decisionale condiviso implica un processo bidirezionale nel quale i pazienti, i familiari e gli operatori sanitari condividono le informazioni e discutono le opzioni di cura nel contesto delle preferenze, dei principi e dei valori del paziente tenendo conto delle migliori evidenze disponibili e assicurandosi che il paziente sia consapevole dei rischi^{832,833}, dei benefici e delle possibili conseguenze delle diverse opzioni⁸³⁴⁻⁸³⁶. La maggior parte dei pazienti, quando adeguatamente informati e preparati, preferisce condividere le decisioni che riguardano la propria salute^{837,838}. È stato dimostrato che l'assistenza incentrata sul paziente e la condivisione delle decisioni contribuisce a migliorare l'assonanza tra gli operatori sanitari e i pazienti sul piano terapeutico, oltre ad aumentare la soddisfazione del paziente, la qualità di vita e gli esiti attesi^{830,839-843}.

13.2. Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale condiviso nell'endocardite infettiva

La gravità della IE, il procedimento diagnostico-terapeutico complesso e completo, nonché la lunga traiettoria della malattia, rendono particolarmente importante l'adozione di un'assistenza incentrata sul paziente e di un processo decisionale condiviso (Figura 14). I pazienti sopravvissuti ad un episodio di IE sembrano avere una qualità di vita compromessa, registrandosi un numero significativo di pazienti che sviluppano sintomi di ansia, depressione o addirittura di disturbo da stress post-traumatico dopo trattamento della IE^{604,844}.

Il momento della diagnosi è spesso fonte di distress emotivo per il paziente ed i suoi familiari, che si trovano ad affrontare una patologia potenzialmente fatale e un trattamento di lunga durata⁸⁴⁵.

Durante la fase diagnostica e di trattamento attivo, gli operatori sanitari devono tentare in tutti i modi di ridurre al minimo il discomfort del paziente (correlato alla sintomatologia o alle procedure diagnostiche) e di alleviare il distress del paziente e dei suoi familiari, fornendo un supporto e informazioni complete e tempestive sulle condizioni cliniche, le opzioni terapeutiche e la prognosi. Indipendentemente dalla strategia terapeutica (chirurgica o conservativa), l'assistenza incentrata sul paziente è fondamentale per garantire un buon outcome fisico e mentale durante il lungo trattamento e l'ospedalizzazione per IE. Mantenere la continuità delle cure, quando possibile, riducendo al minimo il numero di operatori con il quale deve interagire il paziente e limitando il più possibile i trasferimenti tra i reparti o nell'ambito dello stesso reparto, costituiscono parte integrante dell'approccio assistenziale incentrato sul paziente. Consentire in qualsiasi momento le visite dei familiari e offrire l'opportunità di preservare l'integrità e l'autonomia personale sono aspetti importanti per il paziente. Le organizzazioni e le associazioni nazionali dei pazienti possono rappresentare un'opzione per fornire informazioni e supporto ai pazienti e ai loro familiari.

Il ruolo delle opzioni di trattamento antimicrobico ambulatoriale nella IE deve essere discusso ricorrendo ad un approccio decisionale condiviso, coinvolgendo possibilmente il partner e i familiari del paziente. Il trattamento ambulatoriale dovrebbe collimare con le preferenze del paziente e dei suoi familiari, tenendo conto anche della capacità di mobilità e di autocura. Nell'ottica di monitorare le eventuali complicanze, è importante che i pazienti ed i loro caregiver ricevano un'adeguata informazione ed educazione sui segni e sintomi di progressione o recidiva della malattia.

Nel periodo immediatamente successivo alla dimissione, che può essere problematico sia per i pazienti che per i loro familiari, i pazienti riferiscono un lento recupero fisico e mentale dopo IE, che spesso dura più del previsto^{603,604,846,847}. L'assistenza incentrata sul paziente dovrebbe quindi protrarsi al di là del trattamento clinico intraospedaliero allo scopo di garantire un buon outcome post-dimissione. Esistono solamente pochi studi che abbiano indagato le esigenze dei pazienti e dei loro familiari in termini di recupero e riabilitazione dopo IE, ma i pazienti cardiopatici riferiscono di doversi confrontare con nuove e continue sfide e riportano una scarsa conoscenza e comprensione delle proprie condizioni dopo la dimissione, di cui bisognerebbe tenere conto per ottimizzare la fase di guarigione⁸⁴⁸.

Si raccomanda di sviluppare un piano di recupero in collaborazione con il paziente ed il suo caregiver, da rivaluta-

re ed eventualmente modificare a distanza di poco tempo dalla dimissione⁸⁴⁹.

L'esercizio fisico dovrebbe essere raccomandato dopo valutazione su base individuale della capacità funzionale (con l'aiuto del medico e del fisioterapista) e l'educazione del paziente e il supporto psicosociale dovrebbero essere rivolti alla gestione delle principali problematiche e preoccupazioni del paziente e dei suoi familiari. È importante che l'educazione del paziente includa anche informazioni sul rischio di recidiva e sulle misure preventive descritte nelle Sezioni 3 e 11. Particolare attenzione dovrebbe essere dedicata ai pazienti che non hanno parenti stretti. Per i pazienti privi di reti di suppor-

to si può prevedere il ricorso ai gruppi di autosostegno o ai consulenti o, in alternativa, al follow-up telefonico da parte del personale di reparto, fino a completamento della fase di recupero.

L'approccio palliativo si prefigge di migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari che si trovano ad affrontare le problematiche associate a una malattia potenzialmente fatale, il che coinvolge molti pazienti con IE. Tale approccio comprende una prospettiva olistica, basata sulle esigenze del paziente, che mira a valutare e migliorare la gestione dei sintomi, la comunicazione e la pianificazione delle cure avanzate, tenendo conto delle esigenze psicosociali e spirituali⁸⁵⁰.



Figura 14. Concetto dell'assistenza incentrata sul paziente nell'endocardite infettiva.

14. DIFFERENZE DI GENERE

La IE viene diagnosticata più raramente nei pazienti di sesso femminile, essendo riscontrabile in circa un terzo dei casi, come dimostrato in numerose sottopopolazioni di pazienti con IE di diverse regioni^{5,59,723,851,852}. Il motivo per cui il sesso femminile sia meno frequentemente colpito da IE non è noto e necessita di ulteriori studi, ma le possibili spiegazioni possono essere riconducibili al fatto che la IE sia sottodiagnosticata nelle donne, a "referral bias" negli studi pubblicati, meccanismi protettivi intrinseci contro la IE nelle donne e alla minore incidenza di fattori di rischio per IE nelle donne (es. bicuspidia aortica, pregresso intervento di sostituzione valvolare). Tuttavia, in un recente studio nazionale di popolazione su 7513 pazienti ricoverati per IE in Scozia è stata riportata una proporzione pressoché uguale di pazienti di sesso maschile e femminile nel corso dei 25 anni²⁷.

È stato dimostrato che le donne affette da IE presentano una maggiore prevalenza di alcuni fattori di rischio per IE rispetto ai soggetti di sesso maschile, come l'età avanzata, coinvolgimento della valvola mitrale, infezione da *S. aureus*, i sintomi neurologici e necessità di emodialisi⁸⁵³⁻⁸⁵⁶. Di contro, negli uomini si riscontra una maggiore prevalenza di altri importanti fattori di rischio, quale pregressa sostituzione valvolare protesica, complicanze perianulari, CAD e cirrosi epatica⁸⁵⁵.

In alcuni studi è stata riportata una mortalità più elevata nei pazienti con IE di sesso femminile⁸⁵⁶, mentre in altri non sono state osservate differenze nella mortalità precoce e a 1 anno tra i due sessi^{853,855,857}. Nello studio di popolazione scozzese sopracitato, durante l'intero periodo di studio i tassi di mortalità sono risultati più bassi nelle donne²⁷.

In diversi scenari clinici il trattamento chirurgico si è dimostrato avere un effetto protettivo contro la mortalità (vedi Sezione 8); ciononostante viene eseguito meno frequentemente nei pazienti con IE di sesso femminile^{855,856}. In uno studio basato sul National Inpatient Sample che ha incluso 81942 pazienti ricoverati per IE nell'arco di 11 anni, le donne sono risultate avere il 43% in meno di probabilità di essere sottoposte ad intervento di sostituzione valvolare, una differenza significativa che veniva confermata dopo aggiustamento per i fattori confondenti⁸⁵⁵. I motivi che portano al minor utilizzo della chirurgia nelle donne con IE non sono noti e necessitano di ulteriori studi.

Il sesso femminile è stato identificato anche come fattore di rischio indipendente per mortalità nei modelli predittivi per i pazienti con IE sottoposti a trattamento chirurgico⁴¹⁶. Tuttavia, in uno studio monocentrico, l'outcome chirurgico sfavorevole osservato nei pazienti con IE di sesso femminile è risultato correlato alla presenza di un numero maggiore di fattori di rischio e alla severità delle condizioni cliniche alla presentazione piuttosto che al sesso di per sé⁸⁵⁴. Inoltre, in un ampio registro multicentrico su 4300 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per IE, il sesso femminile non è risultato un fattore predittivo indipendente di mortalità⁸⁵².

15. MESSAGGI CHIAVE

Prevenzione

- Le popolazioni ad alto rischio di IE comprendono i pazienti con pregressa IE, i pazienti sottoposti ad impianto chirurgico o transcateretere di protesi valvolare o a riparazione valvolare chirurgica e i pazienti con CHD non corretta o sottoposti a correzione chirurgica.

- La prevenzione della IE prevede l'adozione di misure igieniche (compresa l'igiene del cavo orale) in tutti i soggetti e la profilassi antibiotica nei pazienti ad alto rischio di IE sottoposti a procedure odontoiatriche.

L'Endocarditis Team

- La diagnosi e la gestione dei pazienti con IE devono essere discusse nell'ambito dell'Endocarditis Team, nel quale siano coinvolti operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della IE e delle relative complicanze.
- La IE non complicata può essere gestita presso il Centro locale di riferimento che deve contattare tempestivamente e periodicamente l'Endocarditis Team dell'Heart Valve Centre.
- I pazienti con IE complicata devono essere gestiti da un Heart Valve Centre, in grado di offrire un'ampia gamma di supporti specialistici e dotato di chirurgia cardiaca in sede.

Diagnosi

- La diagnosi di IE si basa su criteri maggiori che comprendono la positività delle emocolture e il riscontro di lesioni anatomiche e metaboliche valvolari e perivalvolari/periprotetiche ai test di imaging e su criteri minori che sono stati aggiornati includendo frequenti episodi di disseminazione embolica vascolare, comprese le lesioni sintomatiche rilevate unicamente all'imaging.
- Sono stati definiti specifici algoritmi per la diagnosi di NVE, PVE e IE del cuore destro.

Terapia antimicrobica: principi e metodi

- Il successo terapeutico della IE si basa sull'eradicazione del microrganismo mediante farmaci antimicrobici. La chirurgia può essere di supporto nella rimozione del materiale infetto e nel drenaggio degli ascessi.
- La terapia antibiotica della PVE deve essere di durata superiore (≥ 6 settimane) rispetto a quella prevista per la NVE (2-6 settimane).
- Sia nella NVE che nella PVE, la durata del trattamento decorre dal primo giorno di terapia antibiotica efficace (emocoltura negativa nel caso di risultato iniziale positivo) e non dal giorno dell'intervento chirurgico.
- La scelta iniziale del trattamento empirico dipende dal fatto se il paziente abbia già ricevuto o meno cicli di terapia antibiotica, se la IE coinvolga una valvola nativa o protesica (e, in quest'ultimo caso, quando è stato eseguito l'intervento chirurgico [PVE precoce vs tardiva], dal luogo dell'infezione (IE acquisita in comunità, nosocomiale o associata alle cure sanitarie) e dalla conoscenza dell'epidemiologia locale.
- La terapia antibiotica della IE si articola in due fasi. La prima fase, della durata anche di 2 settimane, consiste nel trattamento i.v. intraospedaliero durante il quale, quando indicato, deve essere eseguito il trattamento cardiocirurgico con rimozione del materiale esogeno infetto e drenaggio degli ascessi cardiaci ed extracardiaci. Al termine di questo periodo, in pazienti selezionati, la terapia antibiotica può essere proseguita ambulatorialmente con regimi antibiotici per via parenterale od orale per 6 settimane.
- Gli aminoglicosidi non sono raccomandati nella NVE da stafilococchi per l'assenza di comprovati benefici clinici, ma se indicati per il trattamento della IE causata da altri microrganismi dovrebbero essere assunti in monosomministrazione giornaliera per ridurne gli effetti nefrotossici.

- La rifampicina deve essere utilizzata unicamente per il trattamento delle infezioni da corpo estraneo, come la PVE, 3-5 giorni dopo che la terapia antibiotica abbia efficacemente eradicato la batteriemia.
- Quando indicata, la daptomicina deve essere somministrata a dosaggi elevati (10 mg/kg/die) e in associazione ad un altro antibiotico (beta-lattamici o fosfomicina nei pazienti allergici ai beta-lattamici) al fine di potenziarne gli effetti ed evitare lo sviluppo di fenomeni di resistenza.
- La OPAT deve essere iniziata unicamente dopo che sia stata documentata alla TEE l'assenza di progressione locale e di complicanze (es. disfunzione valvolare severa).
- Il regime di OPAT dovrebbe prevedere possibilmente la medesima combinazione di antibiotici somministrata nella fase acuta.
- Dopo il completamento della terapia antibiotica deve essere eseguita l'emocoltura.
- I pazienti dimessi dopo un primo episodio di IE dovrebbero rimanere sotto stretta sorveglianza per monitorare lo sviluppo di potenziali complicanze a lungo termine

Gestione di situazioni particolari

- La profilassi antibiotica per la prevenzione della IE correlata ai CIED prima di un intervento odontoiatrico o di altra procedura non cardiaca non è giustificata.
- La positività di una singola emocoltura, in assenza di altre evidenze cliniche di infezione, non deve indurre alla rimozione del CIED. La rimozione completa del CIED è raccomandata in tutti i casi di infezione accertata degli elettrocateri.
- L'indicazione al reimpianto del CIED deve essere sempre valutata attentamente e nessuna parte del sistema rimosso deve essere reimpiantata. Nei pazienti pacemaker-dipendenti può essere preso in considerazione il posizionamento per un massimo di 6 settimane di elettrocateri a fissazione attiva collegati ad un dispositivo esterno.
- Il trattamento chirurgico della IE del cuore destro è indicato nei pazienti con batteriemia persistente, disfunzione ventricolare destra, embolia polmonare settica ricorrente e insufficienza respiratoria e coinvolgimento delle sezioni cardiache sinistre.
- I pazienti con CHD affetti da IE devono ricevere un'assistenza multidisciplinare, dalla diagnosi al trattamento, presso i centri per le CHD con competenze specialistiche nell'imaging cardiaco, nella chirurgia e nelle cure intensive.

Indicazioni alla chirurgia e gestione delle principali complicanze dell'endocardite infettiva

- Nel contesto della IE acuta, il ricorso alla chirurgia si rende necessario fondamentalmente per tre motivi: la presenza di HF, la presenza di infezione non controllata e la prevenzione di embolizzazioni settiche.
- Il trattamento chirurgico della IE viene eseguito generalmente in regime d'urgenza (nell'arco di 3-5 giorni) ma in alcuni casi deve essere eseguito in regime d'emergenza (entro 24 h), a prescindere da quando sia iniziata la terapia antibiotica.

Altre complicanze dell'endocardite infettiva

- L'ictus può essere la prima manifestazione clinica di IE. La comparsa di febbre di origine sconosciuta in seguito ad un ictus in un paziente con fattori di rischio deve indurre a sospettare l'evenienza di IE.
- L'impianto di pacemaker epicardico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia per IE con AVB completo ed altri fattori di rischio.
- La MRI e la PET/CT sono indicate nei pazienti con IE complicata da sospetta spondilodiscite e osteomielite vertebrale.

Trattamento chirurgico: principi e metodi

- L'indicazione alla coronarografia o CTA preoperatoria deve basarsi sulla presenza di fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con IE della valvola aortica.
- La chirurgia non deve essere differita nei pazienti con ictus non emorragico con una chiara indicazione al trattamento chirurgico. Nei pazienti con ictus emorragico significativo preoperatorio generalmente è raccomandato di procrastinare l'intervento (≥ 4 settimane).
- La decisione di non sottoporre il paziente a trattamento chirurgico, quando indicato, dovrebbe essere discussa nell'ambito dell'Endocarditis Team.

Outcome post-dimissione: follow-up e prognosi a lungo termine

- Per recidiva si intendono episodi ripetuti di IE causati dal medesimo microrganismo ed è indicativa dell'insuccesso del trattamento, il che impone di identificare il persistente focolaio infettivo e di prendere in considerazione il trattamento chirurgico.
- Per reinfezione si intende un'infezione provocata da un microrganismo differente, generalmente a distanza di oltre 6 mesi dall'episodio iniziale.

Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale condiviso nell'endocardite infettiva

- Nei pazienti con IE, un processo decisionale condiviso favorisce l'integrazione delle preferenze, dei valori e delle priorità del paziente così da giungere ad una migliore decisione terapeutica.
- Per i pazienti privi di reti di supporto o fortemente condizionati da determinanti sociali, il piano di recupero deve essere condiviso con il paziente, informandolo del rischio di recidiva e delle misure preventive da adottare.

Differenze di genere

- La IE viene diagnosticata più raramente nei pazienti di sesso femminile, essendo riscontrabile in circa un terzo dei casi.

16. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

- La maggior parte delle raccomandazioni con un livello di evidenza B sono basate sui dati derivati da studi osservazionali e non su singoli RCT o su metanalisi di RCT.

Prevenzione

- Per i pazienti a rischio intermedio o non noto non esistono evidenze a supporto della profilassi antibiotica.
- Allo stato attuale non esistono evidenze a supporto della profilassi antibiotica dopo impianto di dispositivo per la chiusura dell'auricola sinistra.

Diagnosi

- Sono necessari ulteriori dati sull'accuratezza delle tecniche di biologia molecolare e di sequenziamento del DNA libero da cellule microbiche/micotiche nei campioni ematici per la diagnosi di BCNIE.

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- Resta da definire una metodologia standardizzata per la valutazione delle dimensioni delle vegetazioni.
- Sono necessari ulteriori dati sulla performance diagnostica dell'ecografia intracardiaca nella PVE.
- Resta da definire il ruolo della [18F]FDG-PET/CT(A) nella NVE.
- Resta da chiarire meglio l'uso routinario dei test di imaging, in particolare dell'imaging cerebrale, per valutare la presenza di eventi embolici.
- Per l'endocardite micotica sono necessari ulteriori studi sul ruolo diagnostico degli indicatori biomolecolari.

Terapia antimicrobica: principi e metodi

- Sono necessari trial clinici mirati a valutare l'efficacia e la sicurezza dei regimi raccomandati di terapia antimicrobica e le nuove combinazioni di farmaci antimicrobici. Molte delle raccomandazioni si basano sui dati derivati da trial clinici condotti in pazienti con batteriemia e non con IE.
- Sono necessari studi sulla terapia antibiotica efficace nei pazienti con infezione da streptococchi orali altamente resistenti alla penicillina.
- Sono necessari studi randomizzati per stabilire la strategia medica ottimale nei pazienti con IE da stafilococchi.
- Sono necessari ulteriori studi sulla terapia antibiotica efficace nei pazienti con IE da *E. faecalis* HLAR ed ipersensibilità ai beta-lattamici.
- Sono necessari ulteriori studi sui trattamenti efficaci nei pazienti con IE enterococcica resistente alla vancomicina.
- Sono necessari studi randomizzati di confronto diretto fra differenti antibiotici per definirne meglio l'efficacia e gli effetti tossici (es. nel caso degli aminoglicosidi).
- La durata della terapia antibiotica è stata definita in maniera empirica e non sono disponibili dati derivati da studi randomizzati.
- Non esistono studi che abbiano valutato l'efficacia della terapia antifungina di combinazione.
- Sono necessari ulteriori studi sull'uso empirico di un regime di combinazione con risparmio degli aminoglicosidi.
- Sono necessari ulteriori studi di ampie dimensioni sull'implementazione della terapia antibiotica orale.

Indicazioni alla chirurgia e gestione delle principali complicanze dell'endocardite infettiva

- Le indicazioni al trattamento chirurgico nei pazienti con IE derivano prevalentemente dal consenso degli esperti basato sui dati derivati da studi osservazionali.
- Sono necessari RCT per stabilire le indicazioni alla chirurgia e il timing chirurgico nei pazienti con:
 - alto rischio chirurgico,
 - vegetazioni di grosse dimensioni ma senza altre indicazioni alla chirurgia,
 - infezioni non controllate.
- Sono necessari ulteriori dati sulla necessità e il timing della coronarografia prima del trattamento chirurgico dell'endocardite.
- Mancano informazioni sul timing e la sequenza degli interventi nei pazienti con multipli focolai settici.
- Sono necessari ulteriori dati sull'efficacia e sulla sicurezza dei sistemi di aspirazione delle vegetazioni nei pazienti con IE del cuore destro.

Altre complicanze dell'endocardite infettiva

- Esistono poche informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza della trombectomia meccanica nei pazienti con ictus embolico correlato alla IE.
- Non esistono studi prospettici sul timing e la sicurezza dell'intervento di splenectomia rispetto alla chirurgia valvolare nella IE complicata da accessi splenici.

Trattamento chirurgico: principi e metodi

- È estremamente necessario che vengano elaborati appositi score per determinare la futilità del trattamento chirurgico nei pazienti ad altissimo rischio.
- Mancano dati sul regime di terapia anticoagulante più appropriato nei pazienti con PVE complicata da ictus emorragico.

Esito post-dimissione: follow-up e prognosi a lungo termine

- Sono necessari trial clinici mirati a valutare l'efficacia della riabilitazione, in termini anche di timing ottimale, durata, metodi e componenti.
- Sono necessari dati sugli esiti riferiti dai pazienti durante il follow-up a breve e lungo termine.

Gestione di situazioni particolari

- Sono necessari ulteriori dati sull'incidenza, le caratteristiche e l'esito della IE nei pazienti sottoposti ad intervento valvolare transcateretere o ad impianto di dispositivo per la chiusura dell'auricola sinistra.
- Resta da chiarire l'efficacia e la sicurezza del trattamento chirurgico della IE nei pazienti precedentemente sottoposti a intervento valvolare transcateretere.
- Sono necessari studi randomizzati sul timing di reimpianto dei CIED dopo la sua rimozione per infezione correlata al dispositivo.
- Mancano evidenze a favore o contro la rimozione di routine dei CIED nei pazienti con IE del cuore sinistro.
- Sono necessari studi randomizzati sul trattamento chirurgico della IE del cuore destro.

Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale condiviso nell'endocardite infettiva

- Sono necessari dati in merito all'assistenza incentrata sul paziente e al processo decisionale condiviso nel contesto della IE, in quanto non esistono evidenze specifiche in relazione a questa malattia.
- Mancano dati su come l'assistenza incentrata sul paziente e un processo decisionale condiviso possano migliorare gli esiti dei pazienti con vulnerabilità sociale e della salute mentale.
- Sono necessari dati sugli effetti dell'assistenza incentrata sul paziente e del processo decisionale condiviso per poter implementare strategie efficaci.

Differenze di genere

- Sono necessari ulteriori dati per stabilire come mai le donne sono colpite meno frequentemente da IE e perché presentano esiti più sfavorevoli.
- È necessario determinare e analizzare i motivi del minore ricorso alla chirurgia nelle donne con IE rispetto agli uomini.

17. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Tabella 14. "Cosa fare" e "cosa non fare".

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nei pazienti con malattie cardiovascolari sottoposti a procedure oro-dentali ad alto rischio di endocardite infettiva		
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con pregressa IE.	I	B
Nei soggetti a rischio intermedio o alto di IE si raccomanda di adottare le misure preventive generali.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti sottoposti ad impianto chirurgico di protesi valvolare o con difetti valvolari corretti con materiale protesico.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti portatori di protesi valvolari aortiche transcateretere o polmonari.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con CHD cianogene non trattate e in quelli sottoposti a procedure chirurgiche e transcateretere con shunt palliativi postoperatori, condotti o altri tipi di protesi. Dopo correzione chirurgica, in assenza di difetti residui o di protesi valvolare, si raccomanda la profilassi antibiotica solamente per i primi 6 mesi post-intervento.	I	C
La profilassi antibiotica è raccomandata nei pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare.	I	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata nei restanti pazienti a basso rischio di IE.	III	C
Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nei pazienti ad alto rischio		
La profilassi antibiotica è raccomandata in caso di estrazione dentale, procedure chirurgiche del cavo orale e procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale.	I	B
Raccomandazioni per la prevenzione dell'endocardite infettiva nelle procedure cardiache		
Prima di un intervento chirurgico elettivo o di un impianto valvolare transcateretere è raccomandato lo screening preoperatorio per la ricerca e il trattamento dei portatori nasali di <i>S. aureus</i> .	I	A
Prima dell'impianto di un CIED è raccomandata la profilassi antibiotica perioperatoria.	I	A
Per prevenire un'infezione del CIED si raccomanda di adottare prima della procedura le misure ottimali di asepsi sulla sede di impianto.	I	B
Nei pazienti sottoposti ad impianto chirurgico o transcateretere di protesi valvolare o di materiale protesico o esogeno di altro tipo è raccomandata la profilassi antibiotica periprocedurale.	I	B
Durante il posizionamento e la manipolazione di cateteri in sala di emodinamica si raccomanda di adottare le misure standard di asepsi chirurgica.	I	C
La decolonizzazione sistematica nasale o cutanea senza screening per <i>S. aureus</i> non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per l'Endocarditis Team		
Allo scopo di migliorare gli esiti, si raccomanda che la diagnosi e la gestione dei pazienti con IE complicata avvengano nella fase iniziale presso un Heart Valve Centre attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un Endocarditis Team.	I	B
Allo scopo di migliorare gli esiti, per i pazienti con IE non complicata gestiti presso un Centro inviante si raccomanda la comunicazione tempestiva e periodica tra il Centro locale di riferimento e l'Heart Valve Centre.	I	B
Raccomandazioni per il ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva		
A. Diagnosi		
La TTE è raccomandata come metodica di imaging di prima scelta nel caso di sospetta IE.	I	B
La TEE è raccomandata in tutti i pazienti con sospetto clinico di IE e TTE negativa o non diagnostica.	I	B
La TEE è raccomandata nei pazienti con sospetto clinico di IE che sono portatori di protesi valvolare o dispositivo intracardiaco.	I	B
Si raccomanda di ripetere la TTE e/o la TEE entro 5-7 giorni in caso di primo esame negativo o non dirimente quando il sospetto clinico di IE è ancora elevato.	I	C
La TEE è raccomandata nei pazienti con sospetta IE, anche quando la TTE è positiva, fatta eccezione per la IE isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini TTE di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.	I	C
B. Follow-up in corso di terapia medica		
Si raccomanda di ripetere la TTE e/o la TEE non appena si sospetti una nuova complicanza della IE (soffio di nuova insorgenza, embolia, febbre persistente e batteriemia, HF, ascesso, AVB).	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	
La TEE è raccomandata nei pazienti stabili prima di passare dalla terapia antibiotica per via endovenosa a quella per via orale.	I	B	
C. Ecocardiografia intraoperatoria			
L'ecocardiografia intraoperatoria è raccomandata in tutti i casi di IE che necessitano di trattamento chirurgico.	I	C	
D. Al termine della terapia			
Al termine della terapia antibiotica è raccomandata la TTE e/o la TEE al fine di valutare la morfologia e la funzione cardiaca e valvolare nei pazienti con IE che non sono stati sottoposti a chirurgia valvolare.	I	C	
Raccomandazioni per il ruolo della tomografia computerizzata, dell'imaging nucleare e della risonanza magnetica nell'endocardite infettiva			
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con possibile NVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE.	I	B	
La [18F]FDG-PET/CT(A) e la CTA cardiaca sono raccomandate nei pazienti con possibile PVE per identificare le lesioni valvolari e confermare la diagnosi di IE.	I	B	
La CTA cardiaca è raccomandata nei pazienti con NVE e PVE per la diagnosi di complicanze paravalvolari o periprotetische quando l'esame ecocardiografico non sia dirimente.	I	B	
L'imaging cerebrale e total body (CT, [18F]FDG-PET/CT e/o MRI) è raccomandato nei pazienti sintomatici con NVE e PVE per identificare le lesioni periferiche o aggiungere criteri diagnostici minori.	I	B	
Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da streptococchi orali e di gruppo <i>Streptococcus gallolyticus</i>			
Streptococchi orali e di gruppo <i>Streptococcus gallolyticus</i> sensibili alla penicillina			
Trattamento standard: 4 settimane in caso di NVE e 6 settimane in caso di PVE			
Nei pazienti con IE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 4 (in caso di NVE) o 6 settimane (in caso di PVE) ai seguenti dosaggi:	I	B	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G			12-18 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			2 g/die i.v. in monodose
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Penicillina G			200 000 U/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			100 mg/kg/die i.v. in monodose
Trattamento standard: 2 settimane (unicamente in caso di NVE)			
Unicamente nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> non complicata e con normale funzione renale è raccomandato il trattamento per 2 settimane con penicillina G, amoxicillina, ceftriaxone in associazione a gentamicina ai seguenti dosaggi:	I	B	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G			12-18 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			2 g/die i.v. in monodose
Gentamicina			3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Penicillina G			200 000 U/kg/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua
Amoxicillina			100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi
Ceftriaxone			100 mg/kg/die i.v. in monodose
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose o suddivisi in 3 dosi uguali		
In pazienti allergici ai beta-lattamici			
Nei pazienti con IE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4 (in caso di NVE) o 6 settimane (in caso di PVE) ai seguenti dosaggi:	I	C	
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina			30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		

(continua)

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
Streptococchi orali e di gruppo <i>Streptococcus gallolyticus</i> sensibili, con aumentata esposizione o resistenti alla penicillina			
Nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 4 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G	24 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina	12 g/die i.v. in 6 dosi		
Ceftriaxone	2 g/die i.v. in monodose		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
Nei pazienti con PVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> è raccomandato il trattamento con penicillina G, amoxicillina o ceftriaxone per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Penicillina G	24 milioni U/die i.v. in 4-6 dosi o in infusione continua		
Amoxicillina	12 g/die i.v. in 6 dosi		
Ceftriaxone	2 g/die i.v. in monodose		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
In pazienti allergici ai beta-lattamici			
Nei pazienti con NVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4 settimane ai seguenti dosaggi:		I	C
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	C
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Nei pazienti con PVE da streptococchi orali e di gruppo <i>S. gallolyticus</i> allergici ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>		I	C
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	C
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da <i>Staphylococcus spp.</i>			
IE da stafilococchi meticillino-sensibili			
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-sensibili è raccomandato il trattamento con (flu)cloxacillina o cefazolina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
(Flu)cloxacillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Cefazolina	6 g/die i.v. in 3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
(Flu)cloxacillina	200-300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Cefazolina	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-sensibili è raccomandato il trattamento con (flu)cloxacillina o cefazolina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
(Flu)cloxacillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Cefazolina	6 g/die i.v. in 3 dosi		
Rifampicina	900 mg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
(Flu)cloxacillina	200-300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Cefazolina	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
In pazienti allergici ai beta-lattamici			
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina è raccomandato il trattamento con cefazolina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Cefazolina	6 g/die i.v. in 3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Cefazolina	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-sensibili allergici alla penicillina è raccomandato il trattamento con cefazolina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Cefazolina	6 g/die i.v. in 3 dosi		
Rifampicina	900 mg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Cefazolina	300-600 mg/kg/die in 3-4 dosi		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
IE da stafilococchi meticillino-resistenti			
Nei pazienti con NVE da stafilococchi meticillino-resistenti è raccomandato il trattamento con vancomicina per 4-6 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina	30-60 mg/kg/die i.v. in 2-3 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Nei pazienti con PVE da stafilococchi meticillino-resistenti è raccomandato il trattamento con vancomicina in associazione a rifampicina per almeno 6 settimane e gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina	30-60 mg/kg/die i.v. in 2-3 dosi		
Rifampicina	900-1200 mg/die i.v. o per os suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Rifampicina	20 mg/kg/die i.v. o per os suddivisi in 2 o 3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in 1 (preferibilmente) o 2 dosi		
Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da <i>Enterococcus</i> spp.			
Ceppi sensibili ai beta-lattamici e alla gentamicina			
Nei pazienti con NVE da <i>Enterococcus</i> spp. non-HLAR è raccomandato il trattamento con ampicillina o amoxicillina in associazione a ceftriaxone per 6 settimane o con gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:		I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Amoxicillina	200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ampicillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	4 g/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		

(continua)

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Ceftriaxone	100 mg/kg i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali	I	B
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Amoxicillina	200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ampicillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	4 g/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>		I	B
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Amoxicillina	100-200 mg/kg/die in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	100 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali	I	B
Elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi			
Nei pazienti con NVE o PVE da <i>Enterococcus</i> spp. HLAR è raccomandato il trattamento con ampicillina o amoxicillina e ceftriaxone per 6 settimane ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Ampicillina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi		
Amoxicillina	200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	4 g/die i.v. o i.m. in 2 dosi		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Amoxicillina	100-200 mg/kg/die i.v. in 4-6 dosi		
Ceftriaxone	100 mg/kg i.v. o i.m. in 2 dosi		
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) resistente ai beta-lattamici			
Nei pazienti con IE da <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) resistente ai beta-lattamici è raccomandato il trattamento con vancomicina per 6 settimane in associazione a gentamicina per 2 settimane ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica</i>			
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. o i.m. in monodose		
<i>Enterococcus</i> spp. resistente alla vancomicina		I	B
Nei pazienti con IE da <i>Enterococcus</i> spp. resistente alla vancomicina è raccomandato il trattamento con daptomicina in associazione a beta-lattamici (ampicillina, ertapenem o ceftarolina) o fosfomicina ai seguenti dosaggi:			
<i>Dosaggio e via di somministrazione in età adulta</i>			
Daptomicina	10-12 mg/kg/die i.v. in monodose		
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Fosfomicina	12 g/die i.v. in 4 dosi		
Ceftarolina	1800 mg/die i.v. in 3 dosi		
Ertapenem	2 g/die i.v. o i.m. in monodose		

(continua)

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

Raccomandazioni		Classe ^a	Livello ^b
Dosaggio e via di somministrazione in età pediatrica			
Daptomicina	10-12 mg/kg/die i.v. in monodose (aggiustata per età)	I	B
Ampicillina	300 mg/kg/die i.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
Fosfomicina	2-3 g/die i.v. in monodose		
Ceftarolina	24-36 mg/kg/die in 3 dosi		
Ertapenem	1 g/die i.v. o i.m. in monodose [se di età <12 anni, 15 mg/kg/dose (fino a un massimo di 500 mg) due volte al giorno]		
Raccomandazioni per il trattamento antibiotico ambulatoriale dell'endocardite infettiva			
La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale non è raccomandata nei pazienti con IE causata da microrganismi estremamente difficili da trattare, con cirrosi epatica (classe Child-Pugh B o C), embolia cerebrale severa del sistema nervoso centrale, estesi ascessi extracardiaci non trattati, complicanze valvolari o altre condizioni severe che necessitano di trattamento chirurgico, complicanze severe postoperatorie e IE correlata a PWID.		III	C
Raccomandazioni per le indicazioni principali alla chirurgia nell'endocardite infettiva (endocardite su valvola nativa o valvola protesica)			
A) Scompenso cardiaco			
La chirurgia d'emergenza è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno.		I	B
La chirurgia d'urgenza è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza acuta severa od ostruzione che causano sintomi di HF o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica.		I	B
B) Infezione non controllata			
La chirurgia d'urgenza è raccomandata in caso di infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, grosse vegetazioni, deiscenza di protesi valvolare, AVB di nuova insorgenza).		I	B
La chirurgia d'urgenza o non urgente è raccomandata in caso di IE micotica o causata da microrganismi multiresistenti a seconda delle condizioni emodinamiche del paziente.		I	C
C) Prevenzione dell'embolia			
La chirurgia d'urgenza è raccomandata in caso di NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con persistenti vegetazioni ≥10 mm dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica.		I	B
La chirurgia d'urgenza è raccomandata in caso di vegetazioni ≥10 mm in presenza di altre indicazioni al trattamento chirurgico.		I	C
Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva			
La CT cerebrale e la MRA sono raccomandate nei pazienti con IE nei quali si sospetti la presenza di aneurismi intracranici infettivi.		I	B
La neurochirurgia e il trattamento endovascolare sono raccomandati in caso di aneurismi di grandi dimensioni, di aneurismi in continua espansione nonostante terapia antibiotica ottimale, e di rottura di aneurismi intracranici infettivi.		I	C
La terapia trombolitica non è raccomandata in caso di ictus embolico correlato alla IE.		III	C
Raccomandazioni per i pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche di endocardite infettiva			
La MRI e la PET/CT sono raccomandate nei pazienti con IE complicata da sospetta spondilodiscite e osteomielite vertebrale.		I	C
La TTE/TEE è raccomandata per escludere la presenza di IE nei pazienti con spondilodiscite e/o artrite settica con emocoltura positiva per microrganismi tipici della IE.		I	C
Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dell'anatomia coronarica nei pazienti candidati a chirurgia cardiaca per endocardite infettiva			
Nei pazienti emodinamicamente stabili con vegetazioni sulla valvola aortica che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca e che sono ad alto rischio di CAD è raccomandata la CTA coronarica multidetettore ad alta risoluzione.		I	B
La coronarografia invasiva è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di CAD che devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca ma che non presentano vegetazioni sulla valvola aortica.		I	C
Indicazioni alla chirurgia cardiaca e timing chirurgico dopo complicanze neurologiche nell'endocardite infettiva attiva			
Dopo un attacco ischemico transitorio, quando opportuno, è raccomandata la chirurgia cardiaca da eseguire senza ritardi.		I	B
Dopo un episodio di ictus, la chirurgia è raccomandata senza ritardi in presenza di HF, infezione non controllata, ascessi o rischio embolico persistentemente elevato, a condizione che il paziente non sia in stato comatoso e sia stata esclusa la presenza di emorragia cerebrale alla CT/MRI.		I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per il follow-up post-dimissione		
Durante il follow-up si raccomanda l'educazione del paziente sul rischio di recidive e sulle misure preventive, sottolineando l'importanza della salute dentale e basandosi sul profilo di rischio individuale.	I	C
Nei pazienti con IE correlata a PWID si raccomanda il trattamento della dipendenza.	I	C
Raccomandazione per l'endocardite su valvola protesica		
Nei pazienti con PVE precoce è raccomandato il trattamento chirurgico (entro 6 mesi dalla chirurgia valvolare) con sostituzione valvolare e rimozione completa del materiale esogeno.	I	C
Raccomandazioni per l'endocardite infettiva correlata a dispositivi cardiaci elettronici impiantabili		
In caso di impianto di CIED è raccomandata la profilassi antibiotica per <i>S. aureus</i> .	I	A
In caso di sospetta IE correlata ai CIED, per identificare la presenza di vegetazioni sono raccomandate sia la TTE che la TEE.	I	B
Nei pazienti nei quali sia stata accertata la presenza di IE correlata al CIED è raccomandata la rimozione immediata e completa del sistema sotto terapia antibiotica empirica iniziale.	I	B
In caso di infezione correlata al CIED si raccomanda di raccogliere almeno tre set di emocolture prima di iniziare la terapia antibiotica empirica con copertura per stafilococchi meticillino-resistenti e batteri Gram-negativi.	I	C
In caso di indicazione a reimpianto del CIED dopo estrazione per IE correlata al dispositivo si raccomanda di eseguire il reimpianto in un sito distante dal precedente generatore procrastinando il più a lungo possibile l'intervento finché i segni e i sintomi dell'infezione non si siano risolti e l'emocoltura non sia negativa da almeno 72 h in assenza di vegetazioni, oppure finché l'emocoltura non risulti negativa da almeno 2 settimane qualora fosse stata rilevata la presenza di vegetazioni.	I	C
La rimozione del CIED dopo una singola emocoltura positiva, in assenza di altre evidenze cliniche di infezione, non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro		
Nei pazienti con IE del cuore destro che assumono un'adeguata terapia antibiotica, il trattamento chirurgico è raccomandato nei seguenti scenari:		
In presenza di disfunzione ventricolare destra dovuta ad insufficienza tricuspide severa non responsiva alla terapia diuretica.	I	B
In presenza di vegetazioni persistenti e di insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio dopo embolia polmonare ricorrente.	I	B
In presenza di vegetazioni residue sulla valvola tricuspide di grosse dimensioni (>20 mm) dopo embolia polmonare settica ricorrente.	I	C
Nei pazienti con concomitante coinvolgimento delle strutture cardiache del cuore sinistro.	I	C
Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva		
In presenza di sanguinamento maggiore (come anche in caso di emorragia intracranica) è raccomandata l'interruzione della terapia antiplastrinica e anticoagulante.	I	C
La terapia trombolitica non è raccomandata nei pazienti con IE.	III	C

[18F]FDG, 18F-fluorodesossiglucosio; AVB, blocco atrioventricolare; CAD, malattia coronarica; CHD, cardiopatia congenita; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CT, tomografia computerizzata; CTA, angio-tomografia computerizzata; HF, scompenso cardiaco; HLAR, elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi; IE, endocardite infettiva; i.m., per via intramuscolare; i.v., per via endovenosa; MRA, angio-risonanza magnetica; MRI, risonanza magnetica; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; PVE, endocardite su valvola protesica; PWID, abuso di stupefacenti per via endovenosa; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

18. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

BIBLIOGRAFIA

- 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, Azadnaja-fabad 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, Bongiorno 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

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2744–2752. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.532>
7. Pericas JM, Llopis J, Jimenez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, Carosi G, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1629–1640. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.014>
 8. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;38:2048–2056. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw591>
 9. Sanaiha 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. Vahasarija 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 IC, Chang S, Hong GR, Lee SH, Lee S, Ha JW, 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, Ferrera-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, Lepeule R, 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 Saedan 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, Elming H, Jensen KT, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415–424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312>
 44. Wildenthal JA, Atkinson A, Lewis S, Sayood S, Nolan NS, Cabrera NL, et al. Outcomes of partial oral antibiotic treatment for complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia in people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2022;76:487–496. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac714>
 45. Pericas JM, Llopis J, Munoz P, Gonzalez-Ramallo V, Garcia-Leoni ME, de Alarcon A, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment vs hospitalization for infective endocarditis: validation of the OPAT-games criteria. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac442. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac442>
 46. Fernandez-Galilea A, Estella A, Garcia-Garmendia JL, Loza A, Palacios-Garcia I, Sierra-Camerino R, et al. Clindamycin but not intravenous immunoglobulins reduces mortality in a retrospective cohort of critically ill patients with bacteremic group A streptococcal infections. *Rev Esp Quimioter* 2022;35:475–481. <https://doi.org/10.37201/req/030.2022>
 47. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018;39:586–595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx655>
 48. Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty C, Moby V, Tattevin P, et al. Oral

- streptococcal endocarditis, oral hygiene habits, and recent dental procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2017;64:1678–1685. <https://doi.org/10.1093/cid/cix237>
49. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1238–1244. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>
50. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010;31:1890–1897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq110>
51. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before invasive dental procedures. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1029–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.030>
52. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:937–944. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309102>
53. Glauser MP, Francioli P. Relevance of animal models to the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl A):87–98. https://doi.org/10.1093/jac/20.suppl_A.87
54. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, Castillo Y, Moscoso SB, Mosquera S, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2019; 150:948–959.e4. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.06.017>
55. Overholser CD, Moreillon P, Glauser MP. Experimental bacterial endocarditis after dental extractions in rats with periodontitis. *J Infect Dis* 1987;155:107–112. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.107>
56. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79:2006–2011. <https://doi.org/10.1128/IAI.01208-10>
57. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–1754. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>
58. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770–771. <https://doi.org/10.1136/bmj.39510.423148.AD>
59. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219–1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62007-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62007-9)
60. Tubiana S, Duval X, Alla F, Seltou-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* 2016;72:544–553. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.003>
61. Thornhill MH, Lockhart PB, Prendergast B, Chambers JB, Shanson D. NICE and 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 (ESC-MID) 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 hospitalisations 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.echo.2008.04.001>
77. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2392>
78. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2070–2076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>
79. Sakai Bizmark R, Chang RR, Tsugawa Y, Zangwill KM, Kawachi I. Impact of AHA's 2007 guideline change on incidence of infective endocarditis in infants and children. *Am Heart J* 2017;189:110–119. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.006>
80. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *JAMA* 2017;317:1652–1660. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4287>
81. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:141–147. <https://doi.org/10.1093/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, Kazzi DS, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e963–e978. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
84. Havers-Borgersen E, Butt JH, Ostergaard L, Bundgaard H, Smerup M, Bruun NE, et al. Recurrent infective endocarditis versus first-time infective endocarditis after heart valve surgery. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1342–1351. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01628-7>
85. Calderon-Parra J, Kestler M, Ramos-Martinez A, Bouza E, Valerio M, de Alarcon A, et al. Clinical factors associated with reinfection versus relapse in infective endocarditis: prospective cohort study. *J Clin Med* 2021;10:748. <https://doi.org/10.3390/jcm10040748>
86. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Vilacosta I, Olmos C, Saez C, Lopez J, et al. Contemporary epidemiology and outcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart* 2020;106:596–602. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315433>
87. Salem M, Friedrich C, Saad M, Frank D, Salem M, Puehler T, et al. Active infective native and prosthetic valve endocarditis: short- and long-term outcomes of patients after surgical treatment. *J Clin Med* 2021;10:1868. <https://doi.org/10.3390/jcm10091868>
88. Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, Li Y, Heyn O, Dashkevich A, et al. Incidence and surgical outcomes of patients with native and prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.10.029>
89. Anantha-Narayanan M, Reddy YNV, Sundaram V, Murad MH, Erwin PJ, Baddour LM, et al. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;106:1413–1419. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316718>
90. Ostergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Smerup MH, Bundgaard H, Gislason

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- G, et al. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J* 2018;39:2668–2675. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy153>
91. Alexis SL, Malik AH, George I, Hahn RT, Khalique OK, Seetharam K, et al. Infective endocarditis after surgical and transcatheter aortic valve replacement: a state of the art review. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017347. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017347>
92. Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, et al. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: a meta-analysis. *J Cardiol* 2019;74:197–205. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.04.007>
93. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, et al. Endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2717–2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.039>
94. Summers MR, Leon MB, Smith CR, Kodali SK, Thourani VH, Herrmann HC, et al. Prosthetic valve endocarditis after TAVR and SAVR: insights from the PARTNER trials. *Circulation* 2019;140:1984–1994. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041399>
95. Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, Bernier M, Beaujourn 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, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med* 2017;177:224–230. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7765>
101. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013;128:1412–1419. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001827>
102. Patel S, Rizvi SSA, Choi JH, Horan DP, Weber MP, Maynes EJ, et al. Management and outcomes of left ventricular assist device-associated endocarditis: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:600–609. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.04.04>
103. Ostergaard L, Valeur N, Wang A, Bundgaard H, Aslam M, Gislason G, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. *Eur Heart J* 2019;40:1355–1361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy629>
104. Russell EA, Walsh WF, Costello B, McLellan AJA, Brown A, Reid CM, et al. Medical management of rheumatic heart disease: a systematic review of the evidence. *Cardiol Rev* 2018;26:187–195. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000185>
105. Jordan AM, Tatum R, Ahmad D, Patel SV, Maynes EJ, Weber MP, et al. Infective endocarditis following heart transplantation: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2021;36:100672. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100672>
106. Chuang S, Shrestha NK, Brizendine KD. Matched retrospective study of infective endocarditis among solid organ transplant recipients compared to non-transplant: seven-year experience in a US referral center. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13368. <https://doi.org/10.1111/tid.13368>
107. Martinez-Selles M, Valerio-Minero M, Farinas MC, Rodriguez-Abella H, Rodriguez ML, de Alarcon A, et al. Infective endocarditis in patients with solid organ transplantation. A nationwide descriptive study. *Eur J Intern Med* 2021;87:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.02.017>
108. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102–e107. <https://doi.org/10.1086/504385>
109. Findler M, Chackartchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1282–1285. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.04.015>
110. Thornhill MH, Dayer 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 AP, 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. *Eurpace* 2015;17:767–777. <https://doi.org/10.1093/europace/euv053>
119. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 2010;362:18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>
120. Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:541–550. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr470>
121. Conen A, Stortecky S, Moreillon P, Hannan MM, Franzcek 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.recsp.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, Pedrocchi 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, Bongjorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ES-CMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eurpace* 2020;22:515–549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz246>
131. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg* 2020;35:1905–1911. <https://doi.org/10.1111/jocs.14787>
132. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, Wu LT, Rosen DL. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to 2017: a

- study of statewide 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 Clinic 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, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34:1999–2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs336>
- 148.** Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral center (2007–2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:1137–1148. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04117-x>
- 149.** Dahl A, Iversen K, 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.0000000000008392>
- 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, Richez 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/ejehocard/jeq004>
- 164.** Erba PA, Pizzi MN, Roque A, Salaun 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, Naucler P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection* 2019;47:45–50. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1208-3>
- 173.** Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodriguez-Creixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60:528–535. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu872>
- 174.** Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:414–420. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/erj023>
- 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 transthoracic echocardiography in the management of low-risk Staph-

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- lococcus 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-Porrua 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, Cediell 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, Cediell G, Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Gurgui Ferrer M, et al. Long-term antibiotic therapy in patients with surgery-indicated not undergoing surgery infective endocarditis. *Cardiol J* 2021;28:566–578. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0054>
185. Chaosuwanakit N, Makarawate P. Value of cardiac computed tomography angiography in pre-operative assessment of infective endocarditis. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14:56. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0880-4>
186. Fagman E, Flinck A, Snygg-Martin U, Olaison L, Bech-Hanssen O, Svensson G. Surgical decision-making in aortic prosthetic valve endocarditis: the influence of electrocardiogram-gated computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:1165–1171. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw177>
187. 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, Sarría C, Lopez J, Vilacosta I, San Roman A, Olmos C, et al. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:42–52. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000014>
192. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005;60:1221–1236. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.007>
193. Hekimian G, Kim M, Passetfort S, Duval X, Wolff M, 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, Oflaz H, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:28–33. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14239>
196. El Ouazzani J, Jandou I, Christophe Thuaille I. Thrombus or vegetation? Importance of cardiac MRI as a diagnostic tool based on case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;60:690–694. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.007>
197. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23–30. <https://doi.org/10.1086/588663>
198. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009;120:585–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432>
199. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, El Rafei A, Brinjikji W, Baddour LM, et al. Variable significance of brain MRI findings in infective endocarditis and its effect on surgical decisions. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.jmayocp.2018.09.015>
200. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnould F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497–504, W175. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006>
201. Sotero FD, Rosario M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:23. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0935-x>
202. Fujimoto T, Morofuji Y, Matsunaga Y, Horie N, Izumo T, Tateishi Y, et al. Early diagnosis of infective endocarditis by brain T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Circ J* 2018;82:464–468. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0212>
203. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jager HR, Barkhof F. Cerebral micro-bleeds: imaging and clinical significance. *Radiology* 2018;287:11–28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803>
204. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee P, Ilic-Habensius E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1579–1584. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3582>
205. lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;44:3056–3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001470>
206. Foreman SC, Schwaiger BJ, Gempt J, Jungmann PM, Kehl V, Delbridge C, et al. MR and CT imaging to optimize CT-guided biopsies in suspected spondylodiscitis. *World Neurosurg* 2017;99:726–734.e7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.017>
207. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol* 2010;65:974–981. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.015>
208. Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. 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 W, Lam M, et al. Improving the diagnostic performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation* 2018;138:1412–1427. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032>
211. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Esposito-Farese M, Ilic-Habensius E, Lecerclerq 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 W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980–1985. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.1141895>
215. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, et al. Role of radiolabeled leukocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:586–594. <https://doi.org/10.1093/ehjci/et029>
216. Holcman K, Szot W, Rubis P, Lesniak-Sobelga A, Hlawaty M, Wisniowska-Smialek S, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:749–758. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1487-x>
217. Albano D, Dondi F, Gazzilli M, Giubbini R, Bertagna F. Meta-analysis of the diagnostic performance of (18)F-FDG-PET/CT imaging in native valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1063–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.021>
218. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, Soares J, Gonçalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of left-sided en-

- docarditis: 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 infective 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 valvetube 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 infective 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, Herjergs 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, Permany 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 agarivorans*. *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 pro-

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

pensity 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, Vigiliani 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. Peghini 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-Acensio 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, Taliari G, D'Avolio A, Pietropaolo V, Biliotti E, et al. Serum bactericidal activity levels monitor to guide intravenous dalbavancin chronic suppressive therapy of inoperable staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a case report. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz427. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz427>

276. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, et al. Biology of oral streptococci. *Microbiol Spectr* 2018;6. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018>

277. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, et al. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929–946. <https://doi.org/10.1080/00365540701534517>

278. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269–289. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr450>

279. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435–1486. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>

280. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and out-patient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264–267. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.0348002074034>

281. Francioli P, Ruch W, Stamboullian 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 nonenterococcal 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, Lemaignan 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 Ettekovon 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, Seltou-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL, et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450–2456. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.21.2450>

301. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torraco A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576–1584. <https://doi.org/10.1086/340538>

302. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.023>

303. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;20:67–74.

304. Tellez A, Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Llopis J, Ripa M, Chambers ST, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis due

- to Abiotrophia and Granulicatella compared to Viridans group streptococci. *J Infect* 2022;85:137–146. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.023>
- 305.** Fernandez-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origuén J, de Alarcón A, et al. Impact of *Staphylococcus aureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:985–991. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.002>
- 306.** Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;82:e1. <https://doi.org/10.1136/hrt.82.3.e1>
- 307.** Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;9:335–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.08.004>
- 308.** Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496–503. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-4-496>
- 309.** Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamicin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infect 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, Khatay 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 Alarcón 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.00000000000001816>
- 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-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-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 centers. *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.** Maraoalo 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 AW, 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-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54:51–58. <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 Río A, Velasco M, Castaneda X, García de la María 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 Río 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, Boutolle 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, Jammé 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>

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- 344.** Lefevre B, Hoen JE, Goehringer F, Sime WN, Aissa N, Alauzet C, et al. Antistaphylococcal penicillins vs. ceftazolin 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 ceftioxone. *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-Fransen MH, et al. Attributable mortality of vancomycin resistance in ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in Denmark and the Netherlands: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:719–727. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.216>
- 357.** Pinholt M, Gumpert H, Bayliss S, Nielsen JB, Vorobieva V, Pedersen M, et al. Genomic analysis of 495 vancomycin-resistant *enterococcus faecium* reveals broad dissemination of a vanA plasmid in more than 19 clones from Copenhagen, Denmark. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:40–47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw360>
- 358.** Taji A, Heidari H, Shahini-Shamsabadi M, Motamedifar M. High-level resistance to aminoglycosides among multidrug resistant non-faecalis and non-faecium enterococci. *Clin Lab* 2022;68. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220222>
- 359.** Manoharan H, Lalitha AKV, Mariappan S, Sekar U, Venkataramana GP. Molecular characterization of high-level aminoglycoside resistance among enterococcus species. *J Lab Physicians* 2022;14:290–294. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742423>
- 360.** Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, de Alarcon A, et al. Ampicillin plus ceftioxone 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 ceftioxone. *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 ceftioxone: that is the question!. *Circulation* 2013;127:1763–1766. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002431>
- 363.** Olaison L, Schadewitz 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 ceftioxone 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 ceftioxone 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.** Erlandson 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.** Patulel 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 AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–835. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002>
- 375.** Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, Coe K, Wardlow L. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for Gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;101:115504. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504>
- 376.** Veve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One* 2020; 15:e0230199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230199>
- 377.** Tattavin 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, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, et al. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;70:1501–1506. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1501-1506.2002>
- 383.** Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–207. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.177-207.2001>
- 384.** Garcia-Alvarez L, Sanz MM, Marin M, Farinas MC, 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.ijac.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, Fraise 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, Steiningner 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, Ostergaard 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 Endoscopus*. *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, Cuerpo-Caballero G, et al. Prognostic assessment of valvular surgery in active infective endocarditis: multicentric nationwide validation of a new score developed from a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:724–731. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz328>
- 417.** Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernandez-Hidalgo N, Moya Mur JL, Muriel Garcia A, Fernandez-Felix BM, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2019;47:879–895. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01338-x>
- 418.** Fernandez-Cisneros A, Hernandez-Meneses M, Llopis J, Sandoval E, Pareda 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, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.032128>
- 420.** Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239–2247. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1701>
- 421.** Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1495–1504. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.8203>
- 422.** Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:384–390. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.10.022>
- 423.** Nadjji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–675. <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, Tiejeh IM, Saydain G. Predictors of complications secondary to infective endocarditis and their associated outcomes: a large cohort study from the national emergency database (2016–2018). *Infect Dis Ther* 2022;11:305–321. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00563-y>
- 426.** Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364–372. <https://doi.org/10.1086/510583>
- 427.** Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954–959. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046177>
- 428.** Nadjji 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 com-

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- plicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;32:2027–2033. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp089>
- 430.** Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stohr E, Chirouze C, Hernandez-Meneses M, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1253–1265. <https://doi.org/10.1002/ehf.2525>
- 431.** Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, Paixao M, Marcondes-Braga F, Soeiro AM, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis* 2020;96:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.009>
- 432.** Wei X-B, Liu Y-H, He P-C, Yu D-Q, Zhou Y-L, Tan N, et al. Prognostic value of N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:676–684. <https://doi.org/10.1177/2047487316686436>
- 433.** Ostergaard L, Dahl A, Bruun NE, 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/ehl315>
- 435.** Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- 436.** Pericas JM, Hernandez-Meneses M, Munoz P, Alvarez-Uria A, Pinilla-Llorente B, de Alarcón A, et al. Outcomes and risk factors of septic shock in patients with infective endocarditis: a prospective cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab119. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab119>
- 437.** Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of 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, Hamerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;21:490–497. <https://doi.org/10.1053/ehj.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, Nadjji 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, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272–2284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813>
- 452.** Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, Federspiel C, Le Moing V, Chirouze C, et al. Symptomatic and asymptomatic neurological complications of infective endocarditis: impact on surgical management and prognosis. *PLoS One* 2016;11:e0158522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158522>
- 453.** Diab M, Guenther A, Sponholz C, Lehmann T, Faerber G, Matz A, et al. Pre-operative stroke and neurological disability do not independently affect short- and long-term mortality in infective endocarditis patients. *Clin Res Cardiol* 2016;105:847–857. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0993-x>
- 454.** Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155–1161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm005>
- 455.** Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489–1495. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01790-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01790-4)
- 456.** Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The 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.** Mohananeey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:502–510. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8653>
- 461.** Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871–875. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01914-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01914-2)
- 462.** Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for “major” embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311–316. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(02\)94802-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(02)94802-7)
- 463.** Young WJ, Hoare D, Bvekerwa I, Primus C, Wani RS, Das S, et al. Association of vegetation size with valve destruction, embolism and mortality. *Heart Lung Circ* 2021;30:854–860. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.028>
- 464.** Cabezon G, Lopez J, Vilacosta I, Saez C, Garcia-Granja PE, Olmos C, et al. Reassessment of vegetation size as a sole indication for surgery in left-sided infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:570–575. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.013>
- 465.** Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis* 2014;14:230. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-230>
- 466.** Scheggi V, Alterini B, Olivetto I, Del Pace S, Zoppetti N, Tomberli B, et al. Embolic risk stratification and prognostic impact of early surgery in left-sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med* 2020;78:82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.017>
- 467.** Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010;106:1011–1015. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.034>
- 468.** Sorabella RA, Han SM, Grbic M, Wu YS, Takyama H, Kurlinsky 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, Mazina 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. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.012
- 480.** Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094–2099. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000229894.28591.3f>
- 481.** Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013;44:2917–2919. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001602>
- 482.** Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775–780. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00829-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00829-5)
- 483.** Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:37–41. <https://doi.org/10.1086/524021>
- 484.** Feil K, Kupper C, Tiedt S, Dimitriadis K, Herzberg M, Dorn F, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in infective endocarditis: a matched case-control analysis from the German Stroke Registry-endovascular treatment. *Eur J Neurol* 2021;28:861–867. <https://doi.org/10.1111/ene.14686>
- 485.** Park W, Ahn JS, Park JC, Kwun BD, Lee DH. Treatment strategy based on experience of treating intracranial infectious aneurysms. *World Neurosurg* 2017;97:351–359. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.119>
- 486.** Davis KA, Huang G, Petty SA, Tan WA, Malaver D, Peacock JE Jr. The effect of preexisting anticoagulation on cerebrovascular events in left-sided infective endocarditis. *Am J Med* 2020;133:360–369. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.059>
- 487.** Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS, Spiotta AM. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J Neurointerv Surg* 2018;10:708–716. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013603>
- 488.** Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;7:449–452. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011124>
- 489.** Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:327–336. <https://doi.org/10.1159/000348317>
- 490.** Walkoff L, Brinjikji W, Rouchaud A, Caroff J, Kallmes DF. Comparing magnetic resonance angiography (MRA) and computed tomography angiography (CTA) with conventional angiography in the detection of distal territory cerebral mycotic and oncotic aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2016;22:524–528. <https://doi.org/10.1177/1591019916653247>
- 491.** Bettencourt S, Ferro JM. Acute ischemic stroke treatment in infective endocarditis: systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104598. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104598>
- 492.** Meshaal MS, Kassem HH, Samir A, Zakaria A, Baghdady Y, Rizk HH. Impact of routine cerebral CT angiography on treatment decisions in infective endocarditis. *PLoS One* 2015;10:e0118616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118616>
- 493.** White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739–749. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.3.r01ma16739>
- 494.** Boukobza M, Duval X, Laissy JP. Utility of susceptibility-weighted angiography sequence in the diagnosis of ruptured infectious aneurysms. *World Neurosurg* 2021; 149:171–173. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.02.103>
- 495.** Ragulojan R, Grupke S, Fraser JF. Systematic review of endovascular, surgical, and conservative options for infectious intracranial aneurysms and cardiac considerations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:838–844. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.035>
- 496.** Shi H, Parikh NS, Esenwa C, Zampolin R, Shah H, Khasiyev F, et al. Neurological outcomes of patients with mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Neurohospitalist* 2021;11:5–11. <https://doi.org/10.1177/1941874420931233>
- 497.** Singla A, Fargen K, Blackburn S, Neal D, Martin TD, Hess PJ, et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2016;8:741–746. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011834>
- 498.** Ohtake M, Tateishi K, Ikegaya N, Iwata J, Yamanaka S, Murata H. Initial treatment strategy for intracranial mycotic aneurysms: 2 case reports and literature review. *World Neurosurg* 2017;106:1051.e9–1051.e16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.016>
- 499.** Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O’Gara PT, Lockhart PB, et al. Vascular graft infections, mycotic aneurysms, and endovascular infections: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e412–e460. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000457>
- 500.** Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV105–IV109.
- 501.** Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, Arbulu A, Ledgerwood AM, Lucas WF. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992;112:781–786, discussion 786–787.
- 502.** Hasan LZ, Shrestha NK, Dang V, Unai S, Pettersson G, El-Hayek K, et al. Surgical infective endocarditis and concurrent splenic abscess requiring splenectomy: a case series and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;97:115082. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115082>
- 503.** Elasar F, 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. (18)F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1190–1196. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2426-7>
- 505.** Simsir SA, Cheeseman SH, Lancey RA, Vander Salm TJ, Gammie JS. Staged laparoscopic splenectomy and valve replacement in splenic abscess and infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1635–1637. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04769-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04769-0)
- 506.** Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol JP, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1261–1266. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-0931-y>
- 507.** Chou Y-H, Hsu C-C, Tiu C-M, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262–266. <https://doi.org/10.1007/BF01888563>
- 508.** Farres H, Felsher J, Banbury M, Brody F. Management of splenic abscess in a critically ill patient. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14:49–52. <https://doi.org/10.1097/00129689-200404000-00001>
- 509.** de la Cuerda F, 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, Wahi S, Cole C, Kaye G, Law P, Cooper C, et al. Concurrent native valve infective endocarditis and myocarditis: the key role of (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1781–1784. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02108-1>
- 511.** Royston AP, Gosling OE. Patient with native valve infective endocarditis and concomitant bacterial myopericarditis. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr201824907. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224907>
- 512.** Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Pare JC, Mestres CA, et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013;112:1646–1651. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.024>
- 513.** Regueiro A, Falces C, Pericas JM, Munoz P, Martinez-Selles M, Valerio M, et al. Risk factors of pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome: a multicenter prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;273:193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.010>
- 514.** Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:15–25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>
- 515.** Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, Gordon SM, Pettersson GB, Mohan C, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:329–334. <https://doi.org/10.1177/2048872619848661>
- 516.** Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, Tubau F, et al. Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection* 2018;46:245–251. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1121-9>
- 517.** Del Pace S, Scheggi V, Virgili G, Cacioli S, Olivetto I, 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,

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

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 IJ, Vos FJ, Sprong T, Hosman AJ, de Rooy JW, et al. A comparison of the diagnostic value of MRI and (18)F-FDG-PET/CT in suspected spondylodiscitis. *Infection* 2017;45:41–49. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0914-y>

525. Castagne B, Soubrier M, Prouteau J, Mrozek N, Lesens O, Tournadre A, et al. A sixweek 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, Vandenberk 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, Pouvaret A, Maillard N, Berthelot P, Lutz MF, Cazorla C, et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective analysis. *Med Mal Infect* 2019;49:527–533. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.015>

535. Von Tokarski F, Lemaignan 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 W, 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. <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/mtc.2003.140>

551. Santer D, Miazza J, Koechlin L, Gahl B, Rrahmani B, Hollinger A, et al. Hemoabsorption 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 hemoabsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): results from a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2022; 145:959–968. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940>

553. Pettersson GB, Hussain ST, Shrestha NK, Gordon S, Fraser TG, Ibrahim KS, et al. Infective endocarditis: an atlas of disease progression for describing, staging, coding, and understanding the pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1142–1149.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.031>

554. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:592–599. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.002>

555. Defauw RJ, Tomsic A, van Brakel TJ, Marsan NA, Klautz RJM, Palmen M. A structured approach to native mitral valve infective endocarditis: is repair better than 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.jtcvs.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.jtcvs.2021.04.086>

558. Witten JC, Durbak E, Houghtaling PL, Unai S, Roselli EE, Bakaeen FG, et al. Performance and durability of cryopreserved allograft aortic valve replacements. *Ann Thorac Surg* 2021;111:1893–1900. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.07.033>

559. Flynn CD, Curran NP, Chan S, Zegri-Reiriz I, Tauron M, Tian DH, et al. Systematic 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 meta-analysis of early and longterm 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.jtcvs.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. *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 neurological 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, Villelli 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.semthor.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, Mazina 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, Gírrbach F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1837–1844. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.076>
- 581.** Kume Y, Fujita T, Fukushima S, Shimahara Y, Matsumoto Y, Yamashita K, et al. Intracranial mycotic aneurysm is associated with cerebral bleeding post-valve surgery for infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:635–641. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy126>
- 582.** Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:712–721. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.009>
- 583.** Musleh R, Schlattmann P, Caldonazo T, Kirov H, Witte OW, Doenst T, et al. Surgical timing in patients with infective endocarditis and with intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024401. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024401>
- 584.** Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, et al. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:1082–1088. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt547>
- 585.** Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:489–493. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.063>
- 586.** Wang A, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J* 2019;210:108–116. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.004>
- 587.** Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35:159–168. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2523-6>
- 588.** Martínez-Selles M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Creixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in nonintravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213–1217. <https://doi.org/10.4065/83.11.1213>
- 589.** Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.003>
- 590.** Agrawal A, 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.** Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-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, Marucci R, Del Pace S, Olivotto I, Zoppetti N, et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical center. *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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.013>
- 595.** Citro R, Chan KL, Miglioranza MH, Laroche C, Benvenega 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, Sibillitz KL, Christensen J, Bundgaard H, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartIE trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2022;21:261–270. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab047>

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- 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, Sibilitz 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.annepidem.2020.09.008>
- 613.** Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1407–1412. <https://doi.org/10.1016/j.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/NEJM199608083350607>
- 616.** Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15266-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15266-X)
- 617.** Hoen B, Alla F, Seltou-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.** Seltou-Suty C, Celard M, Le Moing V, Docco-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.113.020003>
- 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 Kowek LM, Ghoshhajra BB, Beache GM, et al. ACR appropriateness criteria 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, Permany 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/ehjccco/qcac011>
- 638.** Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e82665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082665>
- 639.** Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta JP, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart* 2017;103:1602–1609. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310853>
- 640.** Pazdernik M, lung B, Mutlu B, Alla F, Riezebos R, Kong W, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection* 2022;50:1191–1202. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01792-0>
- 641.** Ragnarsson S, Salto-Alejandre 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.** Stortecky 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, Selke 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 nation-

- wide study. *Eur Heart J* 2019;40:3263–3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz2588>
- 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, Alkhdair 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, Hubsch 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, Houssein A, Jalal Z, Hascoet S, Bakloul 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.acvd.2017.10.007>
- 665.** McElhinney DB, Zhang Y, Aboulhosn JA, Morray BH, Biernacka EK, Qureshi AM, et al. Multicenter study of endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:575–589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.044>
- 666.** Nordmeyer J, Ewert P, Gervillig 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, Philibert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). *Eur Heart J* 2019;40:1862–1869. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz316>
- 672.** Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998;97:1791–1795. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1791>
- 673.** Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104:1029–1033. <https://doi.org/10.1161/hc3401.095097>
- 674.** Madhavan M, Sohail MR, Friedman PA, Hayes DL, Steckelberg JM, Wilson WR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic devices and bacteremia caused by Gram-positive cocci other than *Staphylococcus aureus*. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:639–645. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957514>
- 675.** Sohail MR, Palraj BR, Khalid S, Uslan DZ, Al-Saffar F, Friedman PA, et al. Predicting risk of endovascular device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia (PREDICT-SAB). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:137–144. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002199>
- 676.** Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:407–413. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02565.x>
- 677.** Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, Brunner MP, Kabbach G, Shao M, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:498–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.019>
- 678.** Mateos Gaitan R, Boix-Palop L, Munoz Garcia P, Mestres CA, Marin Arriaza M, Pedraz Prieto A, et al. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *Europace* 2020;22:1062–1070. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eaab076>
- 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.mayocp.2018.11.029>
- 681.** Baman JR, Medhekar AN, Jain SK, Knight BP, Harrison LH, Smith B, et al. Management of systemic fungal infections in the presence of a cardiac implantable electronic device: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:159–166. <https://doi.org/10.1111/pace.14090>
- 682.** Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3098–3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.068>
- 683.** Birnie DH, Wang J, Alings M, Philippon F, Parkash R, Manlucu J, et al. Risk factors for infections involving cardiac implanted electronic devices. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2845–2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.060>
- 684.** Ahmed FZ, Blomstrom-Lundqvist C, Bloom H, Cooper C, Ellis C, Goette A, et al. Use of healthcare claims to validate the prevention of arrhythmia device infection trial cardiac implantable electronic device infection risk score. *Europace* 2021;23:1446–1455. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eaab028>
- 685.** Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Couto B, Sumner GL, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial 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/eurpace/eaab367>
- 688.** Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med* 2019;380:1895–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901111>
- 689.** Frausing M, Nielsen JC, Johansen JB, Jorgensen OD, Gerdes C, Olsen T, et al. Rate of device-related infections using an antibacterial envelope in patients undergoing cardiac resynchronization therapy reoperations. *Europace* 2022;24:421–429. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eaab207>
- 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>

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- 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, Hutlin 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, Schaerf RHM, Breitenstein A, Najibi S, Conrad J, Berendt J, et al. Transcatheter aspiration of large pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead vegetations facilitating safe transvenous lead extraction. *Europace* 2020;22:133–138. <https://doi.org/10.1093/europace/euz283>
- 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 reinsertion 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. Predictor 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/euz160>
- 715.** Chung DU, Tauber J, Kaiser L, Schlichting A, Pecha S, Sinning C, et al. Performance and outcome of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator after transvenous lead extraction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:247–257. <https://doi.org/10.1111/pace.14157>
- 716.** Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubee V, Bige N, Preda G, et al. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997–2014 period-from CUB-rea network. *Crit Care* 2019;23:143. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2387-8>
- 717.** Georges H, Leroy O, Airapetian N, Lamblin N, Zogheib E, Devos P, et al. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis* 2018;18:85. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2989-9>
- 718.** Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care* 2015;5:45. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0091-7>
- 719.** Samol A, Kaese S, Bloch J, Gorlich D, Peters G, Waltenberger J, et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection* 2015;43:287–295. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0715-0>
- 720.** Arntfield R, Lau V, Landry Y, Priestap F, Ball I. Impact of critical care 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, Bakkaen FG, et al. Surgical treatment of right-sided infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157:1418–1427.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.07.112>
- 726.** Pfannmueller B, Kahmann M, Davierwala P, Misfeld M, Bakhtiari 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, Bakhtiyar 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.athoracsurg.2019.04.119>
- 750.** Nappi F, Spadaccio C, Mihos C, Shaikhrezai K, Acar C, Moon MR. The quest for the optimal surgical management of tricuspid valve endocarditis in the current era: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8:1628. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4685>
- 751.** Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2:129–137, discussion 138–139.
- 752.** Brescia AA, Watt TMF, Williams AM, Romano MA, Bolling SF. Tricuspid valve leaflet repair and augmentation for infective endocarditis. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2019;24:206–218. <https://doi.org/10.1053/j.optechst-cvs.2019.09.002>
- 753.** Randhawa VK, Rajani R. Novel frontiers for managing tricuspid valve endocarditis: tales of percutaneous extracorporeal circuitry. *JACC Case Rep* 2021;3:1350–1353. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.06.026>
- 754.** Starck CT, Dreizler T, Falk V. The AngioVac system as a bail-out option in infective valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:675–677. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.11.04>
- 755.** Luc JGY, Choi J-H, Kodja K, Weber MP, Horan DP, Maynes EJ, et al. Valvectomy versus replacement for the surgical treatment of infective tricuspid valve endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:610–620. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.11.06>
- 756.** Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1066–1071. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01706-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01706-0)
- 757.** Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol* 2017;249:161–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.035>
- 758.** Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- 759.** Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, et al. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol* 2018;268:55–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.138>
- 760.** 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, Klčovansky 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, Schlenk 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, Vik L, Antonova P, Mosna F. Surgery in drug use-associated infective endocarditis: long-term survival is negatively affected by recurrence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:528–534. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz302>
- 772.** Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e337–e357. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000921>
- 773.** Coates MM, Sliwa K, Watkins DA, Zuhlke L, Perel P, Berteletti F, et al. An investment case for the prevention and management of rheumatic heart disease in the African Union 2021–30: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2021;9:e957–e966. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00199-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00199-6)
- 774.** Zilla P, Yacoub M, Zuhlke L, Beyersdorf F, Sliwa K, Khubulava G, et al. Global unmet needs in cardiac surgery. *Glob Heart* 2018;13:293–303. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2018.08.002>
- 775.** Mirabel M, Andre R, Barsoum P, Colboc H, Lacassin F, Noel B, et al. Ethnic disparities in the incidence of infective endocarditis in the Pacific. *Int J Cardiol* 2015;186:43–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.243>
- 776.** Mirabel M, Andre R, Barsoum P, Colboc H, Lacassin F, Noel B, et al. Infective endocarditis in the Pacific: clinical characteristics, treatment and long-term outcomes. *Open Heart* 2015;2:e000183. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000183>
- 777.** Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, et al. The VALVAFRIC 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, Sinabulya 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.** Hajasadeghi 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 analy-

LINEE GUIDA ESC ENDOCARDITE

- sis. *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, Lutinièr R, Gallais K, et al. Infective endocarditis in French Polynesia: epidemiology, treatments and outcomes. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:252–262. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.12.007>
- 785.** Montano TCP, Wanderley MIA, Sampaio RO, Alves CGB, Neves ILI, Lopes MA, et al. Demographic, cardiologic, microbiologic, and dental profiles of Brazilian patients who developed oral bacteria-related endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;132:418–425. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.07.007>
- 786.** Jomaa W, Ben Ali I, Abid 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.** Nigusie B, Tadele H. Heart failure in Ethiopian children: mirroring the unmet cardiac services. *Ethiop J Health Sci* 2019;29:811–818. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i1.2>
- 790.** Moreira JL, Barletta P, Baucia JA. Morbidity and mortality in patients undergoing mitral valve replacement at a cardiovascular surgery referral service: a retrospective analysis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2021;36:183–191. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0440>
- 791.** Mocumbi AO, Jamal KK, Mbakwem A, Shung-King M, Sliwa K. The Pan-African Society of Cardiology position paper on reproductive healthcare for women with rheumatic heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:394–403. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-044>
- 792.** Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;40:3848–3855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz136>
- 793.** De Villiers MC, Viljoen CA, Manning K, Van der Westhuizen C, Seedat A, Rath M, et al. The changing landscape of infective endocarditis in South Africa. *S Afr Med J* 2019;109:592–596. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8.13888>
- 794.** Sadehghpour A, Maleki M, Movassaghi M, Rezvani L, Noohi F, Boudagh S, et al. Iranian Registry of Infective Endocarditis (IRIE): time to relook at the guideline, regarding to regional differences. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;26:100433. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100433>
- 795.** Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis* 2020;20:428. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05153-w>
- 796.** Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of infective endocarditis in a tertiary hospital in east China. *PLoS One* 2016;11:e0166764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166764>
- 797.** Connolly C, O'Donoghue K, Doran H, McCarthy FP. Infective endocarditis in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Med* 2015;8:102–104. <https://doi.org/10.1177/1753495X15572857>
- 798.** Yuan SM. Infective endocarditis during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25:134–139.
- 799.** Escola-Verge L, Rello P, Declerck C, Dubee V, Rouleau F, Duval X, et al. Infective 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, Castellan-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 JJ, 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? *N 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, Gaulden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003267. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003267.pub2>
- 844.** Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PM, van den Brink RB, Speelman P, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1559–1565. <https://doi.org/10.1086/598930>
- 845.** Berg SK, Preisler P, Pedersen BD. Patients' perspective on endocarditis—an intermezzo in life. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010;9:126–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2009.11.007>
- 846.** Butt JH, Kragholm K, Dalager-Pedersen M, Rorth R, Kristensen SL, Chaudry MS, et al. Return to the workforce following infective endocarditis—a nationwide cohort study. *Am Heart J* 2018;195:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.009>
- 847.** Havers-Borgersen E, Fosbol EL, Rorth R, Kragholm K, Kristensen SL, Bundgaard H, et al. Nursing home admission and initiation of domiciliary care following infective endocarditis. *Glob Heart* 2019;14:41–46.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.01.002>
- 848.** Wattel R. ESC involving patients: purpose & priorities. *Eur Heart J* 2018;39:3681. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy644>
- 849.** Ulin K, Olsson LE, Wolf A, Ekman I. Person-centred care – an approach that improves the discharge process. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;15:e19–e26. <https://doi.org/10.1177/1474515115569945>
- 850.** Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2327–2339. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1994>
- 851.** D'Alto M, Budts W, Diller GP, Mulder B, Egidy Assenza G, Oreto L, et al. Does gender affect the prognosis and risk of complications in patients with congenital heart disease in the modern era? *Int J Cardiol* 2019;290:156–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.010>
- 852.** Weber C, Petrov G, Luehr M, Aubin H, Tugtekin SM, Borger MA, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:609–619.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.186>
- 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>