

La prevenzione dell'endocardite infettiva verso un sorprendente paradigma: profilassi antibiotica limitata ai soggetti con rischio di endocardite a decorso sfavorevole

Giovanni La Canna¹, Iryna Arendar¹, Luca Fumagalli², Ottavio Alfieri¹

¹Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, ²Divisione Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

Key words:
Antibiotic prophylaxis;
Endocarditis.

The rationale for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis is based on reproducible evidence of experimental infection induced by bacteremia in previously damaged endothelium. However, in the absence of clinical evidence from randomized studies, the extensive practice of antibiotic prophylaxis has recently been limited to high-risk cardiac conditions to prevent poor outcome infective endocarditis. In addition, the new paradigm for prevention of endocarditis requires a comprehensive approach to extracardiac risk conditions (bacterial virulence, comorbidity, demographic variables), which may be responsible for an unfavorable clinical course, independent of preexistent cardiac disease. In particular, prevention of nosocomial infective endocarditis deserves special attention over and above the periprocedural antibiotic prophylaxis suggested by scientific guidelines, mainly focused on community-acquired endocarditis.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (6): 382-394)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 2 settembre 2008; nuova stesura l'11 novembre 2008; accettato l'8 gennaio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni La Canna

Divisione di
Ecocardiografia
Dipartimento
Cardio-Toraco-Vascolare
Ospedale San Raffaele
via Olgettina, 60
20132 Milano
E-mail:
lacanna.giovanni@hsr.it

Introduzione

L'endocardite infettiva (EI) rappresenta una malattia relativamente rara, con un'incidenza media stimata di 3.6-7.0 casi per 100 000 soggetti/anno, più elevata oltre la sesta decade di età (15-30 per 100 000) e nei soggetti di sesso maschile (rapporto maschi/femmine variabile da 3:2 a 9:1)¹⁻⁶. Negli ultimi 50 anni, l'incidenza complessiva dell'EI è rimasta stabile ma con significative modificazioni delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e del relativo profilo microbiologico. Con il declino della malattia reumatica si sono infatti osservate variazioni della popolazione a rischio, con aumento di soggetti in età senile, pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico od impianto di dispositivi intracardiaci, pazienti affetti da importante comorbilità (diabete, tossicodipendenza, HIV, neoplasie in trattamento chemioterapico, emodialisi, trapianto d'organo), esposti a batteriemia nosocomiale. Il profilo batteriologico si è sostanzialmente modificato con aumento dell'eziologia da stafilococco e da *Streptococcus bovis*⁵⁻⁷; inoltre, si è osservato un significativo incremento delle endocarditi con emocolture negative, comprendenti forme eziologiche ritenute rare e di difficoltoso isolamento colturale (ad es. febbre Q da *Coxiella burnetii*, infezioni da *Bartonella*)⁸. Nonostante i relativi progressi diagnostico-terapeutici, l'EI rimane una condizione morbosa gravata da una pro-

gnosi sfavorevole, con elevata mortalità intraospedaliera (20%) ed a 5 anni (40%)⁴, e frequente necessità di trattamento chirurgico anche in regime d'urgenza per l'insorgenza di complicanze.

La prevenzione rappresenta un'auspicabile misura al fine di ridurre il peso della morbilità e mortalità dell'EI. La profilassi antibiotica è stata introdotta da lungo tempo come misura preventiva dell'EI ed è estensivamente applicata nella pratica clinica nonostante l'assenza di evidenze che ne giustifichino l'impiego. Le indicazioni delle cosiddette linee guida sono di fatto basate prevalentemente su opinioni personali di esperti e su definizioni eterogenee della popolazione e delle procedure a rischio. Le importanti variazioni del profilo epidemiologico e microbiologico dell'EI e le indicazioni progressivamente più restrittive delle linee guida impongono una sostanziale revisione della pratica clinica della profilassi antibiotica, con l'introduzione di un nuovo paradigma, finalizzato non più alla prevenzione del rischio di EI ma alla prevenzione dell'EI con prognosi potenzialmente sfavorevole.

Patogenesi dell'endocardite e razionale della profilassi antibiotica

L'endocardite può essere riproducibile in modelli animali iniettando un'adeguata concen-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Nonostante i progressi diagnostici e terapeutici, l'endocardite infettiva è gravata da un'elevata morbilità e mortalità. La lesione endoteliale, la batteriemia sostenuta da germi con specifiche proprietà di membrana e le caratteristiche clinico-immunologiche del paziente rappresentano le determinanti necessarie per lo sviluppo dell'endocardite. Sono stati definiti gruppi di cardiopatie ad alto rischio nei quali, per il presumibile decorso sfavorevole dell'eventuale infezione, è plausibile prospettare i vantaggi della profilassi antibiotica in occasione di procedure diagnostiche o terapeutiche a rischio di batteriemia.

Questioni aperte. In assenza di evidenze cliniche derivanti da studi prospettici randomizzati, le attuali raccomandazioni della profilassi antibiotica sono basate su studi osservazionali o su pareri di esperti, con discordanze tra le diverse Società Scientifiche sia in termini di definizione dei gruppi a rischio sia di procedure che necessitano della profilassi antibiotica. Permane comunque una significativa dissociazione tra la diffusa applicazione della profilassi antibiotica e le raccomandazioni restrittive delle linee guida, tendenti alla prevenzione dell'endocardite a rischio di decorso sfavorevole piuttosto che dell'endocardite di per sé.

Le ipotesi. Studi osservazionali di sorveglianza potranno definire l'impatto delle nuove, più restrittive raccomandazioni per la profilassi antibiotica sull'incidenza e sul profilo clinico-batteriológico dell'endocardite infettiva. Possono essere auspicabili in termini di costo-utilità una maggiore attenzione alle misure preventive dell'endocardite nosocomiale ed un'estensione della profilassi antibiotica ai pazienti con variabili cliniche che, indipendentemente dalla preesistenza e dalla severità della cardiopatia, possono condizionare un decorso clinico sfavorevole dell'endocardite.

trazione di specifici microrganismi patogeni successivamente all'induzione di danno meccanico dell'endotelio valvolare⁹⁻¹⁴. Lo sviluppo dell'EI nell'uomo è tuttavia condizionato dall'interazione di numerosi fattori, quali entità e durata della batteriemia, specifica virulenza dei germi nel determinare il legame tra microrganismo e costituenti della superficie endoteliale, caratteristiche immunologiche dell'ospite. Lo stato ipercoagulativo e lo stato infiammatorio sono importanti cofattori patogenetici per la formazione della vegetazione abatterica su una determinata lesione endoteliale. L'accesso del microrganismo nel sangue attraverso una lesione delle mucose è una condizione necessaria per l'insorgenza della batteriemia e la trasformazione settica della vegetazione abatterica. Tuttavia, nonostante la relativa frequenza di batteriemia, l'EI è una condizione relativamente rara. Fattori biochimici possono modulare l'adesività batterica alla superficie endoteliale danneggiata condizionando il grado di virulenza dei germi nella patogenesi dell'EI. La Figura 1 riporta uno schema secondo Moreillon et al.¹¹ rappresentativo dei meccanismi della colonizzazione dell'endotelio valvolare da parte di ceppi batterici (streptococchi e stafilococchi) con differenti virulenza. È possibile pertanto prospettare un duplice modello patogenetico dell'EI:

1) colonizzazione batterica di lesioni endoteliali in soggetti con cardiopatia preesistente, sostenuta frequentemente da germi del gruppo *Streptococcus viridans*;

2) colonizzazione batterica di endotelio normale senza cardiopatia preesistente, sostenuta da germi ad alta virulenza (quali lo *Staphylococcus aureus*).

Il bersaglio della profilassi antibiotica: le procedure a rischio di batteriemia

In accordo con le raccomandazioni delle linee guida, sono da considerare a rischio di batteriemia tutte le procedure diagnostiche o terapeutiche che determinano lesioni traumatiche della gengiva o la mucosa del tratto respiratorio, gastrointestinale o genitourinario. La probabilità di batteriemia sostenuta da germi responsabili di EI è elevata per le procedure odontoiatriche, intermedia per le procedure del sistema genitourinario, bassa per le procedure gastrointestinali e per le procedure di cateterismo diagnostico ed interventistico. L'apparato muscolo-cutaneo rappresenta una fonte insidiosa e spesso trascurata di batteriemia, sostenuta anche dall'emergente pratica del tatuaggio e dell'applicazione di piercing.

Procedure odontoiatriche

La cavità orale ha un alto indice di colonizzazione batterica con massima concentrazione a livello della placca batterica, della tasca periodontale, della base della lingua e della mucosa del palato^{15,16}. Dei 200-700 differenti ceppi batterici isolati il più comune è quello del gruppo *Streptococcus viridans* (*mitis, sanguinis, salivaris*)^{16,17}, più frequentemente responsabile dell'eziologia dell'EI contratta in comunità in soggetti non tossicomani. Le procedure odontoiatriche possono essere una causa di batteriemia allorché determinano lesioni della gengiva o della mucosa orofaringea. Secondo un recente studio prospettico, la batteriemia si verifica in una significativa proporzione di soggetti (60%) e nonostante l'assunzione preventiva di amoxicillina (33%) entro 1-5 min da un'estrazione dentaria o dopo semplice spazzolamento dei denti (23%), con un picco di durata di 20 min¹². Nonostante la frequenza di batteriemia associata a procedure odontoiatriche, il rischio di sviluppare EI è estremamente basso sia nella popolazione generale che in soggetti cardiopatici. La prevalenza stimata è di 1 caso di EI per 14 milioni di procedure odontoiatriche, nella popolazione generale, con un rischio differenziato di 1 per 1 milione di procedure nei soggetti con prolasso mitralico, 1 per 475 000 per cardiopatie congenite, 1 per 142 000 per cardiopatie reumatiche, 1 per 114 000 per protesi valvolari, 1 per 95 000 per soggetti con precedente EI^{18,19}.

Studi caso-controllo²⁰⁻²³ non hanno riportato una significativa associazione tra EI e procedure odontoiatriche precedenti, né hanno osservato un significativo ruolo protettivo della profilassi antibiotica. Duval et al.²⁴ hanno stimato un rischio, dopo procedure odontoiatriche senza copertura antibiotica, di 1 su 11 000 in pazienti con protesi valvolari, 1 su 54 000 in pazienti con valvulopatie native senza prolasso e 1 su 150 000 in pazienti sottoposti a profilassi antibiotica. Le manovre fisiologiche (masticazione) o di igiene dentaria quotidiana (spazzolamento) determinano una batteriemia superiore come durata a quella successiva alla singola procedura odontoiatrica, con una batteriemia cumulativa stimata per 1 mese di 5370 min, molto più elevata di quella di 6-30 min derivante da un'estrazione dentaria²⁵. Secondo altre stime, la batteriemia derivante dalla masticazione, dallo spazzolamento dei denti per 2 volte al

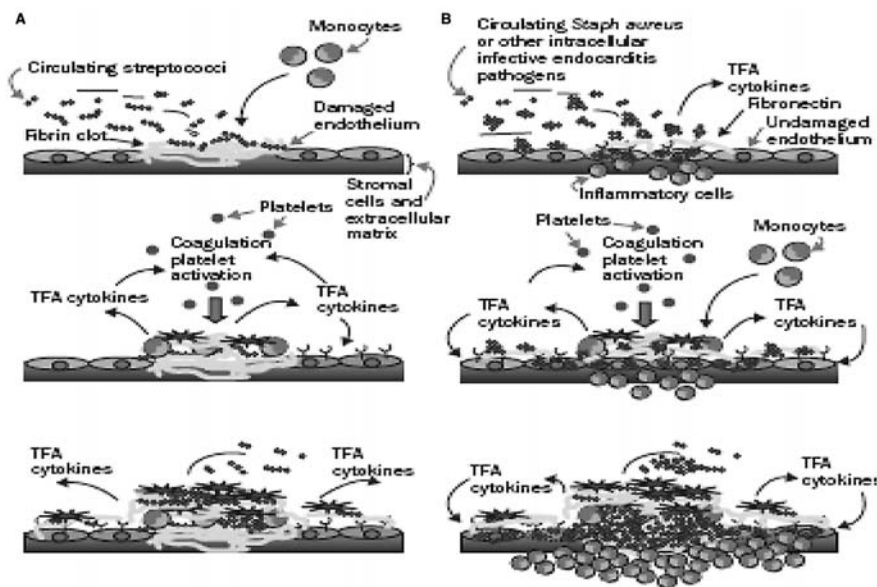


Figura 1. Schema rappresentativo del modello patogenetico dell'endocardite da germi con differente virulenza (streptococchi vs stafilococchi). A: la colonizzazione dei germi del gruppo *Streptococcus viridans* avviene generalmente su danno endoteliale preesistente. Lo stroma cellulare endoteliale e la matrice extracellulare proteica innescano il deposito di materiale trombotico composto da fibrina e piastrine in grado di favorire l'adesione degli streptococchi circolanti; il complesso fibrina-streptococchi stimola la produzione di monociti e la produzione di fattori tissutali e delle citochine con attivazione della cascata della coagulazione nelle regioni adiacenti dell'endotelio. Questo processo crea un circolo vizioso con stimolo della crescita della vegetazione in grado di proteggere i batteri dal sistema difensivo dell'ospite. La colonizzazione batterica è dipendente dalla lesione valvolare preesistente con formazione di vegetazione primariamente abatterica e successivamente settica. B: la colonizzazione degli stafilococchi circolanti, viceversa, può avvenire su endotelio sano. Come risposta infiammatoria locale (ad es. sclerosi valvolare) l'endotelio può produrre integre in grado di stabilire un legame con le fibronectine plasmatiche con adesione ed incamerazione endoteliale degli stafilococchi. La successiva attivazione del fattore tissutale (TFA) e delle citochine promuove il deposito fibrina-piastrine e la formazione della vegetazione settica. Gli stafilococchi attraverso la secrezione di lisine possono determinare un'ulteriore lesione endoteliale. La colonizzazione stafilococcica è attiva e stimola successivamente la deposizione fibrino-piastrinica con la formazione ed accrescimento di vegetazione primariamente settica. Da Moreillon et al.¹¹, con il permesso dell'Editore.

giorno e dall'ispezione strumentale dei denti risulta rispettivamente 5.6 milioni, 154 000 e 48 volte più elevata di quella provocata da una singola estrazione dentaria²⁶⁻²⁹. Poiché la maggioranza dei casi di EI è correlabile a batteriemie casuali, anche in caso di efficacia completa la profilassi antibiotica periprocedurale potrebbe prevenire solo pochi casi per anno (circa 2 casi per milione di persone)²³.

Procedure del tratto respiratorio

Le procedure diagnostiche o chirurgiche che comportano lesioni traumatiche o incisioni della mucosa (tonsillectomia, adenoidectomia e broncoscopia con tubo rigido) sono a rischio di batteriemia^{30,31}. La broncoscopia effettuata con broncoscopio a fibre ottiche, tradizionalmente ritenuta non a rischio, è associata secondo uno studio prospettico a significativa incidenza di batteriemia (6.5% in 200 pazienti consecutivi senza infezione polmonare in atto)³². Le procedure di intubazione tracheale sono associate a batteriemia (12%), sostenuta frequentemente da streptococchi e stafilococchi meticillino-resistenti, senza significative differenze tra intubazione orotracheale o nasotracheale³³.

Nonostante la possibile insorgenza di batteriemia successiva a procedure effettuate a carico dell'apparato respiratorio non sussistono evidenze relative al rischio di EI né allo specifico ruolo preventivo della profilassi antibiotica.

Procedure gastrointestinali

La batteriemia dopo procedure endoscopiche a livello dell'apparato gastrointestinale è mediamente bassa, con un

rischio rispettivamente per gastroduodenoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia (comprendente biopsia ed esportazione di polipi) di 4.4% (range 0-8%), 0-1%, 4.4% (0-25%)³⁴. Una significativa incidenza (20%) di batteriemia è stata riportata durante procedure di dilatazione di stenosi e la scleroterapia di varici dell'esofago (12-22%), più elevata di quella associata alla legatura endoscopica delle varici (8.8%)³⁵.

La colangiopancreatoscopia retrograda è associata a rischio di batteriemia (0-15%, media 6.4%)³⁵ soprattutto in corso di infezioni delle vie biliari da enterococchi e Gram negativi. Secondo una metanalisi di 5 studi prospettici randomizzati la profilassi antibiotica non ha dimostrato benefici clinici nel ridurre la batteriemia legata a tale procedura³⁶.

Procedure dell'apparato genitourinario

Le procedure dell'apparato genitourinario sono associate ad alta incidenza di infezioni nosocomiali, ma solo raramente possono determinare batteriemia, successivamente alla colonizzazione urinaria sostenuta da germi Gram negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*) o enterococchi, con potenziale rischio di EI soprattutto su protesi valvolare. La batteriuria costituisce un fattore di elevata incidenza di batteriemia in corso di cistoscopia (25%), dilatazione uretrale elettiva (40%) e resezione transuretrale della prostata (52%)³⁷. Secondo una metanalisi di 10 studi randomizzati, la batteriemia successiva a resezione transuretrale della prostata è bassa (media 4%) anche se può essere ulteriormente ridotta (1%) dopo somministrazione preventiva di

antibiotici mirati per ceppi batterici Gram positivi e Gram negativi³⁸. L'incidenza di EI successiva a procedure dell'apparato genitourinario è estremamente rara e non ci sono evidenze sufficienti per supportare la profilassi antibiotica sistematica soprattutto in assenza di infezioni in atto^{39,40}.

Procedure dell'apparato muscolo-cutaneo

Non sono disponibili dati sulla correlazione tra batteriemia associata a procedure dell'apparato muscolo-cutaneo e sviluppo di EI. L'incidenza di batteriemia è bassa (circa 1.9%)⁴¹, sovrapponibile a quella della popolazione generale durante l'attività quotidiana in assenza di infezioni (2%)⁴² e sostenuta da germi costituenti la normale flora polimicrobica cutanea. Tuttavia, in alcune condizioni il rischio di batteriemia può essere incrementato come conseguenza di procedure dermatologiche perforanti, disseminazione ematica o linfatica di foci infettivi, procedure chirurgiche nella sede di infezioni, contaminazione di procedure chirurgiche, applicazione di piercing^{41,43,44}. In uno studio caso-controllo²⁸, è stata riscontrata una significativa associazione tra EI e precedente infezione cutanea o uso di terapia infusiva endovenosa, mentre non sono emerse significative associazioni con precedenti procedure odontoiatriche e non odontoiatriche. Le infezioni cutanee da stafilococco, soprattutto se meticillino-resistenti, sono presumibilmente a più elevato rischio di batteriemia. I gruppi maggiormente esposti comprendono atleti con frequente contatto cutaneo⁴⁵, oltre a soggetti con scadenti condizioni generali, diabetici, anziani, residenti in comunità con scarsa igiene. Una quota di infezioni stafilococciche meticillino-resistenti rilevate in sede extraospedaliera sono di fatto correlabili ad infezioni contratte durante ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti (emodializzati, contaminazione di procedure chirurgiche)^{46,47}. In particolare abuso di stupefacenti e impianto di piercing sono condizioni a rischio di infezione da stafilococchi, streptococchi, *Pseudomonas* e di correlata EI^{43,44}. Infine, la flora cutanea può essere responsabile della contaminazione durante impianto di pacemaker, ma l'efficacia della profilassi antibiotica nella prevenzione dell'EI non è dimostrata^{48,49}.

Cateterismo cardiovascolare

Osservando le appropriate misure di igiene per evitare la contaminazione loco-regionale nella sede dell'inserzione percutanea del catetere, l'insorgenza di batteriemia è trascurabile (0.11%) durante cateterismo diagnostico o procedure interventistiche, con incidenza relativa di 0.24% per le procedure di angioplastica coronarica, 0.06% per cateterismo cardiovascolare diagnostico e 0.08% per studi elettrofisiologici⁵⁰⁻⁵². Viceversa, l'impiego prolungato o permanente di cateteri in sede venosa centrale comporta il rischio di batteriemia e di potenziale EI⁵³.

Procedure a rischio di batteriemia e sviluppo di endocardite infettiva

Per quanto sia utilizzata come parametro per identificare le procedure diagnostico-terapeutiche che giustificano la profilassi antibiotica nei soggetti a rischio, non sono disponibili evidenze sulla correlazione tra batteriemia postprocedurale e sviluppo di EI⁵⁴⁻⁵⁸ (Tabella 1). Nonostante la potenziale azione sulla prevenzione della batteriemia periprocedurale, non esistono dimostrazioni relative all'effica-

Tabella 1. Punti chiave: rischio di batteriemia e di endocardite.

Il rischio di batteriemia è elevato per:

- manovre fisiologiche (masticazione) o di igiene dentaria quotidiana
- procedure odontoiatriche o dell'apparato respiratorio con lesioni della mucosa
- procedure perforanti o infezioni dell'apparato muscolo-cutaneo
- procedure dell'apparato gastrointestinale o genitourinario con infezione d'organo in atto

Il rischio di endocardite dopo batteriemia è basso ed è condizionato da:

- tipo di cardiopatia
- virulenza dei germi

Non sussistono evidenze sul ruolo della profilassi antibiotica nella prevenzione dell'endocardite

cia della profilassi antibiotica nella prevenzione dell'EI nell'uomo⁵⁴. In considerazione della bassa incidenza di EI, la dimostrazione del ruolo causale della batteriemia postprocedurale richiederebbe studi prospettici randomizzati di difficile realizzazione, dato l'elevato numero di soggetti da arruolare e stratificare per singole procedure diagnostiche, tipologia di cardiopatia a rischio e comorbidità del paziente. Allo stato attuale delle conoscenze il rischio di batteriemia correlato ad una determinata procedura strumentale non è da considerare come un parametro assoluto di rischio, ma è da integrare in un modello eziopatogenetico complesso e multifattoriale dell'EI.

Cardiopatie a rischio di endocardite infettiva e indicazioni alla profilassi antibiotica secondo le linee guida

In base a modelli sperimentali, studi retrospettivi e sporadiche osservazioni cliniche sono stati definiti gruppi di cardiopatie caratterizzate da un differente rischio di EI in caso di esposizione a batteriemia intercorrente. Nella Tabella 2 sono riportate le cardiopatie a rischio di EI e le raccomandazioni relative alla profilassi antibiotica secondo le recenti linee guida dell'American Heart Association (AHA 2007), ACC/AHA guideline update on Valvular Heart Disease (VHD 2008), European Society of Cardiology (ESC 2004), British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC 2006), Società Francese di Cardiologia (SFR, "French Recommendation" 2002), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008)⁵⁹⁻⁶⁴. Le raccomandazioni più recenti (AHA, ACC/AHA-VHD, NICE) relative alla profilassi antibiotica presentano importanti differenze rispetto a quelle precedenti definite dalle altre Società Scientifiche (ESC, SFR, BSAC) e dalla precedente edizione AHA 1997⁶⁵.

Le raccomandazioni delle differenti linee guida, non essendo basate su evidenze cliniche ma sul consenso di esperti, sono gravate da un'importante variabilità soprattutto sulla definizione dei pazienti a differente grado di rischio e sulle procedure diagnostico-terapeutiche che necessitano della profilassi antibiotica.

Secondo le linee guida dell'ESC, che prevedono due categorie di rischio di EI, nominalmente alto e moderato, la profilassi è raccomandata in ambedue i gruppi per tutte le procedure odontoiatriche a rischio di batteriemia. Per le altre procedure è raccomandata la profilassi nei pazienti

Tabella 2. Raccomandazioni relative alla profilassi antibiotica periprocedurale secondo le linee guida delle Società Scientifiche.

Procedure	SFR 2002	ESC 2004	BSAC 2006	AHA 2007 ACC/AHA VHD 2008	NICE 2008
	<i>Pazienti ad alto rischio</i> Pregressa endocardite, protesi valvolare, condotti protesici sistemici o shunt polmonari	<i>Pazienti ad alto rischio</i> Pregressa endocardite, protesi valvolare, condotti protesici sistemici o shunt polmonari	<i>Pazienti ad alto rischio</i> Pregressa endocardite, protesi valvolare, condotti protesici sistemici o shunt polmonari	<i>Pazienti ad alto rischio</i> Pregressa endocardite, protesi valvolare Cardiopatie congenite - cianogene non corrette o entro 6 mesi dalla correzione - difetti residui Valvulopatie nei soggetti cardiotrapiantati	<i>Pazienti ad alto rischio</i> Valvulopatie acquisite con insufficienza o stenosi, protesi valvolari, cardiopatie congenite sottoposti a correzione chirurgica o interventi palliativi con esclusione del setto interatriale, del difetto del setto interventricolare o dotto di Botallo corretti con successo, dispositivi intracardiaci ritenuti in fase di endotelizzazione, pregressa endocardite infettiva, cardiomiopatia ipertrofica
	<i>Pazienti a basso rischio</i> Valvulopatie (incluso prolasso mitralico con insufficienza o ispessimento dei lembi), cardiopatie congenite non cianogene (ad eccezione del difetto del setto interatriale), cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva	<i>Pazienti a rischio moderato</i> Valvulopatie acquisite, prolasso mitralico con insufficienza valvolare o ispessimento dei lembi, cardiopatie congenite non cianogene (ad eccezione del difetto del setto interatriale tipo ostium secundum), cardiomiopatia ipertrofica, bicuspidia valvolare aortica			
<i>Odontoiatriche</i> - diagnostiche - terapeutiche a rischio di batteriemia	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a basso rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi nei pazienti a moderato rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i>	<i>Profilassi antibiotica non raccomandata</i>
<i>Apparato respiratorio</i> - diagnostiche - terapeutiche a rischio di batteriemia	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a basso rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata a moderato rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in caso di incisioni della mucosa o biopsie (broncoscopia con biopsia, tonsillectomia, adenoidectomia)</i> Trattamento dell'infezione in atto	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio in caso di infezione preesistente</i>
<i>Apparato gastrointestinale</i> scleroterapia varici esofagee, dilatazione/restringimento esofago, laser terapia esofagea, operazioni epatobiliari, colangiopancreatografia retrograda, litotripsia cistifellea, operazioni chirurgiche interessanti le mucose (BSAC)	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a basso rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a moderato rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> o Anomalie dell'efflusso ventricolare sinistro (comprendenti stenosi aortica e bicuspidia valvolare), valvulopatie acquisite, prolasso mitralico con documentazione ecocardiografica di insufficienza o importante alterazione valvolare	Trattamento infezione in atto con antibiotici attivi su enterococchi	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio in caso di infezione preesistente</i>
<i>Apparato genitourinario</i> Cistoscopia, dilatazione uretrale, resezione o biopsia prostatica transuretrale (BSAC)	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a basso rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> <i>Profilassi individualizzata nei pazienti a moderato rischio</i>	<i>Profilassi raccomandata in pazienti ad alto rischio</i> o Anomalie dell'efflusso ventricolare sinistro (comprendenti stenosi aortica e bicuspidia valvolare), valvulopatie acquisite, prolasso mitralico con documentazione ecocardiografica di insufficienza o importante alterazione valvolare	Trattamento infezione in atto con antibiotici attivi su streptococchi	<i>Profilassi raccomandata in caso di infezione preesistente in pazienti ad alto rischio</i>

ad alto rischio e la profilassi individualizzata nei pazienti a moderato rischio. Le linee guida della SFR, che individuano due categorie di pazienti, nominalmente ad alto e basso rischio di EI, raccomandano la profilassi per tutte le procedure odontoiatriche e non odontoiatriche nei pazienti ad alto rischio, mentre raccomandano una profilassi individualizzata nei pazienti a basso rischio. L'AHA raccomanda la profilassi soltanto per il gruppo definito ad elevato rischio e limitatamente alle procedure odontoiatriche e dell'apparato respiratorio che determinano lesioni della mucosa, mentre si limita a suggerire un trattamento antibiotico di eventuali infezioni in atto prima di procedure non odontoiatriche elettive mirato per i germi responsabili di EI (streptococchi e, in caso di sospetto clinico, stafilococchi).

Le raccomandazioni della BSAC suggeriscono la profilassi antibiotica per le procedure odontoiatriche nel gruppo definito ad alto rischio, mentre identificano un ulteriore gruppo a rischio differenziato con indicazione a profilassi anche in occasione di procedure non odontoiatriche. Infine, secondo il NICE la profilassi antibiotica è generalmente inappropriata e può trovare una residua indicazione solo per procedure non odontoiatriche effettuate con infezione in atto. Nella Tabella 3 sono riportate le patologie cardiache (prolasso mitralico, valvulopatie, cardiomiopatia ipertrofica, bicuspidia valvolare aortica), che sono oggetto di una sorprendente variabilità di raccomandazioni delle linee guida e possono rappresentare fonte di disorientamento nella pratica clinica. Nella Tabella 4 sono riportate le cardiopatie e le procedure diagnostiche che possono essere oggetto di profilassi antibiotica del tutto inappropriata^{61,64}. Infine, la Tabella 5 riporta lo schema di profilassi antibiotica relativa alle procedure odontoiatriche nei pazienti ad alto rischio di EI sfavorevole secondo le raccomandazioni dell'AHA.

Tabella 4. Cardiopatie e procedure diagnostico-terapeutiche più frequentemente oggetto di profilassi inappropriata.

Cardiopatie

- Lesioni cardiache con regime di flusso a basso gradiente (ad es. difetto del setto interatriale isolato, stenosi mitralica, insufficienza tricuspidale o polmonare)
- Correzione chirurgica o percutanea efficace di cardiopatie congenite non complesse (difetti settali, dotto di Botallo, coartazione aortica) dopo la fase di endotelizzazione (6 mesi)
- Portatori di pacemaker o dispositivi intracardiaci (defibrillatori impiantabili)
- Interventi riparativi valvolari senza impiego di anelli protesici dopo la fase di endotelizzazione

Procedure

- Cateterismo cardiovascolare diagnostico o interventistico
- Procedure diagnostiche senza biopsia (ad es. ecocardiografia transesofagea, broncoscopia senza biopsia)
- Colonscopia diagnostica con o senza biopsia o asportazione di polipi
- Parto vaginale o cesareo
- Intubazione endotracheale

Effetti sfavorevoli della profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica è gravata da rischi comprendenti reazioni allergiche fatali, selezione di *Clostridium difficile*, antibiotico-resistenza, interazioni farmacologiche, tossicità, rischio aritmogeno. Inoltre, l'impiego di antibiotici betalattamici è gravato dal rischio di reazioni anafilattiche con una frequenza stimata di 15-40 casi per 100 000 somministrazioni ed una mortalità di 1-3 casi per 100 000⁶⁶. In base a studi retrospettivi le reazioni da ipersensibilità alla penicillina possono essere potenzialmente letali, con

Tabella 3. Variabilità nella definizione del rischio di endocardite e nelle raccomandazioni delle linee guida relativa ad alcune comuni cardiopatie.

	SFR 2002	ESC 2004	BSAC 2006	AHA 2007 ACC/AHA VHD 2008	NICE 2008
Prolasso mitralico	Rischio moderato Profilassi individualizzata	Rischio moderato Profilassi individualizzata?	Rischio elevato Profilassi per procedure non odontoiatriche in caso di insufficienza valvolare o segni ecocardiografici di ispessimento valvolare ^a	Non a rischio Profilassi non indicata	Non menzionato Profilassi non indicata
Valvulopatie	Rischio moderato	Rischio moderato	Rischio elevato ^b Profilassi solo per procedure non odontoiatriche	Non a rischio Profilassi non indicata	Rischio elevato Raccomandata copertura antibiotica mirata per procedure non odontoiatriche effettuate con infezione in atto
Cardiomiopatia ipertrofica	Rischio moderato Profilassi su giudizio clinico	Rischio basso Profilassi su giudizio clinico	Rischio elevato Profilassi per procedure non odontoiatriche	Non a rischio Profilassi non indicata	Rischio elevato Copertura antibiotica per procedure non odontoiatriche con infezioni in atto
Bicuspidia valvolare aortica	Rischio moderato	Rischio moderato	Rischio elevato Profilassi per procedure non odontoiatriche	Non a rischio Profilassi non indicata	Non menzionata

^anon viene definita l'entità del rigurgito o dell'ispessimento; ^bnon viene indicato il grado della stenosi o del rigurgito.

Tabella 5. Regime della profilassi antibiotica relativa a procedure odontoiatriche in soggetti con cardiopatia a rischio secondo l'American Heart Association.

Situazione	Antibiotico	Dose 30-60 min prima	
		Adulti	Bambini
Assunzione orale	Amoxicillina	2 g	50 mg/kg
Impossibilità dell'assunzione orale	Ampicillina o cefazolina o ceftriaxone	2 g im/ev	50 mg/kg im/ev
	1 g	50 mg/kg im/ev	
Allergia alla penicillina per via orale	Clindamicina o azitromicina o claritromicina	600 mg	20 mg/kg
	500 g	15 mg/kg	
	2 g	50 mg/kg	
Allergia alla penicillina ed impossibilità di assunzione orale	Cefazolina o ceftriaxone	1 g im/ev	50 mg/kg im/ev
	o clindamicina	600 mg im/ev	20 mg/kg im/ev

un'incidenza stimata di 15-25 individui per milione, di cui il 64% insorge in soggetti senza storia di reazioni anafilattiche durante precedenti assunzioni del farmaco⁶⁷. D'altra parte le endocarditi da germi della flora orale presentano una prognosi favorevole (10% di decessi in fase acuta contro 35% delle endocarditi secondarie ad infezione da *Staphylococcus aureus*)⁴. In considerazione del basso rischio di contrarre l'endocardite in seguito a procedura odontoiatrica, la profilassi antibiotica può quindi essere responsabile di un maggior numero di decessi per allergie fatali che per endocardite da infezione da streptococco. È stato inoltre stimato che in una popolazione di 10 milioni di pazienti con prolasso valvolare mitralico sottoposti a procedure odontoiatriche senza profilassi antibiotica possono insorgere 47 casi di EI dei quali 2 fatali; viceversa, la somministrazione di penicillina può essere associata a soli 5 casi di EI ma a 175 casi di reazione allergica fatale⁶⁸. Secondo un altro studio clinico, i pazienti sottoposti a profilassi con penicillina presentano una più elevata probabilità di morte per reazione anafilattica che per EI, con un'incidenza stimata rispettivamente di 1.36 e di 0.26 morti per milione⁶⁹. L'incidenza di eventi allergici fatali da cefalosporine è stimata in 1 per milione, ed è molto rara dopo assunzione di claritromicina o clindamicina. L'impiego di claritromicina può presentare maggiori vantaggi per la bassa incidenza di anafilassi fatale, ma può essere gravata dal rischio di aritmie determinate da un allungamento del QT.

Un effetto collaterale correlato all'impiego della profilassi antibiotica è lo sviluppo di enteropatia da *Clostridium difficile*, con un rischio stimato (odds ratio) secondo una metanalisi di 3.7 per ampicillina o amoxicillina, e di 9-2.6-3.1 rispettivamente per clindamicina, cefalosporine di prima generazione e vancomicina⁷⁰. Infine, un problema emergente associato all'impiego continuativo della profilassi antibiotica dell'EI è rappresentato dallo sviluppo dell'antibiotico-resistenza.

La profilassi antibiotica verso un nuovo paradigma

La prevenzione dell'endocardite con decorso clinico potenzialmente sfavorevole

Quanto finora esposto e sintetizzato nei suoi principali punti in Tabella 6 fa capire il perché della progressiva restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica dell'EI da parte delle Società Scientifiche e pone le basi di un nuo-

Tabella 6. Le ragioni della revisione 2007 delle precedenti linee guida di profilassi antibiotica dell'American Heart Association 1997.

L'endocardite infettiva è con maggior probabilità il risultato dell'esposizione casuale a batteriemie derivanti dall'attività quotidiana (uso di spazzolino e di filo interdentale, masticazione del cibo) piuttosto che alla batteriemia associata alle cure dentarie, procedure del tratto gastrointestinale o genitourinario.

La profilassi antibiotica può prevenire l'endocardite infettiva solo in un numero molto ristretto di pazienti in caso di cure dentarie o delle procedure del tratto gastrointestinale o genitourinario.

Il rischio di reazioni avverse associato all'assunzione di antibiotici supera il presunto beneficio della profilassi antibiotica (nei pazienti senza cardiopatie a rischio di endocardite con decorso sfavorevole).

Il mantenimento di un'ottimale igiene orale può ridurre la batteriemia correlata all'attività quotidiana ed è più importante della profilassi antibiotica per le procedure odontoiatriche nel ridurre il rischio di endocardite.

vo paradigma: l'utilizzo della profilassi per la sola prevenzione dell'endocardite ritenuta potenzialmente a decorso clinico sfavorevole. In assenza di studi prospettici dimostrativi dell'efficacia della profilassi antibiotica, le linee guida dell'AHA raccomandano infatti di limitarne l'impiego soltanto ai soggetti esposti ad un alto rischio di decorso clinico-prognostico sfavorevole (Tabella 2), la cui morbilità e mortalità da EI è stimata intorno al 50%^{71,72}.

Il problema dell'endocardite infettiva in soggetti senza cardiopatie a rischio

La profilassi dell'EI in soggetti con riconosciuta cardiopatia a rischio previene solo un numero esiguo di infezioni con prognosi avversa. Un'elevata proporzione di EI con prognosi sfavorevole, legata a germi particolarmente aggressivi, può svilupparsi in soggetti senza preesistente cardiopatia, con una prevalenza variabile nei vari studi (Olmsted Study² 56%, studio francese⁴ 47%, studio Goteborg⁷³ 30%). La sede di contaminazione batterica con germi altamente virulenti e/o antibiotico-resistenti è più frequentemente nosocomiale e non prevenibile mediante la convenzionale profilassi antibiotica. Inoltre, un significativo gruppo di EI in assenza di cardiopatie a rischio può derivare da fonti di infezioni comunitarie indipendentemente dalle procedure diagnostico-terapeutiche indicate dalle linee guida, con un profilo microbiologico di difficoltoso isola-

mento colturale (cosiddette EI con "emocoltura negativa")⁸. Infine, alcune caratteristiche del paziente rappresentano determinanti di rischio che, indipendentemente dalla cardiopatia di base, possono sottendere una prognosi sfavorevole dell'EI (Tabella 7).

Profilo microbiologico. Le EI da stafilococchi (*aureus* e coagulasi negativi) e da enterococchi sono caratterizzate da alta virulenza, frequente antibiotico-resistenza e prognosi sfavorevole. Altre forme di EI con prognosi sfavorevole sono rappresentate da germi Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*) e da funghi.

Diabete mellito. Secondo i dati dell'International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MED)⁷⁴ il diabete mellito in trattamento insulinico rappresenta una determinante della mortalità intraospedaliera da EI con un potere predittivo di rischio indipendente dalla più elevata incidenza di infezioni da stafilococco⁷⁴⁻⁷⁶.

Il paziente anziano. Maggiormente esposto all'EI nosocomiale con presentazione clinica spesso atipica ed insidiosa, reperti strumentali ecocardiografici a bassa specificità, ed elevata incidenza di *Enterococcus faecalis* e di infezioni stafilococciche con prognosi sfavorevole^{5,77-79}.

Pazienti in trattamento emodialitico. L'incidenza di EI è maggiore di quella stimata per la popolazione generale (10-18 volte), soprattutto per contaminazione di cateteri vascolari utilizzati come forma primaria di accesso in alternativa alla fistola artero-venosa, con una mortalità elevata (30-56% entro 1 anno) correlata all'eziologia stafilococcica

Tabella 7. Determinanti non cardiache e situazioni di rischio di endocardite con prognosi sfavorevole.

Determinanti non cardiache di rischio	
Diabete mellito in trattamento insulinico	
Emodializzati	
Condizioni di immunodepressione	
Età avanzata	
Infezioni stafilococciche o enterococciche antibiotico-resistenti, infezioni fungine	
Situazioni di rischio	
Fonti di batteriemia "di comunità"	
Procedure odontoiatriche o dell'apparato respiratorio con lesioni della mucosa	
Procedure dell'apparato gastrointestinale o genitourinario con infezione preesistente non trattata	
Infezioni o infestazioni, procedure cutanee "perforanti" (chirurgia, impianto di piercing)	
Situazioni di contaminazione (scarsa igiene personale, contatti a rischio) (stafilococchi, enterococchi, bartonelle)	
Infezioni da animali domestici, ambienti rurali o da ambienti lavorativi (<i>Coxiella burnetii</i> , bartonelle)	
Fonti di batteriemia nosocomiale	
Cateterismo venoso prolungato	
Contaminazione ambientale (personale sanitario, unità di terapia intensiva)	
Inadeguate misure di asepsi operatoria o procedurale	
Inadeguato trattamento prechirurgico o preprocedurale di infezioni d'organo	
Inappropriato impiego di antibiotici	

meticillino-resistente (57.5%), enterococcica e da *Pseudomonas aeruginosa*⁸⁰⁻⁸².

Tossicodipendenti. L'EI è una causa rilevante di ospedalizzazione e di mortalità (5-10% della mortalità complessiva). È correlata alla contaminazione di germi durante iniezione, all'infusione di materiale non sterile ed all'incidenza di HIV. Gli agenti eziologici prevalenti sono rappresentati dallo *Staphylococcus aureus* (60%), da germi Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*) o funghi. L'incidenza stimata è 1.5-3 per 1000/anno con uno spiccato incremento in caso di coesistenza di infezione da HIV (13.8 casi per 1000/anno)⁸³.

L'endocardite nosocomiale e l'endocardite comunitaria: il duplice fronte della profilassi al di là delle linee guida

In base a considerazioni eziopatogenetiche e prognostico-evolutive, l'endocardite contratta in ambiente nosocomiale deve essere differenziata da quella territoriale (o di comunità). Le norme di prevenzione dell'EI, non sufficientemente definite dalle linee guida, devono di fatto prevedere un approccio differenziato relativamente alle specifiche fonti di batteriemia.

Endocardite comunitaria

Studi osservazionali hanno riportato un significativo incremento delle infezioni da stafilococco meticillino-resistente riscontrabili in comunità, responsabili di infezioni cutanee o dell'apparato respiratorio che, per l'alta virulenza batterica, possono determinare EI indipendentemente dalla preesistenza di cardiopatie convenzionalmente considerate nelle categorie di alto rischio dalle linee guida^{46,47,84-86}. La profilassi antibiotica, in aggiunta alla prevenzione della batteriemia periprocedurale nelle cardiopatie ad alto rischio, deve essere orientata all'appropriato trattamento delle infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti, quale potenziale fonte di batteriemia e di correlata EI a decorso clinico sfavorevole. È necessario inoltre sensibilizzare i soggetti a rischio verso un'attenta osservazione dell'igiene personale e delle norme di comportamento, per evitare il contagio cutaneo interpersonale e le procedure a rischio (ad es. impianto di piercing)⁸⁵⁻⁸⁹. L'impiego inappropriato della profilassi antibiotica in soggetti con cardiopatie a rischio non elevato, a fronte di un'improbabile efficacia preventiva, paradossalmente potrebbe favorire la selezione di ceppi antibiotico-resistenti e correlata ad eventuale insorgenza di EI a prognosi sfavorevole.

Endocardite nosocomiale

Le EI acquisite durante ospedalizzazione (nosocomiali) o comunque correlate a contatti con istituti di assistenza sanitaria rappresentano un problema emergente, con una prevalenza variabile ma comunque elevata (20-29% dei casi di EI)^{6,90}. In particolare, l'EI nosocomiale è gravata da una prognosi sfavorevole, rispetto all'EI da infezione extraospedaliera, con un'elevata mortalità (>50%), in quanto associata in genere a malattie cardiache a rischio più elevato, grave comorbilità, età avanzata e profilo batteriologico a maggiore virulenza. Il 50% delle EI nosocomiali si sviluppa in soggetti senza significativa cardiopatia. L'eziologia è frequentemente sostenuta da stafilococchi, enterococchi e funghi, spesso dipendenti da contaminazione cu-

tanea, dall'impiego di cateteri endovenosi e da disseminazione durante procedure strumentali o chirurgiche di foci infettivi. Le infezioni stafilococciche sono frequentemente correlate all'impiego prolungato di cateteri intravenosi a sede centrale (9.1-48%) o periferica (6-22.7%), mentre le infezioni da enterococchi sono indotte da infezioni e manovre strumentali o chirurgiche del tratto genitourinario (20-30%)⁹¹⁻¹⁰⁸. Non esistono raccomandazioni per la prevenzione delle EI da infezione nosocomiale, a parte la rimozione di cateteri infetti, e la cura nell'evitare la contaminazione intraoperatoria o intraprocedurale e l'impiego incongruo di terapia antibiotica prolungata¹⁰⁹.

Attuando le procedure di profilassi è possibile prevenire almeno il 50% delle EI nosocomiali⁹² (Tabella 8). La profilassi dell'EI a decorso sfavorevole deve pertanto orientare l'armamentario preventivo (profilassi antibiotica periprocedurale, norme di igiene e percorsi clinico-terapeutici appropriati) verso un duplice fronte di popolazione a rischio e di profilo microbiologico correlato alla diversa sede comunitaria o nosocomiale della contaminazione batterica:

- a) soggetti con cardiopatie a rischio di EI nei quali l'infezione è primariamente determinata dalla maggior suscettibilità della lesione endoteliale all'impianto di germi; in questo gruppo definibile *a priori*, la profilassi antibiotica deve essere attuata in occasione di procedure diagnostico-terapeutiche a rischio di batteriemia da streptococchi e stafilococchi meticillino-sensibili, con sede di contaminazione prevalentemente extraospedaliera e profilo clinico-prognostico generalmente favorevole. Tuttavia, l'osservazione di un'igiene dentaria sistematica è probabilmente più efficace dell'antibiotico-terapia periprocedurale per ridurre il rischio di EI;
- b) soggetti senza cardiopatie a rischio di sviluppare EI, nei quali l'infezione endoteliale è conseguente all'impianto di germi ad alta virulenza indipendentemente dalla gravità e dalla presenza di cardiopatia preesistente; questo

Tabella 8. Prevenzione dell'endocardite nosocomiale.

Trattamento della batteriemia
Rimozione di foci intravascolari di infezione (entro 4 giorni)
Ricontrollo emocoltura dopo 2-4 giorni
Impiego di antibiotici betalattamici per gli stafilococchi meticillino-sensibili
Prolungato trattamento 28 giorni per la batteriemia complicata
Evitare l'impiego inappropriato di vancomicina per soggetti meticillino-sensibili in assenza di allergia ad antibiotici betalattamici
Prevenzione della batteriemia
Ricerca della colonizzazione nasale (incrementa il rischio di sviluppare complicanze ospedaliere comprendenti infezione di sede chirurgica, infezioni di cateteri centrali, infezioni di cateteri per dialisi, polmoniti, infezioni del tratto genitourinario)
Decolonizzazione nasale in sottogruppi a rischio (emodializzati, ospedalizzazione prolungata in terapia intensiva in pazienti diabetici, età avanzata)
Osservazione delle norme di igiene (personale sanitario, ambienti di terapia intensiva)
Evitare la contaminazione intraoperatoria o periprocedurale
Ricerca di foci infettivi prima della chirurgia cardiaca
Trattamento delle infezioni d'organo prima di procedure diagnostico/terapeutiche
Trattamento aggressivo delle infezioni a rischio di endocardite infettiva con "emocoltura negativa"

gruppo, caratterizzato generalmente da pazienti con stato di immunodepressione, è suscettibile alle infezioni da stafilococchi, enterococchi e Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*) con sede di contaminazione nosocomiale ed in parte comunitaria. La combinazione dell'alta virulenza, della frequente meticillino-resistenza e dell'emergente vancomicina-resistenza dei germi nonché delle scadenti condizioni di difesa immunologica del paziente a rischio delineano un profilo di EI con decorso clinico-prognostico generalmente sfavorevole ma di difficoltosa previsione. L'adozione di norme di igiene ospedaliera, di adeguati percorsi clinico-terapeutici (comprensivi di un impiego oculato di cateteri e di un appropriato uso dell'antibiotico-terapia), può ridurre l'incidenza di EI, soprattutto nosocomiale.

Endocardite con emocolture negative: un bersaglio incerto del trattamento antibiotico

In una quota rilevante di pazienti non è possibile identificare l'agente eziologico dell'EI, né con emocolture convenzionali, né mediante coltura di tessuto valvolare asportato in occasione dell'intervento cardiocirurgico. Altre forme di EI sono caratterizzate da emocolture solo inizialmente negative, per il pretrattamento con antibiotici o per le difficoltà di rilevare con i comuni metodi di coltura il relativo agente eziologico^{8,106,107}. In uno studio prospettico di 348 pazienti con iniziale presentazione di EI ad emocoltura negativa, è stato successivamente identificato un agente eziologico in un'elevata percentuale di casi (79%), con isolamento di *Coxiella burnetii* e *Bartonella*⁸. La localizzazione endocarditica rappresenta una comune complicanza (60-70%) della forma cronica di febbre Q da *Coxiella burnetii*, con una elevata prevalenza di soggetti con cardiopatia preesistente (40%). Tuttavia, le vegetazioni di piccole dimensioni a localizzazione subendoteliale possono rendere difficoltosa la diagnosi. Il riconoscimento diagnostico ed il trattamento mirato dell'infezione sistemica sono di cruciale importanza al fine di prevenire la localizzazione cardiaca della febbre Q, che è relativamente frequente in soggetti con valvulopatie ma che può avvenire anche in soggetti senza cardiopatie preesistenti. La vaccinazione dei soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione (veterinari, operai di mattatoi, personale di ricerca e di laboratorio che lavorano a potenziale contatto con il battere) può essere una misura efficace di prevenzione primaria dell'infezione¹⁰⁸.

L'infezione da *Bartonella* è un'altra causa di EI ad emocoltura "negativa" per germi comuni, che può svilupparsi su valvulopatie preesistenti (*B. henselae*, trasmessa dal graffio di gatto o dalle sue pulci) o, viceversa, insorgere su valvole sane (*B. quintana*, trasmessa dai pidocchi). I gruppi maggiormente a rischio sono rappresentati da soggetti senza fissa dimora, alcolisti, sieropositivi. Le norme di igiene personale, la limitazione del graffio da gatto nei portatori di valvulopatia, l'eradicazione di eventuale parassitosi possono essere delle misure preventive efficaci^{110,111}.

Le infezioni da funghi possono essere una potenziale forma di EI con emocoltura "negativa", particolarmente quando sostenute da *Aspergillus*, *Curvularia*, *Penicillium*, *Phycomyces*. Tali forme sono caratterizzate da una prognosi altamente sfavorevole, con una mortalità del 28% ed un'elevata probabilità di recidive.

Conclusioni

La profilassi antibiotica dell'EI, per quanto diffusamente praticata, non è sostenuta da alcuna evidenza clinica e viene ritenuta inappropriata secondo le raccomandazioni delle più recenti linee guida, con indicazioni residue limitate alle procedure odontoiatriche o dell'apparato respiratorio a rischio di batteriemia nei pazienti con cardiopatie ad alto rischio. L'obiettivo delle nuove raccomandazioni, basate sul consenso di esperti, è di prevenire l'EI ad alta probabilità di decorso sfavorevole. Nell'ambito del nuovo paradigma della prevenzione dell'EI è necessario tuttavia applicare misure aggiuntive alla profilassi antibiotica indicata dalle linee guida, comprensive di interventi sulle de-

terminanti non cardiache di rischio e sulle situazioni di contaminazione nosocomiale o di comunità, responsabili per la virulenza e antibiotico-resistenza del profilo microbiologico (Tabella 9).

Il paziente cardiopatico a basso rischio di EI va informato sull'opportunità di aderire alle nuove disposizioni delle linee guida, astenendosi dall'assunzione periprocedurale odontoiatrica di antibiotici, ma mantenendo una sistematica igiene orale. Un eventuale contenzioso medico-legale in caso di eventi avversi potrebbe, alla luce delle attuali raccomandazioni, ravvisare responsabilità mediche nell'aver praticato la profilassi antibiotica piuttosto che nell'averla omessa in pazienti che, al di fuori della fascia di rischio elevato, sono caratterizzati da una prognosi favorevole in caso di EI.

Tabella 9. Suggerimenti per la prevenzione individualizzata dell'endocardite a rischio di decorso sfavorevole.

Profilassi procedure diagnostico-terapeutiche	Gruppi di rischio			Regime antibiotico
	<i>Pazienti con cardiopatie ad alto rischio</i> Pregressa endocardite, protesi valvolare Cardiopatie congenite - cianogene non corrette o entro 6 mesi dalla correzione - difetti residui Valvulopatie nei soggetti cardiotrapiantati (AHA)	<i>Pazienti con comorbilità ad alto rischio con o senza cardiopatia rilevante</i> Emodializzati, diabetici, immunodepressi, tossicomani	<i>Candidati ad interventi di cardiocirurgia/trattamento percutaneo cardiopatie congenite/impianto di pacemaker o dispositivi intracardiaci</i>	
<i>Apparato orofaringeo</i> procedure a rischio di batteriemia	Profilassi raccomandata Sorveglianza sistematica igiene orale	Profilassi individualizzata secondo cardiopatia o caratteristiche generali del paziente Sorveglianza sistematica igiene orale	Bonifica foci orofaringei con copertura antibiotica mirata	Amoxicillina 2 g (1h prima) Ampicillina 2 g im o ev Cefazolina o ceftriaxone 1 g im o ev <i>Soggetti allergici alla penicillina</i> Clindamicina 600 mg per os Claritromicina 500 mg per os Azitromicina 500 mg per os Ceftriaxone 1 g im o ev
<i>Apparato respiratorio</i> Procedure a rischio di batteriemia	Profilassi raccomandata	Profilassi individualizzata	Trattamento foci infettivi	
<i>Apparato gastrointestinale</i>	Profilassi non raccomandata Trattamento infezioni preesistenti	Profilassi non raccomandata Trattamento infezioni preesistenti Prevenzione batteriemia nosocomiale	Trattamento foci infettivi	
<i>Apparato genitourinario</i>	Profilassi non raccomandata Trattamento infezioni preesistenti Prevenzione batteriemia nosocomiale Sorveglianza enterococchi vancomicina-resistenti	Profilassi non raccomandata Trattamento infezioni preesistenti Prevenzione batteriemia nosocomiale Sorveglianza enterococchi vancomicina-resistenti	Trattamento foci infettivi Prevenzione batteriemia nosocomiale Sorveglianza enterococchi vancomicina-resistenti	Antibiotico-terapia comprensiva di vancomicina in caso di sospetta infezione stafilococcica
<i>Cateterismo venoso prolungato</i>	Sorveglianza e rimozione catetere infetto Adeguate igiene	Sorveglianza e rimozione catetere infetto Adeguate igiene	Sorveglianza e rimozione catetere infetto Adeguate igiene	
<i>Apparato cutaneo</i> Infezioni cutanee Piercing Tatuaggi	Profilassi raccomandata Ricerca stafilococchi meticillino-resistenti Astensione impianto piercing	Profilassi raccomandata Trattamento infezioni cutanee Ricerca e bonifica stafilococchi nasali	Trattamento infezioni cutanee Adeguate igiene personale e delle procedure di assistenza sanitaria	
<i>Misure generali</i>	Trattamento infezioni focali Astensione da contatti a rischio di trasmissione di stafilococchi, enterococchi vancomicina-resistenti Prevenzione e trattamento infezioni da <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella</i>	Trattamento infezioni focali Astensione da contatti a rischio di trasmissione di stafilococchi, enterococchi vancomicina-resistenti Trattamento infezioni da <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella</i>	Estrema attenzione alla contaminazione intraoperatoria e periprocedurale	

L'opportunità e le motivazioni della profilassi in alcune cardiopatie oggetto di eterogenea definizione di rischio di EI o in antitesi con le raccomandazioni correnti delle linee guida deve basarsi non solo sul giudizio clinico-strumentale della gravità della cardiopatia ma, soprattutto, sulla previsione del tipo di decorso di un'eventuale EI (pazienti anziani, diabetici, emodializzati, immunodepressi). Futuri studi di sorveglianza potranno verificare l'impatto della restrizione della profilassi antibiotica sull'incidenza, caratteristiche microbiologiche e decorso clinico-prognostico dell'EI.

Riassunto

Il razionale della profilassi antibiotica dell'endocardite è basato sulla riproducibilità di infezione, in modelli sperimentali, dopo induzione di batteriemia nella sede di endotelio precedentemente danneggiato. Tuttavia, in assenza di evidenze cliniche basate su studi randomizzati, la diffusa pratica clinica della profilassi dell'endocardite in occasione di procedure a rischio di batteriemia è stata recentemente ristretta soltanto alle condizioni cardiache ad elevata probabilità di infezione a decorso clinico sfavorevole. In aggiunta alla profilassi antibiotica periprocedurale in soggetti ad alto rischio, la realizzazione del nuovo paradigma preventivo richiede un approccio alle condizioni di rischio extracardiache (virulenza batterica, comorbidità, variabili demografiche), responsabili di endocardite a decorso sfavorevole indipendentemente dalla cardiopatia preesistente. In particolare, la prevenzione dell'endocardite nosocomiale, caratterizzata da un profilo di rischio sfavorevole e spesso insorgente in soggetti senza cardiopatia, necessita di misure specifiche non contemplate dalle raccomandazioni delle linee guida, prevalentemente focalizzate alla prevenzione dell'endocardite extraospedaliera.

Parole chiave: Endocardite; Profilassi antibiotica.

Bibliografia

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
Rassegna completa della patogenesi e del profilo clinico-epidemiologico dell'endocardite.
2. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005; 293: 3022-8.
3. Hill EE, Herjigers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans W. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 196-203.
4. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al, for the Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
5. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-21.
6. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García 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* 2001; 80: 298-307.
7. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, et al. 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.
8. Houplikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 2005; 84: 162-73.
Interessante casistica relativa all'endocardite con emocoltura negativa.
9. Perlman BB, Freedman LR. Experimental endocarditis. II. Staphylococcal infection of the aortic valve following placement of a polyethylene catheter in the left side of the heart. *Yale J Biol Med* 1971; 44: 206-13.
10. Héraïef E, Glauser MP, Freedman LR. Natural history of aortic valve endocarditis in rats. *Infect Immun* 1982; 37: 127-31.
11. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318.
12. 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.
13. Moreillon P, Dargère S, Piroth L, Entenza JM. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse: apport du modèle expérimental. *Méd Mal Infect* 2002; 32: 605-12.
14. Widmer E, Que YA, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 271-9.
15. Socransky SS, Manganiello SD. The oral microbiology of man from birth to senility. *J Periodontol* 1971; 42: 485-96.
16. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000* 2006; 42: 80-7.
17. Ready D, Roberts AP, Pratten J, Spratt DA, Wilson M, Mullary P. Composition and antibiotic resistance profile of microcosm dental plaques before and after exposure to tetracycline. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 769-75.
18. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 665-79.
19. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endotop* 2003; 4: 32-45.
20. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1869-73.
21. 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.
22. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-74.
23. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-9.
24. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e102-e107.
Uno dei pochi studi sull'inefficacia della profilassi in soggetti a rischio.
25. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984; 54: 797-801.
26. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, et al. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 2006; 92: 1274-7.
27. 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. *Pediatric Cardiol* 1999; 20: 317-25.
28. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-8.
29. Bahn SL, Goveia G, Bitterman P, et al. Experimental endocarditis induced by dental manipulation and oral streptococci. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45: 549-59.

30. Soldado L, Esteban F, Delgado-Rodríguez M, Solanellas J, Florez C, Martín E. Bacteraemia during tonsillectomy: a study of the factors involved and clinical implications. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998; 23: 63-6.
31. Ansley JF, Shapiro NL, Cunningham MJ. Rigid tracheobronchoscopy-induced bacteremia in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 774-6.
32. Yigla M, Oren I, Bentur L, et al. Incidence of bacteraemia following fiberoptic bronchoscopy. *Eur Resp J* 1999; 14: 789-91.
33. Valdés C, Tomás I, Alvarez M, Limeres J, Medina J, Diz P. The incidence of bacteraemia associated with tracheal intubation. *Anaesthesia* 2008; 63: 588-92.
34. Hirota WK, Peterson K, Baron TH, et al, on behalf of the Standards Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 475-82.
35. Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 546-56.
36. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718-24.
37. Sullivan NM, Sutter VL, Carter WT, Attebery HR, Finegold SM. Bacteremia after genitourinary tract manipulation: bacteriological aspects and evaluation of various blood culture systems. *Appl Microbiol* 1972; 23: 1101-6.
38. Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100 000 bacteria per ml: a systematic review. *J Urol* 2005; 173: 1175-81.
39. Marier R, Valenti AJ, Mardi JA. Gram-negative endocarditis following cystoscopy. *J Urol* 1978; 119: 134-7.
40. Wittels E, Wright KE Jr. Cardiovascular complications of urologic surgery. *Urol Clin North Am* 1976; 3: 225-37.
41. Wright TI, Baddour LM, Berbari EF, et al. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: advisory statement 2008. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 464-73.
42. Wilson WR, Van Scoy RE, Washington JA. Incidence of bacteremia in adults without infections. *J Clin Microbiol* 1975; 2: 94-5.
43. Stirn A. Body piercing: medical consequences and psychological motivations. *Lancet* 2003; 361: 1205-15.
44. Armstrong ML, DeBoer S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. *J Adolesc Health* 2008; 43: 217-25.
45. Kirkland EB, Adams BB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and athletes. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 494-502.
46. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-71.
47. Elston DM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 1-16.
48. Da Costa A, Lelièvre H, Kirkorian G, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections. A prospective study. *Circulation* 1998; 97: 1791-5.
49. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 1796-801.
50. Samore MH, Wessollosky MA, Lewis SM, Shubrooks SJ Jr, Karchmer AW. Frequency, risk factors, and outcome for bacteremia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 79: 873-7.
51. Muñoz P, Blanco JR, Rodriguez-Creixéms M, García E, Delcan JL, Bouza E. Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2110-5.
52. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al, for the AHA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003; 108: 2015-31.
53. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 265-74.
54. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003813.
55. Ashrafiyan, Bogle RG: Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: emotion or science? *Heart* 2007; 93: 5-6.
56. Duval X, Lepout C. **Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies.** *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 225-32.
- Rassegna critica sul problema della profilassi dell'endocardite.**
57. Morris AM. Coming clean with antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 330-2.
58. Sakamoto H, Karakida K, Otsuru M, Aoki T, Hata Y, Aki A. Antibiotic prevention of infective endocarditis due to oral procedures: myth, magic, or science? *J Infect Chemother* 2007; 13: 189-95.
59. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.
60. Wilson, W, Taubert, KA, Gewitz, M, et al. **Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group.** *Circulation* 2007; 116: 1736-54.
- Aggiornamento dell'American Heart Association.**
61. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, et al. 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.
62. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis. Revision of the March 1992 French consensus conference. *French Recommendations 2002. Méd Malad Infec* 2002; 32: 587-95.
63. Stokes T, Richey R, Wray D, for the Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Heart* 2008; 94: 930-1.
64. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. 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 endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 676-85.
65. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 358-66.
66. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 930-7.
67. Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswijk JV. Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making* 2005; 25: 308-20.
68. Bor DH, Himmelstein DU. Endocarditis prophylaxis for patients with mitral valve prolapse. A quantitative analysis. *Am J Med* 1984; 76: 711-7.
69. Tzukert AA, Beniolel R, Katz J. Analysis of the American Heart Association's recommendations for the prevention of infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 276-9.
70. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1-15.

71. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879-85.
72. 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.
73. 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* 1995; 74: 324-39.
74. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, et al, for the ICE-MD Investigators. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the international collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 613-9.
75. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, et al, for the Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI). Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007; 28: 59-64.
76. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-9.
77. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002; 252: 510-5.
78. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002; 88: 61-6.
79. Wallace SM, Walton BJ, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-60.
80. Nori US, Manoharan A, Thornby JI, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2184-90.
81. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2081-6.
82. Nucifora G, Badano LP, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28: 2307-12.
83. Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 2005; 353: 1945-54.
84. Chu VH, Woods CW, Miro JM, et al, for the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 232-42.
85. Popovich KJ, Hota B, Weinstein RA. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 398-407.
86. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al, for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
87. Kuehenert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006; 193: 172-9.
88. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 751-62.
89. Friedel D, Climo M. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical implications and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 201-7.
90. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 16-23.
91. Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002; 50: 91-105.
92. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1601-3.
93. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Database. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 507-14.
94. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1165-9.
95. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
96. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364: 703-5.
97. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1437-44.
98. Nielsen J, Ladefoged SD, Kolmos HJ. Dialysis catheter-related septicaemia - focus on *Staphylococcus aureus* septicaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2847-52.
99. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious disease service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1000-8.
100. Muñoz P, Hortal J, Giannella M, et al. Nasal carriage of *S. aureus* increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. *J Hosp Infect* 2008; 68: 25-31.
101. Hsu RB. Risk factors for nosocomial infective endocarditis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 654-7.
102. Fernández-Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, De Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine* 2007; 86: 363-77. **Rassegna importante sull'endocardite enterococcica nosocomiale.**
103. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 111-8.
104. Warren DK, Nitin A, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. Occurrence of co-colonization or co-infection with vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 99-104.
105. Rappa L, Larose-Pierre M, Eraikhuemen N, Norwood D. Vancomycin resistance: means of prevention, control, and treatment revisited. *Formulary* 2004; 39: 490-505.
106. Naber CK, Erbel R. Infective endocarditis with negative blood cultures. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (Suppl 1): S32-S36.
107. Cecchi E, Forno D, Imazio M, et al, for the Piemonte Infective Endocarditis Study Group. New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicentric prospective study. *Ital Heart J* 2004; 5: 249-56.
108. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 574-9.
109. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 84-9.
110. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 2008; 121: e1413-e1425.
111. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine* 2001; 80: 245-51.