- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Linee guida per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'endocardite infettiva (nuova versione 2009)

Task Force per la Prevenzione, la Diagnosi e il Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Approvate dalla European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) e dalla International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

Autori/Membri della Task Force
Gilbert Habib (Chairperson) (Francia), Bruno Hoen (Francia), Pilar Tornos (Spagna), Franck Thuny (Francia), Bernard Prendergast (UK), Isidre Vilacosta (Spagna), Philippe Moreillon (Svizzera), Manuel de Jesus Antunes (Portogallo), Ulf Thilen (Svezia), John Lekakis (Grecia), Maria Lengyel (Ungheria), Ludwig Müller (Austria), Christoph K. Naber (Germania), Petros Nihoyannopoulos (UK), Anton Moritz (Germania), José Luis Zamorano (Spagna)

Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia
Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), Angelo Auricchio (Svizzera), Jeroen Bax (Olanda), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

Revisori del Documento
Alec Vahanian (Coordinatore CPG) (Francia), Rio Aguilar (Spagna), Maria Grazia Bongiorni (Italia), Michael Borger (Germania), Eric Butchart (UK), Nicolas Danchin (Francia), Francois Delahaye (Francia), Raimund Erbel (Germania), Damian Franzen (Germania), Kate Gould (UK), Roger Hall (UK), Christian Hassager (Danimarca), Keld Kjeldsen (Danimarca), Richard McManus (UK), José M. Miró (Spagna), Ales Mkracek (Repubblica Ceca), Raphael Rosenhek (Austria), José A. San Román Clavar (Spagna), Petar Seferovic (Serbia), Christine Selton-Suty (Francia), Miguel Sousa Uva (Portogallo), Rita Trinchero (Italia), Guy van Camp (Belgio)

© 2009 ESC

Tradotto da 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. Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 2): e1-e45)

A. Prefazione e2
B. Motivazione e senso della questione e3
C. Epidemiologia e3
Variazioni del profilo epidemiologico e3
Incidenza dell'endocardite infettiva e4
Tipi di endocardite infettiva e4
Microbiologia e4
D. Fisiopatologia e5
L'endotelio valvolare e5
Batteriemia transitoria e6
Patogeni batterici e difese dell'ospite e6
E. Misure preventive e6
Evidenza a supporto della profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva nelle precedenti raccomandazioni ESC e6
Il perché di una revisione delle precedenti linee guida ESC e6
I principi delle nuove linee guida ESC e7
Limiti e conseguenze delle nuove linee guida ESC e9

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

F. Diagnosi ... e9
Caratteristiche cliniche ... e9
Ecocardiografia ... e10
Diagnosi microbiologica ... e11
Criteri diagnostici e loro limiti ... e13
G. Valutazione prognostica al momento del ricovero ... e14
H. Terapia antimicrobica: principi e metodi ... e14
Principi generali ... e14
Streptococchi orali sensibili alla penicillina e streptococchi di gruppo D ... e14
Streptococchi orali resistenti alla penicillina e streptococchi di gruppo D ... e15
Streptococcus pneumoniae, streptococchi β-emolitici (gruppi A, B, C e G) ... e16
Streptococchi con variante nutrizionale ... e16
Staphylococcus aureus e stafilococchi coagulasi-negativi ... e16
Stafilococchi meticillino- e vancomicino-resistenti ... e16
Enterococcus spp. ... e17
Batteri Gram-negativi ... e18
Endocardite infettiva ad emocoltura negativa ... e19
Miceti ... e19
Terapia empirica ... e19
Terapia antibiotica parenterale per il trattamento ambulatoriale dell'endocardite infettiva ... e20
I. Complicanze e indicazioni alla chirurgia per l'endocardite infettiva su valvola nativa del cuore sinistro ... e20
Parte 1. Indicazioni e *timing* ottimale per il trattamento chirurgico ... e20
Scompenso cardiaco ... e21
Infezioni non controllate ... e22
Prevenzione dell'embolia sistemica ... e23
Parte 2. Principi, metodi e risultati immediati della chirurgia ... e24
Gestione pre- e perioperatoria ... e24
Approccio chirurgico e relative tecniche ... e24
Mortalità operatoria, morbilità e complicanze postoperatorie ... e25
J. Altre complicanze dell'endocardite infettiva ... e25
Parte 1. Complicanze neurologiche, terapia antitrombotica ... e25
Parte 2. Altre complicanze (aneurismi infettivi, insufficienza renale acuta, complicanze reumatiche, ascessi splenici, miocardite, pericardite) ... e26
K. Outcome post-dimissione e prognosi a lungo termine ... e27
Recrudescenza: recidive e reinfezioni ... e27
Scompenso cardiaco e ricorso alla chirurgia valvolare ... e28
Mortalità a lungo termine ... e28
Follow-up ... e28
L. Situazioni particolari ... e28
Parte 1. Endocardite su valvola protesica ... e28
Parte 2. Endocardite infettiva su pacemaker e defibrillatori impiantabili ... e29
Parte 3. Endocardite infettiva del cuore destro ... e30
Parte 4. Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita ... e33
Parte 5. Endocardite infettiva nell'anziano ... e34
Parte 6. Endocardite infettiva in gravidanza ... e34
M. Bibliografia ... e34

Abbreviazioni ed acronimi

CC = cardiopatia congenita
CD = dispositivo cardiaco
CDRIE = endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci
CNS = stafilococchi coagulasi-negativi
EI = endocardite infettiva
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay
ESC = Società Europea di Cardiologia
ETE = ecocardiografia transesofagea
ETT = ecocardiografia transtoracica
ICD = defibrillatore impiantabile
ICE = International Collaboration on Endocarditis
IVDA = abuso di stupefacenti per via endovenosa
LDI = infezione del dispositivo con diffusione locale
MBC = concentrazione minima battericida
MIC = concentrazione minima inibente
MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente
MSSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile
NVE = endocardite su protesi nativa
OPAT = terapia antibiotica parenterale ambulatoriale
PBP = proteina legante la penicillina
PCR = reazione polimerasica a catena
PM = pacemaker
PVE = endocardite su valvola protesica
RM = risonanza magnetica
SC = scompenso cardiaco
TC = tomografia computerizzata
VISA = *Staphylococcus aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina

A. Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura disponibile, per una disamina critica delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove i dati siano disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è sta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
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
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

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 e registri

to interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dai gruppi di esperti e di consenso delle Task Force. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni pocket e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli opinion leader europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I programmi di attuazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Pertanto, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto dell'attuazione rigorosa delle linee guida sull'outcome dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico nel suo quotidiano processo decisionale, ma il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

B. Motivazione e senso della questione

Esistono almeno tre motivi perché l'endocardite infettiva (EI) debba essere considerata una particolare patologia.

Primo, negli ultimi 30 anni non si è registrata una diminuzione né dell'incidenza né della mortalità di tale patologia[1] e, nonostante i notevoli progressi in ambito diagnostico e terapeutico, ancora oggi è gravata da una prognosi severa e la mortalità resta elevata.

Secondo, l'EI non è una malattia omogenea ma può assumere molteplici forme a seconda della manifestazione clinica iniziale, dell'eventuale cardiopatia sottostante, dell'agente patogeno coinvolto, della presenza o assenza di complicanze e delle caratteristiche specifiche del paziente, rendendo quindi necessario un approccio coordinato che coinvolga il medico di medicina generale, il cardiologo, il chirurgo, il microbiologo, l'infettivologo, nonché spesso il neurologo, il neurochirurgo, il radiologo e il patologo[2].

Terzo, in considerazione della bassa incidenza della patologia, della mancanza di studi randomizzati e delle poche metanalisi disponibili, le linee guida sono perlopiù basate sull'opinione degli esperti[3,4].

Vi sono diverse ragioni che sottendono alla decisione dell'ESC di procedere ad un aggiornamento delle precedenti linee guida pubblicate nel 2004[3]. L'EI è indubbiamente una patologia in continua evoluzione, accompagnata da variazioni del profilo microbiologico e da un aumento dell'incidenza di casi associati alle cure sanitarie e di pazienti anziani o portatori di dispositivi intracardiaci o protesi valvolari. Viceversa, nei paesi industrializzati sono diminuiti i casi correlati alla malattia reumatica. Infine, negli ultimi anni sono state pubblicate diverse linee guida a livello nazionale ed internazionale ed alcuni lavori di messa a punto[3-13], le cui conclusioni tuttavia non sono sempre concordi, specie in riferimento alle indicazioni per la profilassi per la quale vengono riportate raccomandazioni contrastanti[3,4,6,8-13]. L'obiettivo dei prossimi anni sarà quindi quello di giungere ad un'armonizzazione di tali raccomandazioni.

Questa Task Force ha avuto come scopo primario quello di fornire delle chiare e semplici raccomandazioni, elaborate sulla base del consenso degli esperti dopo analisi approfondita della letteratura disponibile, 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.

C. Epidemiologia

Variazioni del profilo epidemiologico

Negli ultimi anni il profilo epidemiologico dell'EI ha subito dei sostanziali cambiamenti, in particolar modo nei paesi industrializzati[1]. Se in passato l'EI colpiva giovani adulti già affetti da patologia valvolare (nella maggior parte dei casi reumatica), oggi colpisce anche pazienti di età avanzata che spesso sviluppano EI in seguito all'erogazione di procedure sanitarie, sia che non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

abbiano una patologia valvolare nota[14] sia che siano portatori di protesi valvolare[15].

Una recente rassegna sistematica di 15 studi di popolazione per un numero complessivo di 2371 casi di EI nell'ambito di 7 paesi industrializzati (Danimarca, Francia, Italia, Olanda, Svezia, UK e Stati Uniti) ha riportato un'incidenza più elevata di EI associata alla presenza di protesi valvolare, un aumento dei casi con sottostante prolasso valvolare mitralico ed una riduzione dei casi con sottostante malattia reumatica a localizzazione cardiaca[16].

Sono emersi nuovi fattori predisponenti – protesi valvolari, lesioni valvolari degenerative, abuso di stupefacenti per via endovenosa – correlati ad un più esteso utilizzo di procedure invasive che possono determinare lo sviluppo di batteriemia con successiva comparsa di EI[17]. Un'analisi combinata di 3784 episodi di EI ha evidenziato come gli agenti patogeni siano più frequentemente stafilococchi e non streptococchi orali[1]. Questa apparente evoluzione osservata nel tempo da un'EI ad eziologia prevalentemente streptococcica ad una prevalentemente stafilococcica può essere in parte riconducibile a *bias* di arruolamento/selezione presso i centri specialistici, dato che un *trend* analogo non viene riportato nelle indagini epidemiologiche di popolazione[18]. Nei paesi in via di sviluppo permangono invece i classici pattern. In Tunisia, ad esempio, la maggior parte dei casi di EI si verificano in pazienti affetti da malattia valvolare reumatica, hanno un'eziologia prevalentemente streptococcica e per il 50% sono associati ad emocolture negative[19]. In altri paesi del continente africano, persiste anche un elevato impatto legato alla presenza di febbre reumatica, malattia cardiaca reumatica ed EI[20].

Infine, sono state messe in evidenza anche delle importanti variazioni geografiche. L'aumento più consistente dell'incidenza di EI da stafilococco è stato riportato negli Stati Uniti[21], dove l'emodialisi cronica, il diabete mellito ed i dispositivi intravascolari costituiscono i fattori più frequentemente associati allo sviluppo di EI da *Staphylococcus aureus*[21,22]. In altri paesi il fattore che può maggiormente predisporre all'EI da *S. aureus* è l'abuso di stupefacenti per via endovenosa[23].

Incidenza dell'endocardite infettiva

L'incidenza di EI varia a seconda dei paesi da 3 a 10 casi per 100 000 soggetti/anno[14,24-26], il cui range riflette verosimilmente le differenze metodologiche delle varie indagini più che una vera e propria variabilità. Da sottolineare che in queste indagini l'incidenza di EI risultava particolarmente bassa nei pazienti giovani ma mostrava un drastico incremento con l'avanzare dell'età, raggiungendo il picco di 14.5 casi per 100 000 soggetti/anno fra i 70 e gli 80 anni di età. In tutti gli studi epidemiologici sull'EI, il rapporto maschi/femmine è pari a ≥2:1, dove la preponderanza del sesso maschile rimane ancora da chiarire. Infatti, i pazienti di sesso femminile hanno in teoria una prognosi peggiore e sono più raramente sottoposti ad interventi di chirurgia valvolare rispetto ai pazienti di sesso maschile[27].

Tipi di endocardite infettiva

L'EI deve essere considerata come un insieme di situazioni cliniche, talvolta estremamente diverse l'una dall'altra. Al fine di evitare sovrapposizioni, sulla base della localizzazione dell'infezione e della presenza o assenza di materiale esogeno intracardiaco, è necessario distinguere le seguenti quattro categorie: EI del cuore sinistro su valvola nativa, EI del cuore sinistro su protesi valvolare, EI del cuore destro ed EI correlata a dispositivi (quest'ultima comprendente l'EI che si sviluppa sugli elettrocateteri di pacemaker (PM) o defibrillatori con o senza coinvolgimento valvolare) (Tabella 3). Per quanto riguarda le modalità di acquisizione, queste possono essere distinte in EI acquisita in comunità, EI associata alle cure sanitarie (nosocomiale e non nosocomiale) ed EI associata ad abuso di stupefacenti per via endovenosa (*intravenous drug abuse*, IVDA).

Microbiologia

Sulla base dei risultati degli esami microbiologici, vengono delineate le seguenti categorie.

1. Endocardite infettiva ad emocoltura positiva

Questa categoria è la più importante, responsabile di circa l'85% dei casi di EI. I microrganismi coinvolti sono solitamente gli stafilococchi, gli streptococchi e gli enterococchi[28].

a. Endocardite infettiva causata da streptococchi ed enterococchi

Gli streptococchi orali (precedentemente denominati viridans) formano un eterogeneo gruppo di microrganismi, che comprendono le specie *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* e *Gemella morbillorum*. I microrganismi appartenenti a questo gruppo sono quasi sempre sensibili alla penicillina G. Devono poi essere contraddistinti i membri del gruppo dello *"S. milleri"* e *"S. anginosus"* (*S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*), perché tendono a provocare ascessi ed infezioni con disseminazione ematogena, con conseguente prolungamento della terapia antibiotica. Allo stesso modo, devono essere contraddistinti gli streptococchi con variante nutrizionale, di recente riclassificati in una nuova specie (*Abiotrophia* e *Granulicatella*), in quanto sono spesso tolleranti alla penicillina [concentrazione minima battericida (*minimal bactericidal concentration*-MBC di molto superiore alla concentrazione minima inibente (*minimal inhibitory concentration*-MIC]. Gli streptococchi di gruppo D formano il complesso *"Streptococcus bovis/Streptococcus equinus"*, comprendenti le specie commensali dell'intestino umano, ed erano fino a poco tempo fa uniti sotto la denominazione di *Streptococcus bovis*. Al pari degli streptococchi, sono generalmente sensibili alla penicillina G. Fra gli enterococchi, le tre specie che causano EI sono *E. faecalis*, *E. faecium* e in misura minore *E. durans*.

b. Endocardite infettiva stafilococcica

Di solito l'EI stafilococcica su valvola nativa è causata da *S. aureus*, generalmente sensibile all'oxacillina almeno per quanto riguarda i casi di EI acquisita in comunità. Viceversa, l'EI stafilococcica su protesi valvolare è il più delle volte determinata da stafilococchi coagulasi-negativi (*coagulase-negative staphylococci*, CNS) resistenti all'oxacillina. In un recente studio su 1779 casi di EI raccolti prospetticamente in 16 paesi, *S. aureus* è risultato l'agente patogeno più frequentemente responsabile non solo di EI ma anche di EI su protesi valvolare[22]. Di contro, è stato dimostrato che le specie CNS posso provocare EI su valvola nativa[29-31], in particolar modo *S. lugdunensis*, con decorso clinico spesso aggressivo.

2. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa per precedente terapia antibiotica

Questa situazione si verifica in quei pazienti che hanno assunto antibiotici prima di eseguire l'emocoltura per la comparsa di accessi febbrili di origine sconosciuta e nei quali non era stata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 3. Classificazione e definizioni dell'endocardite infettiva (EI).

EI in base alla localizzazione dell'infezione e alla presenza o assenza di materiale intracardiaco	
• EI su valvola nativa del cuore sinistro	
• EI su valvola protesica del cuore sinistro (PVE)	
PVE precoce: entro 1 anno dalla chirurgia valvolare	
PVE tardiva: dopo 1 anno dalla chirurgia valvolare	
• EI del cuore destro	
• EI correlata a dispositivi (pacemaker permanenti o defibrillatori)	
EI in base alla modalità di acquisizione[22]	
• EI associata alle cure sanitarie	
- Nosocomiale	EI insorta in paziente ospedalizzato >48h prima della comparsa di segni e/o sintomi suggestivi di EI
- Non nosocomiale	Segni e/o sintomi di EI insorti <48h dopo il ricovero in paziente che ha ricevuto cure sanitarie così definite: 1) assistenza infermieristica o terapia endovenosa a domicilio, emodialisi, o chemioterapia nei 30 giorni antecedenti l'insorgenza di EI; oppure 2) ricovero in struttura assistenziale per acuti nei 90 giorni antecedenti l'insorgenza di EI; oppure 3) residente in casa di cura o in struttura per l'assistenza a lungo termine
• EI acquisita in comunità	Segni e/o sintomi di EI insorti <48h dopo il ricovero in paziente che non rientra fra i criteri di infezione associata alle cure sanitarie
• EI associata ad abuso di stupefacenti per via endovenosa	EI in soggetto che fa uso attivo di stupefacenti per via endovenosa in assenza di altra origine dell'infezione
EI attiva	
• EI con febbre persistente ed emocolture positive *oppure*	
• Morfologia infiammatoria attiva durante l'intervento *oppure*	
• Paziente ancora in terapia antibiotica *oppure*	
• Evidenza istopatologica di EI attiva	
Recrudescenza	
• Recidive	Episodi ripetuti di EI causati dal medesimo microrganismo che si verificano <6 mesi dopo l'episodio iniziale
• Reinfezioni	Infezioni causate da un microrganismo differente Recidive di EI causate dal medesimo microrganismo che si verificano >6 mesi dopo l'episodio iniziale

presa in considerazione la diagnosi di EI; di solito tale diagnosi viene eventualmente contemplata in presenza di ricorrenti episodi febbrili in seguito all'interruzione della terapia antibiotica. Dopo la sospensione del trattamento antibiotico, le emocolture possono risultare negative per diversi giorni e gli agenti patogeni più frequentemente coinvolti sono gli streptococchi orali o i CNS.

3. Endocardite infettiva frequentemente associata ad emocoltura negativa

La negatività dell'emocoltura può essere determinata dall'azione di fastidiosi organismi come gli streptococchi con variante nutrizionale, i batteri Gram-negativi esigenti del gruppo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* e *K. denitrificans*), *Brucella* e funghi.

4. Endocardite infettiva associata ad emocoltura persistentemente negativa

La negatività dell'emocoltura può essere determinata dall'azione di batteri intracellulari, quali *Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia* e, come dimostrato recentemente, *Tropheryma whipplei*, l'agente eziologico della malattia di Whipple[32]. Complessivamente, questa situazione si verifica nel 5% dei casi di EI e la diagnosi viene posta sulla base dei risultati dei test sierologici, delle colture cellulari o dell'amplificazione genica.

D. Fisiopatologia

L'endotelio valvolare

L'endotelio valvolare integro è resistente all'infezione e alla colonizzazione batterica, mentre una lesione endoteliale di tipo meccanico determina l'esposizione alle proteine di matrice extracellulare, la produzione di fattore tissutale e il deposito di fibrina e piastrine come in un normale processo di guarigione. Tale endocardite trombotica non batterica può favorire l'adesione dei microrganismi alla superficie endocardica e l'insorgenza di infezione. Il danneggiamento dell'endocardio può derivare da lesioni meccaniche provocate da turbolenze del flusso ematico, da elettrodi o cateteri e da stati infiammatori, come nella cardiopatia reumatica, o nei soggetti anziani da alterazioni degenerative, associate ad infiammazione, microulcere e microtrombi. Lesioni valvolari degenerative sono identificate all'esame ecocardiografico nel 50% dei pazienti asintomatici ultrasessantenni[33] e in un'analoga percentuale di pazienti anziani affetti da EI, deponendo per un aumentato rischio di EI nell'anziano.

L'infiammazione endoteliale non accompagnata da lesioni valvolari può anch'essa favorire l'insorgenza di EI. Una reazione infiammatoria locale induce l'espressione di integrina $\beta 1$ (antigene tardivo) da parte delle cellule endoteliali. Le integrine sono delle proteine transmembrana che collegano elementi della matrice extracellulare al citoscheletro intracellulare. In particolare, le integrine $\beta 1$ si legano alla fibronectina plasmatica della superficie endoteliale mentre *S. aureus*, così come altri

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

agenti patogeni, esprime proteine leganti la fibronectina sulla sua superficie. Di conseguenza, se le cellule endoteliali attivate si legano alla fibronectina facilitano l'adesione degli stafilococchi circolanti alla superficie. In seguito all'adesione, *S. aureus* innesca la propria internalizzazione nelle cellule endoteliali valvolari dove riesce a resistere ai meccanismi di difesa dell'ospite e all'effetto degli antibiotici e a moltiplicarsi e diffondersi negli altri organi[34]. Nell'infezione valvolare primaria, quindi, possiamo assistere a due scenari: il primo consiste nell'endotelio soggetto a danneggiamento fisico dove l'infezione si sviluppa ad opera di buona parte degli agenti patogeni, il secondo consiste nell'endotelio privo di danneggiamento fisico dove l'EI si sviluppa per l'azione di *S. aureus* o di altri possibili agenti patogeni intracellulari.

Batteriemia transitoria

Il ruolo della batteriemia è stato valutato in modelli animali con endocardite trombotica non batterica dovuta alla contaminazione di cateteri. In questo contesto sono rilevanti tanto l'estensione della batteriemia quanto la capacità dell'agente patogeno di attaccare le valvole danneggiate[35]. Da sottolineare che la batteriemia insorge non solo dopo una procedura invasiva, ma come conseguenza di microtraumi provocati dalla masticazione o dal lavaggio dei denti. Questo tipo di batteriemia spontanea è caratterizzata da un basso grado di patogenicità e da una breve durata [1-100 unità formanti colonie (cfu)/ml di sangue per <10 min], ma l'elevata incidenza rende ragione del perché la maggior parte delle EI non è correlata ad una procedura invasiva[26,36].

Patogeni batterici e difese dell'ospite

I classici patogeni dell'EI (*S. aureus*, *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp.) sono tutti in grado di aderire alle valvole danneggiate, di attivare la cascata della coagulazione nelle regioni adiacenti dell'endotelio e di alimentare le vegetazioni infette all'interno delle quali sopravvivono[37]. Sono dotati di numerosi costituenti di superficie che modulano l'adesione alle molecole ospite situate sulle valvole danneggiate (ad es. fibrinogeno, fibronectina, proteine piastriniche) con conseguente attivazione piastrinica. Dopo la colonizzazione, i batteri adesi devono sfuggire alle difese dell'ospite. Anche se i batteri Gram-positivi sono resistenti al complemento, possono tuttavia diventare il bersaglio di processi microbicidi, innescati dall'attivazione piastrinica, che distruggono i microbi interferendo con la loro membrana plasmatica. I batteri presenti nei pazienti con EI sono resistenti all'azione di questi processi microbicidi, mentre quelli presenti nei pazienti affetti da altre forme di infezione sono sensibili alla loro azione[38]. Ne deriva, pertanto, che la capacità di sfuggire ai meccanismi microbicidi innescati dall'attivazione piastrinica è tipica degli agenti patogeni che provocano l'EI.

E. Misure preventive

Evidenza a supporto della profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva nelle precedenti raccomandazioni ESC

Il concetto della profilassi dell'EI si è sviluppato sulla base di studi osservazionali che risalgono ai primi del '900[39]. L'ipotesi iniziale partiva dal presupposto che la batteriemia causata da procedure mediche può provocare EI, in particolar modo nei pazienti con fattori predisponenti, e che in questa categoria di pazienti la profilassi antibiotica è in grado di prevenire l'EI riducendo al minimo o prevenendo gli episodi di batteriemia e modificando le proprietà dei ceppi batterici riducendone la capacità di adesione alla superficie endoteliale. Le raccomandazioni per la profilassi si basano in parte sui risultati di studi condotti su modelli animali, che dimostrano come la terapia antibiotica possa prevenire lo sviluppo di EI sperimentale dopo inoculazione batterica[40].

Il perché di una revisione delle precedenti linee guida ESC

Nell'ambito di queste linee guida, la Task Force si è prefissa di evitare l'uso estensivo e non basato sull'evidenza della terapia antibiotica in tutte le categorie di pazienti a rischio candidati a procedura interventistica e di limitare la profilassi a quei pazienti a rischio più elevato di sviluppare EI. I motivi principali che hanno spinto a procedere ad una revisione delle precedenti raccomandazioni vengono riportati qui di seguito.

1. Incidenza di batteriemia dopo procedure odontoiatriche e durante le attività quotidiane di routine

Sulla base dei dati disponibili, l'incidenza di batteriemia transitoria dopo procedure odontoiatriche risulta estremamente variabile, essendo compresa tra il 10% e il 100%[41]. Questo ampio range può essere tuttavia frutto dei diversi metodi di analisi e campionamento adottati, rendendo quindi necessaria una certa cautela nell'interpretazione dei dati. L'incidenza di batteriemia dopo altri tipi di procedure mediche è ancor meno definita. Al contrario, episodi di batteriemia transitoria sono stati spesso riportati nel contesto delle attività quotidiane di routine, come l'uso dello spazzolino o del filo interdentale e la masticazione[42,43]. Sembra quindi verosimile che buona parte delle batteriemie che causano EI possano derivare dallo svolgimento di normali attività quotidiane. Inoltre, nei pazienti con scarsa igiene dentaria, la batteriemia può svilupparsi indipendentemente dall'esecuzione di una procedura odontoiatrica e, in questi casi, l'incidenza di batteriemia post-procedurale è ancora più elevata. Questi dati sottolineano l'importanza di seguire una corretta cura di igiene orale e di sottoporsi periodicamente a visite di controllo dentale al fine di prevenire la comparsa di EI[44].

2. Rischi e benefici della profilassi

Le considerazioni che seguono sono fondamentali in relazione al concetto che la profilassi antibiotica può essere efficace nel prevenire l'EI nei pazienti esposti ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita.

(a) Un aumentato rischio di sviluppare EI nel corso della vita non costituisce una criterio adeguato per definire in quale misura un paziente possa trarre beneficio dalla profilassi antibiotica in previsione di una determinata procedura. Un parametro più idoneo sarebbe il rischio correlato alla procedura, che tuttavia varia per le procedure odontoiatriche da 1:14 000 nella popolazione media a 1:95 000 nei pazienti con pregressa EI[45,46]. Queste stime stanno a dimostrare il numero esorbitante di pazienti che dovrebbero essere trattati per prevenire un singolo caso di EI.

(b) Nella maggior parte dei pazienti non è possibile stabilire quale sia la procedura indice che possa determinare la prima manifestazione clinica di EI[26]. Anche nei casi in cui si presume che l'efficacia e la compliance siano intorno al 100%, questa considerazione porta a due conclusioni: 1) la profilassi dell'EI può esercitare degli effetti protettivi al massimo nei confronti di un numero estremamente limitato di pazienti[47]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

e 2) la batteriemia che nella maggioranza dei pazienti sottende l'EI sembra avere un'origine differente.

(c) La somministrazione di antibiotici è gravata dal rischio, seppur limitato, di anafilassi. Ciononostante, in letteratura non è stato mai riportato un caso di reazione anafilattica ad esito fatale dovuto alla profilassi dell'EI con amoxicillina per via orale[48].

(d) L'utilizzo esteso e spesso inopportuno degli antibiotici può portare all'insorgenza di microrganismi resistenti, ma resta da definire in quale misura l'uso degli antibiotici nella profilassi dell'EI possa essere implicato nella questione generale delle resistenze[44].

3. Mancanza di evidenze scientifiche sull'efficacia della profilassi dell'endocardite infettiva

Gli studi che hanno valutato l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire e controllare lo sviluppo di batteriemie nei soggetti sottoposti a procedure odontoiatriche hanno riportato risultati contrastanti[49,50] e, allo stato attuale, non vi sono dati che mettano in relazione una batteriemia di breve durata o poco frequente insorta dopo una procedura medica con un ridotto rischio di EI correlato alla procedura.

Analogamente, gli studi caso-controllo[36,51,52] non forniscono sufficienti evidenze a supporto della necessità della profilassi dell'EI. Persino la stretta aderenza alle raccomandazioni universalmente accettate per la profilassi può risultare di scarso impatto sul numero totale di pazienti con EI nella comunità[52].

Infine, nessuno studio prospettico randomizzato controllato ha mai valutato il concetto di efficacia della profilassi antibiotica[53], così come i presupposti di efficacia si basano sulle opinioni divergenti degli esperti, su dati sperimentali, casi clinici o studi che hanno analizzato solo singoli aspetti dell'ipotesi, nonché studi osservazionali dai risultati contraddittori.

I nuovi comitati per le linee guida delle società cardiovascolari nazionali hanno riesaminato l'evidenza scientifica disponibile in questo ambito[6,9-11]. Seppur con qualche differenza, le raccomandazioni elaborate da ciascun comitato sono giunte in maniera univoca e indipendente alle seguenti quattro conclusioni:

(1) l'evidenza disponibile non supporta l'uso estensivo della profilassi antibiotica, diversamente da quanto raccomandato nelle precedenti linee guida;

(2) la profilassi deve essere circoscritta ai pazienti a rischio più alto (quelli con l'incidenza più elevata di EI e/o a rischio più alto di outcome avverso correlato alla presenza EI);

(3) le indicazioni alla profilassi antibiotica dell'EI devono essere ristrette rispetto a quanto previsto dalle precedenti raccomandazioni;

(4) una buona igiene orale e periodiche visite di controllo dentale sono entrambe di estrema importanza ai fini della prevenzione dell'EI.

I principi delle nuove linee guida ESC

Sebbene recenti linee guida abbiano proposto di limitare la profilassi ai pazienti con EI ad aumentato rischio di outcome avverso, se non addirittura di sospendere completamente la profilassi antibiotica in tutte le categorie di pazienti, la Task Force ha deciso di:

- mantenere il principio della profilassi antibiotica in caso di procedure a rischio di EI nei pazienti che presentano condizioni cardiache predisponenti, *ma*
- limitarne l'indicazione ai pazienti a rischio più alto di EI (Tabella 4) che devono essere sottoposti a procedure correlate ad elevato rischio (Tabella 5).

1. Pazienti a rischio più alto di endocardite infettiva (Tabella 4)

Sono comprese tre categorie di pazienti:

(a) pazienti con protesi valvolari o con difetti valvolari riparati con materiale protesico. Questi pazienti presentano un rischio più alto di EI, una mortalità più elevata da EI e sviluppano complicanze della malattia con una frequenza superiore rispetto ai pazienti con valvole native infettati dallo stesso agente patogeno[54,55];

(b) pazienti con pregressa EI. Anche questa categoria presenta un rischio più alto di reinfezione, una mortalità e un'incidenza di complicanze più elevate rispetto ai pazienti con un primo episodio di EI[56,57];

(c) pazienti con cardiopatie congenite (CC), in particolare quelli con cardiopatie cianogene complesse, shunt palliativi post-operatori, condotti o altri tipi di protesi[58,59]. Dopo correzione chirurgica senza difetti residui, la Task Force raccomanda la profilassi per i primi 6 mesi post-intervento fino alla completa endotelizzazione del materiale protesico.

Le linee guida dell'American Heart Association raccomandano la profilassi nei pazienti affetti da valvulopatia candidati a trapianto cardiaco[6], ma non esistono delle chiare evidenze in tal senso. Inoltre, per quanto nei pazienti trapiantati che sviluppano EI il rischio di outcome avverso sia elevato, in questi casi la possibilità che una procedura odontoiatrica provochi EI è estremamente bassa[60]. In queste circostanze, la Task Force dell'ESC non raccomanda di iniziare la profilassi.

Tabella 4. Condizioni cardiache a rischio più alto di endocardite infettiva per le quali è raccomandata la profilassi quando deve essere eseguita una procedura ad elevato rischio.

Raccomandazioni per la profilassi	Classe[a]	Livello[b]
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione unicamente nei pazienti a rischio più alto di EI	IIa	C
1. Pazienti con protesi valvolari o con difetti valvolari corretti con materiale protesico		
2. Pazienti con pregressa EI		
3. Pazienti con cardiopatie congenite		
a. cardiopatie congenite cianogene, non corrette chirurgicamente o con difetti residui, shunt palliativi o condotti		
b. cardiopatie congenite completamente riparate con materiale protesico, sia chirurgicamente che per via percutanea, nei primi 6 mesi post-intervento		
c. in presenza di difetti residui nella sede di impianto di materiale protesico o dispositivi dopo intervento cardiochirurgico o procedura percutanea		
La profilassi antibiotica non è più raccomandata nelle altre forme di valvulopatia o cardiopatia congenita	III	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 5. Raccomandazioni per la profilassi dell'endocardite infettiva nei pazienti a rischio più alto in base al tipo di procedura.

Raccomandazioni per la profilassi	Classe[a]	Livello[b]
A - Procedure odontoiatriche:		
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione unicamente per quelle procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale	IIa	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata per iniezioni locali di anestetici nei tessuti non infetti, la rimozione di suture, la radiografia dentale, il posizionamento o l'adeguamento di supporti rimovibili o apparecchi ortodontici o protesi dentarie. La profilassi non è raccomandata anche in seguito alla perdita di denti decidui o a lacerazioni delle labbra e della mucosa orale	III	C
B - Procedure del tratto respiratorio*:		
La profilassi antibiotica non è raccomandata per le procedure del tratto respiratorio, comprese la broncoscopia o laringoscopia, l'intubazione transnasale o endotracheale	III	C
C - Procedure gastrointestinali o urogenitali*:		
La profilassi antibiotica non è raccomandata per la gastroscopia, colonscopia, citoscopia ed ecocardiografia transesofagea	III	C
D - Cute e tessuti molli*:		
La profilassi antibiotica non è raccomandata per nessun tipo di procedura	III	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
*per la gestione in presenza di infezione si rimanda al testo.

La profilassi non è altresì raccomandata per qualsiasi altra forma di valvulopatia nativa (comprese quelle condizioni di più frequente riscontro, bicuspidia valvolare aortica, prolasso valvolare mitralico e stenosi aortica calcifica).

2. Procedure a rischio più elevato (Tabella 5)

a. Procedure odontoiatriche

Le procedure considerate a rischio sono quelle che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale (compresi l'ablazione del tartaro e il trattamento dei canali della radice del dente). La profilassi deve essere presa in considerazione unicamente nei pazienti descritti in Tabella 4 sottoposti ad una qualsiasi di queste procedure, mentre non è raccomandata in tutti gli altri casi. In questi pazienti la terapia antibiotica mira fondamentalmente a prevenire l'infezione da streptococchi che risiedono normalmente nel cavo orale. La Tabella 6 riassume i principali schemi di profilassi antibiotica raccomandati prima di una procedura odontoiatrica. Restano ancora da definire le ripercussioni della crescente resistenza di questi patogeni sull'efficacia della profilassi antibiotica.

In considerazione della loro dubbia efficacia e della possibile induzione di resistenza, non è raccomandato l'impiego dei fluorochinoloni e dei glicopeptidi.

b. Altre procedure a rischio

Non essendovi esplicite evidenze che documentino come la batteriemia derivante da procedure sia del tratto respiratorio che gastrointestinali, genitourinarie, dermatologiche o dell'apparato muscolo-scheletrico possa provocare EI, la profilassi non è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a questi tipi di intervento.

i. Procedure del tratto respiratorio. I pazienti elencati in Tabella 4 che devono essere avviati a procedura invasiva del tratto respiratorio per il trattamento di un'infezione in atto, come nel caso di drenaggio di un ascesso, devono ricevere un regime antibiotico che comprenda penicillina anti-stafilococcica o cefalosporina. Nei pazienti intolleranti agli antibiotici β-lattamici, deve essere somministrata vancomicina. Quando l'infezione sia provocata o si sospetti sia originata da ceppi meticillino-resistenti di *S. aureus* (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA), deve essere somministrata vancomicina o altro farmaco adeguato.

ii. Procedure gastrointestinali o genitourinarie. Nei pazienti elencati in Tabella 4, in presenza di infezione o nei casi in cui la terapia antibiotica sia indicata per prevenire l'infezione di una ferita o lo sviluppo di sepsi connessi ad una procedura gastrointestinale o genitourinaria, è opportuno che il regime antibiotico comprenda un agente attivo contro gli enterococchi, come l'ampicillina, l'amoxicillina o la vancomicina. La vancomicina deve essere somministrata unicamente nei pazienti con intolleranza ai β-lattamici. Nel caso di infezione causata da ceppi noti o sospetti di enterococchi resistenti, è raccomandato il consulto con un infettivologo.

iii. Procedure dermatologiche e dell'apparato muscolo-scheletrico. Nei pazienti elencati in Tabella 4 che devono essere sottoposti a procedure che coinvolgano infezioni cutanee (compreso l'ascesso del cavo orale), la struttura cutanea o il tessuto muscolo-scheletrico, è opportuno che il regime terapeutico comprenda un agente attivo contro gli stafilococchi e gli streptococchi β-emolitici, come la penicillina anti-stafilococcica o la cefalosporina. Nei pazienti che presentano intolleranza agli antibiotici β-lattamici, può essere somministrata la vancomicina o

Tabella 6. Profilassi raccomandata per le procedure odontoiatriche a rischio.

Situazione	Antibiotico	Monosomministrazione 30-60 min prima della procedura	
		Adulti	Bambini
In assenza di allergia a penicilline o ampicillina	Amoxicillina o ampicillina*	2 g per os o e.v.	50 mg/k per os o e.v.
In presenza di allergia a penicilline o ampicillina	Clindamicina	600 mg per os o e.v.	20 mg/kg per os o e.v.

Le cefalosporine non devono essere utilizzate nei pazienti con precedenti di anafilassi, angioedema od orticaria successivi all'assunzione di penicillina e ampicillina.
*in alternativa cefalexina 2 g e.v. o 50 mg/kg e.v. nei bambini, cefazolina o ceftriaxone 1 g e.v. negli adulti o 50 mg/kg e.v. nei bambini.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

la clindamicina. Quando l'infezione sia provocata o si sospetti sia originata da MRSA, deve essere somministrata vancomicina o altro farmaco adeguato.

iv. Piercing e tatuaggi. Queste tendenze sociali sempre più diffuse sono fonte di preoccupazione, specie in riferimento ai quei pazienti con CC che mostrano una più elevata predisposizione a sviluppare EI. Per quanto l'esistenza di un *bias* di pubblicazione possa contribuire a sovrastimare il problema, tenuto conto che milioni di persone nel mondo possiedono un tatuaggio o un piercing e che solo l'1% della popolazione generale è affetta da CC, sono sempre più numerosi i casi clinici di EI associati alla pratica del piercing e del tatuaggio[61], soprattutto quelli correlati al piercing sulla lingua[62,63]. Allo stato attuale, non vi sono dati disponibili circa (a) l'incidenza di EI dopo tali procedure e (b) l'efficacia della terapia antibiotica a scopo preventivo. L'educazione del paziente a rischio di sviluppare EI riveste quindi un ruolo fondamentale e il paziente deve essere dissuaso dal farsi praticare piercing o tatuaggi. Quando questi vengano eseguiti, le procedure devono essere svolte in condizioni rigorosamente sterili, ma in ogni caso la profilassi antibiotica non è raccomandata.

v. Chirurgia cardiaca o vascolare. Nei pazienti sottoposti ad impianto di protesi valvolare o di materiale protesico intravascolare od esogeno, in ragione dell'aumentato rischio di infezione e di outcome sfavorevole, deve essere presa in considerazione la profilassi antibiotica perioperatoria. I microrganismi che più frequentemente sottendono allo sviluppo precoce (entro 1 anno dall'intervento) di infezione della protesi valvolare sono rappresentati dai CNS e dallo *S. aureus*. La profilassi, da iniziare immediatamente prima della procedura, deve essere ripetuta nel caso di interventi di durata prolungata e deve essere interrotta dopo 48h. È fortemente raccomandato di eliminare eventuali cause di sepsi dentale almeno 2 settimane prima dell'impianto di protesi valvolare o di altro materiale protesico intracardiaco o intravascolare esogeno, a meno che quest'ultima procedura non abbia carattere d'urgenza.

vi. Procedure che provocano EI associata alle cure sanitarie. Queste procedure rappresentano il 30% dei casi di EI e, per la loro crescente incidenza e prognosi severa, costituiscono un importante problema sanitario[64]. Anche se la profilassi antimicrobica di routine che viene somministrata prima della maggior parte delle procedure invasive non è raccomandata, è indispensabile adottare misure di asepsi durante il posizionamento e la manipolazione di cateteri venosi e durante una qualsiasi procedura invasiva al fine di ridurre l'incidenza dell'infezione.

Limiti e conseguenze delle nuove linee guida ESC

La Task Force è consapevole del fatto che l'aggiornamento di queste raccomandazioni si tradurrà in un cambiamento radicale della pratica ormai consolidata fra i clinici, i cardiologi, i dentisti ed i loro pazienti. Da un punto di vista etico, i medici dovranno comunque discutere con i loro pazienti i potenziali benefici o svantaggi della profilassi antibiotica prima di prendere una decisione finale. Anche dopo adeguata informazione e discussione, molti preferiranno continuare la profilassi routinaria e questa scelta andrà comunque rispettata. Qualora optassero per la sospensione della profilassi, i medici potrebbero ragionevolmente temere di incorrere in un'azione legale[65], anche se impropriamente dato che l'aderenza alle linee guida ufficialmente riconosciute fornisce di per sé una solida tutela giuridica[66].

Inoltre, le attuali raccomandazioni non sono basate su evidenze adeguate, ma riflettono invece l'opinione di consenso degli esperti. Tenuto conto che né le precedenti linee guida né le attuali modifiche proposte sono incentrate su robuste evidenze, la Task Force raccomanda fortemente di procedere ad una valutazione prospettica di queste nuove linee guida allo scopo di verificare se un minor utilizzo della profilassi si associ ad una qualche variazione dell'incidenza di EI.

In sintesi, la Task Force propone di circoscrivere l'uso della profilassi antibiotica ai pazienti a rischio più alto di EI che devono essere sottoposti a procedure odontoiatriche a rischio più elevato. Una buona igiene orale e periodiche visite di controllo dentale sono entrambe di estrema importanza nel diminuire il rischio di EI. Durante la manipolazione di cateteri venosi e durante una qualsiasi procedura invasiva è indispensabile adottare misure di asepsi al fine di ridurre l'incidenza di EI associata alle cure sanitarie.

F. Diagnosi

Caratteristiche cliniche

La natura eterogenea e le variazioni del profilo epidemiologico dell'EI fanno sì che la diagnosi risulti difficile[67]. La storia clinica dell'EI è molto variabile a seconda dell'agente patogeno riscontrato, della presenza/assenza di preesistenti patologie cardiache e della modalità di presentazione. Di conseguenza, il sospetto diagnostico di EI deve essere posto in molteplici situazioni cliniche estremamente differenti tra di loro (Tabella 7). L'EI può avere un andamento acuto o rapidamente progressivo, ma può anche presentarsi in forma subacuta o cronica con febbricola e sintomi aspecifici, ostacolando e sviando così la valutazione iniziale. I pazienti vengono quindi esaminati da diversi specialisti che possono prendere in considerazione un ampio spettro di diagnosi alternative come le infezioni croniche, le patologie reumatiche, immunologiche o neoplastiche. Al fine di orientare il trattamento è fortemente raccomandato di coinvolgere tempestivamente un cardiologo o un infettivologo.

Il 90% dei pazienti manifesta febbre spesso associata a sintomi sistemici quali brividi, scarso appetito e calo ponderale. La presenza di soffio cardiaco viene riscontrata nell'85% dei casi. I classici segni da manuale si possono ancora osservare nei paesi in via di sviluppo, mentre altrove le manifestazioni periferiche di EI sono sempre più rare, dato che i pazienti generalmente si trovano in uno stadio iniziale della malattia. Ciononostante, fenomeni vascolari ed immunologici, quali le emorragie a scheggia, le macchie di Roth e la glomerulonefrite, sono ancora frequenti, e le embolie cerebrali, polmonari o spleniche si verificano nel 30% dei pazienti, costituendo spesso la tipica forma di presentazione[68]. Nel paziente con sintomatologia febbrile, l'iniziale sospetto diagnostico può essere avvalorato dagli indici laboratoristici di infezione, ad esempio in seguito al riscontro di elevati livelli di proteina C-reattiva, elevata velocità di eritrosedimentazione, leucocitosi, anemia o microematuria[3]. Tuttavia, mancando di specificità, questi indici non sono stati inglobati negli attuali criteri diagnostici[7].

Nel paziente anziano o immunocompromesso l'EI ha spesso un esordio atipico[69], meno frequentemente accompagnato da uno stato febbrile rispetto a quanto avviene nei soggetti più giovani. In questi pazienti, così come in altre categorie ad alto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 7. Presentazione clinica dell'endocardite infettiva (EI).

Il sospetto di EI deve essere posto nelle seguenti situazioni

1. Soffio da rigurgito di nuova insorgenza
2. Eventi embolici di origine sconosciuta
3. Sepsi di origine sconosciuta (specie se associata all'organismo causale di EI)
4. Febbre, il segno di presentazione più frequente di EI*.

   Il sospetto di EI deve essere posto quando la febbre è associata a:

   a. Presenza di materiale protesico all'interno delle cavità cardiache (ad es. protesi valvolare, pacemaker, defibrillatore impiantabile, pareti/condotti costruiti chirurgicamente)
   b. Storia di pregressa EI
   c. Pregressa valvulopatia o cardiopatia congenita
   d. Altra predisposizione all'EI (ad es. condizioni di immunocompromissione, IVDA)
   e. Predisposizione e recente intervento con sviluppo di batteriemia
   f. Evidenza di scompenso cardiaco congestizio
   g. Disturbi della conduzione di nuova insorgenza
   h. Emocolture positive con organismi causali tipici per EI o sierologia positiva per febbre Q cronica (i reperti microbiologici possono precedere le manifestazioni cardiache)
   i. Fenomeni vascolari o immunologici: eventi embolici, macchie di Roth, emorragie a scheggia, lesioni di Janeway, noduli di Osler
   j. Sintomi e segni focali o neurologici aspecifici
   k. Evidenza di embolia polmonare o di infiltrati polmonari (EI del cuore destro)
   l. Ascessi periferici (renali, splenici, cerebrali, spinali) di origine sconosciuta

*NB: la febbre può non essere presente nell'anziano, dopo pre-trattamento antibiotico, nel paziente immunocompromesso e nell'EI causata da organismi atipici o con ridotta virulenza.

rischio, un alto indice di sospetto insieme ad una bassa soglia per effettuare le opportune indagini atte ad escludere la presenza di EI sono quindi essenziali.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) e transesofagea (ETE) sono divenute ormai metodiche insostituibili e il loro ruolo fondamentale nella diagnosi, trattamento e follow-up dell'EI (Tabella 8) è ampiamente riconosciuto[70].

L'ecocardiografia deve essere eseguita il prima possibile non appena vi sia il sospetto di EI. L'utilità di entrambe le metodiche di indagine decresce nel momento in cui vengono eseguite in maniera indiscriminata, mentre una loro adeguata applicazione sulla base di semplici criteri clinici ne incrementa la resa diagnostica[71] (Figura 1). Fa eccezione il paziente con batteriemia da *S. aureus*, nel quale il ricorso routinario all'ecocardiografia è giustificato dalla frequenza con cui si sviluppa l'EI in questo contesto e dalla virulenza dell'organismo, nonché dagli effetti devastanti che ne possono derivare una volta che l'infezione si sia estesa alle strutture intracardiache[13,72].

I tre reperti ecocardiografici considerati criteri maggiori per la diagnosi di EI sono i seguenti: la documentazione di vegetazioni, la presenza di ascessi e il riscontro di deiscenza di una protesi valvolare (vedere la Tabella 9 per le definizioni anatomiche ed ecocardiografiche).

La sensibilità dell'ETT varia dal 40% al 63% mentre quella

Tabella 8. Ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva (EI).

Raccomandazioni per l'ecocardiografia	Classe[a]	Livello[b]
A - Diagnosi		
1. L'ETT è raccomandata come metodica di imaging di prima scelta nel caso di sospetta EI	I	B
2. L'ETE è raccomandata nei pazienti con elevato sospetto clinico di EI ed ETT nella norma	I	B
3. È raccomandato di ripetere l'ETT/ETE entro 7-10 giorni in caso di primo esame negativo quando il sospetto clinico di EI è ancora elevato	I	B
4. L'ETE deve essere presa in considerazione nella maggioranza dei pazienti adulti con sospetta EI anche nei casi con ETT positiva, in ragione della sua maggiore sensibilità e specificità, specie per la diagnosi di ascessi e la determinazione delle dimensioni delle vegetazioni	IIa	C
5. L'ETE non è indicata nei pazienti con immagini ETT di buona qualità e basso sospetto clinico di EI	III	C
B - Follow-up in corso di terapia medica		
1. È raccomandato di ripetere l'ETT/ETE non appena si sospetti una nuova complicanza dell'EI (soffio di nuova insorgenza, embolia, febbre persistente, scompenso cardiaco, ascesso, blocco atrioventricolare)	I	B
2. Durante il follow-up dell'EI non complicata, deve essere preso in considerazione di ripetere l'ETT/ETE al fine di indentificare nuove complicanze silenti e di monitorare le dimensioni delle vegetazioni. La tempistica e la metodica da utilizzare (ETT o ETE) dipendono dai risultati del primo esame, dal tipo di microrganismo e dalla risposta iniziale alla terapia	IIa	B
C - Ecocardiografia intraoperatoria		
L'ecocardiografia intraoperatoria è raccomandata in tutti i casi di EI che necessitano di intervento chirurgico	I	C
D - Al termine della terapia		
Al termine della terapia antibiotica è raccomandata l'ETT al fine di valutare la morfologia e la funzione cardiaca e valvolare	I	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ETE = ecocardiografia transesofagea; ETT = ecocardiografia transtoracica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

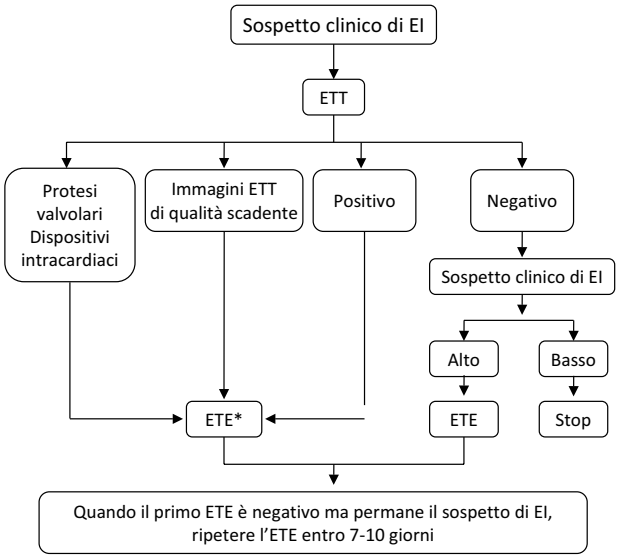

Figura 1. *Indicazioni all'esame ecocardiografico nel caso di sospetta endocardite infettiva.*
EI = endocardite infettiva; ETE = esame ecocardiografico transesofageo; ETT = esame ecocardiografico transtoracico.
**l'ETE non è obbligatorio nei casi di EI del cuore destro su valvola nativa isolata con immagini ETT di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.*

dell'ETE è compresa tra il 90% e il 100%[73], ma nelle EI che coinvolgono i dispositivi intracardiaci la diagnosi può rivelarsi particolarmente problematica anche con l'impiego dell'ETE. L'identificazione delle vegetazioni può risultare difficile per il riscontro di preesistenti lesioni severe (prolasso valvolare mitralico, lesioni degenerative calcifiche, protesi valvolari), oppure quando le vegetazioni sono di dimensioni molto piccole (<2 mm), non ancora rilevabili (o già embolizzate), e nei casi di EI non vegetativa. Quadri ecocardiografici simili alle vegetazioni possono essere osservati nei pazienti con lesioni valvolari degenerative o mixomatose, lupus eritematoso sistemico (endocardite di Libman-Sacks), affezioni reumatoidi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria, trombi valvolari, neoplasie in stadio avanzato (endocardite marantica) o rottura delle corde tendinee, nonché in concomitanza di piccoli tumori intracardiaci (più specificatamente fibroelastomi).

In maniera analoga, possono essere difficili da identificare anche gli ascessi, in particolare in una fase precoce della malattia, nel periodo postoperatorio e in presenza di dispositivi protesici (specie a livello mitralico)[74].

Qualora l'esame iniziale risulti negativo ma persista un elevato sospetto diagnostico, occorre ripetere l'ETT/ETE entro 7-10 giorni o anche prima nel caso di infezione da *S. aureus*. L'esecuzione di ulteriori indagini ecocardiografiche è generalmente di scarsa utilità, potendo fornire solo minime informazioni aggiuntive dopo la seconda o terza valutazione[75]. Di contro, l'esame ecocardiografico è insostituibile durante il follow-up al fine di monitorare lo sviluppo di eventuali complicanze e la risposta al trattamento (Tabella 8).

Altri progressi compiuti nelle tecniche di imaging hanno avuto uno scarso impatto sulla pratica clinica routinaria. Se da un lato l'uso dell'imaging armonico ha consentito un miglioramento della qualità dello studio[76], dall'altro resta invece da valutare il ruolo nell'EI dell'ecocardiografia tridimensionale e di altre modalità alternative di imaging (tomografia computerizzata [TC], risonanza magnetica [RM], tomografia ad emissione di positroni ed esame radionuclidico). Recentemente, la TC multistrato si è dimostrata in grado di fornire buoni risultati rispetto all'ETE nella valutazione delle alterazioni valvolari associate ad EI, soprattutto per quanto riguarda la stima dell'estensione perivalvolare di ascessi e pseudoaneurismi[77].

Diagnosi microbiologica

1. Emocolture

La positività delle emocolture rimane il caposaldo della diagnosi di EI, consentendo di utilizzare batteri vivi per i test di sensibilità. In linea di massima, tre set (ciascuno composto da almeno un flacone per aerobi ed uno per anaerobi) contenenti 10 ml di sangue prelevato da una vena periferica con tecnica rigorosamente asettica sono considerati sufficienti ad identificare i microrganismi più comuni – la resa diagnostica di eventuali prelievi successivi è infatti bassa[78]. In ragione dell'elevato rischio di contaminazione (falsi positivi, in particolare per infezione stafilococcica) e dei risultati fuorvianti che ne possono derivare, deve essere evitato il prelievo ematico da catetere venoso centrale. Resta sottinteso che l'emocoltura deve necessariamente essere ottenuta prima di somministrare la terapia antibiotica, ma alcune indagini hanno messo in evidenza come spesso la prassi attuale manchi di attenersi a questa ovvia regola[79,80]. La bat-

Tabella 9. Definizioni anatomiche ed ecocardiografiche.

	Chirurgia/autopsia	Ecocardiografia
Vegetazione	Massa infetta adesa all'endocardio o a materiale impiantato intracardiaco	Massa intracardiaca mobile o non mobile su valvola o altre strutture endocardiche o su materiale impiantato intracardiaco
Ascesso	Cavità perivalvolare con necrosi e raccolta di materiale purulento che non ha comunicazione con il lume cardiovascolare	Area perivalvolare ispessita ed irregolare con aspetto ecodenso ed ipoecogeno
Pseudoaneurisma	Cavità perivalvolare in comunicazione con il lume cardiovascolare	Spazio pulsatile perivalvolare ecoprivo con evidenza di flusso al color Doppler
Perforazione	Interruzione della continuità del tessuto endocardico	Interruzione della continuità del tessuto endocardico con attraversamento di flusso al color Doppler
Fistola	Comunicazione tra due cavità adiacenti per effetto di una perforazione	Evidenza al color Doppler di comunicazione tra due cavità adiacenti per effetto di una perforazione
Aneurisma valvolare	Protrusione sacculare del tessuto valvolare	Protrusione sacculare del tessuto valvolare
Deiscenza di protesi valvolare	Deiscenza della protesi	Riscontro di rigurgito paravalvolare all'ETT/ETE accompagnato o meno da instabilità della protesi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

teriemia ad andamento costante tipica dell'EI fa sì che (1) non vi siano motivi per attendere il picco febbrile prima di effettuare il prelievo ematico e (2) tutte le emocolture (o la maggior parte di esse) risultino in teoria positive. Di conseguenza, la positività di una singola emocoltura deve essere valutata con cautela prima di porre diagnosi di EI, soprattutto in considerazione dei potenziali contaminanti quali i CNS ed i corinebatteri.

Anche se l'EI da anaerobi è rara, al fine di poter individuare alcuni organismi, come quelli delle specie *Bacteroides* e *Clostridium*, i campioni ematici devono essere sottoposti ad incubazione in atmosfera sia aerobica che anaerobica. Se dopo 5 giorni le emolcolture permangono negative, una successiva sottocoltura su piastra di agar cioccolato può portare all'identificazione di organismi fastidiosi. Una coltura prolungata aumenta verosimilmente il rischio di contaminazione e, in questi casi, è preferibile valutare possibili tecniche (o diagnosi) alternative[81]. Nella Figura 2 viene proposto uno schema per l'identificazione dei microrganismi nell'EI ad emocoltura positiva o negativa.

2. Endocardite infettiva ad emocoltura negativa e organismi atipici

La frequenza di EI ad emocoltura negativa è del 2.5-31%, cosa che comporta spesso un ritardo nella diagnosi e nell'avvio del trattamento con enormi ripercussioni sull'outcome clinico[82]. La maggior parte delle volte la negatività dell'emocoltura è determinata da una precedente somministrazione di antibioticoterapia e tale constatazione sottolinea come in questi casi sia necessario sospendere gli antibiotici e ripetere l'emocoltura. Uno scenario sempre più usuale è dato dall'infezione causata da fastidiosi organismi che mostrano una limitata capacità di proliferazione in condizioni di coltura standard e che richiedono l'uso di strumenti specializzati per poter essere identificati (vedere Sezione C)[83]. Questi organismi possono essere di frequente riscontro specialmente nell'EI che colpisce i pazienti con protesi valvolari, posizionamento di un accesso venoso, PM, insufficienza renale o immunocompromessi (Tabella 10). È raccomandato di rivolgersi tempestivamente ad un infettivologo per un consulto.

3. Tecniche istologiche/immunologiche

Il *gold standard* per la diagnosi di EI rimane l'esame anatomopatologico del tessuto valvolare resecato o di frammenti embolici, che consente anche di orientare il trattamento antimicrobico una volta che viene identificato l'agente causale tramite particolari tecniche di colorazione o immunoistologiche. La microscopia elettronica, per quanto costosa e dispendiosa in termini di tempo, presenta un'elevata sensibilità e può essere di ausilio nel riconoscere nuovi microrganismi. Le specie *Coxiella burnetii* e *Bartonella* possono essere facilmente identificate median-

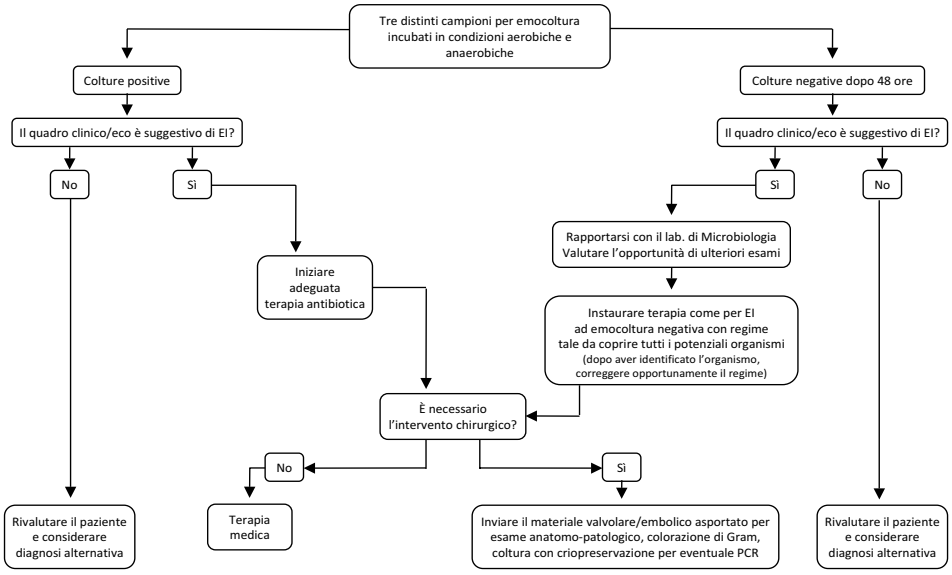

Figura 2. *Diagnosi microbiologica dell'endocardite infettiva ad emocoltura positiva o negativa.*
EI = endocardite infettiva; PCR = reazione polimerasica a catena.
**nei casi in cui non si riesca ad identificare l'organismo e il paziente presenti condizioni stabili, prendere in considerazione l'opportunità di sospendere la terapia antibiotica e di ripetere l'emocoltura.*

Tabella 10. Ricerca delle cause rare di endocardite infettiva ad emocoltura negativa.

Agente patogeno	Procedura diagnostica
Brucella spp.	Emocoltura; sierologia; coltura, immunoistologia e PCR su materiale chirurgico
Coxiella burnetii	Sierologia (titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800); coltura tissutale, immunoistologia e PCR su materiale chirurgico
Bartonella spp.	Emocoltura; sierologia; coltura, immunoistologia e PCR su materiale chirurgico
Tropheryma whipplei	Istologia e PCR su materiale chirurgico
Mycoplasma spp.	Sierologia; coltura, immunoistologia e PCR su materiale chirurgico
Legionella spp.	Emocoltura; sierologia; coltura, immunoistologia e PCR su materiale chirurgico

PCR = reazione polimerasica a catena.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

te test sierologico utilizzando sia l'immunofluorescenza indiretta sia il metodo immunoenzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), entrambi dimostratisi recentemente altrettanto utili nel rilevamento degli stafilococchi[84]. L'analisi immunologica delle urine può permettere di individuare i prodotti di degradazione dei microrganismi, e l'identificazione delle specie *Legionella* con metodo ELISA è stata descritta in associazione a questa tecnica. L'inclusione di questi metodi all'interno di criteri diagnostici condivisi deve essere ancora validata prospetticamente.

4. Tecniche di biologia molecolare

Nei pazienti con EI, la reazione polimerasica a catena (*polymerase chain reaction*, PCR) consente di individuare in maniera rapida ed affidabile quei patogeni inusuali che non sono identificabili mediante emocoltura[85]. Tale tecnica è stata validata su tessuto valvolare asportato chirurgicamente in pazienti con EI[86]. A fronte di alcuni vantaggi, come un'elevatissima sensibilità, la PCR è gravata da svariati limiti, in ragione del fatto di non poter essere applicata con sicurezza su campioni di sangue intero, nonché per il rischio di contaminazione, l'evenienza di risultati falsi negativi dovuta ad inibitori della PCR presenti nei campioni clinici, l'impossibilità di ottenere informazioni sulla sensibilità batterica ai farmaci antimicrobici e la persistente positività malgrado la remissione clinica. Se al momento dell'esame anatomo-patologico della valvola asportata la PCR risulta positiva, questo non è indicativo di insuccesso del trattamento a meno che anche la coltura valvolare non dia esito positivo. In realtà, la PCR può rimanere positiva per mesi anche dopo la completa eradicazione dell'infezione[87,88]. I progressi (come la disponibilità della PCR quantitativa in tempo reale e la comparazione di un più ampio spettro di sequenze geniche)[89] unitamente alla possibilità di utilizzo di altre tecniche emergenti[90] consentiranno di vagliare molti di questi limiti, ma i risultati dovranno ancora essere interpretati attentamente da parte di uno specialista. Anche se la positività della PCR è stata proposta come criterio diagnostico maggiore di EI[91], è difficile che tale tecnica possa sostituire l'emocoltura quale strumento diagnostico primario. L'analisi del tessuto valvolare resecato o del materiale embolico mediante PCR deve essere eseguita nei pazienti che presentano emocolture negative candidati a chirurgia valvolare o embolectomia.

Criteri diagnostici e loro limiti

I criteri di Duke[92], basati sui reperti clinici, ecocardiografici e microbiologici, mostrano un'elevata sensibilità e specificità (complessivamente ~80%) nella diagnosi di EI. A seguito del ruolo riconosciuto dalle recenti revisioni alla febbre Q (una comune zoonosi causata dalla *Coxiella burnetii*), all'aumentata prevalenza di infezione da stafilococchi e all'utilizzo diffuso dell'ETE, sono stati elaborati i cosiddetti criteri di Duke modificati, attualmente raccomandati per la classificazione diagnostica (Tabella 11)[93,94]. Occorre tuttavia tenere presente che tali modifiche devono ancora essere formalmente validate e che i criteri originali erano stati elaborati per classificare i casi di EI negli studi epidemiologici e nei trial clinici. È chiaro quindi che, non essendo scevri da lacune, il giudizio clinico rimane fondamentale, soprattutto in quei contesti dove i criteri modificati mostrano una minore sensibilità, come nel caso di emocolture negative o di infezioni che coinvolgono le protesi valvolari o gli elettrocateteri di PM, o ancora in presenza di EI del cuore destro[95] (specie in situazioni di IVDA).

In sintesi, l'ecocardiografia e le emocolture rappresentano il caposaldo della diagnosi di EI. In prima istanza deve essere eseguita l'ETT, ma in definitiva nella maggior parte dei casi di EI certa o sospetta è necessario eseguire sia l'ETT che l'ETE. I criteri di Duke sono utili per la classificazione dell'EI ma non possono essere considerati sostitutivi del giudizio clinico.

Tabella 11. Criteri di Duke modificati per la diagnosi di endocardite infettiva (EI) (adattata da Li et al.[94]).

CRITERI MAGGIORI

Emocolture positive per EI

- Microrganismi tipici compatibili con EI isolati da due emocolture separate:
  - streptococchi viridans, *Streptococcus bovis*, microrganismi del gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus*; oppure
  - enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario;

oppure

- Microrganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive:
  - almeno due emocolture positive ottenute a distanza di 12h l'una dall'altra; oppure
  - tre emocolture o la maggioranza di quattro o più emocolture separate (la prima e l'ultima distanziate da almeno 1h)

oppure

- singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800

Evidenza di interessamento endocardico

- Risultati ecocardiografici positivi per EI
  Vegetazioni – ascessi – nuova deiscenza parziale di protesi valvolare
- Nuova insufficienza valvolare

CRITERI MINORI

- Condizione cardiaca predisponente, uso di droghe per via endovenosa
- Febbre: temperatura corporea >38°C
- Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurisma micotico, emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway
- Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide
- Evidenza microbiologica: emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI

La diagnosi di EI è certa in presenza di	**La diagnosi di EI è possibile in presenza di**
2 criteri maggiori, oppure	1 criterio maggiore e 1 criterio minore, oppure
1 criterio maggiore e 3 criteri minori, oppure	3 criteri minori
5 criteri minori	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

G. Valutazione prognostica al momento del ricovero

La mortalità intraospedaliera dei pazienti con EI mostra valori che oscillano dal 9.6% al 26%[14,68,96-102] con un'ampia variabilità da un soggetto all'altro. La rapida identificazione dei pazienti a rischio più elevato di mortalità può permettere di modificare il decorso della malattia e di migliorare la prognosi, oltre che consentire di individuare quei pazienti che presentano nell'immediato un peggior outcome e che potrebbero trarre beneficio da un più rigoroso follow-up o da una strategia terapeutica maggiormente aggressiva (ad es. chirurgia urgente).

I principali fattori che condizionano la prognosi sono quattro: le caratteristiche del paziente, la presenza o assenza di complicanze cardiache o extracardiache, la tipologia del microrganismo responsabile ed i reperti ecocardiografici (Tabella 12). Il rischio dei pazienti con EI del cuore sinistro è stato valutato in maniera formale sulla base di queste variabili[96,97]. Nella fase attiva della malattia, i pazienti con scompenso cardiaco (SC), complicanze perianulari e/o infezione da *S. aureus* mostrano il rischio più elevato di mortalità e devono necessariamente essere sottoposti ad intervento chirurgico[96]. La presenza di tre di questi fattori comporta un aumento del rischio fino al 79%[96]. Ne deriva che questi pazienti devono essere sottoposti a stretto follow-up e devono essere altresì indirizzati a centri terziari dotati di cardiochirurgia. Ulteriori fattori predittivi di mortalità intraospedaliera sono un elevato grado di comorbilità, la presenza di diabete insulino-dipendente, una ridotta funzione ventricolare sinistra e la comparsa di ictus[97-99,102-104]. Attualmente, circa il 50% dei pazienti viene sottoposto ad intervento chirurgico nel corso dell'ospedalizzazione[14,100,105,106] e fra quelli che necessitano di terapia chirurgica d'urgenza le condizioni di infezione persistente e di insufficienza renale rappresentano dei fattori predittivi di mortalità[107]. I pazienti con indicazione al trattamento chirurgico che non possono essere sottoposti all'intervento a causa del rischio proibitivo ad esso correlato sono ovviamente quelli che presentano una prognosi peggiore[15].

In sintesi, la valutazione prognostica al momento del ricovero può essere eseguita avvalendosi dei semplici parametri clinici, microbiologici ed ecocardiografici e deve mirare a selezionare l'opzione terapeutica più appropriata.

Tabella 12. Fattori predittivi di outcome sfavorevole nei pazienti con endocardite infettiva (EI).

Caratteristiche del paziente
- Età avanzata
- EI su protesi valvolare
- Diabete mellito insulino-dipendente
- Comorbilità (ad es. fragilità, pregressa patologia cardiovascolare, renale o polmonare)

Presenza di complicanze dell'EI
- Scompenso cardiaco
- Insufficienza renale
- Ictus
- Shock settico
- Complicanze perianulari

Microrganismo
- *S. aureus*
- Miceti
- Batteri Gram-negativi

Reperti ecocardiografici
- Complicanze perianulari
- Severa insufficienza valvolare del cuore sinistro
- Ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra
- Ipertensione polmonare
- Grosse vegetazioni
- Severa disfunzione valvolare protesica
- Chiusura precoce della valvola mitrale o altri segni di elevata pressione di riempimento

H. Terapia antimicrobica: principi e metodi

Principi generali

Il successo terapeutico 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, mentre le difese dell'ospite sono di scarso aiuto. Questo spiega perché, sia in modelli animali che nell'uomo, i regimi battericidi si siano dimostrati più efficaci della terapia batteriostatica[108,109]. L'associazione di aminoglicosidi con inibitori della parete cellulare (ad es. β-lattamici e glicopeptidi) determina un effetto battericida sinergico che può consentire di ridurre la durata della terapia (ad es. streptococchi orali) e di eradicare gli organismi problematici (ad es. *Enterococcus* spp.).

Lo sviluppo di tolleranza del patogeno agli antibiotici rappresenta uno dei maggiori ostacoli al suo annientamento da parte dei farmaci. Questi batteri sono tolleranti ma non resistenti, vale a dire sono sensibili all'inibizione della crescita determinata dal farmaco ma sfuggono alla sua azione soppressiva, 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 qual misura della rifampicina) e sono situati all'interno delle vegetazioni e dei biofilm, come nel caso dell'endocardite su valvola protesica (*prosthetic valve endocarditis*, PVE), giustificando la necessità di una terapia prolungata (6 settimane) per la completa sterilizzazione delle valvole cardiache infette. Alcuni batteri sono portatori di mutazioni che li rendono tolleranti tanto in fase di crescita attiva quanto in quella stazionaria (dormiente). Per combattere la tolleranza batterica sono da preferire le associazioni di farmaci battericidi alla monoterapia.

Il trattamento farmacologico della PVE deve essere di durata superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per l'endocardite su valvola nativa (*native valve endocarditis*, 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. Nei pazienti con NVE che necessitano di sostituzione valvolare con una protesi durante antibioticoterapia, 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 e non dal giorno dell'intervento. Dopo chirurgia deve essere eseguito un altro ciclo antibiotico completo solo nell'evenienza di colture valvolari positive[109a], scegliendo l'antibiotico sulla base della sensibilità degli ultimi isolati batterici.

Streptococchi orali sensibili alla penicillina e streptococchi di gruppo D

I regimi terapeutici raccomandati contro gli streptococchi sensibili alla penicillina (MIC ≤0.125 mg/l) sono riportati nella Tabella 13[3,7,110-112]. Il tasso di guarigione è stimato essere >95%. Nei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 13. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da streptococchi orali o di gruppo D[a].

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Livello di evidenza
	Ceppi totalmente sensibili alla penicillina (MIC <0.125 mg/l)		
Trattamento standard			
Penicillina G[b]	12-18 milioni U/die e.v. in 6 dosi	4[c]	I B
oppure			
Amoxicillina[d]	100-200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4[c]	I B
oppure			
Ceftriaxone[e]	2 g/die e.v. o i.m. in 1 dose	4[c]	I B
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Penicillina G 200 000 U/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi		
	Amoxicillina 300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
	Ceftriaxone 100 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1 dose		
Trattamento di 2 settimane[g]			
Penicillina G	12-18 milioni U/die e.v. in 6 dosi	2	I B
oppure			
Amoxicillina[d]	100-200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	2	I B
oppure			
Ceftriaxone[e]	2 g/die e.v. o i.m. in 1 dose	2	I B
associato a			
Gentamicina[h]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1 dose	2	I B
oppure			
Netilmicina	4-5 mg/kg/die e.v. in 1 dose	2	I B
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Penicillina, amoxicillina e ceftriaxone come sopra		
	Gentamicina 3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1 dose o suddivisi in 3 dosi uguali		
In pazienti allergici ai β-lattamici			
Vancomicina[i]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4[c]	I C
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Vancomicina 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
	Ceppi relativamente resistenti alla penicillina (MIC 0.125-2 mg/l)		
Trattamento standard			
Penicillina G	24 milioni U/die e.v. in 6 dosi	4[c]	I B
oppure			
Amoxicillina[d]	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4[c]	I B
associata a			
Gentamicina[h]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1 dose	2	
In pazienti allergici ai β-lattamici			
Vancomicina[i]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4[c]	I C
	Dosaggio pediatrico[f]		
	Come sopra		
associata a			
Gentamicina[h]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1 dose	2	

[a]vedi testo per le altre specie streptococciche; [b]preferibile nei pazienti di età >65 anni o con disfunzione renale; [c]terapia della durata di 6 settimane in caso di PVE; [d]oppure ampicillina allo stesso dosaggio dell'amoxicillina; [e]preferibile in caso di terapia ambulatoriale; [f]il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello per i pazienti adulti; [g]solo in caso di EI su valvola nativa in assenza di complicanze; [h]la funzionalità renale e i livelli sierici di gentamicina devono essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in singola dose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) deve essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l[112]; [i]la concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) deve raggiungere i 10-15 mg/l e quella post-dose (di picco; 1h dopo la fine dell'infusione) i 30-45 mg/l.

casi privi di complicanze, è possibile somministrare una terapia a breve termine della durata di 2 settimane che preveda l'associazione di penicillina o ceftriaxone con gentamicina o netilmicina[113,114]. Questi ultimi due studi hanno dimostrato che nei pazienti con EI causate da streptococchi sensibili e con normale funzionalità renale è sufficiente una sola somministrazione giornaliera di gentamicina o netilmicina. Il ceftriaxone da solo o associato a gentamicina o netilmicina in dose singola giornaliera è particolarmente vantaggioso ai fini del trattamento ambulatoriale[113-115]. I pazienti allergici ai β-lattamici devono assumere vancomicina. In alternativa è stata proposta la teicoplanina[3], che richiede dosi di carico di 6 mg/kg/12h per 3 giorni seguite da una dose di 6-10 mg/kg/die. La somministrazione delle dosi di carico costituisce un momento cruciale, giacché questo farmaco presenta un legame proteico plasmatico estremamente elevato (≥98%), penetrando molto lentamente all'interno delle vegetazioni[116]. Ad ogni modo, solo pochi studi retrospettivi ne hanno valutato l'efficacia nell'EI da streptococchi[117] e da enterococchi[118].

Streptococchi orali resistenti alla penicillina e streptococchi di gruppo D

Gli streptococchi orali penicillino-resistenti vengono classificati in relativamente resistenti (MIC 0.125-2 mg/l) e totalmente re-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

sistenti (MIC >2 mg/l), ma alcune linee guida ritengono valori di MIC >0.5 mg/l già indicativi di totale resistenza[3,7,110]. Questi tipi di streptococchi sono sempre più numerosi. Recenti raccolte di numerosi ceppi hanno riportano un tasso di relativa e totale resistenza di oltre il 30% da parte di *S. mitis* e *S. oralis*[118,119], mentre oltre il 99% degli streptococchi di gruppo D rimane sensibile alla penicillina. Le linee guida per il trattamento dell'EI da streptococchi penicillino-resistenti si basano su studi retrospettivi. In quattro di questi, 47/60 pazienti (78%) sono stati trattati con penicillina G o ceftriaxone generalmente associati ad aminoglicosidi, mentre in altri è stata somministrata clindamicina o aminoglicosidi da soli[120-123]. La maggior parte dei valori di MIC per la penicillina sono risultati ≥1 mg/l. Cinquanta pazienti (83%) sono guariti, mentre 10 (17%) sono deceduti, anche se per cause non correlate alla resistenza batterica ma alle condizioni cliniche sottostanti[122]. L'esito terapeutico è risultato simile per la PVE e la NVE[121]. La terapia antibiotica diretta contro gli streptococchi orali resistenti o sensibili alla penicillina è quindi qualitativamente simile (Tabella 13), ma nel caso di ceppi penicillino-resistenti è possibile protrarre il trattamento con aminoglicosidi per 3-4 settimane, mentre non è raccomandato un regime terapeutico a breve termine. Negli isolati altamente resistenti (MIC >4 mg/l) potrebbe essere preferibile utilizzare la vancomicina, ma esistono pochi dati a riguardo.

Streptococcus pneumoniae, streptococchi β-emolitici (gruppi A, B, C e G)

Con l'avvento degli antibiotici, l'EI da *S. pneumoniae* è diventata rara. Associata a meningite nel 30% dei casi[124], necessita di particolare attenzione quando sono presenti fenomeni di resistenza alla penicillina. Il trattamento dei ceppi sensibili alla penicillina (MIC ≤0.1 mg/l) è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 13), ad eccezione del ricorso ad una terapia a breve termine della durata di 2 settimane, che non è stata ancora formalmente valutata. Lo stesso dicasi per i ceppi penicillino-resistenti (MIC >1 mg/l) in assenza di meningite. 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[125].

L'EI da streptococchi di gruppo A, B, C e G, che comprendono la specie *S. milleri (S. constellatus*, *S. anginosus* e *S. intermedius)*, è piuttosto rara[126]. Gli streptococchi di gruppo A sono tutti sensibili ai β-lattamici, mentre altri sierogruppi possono manifestare resistenza. In passato l'EI 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. milleri* possono provocare la formazione di ascessi che richiedono il trattamento chirurgico[126]. La PVE causata da streptococchi di gruppo B è gravata da una mortalità molto elevata e viene raccomandato di intervenire chirurgicamente[127]. Il trattamento antibiotico è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 13), tranne che non è raccomandata una terapia di breve durata.

Streptococchi con variante nutrizionale

Gli streptococchi con variante nutrizionale possono determinare un decorso prolungato dell'EI, che si associa ad un'elevata incidenza di complicanze e di insuccesso terapeutico (fino al 40% dei casi)[128], spesso a causa del ritardo nel formulare la diagnosi e nell'instaurare il trattamento. Uno studio recente ha riportato 8 casi trattati con successo mediante penicillina G o ceftriaxone in combinazione con gentamicina[129]. Sette pazienti presentavano delle grosse vegetazioni (>10 mm) e sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Le raccomandazioni relative all'antibioticoterapia comprendono l'uso di penicillina G, ceftriaxone o vancomicina per 6 settimane in associazione ad aminoglicosidi almeno durante le prime 2 settimane.

Staphylococcus aureus e stafilococchi coagulasi-negativi

Il patogeno più frequentemente responsabile di EI acuta a carattere distruttivo è lo *S. aureus*, mentre i ceppi CNS sono causa più comune di prolungate infezioni valvolari (fatta eccezione di *S. lugdunensis* e in alcuni casi di *S. capitis*)[130,131]. La Tabella 14 riassume le raccomandazioni per il trattamento di *S. aureus* e CNS meticillino-sensibili e meticillino-resistenti nei pazienti con EI su valvola nativa o su valvola protesica. È importante sottolineare che nell'EI da *S. aureus* restano ancora da dimostrare in maniera formale gli eventuali benefici derivanti dall'aggiunta di un aminoglicoside[132,133], la cui somministrazione è facoltativa nei primi 3-5 giorni di terapia nella NVE, mentre è raccomandata nelle prime 2 settimane nella PVE. Nei casi di EI del cuore destro non accompagnata da complicanze è stato proposto un trattamento a breve termine della durata di 2 settimane (vedi anche Sezione L), ma tale regime terapeutico non è applicabile all'EI del cuore sinistro.

La PVE da *S. aureus* comporta un rischio di mortalità molto elevato (>45%)[134], determinando spesso la necessità di un tempestivo intervento di sostituzione valvolare. Rispetto alla NVE, questa forma di endocardite si differenzia per la durata complessiva della terapia, l'uso concomitante e prolungato di un aminoglicoside e l'aggiunta della rifampicina. La rifampicina trova il suo razionale d'uso nell'efficacia dimostrata nel trattamento delle infezioni di protesi ortopediche[135] (in combinazione con chinoloni) e nella prevenzione di reinfezioni di protesi vascolari[136]. Nei casi di PVE stafilococcica l'aggiunta di rifampicina è pratica comune, ma supportata da un basso livello di evidenza e potenzialmente associata a resistenza batterica, epatotossicità ed interazioni farmacologiche[137].

Stafilococchi meticillino- e vancomicino-resistenti

Gli MRSA producono una proteina legante la penicillina (*penicillin-binding protein*, PBP) di tipo 2A, caratterizzata da bassa affinità, da cui dipende la resistenza alla maggior parte dei β-lattamici. Inoltre, sono generalmente resistenti ad una moltitudine di antibiotici al punto che la vancomicina rimane l'unica opzione terapeutica contro le infezioni severe. Tuttavia, si sono diffusi ceppi di *S. aureus* con sensibilità intermedia alla vancomicina (*vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA) (MIC 4-16 mg/l) o etero-VISA (MIC ≤2 mg/l, con crescita batterica di alcune sottospecie a concentrazioni più elevate) che hanno portato a numerosi insuccessi terapeutici[138]. Inoltre, negli ultimi anni sono stati isolati da pazienti infetti alcuni *S. aureus* altamente resistenti alla vancomicina, che hanno comportato la necessità di sviluppare nuovi approcci terapeutici. Fra questi, la daptomicina (6 mg/kg/die e.v.), un nuovo antibiotico lipopeptidico, è stato recentemente approvato per il trattamento dei pazienti con batteriemia da *S. aureus* ed EI del cuore destro[139]. Sulla base dei risultati di alcuni studi osservazionali sembrerebbe che la daptomicina possa essere presa in considerazione anche nell'EI del cuore sinistro e risulti efficace contro i batteri meticillino- e vancomicino-resistenti[140], ma mancano evidenze definitive a riguardo. In aggiunta, occorre sottolineare che la daptomicina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 14. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Staphylococcus* spp.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Livello di evidenza
	Valvola nativa		
Stafilococchi meticillino-sensibili			
(Flu)cloxacillina	12 g/die e.v. in 4-6 dosi	4-6	I B
oppure			
Oxacillina			
associata a		3-5 giorni	
Gentamicina[a]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2 o 3 dosi		
	Dosaggio pediatrico[b]:		
	Oxacillina o (flu)cloxacillina 200 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
	Gentamicina 3 mg/kg/die e.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali		
Pazienti allergici alla penicillina o stafilococchi meticillino-resistenti			
Vancomicina[c]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4-6	I B
associata a			
Gentamicina[a]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2 o 3 dosi	3-5 giorni	
	Dosaggio pediatrico[b]:		
	Vancomicina 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
	Valvola protesica		
Stafilococchi meticillino-sensibili			
(Flu)cloxacillina	12 g/die e.v. in 4-6 dosi	≥6	I B
oppure			
Oxacillina			
associata a			
Rifampicina[d]	1200 mg/die e.v. o *per os* in 2 dosi	≥6	
e			
Gentamicina[e]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	2	
	Dosaggio pediatrico[b]:		
	Oxacillina e (flu)cloxacillina come sopra		
	Rifampicina 20 mg/kg/die e.v. o *per os* suddivisi in 3 dosi uguali		
Pazienti allergici alla penicillina o stafilococchi meticillino-resistenti			
Vancomicina[c]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	≥6	I B
associata a			
Rifampicina[d]	1200 mg/die e.v. o per os in 2 dosi	≥6	
e			
Gentamicina[e]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	2	
	Dosaggio pediatrico[b]:		
	Come sopra		

[a]il beneficio clinico dell'aggiunta di gentamicina non è stato ancora ufficialmente dimostrato ed il suo utilizzo, essendo associato ad aumentata tossicità, resta facoltativo; [b]il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello per i pazienti adulti; [c]la concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) deve raggiungere i 25-30 mg/l; [d]la rifampicina determina un incremento del metabolismo epatico del warfarin così come di altri farmaci. Si ritiene rivesta un ruolo particolare nell'infezione di dispositivi valvolari in quanto contribuisce ad eradicare i batteri adesi a materiale esogeno[135], ma deve essere usata sempre in associazione ad un farmaco antistafilococcico efficace al fine di ridurre al minimo il rischio di selezione di mutanti resistenti; [e]per quanto non ne siano stati ancora dimostrati i benefici clinici, la gentamicina è ugualmente raccomandata nei casi di PVE. La funzionalità renale e i livelli sierici di gentamicina devono essere monitorati una volta alla settimana (o 2 volte alla settimana nei pazienti con insufficienza renale). Quando somministrata in 3 dosi, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) deve essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1h dopo l'infusione) 3-4 mg/l[112].

deve essere somministrata a dosaggi appropriati per prevenire lo sviluppo di resistenza[139,141]. Altre opzioni comprendono i β-lattamici con una discreta affinità per le PBP2A, l'associazione quinupristin-dalfopristin in combinazione o meno con i β-lattamici[142,143] e i β-lattamici associati ad un oxazolidinone[144] o alla vancomicina[145]. Tali opzioni richiedono una gestione integrata con la collaborazione di un infettivologo esperto.

Enterococcus spp.

Enterococcus faecalis è la specie più frequentemente coinvolta nell'eziologia delle EI enterococciche (90% dei casi), seguito da *Enterococcus faecium* e da altre specie. Questi batteri pongono due ordini di problemi: primo, sono altamente tolleranti all'effetto *killing* degli antibiotici e la loro eradicazione quindi comporta la somministrazione prolungata (fino a 6 settimane) di combinazioni ad azione battericida e sinergica di inibitori della parete cellulare in associazione agli aminoglicosidi (Tabella 15); secondo, possono risultare resistenti ad un'ampia gamma di farmaci, compresi gli aminoglicosidi, i β-lattamici (mediante la produzione di PBP5 alterata e talvolta di β-lattamasi) e la vancomicina[146].

I ceppi totalmente sensibili alla penicillina (MIC ≤8 mg/l) sono trattati con penicillina G o ampicillina/amoxicillina in associazione a gentamicina, con una preferenza per l'ampicillina/amoxicillina che hanno una MIC 2-4 volte più bassa. Somministrazioni prolungate di gentamicina richiedono il monitoraggio routinario dei livelli sierici del farmaco e della funzionalità renale e vestibolare. In uno studio la somministrazione a breve termine di aminoglicosidi (2-3 settimane) è risultata efficace in 74 (81%) su 91 episodi di EI enterococcica[147]; questa opzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 15. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Enterococcus* spp.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Livello di evidenza
	Ceppi sensibili ai β-lattamici e alla gentamicina (per gli isolati resistenti vedi[a,b,c])		
Amoxicillina	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4-6[d]	I B
associata a			
Gentamicina[e]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	4-6	
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Amoxicillina 300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
	Gentamicina 3 mg/kg/die e.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali		
	oppure		
Ampicillina	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4-6[d]	I B
associata a			
Gentamicina[e]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	4-6	
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Ampicillina 300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali		
	Gentamicina come sopra		
	oppure		
Vancomicina[g]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	6	I C
associata a			
Gentamicina[e]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	6	
	Dosaggio pediatrico[f]:		
	Vancomicina 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali		
	Gentamicina come sopra		

[a]elevati livelli di resistenza alla gentamicina (MIC >500 mg/l): se sensibile alla streptomicina, sostituire la gentamicina con streptomicina 15 mg/kg/die suddivisi in due dosi uguali (I, A). In caso contrario, adottare una somministrazione prolungata di β-lattamici. Contro *E. faecalis* gentamicino-resistente è stata suggerita recentemente la combinazione di ampicillina con ceftriaxone[148] (IIa, B); [b]resistenza ai β-lattamici: a) quando provocata dalla produzione di β-lattamasi, sostituire l'ampicillina con l'associazione ampicillina-sulbactam o l'amoxicillina con l'associazione amoxicillina-clavulanato (I, C); b) quando causata da PBP5 alterata, utilizzare un regime a base di vancomicina; [c]multiresistenza ad aminoglicosidi, β-lattamici e vancomicina: le alternative suggerite comprendono a) linezolid 2 x 600 mg/die e.v. o *per os* per almeno 8 settimane (IIa, C) (monitorare la tossicità ematologica), b) quinupristin-dalfopristin 3 x 7.5 mg/kg/die per almeno 8 settimane (IIa, C), c) combinazioni di β-lattamici che comprendono imipenem più ampicillina oppure ceftriaxone più ampicillina per almeno 8 settimane (IIb, C); [d]nei pazienti con sintomatologia insorta da oltre 3 mesi o con PVE è raccomandata una terapia della durata di 6 settimane; [e]monitorare i livelli sierici degli aminoglicosidi e la funzionalità renale come indicato in Tabella 13; [f]il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello per i pazienti adulti; [g]nei pazienti allergici ai β-lattamici, monitorare i livelli sierici di vancomicina come indicato in Tabella 13.

può essere presa in considerazione nel caso di trattamenti prolungati che possono indurre la comparsa di tossicità.

E. faecalis ed *E. faecium* presentano entrambi un'alta resistenza alla gentamicina[146]. Una MIC per un aminoglicoside di oltre 500 mg/l è associata alla perdita dell'azione battericida e sinergica con gli inibitori della parete cellulare, e in queste situazioni tali antibiotici non devono essere usati. In alternativa, è possibile utilizzare la streptomicina che in questi casi si mantiene attiva. Un'ulteriore opzione descritta recentemente contro *E. faecalis* gentamicino-resistente è data dalla combinazione di ampicillina con ceftriaxone[148], che agisce in maniera sinergica nell'inibire le PBP complementari. In altri casi, deve essere valutata l'opportunità di una somministrazione prolungata di β-lattamici o vancomicina.

La resistenza ai β-lattamici e alla vancomicina viene riscontrata quasi esclusivamente in presenza di *E. faecium*, ma tenuto conto della rarità di una duplice resistenza i β-lattamici possono essere impiegati per combattere i ceppi vancomicino-resistenti e viceversa. Risultati non univoci sono stati riportati con l'associazione quinupristin-dalfopristin, il linezolid, la daptomicina e la tigeciclina. Nuovamente, queste opzioni richiedono la consulenza specialistica dell'infettivologo.

Batteri Gram-negativi

1. Microrganismi del gruppo HACEK

I batteri Gram-negativi del gruppo HACEK sono dei microrganismi inusuali che necessitano di sistemi di valutazione particolari (vedi anche Sezione C) ed essendo caratterizzati da crescita lenta i test standard utilizzati per determinare la MIC possono risultare di difficile interpretazione. Alcuni patogeni del gruppo HACEK producono β-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 chinoloni – il trattamento standard prevede ceftriaxone 2 g/die per 4 settimane. Nel caso di patogeni che non producono β-lattamasi, può essere somministrata ampicillina e.v. (12 g/die in 4-6 dosi) in associazione a gentamicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi) per 4 settimane. L'uso della ciprofloxacina (2 x 400 mg/die e.v. o 1000 mg/die *per os*) non è stato ancora pienamente validato[149,150].

2. Microrganismi non appartenenti al gruppo HACEK

In una analisi dell'International Collaboration on Endocarditis (ICE) è stata riscontrata la presenza di batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK in 49 su 2761 casi di EI (1.8%)[151]. Il trattamento raccomandato consiste nell'intervenire quanto prima chirurgicamente e nell'instaurare una terapia antibatterica di combinazione a lungo termine (≥6 settimane) con β-lattamici e aminoglicosidi, con l'aggiunta in alcuni casi di chinoloni o cotrimoxazolo. 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, devono essere gestite sulla base delle indicazioni di uno specialista infettivologo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Endocardite infettiva ad emocoltura negativa

Le principali cause di EI ad emocoltura negativa sono riassunte nella Sezione F[152], mentre le opzioni terapeutiche sono riportate nella Tabella 16[153].

Miceti

I funghi si riscontrano prevalentemente nella PVE, nell'EI da IVDA e nei pazienti immunocompromessi. La maggior parte delle endocarditi micotiche è determinata da *Candida* e *Aspergillus* spp., con esito negativo dell'emocoltura nel caso di *Aspergillus* spp. La mortalità è elevata (>50%) e il trattamento consiste nella doppia somministrazione di antifungini o nella sostituzione valvolare[154]. Il più delle volte queste infezioni sono trattate con diverse formulazioni di amfotericina B associate o meno ad azoli, ma alcuni pazienti sono stati recentemente trattati con successo con la caspofungina, capostipite di una nuova classe di antimicotici, le echinocandine[155,156]. Spesso il trattamento soppressivo con azoli per via orale è mantenuto a lungo termine e talvolta anche indefinitamente.

Terapia empirica

La terapia antibiotica per l'EI deve essere iniziata tempestivamente, dopo aver effettuato tre prelievi colturali a distanza di 30 min l'uno dall'altro[157]. 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 β PVE precoce vs tardiva),
(c) l'acquisizione dei dati epidemiologici locali, specie in riferimento ai livelli di antibiotico-resistenza e a quei particolari agenti patogeni che non vengono isolati dalle emocolture (Tabella 16).

I regimi terapeutici consigliati sono riassunti nella Tabella 17. Per la NVE e la PVE tardiva, il regime di terapia antibiotica deve essere adeguato a coprire gli stafilococchi, gli streptococchi, i microrganismi del gruppo HACEK e *Bartonella* spp., mentre quello per la PVE precoce deve essere attivo contro gli stafilococchi meticillino-resistenti e possibilmente

Tabella 16. Terapia antibiotica dell'endocardite infettiva ad emocoltura negativa.

Agente patogeno	Terapia consigliata[a]	Outcome terapeutico
Brucella spp.	Doxiciclina (200 mg/24h) + Cotrimoxazolo (960 mg/12h) + Rifampicina (300-600 mg/24h) *per os* per almeno 3 mesi[b]	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale <1:60
Coxiella burnetii (agente eziologico della febbre Q)	Doxiciclina (200 mg/24h) + Idrossiclorochina (200-600 mg/24h)[c] *per os* *oppure* Doxiciclina (200 mg/24h) + Chinolone (ofloxacina 400 mg/24h) *per os* (per oltre 18 mesi)	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale IgG antifase 1 <1:1200 e da titoli anticorpali IgA e IgM <1:50
Bartonella spp.	Ceftriaxone (2 g/24h) o ampicillina (o amoxicillina (12 g/24h) e.v. *oppure* Doxiciclina (200 mg/24h) *per os* per 6 settimane + Gentamicina (3 mg/24h) o netilmicina e.v. (per 3 settimane)[d]	Successo terapeutico atteso in almeno 90% dei casi
Legionella spp.	Eritromicina (3 g/24h) e.v. per 2 settimane, poi *per os* per 4 settimane + Rifampicina (300-1200 mg/24h) o Ciprofloxacina (1.5 g/24h) *per os* per 6 settimane	La terapia ottimale non è nota, ma in ragione dell'elevata sensibilità è verosimile che debbano essere compresi i chinoloni
Mycoplasma spp.	Fluorochinoloni di nuova generazione[e] (per oltre 6 mesi)	La terapia ottimale non è nota
Tropheryma whipplei[f] (agente eziologico della malattia di Whipple)	Cotrimoxazolo Penicillina G (1.2 MU/24h) e streptomicina (1 g/24h) e.v. per 2 settimane, poi cotrimoxazolo *per os* per 1 anno *oppure* Doxiciclina (200 mg/24h) + idrossiclorochina (200-600 mg/24h)[c] *per os* per almeno 18 mesi	La terapia a lungo termine e la durata ottimale non sono note

Adattata da Brouqui e Raoult[153].
[a]la durata ottimale della terapia dell'EI 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; [b]durante le prime settimane, l'aggiunta di streptomicina (15 mg/kg/24h in 2 dosi) è facoltativa; [c]la combinazione di doxiciclina con idrossiclorochina (unitamente al monitoraggio dei livelli sierici di idrossiclorochina) è superiore alla doxiciclina da sola e all'associazione doxiciclina+fluorochinolone; [d]sono stati riportati diversi regimi terapeutici che comprendono le aminopenicilline e le cefalosporine in combinazione con aminoglicosidi, doxiciclina, vancomicina e chinoloni. I dosaggi sono gli stessi previsti per l'EI streptococcica ed enterococcica (Tabelle 13 e 15)[383,384]; [e]i fluorochinoloni di nuova generazione sono più potenti della ciprofloxacina contro i patogeni intracellulari come *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. e *Chlamydia* spp.; [f]la terapia per l'EI causata dalla malattia di Whipple è ancora del tutto empirica. Successi terapeutici sono stati riportati con la somministrazione a lungo termine (>1 anno) di cotrimoxazolo. Nelle infezioni intracellulari l'interferone-γ esercita un ruolo protettivo ed è stato proposto come terapia adiuvante nella malattia di Whipple[385,386].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 17. Regimi terapeutici consigliati per la terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva (prima o in mancanza dell'identificazione dell'agente patogeno).

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Livello di evidenza	Commento
	Valvola nativa			
Ampicillina-sulbactam	12 g/die e.v. in 4 dosi	4-6	IIb C	Il trattamento dei pazienti con EI ad emocoltura negativa deve essere concordato con uno specialista infettivologo
oppure				
Amoxicillina-clavulanato	12 g/die e.v. in 4 dosi	4-6	IIb C	
associati a				
Gentamicina[a]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	4-6		
Vancomicina[b]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4-6	IIb C	Nei pazienti intolleranti ai β-lattamici
associata a				
Gentamicina[a]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	4-6		
associata a				
Ciprofloxacina	1000 mg/die per os in 2 dosi oppure 800 mg/die e.v. in 2 dosi	4-6		La ciprofloxacina non è attiva in modo uniforme su *Bartonella* spp. In alternativa, quando si sospetti una infezione da *Bartonella* spp., può essere aggiunta doxiciclina (vedi Tabella 16)
	Valvola protesica (terapia precoce, <12 mesi post-intervento)			
Vancomicina[b]	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	6	IIb C	In assenza di risposta clinica, deve essere valutata l'opportunità dell'intervento chirurgico e magari un ampliamento dello spettro antibiotico che copra anche i batteri Gram-negativi
associata a				
Gentamicina[a]	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 2-3 dosi	2		
associata a				
Rifampicina	1200 mg/die per os in 2 dosi			
	Valvola protesica (terapia tardiva, ≥12 mesi post-intervento)			
Come per la valvola nativa				

[a,b]per il monitoraggio delle concentrazioni di gentamicina e vancomicina fare riferimento alle Tabelle 13 e 14.

contro i patogeni Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK.

Terapia antibiotica parenterale per il trattamento ambulatoriale dell'endocardite infettiva

Negli Stati Uniti, la terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (*outpatient parenteral antibiotic therapy*, OPAT) viene attualmente somministrata a più di 250 000 pazienti/anno[158]. Nel contesto dell'EI, una volta che sia stata raggiunta la stabilizzazione delle complicanze correlate all'infezione (ascessi perivalvolari, SC acuto, emboli settici e ictus), questa pratica deve mirare al consolidamento della terapia antimicrobica. In corso di terapia antibiotica si possono distinguere due fasi: una fase iniziale critica (prime 2 settimane di terapia) in cui la OPAT trova indicazioni limitate, ed una fase di continuazione (>2 settimane di terapia) in cui la OPAT può essere perseguibile. La Tabella 18 riassume gli aspetti più significativi che devono essere valutati per porre l'indicazione alla OPAT nei pazienti con EI[159]. Le questioni di ordine logistico sono fondamentali ed implicano un'azione educativa rivolta sia al paziente che allo staff al fine di potenziare la compliance al trattamento, il monitoraggio dell'efficacia e degli effetti avversi, il supporto paramedico e sociale e la possibilità di accesso alla consulenza medica. Nel caso dovessero sopraggiungere delle complicazioni, il paziente deve essere indirizzato allo staff medico a conoscenza delle sue condizioni e non ad un qualsiasi dipartimento d'emergenza. In queste condizioni, la OPAT è ugualmente efficace indipendentemente dall'agente patogeno coinvolto e dal contesto clinico[160,161].

I. Complicanze e indicazioni alla chirurgia per l'endocardite infettiva su valvola nativa del cuore sinistro

Parte 1. Indicazioni e *timing* ottimale per il trattamento chirurgico

Circa la metà dei pazienti con EI viene sottoposta a trattamento chirurgico per l'insorgenza di complicanze[79]. Le motivazioni che inducono a valutare l'opportunità dell'intervento chirurgico nella fase attiva della malattia, vale a dire quando il paziente è ancora in terapia antibiotica, derivano dal rischio di SC progressivo e di danno strutturale irreversibile per il grado di severità dell'infezione e dall'esigenza di prevenire gli eventi embolici sistemici[7,98,162-165]. Di contro, però, il trattamento chirurgico eseguito nella fase attiva dell'infezione è associato ad un rischio significativo. L'indicazione alla chirurgia è giustificata nei pazienti con profilo di rischio elevato nei quali verosimilmente la terapia antibiotica può rivelarsi inefficace e in quelli che non presentano comorbilità o complicanze tali da rendere remota la possibilità di guarigione. Il fattore età di per sé non costituisce una controindicazione al trattamento chirurgico[166].

Al fine di stabilire l'approccio terapeutico più idoneo, è raccomandato di consultare tempestivamente il cardiochirurgo. Spesso risulta difficile identificare quei pazienti che devono essere sottoposti precocemente ad intervento chirurgico ed ogni singolo caso deve quindi essere valutato con un approccio individualizzato, rilevando tutti i fattori associati ad aumentato ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 18. Criteri per definire l'opportunità della terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (OPAT) nell'endocardite infettiva.

Fase di trattamento	Linee guida per l'utilizzo
Fase acuta (0-2 settimane)	Durante questa fase si verificano complicanze. Durante questa fase è preferibile il trattamento intraospedaliero. Prendere in considerazione la OPAT: quando i patogeni coinvolti sono streptococchi orali, il paziente è stabile e non insorgono complicanze.
Fase di continuazione (oltre le 2 settimane)	Prendere in considerazione la OPAT: quando il paziente è stabile dal punto di vista medico. Non prendere in considerazione la OPAT: in presenza di scompenso cardiaco, rilievi tipici ecocardiografici, segni neurologici e disfunzione renale
Fondamentale per la OPAT	Educare il paziente e lo staff. Eseguire valutazione periodica post-dimissione (da parte di un infermiere 1 volta al giorno, da parte del medico di turno 1-2 volte alla settimana). Privilegiare un programma gestito dal medico e non un modello di infusione domiciliare.

Adattata da Andrews e von Reyn[159].

schio al momento della diagnosi. Solitamente, la necessità di un trattamento chirurgico scaturisce dalla combinazione di diverse caratteristiche ad alto rischio[165].

In alcuni casi, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in regime d'emergenza (entro 24h) o d'urgenza (entro pochi giorni), a prescindere da quando è iniziata la terapia antibiotica; in altri, può essere rinviato per consentire la somministrazione della terapia antibiotica per 1-2 settimane sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico in attesa di eseguire l'intervento in elezione[165,167].

Lo SC, i processi infettivi non adeguatamente controllati e la prevenzione degli eventi embolici costituiscono le tre indicazioni principali alla chirurgia precoce nell'EI (Tabella 19).

Scompenso cardiaco

1. Lo scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva

Lo SC rappresenta la complicanza più frequente dell'EI ed è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico[79]. Complessivamente, viene riscontrato nel 50-60% dei casi, con una predominanza nell'EI della valvola aortica (29%) rispetto all'EI della valvola mitrale (20%)[7]. Lo SC può essere determinato dalla presenza di grave insufficienza aortica o mitralica, di fistole intracardiache o, più raramente, di ostruzione valvolare secondaria ad estese vegetazioni localizzate a livello dell'orifizio valvolare.

Nella NVE la tipica lesione che induce la comparsa di SC è la distruzione valvolare con conseguente sviluppo di insufficienza valvolare acuta[92], che può verificarsi per rottura delle corde tendinee della valvola mitrale, per rottura (*flail*) o lacerazione dei lembi e per la presenza di vegetazioni che interferiscono con il movimento di chiusura dei lembi valvolari. Una particolare situazione è data dall'infezione secondaria[168] del lembo anteriore mitralico associata ad EI primaria della valvola aortica ed insufficienza aortica. La susseguente formazione di aneurismi sul versante atriale del lembo mitralico può indurre successivamente perforazione valvolare.

Tabella 19. Indicazioni alla chirurgia e *timing* chirurgico nell'endocardite infettiva su valvola nativa del cuore sinistro.

Raccomandazioni per le indicazioni alla chirurgia	Timing*	Classe[a]	Livello[b]
A - SCOMPENSO CARDIACO			
EI della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa od ostruzione valvolare che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno	In emergenza	I	B
EI della valvola aortica o mitrale con fistole intracardiache o intrapericardiche che causano edema polmonare refrattario o shock	In emergenza	I	B
EI della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa od ostruzione valvolare e scompenso cardiaco persistente o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica (chiusura precoce della valvola o ipertensione polmonare)	In urgenza	I	B
EI della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare severa in assenza di scompenso cardiaco	In elezione	IIa	B
B - INFEZIONE NON CONTROLLATA			
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B
Febbre persistente ed emocolture positive per oltre 7-10 giorni	In urgenza	I	B
Infezione micotica o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	B
C - PREVENZIONE DELL'EMBOLIA			
EI della valvola aortica o mitrale con estese vegetazioni (>10 mm) dopo uno o più episodi embolici malgrado appropriata terapia antibiotica	In urgenza	I	B
EI della valvola aortica o mitrale con estese vegetazioni (>10 mm) e altri fattori predittivi di complicanze (scompenso cardiaco, infezione persistente, ascessi)	In urgenza	I	C
Vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm)**	In urgenza	IIb	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
*chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica; **può essere preferibile la chirurgia se l'intervento consente di preservare la valvola nativa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Le manifestazioni cliniche dello SC possono comprendere severa dispnea, edema polmonare e shock cardiogeno. Ai fini della valutazione iniziale e del follow-up, oltre ai rilievi ecocardiografici anche l'ETT riveste un ruolo estremamente importante. Nell'EI accompagnata da insufficienza valvolare acuta, la velocità del flusso di rigurgito è spesso bassa e il tempo di decelerazione è breve, perché le pressioni in atrio sinistro (insufficienza mitralica) e in ventricolo sinistro (insufficienza aortica) tendono ad equipararsi rapidamente. Le dimensioni delle cavità cardiache sono generalmente normali. L'ETE offre una migliore valutazione delle lacerazioni valvolari, delle lesioni mitraliche secondarie e degli aneurismi[169,170]. Il sospetto di ostruzione valvolare viene posto sulla base del riscontro all'ETT di elevati gradienti transvalvolari. La metodica ecocardiografica presenta inoltre un valore più generalizzato nella valutazione delle condizioni emodinamiche in presenza di disfunzione valvolare, nella determinazione della pressione arteriosa polmonare, nonché nella valutazione e monitoraggio della funzione sistolica ventricolare sinistra e delle pressioni di riempimento cardiache[171,172]. In linea di massima, è possibile utilizzare il peptide natriuretico cerebrale per la diagnosi e il monitoraggio dello SC nell'EI[173].

Nel corso del trattamento antibiotico, lo SC di grado lieve può evolvere verso una forma più severa, con due terzi dei casi che si verificano durante la fase attiva della malattia[7]. Lo SC di grado moderato-severo rappresenta il fattore predittivo più importante di mortalità intraospedaliera e a 6 mesi[7,68,98,174,175].

2. Indicazioni alla chirurgia e *timing* chirurgico in presenza di scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva (Tabella 19)

Nella maggior parte dei pazienti con EI la presenza di SC costituisce indicazione per intervenire chirurgicamente[7] e rappresenta la principale indicazione alla chirurgia in urgenza[107,165]. L'intervento chirurgico è indicato nei pazienti con SC causato da insufficienza aortica o mitralica severa, fistole intracardiache od ostruzione valvolare secondaria alla formazione di vegetazioni, nonché nei pazienti con insufficienza aortica o mitralica acuta severa in assenza di documentazione clinica di SC ma con segni ecocardiografici di elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra (chiusura precoce della valvola mitrale), elevata pressione atriale sinistra o ipertensione polmonare moderata-severa.

Indipendentemente dallo stato infettivo, l'intervento chirurgico deve assolutamente essere eseguito in emergenza in quei pazienti che manifestano edema polmonare persistente o shock cardiogeno malgrado terapia medica, mentre deve essere eseguito in urgenza nelle forme meno severe di SC. Quando l'insufficienza valvolare severa è ben tollerata e il paziente non presenta altre indicazioni alla chirurgia, è raccomandato il trattamento medico con antibiotici sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico. L'opportunità dell'intervento chirurgico deve essere presa in considerazione in una fase successiva dopo la risoluzione dell'EI, sulla base del livello di tolleranza alla lesione valvolare e delle raccomandazioni riportate nelle linee guida ESC sul trattamento delle valvulopatie[176].

In sintesi, lo SC rappresenta la complicanza più comune e più severa dell'EI. Nei pazienti con NVE privi di comorbilità severe, la presenza di SC costituisce indicazione al trattamento chirurgico tempestivo.

Infezioni non controllate

Le infezioni non controllate rappresentano la seconda causa di indicazione chirurgica[79] e comprendono le infezioni persistenti (>7-10 giorni), le infezioni causate da microrganismi resistenti e le infezioni localmente non controllate.

1. Infezioni persistenti

In corso di trattamento è frequente osservare la comparsa di febbre persistente. Solitamente, sotto specifica terapia antibiotica, la temperatura ritorna a valori di normalità nell'arco di 5-10 giorni. La persistenza della febbre può avere diverse cause, come una terapia antibiotica inadeguata o la presenza di microrganismi resistenti, linee infette, infezioni localmente non controllate, nonché lo sviluppo di complicanze emboliche, sorgenti infettive extracardiache e reazioni avverse agli antibiotici[3]. Il trattamento della febbre persistente prevede la sostituzione delle linee intravenose, la misurazione seriata degli indici laboratoristici di infezione, l'emocoltura, l'esame ecocardiografico e la ricerca di eventuali siti di infezione intra- o extracardiaci.

2. Estensione perivalvolare dell'endocardite infettiva

L'estensione perivalvolare dell'EI rappresenta la causa più comune di infezione non controllata ed è associata ad una prognosi sfavorevole e ad un'elevata probabilità che il paziente necessiti di intervento chirurgico. Le complicanze perivalvolari comprendono la formazione di ascessi, pseudoaneurismi e fistole (Tabella 9)[177,178].

La formazione di ascessi perivalvolari è più frequente nell'EI della valvola aortica (10-40% dei casi di NVE)[3,179-181] ed estremamente comune nella PVE (56-100%)[3,7]. Nell'EI della valvola mitrale gli ascessi perivalvolari sono generalmente localizzati in sede postero-laterale[182], mentre nell'EI della valvola aortica l'estensione perivalvolare si verifica più frequentemente attraverso la continuità fibrosa intervalvolare mitro-aortica[183]. Studi ecocardiografici seriati hanno evidenziato che la formazione di ascessi avviene mediante un processo dinamico, che da un iniziale ispessimento della radice aortica evolve fino allo sviluppo di fistole[184]. In uno studio i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di complicanze perivalvolari sono risultati la presenza di protesi valvolare, la localizzazione dell'infezione in sede aortica e l'infezione da CNS[181].

Sia gli pseudoaneurismi che le fistole sono delle gravi complicanze dell'EI, spesso associati a danno valvolare o perivalvolare molto severo[185-188]. La formazione di fistole nell'EI è stata riportata con una frequenza dell'1.6%, in associazione a *S. aureus* quale microrganismo più comunemente coinvolto (46%)[188]. Nonostante i tassi di ricorso alla chirurgia in questa popolazione siano elevati (87%), la mortalità intraospedaliera rimane alta (41%)[186-188]. Altre complicanze correlate ad una significativa estensione dell'infezione sono la formazione di difetti del setto interventricolare, blocchi atrioventricolari di terzo grado e sindromi coronariche acute[177,178,189], anche se si verificano più di rado.

La persistenza di febbre di origine sconosciuta e lo sviluppo di blocco atrioventricolare devono indurre a sospettare un'estensione perivalvolare dell'infezione. È importante quindi eseguire ripetuti controlli elettrocardiografici durante il follow-up, specialmente nei casi di EI della valvola aortica. L'ETE rappresenta la metodica di scelta per la diagnosi e il follow-up di tutte le complicanze perivalvolari, laddove la sensibilità dell'ETT è <50%[179-183] (vedi Sezione F). Di fatto, l'estensione perivalvolare dell'infezione viene spesso evidenziata in seguito a controlli sistematici mediante ETE, sebbene gli ascessi di piccole dimensioni possono sfuggire anche utilizzando questa metodica, in par-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

ticolar modo quelli in sede mitralica con coesistente calcificazione dell'anulus mitralico[74].

3. Indicazioni alla chirurgia e *timing* chirurgico in presenza di infezione non controllata nell'endocardite infettiva (Tabella 19)

Infezione persistente

In alcuni casi di EI, la sola terapia antibiotica non è in grado di eradicare l'infezione. La chirurgia è indicata qualora, malgrado appropriato regime antibiotico, persistano febbre ed emocolture positive per diversi giorni (>7-10) e dopo aver escluso la presenza di ascessi extracardiaci (splenici, spinali, cerebrali o renali) ed eventuali altre cause della febbre.

Segni di infezione localmente non controllata

Un aumento delle dimensioni delle vegetazioni, nonché la formazione di ascessi, falsi aneurismi e fistole rappresentano i segni di infezione localmente non controllata[186,190,191], generalmente accompagnata da febbre persistente e per la quale è raccomandato l'intervento chirurgico nel più breve tempo possibile. In alcuni rari casi, quando non sussistano altre indicazioni alla chirurgia e la febbre possa essere facilmente controllata mediante terapia antibiotica, gli ascessi di piccole dimensioni e i falsi aneurismi possono essere trattati con approccio conservativo sotto stretto follow-up clinico ed ecocardiografico.

Infezioni causate da microrganismi che difficilmente vengono eradicati dalla terapia antimicrobica

La chirurgia è indicata nelle EI micotiche[154,155] e nelle EI causate da microrganismi multiresistenti, come gli MRSA o gli enterococchi vancomicino-resistenti, nonché nelle infezioni rare provocate da batteri Gram-negativi. Nella NVE da *S. aureus* la chirurgia è indicata solo quando non si ottenga una rapida risposta alla terapia antibiotica[134,192,193].

In sintesi, le infezioni non controllate sono per lo più correlate all'estensione perivalvolare e a microrganismi "difficili da trattare". In assenza di comorbilità severe, nei pazienti con NVE il riscontro di infezione localmente non controllata costituisce indicazione alla terapia chirurgica precoce.

Prevenzione dell'embolia sistemica

1. Eventi embolici nell'endocardite infettiva

Gli eventi embolici rappresentano una complicanza frequente e potenzialmente fatale dell'EI, che si correla alla dislocazione delle vegetazioni cardiache. Nell'EI del cuore sinistro le sedi in cui più frequentemente si formano gli emboli sono il cervello e la milza, mentre nell'EI del cuore destro su valvola nativa o nell'EI su elettrocateteri di PM si riscontra più spesso embolia polmonare. L'ictus è una complicanza severa associata ad aumentata morbilità e mortalità[194]; al contrario, gli eventi embolici possono essere del tutto silenti in circa il 20% dei pazienti con EI, soprattutto se colpiscono il circolo cerebrale e il distretto splenico, e possono essere diagnosticati mediante test di imaging non invasivi[195]. Pertanto, una TC cerebrale o dell'addome può rivelarsi utile, ma il mezzo di contrasto deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale o instabilità emodinamica per il rischio di un aggravamento della disfunzione renale in relazione alla nefrotossicità degli antibiotici.

Nell'EI il rischio embolico complessivo è estremamente elevato e gli eventi embolici si verificano nel 20-50% dei pazienti[195-203]. Ciononostante, il rischio di nuovi eventi (vale a dire quelli che insorgono dopo l'inizio della terapia antibiotica) è solo del 6-21%[68,196,200]. Uno studio recente del gruppo ICE[204], condotto in pazienti che assumevano adeguata terapia antimicrobica, ha documentato un'incidenza di ictus pari a 4.8/1000 giorni-paziente nella prima settimana di terapia, scesa a 1.7/1000 giorni-paziente nella seconda settimana e ancora di più successivamente.

2. Predire il rischio embolico

L'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale nel predire il rischio di eventi embolici[68,200-205], che rimane comunque difficile da definire nel singolo paziente. Diversi sono i fattori che si associano ad un aumento del rischio embolico, come le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni[68,195,199-207], la localizzazione delle vegetazioni sulla valvola mitrale[199-203], la variabilità nelle dimensioni delle vegetazioni in corso di antibioticoterapia[200,207], alcuni particolari microrganismi (stafilococchi[200], *S. bovis*[16,208], *Candida* spp.), i pregressi episodi di embolia[200], l'EI multivalvolare[199] e i marker biologici[209]. Fra questi, le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni rappresentano il fattore predittivo indipendente più potente di nuovi eventi embolici[68]. I pazienti che presentano vegetazioni di dimensioni >10 mm sono a più elevato rischio di fenomeni embolici e tale rischio aumenta ulteriormente nei pazienti con vegetazioni voluminose (>15 mm) e mobili, in particolare nell'EI stafilococcica su valvola mitrale[200].

Occorre ribadire che il rischio di nuovi eventi embolici è massimo durante i primi giorni di antibioticoterapia e decresce poi rapidamente, soprattutto a partire dalla seconda settimana[196,200,204,210], sebbene permanga comunque un certo rischio fin tanto che sono presenti le vegetazioni. Per questo motivo, i benefici derivanti dalla chirurgia ai fini della prevenzione delle complicanze emboliche sono maggiori durante la prima settimana di terapia antibiotica, vale a dire quando il rischio embolico è in assoluto più elevato.

3. Indicazioni alla chirurgia e *timing* chirurgico per la prevenzione degli eventi embolici nell'endocardite infettiva (Tabella 19)

È difficile prevenire l'occorrenza di eventi embolici perché nella maggior parte dei casi si verificano prima del ricovero[195]. Il modo migliore per ridurre il rischio di fenomeni embolici consiste nell'instaurare tempestivamente un'adeguata terapia antibiotica[195]. Per quanto promettente[211,212], nell'unico studio randomizzato pubblicato l'aggiunta di una terapia antipiastrinica non si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio embolico[213].

Il preciso ruolo di un intervento chirurgico precoce nel prevenire gli eventi embolici rimane dibattuto. Nella Euro Heart Survey, le dimensioni delle vegetazioni erano fra le ragioni che hanno portato all'indicazione alla chirurgia nel 54% dei pazienti con NVE e nel 25% di quelli con PVE[79], ma solo in rari casi hanno rappresentato l'unica motivazione. Dato che il valore di un trattamento chirurgico tempestivo in queste circostanze non è stato mai provato, la decisione di avviare il paziente a chirurgia precoce al fine di prevenire lo sviluppo di complicanze emboliche deve basarsi sulla presenza di pregressi eventi embolici e di altre complicanze dell'EI, sulle dimensioni e mobilità delle vegetazioni, sulla possibilità di un intervento di chirurgia conservativa e sulla durata della terapia antibiotica[165]. I benefici complessivi della chirurgia devono essere soppesati in rapporto al rischio operatorio e devono tenere conto delle condizioni cliniche del paziente e della presenza di eventuali comorbilità.

Le indicazioni principali e il *timing* chirurgico per prevenire la comparsa di complicanze emboliche nella NVE sono riporta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

ti nella Tabella 19. La chirurgia è indicata nei pazienti con grosse vegetazioni (>10 mm) che siano andati incontro ad uno o più eventi embolici clinici o silenti malgrado adeguata terapia antibiotica[68]. In assenza di embolia coronarica, la chirurgia è indicata nei pazienti con grosse vegetazioni (>10 mm) che presentino altri fattori predittivi di un decorso complicato (SC, infezione persistente malgrado adeguata terapia antibiotica, ascessi), specialmente se le vegetazioni sono localizzate sulla valvola mitrale. In questi casi, la presenza di vegetazioni di ampie dimensioni depone per un intervento chirurgico precoce. Il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti con vegetazioni isolate molto voluminose (>15 mm) localizzate sulla valvola aortica o mitrale, ma tale soluzione risulta complessa e deve essere attentamente valutata singolarmente in ciascun paziente a fronte della possibilità di un approccio chirurgico di tipo conservativo[68].

L'intervento chirurgico programmato allo scopo di prevenire lo sviluppo di eventi embolici deve essere eseguito in tempi molto rapidi durante i primi giorni di antibioticoterapia (chirurgia in urgenza), cioè quando il rischio di complicanze emboliche è in assoluto più elevato[68,200].

In sintesi, nell'EI gli eventi embolici sono molto frequenti, complicando il 20-50% dei casi di EI, con percentuali che scendono al 6-21% una volta iniziata la terapia antibiotica. Il rischio di complicanze emboliche è massimo durante le prime 2 settimane di antibioticoterapia ed è inequivocabilmente correlato alle dimensioni e alla mobilità delle vegetazioni. Il rischio risulta aumentato nel caso di vegetazioni di grosse dimensioni (>10 mm) ed è particolarmente elevato in presenza di vegetazioni estremamente voluminose (>15 mm) e mobili. La decisione di intervenire chirurgicamente in tempi rapidi al fine di prevenire lo sviluppo di eventi embolici è sempre difficile e deve essere ponderata in ciascun paziente, tenendo conto di una serie di fattori quali le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni, i pregressi episodi di embolia, il tipo di microrganismo coinvolto e la durata della terapia antibiotica.

Parte 2. Principi, metodi e risultati immediati della chirurgia

Gestione pre- e perioperatoria

1. Angiografia coronarica

In accordo con le linee guida ESC sul trattamento delle valvulopatie[176], l'angiografia coronarica è raccomandata negli uomini di età >40 anni, nelle donne in postmenopausa e nei pazienti che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare o storia di malattia coronarica, a meno che non si riscontrino grosse vegetazioni localizzate sulla valvola aortica suscettibili di dislocazione durante procedura di cateterismo cardiaco e non sia necessario un intervento di chirurgia in emergenza. In questi casi, è possibile eseguire una TC ad alta risoluzione per escludere l'esistenza di coronaropatia significativa[176].

2. Infezioni extracardiache

Dopo aver identificato un focolaio infettivo primario potenzialmente responsabile dell'EI, questo deve essere eradicato prima dell'intervento cardiochirurgico, salvo che la chirurgia valvolare non debba essere eseguita in urgenza.

3. Ecocardiografia intraoperatoria

L'ETE intraoperatoria è utile soprattutto per determinare la localizzazione e l'estensione esatte dell'infezione, per guidare l'atto chirurgico e valutarne i risultati, e per agevolare il follow-up postoperatorio precoce[214].

Approccio chirurgico e relative tecniche

I due obiettivi primari della chirurgia sono rappresentati dalla rimozione completa del tessuto infetto e dalla ricostruzione della morfologia cardiaca tramite la riparazione o la sostituzione della valvola malata.

Quando l'infezione è confinata alle cuspidi e ai lembi valvolari, può essere utilizzato qualsiasi metodo per ricostruire o riparare la valvola. Tuttavia, quando possibile, è preferibile la riparazione valvolare, in particolare nei casi di EI tricuspidale o mitralica[215,216]. Le perforazioni di una cuspide o di un lembo valvolare possono essere riparate con patch di pericardio autologo stabilizzato con glutaraldeide o con patch di pericardio bovino.

Nei casi complessi di infezione localmente non controllata, l'escissione completa dei tessuti infetti e devitalizzati deve essere seguita dalla sostituzione valvolare o dalla riparazione di tutte le strutture circostanti danneggiate al fine di assicurare la fissità dei mezzi valvolari. Le protesi meccaniche hanno un'incidenza di mortalità operatoria comparabile a quella delle valvole biologiche[217]. Pertanto, la Task Force non esprime alcuna preferenza verso un sostituto valvolare specifico, ma raccomanda un approccio personalizzato che tenga conto delle condizioni cliniche di ciascun paziente. L'utilizzo di materiale esogeno deve essere ridotto al minimo. È possibile chiudere direttamente i piccoli ascessi, mentre le cavità di dimensioni più ampie devono essere drenate in pericardio o in circolo.

Nell'EI della valvola mitrale, la riparazione valvolare può essere risolutiva nell'80% dei casi quando eseguita da un'equipe esperta, mentre è probabile che percentuali di successo così elevate non possano essere raggiunte in centri non specialistici[218]. L'eventuale presenza di insufficienza valvolare residua deve essere valutata mediante ETE intraoperatoria. Danni tissutali sotto-anulari, anulari e sopra-anulari sono preferibilmente da riparare con pericardio autologo o bovino, fissando la protesi valvolare sull'anulus mitralico ricostruito/rinforzato. La scelta della tecnica dipende dall'estensione verticale della lesione o del difetto tissutale[219-221]. È stato proposto l'uso di homograft o di autograft polmonari (intervento di Ross)[222,223], ma la loro applicazione rimane limitata in ragione della scarsa disponibilità e delle difficoltà connesse alla tecnica chirurgica.

Nell'EI della valvola aortica, la tecnica di scelta è la sostituzione valvolare mediante protesi meccanica o biologica. È stato suggerito l'uso di homograft criopreservati o sterilizzati allo scopo di ridurre il rischio di infezione persistente o ricorrente[224,225], anche se le protesi meccaniche risultano comparabili alle valvole xenograft in termini di migliore durata nel tempo[226-228]. Nei casi di PVE o in presenza di esteso coinvolgimento della radice aortica con discontinuità aorto-ventricolare è preferibile l'impianto di valvole homograft o xenograft *stentless*[224,225,227,229]. L'intervento di Ross, quando eseguito da mani esperte, può essere indicato sia nei bambini e negli adolescenti per favorire il processo della crescita, sia in giovani adulti per aumentare la durata della valvola[230,231].

Nell'EI con esteso coinvolgimento bivalvolare è stato proposto l'uso di homograft monoblocco mitro-aortici[232]. In casi estremi, dopo che ripetute procedure operatorie non siano riuscite ad eradicare PVE persistenti e ricorrenti, può essere preso in considerazione il trapianto cardiaco[233].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Mortalità operatoria, morbilità e complicanze postoperatorie

La mortalità e morbilità perioperatorie variano a seconda del tipo di patogeno responsabile dell'infezione, dell'estensione del danno alle strutture cardiache, del grado di disfunzione ventricolare sinistra e delle condizioni emodinamiche del paziente al momento dell'intervento. Allo stato attuale, la mortalità operatoria nell'EI è compresa tra il 5% e il 15%[234-239]. In base ai dati di un recente studio, quando la procedura chirurgica deve necessariamente essere eseguita durante la prima settimana di terapia antimicrobica, la mortalità intraospedaliera è del 15%, con un rischio di recidiva e di disfunzione valvolare postoperatoria non correlata all'infezione rispettivamente del 12% e 7%[239]. Nei casi meno complessi, vale a dire quando la malattia è confinata alle sole strutture valvolari consentendo l'escissione completa del tessuto infetto, la mortalità è praticamente simile a quella associata ad un qualsiasi intervento chirurgico. Le principali cause di mortalità, sebbene spesso multifattoriali, sono rappresentate da insufficienza multiorgano, SC, sepsi non trattabile, coagulopatie e ictus[237].

Nell'immediato postoperatorio si può verificare con una certa frequenza l'insorgenza di complicanze, le più comuni delle quali sono: coagulopatia severa che richiede un trattamento con fattori coagulanti, riesplorazione chirurgica del torace per sanguinamento o tamponamento, insufficienza renale acuta con necessità di emodialisi, ictus, sindrome da bassa portata, polmonite e blocco atrioventricolare secondario a resezione radicale di ascessi della radice aortica con necessità di impianto di PM[235,237]. La presenza di blocco di branca sinistra all'ECG preoperatorio è predittivo della necessità di procedere ad impianto di PM permanente nel postoperatorio[104].

J. Altre complicanze dell'endocardite infettiva

Parte 1. Complicanze neurologiche, terapia antitrombotica

Complicanze neurologiche

Gli eventi neurologici si sviluppano nel 20-40% di tutti i pazienti con EI e sono per la maggior parte dei casi dovuti ad embolizzazione come conseguenza del distacco di frammenti di vegetazioni[192,240,241]. Queste complicanze presentano un ampio spettro clinico che include: ictus emorragico od ischemico, attacchi ischemici transitori, embolia cerebrale silente, aneurismi infettivi sintomatici o asintomatici, ascesso cerebrale, meningite, encefalopatia tossica e attacchi epilettici. *S. aureus* è responsabile del tasso complessivo più elevato di complicanze neurologiche[192,240], che risultano associate ad un eccesso di mortalità, in particolar modo nell'evenienza di ictus[98,194]. Al fine di prevenire l'insorgenza o la recidiva di complicanze neurologiche è di estrema importanza una diagnosi precoce e l'avvio di un'appropriata terapia antibiotica. Nella gestione di questi pazienti è indispensabile il coinvolgimento di un neurologo o neurochirurgo.

Dopo un primo episodio neurologico, la maggior parte dei pazienti presenta ancora almeno una indicazione al trattamento cardiochirurgico[194]. Il rischio di deterioramento neurologico postoperatorio è basso dopo embolia cerebrale silente o attacco ischemico transitorio[194] ed è quindi raccomandato di eseguire l'intervento chirurgico senza ulteriori ritardi se questo rimane indicato. Dopo un episodio di ictus ischemico, la cardiochirurgia non è controindicata a meno che la prognosi neurologica non sia ritenuta troppo sfavorevole (Figura 3). In mancanza di studi controllati, le evidenze disponibili circa l'intervallo di tempo ottimale tra l'evento ictale e la procedura cardiochirurgica sono controverse[194,242-246]. Una volta esclusa la presenza di emorragia cerebrale mediante indagine tomografica e in assenza di danno neurologico severo (coma), l'opzione chirurgica non deve essere rimandata quando ne sussiste l'indicazione per la presenza di SC, infezione non controllata, ascessi e persistente rischio embolico elevato, essendo associata ad un rischio neurologico relativamente basso (3-6%) con buona probabilità di completo ristabilimento neurologico[246,247]. Viceversa, nel caso di emorragie intracraniche, la prognosi neurologica è peggiore e la chirurgia deve essere rinviata di almeno 1 mese[242]. Qualora debba essere eseguito un intervento di chirurgia in urgenza, è tassativa la stretta collaborazione con l'equipe dei neurochirurghi. Le raccomandazioni per la gestione delle complicanze neurologiche nell'EI sono riassunte nella Tabella 20 e nella Figura 3.

In sintesi, gli eventi neurologici si sviluppano nel 20-40% di tutti i pazienti con EI e sono per lo più dovuti ad embolia. L'ictus è associato ad un eccesso di mortalità. Al fine di prevenire l'insorgenza o la recidiva di complicanze neurologiche è di estrema importanza una diagnosi precoce e l'avvio di un'appropriata terapia antibiotica. Dopo un primo evento neurologico, la maggior parte dei pazienti presenta ancora almeno una indicazione alla chirurgia, che in linea generale non è controindicata.

Terapia antitrombotica

Non esistono indicazioni per la somministrazione di farmaci antitrombotici (trombolitici, anticoagulanti o antipiastrinici) durante la fase attiva dell'EI. I pazienti già in trattamento con anticoagulanti orali presentano un rischio di emorragia intracranica che sembra raggiungere il picco nei casi di PVE da *S. aureus* o con pregresso evento neurologico[248]. Le raccomandazioni

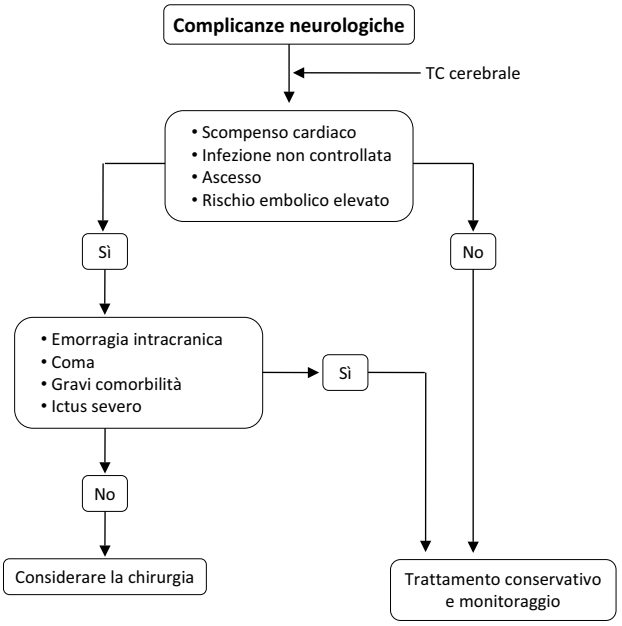

Figura 3. *Strategia terapeutica per i pazienti con endocardite infettiva che presentano complicanze neurologiche.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 20. Gestione delle complicanze neurologiche.

Raccomandazioni per le complicanze neurologiche	Classe[a]	Livello[b]
Dopo embolia cerebrale silente o attacco ischemico transitorio, è raccomandata l'immediata chirurgia quando ne permanga l'indicazione	I	B
Dopo emorragia intracranica, la chirurgia deve essere posticipata di almeno 1 mese	I	C
La neurochirurgia e il trattamento endovascolare trovano indicazione per gli aneurismi intracranici di grosse dimensioni, che sono andati incontro a rottura o che si stanno estendendo	I	C
Dopo un episodio di ictus, la chirurgia non deve essere rimandata quando ne sussiste l'indicazione per la presenza di scompenso cardiaco, infezione non controllata, ascessi e persistente rischio embolico elevato.	IIa	B
La chirurgia deve essere presa in considerazione in assenza di coma e quando sia stata esclusa la presenza di emorragia cerebrale mediante indagine tomografica		
In tutti i pazienti con EI e sintomi neurologici deve essere verificata l'eventuale presenza di aneurismi intracranici – per la diagnosi possono essere prese in considerazione la TC e l'angio-RM	IIa	B
Nei casi in cui i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma intracranico deve essere presa in considerazione l'angiografia convenzionale	IIa	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
RM = risonanza magnetica; TC = tomografia computerizzata.

per la gestione della terapia anticoagulante sono basate su un basso livello di evidenza (Tabella 21).

Nei primi studi sperimentali la terapia con aspirina è risultata avere un impatto positivo sul rischio di eventi embolici nell'EI da *S. aureus*[249-251], ma non esistono evidenze certe sui suoi effetti favorevoli nella pratica clinica in quanto i dati sono contraddittori[212,213,252]. Inoltre, alcuni studi hanno riportato un aumento non significativo degli episodi di sanguinamento maggiore[213,252].

Parte 2. Altre complicanze (aneurismi infettivi, insufficienza renale acuta, complicanze reumatiche, ascessi splenici, miocardite, pericardite)

Aneurismi infettivi

Gli aneurismi infettivi (o micotici) sono il risultato di embolizzazioni settiche a livello dello spazio intraluminale dell'arteria o dei vasa vasorum, oppure derivano dalla conseguente diffusione dell'infezione attraverso l'intima vasale[253,254].

Generalmente localizzati a livello dei vasi intracranici, gli aneurismi intracranici sono riportati avere una frequenza del 2-4%, che è probabilmente sottostimata in considerazione del fatto che alcuni restano clinicamente silenti[255]. La presentazione clinica è estremamente variabile[256] (deficit neurologici focali, emicranie, confusione mentale, attacchi epilettici) e per la loro identificazione devono essere eseguiti test di imaging in tutti i casi di EI associata a sintomi neurologici. Sia la TC che l'angio-RM sono in grado di diagnosticare un aneurisma intracranico in maniera affidabile, mostrando entrambe un'elevata sensibilità e specificità[257,258]. Tuttavia, il *gold standard* rimane l'angiografia convenzionale, che deve essere eseguita ogniqualvolta i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma intracranico. Non sono disponibili studi randomizzati che possano essere di ausilio nel guidare il trattamento e la terapia deve, quindi, essere personalizzata sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente. Nei casi di rottura di un aneurisma intracranico, la prognosi è infausta e a tutt'oggi non sono stati ancora identificati i fattori predittivi di tale complicanza. È necessario un controllo seriato nel tempo mediante tecniche di imaging, in quanto numerosi aneurismi intracranici che non sono andati incontro a rottura possono risolversi durante trattamento antibiotico[259]. Per gli aneurismi intracranici di grosse dimensioni, che sono andati incontro a rottura o che sono in corso di estensione è indicata la neurochirurgia o il trattamento endovascolare[255,260]. La scelta fra queste opzioni dipenderà dalla presenza e dalle dimensioni dell'ematoma, nonché dall'esperienza dell'equipe medica.

Tabella 21. Gestione della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva.

Raccomandazioni per la terapia antitrombotica	Classe[a]	Livello[b]
L'interruzione della terapia antipiastrinica è raccomandata unicamente in presenza di sanguinamento maggiore	I	B
Nei casi di ictus ischemico non accompagnato da emorragia cerebrale, è indicata la sostituzione della terapia anticoagulante orale con eparina non frazionata per 2 settimane sotto stretto monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di cefalina attivata	I	C
Nei casi di emorragia intracranica, è raccomandata l'interruzione di qualsiasi farmaco anticoagulante	I	C
Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica e con emorragia intracranica, dopo consulto multidisciplinare deve essere ripresa quanto prima la somministrazione di eparina non frazionata (sotto stretto monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di cefalina attivata)	IIa	C
In assenza di ictus, nei casi di EI da *S. aureus* può essere presa in considerazione la sostituzione della terapia anticoagulante orale con eparina non frazionata per 2 settimane sotto stretto monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di cefalina attivata	IIb	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Insufficienza renale acuta
L'insufficienza renale acuta è una complicanza piuttosto frequente dell'EI, verificandosi nel 30% circa dei pazienti, ed è predittiva di prognosi sfavorevole[261]. Le cause sono spesso di tipo multifattoriale[262]:
- glomerulonefrite da vasculiti e immunocomplessi,
- infarto renale,
- compromissione emodinamica nei casi di SC o sepsi severa o dopo procedura cardiochirurgica,
- tossicità da antibiotici (nefrite interstiziale acuta), primariamente determinata dalla somministrazione di aminoglicosidi, vancomicina (tossicità sinergica in combinazione con gli aminoglicosidi) e persino penicillina ad alte dosi,
- nefrotossicità da mezzo di contrasto utilizzato a scopo diagnostico.

Sebbene in alcuni pazienti sia necessaria l'emodialisi[263], l'insufficienza renale acuta è spesso reversibile. Allo scopo di prevenire questa complicanza, il dosaggio degli antibiotici deve essere aggiustato basandosi sulla clearance della creatinina, monitorando attentamente i livelli sierici (di aminoglicosidi e vancomicina). Nei pazienti che presentano compromissione emodinamica o pregressa disfunzione renale devono essere evitati gli esami di imaging con mezzo di contrasto che possono indurre nefrotossicità.

Complicanze reumatiche
Nell'EI è frequente la comparsa di sintomi che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico (artralgia, mialgia, mal di schiena), tanto che le complicanze reumatiche possono rappresentare la prima manifestazione della malattia. L'artrite periferica si sviluppa nel 14% circa dei casi e la spondilodiscite nel 3-15%[264-266]. In uno studio, l'EI è stata diagnosticata nel 30.8% dei pazienti con spondilodiscite piogenica, con una maggiore prevalenza nei casi di infezione da streptococchi ed in presenza di condizioni cardiache predisponenti[267]. I pazienti con EI che soffrono di mal di schiena deve essere sottoposti a TC o RM della colonna vertebrale, mentre i pazienti con diagnosi certa di spondilodiscite piogenica e sottostanti condizioni cardiache predisponenti possono essere sottoposti ad esame ecocardiografico. In generale, nei casi di spondilodiscite accertata è necessaria una terapia antibiotica a lungo termine.

Ascessi splenici
Se da un lato gli emboli splenici sono di frequente riscontro, dall'altro gli ascessi splenici sono invece rari. La presenza di febbre persistente o ricorrente e di batteriemia è suggestiva della diagnosi ed i pazienti devono essere valutati mediante TC addominale, RM ed ecografia. Il trattamento consiste nell'instaurare un adeguato regime antibiotico. L'intervento di splenectomia, da eseguire eventualmente prima della chirurgia valvolare a meno che questa non abbia un'indicazione di urgenza, può essere preso in considerazione in caso di rottura splenica o di ascessi di grosse dimensioni che rispondono in maniera insoddisfacente alla sola terapia antibiotica. Il drenaggio percutaneo rappresenta un'alternativa per i candidati alla chirurgia ad alto rischio[268,269].

Miocardite, pericardite
L'insufficienza cardiaca può essere determinata anche da una miocardite, frequentemente associata alla formazione di ascessi. Inoltre, si possono verificare infarti miocardici regionali a seguito di eventi embolici coronarici o compressione coronarica. L'insorgenza di aritmie ventricolari è suggestiva di un coinvolgimento miocardico, che può essere accuratamente valutato mediante ETE, e comporta una prognosi sfavorevole[3].

La pericardite può essere associata ad ascessi, miocarditi e batteriemie spesso come conseguenza di un'infezione da *S. aureus*. Il drenaggio chirurgico può essere necessario nei rari casi di pericardite purulenta[270,271]. Eccezionalmente, gli pseudoaneurismi che sono andati incontro a rottura o le fistole possono determinare la comunicazione con il pericardio, con conseguenze drammatiche e spesso fatali.

K. Outcome post-dimissione e prognosi a lungo termine

Le complicanze tardive che si verificano dopo il primo episodio infettivo contribuiscono a peggiorare la prognosi dell'EI. Successivamente al trattamento intraospedaliero, le complicanze principali sono rappresentate dalle recidive dell'infezione, dallo SC, dalla necessità di intervento di chirurgia valvolare e dalla mortalità[272,273].

Recrudescenza: recidive e reinfezioni
Il rischio di recidiva tra i pazienti sopravvissuti ad un episodio di EI varia tra il 2.7% e il 22.5%[57,105,235-237,273-275]. In una recente casistica di ampie dimensioni con un follow-up medio di 5 anni, l'incidenza di recidiva, con l'esclusione dei casi di EI da IVDA, è risultata dell'1.3% per paziente-anno[272].

Sebbene in letteratura non esista una differenziazione sistematica, si possono distinguere due tipi di recrudescenza: le recidive e le reinfezioni. Il termine "recidiva" si riferisce ad episodi ripetuti di EI causati dal medesimo microrganismo responsabile del primo episodio[56], mentre il termine "reinfezione" viene fondamentalmente impiegato per definire un'infezione provocata da un microrganismo differente[56]. Quando, durante un successivo episodio di EI, viene isolato lo stesso ceppo batterico, non è sempre chiaro se il ripetersi dell'infezione sia da considerarsi una recidiva dell'infezione iniziale o, viceversa, un nuovo processo infettivo (reinfezione). In questi casi, devono essere utilizzate metodiche di biologia molecolare che includano la tipizzazione delle varie specie batteriche[3,56]. Qualora queste metodiche non siano disponibili e non sia possibile risalire all'identità di entrambi gli isolati, per differenziare una recidiva da una reinfezione può essere preso come riferimento il *timing* del secondo episodio di EI, perché le recidive si verificano generalmente ad intervalli di tempo più brevi, seppur variabili, rispetto alle reinfezioni – a grandi linee, un episodio di EI provocato dallo stesso ceppo batterico entro 6 mesi dal primo episodio costituisce una recidiva, mentre gli eventi che si verificano più tardivamente sono indicativi di una reinfezione[56,275]. Proprio per questo motivo è raccomandata la conservazione dei materiali isolati per almeno 1 anno[3,56].

I fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive sono elencati nella Tabella 22. Le recidive sono più frequentemente determinate da un'insufficiente durata del trattamento, da una scelta subottimale degli antibiotici e dalla persistenza del focolaio infettivo (ad es. un ascesso periprotesico). L'endocardite recidivante causata da un'insufficiente durata della terapia o da una scelta inappropriata dell'antibiotico deve essere trattata nuovamente per 4-6 settimane in base all'agente eziologico e alla sua sensibilità (rammentarsi che nel frattempo può essersi sviluppata resistenza).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Tabella 22. Fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive.

Trattamento antibiotico inadeguato (farmaco, dosaggio, durata)
Microrganismi resistenti come *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, miceti
Infezione polimicrobica nei casi di IVDA
Terapia antimicrobica empirica per EI ad emocoltura negativa
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

I pazienti con pregressa EI sono a rischio di reinfezione[274] e devono quindi essere adottate delle rigide misure profilattiche. Le reinfezioni si verificano più frequentemente nell'EI da IVDA (soprattutto nell'anno successivo all'episodio iniziale)[236,276], nella PVE[57,235,275,277], nei pazienti in trattamento dialitico cronico[273] e in quelli che presentano fattori di rischio multipli per EI[3]. I pazienti con reinfezione sono a più elevato rischio di morte e di essere sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare[275].

Il tipo di valvola impiantata non influisce sul rischio di recidiva[57,237]. La sostituzione della valvola o della radice aortica mediante l'apposizione di condotti protesici offre risultati analoghi a quelli ottenibili con l'uso di homograft[255,278].

Scompenso cardiaco e ricorso alla chirurgia valvolare

L'andamento progressivo dello SC è secondario alla distruzione valvolare, persino dopo eradicazione dell'infezione. Una volta terminato il trattamento, le raccomandazioni per la chirurgia seguono le indicazioni delle linee guida convenzionali[176]. Per effetto dei tassi di intervento sempre più elevati nella fase attiva della malattia, la necessità di chirurgia valvolare tardiva è limitata, risultando del 3-7% nella maggior parte delle casistiche più recenti[272,273].

Mortalità a lungo termine

La sopravvivenza a lungo termine è del 60-90% a 10 anni[101,105,235,236,273,274]. Le informazioni relative a follow-up di durata superiore sono scarse. È stata riportata una sopravvivenza a 15-20 anni approssimativamente del 50%[235,236,273]. Dopo la fase intraospedaliera, i principali fattori che condizionano la mortalità a lungo termine sono l'età, le comorbilità e lo SC, specie in assenza di trattamento chirurgico, il che lascia supporre che la mortalità a lungo termine sia correlata alle condizioni sottostanti piuttosto che all'EI di per sé[272,273]. L'EI è risultata responsabile di mortalità tardiva solamente nel 6.5% dei pazienti deceduti[272].

Follow-up

Alla dimissione, i pazienti devono essere informati sui segni e sintomi dell'EI, in quanto devono essere consapevoli che si possono verificare episodi recidivanti e che la ricomparsa di febbre, brividi o altri segni di infezione impone una valutazione immediata, comprensiva dell'esecuzione delle emocolture, prima dell'uso empirico degli antibiotici.

In questa categoria di pazienti che sono ad alto rischio occorre adottare delle misure preventive (vedi Sezione E).

Al fine di monitorare lo sviluppo di SC secondario, al termine della terapia antimicrobica deve essere eseguita una prima valutazione clinica ed un'ETT, da ripetersi successivamente in maniera seriata soprattutto durante il primo anno di follow-up. Non esistono evidenze per guidare il monitoraggio ottimale di questi pazienti, ma la Task Force raccomanda di procedere a valutazione clinica, di prelevare i campioni ematici (per la determinazione dei globuli bianchi e della proteina C-reattiva) e di eseguire l'ETT a 1, 3, 6 e 12 mesi nel corso del primo anno dopo aver terminato il trattamento.

In sintesi, le recidive e le reinfezioni si verificano di rado dopo il primo episodio di EI, ma possono essere causate da una iniziale terapia antibiotica inadeguata, da microrganismi resistenti, dalla persistenza di focolai infettivi e da IVDA. Alla dimissione, i pazienti con EI devono essere informati sul rischio di recidiva ed istruiti su come diagnosticare e prevenire un nuovo episodio di EI.

L. Situazioni particolari

Parte 1. Endocardite su valvola protesica

La PVE rappresenta la forma più severa di EI e si verifica nell'1-6% dei pazienti con protesi valvolare[279] – con un'incidenza dello 0.3-1.2% per paziente-anno[1,3,106,188,253,280-284]. È responsabile del 10-30% di tutti i casi di EI[280] e colpisce indistintamente sia le valvole meccaniche che le bioprotesi. È stata riscontrata nel 16% dei casi nella French Survey[14], nel 26% dei casi nella Euro Heart Survey[79] e nel 20% di 2670 pazienti con EI accertata nell'ICE Prospective Cohort Study[106]. A tutt'oggi, è difficile da diagnosticare, presenta delle complessità in termini di definizione della strategia terapeutica ottimale ed è associata a prognosi sfavorevole.

Definizione e fisiopatologia

La PVE viene definita, in maniera artificiosa, precoce quando si sviluppa entro 1 anno dalla chirurgia valvolare e tardiva quando compare successivamente, in ragione delle significative differenze nel profilo microbiologico che si osservano prima e dopo tale limite temporale[3,284]. Tuttavia, ciò che ha più importanza non è tanto il tempo intercorso tra la procedura chirurgia e l'insorgenza di EI, quanto piuttosto se l'infezione sia stata acquisita nel periodo perioperatorio e quale sia il microrganismo coinvolto. Dai dati di un recente registro internazionale multicentrico prospettico di ampie dimensioni è emerso che nei pazienti ambulatoriali che frequentavano assiduamente un ambiente assistenziale il 37% delle PVE era associato ad infezioni nosocomiali o ad infezioni correlate alle cure sanitarie ma di origine non nosocomiale[106].

La patogenesi della PVE varia a seconda del tipo di contaminazione e di protesi valvolare. Nei casi di contaminazione perioperatoria, in genere l'infezione interessa la giunzione tra l'anello di sutura e l'anulus con conseguente formazione di ascessi perivalvolari, deiscenza, pseudoaneurismi e fistole[1,281,282]. Nella PVE tardiva possono manifestarsi gli stessi, nonché altri, meccanismi. Ad esempio, nelle endocarditi tardive su protesi biologiche l'infezione è solitamente localizzata sui lembi valvolari, determinando la successiva formazione di vegetazioni, rottura delle cuspidi e perforazione.

Generalmente la PVE induce la comparsa di insufficienza protesica, mentre la presenza di grosse vegetazioni può portare talvolta all'ostruzione della valvola protesica, diagnosticabile mediante fluoroscopia e/o ETE.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:21

Diagnosi

La diagnosi è più difficoltosa per la PVE rispetto alla NVE, perché la presentazione clinica è spesso atipica, specie nel periodo postoperatorio quando è frequente che insorgano febbre e stati infiammatori in assenza di EI. Come per la NVE, la diagnosi di PVE si basa fondamentalmente sui rilievi ecocardiografici e sull'esito delle emocolture, anche se spesso risultano entrambi negativi[285]. In caso di sospetta PVE, se da un lato è imperativo eseguire l'ETE (Figura 1), dall'altro la resa diagnostica di questa metodica è più limitata rispetto a quando utilizzata per porre diagnosi di NVE. Infatti, nei pazienti con PVE l'esame ecocardiografico risulta molte volte negativo, non consentendo di escludere la diagnosi, così come anche le emocolture danno spesso esito negativo, con una frequenza superiore rispetto a quanto avviene per la NVE.

A differenza della NVE, nella PVE l'infezione è prevalentemente di eziologia stafilococcica e micotica e solo occasionalmente streptococcica. Gli agenti patogeni più spesso responsabili della PVE precoce sono gli stafilococchi, i miceti ed i batteri Gram-negativi, mentre la microbiologia della PVE tardiva, simile a quella della NVE, vede coinvolti più frequentemente stafilococchi, streptococchi orali, *S. bovis* ed enterococchi, verosimilmente come conseguenza di infezioni acquisite in comunità.

I criteri di Duke, che si sono dimostrati utili per porre diagnosi di NVE con una sensibilità del 70-80%[92,285], risultano invece meno adeguati nella PVE a causa della loro ridotta sensibilità in questo contesto[286,287].

Prognosi e trattamento

Nella PVE è stata riportata una mortalità intraospedaliera estremamente elevata pari al 20-40%[279,280]. Come per la NVE, anche nella PVE la valutazione prognostica riveste un'importanza decisiva, consentendo di identificare quelle categorie di pazienti ad alto rischio che potrebbero necessitare di una strategia aggressiva. I fattori che nella PVE[134,263,288-290] sono risultati associati ad una prognosi sfavorevole sono l'età, l'infezione stafilococcica, la PVE precoce, lo SC, l'ictus e gli ascessi intracardiaci e, fra questi, i marker più potenti sono rappresentati dalle PVE complicate e dalle infezioni da stafilococchi, che identificano quei pazienti da sottoporre a trattamento più aggressivo.

La terapia antimicrobica per la PVE è analoga a quella prevista per la NVE, ad eccezione delle PVE da *S. aureus* che richiedono un regime antibiotico più prolungato (in particolar modo con aminoglicosidi) e l'utilizzo frequente di rifampicina (vedi Sezione H).

Per quanto riguarda le indicazioni alla chirurgia nella PVE valgono gli stessi principi generali descritti per la NVE. Per definizione, la maggior parte dei casi di PVE indirizzati alla chirurgia corrisponde ad un'EI non controllata e viene trattata come tale. In questo contesto, il *debridement* radicale sta ad indicare la rimozione di tutto il materiale estraneo, compresa la valvola protesica originaria ed eventuali calcificazioni residue. Nella PVE della valvola aortica può essere preso in considerazione l'uso di homograft, xenograft *stentless* o autograft, mentre in presenza di alterazioni a carico della radice aortica che determinano una distorsione dei seni aortici è indicata la sostituzione della radice aortica con homograft o xenograft o, in alternativa, l'apposizione di un condotto valvolato in Dacron[278].

Nei casi di PVE si rende spesso necessario il trattamento chirurgico, ma l'opzione terapeutica ottimale rimane controversa[13,283,291-295]. Nelle PVE complicate da severa disfunzione valvolare protesica o da SC, in genere la migliore opzione è rappresentata dalla chirurgia, ma nella Euro Heart Survey[79] solamente il 50% dei pazienti con PVE è stato sottoposto a procedura chirurgica, una percentuale analoga a quella dei pazienti con NVE. Dati similari sono stati riportati anche in altri studi[106,283]. Anche se non sono disponibili dati basati sull'evidenza, 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 SC, severa disfunzione valvolare protesica, ascessi o febbre persistente. La chirurgia precoce è altresì necessaria nella PVE precoce da stafilococchi[134,290] o nella PVE causata da miceti o da altri agenti patogeni altamente resistenti. La chirurgia deve inoltre essere presa in considerazione in tutti i casi di PVE precoce, in quanto generalmente causati da stafilococchi o da altri microrganismi aggressivi[283,291]. Al contrario, nei pazienti con PVE tardiva non complicata e ad eziologia non stafilococcica o micotica può essere adottato un approccio conservativo[288,294,295]. Tuttavia, i pazienti che inizialmente ricevono un trattamento medico devono essere sottoposti a stretto follow-up per il rischio di eventi tardivi. Le principali indicazioni alla chirurgia e il *timing* chirurgico proposto sono riassunti nella Tabella 23.

In sintesi, la PVE rappresenta il 20% di tutti i casi di EI con un'incidenza in continuo aumento. La diagnosi è più difficoltosa rispetto alla NVE. Quando non trattata chirurgicamente, la PVE complicata, da stafilococchi o tardiva è associata ad una prognosi peggiore e deve essere attuata una strategia aggressiva. Nei pazienti con PVE tardiva non complicata e ad eziologia non stafilococcica o micotica può essere adottato un approccio conservativo sotto stretto follow-up.

Parte 2. Endocardite infettiva su pacemaker e defibrillatori impiantabili

Le infezioni di dispositivi cardiaci (*cardiac devices*, CD), quali PM permanenti e defibrillatori impiantabili (*implantable cardioverter-defibrillators*, ICD), costituiscono delle gravi malattie che si associano ad un'elevata mortalità[296]. Il crescente numero di portatori di CD impiantabili rende ragione dell'aumentata frequenza di EI riscontrata in questa categoria di pazienti. L'incidenza delle infezioni che coinvolgono i PM permanenti è estremamente variabile fra i vari studi[297]. Un recente studio di popolazione ha riportato un'incidenza di infezioni su CD dell'1.9 per 1000 dispositivi-anno ed una probabilità più elevata di infezione dopo impianto di ICD che di PM permanente[298]. L'incidenza complessiva si colloca tra quella della NVE nella popolazione generale e quella della PVE[297,299]. In questi pazienti, tanto la strategia terapeutica quanto la diagnosi sono particolarmente complesse.

Definizione e fisiopatologia delle infezioni dei dispositivi cardiaci

Occorre distinguere le infezioni dei dispositivi con diffusione locale (*local device infection*, LDI) dall'EI correlata ai dispositivi cardiaci (*cardiac device-related infective endocarditis,* CDRIE). Più precisamente, per LDI si intendono quelle infezioni circoscritte alla tasca del CD il cui sospetto clinico viene posto in presenza di segni locali di infiammazione a livello della tasca del generatore, quali eritema, calore, ispessimento dei margini, deiscenza della ferita, erosione, tumefazione o secrezione purulenta[300], mentre per CDRIE si intendono quelle infezioni che si estendono agli elettrocateteri, ai lembi valvolari e alla super-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

Tabella 23. Indicazioni alla chirurgia e *timing* chirurgico nell'endocardite infettiva su valvola protesica (PVE).

Raccomandazioni per le indicazioni alla chirurgia	Timing*	Classe[a]	Livello[b]
A - SCOMPENSO CARDIACO			
PVE con severa disfunzione valvolare protesica (deiscenza od ostruzione) che causa edema polmonare refrattario o shock cardiogeno	In emergenza	I	B
PVE con fistole intracardiache o intrapericardiche che causano edema polmonare refrattario o shock	In emergenza	I	B
PVE con severa disfunzione valvolare protesica e scompenso cardiaco persistente	In urgenza	I	B
Severa deiscenza di valvola protesica in assenza di scompenso cardiaco	In elezione	I	B
B - INFEZIONE NON CONTROLLATA			
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B
PVE da miceti o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	B
PVE con febbre persistente ed emocolture positive per oltre 7-10 giorni	In urgenza	I	B
PVE da stafilococchi o causata da batteri Gram-negativi (la maggior parte dei casi di PVE precoce)	In urgenza/elezione	IIa	C
C - PREVENZIONE DELL'EMBOLIA			
PVE con episodi embolici ricorrenti malgrado appropriata terapia antibiotica	In urgenza	I	B
PVE con estese vegetazioni (>10 mm) e altri fattori predittivi di complicanze (scompenso cardiaco, infezione persistente, ascessi)	In urgenza	I	C
PVE con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm)	In urgenza	IIb	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
*chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica.

ficie dell'endocardio. Tuttavia, non è sempre facile distinguere le LDI dalle CDRIE. In uno studio[301] la coltura di un tratto di catetere intravascolare è risultata positiva nel 72% di 50 pazienti che presentavano processi infettivi circoscritti alla sede di impianto. Tuttavia, in questi pazienti non può essere esclusa l'eventuale contaminazione intraoperatoria della punta dell'elettrodo[302]. Di recente è stato proposto di considerare le colture positive di elettrodi quale segno suggestivo di CDRIE solo quando non vi sia un'infezione della tasca o quando gli elettrodi siano stati rimossi chirurgicamente o mediante incisione praticata in un punto distante dalla tasca[302].

Il principale meccanismo alla base delle CDRIE consiste nella contaminazione ad opera della flora batterica locale al momento dell'impianto del dispositivo[303], in seguito alla quale l'infezione si propaga lungo gli elettrodi fino alla superficie dell'endocardio e alla punta degli elettrodi[297]. Tale processo dà origine alla formazione di vegetazioni che possono riscontrarsi ovunque, dalla vena succlavia alla vena cava superiore[3], sulla punta dell'elettrodo, sulla valvola tricuspide così come sull'endocardio parietale dell'atrio o ventricolo destro. Una frequente complicanza delle CDRIE è rappresentata dall'embolia polmonare settica, ma può verificarsi anche disseminazione ematogena a distanza dal sito di infezione. Diversi fattori sono stati associati all'insorgenza di infezione dei CD, quali febbre nelle 24h antecedenti l'impianto, l'uso di stimolazione temporanea prima dell'impianto e il reimpianto precoce. In queste circostanze, è riconosciuto il ruolo protettivo della profilassi antibiotica[304].

Diagnosi

Le CDRIE sono fra le forme di EI più difficili da diagnosticare, perché la presentazione clinica è spesso fuorviante, essendo caratterizzata prevalentemente da sintomi respiratori e reumatici[305] ma talvolta anche da segni locali di infezione. Nei pazienti portatori di CD, il sospetto di CDRIE deve essere posto in presenza di febbre di origine sconosciuta, che si manifesta il più delle volte con temperature non elevate, specialmente nei soggetti anziani.

Come per le altre forme di EI, l'ecocardiografia e le emocolture rappresentano il caposaldo della diagnosi. L'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale nelle CDRIE, in quanto si rivela utile nel diagnosticare la presenza di vegetazioni sugli elettrodi, nel rilevare l'eventuale interessamento tricuspidale, nel quantificare l'insufficienza tricuspidale e le dimensioni delle vegetazioni e nel monitorare il follow-up dopo la rimozione degli elettrodi. Nei casi di sospetta CDRIE è raccomandato di eseguire sia l'ETT che l'ETE, anche se quest'ultima è dotata di sensibilità e specificità più elevate[305-308] e di un favorevole rapporto di costo-efficacia. Tuttavia, un esame ecografico con reperti di normalità non consente di escludere la presenza di CDRIE, perché tanto l'ETT quanto l'ETE possono fornire risultati falsi negativi. Di recente, sono state riportate esperienze preliminari con l'uso dell'ecocardiografia intracardiaca[309]. Le emocolture danno esito positivo nel 77% dei casi di CDRIE[302], dove gli agenti patogeni più frequentemente coinvolti sono rappresentati dagli stafilococchi, con una predominanza di *S. aureus* nelle forme acute di infezione di PM permanente[305].

I criteri di Duke sono difficilmente applicabili a questa categoria di pazienti in ragione della loro scarsa sensibilità. Sono state proposte delle modifiche a questi criteri[302,305], che includono fra i criteri maggiori i segni locali di infezione e la presenza di embolia polmonare[305].

In ultimo, la TC polmonare e la scintigrafia polmonare sono entrambe utili per identificare l'embolia polmonare settica.

Trattamento (Tabella 24)

Nella maggior parte dei casi, il trattamento delle CDRIE deve prevedere una terapia antibiotica prolungata oltre che la rimozione del dispositivo[296,302,310].

Nelle infezioni su PM permanente la terapia antimicrobica, della durata generalmente di 4-6 settimane, deve essere personalizzata possibilmente in base ai risultati delle emocolture e dei test di sensibilità. Nell'eventualità di ETE negativa, è stato proposto di sottoporre i pazienti a sola antibioticoterapia[311], ma nei casi di CDRIE accertata la terapia medica da sola è risultata associata ad una mortalità elevata e ad un aumentato ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

Tabella 24. Trattamento e prevenzione dell'endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci (CDRIE).

Raccomandazioni per l'EI su pacemaker e defibrillatori impiantabili	Classe[a]	Livello[b]
A - PRINCIPI DI TRATTAMENTO		
Nelle CDRIE accertate è raccomandata una terapia antibiotica prolungata e la rimozione del dispositivo	I	B
Nelle CDRIE sospettate sulla base di un'infezione occulta in assenza di altre cause apparenti di infezione, deve essere presa in considerazione la rimozione del dispositivo	IIa	C
Nei pazienti con endocardite su valvola nativa o protesica o portatori di dispositivi intracardiaci, in assenza di concomitante infezione sul dispositivo, può essere presa in considerazione la rimozione del dispositivo	IIb	C
B - MODALITÀ DI RIMOZIONE DEL DISPOSITIVO		
Nella maggior parte dei pazienti con CDRIE, compresi quelli con grosse vegetazioni (>10 mm) è raccomandata la rimozione del dispositivo per via percutanea	I	B
Quando la rimozione percutanea risulta parziale o non è fattibile o in concomitanza di EI distruttiva severa della valvola tricuspide, deve essere presa in considerazione la rimozione chirurgica	IIa	C
La rimozione chirurgica può essere presa in considerazione nei pazienti con vegetazioni estremamente voluminose (>25 mm)	IIb	C
C – REIMPIANTO		
In seguito alla rimozione del dispositivo, è raccomandato di riesaminare l'opportunità di procedere a reimpianto	I	B
Se indicato, il reimpianto deve essere possibilmente rimandato per consentire la somministrazione della terapia antibiotica per alcuni giorni o settimane	IIa	B
Non è raccomandata la stimolazione cardiaca temporanea	III	C
D - PROFILASSI		
Prima dell'impianto del dispositivo è raccomandata la profilassi antibiotica standard	I	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.

schio di recidiva[296,302]. Di conseguenza, la rimozione del CD viene raccomandata in tutti i casi di CDRIE certa e deve essere presa in considerazione nei casi di CDRIE sospettate sulla base di un'infezione occulta in assenza di altre cause apparenti di infezione ad eccezione di quella derivante dal dispositivo[312].

Nella maggior parte dei pazienti la rimozione del CD può essere eseguita per via percutanea senza ricorrere all'intervento chirurgico, anche se questa modalità può risultare più complessa quando il CD è stato impiantato diversi anni prima. È frequente che si verifichi embolia polmonare per effetto della dislocazione di frammenti di vegetazioni in corso di rimozione, soprattutto quando le vegetazioni sono molto estese[305,313]; tuttavia, questi episodi sono solitamente asintomatici e la rimozione percutanea rimane il metodo raccomandato anche in presenza di grosse vegetazioni[296,302,313], dato che la rimozione chirurgica comporta un rischio complessivo ancora più elevato[305].

Quando la rimozione percutanea non sia tecnicamente perseguibile o in presenza di concomitante EI severa della valvola tricuspide, alcuni autori raccomandano di intervenire chirurgicamente nei pazienti con vegetazioni estremamente voluminose[302,314]. In questi casi, è necessaria una buona esposizione in corso di circolazione extracorporea per consentire la completa rimozione del materiale estraneo. L'escissione di tutte le lesioni infette da contatto è fondamentale a livello della valvola tricuspide, dell'atrio destro, della parete libera del ventricolo destro e del tratto prossimale della vena cava superiore. Ad ogni modo, in questa categoria di pazienti, per lo più anziani e con comorbilità, la mortalità associata alla rimozione chirurgica resta elevata[315].

Non esistono chiare raccomandazioni riguardo al *timing* e al sito di reimpianto ottimali, che devono quindi essere definiti sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente. Non è raccomandato l'immediato reimpianto a causa del rischio di nuova infezione, così come non è raccomandata la stimolazione cardiaca temporanea che è stata dimostrata essere un fattore di rischio di reinfezione del CD[304]. In caso di reimpianto, generalmente il nuovo sistema transvenoso viene posizionato controlateralmente. Nei pazienti che devono essere sottoposti a reimpianto immediato, può essere preso in considerazione il passaggio ad una stimolazione epicardica. Negli altri pazienti, la procedura può essere rimandata di alcuni giorni o settimane, riducendo così il rischio di infezione. O ancora, in alcuni casi, valutazioni successive possono portare a ritenere non più necessario il reimpianto[300,306,310,316]. Nei pazienti con NVE o PVE, apparentemente privi di processi infettivi a carico del PM permanente, può essere presa in considerazione la rimozione del dispositivo[317].

Prima dell'impianto è generalmente raccomandata la profilassi antibiotica[318], anche se non esistono studi controllati di ampie dimensioni a riguardo.

In sintesi, le CDRIE sono fra le forme di EI più difficili da diagnosticare e devono essere sospettate in presenza di sintomi spesso fuorvianti, soprattutto nei pazienti anziani. La prognosi è sfavorevole, non fosse altro perché tali infezioni si sviluppano più spesso nei pazienti anziani affetti da comorbilità. Nella maggior parte dei casi, il trattamento delle CDRIE deve prevedere una terapia antibiotica prolungata e la rimozione del dispositivo.

Parte 3. Endocardite infettiva del cuore destro

Epidemiologia

L'EI del cuore destro è responsabile del 5-10% di tutti i casi di EI[14,319,320] e viene riscontrata prevalentemente in condizioni di IVDA, anche se può verificarsi in pazienti con PM permanente, ICD, cateteri venosi centrali o CC. L'incidenza esatta di EI nei casi di IVDA non è nota, ma alcuni recenti dati hanno dimostrato un numero crescente di ospedalizzazioni imputabili ad EI correlata ad IVDA[321]. L'infezione si sviluppa più frequentemente in condizioni di IVDA in soggetti HIV sieropositivi, soprattutto se in stadio di immunosoppressione avanzata[320,322]. Le ipotesi fisiopatologiche alla base dell'EI del cuore destro in condizioni di IVDA contemplano la presenza di materiale particolato associata ad una scarsa igiene nell'atto iniettivo, l'uso di sostanze con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

taminate ed alterazioni del sistema immunitario[323]. La valvola tricuspide rappresenta il sito di infezione più frequente, seguita dalle valvole polmonare, di Eustachio e della sezione sinistra del cuore[324-326]. *S. aureus* è l'agente eziologico prevalente (60-90%)[327], ma talvolta possono essere coinvolti anche *Pseudomonas aeruginosa*, batteri Gram-negativi, miceti, enterococchi, streptococchi o infezioni polimicrobiche.

Diagnosi e complicanze

La presentazione clinica usuale dell'EI del cuore destro comprende febbre persistente, batteriemia e ripetute embolie polmonari settiche, che possono esordire con dolore toracico, tosse o emottisi. In caso di embolia sistemica, deve essere presa in considerazione l'evenienza di embolia paradossa o di concomitante EI del cuore sinistro. L'embolia polmonare settica può essere complicata da infarto polmonare, ascessi polmonari, pneumotorace o versamento pleurico purulento[327,328]. Lo SC destro, seppur raro, può essere causato da un innalzamento delle pressioni polmonari e da insufficienza od ostruzione valvolare delle sezioni destre.

Generalmente, l'ETT consente di valutare l'eventuale interessamento tricuspidale, data la localizzazione anteriore di questa valvola e la frequente presenza di grosse vegetazioni[329-331], mentre l'ETE ha una maggiore sensibilità nell'identificare le vegetazioni polmonari[332], gli ascessi (specie quelli adiacenti al setto membranoso) e l'interessamento delle sezioni sinistre.

Prognosi e trattamento

La prognosi della NVE del cuore destro è relativamente buona, con una mortalità intraospedaliera <10%[333-335]. In un recente, ampio studio di coorte retrospettivo condotto in pazienti con EI del cuore destro provocata da IVDA, una dimensione delle vegetazioni >20 mm e l'eziologia micotica sono risultate i due principali fattori predittivi di mortalità[335]. Nei pazienti con infezione da HIV, livelli di CD4 <200 cellule/µl hanno un elevato valore prognostico[320,322].

1. Terapia antimicrobica

Al momento del ricovero, la scelta della iniziale terapia antibiotica empirica è subordinata al microrganismo sospettato, al tipo di stupefacente o solvente usato dal tossicodipendente e alla sezione cardiaca coinvolta[333,334]. Nella NVE del cuore destro, la terapia deve sempre assicurare la copertura nei confronti di *S. aureus*, in particolar modo in condizioni di IVDA o di infezioni correlate ai cateteri venosi. Il trattamento dovrà comprendere penicilline penicillinasi-resistenti o vancomicina in relazione alla prevalenza locale di MRSA[336,337]. Se il paziente è dipendente da pentazocina, deve essere aggiunto un antibiotico ad attività antipseudomonas[338]; se invece utilizza eroina disciolta in succo di limone, deve essere presa in considerazione *Candida* spp. (non *C. albicans*) con l'aggiunta di un farmaco antifungino[339]. Di prammatica, nei soggetti con EI da IVDA che presentano lesioni valvolari sottostanti e/o interessamento delle sezioni cardiache sinistre, occorre instaurare un'adeguata copertura antibiotica contro gli streptococchi e gli enterococchi[333,334]. Una volta isolato l'agente eziologico, la terapia deve essere modificata di conseguenza.

La terapia standard per l'EI da *S. aureus* meticillino-sensibile (*methicillin-susceptible S. aureus*, MSSA) è valida anche per i tossicodipendenti, con chiare evidenze che dimostrano come il trattamento con penicilline penicillinasi-resistenti sia superiore ad un regime a base di glicopetidi[340,341].

Altri solidi dati indicano che un trattamento di 2 settimane può essere sufficiente[341-343] e che l'aggiunta di un aminoglicoside può non essere necessaria[341]. In alternativa, può essere adottato un trattamento con oxacillina (o cloxacillina) in associazione o meno con gentamicina, a condizione che vengano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- *S. aureus* meticillino-resistente **e**
- buona risposta al trattamento **e**
- assenza di infezioni metastatiche o empiema **e**
- assenza di complicanze cardiache o extracardiache **e**
- assenza di concomitante infezione di valvola protesica o delle valvole delle sezioni cardiache sinistre **e**
- presenza di vegetazioni <20 mm **e**
- assenza di grave immunodepressione (<200 cellule CD4/mm^3) in associazione o meno ad AIDS.

I glicopeptidi non devono essere utilizzati per un trattamento di 2 settimane a causa della loro limitata azione battericida, della scarsa penetrazione all'interno delle vegetazioni e dell'aumentata clearance in condizioni di IVDA.

Il regime terapeutico standard di 4-6 settimane deve essere applicato nei seguenti casi:

(a) lenta risposta clinica o microbiologica (>96h) all'antibioticoterapia[343,344];
(b) EI del cuore destro complicata da SC destro, vegetazioni di dimensioni >20 mm, insufficienza respiratoria acuta, metastasi settiche al di fuori del polmone (incluso l'empiema) o complicanze extracardiache come l'insufficienza renale acuta[344,345];
(c) terapia con antibiotici che non siano penicilline penicillinasi-resistenti[342,343,346,347];
(d) IVDA con grave immunosoppressione (livelli di CD4 <200 cellule/µl) con o senza AIDS[348,349];
(e) concomitante EI del cuore sinistro.

L'EI del cuore destro causata da *S. aureus* in condizioni di IVDA può essere trattata con successo con ciprofloxacina (750 mg bid) più rifampicina (300 mg bid) a condizione che il ceppo batterico sia totalmente sensibile ad entrambi i farmaci e che venga monitorata attentamente la compliance del paziente[350]. Per i batteri non MSSA, la terapia nei tossicodipendenti non differisce da quella prevista per chi non fa abuso di sostanze stupefacenti[344,351].

2. Chirurgia

In generale, nell'EI su valvola nativa del cuore destro deve essere evitato il trattamento chirurgico, ma deve essere preso in considerazione nei seguenti casi (Tabella 25):

(a) SC destro dovuto ad insufficienza tricuspidale severa con scarsa risposta alla terapia diuretica;
(b) EI causata da microrganismo di difficile eradicazione (ad es. miceti persistenti) o presenza di batteriemia da almeno 7 giorni (ad es. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) nonostante adeguata terapia antimicrobica[352];
(c) vegetazioni tricuspidali >20 mm persistenti dopo embolie polmonari ricorrenti, in associazione o meno a SC destro[335,345].

In condizioni di IVDA, le indicazioni per la chirurgia e per l'approccio perioperatorio sono le stesse dei non tossicodipendenti, ma nel complesso devono essere più conservative poiché i soggetti con infezione da IVDA hanno una maggiore incidenza di recidive[352,353] in genere correlate al continuo abuso di droga. Sebbene non siano ancora ben note le ripercussioni dell'infezione da HIV sulla terapia medica e chirurgica dell'EI da IVDA,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

Tabella 25. Indicazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro.

Raccomandazioni per l'endocardite infettiva del cuore destro	Classe[a]	Livello[b]
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei seguenti casi: • in presenza di microrganismi di difficile eradicazione (ad es. miceti persistenti) o di batteriemia da almeno 7 giorni (ad es. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) nonostante adeguata terapia antimicrobica, oppure • vegetazioni tricuspidali >20 mm persistenti dopo embolie polmonari ricorrenti in associazione o meno a SC destro • SC destro dovuto ad insufficienza tricuspidale severa con scarsa risposta alla terapia diuretica	IIa	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.

una terapia antimicrobica di 2 settimane è da considerare insufficiente. Il trattamento chirurgico nei soggetti tossicodipendenti HIV-positivi con EI non peggiora la prognosi né dell'EI né dell'HIV[354,355].

Le attuali opzioni chirurgiche per il trattamento dell'EI della valvola tricuspide devono essere basate sui seguenti tre principi: (1) *debridement* dell'area infetta oppure rimozione delle vegetazioni; (2) ogniqualvolta possibile, riparazione della valvola evitando l'uso di materiali artificiali[356]; e (3) quando la sostituzione valvolare è inevitabile, escissione della valvola tricuspide con sostituzione protesica[357]. È stata proposta anche la resezione valvolare senza sostituzione protesica, ma questa può associarsi a grave SC destro postoperatorio, in particolare nei pazienti con significativa ipertensione polmonare, ad esempio dopo ripetute embolie polmonari, e può essere quindi presa in considerazione solo in casi estremi, sostituendo la valvola non appena sia guarita l'infezione[358]. Per il trattamento di endocarditi persistenti della valvola tricuspide sono stati utilizzati homograft mitralici criopreservati[359,360]. È meglio evitare la sostituzione della valvola polmonare – se ritenuta necessaria, è preferibile l'uso di homograft polmonari (o, se non disponibili, di valvole xenograft).

In sintesi, l'EI del cuore destro è prevalentemente riscontrata in condizioni di IVDA e nei pazienti con CC. Le manifestazioni cliniche tipiche che inducono alla diagnosi comprendono i sintomi respiratori e la febbre. L'ETT riveste un ruolo rimarchevole in questa categoria di pazienti. A fronte di una mortalità intraospedaliera relativamente bassa, l'EI del cuore destro è associata tuttavia ad un elevato rischio di recidiva nei casi di IVDA, per i quali è raccomandato un approccio chirurgico maggiormente conservativo.

Parte 4. Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita

La popolazione pediatrica e adulta affetta da CC è in aumento e queste affezioni rappresentano il maggior fattore predisponente allo sviluppo di EI nei giovani pazienti. Le informazioni riguardo all'EI in questo contesto sono tuttavia limitate, in quanto gli studi sistematici disponibili sono pochi e spesso retrospettivi e i *bias* di selezione che accomunano gli studi condotti in centri altamente specialistici ne precludono l'applicazione generalizzata.

L'incidenza riportata di EI nei pazienti con CC è 15-140 volte più elevata di quella della popolazione generale (la stima più elevata è tratta da una divisione altamente specialistica)[361,362]. La percentuale di CC nei pazienti con EI varia, probabilmente per effetto dei *bias* di selezione, dal 2% al 18%[363-365], con una prevalenza notevolmente inferiore del sesso maschile[58,362,366].

Le lesioni semplici, quali i difetti del setto interatriale tipo ostium secundum o le valvulopatie polmonari, sono associate ad un basso rischio di EI, ma di fatto le CC sono spesso costituite da lesioni cardiache multiple, ciascuna delle quali contribuisce al rischio globale di EI. Ad esempio, l'incidenza di EI risulta particolarmente elevata nei pazienti con difetto del setto interventricolare e concomitante insufficienza aortica[367].

La distribuzione degli agenti eziologici non differisce da quella osservata nelle cardiopatie acquisite, ed i ceppi batterici più frequentemente coinvolti sono rappresentati dagli streptococchi e dagli stafilococchi[58,362,366].

La sintomatologia principale, le complicanze e le basi per porre diagnosi sono le stesse di quelle dell'EI in generale, con un maggior numero di casi di EI del cuore destro nei pazienti con CC rispetto a quelli affetti da cardiopatie acquisite. In questo contesto, non vi sono studi che abbiano valutato in maniera sistematica la superiorità dell'ETE rispetto all'ETT 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 dell'EI, viene favorito il ricorso aggiuntivo all'ETE, in particolar modo nei pazienti adulti[362]. Ciononostante, un esame negativo non esclude la diagnosi.

Il trattamento dell'EI nelle CC segue i principi generali. Il trattamento chirurgico è opportuno in caso di insuccesso della terapia medica, in seguito all'insorgenza di complicanze emodinamiche gravi e in presenza di un elevato rischio di embolia settica devastante.

La comparsa di EI nelle CC comporta una mortalità del 4-10%[58,62,362,366]. Questa prognosi migliore rispetto alle cardiopatie acquisite riflette probabilmente la preponderanza di EI del cuore destro.

La prevenzione primaria è fondamentale[368]. È stata già sottolineata l'importanza di una corretta igiene orale, dentaria e cutanea e la profilassi antibiotica è indicata nelle categorie ad alto rischio descritte nella Sezione E. Tuttavia, esiste anche un problema di ordine educativo, poiché la consapevolezza del rischio di EI e la necessità di adottare misure preventive non risultano adeguatamente diffuse fra la popolazione affetta da CC[369]. In questa categoria di pazienti deve essere scoraggiato di praticare il piercing a fini estetici, quanto meno sulla lingua o sulle membrane mucose.

La riparazione chirurgica delle CC spesso riduce il rischio di EI in assenza di lesioni residue[364,370]. Di contro, le procedure di chirurgia sostitutiva con impianto di valvole artificiali possono determinare un aumento del rischio globale di EI. Non esistono dati scientifici che giustifichino l'intervento di chirurgia cardiaca o percutaneo (ad es. chiusura di dotto arterioso pervio) al solo scopo di eliminare il rischio di EI[371]. È stato descritto il ricorso ad intervento di riparazione cardiaca quale misura di preven-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

zione secondaria per ridurre il rischio di EI recidivante, ma tale opzione non è stata ancora valutata in maniera sistematica.

In sintesi, nei pazienti con CC, l'EI è rara e colpisce più frequentemente le sezioni cardiache destre. La complessa anatomia rende difficoltosa la valutazione ecocardiografica. La prognosi è migliore rispetto alle altre forme di EI, con un'incidenza di mortalità <10%. In questa popolazione, le misure preventive e l'educazione del paziente rivestono un'importanza particolare.

Parte 5. Endocardite infettiva nell'anziano

L'EI nell'anziano (>70 anni) si riscontra con sempre maggior frequenza e presenta delle caratteristiche specifiche[372]. L'incidenza relativa di EI che colpisce il paziente anziano è risultata del 26% nella Euro Heart Survey[373] e il 33% dei pazienti era di età >67 anni nel registro francese[80]. Nelle indagini francesi l'incidenza di EI è andata aumentando tra il 1991 e il 1999 nei pazienti di età >50 anni, raggiungendo i 145 casi per milione nella classe di età compresa tra 70 e 80 anni[14].

Anche se non in modo univoco, precedenti report hanno dimostrato che l'EI in età avanzata è associata ad una prognosi sfavorevole e ad un'elevata incidenza di complicanze[166,372,374,375]. Tale decorso clinico più severo è stato messo in relazione alla sintomatologia insidiosa iniziale ed al ritardo nel porre la diagnosi nei soggetti anziani, così come ad un'incidenza più elevata di agenti patogeni maggiormente aggressivi in questa popolazione[166,374,375].

Nell'anziano è stata riportata più frequentemente un'origine gastrointestinale dell'infezione. Gli streptococchi di gruppo D (*S. bovis*) rappresentano sempre più spesso la causa dell'EI, soprattutto nei pazienti anziani[208,376], e sono risultati associati a neoplasie del colon, ad interessamento plurivalvolare e ad elevato rischio embolico[208]. Anche l'EI enterococcica è stata osservata più frequentemente nei pazienti anziani[377].

La comparsa di febbre è meno usuale[374], mentre gli stati anemici sono più diffusi, probabilmente per il maggior numero di EI da *S. bovis*, spesso caratterizzate da lesioni intestinali che possono provocare sanguinamento occulto[208]. In alcuni studi, le vegetazioni dei pazienti anziani sono risultate meno estese[375] ed associate ad un rischio embolico più basso[372]. Di recente, le emocolture hanno dato esito negativo nel 16.7% dei pazienti anziani con EI[69].

Infine, nella maggior parte degli ultimi studi l'età avanzata è risultata associata ad una prognosi sfavorevole[166,372,374,375]. Solamente pochi pazienti anziani vengono sottoposti a trattamento chirurgico, verosimilmente a causa del più elevato rischio operatorio correlato all'età e alle frequenti comorbilità[378]. Ciononostante, il trattamento chirurgico sembra un'opzione ragionevole nell'anziano e presenta le stesse indicazioni di quelle previste per i pazienti più giovani[379].

Parte 6. Endocardite infettiva in gravidanza

La mutevole fisiologia cardiovascolare, che può simulare una patologia cardiaca e confondere così il quadro clinico, rappresenta una sfida per il medico che deve valutare una paziente cardiopatica in stato di gravidanza[380,381].

L'incidenza di EI in gravidanza è stata riportata dello 0.006%[382]; pertanto, l'EI è estremamente rara e può essere provocata sia da una complicanza di lesioni cardiache preesistenti sia da una condizione di IVDA. La mortalità materna è quasi del 33% e la maggior parte dei decessi è correlata a SC o ad eventi embolici, mentre la mortalità fetale è del 29%[382]. Particolare attenzione deve essere posta alle donne in gravidanza che presentano febbre di origine sconosciuta o soffi cardiaci. Al fine di ridurre il rischio di mortalità materna e fetale, è importante identificare tempestivamente lo stato infettivo ed instaurare un adeguato trattamento[382].

M. Bibliografia

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. Lancet 2004; 363: 139-49.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. Heart 2006; 92: 124-30.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. 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: 267-76.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 615-6.
5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. Med J Aust 2008; 189: 301-2.
6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. 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: 1736-54.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111: e394-e434.
8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2008; 118: 887-96.
9. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. Heart 2005; 91: 715-8.
10. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1035-42.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

11. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Barwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kuhl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mugge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiosen Endokarditis. Kardiologe 2007; 1: 243-50.
12. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 336: 770-71.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-e142.
14. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002; 288: 75-81.
15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. Eur Heart J 2007; 28: 196-203.
16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest 2007; 132: 1025-35.
17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002; 137: 791-7.
18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. JAMA 2005; 293: 3022-8.
19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, Jemaa MB, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. Int J Infect Dis 2007; 11: 230-3.
20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. Heart 2007; 93: 1510-9.
21. Cabell CH Jr, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med 2002; 162: 90-4.
22. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005; 293: 3012-21.
23. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, Planes A, Pare JC, Moreno A, Ocana I, Gatell JM, Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1998; 158: 2043-50.
24. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 324-39.
25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. Am J Cardiol 1995; 76: 933-6.
26. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. Arch Intern Med 1992; 152: 1863-8.
27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. Scand J Infect Dis 2007; 39: 101-7.
28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009; 169: 463-73.
29. Chu VH Jr, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Clin Infect Dis 2004; 39: 1527-30.
30. Chu VH Jr, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. Clin Infect Dis 2008; 46: 232-42.
31. Revilla A, San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Fernandez-Aviles F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 749-52.
32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, Conly JM. Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. J Infect 2003; 47: 170-3.
33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. Am J Cardiol 2004; 94: 386-9.
34. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. J Exp Med 2005; 201: 1627-35.
35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. J Infect Dis 1988; 157: 990-5.
36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. Ann Intern Med 1998; 129: 761-9.
37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 297-318.
38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of Staphylococcus aureus from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. J Infect Dis 2000; 182: 1251-4.
39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. Lancet 1935; 226: 869-72.
40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. J Infect Dis 1983; 147: 568-75.
41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. Periodontology 2000; 23: 127-35.
42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol 2006; 33: 401-7.
43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. Pediatr Cardiol 1999; 20: 317-25.
44. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. Lancet Infect Dis 2008; 8: 225-32.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 9-19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. Dent Clin North Am 2003; 47: 665-79.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. Clin Infect Dis 2006; 42: e102-e107.
48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 191-9.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. Clin Infect Dis 1993; 17: 188-94.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008; 117: 3118-25.
51. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. Eur Heart J 1995; 16: 1968-74.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. Lancet 1992; 339: 135-9.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 665-70.
55. Lalani T Jr, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 365-8.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis 2005; 41: 406-9.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. Ann Thorac Surg 2001; 72: 39-43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. Eur Heart J 1998; 19: 166-73.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. Pediatr Int 2005; 47: 392-6.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. Transpl Infect Dis 2004; 6: 165-70.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 123-6.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 2008; 101: 114-8.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. Curr Infect Dis Rep 2003; 5: 300-6.
64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. Clin Infect Dis 2008; 47: 1287-97.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. Clin Infect Dis 2002; 34: 1621-6.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. Br Dent J 2007; 203: E1; discussion 38-9.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. Heart 2006; 92: 879-85.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation 2005; 112: 69-75.
69. 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: 245-9.
70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 319-37, ix.
71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. Heart 2003; 89: 273-5.
72. Petti CA Jr, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. Cardiol Clin 2003; 21: 219-33, vii.
73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. Heart 2004; 90: 614-7.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. Am Heart J 2007; 154: 923-8.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart 2004; 90: 1020-4.
76. Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Stritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. Heart 2005; 91: 329-33.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 436-44.
78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovery C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. J Clin Microbiol 2005; 43: 5238-42.
79. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart 2005; 91: 571-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

80. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 788-93.
81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. Clin Infect Dis 2005; 41: 1677-80.
82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. Heart 2003; 89: 258-62.
83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. FEMS Immunol Med Microbiol 2006; 47: 1-13.
84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. J Infect 2006; 53: 301-7.
85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 353-65.
86. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. Circulation 2005; 111: 1415-21.
87. Rovery C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. J Clin Microbiol 2005; 43: 163-7.
88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. J Clin Microbiol 2003; 41: 4435-7.
89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. Int J Antimicrob Agents 2007; 30 (Suppl 1): S7-S15.
90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, Raoult D. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. J Infect Dis 2006; 194: 1356-66.
91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis - a new Duke's criterion. Scand J Infect Dis 2001; 33: 673-80.
92. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96: 200-9.
93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. Am J Med 1996; 100: 629-33.
94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-8.
95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart 2004; 90: 611-3.
96. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. Am J Med 2007; 120: 369e1-e7.
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. Circulation 2004; 109: 1745-9.
98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. JAMA 2003; 289: 1933-40.
99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. Thorac Cardiovasc Surg 1996; 44: 2-10.
100. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. Heart 2002; 88: 53-60.
101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. Heart 2002; 88: 61-6.
102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. Scand J Infect Dis 2007; 39: 849-57.
103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Leport C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. Eur Heart J 2007; 28: 59-64.
104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, Picard MH. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. Ann Thorac Surg 2006; 82: 524-9.
105. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Munoz I, Concha M, Valles F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. Heart 2000; 83: 525-30.
106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. JAMA 2007; 297: 1354-61.
107. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. Eur Heart J 2007; 28: 65-71.
108. 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: 829-33.
109. 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: 1158-61.
109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. Clin Infect Dis 2005; 41: 187-94.
110. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 971-81.
111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. Scand J Infect Dis 2007; 39: 929-46.
112. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 650-5.
113. Francioli P, Ruch W, Stamboulian 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: 1406-10.
114. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. JAMA 1992; 267: 264-7.
115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis 1998; 27: 1470-4.
116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocidalo JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. J Infect Dis 1989; 159: 938-44.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 507-21.
118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 449-52.
119. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against Streptococcus gallolyticus (bovis) and viridans group streptococci. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 333-6.
120. 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: 577-9.
121. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. Clin Infect Dis 2007; 44: 1585-92.
122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. Cardiology 2006; 105: 234-9.
123. 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: e99-101.
124. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. Clin Infect Dis 2002; 35: 130-9.
125. Friedland IR Jr, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 1994; 331: 377-82.
126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and Streptococcus milleri: a multicenter study in France. Arch Intern Med 2002; 162: 2450-6.
127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. Streptococcus agalactiae infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. Clin Infect Dis 2002; 34: 1576-84.
128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. Rev Infect Dis 1987; 9: 908-16.
129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. Am J Med Sci 2007; 334: 235-9.
130. 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: 335-9.
131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. Staphylococcus capitis endocarditis: two cases and review of the literature. Heart 1999; 82: e1.
132. 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.
133. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis 2009; 48: 713-21.
134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. Clin Infect Dis 2004; 38: 1323-7.
135. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998; 279: 1537-41.
136. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. J Vasc Surg 2006; 44: 38-45.
137. 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: 2463-7.
138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3039-47.
139. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653-65.
140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. Am J Med 2007; 120: S28-S33.
141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against Staphylococcus aureus following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 831-6.
142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 479-89.
143. 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: 1789-95.
144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegeville AF, Le Mabecque V, Kergueris MF, Bugnon D, Potel G, Caillon J. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 45-51.
145. 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: 3622-30.
146. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 1018-32.
147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? Clin Infect Dis 2002; 34: 159-66.
148. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med 2007; 146: 574-9.
149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med 1997; 48: 25-33.
150. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. Actinobacillus actinomycetem-comitans endocarditis. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 98-118.
151. Morpeth S Jr, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. Ann Intern Med 2007; 147: 829-35.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

152. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 162-73.
153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 177-207.
154. 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.
155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 915-26.
156. 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: 753-5.
157. 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: 3546-8.
158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. Clin Infect Dis 2004; 38: 1651-72.
159. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. Clin Infect Dis 2001; 33: 203-9.
160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. Curr Infect Dis Rep 2001; 3: 319-27.
161. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 330-4.
162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. Clin Infect Dis 2007; 44: 364-72.
163. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. JAMA 2003; 290: 3207-14.
164. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. Heart 2004; 90: 618-20.
165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J 2009; in press.
166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. Eur Heart J 2003; 24: 1576-83.
167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? Curr Opin Cardiol 2007; 22: 77-83.
168. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. Eur Heart J 2002; 23: 79-86.
169. De Castro S, d'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, Beni S, Fiorelli M, Fedele F, Pandian NG. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. Am Heart J 1997; 134: 656-64.
170. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. Am J Cardiol 1999; 84: 110-113, A119.
171. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 2003; 42: 954-70.
173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. Am J Cardiol 2007; 99: 1429-33.
174. Miro JM Jr, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Clin Infect Dis 2005; 41: 507-14.
175. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis-a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 298-307.
176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 230-68.
177. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. Am J Cardiol 2006; 98: 1254-60.
178. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. Am J Cardiol 2006; 98: 1261-8.
179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, eds. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p671-84.
180. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. Br Heart J 1994; 72: 175-81.
181. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1204-11.
182. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. J Heart Valve Dis 1997; 6: 204-11.
183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. Circulation 1992; 86: 353-62.
184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. CMAJ 2002; 167: 19-24.
185. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

legaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. Am Heart J 1995; 130: 93-100.
186. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J 2005; 26: 288-97.
187. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. Eur Heart J 2005; 26: 213-4.
188. Bashore TM Jr, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. Curr Probl Cardiol 2006; 31: 274-352.
189. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 24-31.
190. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1177-82.
191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. Eur Heart J 2000; 21: 490-7.
192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. Clin Infect Dis 2001; 33: 1636-43.
193. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. Ann Thorac Surg 2007; 83: 1295-302.
194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. Eur Heart J 2007; 28: 1155-61.
195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1069-76.
196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 1991; 114: 635-40.
197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. Am J Cardiol 1997; 80: 1030-4.
198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK,Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. Am J Cardiol 1994; 74: 799-801.
199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. Eur Heart J 1992; 13: 446-52.
200. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1489-95.
201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. Eur Heart J 1995; 16: 588-602.
202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1191-9.
203. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and transesophageal approach. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 631-8.
204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J 2007; 154: 1086-94.
205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. Am Heart J 2001; 142: 75-80.
206. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 562-8.
207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. J Am Soc Echocardiogr 1991; 4: 465-74.
208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of Streptococcus bovis endocarditis with that caused by other pathogens. Am J Cardiol 2001; 88: 871-5.
209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. Am Heart J 2003; 146: 311-6.
210. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. Int J Cardiol 2006; 110: 334-9.
211. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1365-71.
212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. Clin Infect Dis 2007; 44: 1180-6.
213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 775-80.
214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. Isr Med Assoc J 2007; 9: 299-302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 947; author reply 948.
216. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 592-9.
217. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14: 156-64.
218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. Ann Thorac Surg 1990; 49: 706-11; discussion 712-3.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

219. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 43-8.
220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 99-102.
221. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. J Heart Valve Dis 2007; 16: 611-6.
222. Ali M, Iung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 529-34.
223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 902-8.
224. Lopes S, Calvinho P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 126-30; discussion 131-2.
225. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 2002; 74: 650-9; discussion 659.
226. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1935-42.
227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 3-7.
228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. Heart 2001; 86: 63-8.
229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 851-9.
230. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. Ann Thorac Surg 1998; 65: 1450-2.
231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. Ann Thorac Surg 2007; 83: 36-9.
232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 243-5.
233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. Curr Opin Cardiol 2006; 21: 100-5.
234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1219-23.
235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1448-54.
236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. Ann Thorac Surg 2007; 83: 30-5.
237. 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.
238. Ruttmann E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 765-71.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouriet F, Tafanelli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. Arch Cardiovasc Dis 2008; 101: 687-95.
240. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med 2000; 160: 2781-7.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. Neurology 2003; 61: 1341-6.
242. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1745-55.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1125-9; discussion 1130.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1737-41.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001; 10: 703-11.
246. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. Stroke 2006; 37: 2094-9.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. J Neurol 2004; 251: 1220-6.
248. 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: 473-5.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental Staphylococcus aureus endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. Circulation 1999; 99: 2791-7.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in Staphylococcus aureus. J Clin Invest 2003; 112: 222-33.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 159-61.
252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. Clin Infect Dis 2008; 46: 37-41.
253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001; 345: 1318-30.
254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. Lancet Infect Dis 2006; 6: 742-8.
255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 745-8.
256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. Medicine (Baltimore) 1978; 57: 329-43.
257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

tivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15: 1607-14.
258. 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: 739-49.
259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. Neurosurgery 1993; 32: 45-9; discussion 49-50.
260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, Merland JJ. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. Radiology 2002; 222: 389-96.
261. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. Clin Nephrol 1998; 49: 96-101.
262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1782-7.
263. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. Chest 1995; 108: 688-94.
264. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrua C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 9-19.
265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. Spine 2001; 26: 499-500.
266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 671-5.
267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. Am J Med 2005; 118: 1287.
268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. Radiology 1984; 153: 643-5.
269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. Gastrointest Radiol 1992; 17: 262-6.
270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 507-21.
271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. New York: Raven Press; 1992. p435-53.
272. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1213-7.
273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. BMC Infect Dis 2008; 8: 49.
274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. Ann Intern Med 1992; 117: 567-72.
275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J 2001; 141: 78-86.
276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. Rev Infect Dis 1988; 10: 1163-70.
277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. Heart 2006; 92: 1457-62.
278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griepp RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? Ann Thorac Surg 2002; 74: S1781-S1785; discussion S1792-S1799.
279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. N Engl J Med 1996; 335: 407-16.
280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 274-81.
281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. Heart 2001; 85: 590-3.
282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 2005; 80: 1151-8.
283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Coviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. Heart 2005; 91: 954-9.
284. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 2007; 28: 760-5.
285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2023-9.
286. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis 1997; 25: 713-9.
287. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? Arch Intern Med 2000; 160: 1185-91.
288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. Clin Infect Dis 1997; 24: 381-6.
289. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. Heart 2003; 89: 269-72.
290. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. Clin Infect Dis 1998; 26: 1302-9.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1388-92.
292. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. Am J Med 2006; 119: 147-54.
293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. Am Heart J 2005; 150: 1086-91.
294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? Heart 1999; 82: 714-20.
295. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. Am J Cardiol 2008; 101: 1174-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

296. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. Scand J Infect Dis 2004; 36: 674-9.
297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. Circulation 2003; 108: 2015-31.
298. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. Arch Intern Med 2007; 167: 669-75.
299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Leport C. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. Clin Infect Dis 2004; 39: 68-74.
300. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1851-9.
301. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. Heart 2004; 90: 882-6.
302. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. Mayo Clin Proc 2008; 83: 46-53.
303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. Circulation 1998; 97: 1791-5.
304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. Circulation 2007; 116: 1349-55.
305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. Circulation 1997; 95: 2098-107.
306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. Am J Cardiol 1998; 82: 480-4.
307. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez Elbal L. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. Circulation 1994; 89: 2684-7.
308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. Heart 1999; 81: 82-7.
309. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 1027-8.
310. 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: 604-8.
311. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. Eur Heart J 2003; 24: 1779-87.
312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, Friedman RA, Furman S, Goode LB, Hayes DL, Kawanishi DT, Parsonnet V, Reiser C, Van Zandt HJ. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 544-51.
313. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. Am Heart J 2003; 146: 339-44.
314. Ruttmann E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29: 231-6.
315. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. Chest 2003; 124: 1451-9.
316. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? Heart 2001; 85: 254-9.
317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 1279-83.
318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. Circulation 1998; 97: 1796-801.
319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. Clin Infect Dis 2000; 30: 374-9.
320. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. J Infect Dis 2002; 185: 1761-6.
321. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. Clin Infect Dis 2007; 45: 1200-3.
322. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 426-32.
323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. Heart 2003; 89: 577-81.
324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995; 155: 1641-8.
325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. South Med J 1992; 85: 378-80.
326. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? Am Heart J 2001; 142: 1037-40.
327. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Cardiol Clin 2003; 21: 167-84, v-vi.
328. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 170-7.
329. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1226-30.
330. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. Echocardiography 1995; 12: 669-72.
331. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. Am J Cardiol 1992; 70: 964-6.
332. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1992; 5: 206-10.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addic-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

tion and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. Ann Intern Med 1993; 119: 1017-28.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. J Infect Dis 1990; 161: 894-902.
335. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. Am Heart J 2005; 150: 1099-106.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 1986; 8: 364-73.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986; 8: 374-96.
338. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripelennamine of Pseudomonas aeruginosa serotype O11 from drug addicts. J Infect Dis 1985; 151: 209-16.
339. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15: 910-23.
340. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. Clin Infect Dis 2001; 33: 120-5.
341. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 969-74.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109: 619-24.
343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users. Ann Intern Med 1994; 121: 873-6.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis - recommendations for therapy. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S27-S33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117: 560-6.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1227-31.
347. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 525-8.
348. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. Clin Infect Dis 1996; 22: 40-5.
349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. J Infect Dis 1990; 162: 967-70.
350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med 1996; 101: 68-76.
351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Heart 1998; 79: 207-10.
352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S34-S46.
353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995. p2696-709.
354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. Thorac Cardiovasc Surg 1992; 40: 279-82.
355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1104-7; discussion 1107-8.
356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1943-8.
357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 118-25.
358. 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: 129-37; discussion 138-9.
359. Miyagishima RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. J Heart Valve Dis 2000; 9: 805-8; discussion 808-9.
360. Mestres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. J Heart Valve Dis 1999; 8: 575-7.
361. Moller JH, Anderson RC. 1000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. Am J Cardiol 1992; 70: 661-7.
362. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. Heart 2005; 91: 795-800.
363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 2-6.
364. de Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 7-14.
365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. Am J Med 1997; 102: 379-86.
366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. Heart 2006; 92: 1490-5.
367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1066-71.
368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP,Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 04:04:22

Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-e121.

369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. Heart 2001; 86: 74-80.
370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation 1993; 87: I121-I126.
371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? Eur Heart J 1997; 18: 503-6.
372. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. Heart 1997; 77: 260-3.
373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003; 24: 1231-43.
374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. Am J Med 1987; 83: 626-34.
375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. Am J Med 1996; 100: 90-7.
376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Bernard Y, Marco F, Corey GR. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 12-6.
377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. Am J Med 2005; 118: 759-66.
378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miro JM, van der Meer JT, Utili R. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2008; 168: 2095-103.
379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedi M, Sanchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 702-7.
380. Foley MR. Cardiac disease. In: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark SL, eds. Critical care obstetrics. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2004. p252-74.
381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. South Med J 2003; 96: 1156-7.
382. Dajani AS Jr, Taubert KA, WilsonW, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277: 1794-801.
383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemercier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. Arch Intern Med 2003; 163: 226-30.
384. 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.
385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of Tropheryma whipplei, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. Infect Immun 2002; 70: 1501-6.
386. Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 747-52.