- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Linee guida

Linee guida sulla prevenzione, diagnosi e terapia dell'endocardite infettiva

Task Force sull'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia

Membri della Task Force
Dieter Horstkotte (Chairman) (Germania), Ferenc Follath (Svizzera), Erno Gutschik (Danimarca), Maria Lengyel (Ungheria), Ali Oto (Turchia), Alain Pavie (Francia), Jordi Soler-Soler (Spagna), Gaetano Thiene (Italia), Alexander von Graevenitz (Svizzera)

Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche
Silvia G. Priori (Chairman) (Italia), Maria Angeles Alonso Garcia (Spagna), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budai (Polonia), Martin Cowie (Regno Unito), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spagna), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Svezia), Gianfranco Mazzotta (Italia), João Morais (Portogallo), Ali Oto (Turchia), Otto A. Smiseth (Norvegia)

Revisori del Documento
John Lekakis (Coordinatore) (Grecia), Alec Vahanian (Francia), François Delahaye (Francia), Alexander Parkhomenko (Ucraina), Gerasimos Filipatos (Grecia), Jan Aldershvile (Danimarca), Panos Vardas (Grecia)

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (7): 548-590)

Riprodotto da Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (www.escardio.org).

Traduzione italiana a cura di Pompilio Faggiano, Roberto Stellini, Silvia Lorenzotti, Natalia Pezzali.

Ricevuto il 6 maggio 2004.

Per la corrispondenza:
Dr. Pompilio Faggiano
Via Trainini, 14
25133 Brescia
E-mail: faggiano@numerica.it

Preambolo . . . 550
Introduzione . . . 550
Livelli di evidenza . . . 551
Definizione, terminologia ed incidenza . . . 551
Definizione . . . 551
Classificazione e terminologia . . . 551
Incidenza . . . 552
Prevenzione dell'endocardite infettiva . . . 553
Concetti errati, evidenza, efficacia . . . 553
Patogenesi e patologia dell'endocardite delle valvole native e delle protesi valvolari . . . 553
Patogenesi . . . 553
Patologia dell'endocardite su valvola nativa . . . 553
Patologia dell'endocardite su protesi valvolari . . . 554
Condizioni cardiache/pazienti a rischio . . . 554
Pazienti e condizioni in cui la profilassi dell'endocardite infettiva non è indicata . . . 554
Pazienti e condizioni in cui la profilassi è indicata . . . 555
Pazienti ad alto rischio di endocardite infettiva . . . 555
Fattori extracardiaci correlati al paziente . . . 555
Procedure diagnostiche predisponenti . . . 556
Manovre terapeutiche predisponenti . . . 556
Schemi di profilassi antibiotica . . . 557
Educazione del paziente . . . 558
Diagnosi . . . 558
Anamnesi, sintomi, segni, esami di laboratorio . . . 558
Ecocardiografia . . . 559
Documentazione delle vegetazioni . . . 560
Alterazioni valvolari . . . 560
Complicazioni perivalvolari . . . 560
Reperti ecocardiografici nell'endocardite delle protesi valvolari . . . 561

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Reperti ecocardiografici nelle endocarditi del cuore destro e nelle infezioni di elettrocateteri di pacemaker e defibrillatori intracardiaci . . . 561
Emocolture standard . . . 561
Approccio diagnostico nell'endocardite sospetta ma non accertata . . . 562
Endocardite ad emocoltura negativa . . . 562
Microrganismi che richiedono speciali condizioni di coltura . . . 562
Microrganismi che richiedono diagnosi sierologica . . . 563
Esame delle valvole . . . 563
Coltura di emboli settici . . . 563
Dimostrazione del DNA batterico tramite reazione polimerasica a catena . . . 563
Terapia e management . . . 563
Trattamento antibiotico delle endocarditi streptococciche . . . 564
Scelta e dosaggio dell'antibiotico . . . 564
Penicillina, ceftriaxone, vancomicina e teicoplanina . . . 564
Aminoglicosidi . . . 565
Schemi di trattamento antibiotico . . . 566
Trattamento domiciliare ed ambulatoriale . . . 566
Trattamento antibiotico delle endocarditi stafilococciche . . . 567
Endocardite stafilococcica non associata a materiale protesico . . . 567
Endocardite stafilococcica in pazienti con materiale protesico intracardiaco . . . 568
Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva causata da enterococchi e streptococchi penicillino-resistenti . . . 568
Trattamento antibiotico delle endocarditi infettive causate da altri microrganismi . . . 569
Endocarditi infettive causate da batteri gram-negativi . . . 569
Endocarditi infettive micotiche . . . 569
Monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci . . . 570
Trattamento in circostanze particolari . . . 570
Endocarditi con emocolture negative . . . 570
Endocarditi dopo impianto di materiale esogeno intracardiaco . . . 570
Endocardite su protesi valvolare . . . 570
Infezione di altro materiale esogeno intracardiaco . . . 571
Trattamento e gestione dell'endocardite infettiva nel tossicodipendente . . . 571
Terapia antibiotica empirica . . . 572
Terapia antibiotica specifica . . . 572
Terapia chirurgica . . . 572
Influenza dell'infezione da HIV-1 sulla terapia dell'endocardite infettiva in condizioni di abuso di stupefacenti per via endovenosa . . . 572
Gravidanza . . . 572
Monitoraggio clinico e valutazione dell'efficacia terapeutica . . . 573
Gestione delle complicanze . . . 574
Eventi embolici . . . 574
Pazienti a rischio per eventi embolici . . . 574
Prevenzione delle complicanze emboliche . . . 575
Chirurgia dopo eventi embolici cerebrali . . . 575
Vegetazioni mitraliche "kissing" . . . 575
Gestione delle complicanze polmonari delle endocarditi delle sezioni destre del cuore . . . 575
Scompenso cardiaco . . . 575
Insufficienza valvolare acuta . . . 575
Miocardite . . . 576
Insufficienza renale acuta . . . 576
Aritmie e disturbi della conduzione . . . 576
Endocarditi recidivanti . . . 576
Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva . . . 577
Sommario delle indicazioni alla chirurgia . . . 577
Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva su valvola nativa . . . 577
Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva su protesi valvolare . . . 578
Gestione perioperatoria . . . 578
Considerazioni perioperatorie . . . 578
Prevenzione delle recidive . . . 578
Terapia antitrombotica . . . 578
Ecocardiografia intraoperatoria . . . 578
Microbiologia intraoperatoria . . . 579
Gestione postoperatoria . . . 579

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Approccio intraoperatorio 579
Debridement 579
Metodi di ricostruzione e sostituzione valvolare 579
Endocarditi destre 579
Endocarditi su protesi valvolare 580
Endocarditi nei bambini con malattia cardiaca congenita 580
Endocarditi su pacemaker permanenti e defibrillatori 580
Endocarditi nei tossicodipendenti per via endovenosa 580
Risultati e prognosi a distanza 580
Appendice 1 580
Lista delle abbreviazioni 580
Bibliografia 581

Preambolo

Le linee guida e i documenti prodotti dalle Commissioni di Esperti hanno l'obiettivo di presentare tutte le evidenze rilevanti riguardo ad un particolare argomento, al fine di aiutare i medici nella valutazione dei benefici e dei rischi connessi ad una particolare procedura diagnostica e terapeutica. Questi documenti dovrebbero essere di ausilio nell'iter decisionale della pratica clinica quotidiana.

Negli ultimi anni diverse organizzazioni scientifiche, la Società Europea di Cardiologia (ESC) e le altre società affiliate, hanno emanato un gran numero di linee guida e di raccomandazioni. Attraverso i siti web delle società nazionali sono disponibili diverse centinaia di linee guida. Questa profusione rischia di ridurre l'autorità e la validità delle linee guida, che possono essere garantite solo dal fatto che queste sono state stabilite attraverso un iter decisionale incontestabile. Questa è una delle ragioni per cui l'ESC e le altre società hanno stabilito una serie di raccomandazioni per la formulazione e l'emissione di linee guida ed altri documenti da parte di Comitati di Esperti.

Nonostante gli standard per l'emissione di linee guida e di documenti da parte di Comitati di Esperti siano ben definiti, ad un recente riesame delle linee guida e delle raccomandazioni pubblicate su riviste specialistiche tra il 1985 e il 1998 è emerso che gli standard metodologici non sono stati, nella maggior parte dei casi, rispettati. È pertanto fondamentale che le linee guida e le raccomandazioni siano presentate in un formato facilmente interpretabile. Di conseguenza anche la loro successiva applicazione ed implementazione nella pratica clinica dovrebbe essere facilitata. Si è anche tentato di stabilire se le linee guida determinino un miglioramento della qualità della pratica clinica e dell'utilizzo delle risorse destinate alla sanità.

La Commissione dell'ESC per le Linee Guida supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di raccomandazioni prodotte dalle Task Force e dai gruppi di esperti. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti.

Introduzione

La Task Force dell'ESC sull'endocardite infettiva (EI) è stata costituita per preparare le raccomandazioni riguardanti un'adeguata diagnosi, terapia e prevenzione dell'EI. È stato altresì raccolto il contributo di altri esperti qualora il nucleo della Task Force ritenesse irrinunciabile l'apporto di ulteriori conoscenze specifiche. Il documento è stato letto da tutti i membri della Task Force 2 volte e successivamente è stato riveduto e approvato dal Consiglio Direttivo dell'ESC nel 2003.

Perché il documento conclusivo fosse leggibile, contenesse il massimo delle informazioni e affrontasse la maggior parte delle problematiche frequentemente associate all'EI, sono state condensate le informazioni essenziali nel testo, accompagnate da riferimenti chiave per permettere l'accesso ad ulteriori informazioni. Il documento non è pertanto sostitutivo rispetto ai libri di testo.

Il termine "endocardite batterica" è stato sostituito da "endocardite infettiva", in quanto anche i funghi sono stati chiamati in causa quali agenti patogeni. Se non trattata, l'EI è una malattia mortale.

Negli ultimi decenni i più importanti progressi diagnostici (in primo luogo l'ecocardiografia) e terapeutici (soprattutto la chirurgia in corso di EI in fase attiva) hanno contribuito al miglioramento della prognosi. Se si verifica un ritardo nella diagnosi o se sono posticipate le misure terapeutiche appropriate, la mortalità resta alta. Le differenze in termini di morbilità e mortalità recentemente riportate evidenziano l'importanza di una diagnosi precoce ed appropriata e di un'adeguata terapia. A tale proposito è di fondamentale importanza che:

- la presenza dell'EI, sebbene si tratti di una patologia poco frequente, venga precocemente sospettata in ogni paziente con febbre o setticemia e soffi cardiaci;
- nel sospetto di EI non si verifichino ritardi nell'esecuzione di un ecocardiogramma;
- nell'EI sospetta e/o accertata vi sia una stretta cooperazione tra cardiologi, microbiologi, cardiochirurghi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Livelli di evidenza

La Task Force ha tentato di classificare il grado di utilità o di efficacia delle procedure diagnostiche e terapeutiche che vengono raccomandate ed il livello delle evidenze su cui si basano queste raccomandazioni (vedi "Raccomandazioni per la creazione della Task Force e la produzione di rapporti", www.escardio.org).

Livello della raccomandazione	Definizione
Classe I	Evidenze e/o accordo generale che un dato trattamento o approccio diagnostico sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenze contrastanti e/o divergenze di opinioni circa l'utilità/efficacia di un trattamento o di un metodo diagnostico
IIa	Il peso delle evidenze/opinioni è a favore dell'utilità/efficacia
IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base delle evidenze/opinioni
Classe III	Evidenze o accordo generale che il trattamento/metodo diagnostico non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannoso

Il peso dell'evidenza scientifica verrà classificato in tre livelli:

Livello di evidenza	Evidenza disponibile
A	Dati derivati da almeno due studi clinici randomizzati
B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato e/o da una metanalisi di studi non randomizzati
C	Opinione consensuale degli esperti basata sui trial e sull'esperienza clinica

Definizione, terminologia ed incidenza

Definizione

L'EI è un'infezione endovascolare delle strutture cardiache (valvole native, endocardio atriale e ventricolare) che include l'endoarterite dei grossi vasi intratoracici (condizione che si può verificare nella pervietà del dotto arterioso, negli shunt arterovenosi, nella coartazione aortica) o di corpi estranei intracardiaci (protesi valvolari, cateteri di pacemaker e defibrillatori intracardiaci, condotti creati chirurgicamente) a contatto con il flusso sanguigno. Sebbene la rilevanza clinica e le considerazioni terapeutiche siano molto simili, l'infezione di linee infusive localizzate all'interno del cuore, ma non connesse alle strutture endocardiche, deve essere classificata come "infezione polimero-associata" piuttosto che come endocardite.

Le alterazioni iniziali dell'EI sono rappresentate da vegetazioni di dimensioni variabili che contengono piastrine, eritrociti, fibrina, cellule infiammatorie, microrganismi. Tuttavia la distruzione (per esempio di una valvola), l'ulcerazione, la formazione di ascessi possono essere le prime alterazioni rilevate all'esame ecocardiografico.

Classificazione e terminologia

Contrariamente alle precedenti definizioni che distinguevano tra endocardite acuta, subacuta e cronica, la presente classificazione fa riferimento a: a) attività della malattia e recidive, b) metodologie diagnostiche, c) patogenesi, d) localizzazione anatomica, e) microbiologia.

a) Per quanto riguarda lo stato di attività, la differenziazione tra endocardite acuta e guarita è molto importante soprattutto in riferimento ai pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico. In questo caso la diagnosi di endocardite attiva si pone qualora si rilevi positività delle emocolture e febbre al momento dell'intervento chirurgico, oppure in presenza di colture positive ottenute durante l'intervento chirurgico, oppure qualora si riscontri una morfologia infiammatoria durante l'intervento, oppure qualora l'atto chirurgico sia stato eseguito prima di completare un ciclo completo di antibioticoterapia[1]. Recentemente è stato raccomandato di definire attiva l'endocardite quando la diagnosi sia stata posta entro 2 mesi prima dell'intervento chirurgico[2].

L'EI è definita ricorrente (o recidivante) qualora essa si sviluppi ancora dopo eradicazione di una precedente endocardite, mentre nel caso di EI persistente l'infezione non è mai stata completamente eradicata. Può essere difficile o anche impossibile differenziare tra le due forme, salvo che il secondo episodio non sia causato da un agente patogeno differente. L'endocardite che si sviluppa più di 1 anno dopo l'intervento è solitamente considerata ricorrente[2]. L'endocardite ricorrente è gravata da un alto tasso di mortalità[3].

b) La diagnosi di EI certa (o definita) si pone se durante setticemia o infezione sistemica può essere dimostrato il coinvolgimento dell'endocardio, preferibilmente mediante ecocardiografia transesofagea (TEE) multiplana. Se c'è un forte sospetto clinico (vedi oltre) ma il coinvolgimento dell'endocardio non è stato dimostrato, l'endocardite deve essere classificata come sospetta. Se l'endocardite è solo un'alternativa nell'ambito di una diagnosi differenziale di un paziente con iperpiressia, situazione particolarmente importante qualora siano applicabili i criteri di Duke, è necessario usare il termine di EI "possibile".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

c) L'endocardite su valvola nativa (NVE), protesica (PVE) o in soggetti con storia di abuso di stupefacenti per via endovenosa (IVDA) differiscono in riferimento alla patologia. La PVE dovrebbe essere classificata come precoce se si tratta di un'infezione più probabilmente acquisita nel periodo perioperatorio, dunque come infezione nosocomiale, e tardiva se invece l'infezione è più probabile che sia stata acquisita in comunità[4,5]. A causa delle significative differenze nella microbiologia della PVE osservate entro 1 anno dall'intervento o più tardivamente, il cut-off tra endocardite precoce e tardiva dovrebbe essere posto ad 1 anno[4-9].

d) A causa della differenza nella presentazione e nella prognosi a seconda che vi sia un coinvolgimento da parte dell'EI delle strutture delle sezioni destre e sinistre del cuore, nella definizione deve essere specificato se si tratti di EI del cuore destro o sinistro, rispettivamente. Se il sito anatomico dell'infezione è stato localizzato in modo corretto, in particolare mediante TEE, questo deve comparire nella definizione (per esempio, lesione localizzata a livello della valvola mitrale, della valvola aortica, della parete).

e) Qualora sia stato identificato uno specifico agente patogeno, questo deve essere citato nella definizione, poiché ciò fornisce informazioni determinanti riguardo alla presentazione clinica, alla terapia, alla prognosi[10-12]. Se invece le colture, i test sierologici, le metodiche di istologia e/o di biologia molecolare (come la reazione polimerasica a catena-PCR) risultassero negativi, questa informazione deve essere inclusa nella definizione (EI con esami colturali, sierologici, istologici, PCR negativi). Se tutte le tecniche effettuate risultassero negativi, il termine EI "microbiologicamente negativa" è appropriato.

f) L'inclusione nella definizione di EI delle caratteristiche relative ai soggetti interessati (tossicodipendenti, pazienti con cardiopatia congenita, neonati, bambini, anziani, NVE nosocomiali) è utile a fini epidemiologici e di gestione clinica.

È stato recentemente osservato un aumento dell'incidenza di EI nel neonato[13,14]. Nella popolazione anziana l'EI si può presentare con sintomatologia febbrile di minore entità, ma ha una prognosi peggiore rispetto al gruppo di pazienti di più giovane età[10]. La NVE dovrebbe essere definita nosocomiale se l'infezione avviene più di 72 ore dopo il ricovero in ospedale o se è direttamente correlata ad una procedura eseguita in ospedale entro i 6 mesi antecedenti l'inizio del ricovero[15]. L'EI nosocomiale comprende il 5-29% di tutti i casi di EI[12] e la mortalità ad essa correlata può raggiungere il 40-56%. Il patogeno più frequentemente responsabile è lo *Staphylococcus aureus*[12,15]. Nei tossicodipendenti (IVDA), la prevalenza di EI è approssimativamente di 60 volte maggiore rispetto ad una popolazione di pari età.

La terminologia raccomandata dalla Task Force dovrebbe essere in grado di fornire informazioni relative ai sottogruppi citati in precedenza delineati (a-d) (Tab. I).

Incidenza

Poiché l'EI non è soggetta a registrazione, come altre malattie infettive, e gli studi prospettici circa l'incidenza sono sporadici e con dati contrastanti (si passa da 1.9 a 6.2 infezioni/anno ogni 100 000 soggetti)[16-19], c'è un considerevole grado di incertezza circa l'attuale incidenza di tale patologia. Nelle nazioni a bassa incidenza di febbre reumatica, l'EI nel gruppo dei pazienti pediatrici è rara (0.3 per 100 000/anno)[16].

Tabella I. Endocardite infettiva: terminologia. Esempi: endocardite attiva della valvola mitrale dovuta a *Enterococcus faecalis*; endocardite guarita ricorrente della valvola aortica protesica dovuta a *Staphylococcus epidermidis*; sospetta endocardite tardiva della valvola mitrale protesica con coltura negativa.

	Attività	Ricorrenza	Terminologia diagnostica	Patologia	Localizzazione anatomica	Microbiologia
	Attiva guarita					
Primo episodio*		Recidiva ricorrente			Mitralica, aortica, tricuspidale, di parete, ecc.	Coltura positiva/ negativa, sierologia negativa, PCR negativa, istologia negativa
Definita*			Sospetta Possibile			
Originaria*				Protesica precoce; protesica tardiva; abuso di stupefacenti e.v.		

PCR = reazione polimerasica a catena. * se le colonne "ricorrenza", "terminologia diagnostica" e/o "patologia" sono senza testo, queste indicano il primo episodio di endocardite infettiva (non recidiva né ricorrenza), "endocardite accertata" (non sospetta o possibile) e coinvolgimento delle valvole cardiache originarie.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Prevenzione dell'endocardite infettiva

Concetti errati, evidenza, efficacia

La relazione tra patologie cardiache preesistenti, batteriemia ed insorgenza di EI è stata per la prima volta riconosciuta nel 1923[20]. La correlazione tra la batteriemia transitoria (spesso dovuta allo *Streptococcus viridans* dopo estrazione dentaria) e la successiva comparsa di endocardite batterica in pazienti già affetti da malattia reumatica è stata osservata nel 1944[21] e costituisce il razionale per l'utilizzo di antibiotici per prevenire l'EI in pazienti che si sottopongano a cure dentarie o ad altre procedure in grado di determinare batteriemia. Tuttavia, da quando è stata introdotta la profilassi, l'incidenza di EI non si è ridotta in modo significativo.

Questa apparente discrepanza può essere dovuta a molte ragioni: innanzitutto, le batteriemie non si verificano soltanto in occasione di procedure quali estrazione dentaria, tonsillectomia, broncoscopia, ma anche in occasione di eventi più banali e frequenti, come l'atto di lavarsi i denti o di masticare un chewing-gum[22]. Inoltre le comuni infezioni batteriche, soprattutto quelle delle prime vie aeree, possono risultare in batteriemie significative seppure di breve durata[23]. Un'altra possibile ragione è che la profilassi antibiotica può non essere efficace nella prevenzione dell'endocardite batterica se l'entità della batteriemia (espressa in termini di unità formanti colonia) è molto elevata. Sebbene l'efficacia della profilassi antibiotica non sia mai stata provata in modo inequivocabile nell'uomo[24,25], c'è un'evidenza convincente basata sulla pratica clinica e su modelli sperimentali su animali che gli antibiotici possono essere efficaci nella prevenzione dell'EI[26-31]. Molti regimi antibiotici sono stati confrontati in riferimento alla loro capacità di prevenire l'EI nei preparati sperimentali[32,33]. Sebbene questi studi siano stati criticati essi possono essere utilizzati per confrontare l'efficacia dei singoli antibiotici e hanno così costituito i presupposti su cui la Commissione istituita dall'American Heart Association per la Prevenzione dell'Endocardite Batterica ha preparato le sue raccomandazioni nel 1955 e nel 1972[34-36]. Alcuni studi hanno valutato l'incidenza di batteriemia dopo estrazione dentaria in corso di profilassi antibiotica, quale marker indiretto dell'efficacia della terapia antibiotica nella prevenzione dell'EI. I risultati di questi studi sono variabili, ma è stato riportato ripetutamente il verificarsi di batteriemia precoce dopo estrazione dentaria nonostante antibiotico-profilassi[37,38]. Tuttavia queste batteriemie non necessariamente riflettono il fallimento della profilassi. Infatti, l'eliminazione dei microrganismi e l'uso di dosaggi battericidi di antibiotici non sono necessari a prevenire l'endocardite[25,29,30], dal momento che è più probabile che gli antibiotici agiscano attraverso la modulazione dell'adesione dei microrganismi[39]. Infatti, in uno studio condotto su pazienti con protesi valvolari la profilassi è stata associata ad una significativa riduzione dei casi di endocardite[31].

L'eradicazione dei microrganismi può diventare più difficile dopo l'adesione all'endocardio ed ancor più qualora sia stato coinvolto materiale protesico[40,41]. Per ragioni di profilassi gli antibiotici dovrebbero quindi essere somministrati prima di quando ci si aspetta possa verificarsi la batteriemia, al fine di ridurre la capacità del microrganismo di aderire e di moltiplicarsi. Se la profilassi antibiotica non è stata effettuata prima della batteriemia, gli antibiotici possono essere ancora efficaci, data la clearance tardiva, se somministrati per e.v. entro le 2-3 ore successive.

È opportuno sottolineare che:

- un uso di antibiotici ad ampio spettro in caso di infezioni virali minori delle vie respiratorie non ha un razionale e può compromettere la flora batterica commensale del singolo paziente;
- la prevenzione con antibiotico delle recidive di febbre reumatica non deve essere confusa con la prevenzione dell'endocardite batterica.

Patogenesi e patologia dell'endocardite delle valvole native e delle protesi valvolari

Patogenesi. I (micro)trombi sterili localizzati a livello dell'endocardio leso sono considerati le sedi principali dell'adesione batterica. Le alterazioni emodinamiche (stress meccanico) ed immunologiche sembrano altresì rivestire un ruolo importante nella patogenesi del danno dell'endocardio[42,43].

La sede preferenziale di sviluppo dell'EI è la rima di chiusura dell'orifizio valvolare dove un'emodinamica alterata, per esempio dovuta ad un danno valvolare preesistente, può predisporre allo sviluppo di lesioni dell'endocardio. L'ingresso di microrganismi nella circolazione sistemica come conseguenza di infezione focale o traumi può convertire l'endocardite trombotica non batterica in EI. La potenzialità dei microrganismi di aderire alle vegetazioni trombotiche non batteriche riveste un ruolo patogenetico fondamentale e la fibronectina, una glicoproteina che è il maggior costituente superficiale delle cellule di mammifero, ha un ruolo importante in tale processo[43]. I meccanismi di riduzione delle difese dell'ospite hanno un ruolo aggiuntivo. Dopo l'adesione i microrganismi possono moltiplicarsi e indurre un ulteriore accrescimento del trombo e chemiotassi neutrofila. La maggior parte dei batteri gram-positivi sono resistenti all'attività battericida del siero, mentre i gram-negativi non lo sono. Oltre alla maggiore capacità di adesione questa è la seconda ragione per cui i gram-positivi vengono rinvenuti più frequentemente dei gram-negativi come agenti causali dell'EI.

Patologia dell'endocardite su valvola nativa. Le alterazioni patologiche della NVE possono essere locali

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

(cardiache) e comprendono la distruzione dei tessuti valvolari e perivalvolari, o a distanza (non cardiache), dovute a distacco di vegetazioni settiche con fenomeni embolici, infezioni metastatiche, setticemia. Le complicanze non cardiache differiscono a seconda che si tratti di EI del cuore destro o sinistro e qualora gli emboli provenienti dalle vegetazioni siano settici o non infetti. Le endocarditi del cuore destro possono essere complicate da embolia o infarto polmonare, polmonite, ascessi polmonari. Le endocarditi del cuore sinistro possono essere complicate da embolie sistemiche con infarti e/o ascessi cerebrali, miocardici, renali, splenici, intestinali. I fenomeni embolici rappresentano la complicanza extracardiaca dell'EI di gran lunga più comune con un'incidenza variabile dal 22 al 43%[44].

Le infezioni metastatiche possono portare alla comparsa di meningite, miocardite e pielonefrite. La setticemia può determinare la coagulazione intravascolare disseminata. La deposizione di complessi autoimmuni circolanti può rendere conto di una glomerulonefrite diffusa o focale. Il cosiddetto "aneurisma micotico" può coinvolgere arterie di grande o medio calibro, mentre i piccoli noduli vascolari di Osler sono espressione di una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi su base immunologica.

Le complicanze cardiache dell'EI avvengono sulle valvole stesse o a livello dell'apparato perivalvolare. Le vegetazioni sono usualmente adese al lato atriale delle valvole atrioventricolari o al lato ventricolare delle valvole semilunari, soprattutto a livello della rima di chiusura. La rottura di una cuspide con perdita di sostanza è causa di lacerazione, perforazione, o prolasso, specialmente se gli organismi in causa sono stafilococchi. L'insufficienza valvolare acuta con conseguente scompenso cardiaco è la più frequente complicanza cardiaca. La diffusione locale dell'infezione alla parete aortica può risultare in un aneurisma dei seni di Valsalva, in ascessi dell'anulus, pseudoaneurismi, tragitti e fistole in direzione delle camere cardiache circostanti (atrio destro e sinistro, ventricolo destro e sinistro) e del pericardio, con rottura cardiaca e tamponamento. L'estensione dell'endocardite batterica, dalla valvola aortica alla mitrale, avviene attraverso la continuità fibrosa mitroaortica o il contatto diretto della vegetazione adesa alle cuspidi aortiche con il lembo anteriore della mitrale (infezione satellite, vegetazione "mitral kissing") con o senza perforazione del lembo valvolare mitralico. Il coinvolgimento del sistema di conduzione può determinare blocco atrioventricolare. Nell'endocardite delle valvole atrioventricolari, oltre alle vegetazioni sulle cuspidi e alle perforazioni, può essere coinvolto l'apparato sottovalvolare (corde tendinee e muscoli papillari).

L'endocardite guarita è documentata dal riscontro di irregolarità del margine libero della cuspide, perforazione del corpo della cuspide con estremi ispessiti, aneurisma delle cuspidi, rottura delle corde tendinee e tramiti fistolosi.

Patologia dell'endocardite su protesi valvolari. Le alterazioni patologiche osservate all'interno del cuore sono significativamente differenti rispetto a quanto descritto nella NVE. Se sono coinvolte le valvole meccaniche il sito dell'infezione è il tessuto perivalvolare e le complicanze abituali sono i distacchi (leaks) e la deiescenza periprotesica, gli ascessi dell'anulus e le fistole, il danno del sistema di conduzione e la pericardite purulenta. Le vegetazioni possono anche interferire con il movimento di chiusura causando ostruzione acuta delle protesi valvolari. Nel caso di protesi biologiche gli elementi mobili sono costituiti da tessuto, che, nonostante il processo di fissazione con glutaraldeide, può costituire il sito di infezione, di vegetazione e di perforazione[45]. Si possono verificare anche ascessi dell'anello e formazione di leaks.

Condizioni cardiache/pazienti a rischio

Sebbene sia noto che alcune patologie cardiache sono associate ad un certo rischio di EI, è impossibile valutare quantitativamente tale rischio[46]. Classicamente, queste condizioni sono distinte in tre categorie, e cioè malattie cardiache con rischio alto, moderato e lieve o trascurabile di EI[36,47]. Questa distinzione non è basata su una solida evidenza scientifica. D'altro canto è opportuno prendere in considerazione le variazioni nell'epidemiologia delle valvulopatie e delle caratteristiche dei pazienti in Europa osservate negli ultimi decenni. Queste variazioni sono da ricondurre al declino della patologia reumatica, all'aumento del numero di pazienti che vengono sottoposti a intervento cardiochirurgico, all'aumento della popolazione anziana con lesioni cardiache degenerative e infine al più frequente riscontro diagnostico di prolasso valvolare mitralico grazie all'ampio utilizzo dell'esame ecocardiografico.

Pazienti e condizioni in cui la profilassi dell'endocardite infettiva non è indicata. L'EI può comparire in ogni soggetto con normale anatomia e fisiologia cardiaca. Per alcune patologie cardiache il rischio di EI è molto basso e usualmente non eccede quello della popolazione normale.

Non c'è evidenza che la cardiopatia ischemica senza lesioni valvolari concomitanti sia ad aumentato rischio di EI e necessiti di profilassi[47]. Anche i pazienti con pregressi interventi di bypass aortocoronarico o procedure percutanee di rivascolarizzazione miocardica possono essere inclusi in questa categoria.

In varie casistiche la presenza di un difetto del setto interatriale non è risultata associata ad aumentato rischio di EI[48,49]. In soggetti portatori di cardiopatia congenita che hanno raggiunto l'età adulta, l'EI non è stata osservata in caso di difetto del setto interatriale tipo ostium secundum prima e dopo la chiusura, di difetto del setto interventricolare operato e di dotto arterioso di Botallo in assenza di anomalie delle valvole delle sezioni sinistre del cuore, né nel caso di stenosi isolata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

della polmonare, o di anomalia di Ebstein non sottoposta a correzione o dopo interventi tipo Fontan o Mustard[50]. È tuttavia raccomandata una profilassi antibiotica per 12 mesi dopo procedure di chiusura percutanea di difetto del setto interatriale e di forame ovale pervio.

I pazienti che presentano un soffio cardiaco ma non alterazioni strutturali cardiache all'esame ecocardiografico non necessitano di profilassi. Con l'uso generalizzato dell'ecocardiografia il prolasso valvolare mitralico è diventato un'alterazione di frequente riscontro. C'è un generale accordo sul fatto che i soggetti portatori di prolasso valvolare mitralico con lembi non ispessiti senza insufficienza o calcificazione non siano ad aumentato rischio di EI[46,51-53].

I pacemaker e i defibrillatori non richiedono profilassi antibiotica al di fuori del periodo perioperatorio[36].

Pazienti e condizioni in cui la profilassi è indicata. Molte malattie cardiache sono associate ad un rischio di EI più alto rispetto al valore atteso nella popolazione normale (Tab. II). In queste condizioni c'è un generale consenso circa l'opportunità di una profilassi antibiotica. È generalmente suggerito che uno schema terapeutico in singola dose sia indicato per tutti i pazienti a rischio, con una formulazione flessibile che permetta un approccio terapeutico ottimale individualizzato[54].

Le valvulopatie rappresentano le alterazioni che più frequentemente espongono al rischio di EI[47]. Sebbene l'incidenza della malattia reumatica sia in netta riduzione nel mondo occidentale, la febbre reumatica rimane un problema sanitario caratterizzato da un'elevata prevalenza in molte parti del mondo, inclusi alcuni degli stati membri della ESC[55]. In recenti studi è stata rilevata una prevalenza della malattia reumatica come condizione predisponente all'EI tra il 6 ed il 23%[56,57]. D'altra parte la riduzione delle alterazioni valvolari su base reumatica ha un andamento parallelo all'aumento delle lesioni valvolari degenerative[56,57], soprattutto la valvulopatia aortica e l'insufficienza mitralica[47].

Molti studi mostrano che un particolare sottogruppo di pazienti con prolasso valvolare mitralico ed insufficienza mitralica sono a rischio di EI. Nel prolasso della mitrale la presenza di ispessimento e di calcificazioni dei lembi così come di soffi olosistolici sembra determinare un aumentato rischio[51,57,58], soprattutto se la valvola mostra una degenerazione mixomatosa. Questa alterazione predispone all'EI anche qualora non vi sia associata insufficienza mitralica[52].

L'endocardite è altresì una ben nota complicanza di alcune cardiopatie congenite. A causa del numero crescente di pazienti con cardiopatia congenita complessa che raggiungono l'età adulta, l'EI è osservata con aumentata frequenza in tale gruppo di soggetti[50]. In un rilevante numero di pazienti i difetti del setto interventricolare, la tetralogia di Fallot e la stenosi aortica sono le anomalie congenite che più frequentemente predispongono all'endocardite[48,49,59]. Le cardiopatie congenite cianogene complesse, oltre alla tetralogia di Fallot, sono ad alto rischio di EI specialmente se vengono create anastomosi palliative.

La valvola aortica bicuspide è un importante fattore di rischio per l'EI[47,54]. I pazienti con dotto arterioso pervio e coartazione aortica sono considerati ad alto rischio di EI ma i dati a questo riguardo sono scarsi[49,50]. Il rischio di EI è generalmente abolito dalla correzione chirurgica del difetto. Tuttavia in tali pazienti è opportuno effettuare la profilassi antibiotica prima dell'intervento così come nei pazienti con difetto del setto interatriale tipo ostium primum.

Vi è accordo generale che le protesi valvolari incluse le bioprotesi, gli omograft e i condotti sistemici e polmonari creati chirurgicamente espongono ad un rischio definito di sviluppare EI. Il rischio dei pazienti con protesi valvolari è approssimativamente 5-10 volte maggiore rispetto a quello di soggetti con valvole native[8,60]. La profilassi antibiotica è dunque raccomandata in questi sottogruppi.

La cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva è associata a EI se il soggetto è stato sottoposto a procedure che determinano lo sviluppo di batteriemia. L'eventuale coesistenza di lesioni valvolari (come l'insufficienza mitralica) dovrebbe aumentare ulteriormente il rischio[46,47].

Una pregressa storia di EI è un importante e ben riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo di una seconda infezione[47,54].

Pazienti ad alto rischio di endocardite infettiva. Poiché questo gruppo di pazienti è caratterizzato da un elevato rischio di EI e da peggiore prognosi in caso di sviluppo di EI, la Task Force identifica tali condizioni separatamente. Una anamnesi positiva per EI, la presenza di protesi valvolari e di condotti creati chirurgicamente, anomalie congenite cianogene complesse sono condizioni ad alto rischio di EI.

Tabella II. Cardiopatie in cui vi è indicazione alla profilassi antibiotica.

Protesi valvolari cardiache*
Precedente endocardite infettiva*
Condotti sistemici o polmonari costruiti chirurgicamente*
Valvulopatie acquisite
Prolasso valvolare mitralico con insufficienza o con severo ispessimento valvolare
Cardiopatie congenite non cianogene (ad eccezione del difetto del setto interatriale tipo ostium secundum)
Cardiomiopatia ipertrofica

* gruppo ad alto rischio: vedi testo.

Fattori extracardiaci correlati al paziente

Oltre all'età avanzata, alcuni fattori non cardiaci correlati al paziente possono favorire l'insorgenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

EI: vegetazione trombotica non batterica; immunodepressione; meccanismi locali non immuni che compromettono le difese; rischio aumentato di batteriemie frequenti e di notevole entità.

• La vegetazione trombotica non batterica è considerata un importante prerequisito per l'adesione dei microrganismi alla superficie dell'endocardio[61]. I microrganismi possono aderire più facilmente in presenza di trombi freschi, ricchi di piastrine, quali quelli osservati in corso di leucemia[62], di cirrosi epatica, di carcinomi che possano determinare ipercoagulabilità (endocardite marantica)[63], di malattie infiammatorie intestinali[64], di lupus eritematoso sistemico[61], di terapia steroidea[65].

• La difesa immunosistemica può essere compromessa da difetti umorali, cellulari o da entrambi. La difesa umorale può essere compromessa, come è noto, durante terapia steroidea protratta[65]. In base ai dati clinici non è noto se ci sia correlazione tra soppressione della difesa immunocellulare e l'EI. Nelle endocarditi sperimentali un'aumentata incidenza di batteriemia e un decorso più severo dell'EI sono stati dimostrati nell'animale granulocitopenico[66].

Il rischio di EI nei soggetti non tossicodipendenti è stato calcolato essere circa 12 volte maggiore rispetto a quello di soggetti non IVDA[67]. Nei soggetti tossicodipendenti con infezione da HIV e/o con AIDS conclamata non è stato rilevato un ulteriore aumento dell'EI[68].

L'alcolismo cronico è associato ad un aumentato rischio di infezioni[69]. Non vi sono dati disponibili circa l'EI. Tuttavia un'incidenza bassa ma non trascurabile di lesioni cardiache predisponenti è stata riportata in pazienti con storia di alcolismo cronico[70].

• Alterati o ridotti meccanismi di difesa locale non immune sono stati riscontrati nelle lesioni della membrana mucosa con conseguente incremento della permeabilità attraverso la mucosa stessa (come nei pazienti con malattia intestinale cronica) e sono risultati associati ad aumentato rischio di EI[64,71].

La ridotta clearance capillare che si rileva nelle fistole arterovenose è associata ad aumentato rischio di EI sia in modelli animali[72,78] che in pazienti in terapia emodialitica cronica[73,74].

• Vi è un aumentato rischio di batteriemia e/o di EI in pazienti con lesioni cutanee (ad esempio secondarie a diabete mellito o ustioni) o in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (per la presenza di linee infusive e/o sistemi di respirazione assistita), nei politraumatizzati, nei soggetti con patologie del cavo orale e dei denti[74], negli emodializzati (prevalenza 2.7-6.6%)[72,73,75] e negli IVDA[76,77].

• L'aumentata incidenza ed entità delle colonizzazioni del colon da parte dello *Streptococcus bovis* di tipo I possono essere la ragione della stretta correlazione tra EI da *Streptococcus bovis* e neoplasie del colon e del retto o malattie infiammatorie croniche dell'intestino[64,77].

Procedure diagnostiche predisponenti

Generalmente si ritiene che la batteriemia iatrogena avvenga dopo procedure traumatiche che interessano le gengive o la mucosa delle vie respiratorie superiori, del tratto gastroenterico e genitourinario. A tale proposito gli interventi terapeutici sono generalmente molto più traumatici rispetto alle procedure diagnostiche e conducono inevitabilmente a sanguinamento gengivale o del sistema mucosale[54]. La probabilità di batteriemia e della conseguente EI è maggiore per le procedure odontoiatriche o coinvolgenti il cavo orale, intermedia per le procedure relative al tratto genitourinario e bassa per quelle relative al tratto gastrointestinale[26]. Più breve è l'intervallo di tempo tra la procedura e la manifestazione dell'EI, più probabile è il nesso causale. Tale intervallo "critico" di tempo è generalmente di poche settimane[79,80].

In molte casistiche le procedure diagnostiche che possono determinare batteriemia e per cui è indicata la profilassi antibatterica includono la broncoscopia con broncoscopio rigido, la cistoscopia (cateterismo uretrale diagnostico) in presenza di infezione delle vie urinarie, e la biopsia prostatica e del tratto urinario[26,54]. D'altro canto, l'endoscopia a fibre ottiche, l'inserzione di tubo endotracheale, la gastroscopia con o senza biopsia e il TEE sono ritenute procedure a basso rischio di EI per le quali la profilassi antibiotica non è richiesta[81-83].

Sebbene la batteriemia possa avvenire anche dopo cateterismo cardiaco di durata prolungata (come nel caso della valvulotomia mitralica percutanea), non vi sono dati sufficienti per raccomandare una profilassi antibiotica in tale situazione.

Manovre terapeutiche predisponenti

Molti interventi terapeutici sono causa di batteriemie e possono così determinare EI in soggetti predisposti. Tuttavia non è stata dimostrata una chiara ed inequivocabile relazione tra tali manovre e l'insorgenza di EI.

Comunemente si ritiene che le cure dentarie siano associate ad un alto rischio di sviluppo di EI in pazienti con patologie cardiache. La sola eccezione è costituita dalle procedure che non prevedano nessun rischio di trauma e conseguente sanguinamento gengivale o mucosale. L'igiene dentaria è di importanza fondamentale per la prevenzione dell'EI[74]. Gli antisettici riducono il rischio di batteriemia e la sua severità, tuttavia non possono sostituire la profilassi antibiotica[84]. I pazienti a rischio di EI dovrebbero essere istruiti e consigliati circa l'opportunità di effettuare manovre quotidiane individuali di igiene dentaria e di sottoporsi a procedure di igiene dentaria erogate da personale specializzato almeno 1 volta all'anno. In pazienti con scadente igiene orale anche il routinario atto di lavarsi i denti o di masticare chewing-gum può causare batteriemie significa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

tive[80]. L'estrazione dentaria, la chirurgia parodontale, la pulizia dei denti, la chirurgia del canale delle radici dentarie, la rimozione del tartaro e l'implantologia sono procedure per le quali vi è indicazione alla profilassi antibiotica in pazienti a rischio[85,86].

La tonsillectomia e l'adenoidectomia sono cause frequenti di batteriemia e vi è indicazione alla profilassi antibiotica[54].

La frequenza della batteriemia non è significativamente aumentata da procedure terapeutiche eseguito durante endoscopia gastrointestinale, come la polipectomia[26,83]. Tuttavia certe procedure gastrointestinali sono ad aumentato rischio di batteriemia e vi è la necessità di effettuare una profilassi antibiotica. La dilatazione esofagea, la scleroterapia delle varici esofagee, manovre strumentali coinvolgenti una via biliare ostruita sono procedure terapeutiche che predispongono ad un elevato rischio di colonizzazione batterica[87,88].

Durante manovre strumentali diagnostiche e terapeutiche coinvolgenti il tratto urinario si verifica frequentemente batteriemia. Il rischio è significativamente maggiore in caso di coesistente infezione delle vie urinarie. La resezione prostatica transuretrale, la litotrissia, manovre strumentali a livello ureterale, la dilatazione uretrale e la cistoscopia sono procedure urologiche invasive per cui è specificamente indicata la profilassi antibiotica[26,54,89].

Procedure condotte in regime di stretta disinfezione cutanea (incluso il cateterismo cardiaco con o senza procedure interventistiche) generalmente non necessitano di profilassi. L'impianto di pacemaker o di defibrillatori generalmente non richiede ulteriore profilassi antibiotica, oltre agli antibiotici generalmente somministrati nel periodo perioperatorio. A meno che non sussista uno stato di infezione o la presenza di materiale infetto, il parto e le procedure ginecologiche (isterectomia, posizionamento di IUD, ecc.) non richiedono profilassi.

Schemi di profilassi antibiotica

Solo i pazienti nelle categorie a rischio elevato e moderato dovrebbero ricevere la profilassi. Si tratta di un'indicazione di classe I basata su un livello C di evidenza.

La profilassi è rivolta in primo luogo allo *Streptococcus viridans* e ai microrganismi del gruppo HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* e *Kingella*) prima delle procedure dentarie, orali, respiratorie, esofagee e agli enterococchi, allo *Streptococcus bovis* e alle *Enterobacteriaceae* prima delle procedure gastrointestinali e genitourinarie[36,54].

Particolari regimi terapeutici riguardano, invece, i pazienti già in terapia antibiotica per altre ragioni e in quelli che devono essere sottoposti a intervento cardiochirurgico o a procedure che coinvolgano tessuti infetti. In caso di procedure dentarie, orali, respiratorie, esofagee:

• soggetti non allergici alla penicillina. Profilassi orale: amoxicillina 2 g (nei bambini 50 mg/kg) 1 ora prima della procedura;

• soggetti non allergici alla penicillina, con impossibilità all'assunzione di terapia orale: amoxicillina o ampicillina 2 g (nei bambini 50 mg/kg) e.v. entro 30 min-1 ora prima della procedura. Non è necessaria una seconda dose di amoxicillina[90];

• soggetti allergici alla penicillina. Profilassi orale: clindamicina 600 mg (bambini 20 mg/kg) o azitromicina o claritromicina 500 mg (bambini 15 mg/kg)[91] 1 ora prima della procedura.

In caso di procedure genitourinarie e gastrointestinali:

• soggetti non allergici alla penicillina, gruppo ad alto rischio: ampicillina o amoxicillina 2 g e.v. + gentamicina 1.5 mg/kg entro 30 min-1 ora i.m. o e.v. prima della procedura; 6 ore più tardi: ampicillina o amoxicillina 1 g *per os*;

• soggetti non allergici alla penicillina, gruppo a rischio moderato: ampicillina o amoxicillina 2 g e.v. (bambini 50 mg/kg) entro 30 min-1 ora prima della procedura o amoxicillina 2 g (bambini 50 mg/kg) *per os* 1 ora prima della procedura;

• soggetti allergici alla penicillina, gruppo ad alto rischio: vancomicina 1 g (bambini 20 mg/kg) entro 1-2 ore associata a gentamicina 1.5 mg/kg e.v. o i.m.;

• soggetti allergici alla penicillina, gruppo a rischio moderato: vancomicina (vedi sopra) senza gentamicina.

Pazienti già sottoposti a terapia antibiotica per altre ragioni:

• il problema principale è rappresentato dai microrganismi resistenti. La clindamicina, l'azitromicina o la claritromicina sono alternative all'amoxicillina e all'ampicillina.

Pazienti che devono essere sottoposti a intervento cardiochirurgico o a procedure che coinvolgano tessuti infetti:

• i principali microrganismi che devono essere tenuti in considerazione sono gli stafilococchi (*Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile-MSSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente-MRSA, *Staphylococcus epidermitis* meticillino-sensibile, *Staphylococcus epidermitis* meticillino-resistente-MRSE) nelle infezioni dei tessuti molli, delle ossa e delle articolazioni e durante interventi cardiochirurgici, e le *Enterobacteriaceae* nelle infezioni delle vie urinarie. Per quanto riguarda il primo gruppo di batteri i farmaci di prima scelta sono le cefalosporine di prima generazione[92], la clindamicina o la vancomicina (per MRSE e MRSA), per il secondo gruppo è necessaria l'aggiunta di un aminoglicoside.

Nonostante l'assenza di evidenze convincenti, l'analisi di tutto il materiale a disposizione attualmente depone per un'indicazione di classe I per la profilassi antibiotica, basata su un livello C di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Educazione del paziente

L'aderenza alla profilassi dell'EI è generalmente bassa. Per questa ragione un'adeguata informazione del paziente è il punto più critico per assicurare una corretta profilassi dell'endocardite batterica. Pertanto è opportuno che i pazienti a rischio vengano informati in modo da essere consapevoli dei rischi connessi alle varie procedure, in particolare quelle odontoiatriche. Il consenso scritto è probabilmente il metodo migliore di informazione.

I pazienti spesso temono eventi che in realtà non determinano endocardite batterica oppure ignorano il proprio profilo di rischio. Una frequente causa di errata interpretazione è il rischio attribuito alla comparsa di febbre, che spesso è dovuta a infezioni virali delle vie respiratorie. Tuttavia, una profilassi antibiotica spesso viene sfortunatamente richiesta e prescritta con discreta frequenza in tale situazione. I pazienti e i parenti dei bambini predisposti dovrebbero essere informati che il decorso di ogni episodio febbrile deve essere correttamente indagato prima della somministrazione di antibiotici.

Un altro punto che deve essere enfatizzato è che il regime di profilassi antibiotica non deve essere proseguito più a lungo del periodo prescritto, anche qualora insorga o persista la febbre. In tale caso devono essere effettuati test diagnostici appropriati per confermare o escludere la diagnosi di endocardite batterica.

Diagnosi

Anamnesi, sintomi, segni, esami di laboratorio

Si fa diagnosi di EI (endocardite definita o certa) se viene dimostrato un interessamento dell'endocardio in corso di sepsi o di processo infettivo sistemico. Qualora vengano riscontrati anche batteriemia (emocolture positive) o DNA batterico, l'endocardite è certa con colture/quadro microbiologico positivo, altrimenti viene definita con colture/quadro microbiologico negativo. Dal momento che la presentazione clinica dei pazienti con EI è molto variabile in base all'agente patogeno riscontrato e alla presenza/assenza di patologie cardiache predisponenti e di altre patologie associate, è fondamentale per una diagnosi precoce di EI un alto indice di sospetto (Tab. III).

L'EI può avere un andamento acuto o rapidamente progressivo, ma può anche presentarsi in forma subacuta o cronica con febbricola e sintomi aspecifici. In quest'ultimo caso la mancanza di sintomi e reperti obiettivi patognomonici spesso ritarda la diagnosi per settimane o mesi, specialmente se non ci sono patologie cardiache predisponenti. Un altro problema fondamentale è che la maggior parte di questi pazienti non vengono inizialmente valutati da un cardiologo o da un infettivologo, ma da un medico di medicina generale che deve necessariamente prendere in considerazione un ampio spettro di patologie come le infezioni croniche, le patologie reumatiche, immunologiche, neoplastiche. Anche i più elaborati algoritmi diagnostico-terapeutici hanno uno scarso impatto sulla successiva evoluzione clinica se il sospetto diagnostico non viene posto precocemente. Inoltre, nella pratica clinica quotidiana, il medico spesso prescrive antibiotici a pazienti febbrili prima che venga posta una diagnosi definitiva e soprattutto prima dell'esito delle emocolture. Il reale miglioramento nella gestione dell'EI, che è una malattia potenzialmente mortale, dipende pertanto dal sospetto diagnostico, che deve essere il più precoce ed attento possibile.

Il sintomo di presentazione più frequente, anche se non il più specifico, è la febbre. Questa mostra un'ampia variabilità, potendosi osservare alte temperature con brivido e astenia nell'EI acuta da stafilococco, oppure prolungati stati febbrili associati a malessere generale, astenia, artralgie e calo ponderale, come si verifica nelle infezioni streptococciche subacute. All'inizio vengono spesso sospettate infezioni delle vie respiratorie o degli organi addominali. Gli altri sintomi compaiono spesso come conseguenza delle complicanze. Le alterazioni (fino alla distruzione) dell'apparato valvolare determinano dispnea, dispnea parossistica notturna, ortopnea ed anche edema polmonare acuto. Nei pazienti con endocardite del cuore destro prevalgono i segni clinici tipici di un quadro di scompenso cardiaco destro, o talvolta viene ipotizzata una

Tabella III. Criteri di sospetto di endocardite infettiva (EI).

Alto sospetto clinico (indicazione urgente allo screening ecocardiografico e all'eventuale ricovero)
Recente insorgenza di lesione valvolare/soffio (da rigurgito)
Evento/i embolico/i di origine sconosciuta
Sepsi di origine sconosciuta
Ematuria, glomerulonefrite, sospetto infarto renale
Febbre associata a:
- presenza di materiale protesico all'interno delle cavità cardiache;
- alto livello di predisposizione all'EI dovuto ad altre ragioni;
- aritmie ventricolari o disturbi della conduzione di recente insorgenza;
- prima manifestazione di insufficienza cardiaca;
- emocolture positive (se gli organismi identificati sono tipici per NVE/PVE);
- manifestazioni cutanee (Osler, Janeway) od oftalmiche (Roth);
- infiltrati polmonari multifocali/a rapida evoluzione (EI del cuore destro);
- ascessi periferici (renali, splenici, spinali) di origine sconosciuta;
- predisposizione e recenti procedure diagnostico-terapeutiche note per causare una significativa batteriemia.
Basso indice di sospetto clinico
Febbre senza nessuna delle manifestazioni precedentemente elencate

NVE = endocardite su valvola nativa; PVE = endocardite su valvola protesica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

polmonite. Gli emboli derivanti dalle vegetazioni cardiache possono causare sintomi a livello del sistema nervoso centrale, sintomi da ipoperfusione degli arti, dolore di tipo pleurico o addominale. La localizzazione delle lesioni emboliche può rendere difficoltosa la diagnosi differenziale.

Tra i reperti obiettivi la presenza di un soffio cardiaco in un paziente con iperpiressia ha un ruolo fondamentale nell'allertare il medico circa la possibile presenza di EI. Il riscontro di soffi da rigurgito di nuova insorgenza o di un aumento di intensità di soffi preesistenti riveste un'importanza fondamentale. Tuttavia i soffi non sono sempre presenti e, in caso di perforazione o di distruzione dell'apparato valvolare, possono non sussistere del tutto. Le complicazioni emboliche o immunologiche derivanti dall'occlusione vascolare a livello del circolo sistemico si presentano con il quadro clinico dell'ischemia o dell'emorragia cerebrale, dell'ischemia degli arti inferiori, dell'infarto intestinale, di piccole lesioni cutanee localizzate prevalentemente a livello del letto ungueale, delle dita, degli occhi. Gli infarti polmonari settici con dolore toracico di tipo pleuritico nei tossicodipendenti costituiscono la manifestazione tipica dell'endocardite del cuore destro. È importante sottolineare che nessuno dei suddetti segni clinici è abbastanza specifico per permettere una diagnosi di EI che escluda altri accertamenti. Se il paziente presenta febbre e soffi cardiaci l'iniziale sospetto diagnostico deve essere avvalorato dagli indici laboratoristici di infezione, come gli elevati livelli di proteina C reattiva e di velocità di eritrosedimentazione, la leucocitosi, l'anemia, la microematuria. La diagnosi di endocardite dipende tuttavia dall'esito di test diagnostici dirimenti, come emocolture ripetute ed esami ecocardiografici transtoracici (TTE) e TEE.

La peculiare presentazione clinica dell'endocardite del cuore destro include brividi, febbre, sudorazione notturna, malessere e sintomi generalmente attribuiti a fenomeni emboligeni a livello polmonare. I pazienti con EI del cuore destro acquisita in comunità usualmente giungono all'attenzione del medico per il sospetto di polmonite. Diversamente da quanto osservato nell'endocardite del cuore sinistro sono in genere assenti segni di coinvolgimento periferico e segni e/o sintomi cardiaci. La tosse ed il dolore di tipo pleuritico si verificano nel 40-60% dei casi[93]. L'emottisi e la dispnea sono di raro riscontro. Le radiografie del torace rilevano infiltrati nodulari con o senza cavitazione, polmonite a focolai multipli, versamento pleurico o piopneumotorace nel 70-85% dei pazienti[94,95]. Occasionalmente il danno polmonare è così esteso da determinare insufficienza respiratoria.

Soffi da insufficienza tricuspidale e polmonare sono in genere assenti o compaiono tardivamente nel decorso clinico.

Ecocardiografia

In caso di sospetto clinico di NVE (per esempio, in caso di febbre di origine sconosciuta), deve essere effettuato uno screening diagnostico con TTE. Se le immagini sono di buona qualità, l'esame è negativo e l'indice di sospetto clinico è basso (Fig. 1), la presenza di endocardite è improbabile e nella diagnosi differenziale andranno prese in considerazione altre patologie. Se le immagini del TTE sono di qualità scadente la meto-

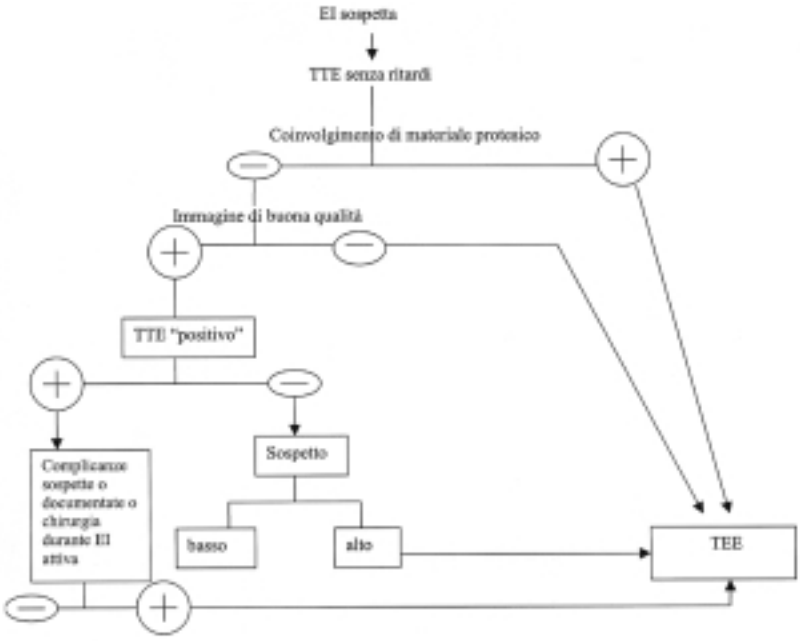

Figura 1. *Algoritmo per l'utilizzo dell'ecocardiogramma transtoracico (TTE) o transesofageo (TEE) nel sospetto di endocardite infettiva (EI). N.B. il TTE "positivo" indica un reperto tipico di EI (ad esempio vegetazione recente o formazione di ascesso).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

dica di scelta è il TEE multiplana. Il carattere seminvasivo di tale metodica e la necessità di esperienza nell'esecuzione ed interpretazione dell'esame depongono a sfavore di un suo impiego di routine nel dubbio di EI[96]. Se il sospetto clinico è elevato (come nel caso di sepsi da stafilococco), il TEE deve essere eseguito in tutti i casi di negatività del TTE, come nel sospetto di endocardite di una protesi valvolare, in caso di localizzazione aortica e prima dell'intervento di cardiochirurgia in presenza di endocardite in atto[97]. Qualora il TEE sia negativo, ma persista un sospetto diagnostico, tale esame deve essere ripetuto dopo un periodo compreso tra 48 ore e 1 settimana, per permettere che lo sviluppo delle vegetazioni le renda visibili. Un secondo esame negativo dovrebbe virtualmente escludere la diagnosi di EI, a meno che le immagini non siano di qualità scadente[98] (Fig. 1).

Queste raccomandazioni di classe I sono basate su un livello B di evidenza.

I tre reperti ecocardiografici considerati criteri maggiori per la diagnosi di EI sono i seguenti:
• presenza di una massa mobile, ecodensa, adesa all'endocardio valvolare o parietale, soprattutto se situata a livello dei siti preferenziali, oppure adesa a materiale protesico in assenza di altre possibili spiegazioni;
• riscontro di ascessi o fistole;
• riscontro di deiscenza di una protesi valvolare, soprattutto se ciò avviene a distanza di tempo dall'impianto.

Documentazione delle vegetazioni. In caso di sospetto clinico di EI la percentuale di riscontro di vegetazioni al TTE è di circa il 50%[99-102]. Fattori condizionanti il tasso di rilevazione sono la qualità dell'immagine, l'ecogenicità e le dimensioni della vegetazione, preesistenti lesioni valvolari reumatiche/degenerative, la presenza di materiale protesico, e soprattutto l'esperienza e la competenza di chi esegue l'esame.

Sulle valvole native la qualità del TTE è di livello subottimale in almeno il 20% dei casi[99,101]. Vengono identificate solo il 25% delle vegetazioni di dimensioni < 5 mm e la percentuale aumenta al 70% per quanto riguarda le vegetazioni > 6 mm[99,102]. Di regola, sulle protesi valvolari il TTE è da considerare non diagnostico. Data la migliore risoluzione del TEE tali limiti sono stati superati soprattutto dal TEE con sonda multiplana. Con questo approccio la sensibilità è circa 88-100% e la specificità 91-100%[99,101-104].

Un TEE negativo ha un impatto clinico importante sulla diagnosi[98,103,104], avendo un potere predittivo negativo variabile dal 68 al 97%.

L'ecocardiografia non permette una corretta differenziazione tra vegetazioni recenti (in atto) o pregresse (guarite). Quando l'esame ecocardiografico viene ripetuto in un periodo compreso tra 3 settimane e 3 mesi dopo l'inizio della terapia antibiotica il 30% delle vegetazioni non sono più presenti, il 18% sono ridotte, il 41% invariate, l'11% di dimensioni aumentate[105].

Tra le cause più comuni di referti falsi positivi all'ecocardiogramma sono da ricordare i trombi (sterili), i tumori peduncolati (fibroelastoma papillare, tumori endocardici fibroelastici "papillari", come le escrescenze di Lambl), le vegetazioni asettiche adese alle valvole (endocardite di Libman-Sacks, malattia di Behçet, carcinoidi, febbre reumatica acuta). È raro che i trombi intracardiaci siano adesi ai lembi o alle cuspidi valvolari. I falsi negativi ecocardiografici sono più frequentemente riconducibili a limitata esperienza dell'operatore, vegetazioni di piccole dimensioni e non mobili, tecniche di imaging non appropriate (per esempio nel caso in cui non venga eseguito un TEE).

Alterazioni valvolari. L'insufficienza di una valvola infetta può dipendere da diversi meccanismi: presenza di vegetazioni che non permettono un'adeguata coaptazione delle cuspidi o dei lembi, distruzione valvolare (dalle piccole perforazioni al flail dei lembi)[106], rottura delle corde tendinee. Il TEE è accurato nel riconoscimento delle alterazioni strutturali (fino alla distruzione) della valvola aortica e mitrale[99,100,107,108].

L'introduzione del Doppler ha permesso di stabilire con maggiore precisione la presenza di perforazioni valvolari e di differenziare tra rigurgito da perforazione dei lembi della mitrale e rigurgito centrale. Il TEE è particolarmente indicato quando vi è il sospetto clinico di perforazione valvolare, soprattutto dell'aorta[106]. Un aneurisma della mitrale è definito come una cavità sacculare che protrude attraverso l'atrio sinistro in sistole e collassa in diastole[106].

Il mappaggio dei flussi con color Doppler è utile nel riconoscimento e nel monitoraggio delle complicazioni emodinamiche dell'EI. Il color Doppler al TEE è di particolare rilievo in pazienti con protesi mitralica e rigurgito periprotesico.

Complicazioni perivalvolari. L'estensione dell'infezione al tessuto perivalvolare può causare ascessi perivalvolari, aneurismi e fistolizzazioni ed è associata ad una prognosi peggiore.

Le cavità perivalvolari si formano quando l'infezione dall'anulus si diffonde al tessuto adiacente. L'infezione perianulare e la formazione di ascessi sono comuni nella NVE (10-40%), soprattutto nell'EI della valvola aortica[109-111]. Nel caso della PVE la frequenza di tali complicazioni è maggiore (56-100%).

Nell'EI della valvola aortica nativa la diffusione dell'infezione avviene più frequentemente attraverso la zona più debole dell'anulus, costituita dalla continuità fibrosa intervalvolare mitroaortica.

La dimostrazione di aree ecoriflettenti o ecodense e/o di cavità ecoriflettenti all'interno dell'anello valvolare o nelle strutture miocardiche adiacenti permette la diagnosi di ascesso perivalvolare[110]. Gli ascessi perianulari della valvola aortica possono essere accompagnati dall'ispessimento della parete aortica. Il TEE è più sensibile rispetto al TTE nel dimostrare l'estensione pe-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

rianulare del processo infiammatorio[99,109,111-113]. Gli pseudoaneurismi presentano aspetti dinamici peculiari, in quanto si espandono durante la contrazione isovolumetrica e in protosistole e collassano in diastole[114,115]. Sia gli ascessi che gli pseudoaneurismi della radice aortica possono rompersi nelle camere adiacenti e creare così fistole intracardiache singole o multiple[116].

Il coinvolgimento secondario del lembo anteriore della mitrale con o senza perforazione è il risultato dell'estensione diretta dell'infezione dalla valvola aortica (vegetazione "kissing" della mitrale)[117] o, meno frequentemente, è il risultato di un jet da rigurgito intraortico infetto. L'estensione può causare aneurisma della mitrale con conseguente perforazione risultante in una comunicazione tra ventricolo e atrio sinistro. Solitamente tale comunicazione è meglio visualizzata con l'impiego del color Doppler. Nell'EI coinvolgente la sola valvola mitrale nativa la formazione di ascessi perivalvolari è meno frequente rispetto all'EI della valvola aortica ed il loro riconoscimento è spesso difficile anche al TEE[113].

Reperti ecocardiografici nell'endocardite delle protesi valvolari. Le vegetazioni localizzate sulle protesi valvolari non possono essere individuate facilmente al TTE. L'anello di sutura e le strutture di supporto della protesi sono fortemente ecogeniche e ciò può precludere il riconoscimento di vegetazioni. L'infezione coinvolgente le protesi meccaniche inizia usualmente a livello perivalvolare e anulare. La crescita delle vegetazioni presenta l'aspetto di un ispessimento e irregolarità del contorno dell'anello di sutura, che è solitamente liscio. Il trombo ed il panno presentano caratteristiche simili e non possono pertanto essere differenziati agevolmente dalle vegetazioni[118]. I lembi valvolari delle protesi biologiche possono infettarsi e quindi sviluppare delle marcate alterazioni (fino alla distruzione). La distinzione ecocardiografica tra degenerazione del tessuto protesico e piccole vegetazioni può non essere possibile nemmeno al TEE, che è comunque la tecnica di elezione[119]. Il versante atriale delle protesi mitraliche può essere valutato in modo ottimale solo al TEE. Nel sospetto di endocardite di una protesi valvolare aortica il TTE permette di stabilire correttamente la presenza di rigurgito periprotesico[119] e di vegetazioni di calibro almeno medio[101]. La diagnosi differenziale tra vegetazioni e "strand" delle protesi valvolari[120] al TEE richiede l'assistenza di un operatore esperto.

Reperti ecocardiografici nelle endocarditi del cuore destro e nelle infezioni di elettrocateteri di pacemaker e defibrillatori intracardiaci. Il TTE permette una corretta diagnosi di rigurgito tricuspidale, probabilmente poiché quest'ultimo è più esteso rispetto a quelli delle camere cardiache di sinistra[121], mentre il TEE è più sensibile nella diagnosi di EI della valvola polmonare[122,123].

Le infezioni degli elettrocateteri del pacemaker sono relativamente rare, ma richiedono una diagnosi tempestiva. Data la presenza di riverberi ed artefatti, il TEE è di utilità limitata per il riconoscimento delle vegetazioni adese a tali strutture e per discriminare tra EI della valvola tricuspide, infezione del catetere elettrodo o di entrambi. Il TEE è pertanto la tecnica elettiva di imaging, poiché permette di esplorare l'intero decorso intracardiaco degli elettrodi[124,125].

Emocolture standard

Nell'EI della valvola mitrale o aortica, le colture da sangue arterioso sono state talora considerate più efficaci rispetto alle emocolture ottenute su sangue venoso[126]. D'altro canto la contaminazione e le complicazioni nel sito di puntura sono più frequenti nel caso di prelievo da sangue arterioso. In un gruppo di pazienti affetti da EI studiati prospetticamente con emocolture da sangue arterioso e venoso, la percentuale di emocolture positive era significativamente maggiore nei campioni derivati da sangue venoso indipendentemente dall'agente causale[127]. Le colture effettuate su sangue arterioso, pertanto, non hanno un valore diagnostico aggiuntivo nell'endocardite con colture negative.

Le emocolture vengono usualmente raccolte in occasione del rialzo termico. Viene raccomandato di effettuare il prelievo ematico al picco della febbre. Peraltro in uno studio è stata ottenuta una correlazione negativa tra la temperatura corporea e la percentuale di emocolture positive[127]. La batteriemia ad andamento costante tipica dell'EI permette di ottenere emocolture in qualsiasi momento.

Le moderne metodiche di coltura di campioni di sangue sono sotto stretto controllo strumentale e non dipendono dalla soggettività di un esame basato sull'aspetto visivo. Gli antichi sistemi stanno scomparendo dai laboratori deputati alla diagnostica. Sono attualmente in uso molti altri metodi[128,129], ma non verranno descritti in questa sede.

Viene generalmente raccomandato di effettuare colture su almeno 3 prelievi ematici ottenuti ad 1 ora di distanza l'uno dall'altro e non attraverso linee di infusione continua, che possono essere contaminate. Se si considera urgente iniziare una terapia antibiotica anche empirica (ad esempio nei pazienti con sepsi), è opportuno che ciò avvenga dopo che i prelievi siano stati effettuati. In tutti gli altri casi è raccomandato rinviare la terapia antibiotica a esito delle emocolture noto. Se il paziente è stato sottoposto ad antibioticoterapia di breve durata, si dovrebbero attendere almeno 3 giorni dalla sospensione della terapia antibiotica prima di effettuare nuove emocolture. Le emocolture ottenute dopo antibioticoterapia di lunga durata possono non risultare positive per 6-7 giorni dopo la cessazione di tale terapia. L'usuale positività multipla per differenti microrganismi può non verificarsi se il paziente è stato sottoposto a terapia antibiotica[128-130].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Un'emocoltura standard prevede l'utilizzo di un contenitore per i microrganismi aerobi e di uno per gli anaerobi, ognuno dei quali contenente circa 50 ml di medium (una quantità minore è prevista per i pazienti pediatrici). Ad ogni contenitore deve essere aggiunto un quantitativo di sangue venoso pari ad almeno 5 ml, meglio 10 ml per i soggetti adulti e 1-5 ml per i bambini; 10 ml sono considerati sufficienti ad identificare anche un basso numero di microrganismi[128,129]. In laboratorio i campioni ematici sono routinariamente sottoposti a ventilazione e centrifugazione (i contenitori per aerobi) ed incubazione a 37°C per 5-6 giorni[128,129]. Quando si osservino segni di crescita batterica, i contenitori vengono sottoposti a colorazione secondo Gram e posti in un terreno che favorisca la crescita di microrganismi "fastidiosi" (come, ad esempio, l'*Abiotrophia spp.*). In questo caso il periodo di incubazione è di 2-3 giorni a 37°C.

Il sospetto clinico di EI dovrebbe sempre essere indicato sul modulo della richiesta. Le emocolture non vanno conservate in frigorifero. Un ritardo nel trasporto non danneggia il campione, ma può ritardare la diagnosi. Se l'emocoltura risulta positiva, il medico che ha in carico il paziente deve essere tempestivamente informato circa l'agente patogeno identificato. L'identificazione dovrebbe essere codificata in base alla specie patogena identificata. La presenza di *Abiotrophia spp., Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus bovis* tipo I, *Rothia dentocariosa*, microrganismi del gruppo HACEK, lattobacilli, *Erysipelothrix rhusiopathiae* è spesso associata all'EI. Tutti i campioni ematici dovrebbero essere conservati per almeno 1 anno dalla diagnosi di EI per eventuali confronti qualora dovessero verificarsi recidive della malattia.

Il test di suscettibilità mediante diffusione su disco permette solo di identificare i farmaci non attivi *in vitro*. Per quanto riguarda gli antibiotici selezionati per la terapia si dovrebbe determinare la concentrazione minima inibente (MIC). La determinazione routinaria della minima concentrazione battericida o dei livelli battericidi sierici non è più raccomandata[131]. L'interpretazione delle emocolture positive segue le regole già stabilite per la batteriemia[129,131].

Approccio diagnostico nell'endocardite sospetta ma non accertata

Possono esservi una serie di situazioni in cui vi sia il sospetto clinico di EI (EI sospetta o possibile), ma in cui il coinvolgimento endocardico non è stato ancora dimostrato. Negli anni precedenti l'introduzione delle attuali tecniche ecocardiografiche, sono stati introdotti sistemi di score in grado di essere usati come criteri per studi clinici ed epidemiologici[132]. Tali criteri sono stati poi aggiornati per avere una migliore sensibilità e specificità, con l'inclusione dei reperti ecocardiografici tipici dell'EI e di alcuni fattori predisponenti, come, per esempio, la anamnesi di IVDA[133,134]. Tali criteri sono utili ai fini epidemiologici e per una standardizzazione dell'approccio diagnostico, ma non sono sempre sufficienti a guidare le decisioni cliniche o a confermare la diagnosi in casi incerti[135-144]. Anche le versioni più aggiornate dei classici criteri di Duke non alterano questo concetto basilare. Tra le modifiche introdotte volte ad aumentare la sensibilità dei criteri di Duke che non comportino una concomitante riduzione della specificità sono da annoverare: l'utilizzo del TEE e dei marker sierologici/molecolari nei casi con coltura negativa, l'inclusione di altri criteri minori come lo sviluppo di ippocratismo digitale, la splenomegalia, elevati livelli di proteina C reattiva (> 100 mg/l) ed il considerare criterio maggiore e non minore la batteriemia da *Staphylococcus aureus* o la positività della sierologia per la febbre Q[141,145-148].

Endocardite ad emocoltura negativa

Attualmente la frequenza di endocardite ad emocoltura negativa è circa del 5%[97]. La causa più frequente di endocardite ad emocoltura negativa è una terapia antibiotica precedente[149]. Se vengono utilizzati sistemi tradizionali per le emocolture, è richiesto un maggiore periodo di incubazione (> 6 giorni) per certi microrganismi (gruppo HACEK, *Propionibacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Nocardia spp.*, *Abiotrophia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Brucella spp.*). Sembra che i sistemi automatici di analisi delle emocolture non richiedano prolungati periodi di incubazione nonostante le evidenze attuali a supportare ciò siano scarse[150-152]. È soprattutto nelle endocarditi a coltura negativa che tutto il materiale asportato durante l'intervento cardiochirurgico in pazienti con EI attiva deve essere sottoposto a coltura ed analisi (vedi paragrafo "Esame delle valvole"). Un punto ancora controverso è se debbano essere ottenute più di 3 emocolture al giorno nell'endocardite ad emocoltura negativa.

Microrganismi che richiedono speciali condizioni di coltura. L'endocardite da *Bartonella* è considerata relativamente frequente. Il miglior terreno di coltura è l'Isolator[153], ma è stata anche utilizzata la colorazione con arancio acridina e la successiva sottocoltura in agar cioccolato (almeno per 2 settimane)[154]. Molti casi vengono diagnosticati sierologicamente con immunofluorescenza[155]. Sulle valvole asportate chirurgicamente sono stati utilizzati anche l'incubazione Gram e la PCR[155].

L'*endocardite da Brucella* si osserva in circa il 2% di tutti i casi di brucellosi. La maggior parte degli isolati si positivizzano entro 5 giorni con i moderni sistemi di analisi delle emocolture[156.] Il test sierologico di agglutinazione è generalmente utile.

Funghi. Mentre l'endocardite da lieviti viene diagnosticata frequentemente (> 80% dei casi), l'endocardite da funghi filamentosi, le muffe, (ad esempio da *Aspergillus*) è positiva solo di rado[157]. Per questi casi e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

per l'*Histoplasma* il sistema migliore è l'Isolator, che utilizza coltura su terreno solido e incubazione per 4 settimane. La sierologia è utile solo per *H. capsulatum* e forse per *C. neoformans*.

L'*endocardite da Legionella* è stata osservata raramente. L'Isolator e le sottocolture periodiche eseguite in cieco dei contenitori con media specifici per la *Legionella* vengono preferiti soltanto nei casi sospetti[158]. Anche la sierologia va presa in considerazione.

Le *endocarditi da micobatteri* sono rare. I micobatteri, ad eccezione di quelli a rapida crescita, sono in genere identificati solo su valvole asportate chirurgicamente o all'autopsia[159]. I microrganismi a rapida crescita, come il *M. fortuitum*, sono i più frequenti e crescono entro 1 settimana nei moderni sistemi[160].

Nocardia spp. è stata riportata come un raro agente patogeno dell'EI. Nei sistemi tradizionali cresce in un tempo compreso tra 2 e 14 giorni dopo l'inoculazione[161], ma la coltura può rimanere negativa[162] e non ci sono dati circa le nuove metodiche. La *Nocardia* può anche essere riscontrata su un medium per i funghi.

Microrganismi che richiedono diagnosi sierologica

Alcuni di questi sono già stati citati in precedenza. Il valore della sierologia per le endocarditi causate da microrganismi del gruppo HACEK[163] e da streptococchi/enterococchi (immunoblotting o immunoelettroforesi)[164,165] non è stato dimostrato in modo definitivo, ad eccezione dell'endocardite da *Bartonella* o *Legionella* (vedi paragrafo precedente).

L'endocardite da *Chlamydia* è rara. Può essere riconosciuta mediante sierologia (immunofluorescenza) o microimmunofluorescenza del materiale valvolare[166].

L'endocardite da *Coxiella burnetii* si osserva nel 10% di tutti i casi di infezione da *C. burnetii*. Mentre i microrganismi vengono meglio identificati con la colorazione secondo Giemsa sul materiale valvolare[167], l'endocardite viene meglio diagnosticata dal riscontro di livelli elevati delle immunoglobuline (Ig)G, e IgA dirette contro l'antigene di fase I (CF) o tramite la PCR ad ampio spettro[168].

Esame delle valvole. Le valvole possono essere messe in coltura nel brodo; un precedente processo di macerazione contribuisce al riconoscimento del microrganismo[169]. L'immunofluorescenza è già stata citata in precedenza. Il metodo Gram può rivelare i microrganismi che sono stati resi non vitali dalla terapia antibiotica. L'unico caso di endocardite da *Mycoplasma hominis* è stato diagnosticato mediante coltura della valvola[170]. La PCR ad ampio spettro dovrebbe essere effettuata su tutte le valvole asportate chirurgicamente (vedi paragrafo "Dimostrazione del DNA batterico tramite reazione polimerasica a catena").

Coltura di emboli settici. In rari casi con coltura negativa, come nell'endocardite da *Nocardia* o *Aspergillus*, la coltura degli emboli settici può permettere di riconoscere l'agente patogeno[162-171].

Dimostrazione del DNA batterico tramite reazione polimerasica a catena. L'utilizzo della PCR apporta un significativo contributo all'armamentario diagnostico di endocardite ad emocoltura negativa, soprattutto se non vi è il sospetto di un particolare microrganismo. Questo metodo è basato sull'amplificazione dei geni dell'rRNA batterico 16S, molecole mosaico costituite da regioni conservate (praticamente identiche in tutte le specie batteriche) e da regioni variabili (caratterizzate da sequenze di basi peculiari), che possono essere utilizzate per l'identificazione. La sequenza così determinata è dunque confrontata con le corrispondenti sequenze di diverse migliaia di specie batteriche catalogate in vari database. I vantaggi di una simile procedura (come nell'endocardite dovuta alla sindrome di Whipple) sono la possibilità di evidenziare microrganismi che difficilmente crescerebbero in coltura[172,173] e persino batteri morti.

Nonostante i successi derivati dall'utilizzo di questo approccio, è molto importante tenerne presenti i limiti principali: a) è limitato a campioni ottenuti da zone usualmente sterili dell'organismo e alle infezioni monobatteriche; b) è soggetto alla contaminazione con il DNA presente nei reagenti[174]; c) la sensibilità è inferiore rispetto a quella della PCR specie-specifica[175].

Le possibilità di ottenere un risultato attendibile aumentano parallelamente al numero di microrganismi presenti in un determinato campione. La PCR ad ampio spettro è significativamente più sensibile rispetto alle colture delle valvole asportate. Tale tecnica dovrebbe pertanto essere applicata per lo meno in tutti i pazienti con EI ed emocolture negative che vengono sottoposti a intervento chirurgico[173].

Terapia e management

Nelle fasi iniziali della malattia la terapia dovrebbe essere guidata dai dati clinici e microbiologici. Nei casi non complicati, potrebbe essere opportuno ritardare l'inizio della terapia sino a 48 ore, finché non pervengano i risultati delle prime emocolture. Tale linea di condotta dovrebbe essere perseguita anche nel caso in cui il paziente sia stato trattato con antibiotici negli ultimi 8 giorni (Fig. 2).

Nei casi complicati da sepsi, da disfunzione valvolare di grado severo, da disturbi della conduzione o da eventi embolici, la terapia antibiotica può essere iniziata subito dopo i prelievi ematici per 3 emocolture (vedi paragrafo "Emocolture standard").

Le condizioni ottimali per un approccio diagnostico appropriato ed una terapia adeguata sono le seguenti:
• disponibilità di un servizio di microbiologia 7 giorni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

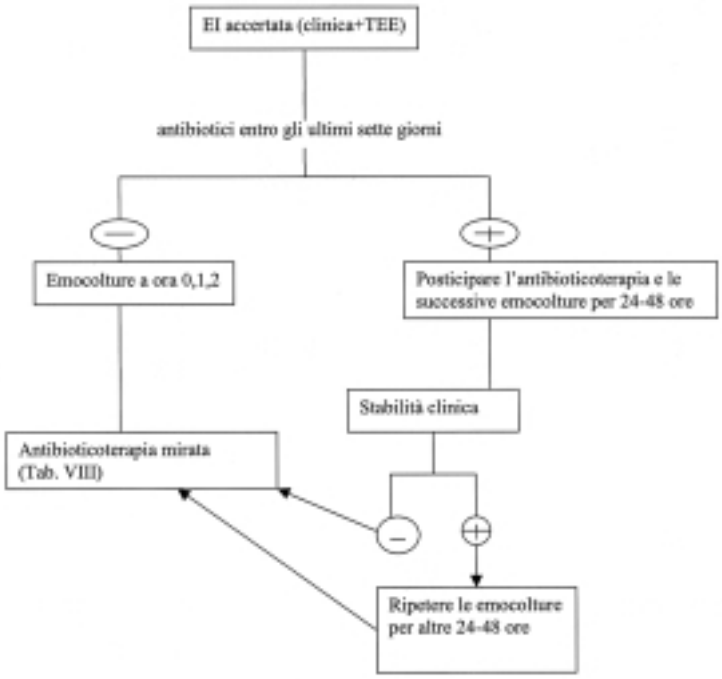

Figura 2. *Antibioticoterapia empirica prima dell'identificazione dell'agente/i patogeno/i. EI = endocardite infettiva; TEE = ecocardiogramma transesofageo.*

su 7, con possibilità di effettuare test di identificazione e suscettibilità dei microrganismi e disponibilità immediata nell'arco di tutta la giornata;

• presenza di competenze cardiologiche e cardiochirurgiche, con possibilità continuativa di accesso sia a tecniche di imaging, in particolare il TEE, che ad un intervento cardiochirurgico.

Se tali requisiti non possono essere soddisfatti, è necessario trasferire immediatamente il paziente ad un ospedale dove siano presenti specifiche competenze cardiologiche, infettivologiche e cardiochirurgiche.

In pazienti gravemente malati la terapia antibiotica viene generalmente iniziata prima che sia disponibile l'esito dei test di identificazione e suscettibilità degli agenti patogeni. Pertanto la terapia sarà inizialmente empirica e successivamente modificata in base ai risultati dei test microbiologici. In caso di microrganismi multiresistenti, la risposta clinica alla terapia standard è solitamente più lenta e le recidive più frequenti. Un'identificazione rapida e clinicamente rilevante (la specie o almeno il genere) ed i test di suscettibilità sono necessari per aggiustare il regime antibiotico empirico iniziale.

Gli stafilococchi con ridotta suscettibilità alla vancomicina (MIC 4-8 mg/l)[176] sono un problema emergente così come gli enterococchi multiresistenti[177,178]. La vancomicino-resistenza è stata descritta quasi esclusivamente per l'*E. faecium*, microrganismo raramente riscontrato nell'EI. Per quanto riguarda gli enterococchi in generale, la resistenza alla vancomicina (MIC 8-32 mg/l) rappresenta una considerevole sfida terapeutica[178]. Per gli stafilococchi e gli enterococchi resistenti, la terapia con oxazolidinone può essere un'opzione, ma dovrebbe essere iniziata solo dopo parere di un centro altamente competente.

Trattamento antibiotico delle endocarditi streptococciche

Il trattamento antibiotico delle EI streptococciche dipende dalla specie isolata, dal momento che ci sono differenze significative nello spettro di antibiotico-resistenza, nella tolleranza e nell'attività sinergica fra i vari gruppi di streptococchi. La maggioranza dei casi di EI causate da *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, streptococchi di gruppo B, C e G di Lancefield, *Streptococcus bovis* ed *Abiotrophia spp.* possono essere trattati con successo con una mortalità stimata < 10%.

Scelta e dosaggio dell'antibiotico. *Penicillina, ceftriaxone, vancomicina e teicoplanina.* Il numero ottimale di somministrazioni giornaliere di antibiotico non è ben stabilito per pazienti con EI. L'obiettivo terapeutico è quello di produrre livelli battericidi del farmaco nel sito di infezione per il maggior tempo possibile. La suscettibilità agli antibiotici *in vitro* dei batteri isolati dalle emocolture potrebbe differire significativamente dalla suscettibilità *in vivo* a livello del sito di infezione[40,41].

Pazienti con EI causata da streptococchi sensibili a penicillina G dovrebbero essere trattati con 12-20 MU di penicillina G ogni 24 ore e.v. suddivisi in 4-6 dosi[179-182].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

La somministrazione frequente è necessaria, in quanto il picco iniziale di concentrazione tende rapidamente a decrescere a causa della filtrazione glomerulare, dell'escrezione tubulare renale e dell'inattivazione della penicillina (emivita 20-30 min) nel circolo. Non sono raccomandate dosi singole > 5 MU al fine di evitare effetti collaterali. L'infusione continua dovrebbe essere riservata per circostanze particolari e per microrganismi difficili da trattare.

Il ceftriaxone ha un ottimo profilo farmacocinetico per il trattamento delle EI streptococciche[183,184]. È unanimamente accettato l'uso di una dose singola giornaliera di 2 g di ceftriaxone e.v. La dose può essere somministrata in bolo rapido. La somministrazione i.m. dovrebbe essere evitata nei pazienti con EI. Se ciò non fosse possibile, la raccomandazione è di non somministrare più di 1 g in un singolo sito di iniezione[185] (Tab. IV).

Per il trattamento delle EI, è anche accettata la somministrazione e.v. di 30 mg/kg/die di vancomicina suddivisa in 2 dosi, con l'obiettivo di mantenere delle concentrazioni ematiche fra 10 e 15 mg/dl per garantire la massima efficacia[131,180] (Tab. IV). La velocità di infusione non dovrebbe essere < 45 min per evitare effetti indesiderati.

La teicoplanina è un farmaco alternativo che potrebbe essere utilizzato in dose singola giornaliera per trattare le EI streptococciche. Tuttavia, il trattamento è risultato associato a tassi di fallimento significativi quando il dosaggio era inadeguato, poiché è possibile che lo "steady state" venga raggiunto solo dopo 1 settimana di somministrazione di tale antibiotico[186]. Per superare questo inconveniente, si raccomanda di somministrare 10 mg/kg e.v. 2 volte al giorno per le prime 9 dosi seguite da 10 mg/kg/die e.v. 1 volta al giorno[185].

Aminoglicosidi. Le vegetazioni infette costituiscono un microambiente molto particolare, caratterizzato dalla presenza di un'alta densità batterica con ridotta attività metabolica. Studi autoradiografici hanno dimostrato che gli aminoglicosidi si distribuiscono in modo omogeneo all'interno della vegetazione[187]. Tuttavia, indagini che hanno utilizzato un modello integrativo computerizzato nel coniglio hanno dimostrato che concentrazioni superiori alla concentrazione minima battericida (MBC) di amikacina si ottenevano nelle vegetazioni solo con dosi da 2 a 4 volte maggiori di quelle solitamente raccomandate[188]. Questi dati supportano la somministrazione di una dose singola, elevata di aminoglicoside. D'altro canto, studi effettuati in conigli con l'obiettivo di raggiungere valori sierici analoghi a quelli desiderati nell'uomo hanno dimostrato che schemi con amikacina somministrata 1 o 3 vol-

Tabella IV. Principi dell'iter decisionale dell'antibioticoterapia dell'endocardite infettiva (EI) su valvola nativa (NVE) e su protesi valvolare (PVE) causata da streptococchi (inclusa *Abiotrophia spp.*)*.

Regime A: NVE; piena sensibilità alla penicillina (MIC ≤ 0.1 mg/l)	
Pazienti < 65 anni, normale creatininemia	Penicillina G 12-20 MU/24 ore e.v., suddivise per 4-6 dosi per 4 settimane più gentamicina 3 creatininemia mg/kg/24 ore e.v. (max 240 mg/die) suddivise in 2-3 dosi per 2 settimane
Le stesse condizioni citate in precedenza con decorso non complicato e rapida risposta alla terapia	Penicillina G 12-20 MU/24 ore e.v., suddivise in 4-6 dosi per 2-4 settimane con terapia ambulatoriale dopo 7 giorni di terapia ospedaliera (vedi tabella V)
Pazienti ≥ 65 anni e/o creatininemia elevata o allergia alla penicillina	Penicillina G in base alla funzione renale per 4 settimane oppure ceftriaxone 2 g/24 ore e.v.** in monodose per 4 settimane
Pazienti allergici alla penicillina e alle cefalosporine	Vancomicina 30 mg/kg/24 ore suddivisa in 2 dosi per 4 settimane
Regime B: sensibilità alla penicillina (MIC 0.1-0.5 mg/l) o PVE	
	Penicillina G 20-24 MU/24 ore e.v., suddivise in 4-6 dosi o** ceftriaxone 2 g/24 ore e.v. o i.m.*** in monodose entrambi per 4 settimane più gentamicina 3 mg/kg/24 ore e.v. divisa in 2-3 dosi per 2 settimane§, seguita da ceftriaxone 2 g/24 ore e.v. per altre 2 settimane Vancomicina in monodose per 4 settimane (per i dosaggi vedi sotto)
Regime C: resistenza alla penicillina (HLR); MIC > 0.5 mg/l§§	
	Terapia come nell'EI da enterococchi

MIC = concentrazione minima inibente. * in precedenza classificati come streptococchi con variante nutrizionale; ** soprattutto per i pazienti allergici alla penicillina; *** le iniezioni intramuscolo devono essere evitate durante l'EI attiva; se risultassero inevitabili in pazienti selezionati con problemi di accesso venoso suddividere in 2 dosi e iniettare nei grandi fasci muscolari; § in alternativa 2-3 mg/kg di netilmicina 1 volta al giorno (livello sierico di picco < 16 mg/l); §§ alto livello di HLR o al ceftriaxone (MIC > 8 mg/l) e HLR alla gentamicina (MIC > 500 mg/l) o resistenza alla vancomicina o alla teicoplanina (MIC ≥ 4 mg/l) sono rare tra i ceppi degli streptococchi. In alcune situazioni, i test di suscettibilità estesi e una stretta collaborazione con i microbiologi clinici sono indispensabili.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

te al giorno erano ugualmente efficaci[189]. In accordo con il disegno di questi studi, i risultati sono validi solo per una terapia che utilizza un singolo antibiotico aminoglicosidico, che rappresenta un trattamento poco utilizzato per le EI. Esistono solo due studi prospettici comparativi[190,191] per la somministrazione in singola dose quotidiana ("once daily") dell'aminoglicoside. Studi di confronto di impiego della stessa dose in tre somministrazioni giornaliere rispetto alla somministrazione singola, in un modello di endocardite da enterococco nel coniglio, hanno dimostrato la superiorità dello schema a 3 dosi quotidiane[192]. Non sono state invece rilevate differenze tra il regime ad uno o a tre somministrazioni in modelli sperimentali di endocardite da *Abiotrophia adiacens*[192] e *Streptococcus sanguis*[193]. Un modello sperimentale che ha simulato i livelli sierici efficaci nell'uomo di ceftriaxone e netilmicina[194] raccomanda un regime a dose singola di aminoglicoside. In generale, i modelli sperimentali con conigli o topi rendono difficoltosa la comparazione di differenti schemi di dosaggio a causa dell'emivita molto breve di questi composti nei piccoli animali[195]. La Task Force, pertanto, non può fornire alcuna evidenza clinica o sperimentale per raccomandare uno schema a somministrazione unica o frazionata[182]. La raccomandazione della British Society for Antimicrobial Chemotherapy di una doppia somministrazione giornaliera di aminoglicoside è speculativa[180]. Sembra comunque ragionevole pensare che le caratteristiche peculiari dell'ambiente nella vegetazione, con assenza di cellule fagocitiche (agranulocitosi focale) ed alta densità batterica a ridotta attività metabolica, possano spiegare l'assenza del cosiddetto effetto postantibiotico descritto *in vivo*[196,197]. Questa osservazione supporta l'utilizzo di un regime a somministrazioni ripetute di aminoglicosidi.

Schemi di trattamento antibiotico. Penicillina, ceftriaxone, vancomicina o teicoplanina possono essere usati in monoterapia nelle EI streptococciche[190,198] tuttavia questi farmaci sono stati tradizionalmente usati in combinazione con aminoglicosidi. Il sinergismo tra penicillina e aminoglicoside è ben documentato *in vitro* ed *in vivo*[199] e la gentamicina ha dimostrato il maggior potenziale sinergico[200]. Questa azione sinergica permette di effettuare un trattamento di 2 settimane con penicillina o ceftriaxone in combinazione con gentamicina (Tab. V). L'efficacia e la sicurezza di questa terapia sono state documentate nel corso di studi clinici[190,199,201]. La tolleranza, un fenomeno per cui la MBC del farmaco supera la sua MIC di 5 o più volte, non ha mai dimostrato rilevanza clinica[180], pertanto non è più raccomandata la determinazione routinaria della MBC[131].

La tabella IV elenca differenti regimi terapeutici per le EI streptococciche. È importante sottolineare che un recente studio multicentrico ha riportato che il 56% dei casi positivi per gli streptococchi sarebbe relativamente resistente alla penicillina (MIC > 0.12 mg/l) e persino nell'area considerata a "bassa resistenza" europea ci sarebbe un tasso di resistenza relativa alla penicillina pari al 44% da parte di *Streptococcus mitis*[202]. La maggioranza di questi ceppi, comunque, presenta una MIC tra 0.1 e 0.5 mg/l[182] e può essere trattata con successo con un regime simile a quello usato nelle EI determinate da ceppi altamente sensibili alla penicillina[203]. Perciò, il trattamento con penicillina per 4 settimane combinato con gentamicina per le prime 2 settimane può essere considerato sicuro.

Le raccomandazioni per il trattamento delle EI streptococciche sono basate su risultati concordanti provenienti da un largo numero di studi. Pertanto queste sono raccomandazioni di classe I basate su un livello B di evidenza.

Tabella V. Un regime terapeutico intraospedaliero di 2 settimane o di 1-2 settimane seguito da terapia ambulatoriale deve essere preso in considerazione in tutte le seguenti situazioni.

- Isolati streptococcici (non enterococcici) con sensibilità piena alla penicillina (MIC ≤ 0.1 mg/l*) con infezione di valvole originarie, rapida (< 7 giorni) risposta alla terapia antibiotica
- Vegetazioni < 10 mm al TEE
- Assenza di complicanze cardiovascolari quali insufficienza valvolare di grado non trascurabile, insufficienza cardiaca, anomalie della conduzione, sepsi, eventi embolici
- La situazione familiare del paziente è compatibile con una terapia ambulatoriale

MIC = concentrazione minima inibente; TEE = ecocardiogramma transesofageo. * devono essere candidati alla terapia domiciliare anche i pazienti che presentino tali criteri ma i cui campioni siano caratterizzati dalla presenza di isolati streptococcici con ridotta sensibilità (0.1-05 mg/l) alla penicillina G o al ceftriaxone. In tale situazione, dopo 2 settimane di terapia intraospedaliera con penicillina e gentamicina, può essere somministrata una terapia con ceftriaxone 2 g/die e.v. (vedi tabella IV) a domicilio.

Trattamento domiciliare ed ambulatoriale. Il termine "ambulatory treatment" si riferisce ad un ambiente di cura (solitamente l'ospedale) cui il paziente afferisce per ricevere infusioni e.v. di antibiotico (trattamento "outpatient") e poi torna a casa. Il termine "non-inpatient" si riferisce invece ad una situazione per cui il paziente riceve le cure in ambiente domiciliare per visita, ad esempio, infermieristica, nello studio del medico di base o per autosomministrazione[204]. Il termine "outpatient and home parenteral antibiotic therapy" (OHPAT) comprende entrambi i concetti sopra descritti[205]. L'uso della terapia antibiotica parenterale al di fuori dell'ambiente ospedaliero è stato istituito negli Stati Uniti più di 20 anni fa, ma è una pratica relativamente nuova in Europa[206]. Non esistono studi prospettici di comparazione tra il trattamento in regime di ricovero e l'OHPAT parziale o totale nelle EI, ma molti studi hanno mostrato che pazienti selezionati potrebbero essere curati in modo sicuro a casa[206].

La Task Force suggerisce che tutti i pazienti con EI dovrebbero essere ricoverati per una valutazione multi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

disciplinare e che dovrebbero essere trattati per almeno 1-2 settimane in ospedale monitorando le possibili complicanze cardiache e non cardiache, in particolare gli eventi embolici. L'incidenza delle complicanze emboliche si riduce rapidamente durante la prima settimana di terapia antimicrobica. Il primo evento embolico è raro dopo 2 settimane di trattamento ottimale[44,207].

Una quota significativa di pazienti con EI potrebbe essere candidata per l'OHPAT, ma questo approccio necessita di attenta valutazione da studi clinici appropriati. Le condizioni per l'OHPAT dovrebbero essere delineate chiaramente per ogni specifico servizio sanitario[205].

Trattamento antibiotico delle endocarditi stafilococciche

L'EI stafilococcica è un'infezione particolarmente grave e potenzialmente mortale, responsabile di circa un terzo di tutti i casi di endocardite[208]. L'inizio precoce della terapia antibiotica rappresenta la chiave per migliorare la prognosi. Il 90% dei casi è determinato da *Staphylococcus aureus*, il rimanente 10% da stafilococchi coagulasi negativi (CONS), tra i quali *Staphylococcus lugdunensis* responsabile di un decorso clinico particolarmente severo[209-213]. Le EI causate da *Staphylococcus aureus* in soggetti non tossicodipendenti coinvolgono soprattutto le valvole delle sezioni sinistre del cuore. Più del 75% delle PVE è causato da specie CONS, in particolar modo da ceppi di MRSE[214]. PVE identificate ad oltre 12 mesi dalla sostituzione valvolare (PVE tardive) sono causate da *Staphylococcus aureus* e CONS con una percentuale del 25% ciascuno. La maggioranza di questi microrganismi è acquisita in comunità ed è generalmente sensibile alla meticillina.

Endocardite stafilococcica non associata a materiale protesico

Attualmente, meno del 10% dei ceppi di *S. aureus* che causano EI sono sensibili alla penicillina. I ceppi di *S. aureus* responsabili di EI acquisite in comunità sono comunemente resistenti alla penicillina ma sono sensibili alla meticillina (MSSA). Il trattamento di scelta è una penicillina penicillinasi-resistente (oxacillina o simili) a dosaggio di 2 g e.v. in bolo ogni 6 ore per almeno 4 settimane[215,216] (Tab. VI).

In pazienti con storia di ipersensibilità IgE-mediata alla penicillina andrebbe evitato ogni antibiotico betalattamico. In questi casi, il farmaco di scelta è la vancomicina (Tab. VI). Studi clinici ed *in vitro* hanno mostrato che l'attività battericida della vancomicina nei confronti di *S. aureus* è minore rispetto alle penicilline penicillinasi-resistenti. Pertanto, l'uso della vancomicina dovrebbe essere ristretto alle EI da MSSA con allergia IgE-mediata[180,217-219]. In pazienti obesi, il dosaggio della vancomicina dovrebbe essere modificato in base al peso corporeo ideale. L'uso della vancomicina richiede il monitoraggio dei livelli plasmatici per aggiustarne il dosaggio (vedi paragrafo "Monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci").

È stato mostrato in alcuni studi clinici che le associazioni con gentamicina sono associate a più rapida risoluzione della batteriemia, che potrebbe ridurre il dan-

Tabella VI. Iter decisionale nell'antibioticoterapia dell'endocardite infettiva (EI) da streptococci.

Regime A: endocardite su valvola nativa	
MSSA senza allergia alla penicillina	Oxacillina* 8-12 g/24 ore e.v. suddivisa in 4 dosi per almeno 4 settimane**, più gentamicina 3 mg/kg/24 alla penicillina ore e.v. (max 240 mg/die) suddivisa in tre dosi per i primi 3-5 giorni di terapia
MSSA allergia alla penicillina***	Vancomicina 30 mg/kg/24 ore e.v. suddivisa in 2 dosi§ per 4-6 settimane§§, più gentamicina 3 mg/kg/24 ore e.v. (max 240 mg/die) suddivisa in tre dosi per i primi 3-5 giorni di terapia
MRSA	Vancomicina 30 mg/kg/24 ore e.v. suddivisa in 2 dosi§ per 6 settimane
Regime B: endocardite su materiale protesico e protesi valvolari	
MSSA	Oxacillina* 8-12 g/24 ore e.v. suddivisa in 4 dosi, più rifampicina 900 mg/24 ore suddivisa in 3 dosi, entrambe per 6-8 settimane, più gentamicina 3 mg/kg/24 ore e.v. (max 240 mg/die) suddivisa in 3 dosi per le prime 2 settimane di terapia
MRSA, CONS§§§	Vancomicina 30 mg/kg/24 ore e.v. suddivisa in 2 dosi§ per 6 settimane, più rifampicina 300 mg/24 ore e.v. suddivisa in 3 dosi, più gentamicina† 3 mg/kg/24 ore e.v. (max 240 mg/die) suddivisa in 3 dosi (tutto per 6-8 settimane)

CONS = stafilococchi coagulasi negativi; MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; MSSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile. * generi affini; ** ad eccezione dei tossicodipendenti, per i quali un regime di 2 settimane può essere insufficiente (vedi paragrafo "Trattamento e gestione dell'endocardite infettiva nel tossicodipendente"); *** per entrambi, immediata tipizzazione (immunoglobuline E) e reazione di ipersensibilità durante la terapia; § infusione per almeno 60 min; §§ la durata totale del piano terapeutico per pazienti inizialmente trattati con oxacillina deve essere di almeno 4 settimane. Questi pazienti non devono essere sottoposti ad un secondo ciclo di terapia con gentamicina; §§§ nei CONS sensibili alla oxacillina, la vancomicina deve essere sostituita da oxacillina; † se la sensibilità alla gentamicina è stata dimostrata *in vitro*, la gentamicina è aggiunta nell'EI da MRSA per tutto il ciclo della terapia, mentre nell'EI da CONS è aggiunta soltanto per le prime 2 settimane di terapia. Se l'organismo è resistente a tutti gli aminoglicosidi, la gentamicina deve essere sostituita da un fluorochinolonico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

no valvolare e prevenire la formazione di ascessi[220]. C'è quindi accordo a combinare oxacillina (o vancomicina se appropriato) con gentamicina per i primi 3-5 giorni di trattamento[180,219]. La gentamicina dovrebbe essere somministrata a dosaggio di 3 mg/kg ogni 8 ore (massimo 240 mg/die) come bolo e.v. dopo la somministrazione di oxacillina (o vancomicina).

Le EI causate da MRSA sono una sfida terapeutica, poiché il numero degli antibiotici efficaci è limitato. Indicativamente, gli MRSA sono resistenti a quasi tutti gli aminoglicosidi e l'aggiunta di gentamicina non dimostra di modificare il decorso clinico o la prognosi dell'infezione. La rifampicina non è indicata nelle NVE non complicate[221]. Se il decorso clinico si complica (per esempio, da ascesso intracardiaco o infezione locale non controllata), il trattamento dovrebbe essere come quello indicato per le PVE (vedi paragrafo "Endocardite stafilococcica in pazienti con materiale protesico intracardiaco").

Il trattamento delle NVE causate da CONS è basato sulla sensibilità del microrganismo infettante agli antibiotici beta-lattamici. Nelle infezioni acquisite in comunità, la maggioranza dei ceppi è sensibile alla meticillina, mentre i ceppi acquisiti in ambito ospedaliero sono resistenti alla meticillina ed a tutti gli antibiotici beta-lattamici in più del 50% dei casi[222,223]. In ogni caso, è molto importante identificare l'eteroresistenza dei CONS agli antibiotici beta-lattamici. Le NVE causate da CONS possono essere trattate seguendo lo stesso algoritmo terapeutico dato per le infezioni da *S. aureus* (Tab. VI).

Nonostante la mancanza di studi randomizzati e quindi di livelli A di evidenza, la letteratura scientifica a disposizione supporta in modo convincente una raccomandazione di classe I per il trattamento antibiotico delle EI stafilococciche.

Endocardite stafilococcica in pazienti con materiale protesico intracardiaco. Le PVE e le infezioni che coinvolgono altro materiale protesico causate da *S. aureus* sono gravate da un'alta mortalità[214.] Sebbene non ci siano studi clinici o *in vitro* definitivi, per il trattamento di queste infezioni viene utilizzata una penicillina penillicinasi-resistente per 6-8 settimane, in combinazione con rifampicina durante tutto il periodo di trattamento e con gentamicina durante le prime 2 settimane[180,224]. In relazione alla prognosi severa anche con terapia antimicrobica combinata, la terapia chirurgica dovrebbe essere considerata un'opzione precoce (vedi paragrafo "Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva su protesi valvolare"). Pazienti con PVE causata da MRSA dovrebbero essere trattati per 6-8 settimane con una combinazione di vancomicina, rifampicina e gentamicina, purché la sensibilità sia stata dimostrata *in vitro* (Tab. VI). Questa è una raccomandazione di classe IIa basata su un livello B di evidenza.

Le specie CONS responsabili di PVE durante il primo anno dopo sostituzione valvolare sono solitamente meticillino-resistenti. Fino al 30% di tali ceppi può anche essere resistente agli aminoglicosidi, mentre tutti i ceppi fino ad ora si sono dimostrati sensibili alla vancomicina[225]. La terapia ottimale per la PVE, basata sui risultati di modelli sperimentali e di studi clinici, è una combinazione di vancomicina e rifampicina per almeno 6 settimane con l'aggiunta di gentamicina per le 2 settimane iniziali[225]. Se il microrganismo responsabile è resistente a tutti gli aminoglicosidi, questi possono essere sostituiti con un fluorochinolone[226]. La PVE precoce causata da CONS è frequentemente complicata da ascessi perivalvolari e miocardici e spesso da deiscenza dell'anello valvolare, per cui il reintervento sulla valvola è di solito fortemente indicato durante le prime settimane[225,227,228]. Nei casi in cui l'infezione è determinata da ceppi CONS sensibili alla meticillina, si raccomanda di usare oxacillina o un analogo al posto della vancomicina.

Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva causata da enterococchi e streptococchi penicillino-resistenti

Attualmente esistono almeno 20 specie all'interno del genere *Enterococcus*. *E. faecalis* è la specie più frequentemente coinvolta nell'eziologia delle EI (90%), seguito da *E. faecium*. Differentemente dagli streptococchi, gli enterococchi sono generalmente resistenti ad un'ampia gamma di agenti antimicrobici incluse la maggioranza delle cefalosporine, penicilline antistafilococciche, clindamicina e macrolidi. L'efficacia clinica del trimetoprim-sufametossazolo e dei nuovi chinoloni è controversa.

Gli enterococchi sono anche relativamente resistenti agli aminoglicosidi (MIC gentamicina 4-64 mg/l), tuttavia l'associazione aminoglicosidi ed antibiotici beta-lattamici, determina un effetto battericida sinergico[229]. Le classiche combinazioni di penicillina e streptomicina prima, di penicillina e gentamicina successivamente, sono state usate con successo per il trattamento delle EI enterococciche causate da ceppi sensibili a questi antibiotici. Comunque, ceppi resistenti a penicillina o ad ampicillina oppure altamente resistenti agli aminoglicosidi (MIC gentamicina ≥ 500 mg/l, MIC streptomicina ≥ 2000 mg/l) non sono più sensibili all'effetto sinergico di queste combinazioni[229].

Sebbene l'attività battericida dell'ampicillina sia 2 volte maggiore rispetto a quella della penicillina nei confronti di *E. faecalis*, quest'ultima è comunque indicata nel trattamento, perché le alte concentrazioni sieriche di penicillina compensano questo divario e perché è importante evitare possibili rash causati dall'ampicillina durante trattamenti di lunga durata.

Gli enterococchi con un'alta resistenza alla gentamicina (MIC gentamicina > 500 mg/l) sono anche resistenti a tutti gli altri aminoglicosidi tranne probabilmente alla streptomicina, per la quale devono essere effettuati ulteriori studi. Viceversa, la sensibilità alla gen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

tamicina non implica la sensibilità agli altri aminoglicosidi.

I glicopeptidi non sono solitamente battericidi contro gli enterococchi, quindi è obbligatoria una terapia di combinazione con aminoglicosidi. È stata rilevata con frequenza crescente resistenza alla vancomicina.

I ceppi altamente resistenti alla vancomicina (resistenza tipo van A) sono resistenti anche alla teicoplanina. Entrambe sono pertanto inutili per il trattamento. In questi casi, è necessaria l'assistenza di un esperto in microbiologia clinica (Tab. VII).

La durata del trattamento dovrebbe essere di almeno 4 settimane per la combinazione e di almeno 6 settimane nei casi complicati, nei pazienti che hanno sintomi da più di 3 mesi e nelle PVE[182].

Queste sono raccomandazioni di classe IIa basate su un livello B di evidenza.

Trattamento antibiotico delle endocarditi infettive causate da altri microrganismi

Endocarditi infettive causate da batteri gram-negativi. Circa il 10% delle NVE e fino al 15% dei casi di PVE, specialmente quelli che si verificano entro 1 anno dalla chirurgia valvolare, sono causate da batteri gram-negativi. Fra queste specie, *Enterobacteriacee*, *Pseudomonas spp.* e microrganismi del gruppo HACEK sono più comunemente associate ad EI[230].

Le *Enterobacteriacee* più spesso associate ad EI sono *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* e *Serratia spp.* Poiché la sensibilità di questi microrganismi è imprevedibile, la terapia deve essere basata sui test di sensibilità. Il trattamento iniziale è solitamente con un antibiotico beta-lattamico ad alta dose associato a gentamicina, 3 mg/kg/die suddivisa in 2-3 dosi per 4-6 settimane.

Il trattamento delle EI causate da *P. aeruginosa* è basato sui risultati degli studi di sensibilità *in vitro*. La combinazione di un antibiotico beta-lattamico con attività antipseudomonas ad alte dosi e tobramicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi) per 6 settimane è considerato il trattamento antibiotico iniziale più adeguato. È stato descritto che il migliore effetto terapeutico viene ottenuto con picchi di concentrazione sierica di tobramicina di 12 mg/l o più[231,232].

Quando si deve instaurare un trattamento empirico, i microrganismi del gruppo HACEK responsabili di EI dovrebbero essere considerati ampicillino-resistenti e la terapia di scelta dovrebbe essere una cefalosporina di terza generazione, come ceftriaxone 2 g/die e.v. in dose singola somministrato per 3-4 settimane nelle NVE e per 6 settimane nelle PVE. Il ceftriaxone ha un eccellente profilo farmacocinetico con emivita lunga, perciò è giustificata la singola dose giornaliera. Può essere utilizzata anche ampicillina qualora la sensibilità da parte del batterio sia dimostrata (fino a 12 g/die suddivisi in 3-4 dosi), in combinazione con gentamicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi)[224,233]. Aminopenicilline e penicilline semisintetiche hanno generalmente un'emivita più lunga in circolo rispetto alla penicillina e quindi possono essere somministrate in tutta sicurezza 3 o 4 volte al giorno. Altri batteri gram-negativi coinvolti nell'eziologia dell'EI (per la diagnosi microbiologica, vedi paragrafo "Endocarditi con emocolture negative") dovrebbero essere sempre trattati in stretta cooperazione con un microbiologo esperto.

Per quanto riguarda le EI causate da *Coxiella burnetii*, l'agente eziologico della febbre Q, la terapia di scelta è con doxiciclina, 100 mg e.v. ogni 12 ore in associazione con rifampicina. La combinazione tra tetracicline e fluorochinoloni si è dimostrata efficace in studi clinici[234]. Nella maggioranza dei pazienti è necessaria la sostituzione della valvola per prevenire recidive. Poiché le *Coxielle* sono organismi intracellulari, la terapia antimicrobica andrebbe mantenuta nella fase postoperatoria per un periodo di almeno 1 anno, o perfino per tutta la vita.

Queste raccomandazioni di classe IIa si basano su un livello B di evidenza.

Endocarditi infettive micotiche. Il numero delle endocarditi da funghi, del quale il 70% è determinato da *Candida spp.*, è aumentato nel corso degli ultimi anni in concomitanza con un grande numero di pazienti immunocompromessi, l'alta prevalenza di tossicodipendenza, l'aumentato tasso di chirurgia cardiaca e l'uso frequente di antibiotici a largo spettro e di nutrizione parentera-

Tabella VII. Iter decisionale nel trattamento nell'endocardite infettiva da enterococchi e da streptococchi penicillino-resistenti.

MIC penicillina ≤ 8 mg/l e MIC gentamicina < 500 mg/l	Penicillina G, 16-20 MU suddivisi in 4-6 dosi più gentamicina 3 mg/kg, suddivisi in 2 dosi per 4 settimane
Pazienti allergici alla penicillina e con isolati enterococcici penicillino/gentamicino sensibili	Vancomicina 30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi suddivise più gentamicina (dosaggio come sopra) per 6 settimane
Ceppi penicillino-resistenti (MIC > 8 mg/l)*	Vancomicina + gentamicina (dosaggio come sopra) per 6 settimane
Ceppi resistenti o meno sensibili (MIC 4-16 mg/l) alla vancomicina o altamente resistenti alla gentamicina	È indispensabile l'assistenza di un microbiologo esperto. Se la terapia antibiotica non risulta efficace, deve essere precocemente considerato l'intervento di sostituzione valvolare

MIC = concentrazione minima inibente. * per gli enterococchi resistenti la terapia con oxazolidone può essere un'opzione, ma deve essere intrapresa solo su consiglio di un centro referenziato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

le nei pazienti ospedalizzati[235]. Data l'alta mortalità con il solo trattamento antimicotico e l'accettabile mortalità perioperatoria in caso di intervento chirurgico per EI attiva, si considera quest'ultimo l'opzione primaria.

Il trattamento di scelta per le EI micotiche è rappresentato dall'amphotericina B o dalla preparazione liposomiale meno tossica, con un dosaggio giornaliero di 1 mg/kg. L'infusione continua potrebbe aiutare ad evitare gli effetti collaterali, come, ad esempio, l'iperpiressia. L'associazione con 5-flucitosina ha un effetto sinergico *in vitro*, ma non è stato dimostrato che *in vivo* tale combinazione sia più efficace della sola amphotericina[236]. La terapia chirurgica è necessaria in quasi tutti i casi al fine di controllare l'infezione[236,237].

Queste raccomandazioni di classe IIa si basano su un livello B di evidenza.

Monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci

La scelta iniziale dell'antibiotico è generalmente empirica, mentre la terapia mirata dovrebbe basarsi sulla valutazione della MIC.

Il monitoraggio routinario dei livelli sierici degli antibiotici beta-lattamici non è necessario, in quanto è possibile raggiungere alti picchi di concentrazione con regimi standard di dosaggio. In genere, il loro effetto battericida non aumenterà con l'aumento del picco di concentrazione, ma sarà direttamente correlato con il periodo di tempo in cui il livello del farmaco permane sopra la MIC. È indicata la somministrazione di penicillina G in almeno 4 dosi, in quanto il suo picco iniziale tende a decrescere rapidamente (l'emivita è di 20-30 min). Nei pazienti con insufficienza renale severa, l'emivita della penicillina potrebbe essere considerevolmente prolungata. Pertanto, è richiesta la variazione del dosaggio in base alla clearance della creatinina. È indicata la somministrazione di una dose maggiore di penicillina G nel giovane con un alto tasso di filtrazione glomerulare e con EI causata da enterococchi (Tab. VII), in quanto questi batteri sono tolleranti all'effetto killing della penicillina e la MIC è da 1 a 50 volte più alta di quella per gli streptococchi viridanti. È raccomandato il monitoraggio della concentrazione plasmatica di farmaco durante terapia con aminoglicosidi. I valori di valle della gentamicina dovrebbero essere < 1 mg/l per evitare effetti ototossici o renali.

L'effetto ottimale della vancomicina è raggiunto se la concentrazione sierica è costantemente mantenuta almeno 2-4 volte al di sopra della MIC per l'agente eziologico. I valori di valle dovrebbero essere almeno 10-15 mg/l. Nei pazienti con funzione renale normale, il livello ematico del farmaco andrebbe controllato 1 volta alla settimana, ma anche 2-3 volte se è in corso una terapia di combinazione con aminoglicoside. Nei pazienti con insufficienza renale, il monitoraggio potrebbe essere necessario 2-3 volte la settimana o persino quotidianamente.

La teicoplanina è un glicopeptide alternativo che può essere somministrato 1 volta al giorno. Per ottenere un effetto killing ottimale, tuttavia, è stato riportato che sono necessarie dosi di carico 2 volte al giorno per 4-5 giorni (9 dosi) (vedi paragrafo "Penicillina, ceftriaxone, vancomicina e teicoplanina")[182].

Per quanto riguarda la rifampicina, il monitoraggio dei suoi livelli ematici non è necessario se vengono utilizzati regimi di dosaggio standard, poiché questo farmaco viene prevalentemente escreto attraverso il metabolismo epatico. Si dovrebbe considerare una riduzione della dose o la sospensione del trattamento in caso di insufficienza epatica.

Trattamento in circostanze particolari

Endocarditi con emocolture negative. Prima di iniziare il trattamento nei casi di endocarditi con emocolture negative, bisognerebbe delineare la strategia diagnostica (vedi paragrafo "Approccio diagnostico nell'endocardite sospetta ma non accertata") e rivalutare la storia del paziente (ad esempio, l'uso di stupefacenti e.v., pregressa sostituzione valvolare, area ad alta prevalenza di MRSA), al fine di focalizzare gli agenti eziologici più probabili per il caso in questione (vedi paragrafo "Trattamento e gestione dell'endocardite infettiva nel tossicodipendente"). Bisognerebbe anche verificare se il paziente sia stato già trattato con farmaci antimicrobici.

A meno che non si sospetti un'EI da *Bartonella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella spp.*, *Legionella spp.*, *Nocardia spp.* o funghi, lo schema basato sull'esperienza clinica ed elencato nella tabella VIII sembra attualmente il più utile (raccomandazione di classe IIa).

Endocarditi dopo impianto di materiale esogeno intracardiaco. Le infezioni di materiale estraneo intracardiaco possono verificarsi presto o tardivamente rispetto al periodo di impianto e ciò è un elemento chiave che definisce eziologia, presentazione clinica, trattamento e prognosi.

Endocardite su protesi valvolare. I CONS sono gli agenti eziologici più frequenti delle PVE precoci, se-

Tabella VIII. Antibioticoterapia empirica nell'endocardite con coltura negativa di una valvola nativa (NVE) o protesica (PVE).

NVE		
Vancomicina	15 mg/kg e.v. ogni 12 ore*§	4-6 settimane
+ gentamicina	1 mg/kg e.v. ogni 8 ore	2 settimane
PVE		
Vancomicina	15 mg/kg e.v. ogni 12 ore	4-6 settimane
+ rifampicina	300-450 *per os* ogni 8 ore	4-6 settimane
+ gentamicina	1 mg/kg e.v. ogni 8 ore	2 settimane

* massimo 2 g/die; monitoraggio dei livelli ematici del farmaco;
§ può essere aggiunta aminopenicillina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

guiti da *S. aureus* ed enterococchi[238]. La microbiologia delle PVE tardive non differisce significativamente da quella delle NVE[5,239]. La profilassi perioperatoria routinaria ha contribuito in modo significativo a ridurre l'incidenza delle PVE precoci negli ultimi anni[5,214,240], mentre sono risultati inutili gli ulteriori tentativi di ridurre l'incidenza di EI attraverso l'impregnazione dell'anello valvolare meccanico con argento[241]. È essenziale il riconoscimento precoce della PVE, in quanto un'adeguata terapia medica e chirurgica migliora significativamente la prognosi[242]. I principi di terapia antimicrobica per le PVE sono sostanzialmente gli stessi delle NVE. Comunque, la terapia dovrebbe essere prolungata fino a 6 settimane. Sono state fatte delle considerazioni particolari per il trattamento delle PVE nel paragrafo "Trattamento antibiotico delle endocarditi streptococciche" e "Trattamento antibiotico delle endocarditi infettive causate da altri microrganismi".

Dopo le prime 2 settimane di terapia in regime di ricovero, il trattamento domiciliare va tenuto in considerazione solo in casi particolari (vedi paragrafo "Trattamento domiciliare ed ambulatoriale"). La terapia della PVE potrebbe risultare particolarmente difficile in quanto lo speciale microambiente protegge i batteri dall'effetto dell'antibiotico[40,41,243]. Ceppi CONS possono produrre una pellicola extracellulare che inibisce i meccanismi di difesa dell'ospite e impedisce l'eliminazione del microrganismo[40].

Infezione di altro materiale esogeno intracardiaco. I segni tipici di infezione di pacemaker a permanenza e di defibrillatore (PPMI) sono l'iperpiressia e la batteriemia continua. Queste infezioni possono essere localizzate sia nel sottocutaneo che nella porzione intravascolare o in entrambe[244]. Può essere repertata un'endovasculite con vegetazioni batteriche a livello dell'endocardio parietale, della punta dell'elettrodo, nel cuore destro, sulla valvola tricuspide oppure ovunque dalla vena succlavia alla vena cava superiore. Il TEE è spesso utile per identificare vegetazioni sui cateteri. Lo *S. aureus* è il microrganismo prevalente (50%), mentre i ceppi CONS sono rappresentati nel 25% circa[245,246]. Altri organismi includono batteri gram-negativi, funghi ed enterococchi[245,247]. Lo *S. aureus* è predominante nelle PPMI che si verificano entro i primi 12 mesi dall'impianto valvolare. In ampie casistiche di PPMI, circa il 10% degli isolati di *S. epidermidis* sono risultati resistenti alla meticillina. Questo dato suggerisce che le PPMI possano avere origine durante la stessa fase di impianto, con una lunga fase di latenza prima della manifestazione clinica conclamata[245,248].

La terapia antibiotica per le PPMI dovrebbe essere individualizzata e basata sui risultati delle emocolture e dei test di sensibilità, quando possibile. La durata del trattamento dovrebbe essere di 4-6 settimane in quasi tutti i casi. La gestione dei pazienti con PPMI rimane controversa a causa della mancanza di studi prospettici che confrontino l'uso esclusivo degli antibiotici con la combinazione tra terapia antibiotica e la rimozione dei cateteri o altro materiale protesico[249]. È generalmente raccomandata la rimozione dell'intero sistema, anche se è stato suggerito che la necessità di rimuovere i cateteri-elettrodi potrebbe essere decisa in relazione al germe coinvolto, con buona possibilità di successo della terapia conservativa se il microrganismo è un CONS[249,250].

Queste raccomandazioni di classe IIb sono basate su un livello C di evidenza.

La rimozione del sistema infetto potrebbe essere seguita da un periodo di pacing temporaneo prima dell'impianto del nuovo pacemaker (due tempi), oppure il reimpianto potrebbe avvenire nel corso del primo intervento (un tempo)[250,251]. Se si utilizza la procedura ad un tempo, si posiziona solitamente il nuovo sistema transvenoso controlateralmente. Nel caso di infezione severa e nei pazienti che necessitano urgentemente di un pacemaker, si può considerare il passaggio ad un pacing epicardico.

Esistono poche informazioni riguardo la gestione ottimale delle infezioni dei dispositivi di assistenza ventricolare[252-254]. Sono stati utilizzate sia tecniche ecografiche che scansioni tomografiche per visualizzare l'area intorno al device, ma la sensibilità e la specificità di tali metodiche non è stata ben stabilita. Il trapianto cardiaco successivo ha avuto successo in casi isolati[242,255].

Le batteriemie correlate a dispositivi di assistenza ventricolare costituiscono un'infezione emergente particolarmente problematica, perché la rimozione del dispositivo di assistenza ventricolare non è di solito l'alternativa percorribile in assenza di un concomitante trapianto cardiaco. Come per le PVE, è suggerito un minimo di 6 settimane di terapia antibiotica a dosaggio battericida. Il trapianto cardiaco prima del completamento del trattamento può essere attuato se le emocolture si sterilizzano e vi è un donatore disponibile[256].

Trattamento e gestione dell'endocardite infettiva nel tossicodipendente. La dipendenza da sostanze stupefacenti per via parenterale, compreso l'uso di eroina, coinvolge circa 750 000 persone in Europa. L'EI è una delle complicanze più gravi nei soggetti con tossicodipendenza e questa rappresenta una delle cause principali di EI (spesso recidivante) in alcuni centri medici urbani[257,258].

L'MSSA è l'agente eziologico coinvolto in circa il 60-70% dei casi[259]. Altri microrganismi sono rappresentati da enterococchi (15-20%), *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, altri gram-negativi (< 10%) e *Candida spp.* (< 2%). Le EI polimicrobiche e quelle ad emocoltura negativa (circa il 5%) sono riportate in circa il 5-10% dei casi[257-259].

La valvola tricuspide è la più frequentemente infetta (più del 70%), seguita dalle valvole della sezione sinistra del cuore, mentre l'infezione della valvola polmonare è molto rara (< 1%)[257,258].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Le valvole sinistre e destre possono essere interessate contemporaneamente nel 5-20% dei casi. La maggioranza dei pazienti non ha malattie cardiache predisponenti.

La lesione caratteristica negli IVDA è una vegetazione sulla valvola tricuspide causata da *S. aureus*. A questo proposito è bene riconoscere due caratteristiche: a) la carica batterica nelle vegetazioni tricuspidali è molto minore rispetto a quella in corso di endocardite su valvola mitrale o aortica[27,260] e b) la prognosi dell'EI destra è migliore (chirurgia necessaria in meno del 2% dei casi, mortalità < 5%)[257,258].

Terapia antibiotica empirica. Al momento del ricovero, la decisione per eseguire un'antibioticoterapia empirica dipende dal microrganismo sospettato, dal tipo di stupefacente e di solvente usato dal tossicodipendente e dalla sezione cardiaca coinvolta[257,258]. Il batterio più comune (*S. aureus*) dovrebbe essere sempre coperto. Il trattamento includerà penicilline penicillinasi-resistenti o vancomicina in relazione alla prevalenza locale di MRSA[261,262]. Se il paziente è dipendente da pentazocina, andrebbe aggiunto un antibiotico ad attività antipseudomonas[263]. Se invece utilizza eroina sciolta in succo di limone, la *Candida spp.* (non *C. albicans*) andrebbe presa in considerazione con l'aggiunta di un farmaco antifungino[264]. D'altro canto, negli IVDA con lesioni valvolari sottostanti e/o delle sezioni cardiache sinistre bisognerebbe sempre aggiungere un'adeguata copertura antibiotica nei confronti di streptococchi ed enterococchi[257,258]. Una volta isolato l'agente eziologico, la terapia dovrà essere modificata di conseguenza.

Terapia antibiotica specifica. La terapia standard per le EI causate da MSSA è valida anche per i tossicodipendenti, ma ci sono dati che indicano che un trattamento di 2 settimane possa essere sufficiente[265]. Il regime standard a 4-6 settimane, comunque, va sempre utilizzato nei seguenti casi: a) lenta risposta clinica o microbiologica (> 96 ore) all'antibioticoterapia[266,267], b) EI destra complicata da insufficienza cardiaca destra, vegetazioni di dimensioni > 20 mm, insufficienza respiratoria acuta, metastasi settiche al di fuori del polmone (incluso l'empiema) o complicanze extracardiache come insufficienza renale acuta[266-268], c) terapia con antibiotici che non siano penicilline penicillinasi-resistenti[218,265,267,269], d) IVDA con grave immunodepressione (< 200 cellule CD4/μl), con o senza AIDS[270,271].

Le EI delle sezioni destre del cuore causate da *S. aureus* negli IVDA possono essere trattate con successo con ciprofloxacina più rifampicina *per os*[272] a patto che sia accertata la compliance del paziente. Per i batteri non MSSA, la terapia nei tossicodipendenti non differisce da quella di chi non abusa di sostanze stupefacenti[180,182,266].

Terapia chirurgica. Le indicazioni per la chirurgia e l'approccio perioperatorio sono le stesse dei non tossicodipendenti, ma dovrebbero comunque essere più conservative, poiché gli IVDA hanno maggiore incidenza di recidive[2,259] in genere correlate al continuo abuso di droga. Per questa ragione, l'indicazione chirurgica e il tipo di intervento dovrebbero seguire delle considerazioni particolari al fine di evitare lo sviluppo di PVE se l'abuso è reiterato.

Ci sono due principali indicazioni alla chirurgia (raccomandazioni di classe IIa):

- EI causate da microrganismi di difficile eradicazione (ad esempio funghi), o batteriemia per almeno 7 giorni (ad esempio *S. aureus, P. aeruginosa*) nonostante adeguata terapia antibiotica[2];
- vegetazioni tricuspidali > 20 mm persistenti dopo embolie polmonari ricorrenti, con o senza scompenso cardiaco destro concomitante[268].

Influenza dell'infezione da HIV-1 sulla terapia dell'endocardite infettiva in condizioni di abuso di stupefacenti per via endovenosa. Attualmente, la prevalenza dell'infezione da HIV fra gli IVDA con EI varia tra il 40 e il 90%[270-274]. Sebbene non siano ancora ben conosciute le conseguenze dell'infezione da HIV sulla terapia medica e chirurgica delle EI negli IVDA, le conclusioni ricavabili dai dati finora pubblicati sono: a) una durata di trattamento di 2 settimane è insufficiente; b) la terapia chirurgica nei soggetti tossicodipendenti HIV positivi con EI non peggiora né la prognosi dell'EI né quella dell'HIV[275,276].

Gravidanza. Durante la gravidanza, la gettata cardiaca aumenta, mentre il postcarico ventricolare e la pressione colloido-osmotica decrescono[277]. Il circolo iperdinamico viene spesso rilevato solo attraverso soffi sistolici innocenti (o funzionali) e/o in uno sdoppiamento del secondo tono[278]. Potrebbero slatentizzarsi per la prima volta in questa occasione malattie cardiache congenite compensate o anomalie misconosciute.

A causa della riduzione fisiologica del postcarico e/o dell'aumentata frequenza cardiaca, rigurgiti valvolari sinistri di recente instaurazione sono solitamente tollerati durante la gravidanza, mentre la riduzione della pressione colloido-osmotica sierica può aggravare una congestione polmonare e predisporre all'edema polmonare[278]. I rigurgiti valvolari destri, d'altra parte, sono aggravati dall'aumentata volemia. Possono essere utilizzati diuretici per ridurre la volemia e l'ipertensione venosa. Se necessario (vedi paragrafo "Prevenzione delle complicanze emboliche"), in gravidanza è possibile il trattamento con eparine non frazionate o a basso peso molecolare[219,279], ma non è raccomandato qualora sia impiantata una protesi valvolare.

Le decisioni riguardo alla terapia antibiotica in gravidanza devono tenere in considerazione la farmacocinetica alterata. A causa dello stato iperdinamico, il flusso renale plasmatico effettivo, la filtrazione glomerulare, la clearance della creatinina e la corrispondente clearance del farmaco sono aumentate approssimativa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

mente del 50%[280], mentre il metabolismo epatico del farmaco può essere aumentato, diminuito o può rimanere invariato[281].

La maggioranza degli antibiotici di prima scelta per il trattamento delle EI sono sicuri ed efficaci nella donna gravida. Penicillina, ampicillina, amoxicillina e flucloxacillina sono state ampiamente utilizzate senza riscontro di complicanze materne o fetali[282]. Sebbene non ci siano molti studi prospettici sull'uso delle cefalosporine in gravidanza, fino ad ora non sono stati riportati effetti embriotossici[283]. Sono stati prescritti macrolidi senza evidenza di teratogenicità o effetti collaterali fetali. Gli aminoglicosidi andrebbero prescritti solo in casi particolari a causa del rischio potenziale di tossicità dell'ottavo nervo cranico nel feto[284]. Non sono stati osservati effetti teratogenici in corso di trattamento con imipenem o rifampicina[284]. Per quanto riguarda la vancomicina, la potenziale nefrotossicità ed ototossicità sono argomento di discussione. Con dosi standard e monitoraggio dei livelli plasmatici, il rischio fetale non sembra essere aumentato[285]. I chinoloni sono controindicati in gravidanza[284].

Le esperienze maggiori con i farmaci antifungini sono state raccolte con l'amphotericina B. Non sono stati attribuiti effetti teratogeni a questo agente[286], mentre è stato descritto un effetto teratogeno dose-dipendente con il fluconazolo (neonati con dismorfismi grossolani); una dose < 150 mg/die sembra essere sicura[286,287]. Per le EI in corso di gravidanza, è fortemente consigliata la valutazione di un esperto o di un centro di riferimento prima di iniziare la terapia antimicrobica.

L'intervento cardiochirurgico sulla donna gravida è possibile, ma rimane una procedura difficile e complessa. Nonostante le tecniche di bypass cardiopolmonare che assicurano una perfusione a temperature calde ed alti tassi di flusso, esiste un rischio residuo di distress fetale, ritardo di crescita e morte fetale. Nelle indicazioni "borderline", l'intervento chirurgico andrebbe posticipato fino a che il feto non sia a termine e la chirurgia sul cuore possa eventualmente essere effettuata in contemporanea con il parto cesareo[219]. Nei casi con chiara indicazione chirurgica, la donna dovrebbe essere trasferita in centri dove l'intervento possa essere effettuato da team chirurgici di grande esperienza.

Non c'è indicazione assoluta all'interruzione di gravidanza nell'EI attiva. Nei casi con scompenso cardiaco causato da insufficienza valvolare acuta, non ci si può aspettare un miglioramento emodinamico con la sola interruzione di gravidanza. Con l'eccezione del trattamento con ACE-inibitori[288], nessuna delle opzioni farmacologiche e chirurgiche disponibili per il trattamento dello scompenso cardiaco necessita di essere evitata da una donna gravida, anche se qualcuna di queste comporta un aumentato rischio per il feto. Nei casi critici, la decisione verrà valutata e discussa individualmente con ogni paziente.

Monitoraggio clinico e valutazione dell'efficacia terapeutica

Dopo la diagnosi di EI e l'identificazione dell'agente eziologico, è possibile iniziare il trattamento antibiotico appropriato. In questa fase della malattia, è essenziale l'osservazione attenta del paziente con valutazioni cliniche e di laboratorio per seguire l'evoluzione e giudicare l'efficacia del regime terapeutico. Il follow-up consiste nell'esame obiettivo quotidiano, nella misurazione ripetuta della temperatura corporea e nell'esecuzione di esami ematochimici periodici per monitorare gli indici di flogosi e sorvegliare la funzionalità renale. In caso di sospette complicanze infettive, sono essenziali anche nuove emocolture, ECG (anche dinamico secondo Holter) ed ecocardiogramma.

Esami obiettivi ripetuti sono importanti per verificare cambiamenti nei soffi cardiaci, pressione arteriosa, comparsa di segni di insufficienza cardiaca e fenomeni embolici al sistema nervoso centrale, polmoni, milza e cute. Possono verificarsi anche embolizzazioni settiche ad articolazioni e rachide. È importante ricordare che le complicanze cardiache e sistemiche spesso insorgono durante i primi giorni dopo l'inizio di una terapia antibiotica basata sul dato microbiologico. In pazienti con sfregamento pleurico o versamento e dolore al fianco, si dovrebbero sospettare degli ascessi splenici. I pazienti particolarmente a rischio dovrebbero sottoporsi regolarmente a ecografie dell'addome ed eventualmente a tomografia computerizzata/risonanza magnetica nucleare. Valutazioni oftalmologiche ripetute per la ricerca delle macchie di Roth dovrebbero essere tenute in considerazione specialmente per le EI causate da funghi e stafilococchi.

La febbre è un criterio molto importante per il follow-up dell'EI. Nei pazienti con decorso non complicato, la temperatura dovrebbe normalizzarsi entro 5-10 giorni[250,289]. In generale, le infezioni causate da streptococchi viridanti rispondono più rapidamente agli antibiotici rispetto a quelle causate da *S. aureus* o enterococchi. Febbre persistente oltre la prima settimana indica spesso lo sviluppo di complicanze, come la distruzione progressiva della valvola, l'estensione dell'infezione all'anulus valvolare o la formazione di un ascesso perivalvolare (Tab. IX). Anche emboli settici con infezioni localizzate possono essere una causa di persistenza della febbre[290]. Iperpiressia ricorrente, che segue un periodo apiretico in pazienti con condizioni cliniche ed emodinamiche stabili, è più frequentemente osservata durante la terza e quarta settimana di trattamento. La febbre ricorrente è spesso determinata da reazioni avverse agli antibiotici beta-lattamici, con o senza comparsa di esantema[289]. In ogni caso, complicanze cardiache, artrite ed embolizzazioni settiche sistemiche possono manifestarsi anche in fasi più tardive.

Fra gli indici di laboratorio, la proteina C reattiva rappresenta il criterio migliore per valutare la risposta terapeutica. I valori di proteina C reattiva, di solito,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Tabella IX. Possibili cause di febbre persistente* in pazienti con endocardite infettiva.

Complicanze cardiache
Inadeguata terapia antibiotica, ascessi perivalvolari e/o miocardici, vegetazioni ampie, pericarditi/miocarditi (spesso dovute a emboli coronarici)
Complicanze renali
Glomerulonefriti, batteriuria
Complicanze neurologiche
Embolie cerebrali, aneurismi micotici, meningite
Complicanze polmonari
Embolia polmonare, pleurite essudativa
Altre complicanze emboliche
Spleniche, delle articolari, vertebrali
Linee infette

* differenziare dalla "febbre da farmaco", che è una febbre ricorrente, può essere difficile.

scendono rapidamente durante la prima o la seconda settimana, ma possono rimanere lievemente elevati anche dopo 4-6 settimane[97,289,291]. Una proteina C reattiva persistentemente elevata dovrebbe essere interpretata come un segno di insufficiente controllo dell'infezione con possibili complicanze settiche. A differenza della proteina C reattiva, la velocità di eritrosedimentazione non è adatta per la valutazione della malattia, in quanto valori elevati possono persistere anche per molte settimane nonostante una buona risposta terapeutica.

La normalizzazione della leucocitosi può verificarsi durante le prime 1-2 settimane. La persistenza di leucocitosi generalmente è indicativa di infezione attiva. Bisogna sottolineare che il trattamento prolungato con alte dosi di beta-lattamici potrebbe inibire la granulopoiesi e sfociare in neutropenia[292]. Conta eritrocitaria e piastrinica andrebbero parimenti monitorate con regolarità.

Il monitoraggio della funzione renale con valutazioni ripetute della creatininemia è fondamentale per identificare precocemente una sua disfunzione, che è complicanza frequente delle EI[293] ed effetto collaterale della terapia antibiotica, specialmente con vancomicina ed aminoglicosidi.

L'esame ecocardiografico è quello più importante nel sospetto di complicanze cardiache (vedi paragrafo "Ecocardiografia"). Nonostante l'uso di antibiotici potenti, l'incidenza della distruzione valvolare e/o degli ascessi paravalvolari rimane alta.

L'ecocardiogramma è anche necessario al termine del trattamento antibiotico per documentare la sede e l'estensione del danno valvolare. L'ecocardiogramma è insostituibile durante il follow-up a lungo termine e per il riconoscimento di una recidiva a distanza o di una reinfezione.

Gestione delle complicanze

Eventi embolici. L'embolizzazione può seguire come conseguenza del distacco di frammenti di vegetazioni, tessuti infetti o trombi intracardiaci sterili/infetti. Sebbene la reale incidenza sia sconosciuta, l'embolizzazione è la complicanza più comune e rilevante dal punto di vista prognostico in un'EI attiva, osservata nel 22-43% dei casi[44,100,127,294,295] con maggiore prevalenza delle manifestazioni cerebrali rispetto a quelle periferiche/viscerali[100,294-296]. Studi autoptici hanno dimostrato un'incidenza persino più alta del coinvolgimento degli organi maggiori inclusi reni (60%), milza (44%), cervello (40%) ed arterie coronarie (30%)[65,297-299]. Gli ascessi splenici conseguenti all'embolizzazione di materiale infetto sono a particolare rischio di rottura, perciò la tomografia computerizzata addominale è indicata per monitorare il coinvolgimento splenico[300].

Pazienti a rischio per eventi embolici. Le variabili seguenti sono da considerare per identificare i pazienti che possono avere un aumentato rischio di complicanze emboliche (livello B di evidenza).

- Microrganismo responsabile. Sebbene non ci sia consenso unanime, la maggioranza dei dati pubblicati riporta una frequenza 2-3 volte maggiore di complicanze emboliche nelle EI causate da enterococchi, stafilococchi, *Abiotrophia spp.*, batteri gram-negativi esigenti (HACEK) e funghi se paragonati agli streptococchi[44,127,294].
- Caratteristiche morfologiche. Il rischio di eventi embolici è strettamente correlato alla dimostrazione di vegetazioni abbastanza grosse da essere individuate all'ecocardiografia[301,302]. Il ruolo esatto delle caratteristiche morfologiche, ad esempio le dimensioni della vegetazione, come fattore predittivo per complicanze emboliche è controverso. Accanto alle dimensioni, queste caratteristiche includono la mobilità, la consistenza e la velocità di crescita della vegetazione[105]. La grandezza della vegetazione ≥ 10 mm, in particolare se è coinvolta la valvola mitrale nativa, la mobilità e la bassa densità ecografica di lesioni alla valutazione ecocardiografica iniziale pare abbiano un ruolo prognostico[100,303-306]. Dati più recenti non hanno confermato alcun ruolo sia del TTE che del TEE nella previsione degli eventi embolici[307]; tuttavia, una vegetazione ≥ 15 mm in qualsiasi sito valvolare identificata dal TEE ha un chiaro valore predittivo definito per fenomeni embolici[299]. L'alta incidenza di embolie polmonari nell'EI destra può essere comunque correlata alle maggiori dimensioni delle vegetazioni nelle sezioni cardiache destre rispetto alle sinistre. Modificazioni morfologiche durante un trattamento efficace non sono predittive di eventi tardivi come l'embolizzazione[105].
- Intervallo di tempo rispetto all'inizio dell'infezione. Il rischio di eventi embolici è massimo all'inizio dell'EI, spesso prima del ricovero[207] e prima o durante le prime 2 settimane di terapia antibiotica[44,207,308]. Il 50% di tutte le complicanze emboliche si verifica entro 20 giorni e l'80% entro 32 giorni dopo la manifestazione dei sintomi iniziali di EI[207].
- Sito di infezione. Una maggiore incidenza di complicanze emboliche è stata osservata nell'EI su valvola mitrale nativa rispetto alla valvola aortica[207,306,309].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Prevenzione delle complicanze emboliche. Un trattamento antibiotico rapido ed efficace può contribuire a prevenire le complicanze emboliche. C'è evidenza crescente che le piastrine svolgano un ruolo importante nello sviluppo della vegetazione[310]. Nelle EI sperimentali da *S. aureus*, è stato evidenziato come l'acido acetilsalicilico riduca la massa vegetante, favorisca la sterilizzazione antibiotica[311] e riduca la frequenza degli eventi embolici[312,313]. Non c'è comunque l'indicazione ad iniziare una terapia antitrombotica con eparine finché non emergano altre indicazioni (allettamento prolungato, terapia intensiva, coagulazione intravasale disseminata o sepsi). Se il paziente è sottoposto a terapia anticoagulante orale protratta (ad esempio per protesi valvolare meccanica), i dicumarolici andrebbero immediatamente sospesi e sostituiti con eparina standard subito dopo la diagnosi di EI[212]. Dopo la prima manifestazione di complicanza embolica, il rischio di recidiva è alto, specialmente se le vegetazioni sono ancora dimostrabili all'ecocardiogramma e se l'infezione è ancora attiva[207]. In più del 50% dei casi, le recidive si verificano entro 30 giorni dall'episodio iniziale[314].

Chirurgia dopo eventi embolici cerebrali. Dopo la comparsa di un'embolia cerebrale, non è controindicata la cardiochirurgia al fine di prevenire un episodio successivo, a patto che sia effettuata precocemente (meglio se entro 72 ore)[207,300,315,316] e che sia stata esclusa l'emorragia cerebrale con un'indagine tomografica appena prima dell'intervento. Sebbene i risultati chirurgici siano migliori entro le prime 72 ore dallo stroke, quando la barriera ematoencefalica non è ancora alterata[207], l'opzione chirurgica non dovrebbe essere rimandata nei pazienti con deficit focali, se questa è indicata per presenza di scompenso cardiaco grave, sepsi in atto o infezione resistente alla terapia antibiotica[316].

Queste raccomandazioni di classe B sono basate su un livello IIa di evidenza.

Vegetazioni mitraliche "kissing". Una vegetazione mitralica secondaria in corso di endocardite su valvola aortica nativa è più frequentemente causata da grosse lesioni aortiche che prolassano nel tratto ventricolare sinistro di efflusso durante la diastole e che prendono contatto con il versante ventricolare del lembo mitralico anteriore (vegetazioni mitraliche "kissing")[117]. L'identificazione precoce di tale lesione attraverso TEE seriati rappresenta un elemento aggiuntivo importante per l'indicazione alla terapia chirurgica, poiché essa può influenzare favorevolmente l'integrità morfologica e funzionale della valvola mitrale e, quindi, la prognosi a distanza[117].

Gestione delle complicanze polmonari delle endocarditi delle sezioni destre del cuore. Si dovrebbe sospettare clinicamente un'EI delle sezioni destre sia nei soggetti tossicodipendenti che non tossicodipendenti in caso di embolie polmonari ripetute o di infiltrati polmonari multipli, anemia e microematuria di origine ignota. Un sospetto fondato è legittimo negli IVDA o in pazienti con device intracardiaci o nei casi di batteriemia nosocomiale con infiltrati polmonari. È necessaria un'approfondita lettura della documentazione clinica per la ricerca dell'evidenza di accessi endovenosi prolungati o device a permanenza. Sono necessarie emocolture seriate ed esami ecocardiografici[317,318].

La prognosi delle EI destre con embolia polmonare è discretamente buona[319]. Le vegetazioni di dimensioni < 10 mm rispondono generalmente bene alla terapia antibiotica[320]. Una differenza significativa fra endocarditi sinistre e destre nella gestione dell'embolizzazione è che in queste ultime non è necessario il trattamento anticoagulante[95]. Gli infiltrati polmonari ricorrenti non pongono l'indicazione al trattamento cardiochirurgico[321]. Se la febbre persiste per più di 3 settimane nonostante terapia antibiotica adeguata, è indicata una rivalutazione delle possibili cause (ad esempio ascesso polmonare)[321].

Scompenso cardiaco. *Insufficienza valvolare acuta.* Vi è indicazione al trattamento chirurgico in caso di rigurgito mitralico e severo[322,323]. Se l'insufficienza mitralica acuta dura da un periodo relativamente lungo, l'indice cardiaco è ridotto al di sotto di 1.5 l/min/m^2 e la frazione di eiezione < 35%, l'intervento chirurgico in urgenza solitamente non migliora la prognosi[322,324]. Se non c'è possibilità di intervenire chirurgicamente in breve tempo, la terapia medica può migliorare la sintomatologia correlata allo scompenso cardiaco congestizio. Dopo infusione iniziale di 0.5 μg/kg/min di nitroprussiato sodico o di nitrati per via endovenosa, la dose dovrebbe essere aumentata progressivamente fino a che la pressione arteriosa sistolica sia ridotta ad un valore di 90-95 mmHg. In caso di abbassamento critico dei valori pressori o dell'indice cardiaco < 1.8 l/min/m^2, sarebbe utile aggiungere dobutamina eventualmente associata a dopamina. Se la situazione emodinamica non migliora nonostante la terapia medica da sola e non è possibile attuare l'opzione chirurgica, l'uso della contropulsazione aortica può migliorare significativamente la funzione ventricolare sinistra e la perfusione coronarica[322].

Per pazienti con rigurgito valvolare aortico acuto e severo è indicato il trattamento chirurgico non appena si verifichi un edema polmonare a lenta risoluzione con la terapia medica convenzionale[325]. Nei casi inizialmente meno gravi, si può insistere con la terapia medica se la situazione clinico-emodinamica del paziente viene costantemente rivalutata. Una frequenza cardiaca fino a 120 b/min è un prerequisito per ridurre al minimo la frazione di rigurgito aortico. Nei pazienti in cui non si riesce ad incrementare la frequenza cardiaca sarebbe da considerare una stimolazione cardiaca temporanea, specialmente se presentano un blocco atrioventricolare[325]. A differenza dell'insufficienza valvolare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

mitralica e aortica, il rigurgito tricuspidale acuto non necessita di terapia chirurgica[326].

Miocardite. Accanto al sovraccarico emodinamico causato dalla disfunzione valvolare, lo scompenso cardiaco può essere aggravato dalla presenza di miocardite, che è un reperto autoptico frequente, a volte associato ad un ascesso miocardico. Inoltre, possono prodursi piccole aree di necrosi miocardica e franchi infarti regionali a seguito di eventi embolici coronarici. Questo potrebbe essere un meccanismo che spiega la rottura di un muscolo papillare nell'EI. La comparsa di un danno miocardico massivo in corso di EI suggerisce di considerare un trattamento chirurgico urgente.

Insufficienza renale acuta. Il coinvolgimento renale e l'insorgenza di insufficienza renale acuta indicano una prognosi sfavorevole, particolarmente in pazienti con EI non stafilococcica su valvola nativa o protesica. Questa osservazione è importante poiché l'EI non stafilococcica (ad esempio da streptococchi viridanti) ha altrimenti una prognosi migliore rispetto a quella stafilococcica.

La frequenza di insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) insorta *ex novo* è alta[293,327]. Una glomerulonefrite rapidamente progressiva potrebbe essere la prima manifestazione di un'EI misconosciuta[328]. Alcuni microrganismi responsabili di EI sono maggiormente correlati all'insorgenza di tale evento[329]. I differenti tipi e le cause di insufficienza renale acuta sono:

• glomerulonefrite da immunocomplessi: probabilmente la forma di coinvolgimento renale più frequente. In aggiunta all'aumento dei valori di creatininemia, sono solitamente presenti proteinuria ed ematuria;
• insufficienza renale causata da instabilità emodinamica in corso di sindromi settiche, che si può manifestare in modo isolato o come parte di un quadro di insufficienza multiorgano;
• tossicità da farmaco (antibiotici), prevalentemente determinata dalle alte dosi e dalla somministrazione prolungata di aminoglicosidi. Per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di farmaco vedi paragrafo "Monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci";
• insufficienza renale postoperatoria: solitamente multifattoriale, richiede particolare attenzione nei pazienti con EI acuta trattata chirurgicamente;
• infarto renale ed embolizzazioni sistemiche: spesso rilevato solo all'esame autoptico;
• utilizzo di mezzo di contrasto a scopo diagnostico: un'ulteriore possibile causa di insufficienza renale.

Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale acuta dipende dalle condizioni cliniche generali e dallo stadio di malattia. Nei pazienti con grave stato settico e/o in fase postoperatoria, è di solito necessaria l'ultrafiltrazione per superare il periodo critico[330]. Fortunatamente, l'insufficienza renale è reversibile nella maggioranza dei pazienti che superano l'infezione acuta.

Andrebbe tentata la prevenzione del danno renale attraverso una diagnosi precoce e la scelta di un'appropriata terapia antibiotica. Gli aminoglicosidi dovrebbero essere utilizzati solo se necessari per il controllo delle infezioni batteriche o prima che pervengano i risultati delle emocolture. Il dosaggio dei farmaci va attentamente calcolato e monitorato, in particolare se è necessaria una terapia prolungata. Se possibile, andrebbe evitato l'uso di mezzi di contrasto negli esami radiologici.

Aritmie e disturbi della conduzione. Le aritmie sono solitamente conseguenza di disseminazione settica (ad esempio, originante da miocardite concomitante) o di un danno ischemico del miocardio secondario ad embolizzazione coronarica. I disturbi della conduzione sono il risultato del danno al sistema di conduzione a seguito di infiltrazione diretta (ad esempio, del fascio di His[331] o per embolizzazione delle arterie nodali)[332,333]. Il coinvolgimento del sistema di conduzione specifico è più frequente nelle endocarditi su protesi valvolari e su valvola aortica nativa rispetto alle altre valvole native[334,335].

L'instaurarsi di un disturbo di conduzione può essere segnale di estensione perivalvolare dell'infezione ed indicare una prognosi sfavorevole[336]. Sono indicati il monitoraggio ECG e ripetute valutazioni con TEE per la diagnosi ed il follow-up dell'estensione perivalvolare[337]. Nonostante i disturbi di conduzione siano reversibili in alcuni casi solo con la terapia medica, si dovrebbe considerare l'intervento chirurgico in tutti i casi in cui essi siano progressivi e nelle PVE qualora sia dimostrabile l'estensione perivalvolare[127].

Le aritmie ventricolari possono essere indice di coinvolgimento del miocardio ed avere prognosi sfavorevole[337,338]. Il trattamento farmacologico delle aritmie corrisponde ai principi generali, anche se non va esclusa l'opzione chirurgica in caso di coinvolgimento del miocardio o di formazione di ascesso.

Endocarditi recidivanti. Il termine "recidiva" implica che, dopo un iniziale miglioramento, si verifichi un deterioramento clinico e lo stesso microrganismo (eventualmente necessaria la biologia molecolare) viene repertato nelle emocolture, di solito nell'arco di settimane, ma a volte anche dopo 1 anno (nella *Brucella* e nella febbre Q anche oltre). Per una possibile documentazione dei principali tipi di recidiva di EI, è fondamentale la conservazione dei materiali isolati per almeno 1 anno. La prova di isolati identici dovrebbe basarsi su metodiche genotipiche. Nelle EI causate da batteri rari, nuove emocolture, la PCR, la sierologia o altri metodi sono sufficienti per dimostrare la recidiva. I fattori associati ad aumentata recidiva sono elencati nella tabella X. Le recidive sono più frequentemente associate ad insufficiente durata del trattamento o ad una scelta subottimale della terapia antibiotica iniziale conseguente, ad esempio, ad una caratterizzazione subottimale del ceppo infettante. L'endocardite recidivante causata da

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Tabella X. Fattori associati ad un'aumentata frequenza di recidive.

Microrganismi "difficili da trattare", come *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, funghi
Microrganismi "difficili da trattare" + corpi estranei intracardiaci
Endocardite polimicrobica in IVDA
Antibioticoterapia empirica per l'endocardite microbiologicamente negativa*

IVDA = abuso di stupefacenti per via endovenosa. * ricaduta con sintomi tipici, endocardite infettiva confermata da rilevanti criteri clinici, la presenza di microrganismi è però soltanto ipotizzabile.

insufficiente durata del trattamento dovrebbe essere trattata nuovamente per 4-6 settimane con gli stessi agenti antimicrobici, a meno che, nel frattempo, non si sia sviluppata resistenza. Se la scelta antibiotica iniziale era subottimale, dovrebbe essere corretta in base all'agente eziologico e alla sua sensibilità[339-342].

Va considerata la terapia chirurgica nei casi in cui sono coinvolti dei germi "difficili" (Tab. X) e nei pazienti con dispositivi intracardiaci. Per coloro che non sono candidati all'intervento chirurgico, potrebbe essere necessario un trattamento antibiotico anche per tutta la vita[343].

Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva

Sommario delle indicazioni alla chirurgia

La chirurgia ha un'indicazione assoluta in almeno il 30% delle EI attive e in un altro 20-40% dopo la guarigione[41,102,315,344-346]. La prognosi è migliore se l'intervento è effettuato prima che si sviluppi una grave compromissione cardiaca e prima che le condizioni generali del paziente si deteriorino[119,315,345-348], indipendentemente dalla durata della terapia antibiotica precedentemente iniziata[349]. L'età di per sé non è una controindicazione alla chirurgia.

Le indicazioni al trattamento chirurgico dovrebbero essere basate su un'attenta valutazione clinica, sugli isolati microbiologici e sulle informazioni ottenute attraverso esami ecocardiografici ripetuti[102,110,119,330,350].

Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva su valvola nativa. Le variabili da considerare sono: a) lo stato emodinamico in atto, il recente peggioramento di un'insufficienza valvolare acuta e la conseguente gravità dello scompenso cardiaco congestizio; b) la persistenza dell'infezione/sepsi; c) i processi infettivi locali o sistemici non adeguatamente controllati; d) i microrganismi coinvolti; e) la morfologia delle vegetazioni ed eventi embolici; f) le complicanze neurologiche (Tab. XI).

a) Lo scompenso cardiaco congestizio è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico[9,342,351-353]. La mortalità nello scompenso cardiaco congestizio causata da insufficienza aortica acuta è stata drammaticamente ridotta grazie alla chirurgia. Non esiste un vero trattamento alternativo (vedi paragrafo "Insufficienza valvolare acuta").

Tabella XI. Complicanze in cui dovrebbe essere considerata la terapia chirurgica durante endocardite attiva su valvola originaria.

Insufficienza aortica e mitralica acuta, insufficienza cardiaca
Evidenza di estensione perivalvolare (infezione localmente non controllata)
Infezione persistente dopo 7-10 giorni di antibioticoterapia adeguata
Infezione dovuta a microrganismi con scarsa risposta alla terapia antibiotica (funghi, *Brucella spp.*, *Coxiella spp.*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus spp.*, con alto grado di resistenza alla gentamicina, microrganismi gram-negativi)
Vegetazione mobile di dimensione > 10 mm prima o durante la prima settimana di terapia antibiotica
Embolie ricorrenti nonostante adeguata terapia
Vegetazioni ostruenti

Per l'insufficienza mitralica acuta, l'indicazione chirurgica è più complessa in quanto sono disponibili farmaci molto potenti per influenzare l'impedenza del ventricolo sinistro e quindi per ridurre il volume di rigurgito mitralico (per i dettagli delle opzioni chirurgiche vedi paragrafo "Insufficienza valvolare acuta").

b) Febbre persistente e dimostrazione di batteriemia per più di 7 giorni nonostante terapia antibiotica adeguata indicano il fallimento della terapia conservativa[351] e sono associate ad aumentata mortalità[2,9,351,354,355]. Nelle recidive causate da batteri "difficili" o multiresistenti è indicato il trattamento chirurgico. Anche se la durata preoperatoria della terapia antibiotica non influenza la mortalità legata all'intervento, una copertura antibiotica adeguata durante l'intervento è essenziale. Un'adeguata terapia antibiotica non dovrebbe autorizzare a posticipare la chirurgia. La terapia chirurgica durante un'EI attiva è associata ad un rischio aumentato di PVE e di rigurgiti paraprotesici sterili.

c) Nei casi in cui l'infezione è limitata alle strutture valvolari con o senza distruzione di una o più valvole, l'EI viene considerata localmente limitata o controllata. Se sono coinvolte strutture peri- o paravalvolari[354] e la patologia include cellulite, ascesso, pseudoaneurisma, comunicazioni anomale come le fistole o rottura di una o più valvole, disturbi di conduzione, miocardite o altri segni di estensione locale, l'infezione viene considerata localmente non controllata.

Le infezioni localmente non controllate necessitano di trattamento chirurgico urgente[347-359,352,356,357]. Il tipo di intervento (sostituzione vs ricostruzione valvolare) non influenza la mortalità operatoria[358,359].

Gli ascessi addominali (più spesso splenici) dovrebbero essere operati, possibilmente prima dell'intervento cardiochirurgico[360]. Per individuare tali complican-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

ze, sarebbe utile eseguire periodicamente esami ecografici e scansioni tomografiche se viene repertata qualche anomalia.
d) Oltre alle indicazioni stabilite, la chirurgia andrebbe considerata se il microrganismo coinvolto frequentemente non risponde alle terapie antibiotiche, ad esempio i funghi, *Brucella spp.* e *Coxiella spp.*, che hanno dimostrato di non essere efficacemente eliminati senza la terapia chirurgica, e se i germi hanno un rapido potenziale distruttivo, come *Staphylococcus lugdunensis*.
e) Embolizzazioni (ricorrenti) dopo un adeguato trattamento antibiotico possono rappresentare un'indicazione alla chirurgia (vedi paragrafo "Eventi embolici"). Se le vegetazioni sono mobili e di dimensioni > 10-15 mm sulla valvola mitrale, se stanno aumentando nonostante terapia antibiotica o se sono delle vegetazioni mitraliche "kissing" (vedi paragrafo "Vegetazioni mitraliche kissing"), bisognerebbe considerare precocemente la chirurgia[105,361,362].
f) La stenosi severa di valvola nativa è un'evenienza molto rara ma anch'essa un'indicazione alla chirurgia di urgenza.
g) Le complicanze neurologiche sono osservate in più del 40% dei pazienti con EI attiva (per dettagli vedi paragrafo "Chirurgia dopo eventi embolici cerebrali").

La letteratura disponibile riguardo al ruolo di primo piano della chirurgia durante EI attiva è consistente e convincente (raccomandazioni di classe I/IIa).

Chirurgia per l'endocardite infettiva attiva su protesi valvolare. Nonostante la maggiore mortalità peri-operatoria della chirurgia per PVE rispetto a quella per NVE, è stato dimostrato un beneficio del trattamento chirurgico rispetto a quello medico[346]. Nei casi di PVE precoce, la chirurgia dovrebbe essere generalmente presa in considerazione[54]. È indicata anche nelle PVE tardive complicate da disfunzione valvolare protesica, inclusi coinvolgimenti perivalvolari, emocolture persistentemente positive, formazione di ascessi, anormalità della conduzione o grosse vegetazioni[5,238,239,363] in particolare se sono coinvolte le valvole sinistre e gli agenti eziologici sono stafilococchi. L'ostruzione meccanica delle valvole protesiche è un'urgenza chirurgica (Tab. XII).

Tabella XII. Complicanze in cui dovrebbe essere considerata la terapia chirurgica durante endocardite attiva di una protesi valvolare (PVE).

PVE precoce
Disfunzione di una valvola protesica emodinamicamente significativa
Evidenza di estensione perivalvolare
Infezione persistente dopo 7-10 giorni di adeguata terapia antibiotica
Embolie ricorrenti nonostante terapia antibiotica adeguata
Infezioni causate da microrganismi con scarsa risposta alla terapia antibiotica
Vegetazioni ostruenti

Queste raccomandazioni di classe I/IIa sono basate su livelli B e C di evidenza.

Gestione perioperatoria

Considerazioni perioperatorie. Storicamente, il cateterismo preoperatorio è stato eseguito in passato per identificare il sito di infezione ed il grado di rigurgito. Attualmente esso non è necessario perché tecniche di imaging non invasive, prima fra tutte il TEE multiplano, sono più sensibili e specifiche[110,133]. Andrebbe considerata l'angiografia coronarica in pazienti con sospetto di embolia coronarica, con sintomi suggestivi per cardiopatia ischemica oppure con alto rischio aterosclerotico[321,364]. L'angiografia coronarica nell'EI della valvola aortica potrebbe complicarsi con la dislocazione della vegetazione. Ciò potrebbe essere evitato da un TEE preliminare, che rende possibile l'individuazione delle vegetazioni grosse o localizzate in prossimità dell'ostio coronarico. Se disponibili, potrebbero essere utilizzate anche immagini con risonanza magnetica nucleare o con tomografia computerizzata per escludere stenosi coronariche prossimali.

Prevenzione delle recidive. Se un focus infettivo potenzialmente responsabile dell'EI è stato identificato esso dovrebbe essere eliminato prima dell'intervento chirurgico in elezione.

Terapia antitrombotica. La terapia antitrombotica dovrebbe essere basata sull'uso di eparina. Gli anticoagulanti orali comportano un aumentato rischio di sanguinamento, in particolare di emorragia intracranica secondaria ad embolizzazione cerebrale, e quindi non dovrebbero essere somministrati[212,365,366].

Ecocardiografia intraoperatoria. L'EI può disseminarsi da una valvola all'altra (ad esempio, la vegetazione mitralica "kissing" nell'endocardite della valvola aortica)[117]. Un altro meccanismo può essere quello attraverso una lesione a getto del lembo mitralico anteriore[367]. L'infezione può estendersi anche all'interno del tessuto perivalvolare determinando fistole o ascessi. È importante l'esecuzione immediata preoperatoria o intraoperatoria del TEE, poiché permette di identificare la localizzazione e l'estensione esatte dell'infezione e permette di completare l'asportazione dei tessuti infetti, così come di guidare l'atto chirurgico e la gestione postoperatoria precoce.

Nei casi meno complicati, la riparazione della valvola o lo sbrigliamento della vegetazione possono essere eseguiti in alternativa alla sostituzione valvolare[2,321] ma queste tecniche sono complesse e non standardizzate, quindi il TEE è particolarmente utile per pianificare l'intervento e controllare i risultati[368].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Microbiologia intraoperatoria. Indipendentemente dal fatto che l'EI sia ad emocoltura positiva o negativa, al momento dell'intervento chirurgico la valvola rimossa dovrebbe sempre essere messa in soluzione fisiologica (non in formalina!) e mandata al laboratorio di microbiologia.

Gestione postoperatoria. Il trattamento antibiotico postoperatorio dovrebbe avere lo scopo di eradicare non solo l'infezione cardiaca, ma anche le potenziali localizzazioni metastatiche o primarie.

Dopo la terapia chirurgica per NVE o PVE ed una coltura valvolare positiva, si dovrebbe eseguire un altro ciclo antibiotico completo indipendentemente dalla durata della terapia eseguita prima dell'intervento (vedi paragrafo "Terapia e management"). In tutti i casi deve essere completato il trattamento antimicrobico completo, con prosecuzione postoperatoria per almeno 7-15 giorni.

I pazienti in terapia per EI non necessitano della profilassi perioperatoria standard che viene solitamente data a chi si sottopone ad un intervento chirurgico a cuore aperto.

Approccio intraoperatorio

La valutazione preoperatoria attraverso TEE ripetuti è essenziale per il timing e per la pianificazione dell'intervento (vedi paragrafo "Ecocardiografia"). Spesso, però, è impossibile valutare in modo completo la patologia cardiaca durante la fase preoperatoria e molte decisioni vanno prese intraoperatoriamente, inclusa la scelta finale per le procedure ricostruttive.

I due obiettivi primari della chirurgia sono il controllo dell'infezione attraverso la rimozione del tessuto necrotico e infetto e la ricostruzione della morfologia cardiaca incluse la riparazione o la sostituzione della valvola malata.

Debridement. Il "debridement" dovrebbe essere radicale. Se l'infezione si estende oltre le cuspidi ed i lembi valvolari, è richiesta una ricostruzione ampia. La presenza di danno dell'anulus e di alterazioni dei tessuti possono danneggiare il posizionamento della protesi[369,370].

Metodi di ricostruzione e sostituzione valvolare. Nei pazienti con EI non complicata (dove la malattia è, per definizione, confinata alle cuspidi e ai lembi valvolari), può essere utilizzato qualsiasi metodo per ricostruire o sostituire la valvola. Quando possibile, si preferisce la riparazione valvolare, in particolare nei casi di EI tricuspidale e mitralica.

È possibile riparare una perforazione o un difetto di una cuspide o di un lembo valvolare con un patch pericardico. Una lesione secondaria ("kissing") sul lembo mitralico anteriore in corso di EI aortica è spesso suscettibile di escissione e riparazione con patch pericardico autologo, specialmente se viene individuata precocemente[117]. Il giudizio se l'insufficienza valvolare residua sia accettabile o no è da rimandare al TEE intraoperatorio, che esamina la valvola riparata seguendo i criteri in uso per valutarne la continenza. Nei casi di EI localmente non controllata, l'escissione di tutti i tessuti infetti e devitalizzati deve essere seguita dal riparo di tutte le strutture circostanti danneggiate per assicurare la fissità dei mezzi valvolari.

Danni tissutali sotto-anulari, anulari e sopra-anulari sono preferibilmente da riparare con pericardio autologo. L'uso di materiale esogeno andrebbe sempre limitato. Le cavità andrebbero, quando possibile, drenate in pericardio e, occasionalmente, in circolo.

L'uso di homograft (criopreservati o sterilizzati con antibiotico) se necessario insieme al pericardio per la ricostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro[369,371,372] è stato sostenuto indipendentemente dalla severità della patologia, poiché il rischio di EI persistente e ricorrente è basso[342,371,373]. Comunque l'impianto di una protesi meccanica è comparabile per incidenza di reinfezione precoce e tardiva ai risultati ed alla spettanza di vita di homograft e valvole biologiche[374]. Per questo, la Task Force non favorisce un sostituto valvolare specifico, ma raccomanda un approccio individuale nella scelta. È possibile chiudere direttamente i piccoli ascessi con un patch esogeno o con pericardio autologo. La chiusura della cavità ascessuale senza drenaggio avrà successo solo se la cavità è sterile. In alcuni casi, con ascessi a ferro di cavallo o circonferenziali, può essere impossibile inserire una protesi valvolare nel sito anatomico senza ricostruzione dell'anulus. La scelta della tecnica dipende dall'estensione verticale della lesione[369,370,375-377]. Viene anche raccomandato il riempimento delle cavitazioni abnormi con collanti[376].

In casi estremi, dopo molteplici interventi per PVE persistenti o ricorrenti, alcuni autori hanno proposto la chiusura del tratto di efflusso ventricolare sinistro distrutto e l'inserzione di un condotto valvolare tra l'apice del ventricolo sinistro e l'aorta toraco-addominale con l'esclusione dell'aorta ascendente.

In casi di EI mitralica avanzata, la riparazione è molto spesso impossibile. Dopo l'escissione di tutto il tessuto infetto, l'anulus viene riparato con un patch utilizzando pericardio[378] bovino o autologo e la protesi valvolare viene fissata sull'anulus mitralico ricostruito/rinforzato.

Endocarditi destre. L'approccio dovrebbe essere conservativo[379,380]. La terapia chirurgica è indicata solo con persistenza della febbre per oltre 3 settimane nonostante trattamento antibiotico adeguato[381]. Gli infiltrati polmonari ricorrenti non pongono l'indicazione chirurgica[321]. Le opzioni chirurgiche attuali per il trattamento delle endocarditi destre includono la "pulitura" (debridement) dell'area infetta oppure la rimozione della vegetazione con preservazione o riparazione della valvo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

la, oppure l'escissione della tricuspide con sostituzione protesica, oppure la rimozione della vegetazione senza sostituzione valvolare[2,380,382-384]. È preferibile non sostituire la valvola polmonare, oppure farlo con un homograft polmonare.

La morbilità correlata alla protesi valvolare è alta, specialmente nei tossicodipendenti, e include la reinfezione o l'estensione perivalvolare. La resezione valvolare può associarsi a grave scompenso cardiaco destro postoperatorio, particolarmente nei pazienti con ipertensione polmonare elevata, ad esempio dopo embolie polmonari ripetute. Per questo, la riparazione valvolare e la rimozione della vegetazione sono le tecniche chirurgiche preferite[374,380,384]. Se la pressione polmonare e le resistenze vascolari sono normali, il ventricolo può mantenere una performance adeguata.

Endocarditi su protesi valvolare. La maggior parte dei casi di PVE corrispondono ad un'EI non controllata (vedi paragrafo "Definizione") e vengono trattati come tale. Il debridement radicale, in questi casi, significa la rimozione di tutto il materiale estraneo. La PVE aortica rappresenta un problema per la scelta di homograft o autograft[371]. Nondimeno, viene riportato un tasso di recidiva del 9-20%[356,385,386]. La presenza di un ascesso anulare al primo intervento rappresenta un fattore di rischio.

Endocarditi nei bambini con malattia cardiaca congenita. I bambini con malattia cardiaca congenita possono sviluppare EI prima o dopo il trattamento chirurgico, radicale o palliativo che sia. È stata ampiamente dimostrata la fattibilità dello stesso tipo di terapia riservata agli adulti[13].

Endocarditi su pacemaker permanenti e defibrillatori. Le endocarditi che coinvolgono dispositivi transvenosi ed intracardiaci richiedono lo stesso approccio chirurgico delle EI destre. È necessaria una buona esposizione in corso di circolazione extracorporea per permettere la completa rimozione del materiale estraneo[250]. L'escissione di tutte le lesioni infette da contatto è fondamentale a livello della valvola tricuspide, dell'atrio destro e della parete libera del ventricolo sinistro[387]. L'infezione deve essere eradicata prima dell'impianto di un nuovo sistema permanente.

Endocarditi nei tossicodipendenti per via endovenosa. Vedi paragrafo "Trattamento e gestione dell'endocardite infettiva nel tossicodipendente".

Risultati e prognosi a distanza

Nelle NVE, la morbilità e la mortalità sono influenzate dal tipo di germe infettante e da quando viene fatta la diagnosi[388]. Le EI causate da streptococchi dovrebbero essere facilmente trattate con antibiotici se diagnosticate precocemente, ad esempio prima che si verifichino complicanze emodinamiche o emboliche. Se la diagnosi è ritardata o l'EI è causata da microrganismi diversi dagli streptococchi (ad esempio stafilococchi), la necessità di un trattamento chirurgico è più alta e la prognosi peggiora, poiché questi microrganismi sono più virulenti, il danno alle strutture intracardiache è più grave e le complicanze emboliche sono più probabili.

Negli anni recenti, le EI sono state diagnosticate con frequenza crescente in pazienti più anziani, molti dei quali non sono consapevoli di essere portatori di malattie cardiache predisponenti; inoltre, più frequentemente gli agenti patogeni sono enterococchi e stafilococchi. È in aumento anche il tasso di EI nosocomiali che coinvolge soggetti con altre patologie croniche debilitanti (ad esempio l'insufficienza renale cronica). La prognosi di questi pazienti è generalmente buona (81% a 10 anni)[355], sebbene una percentuale significativa, curata inizialmente con terapia medica, necessiterà in futuro di un trattamento chirurgico. Soggetti con pregressa EI sono a rischio per una seconda infezione, perciò dovrebbero attenersi strettamente alle misure profilattiche[344,355].

Nelle PVE sono frequenti gravi danni periprotesici, formazione di ascessi, disfunzione della protesi valvolare ed episodi embolici. La mortalità in questo tipo di EI è alta (circa il 50% dei casi). Il riconoscimento precoce della malattia, la conferma diagnostica con TEE ed il trattamento chirurgico tempestivo possono migliorare significativamente la prognosi[12,344].

Nelle PVE tardive, la prognosi globale e le complicanze sono correlate all'organismo infettante. La mortalità nelle PVE tardive causate da streptococchi viridanti è < 10%. Pochi pazienti manifestano ascessi o disfunzione protesica in questo tipo di infezione se la diagnosi è precoce e si somministra una terapia medica. In altri tipi di infezione, quali quelle causate da enterococchi e specialmente da *S. aureus*, la prognosi è severa. In questi casi, un grave danno periprotesico, la formazione di ascessi ed episodi embolici sono comuni e sembrerebbe che l'approccio combinato medico-chirurgico precoce possa migliorare la mortalità intraospedaliera[389].

La sopravvivenza globale a lungo termine è peggiore per i pazienti con PVE rispetto a quelli con NVE[344]. Questo fatto probabilmente riflette la prognosi più scadente di una popolazione di pazienti che sono già stati sottoposti a numerose procedure chirurgiche.

Appendice 1

Lista delle abbreviazioni

CONS = stafilococchi coagulasi negativi
DIA = difetto del setto interatriale
EI = endocardite infettiva

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

HACEK = gruppo di microrganismi comprendenti *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* e *Kingella*
HLR = resistenza alla penicillina
Ig = immunoglobuline
IVDA = abuso di stupefacenti per via endovenosa
MBC = concentrazione minima battericida
MIC = concentrazione minima inibente
MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente
MRSE = *Staphylococcus epidermitis* meticillino-resistente
MSSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile
NVE = endocardite su valvola nativa
OHPAT = outpatient and home parenteral antibiotic therapy
OS = ostium secundum
PCR = reazione polimerasica a catena
PPMI = infezione di pacemaker a permanenza e di defibrillatore
PVE = endocardite su valvola protesica
TEE = ecocardiografia transesofagea
TTE = ecocardiografia transtoracica

Bibliografia

1. Arvay A, Lengyel M. Early operation for infective endocarditis and the activity of infection. Z Kardiol 1986; 75 (Suppl 2): 186-90.
2. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S34-S46.
3. Renzulli A, Carozza A, Romano G, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. Ann Thorac Surg 2001; 72: 39-43.
4. Karchmer AW, Gibbons AW. Infections of prosthetic heart valves and the vascular grafts. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. Infections associated with indwelling medical devices. 2nd edition. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1994: 213-49.
5. Horstkotte D, Piper C, Niehues R, et al. Late prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 39-47.
6. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, et al. Prosthetic valve endocarditis. Circulation 1984; 69: 223-32.
7. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. Eur J Cardiovasc Surg 1988; 2: 340-6.
8. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. Circulation 1985; 72: 31-7.
9. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1708-24.
10. Selton-Suty CH, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. Heart 1997; 77: 260-3.
11. Durack DT, Towns ML. Diagnosis and management of infective endocarditis. In: Yusuf F, Camm AJ, Cairns JA, et al, eds. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 884-904.
12. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, ed. Heart disease. 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1077-104.
13. Baltimore RS. Infective endocarditis in children. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 907-12.
14. Normand J, Bozio A, Etienne J, et al. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 28-31.
15. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. Heart 1998; 79: 442-7.
16. Van Der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. Arch Intern Med 1992; 152: 1863-8.
17. Young SE. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. J Antimicrob Chemother 1987; 20 (Suppl A): 7-15.
18. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Incidence, caractéristiques, démographiques, cliniques, microbiologiques et évolutives de l'endocardite infectieuse en France en 1990-1991. Méd Mal Infect 1993; 22: S975-S986.
19. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley 1988-90. Am J Cardiol 1995; 76: 933-6.
20. Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. Heart 1923; 10: 21-99.
21. Taran LM. Rheumatic fever in its relation to dental disease. NY J Dent 1944; 14: 107-13.
22. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteraemia and endocarditis prophylaxis. A review. Medicine 1977; 56: 61-77.
23. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. N Engl J Med 1973; 288: 1309-12.
24. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. Lancet 1992; 339: 135-9.
25. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. Ann Intern Med 1998; 129: 761-9.
26. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. N Engl J Med 1995; 332: 38-44.
27. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. Yale J Biol Med 1970; 42: 394-410.
28. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. III. Production and progress of the disease in rabbits. Br J Exp Pathol 1973; 54: 142-51.
29. Glause MP, Bernard JP, Moreillon P, et al. Successful single-dose amoxycillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence of the two mechanisms of protection. J Infect Dis 1983; 147: 568-75.
30. Malinverni R, Overholser CD, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. Circulation 1988; 77: 182-7.
31. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, et al. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl J): 379-81.
32. Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. J Clin Invest 1973; 52: 592-8.
33. Durack DT, Starkebaum MS, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. VI. Prevention of enterococcal endocarditis. J Lab Clin Med 1977; 90: 171-9.
34. American Heart Association. Committee report on prevention of rheumathic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. Circulation 1955; 11: 317-20.
35. American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. J Am Dent Assoc 1972; 85: 1377-9.
36. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277: 1794-801.
37. Glaser RJ, Dankner A, Mathes SB, et al. Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction. Am J Med 1948; 4: 55.
38. Bender IB, Pressmann RS, Tashman SG. Comparative ef-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

fects of local and systematic antibiotic therapy in the prevention of post-extraction bacteremia. J Am Dent Assoc 1958; 57: 54-66.
39. Takeda S, Pier GB, Kojima Y, et al. Protection against endocarditis due to Staphylococcus epidermidis by immunization with capsular polysaccharide/adhesion. Circulation 1991; 84: 2539-46.
40. Hyde JA, Darouiche RO, Costerton JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. J Heart Valve Dis 1998; 7: 316-26.
41. Horstkotte D, Weist K, Rüden H. Better understanding of the pathogenesis of prosthetic valve endocarditis - recent perspectives for prevention strategies. J Heart Valve Dis 1998; 7: 313-5.
42. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. Circulation 1963; 27: 18-28.
43. Becker RC, Di Bello PM, Lucas FV. Bacterial tissue tropism: an in vitro model for infective endocarditis. Cardiovasc Res 1987; 21: 813-20.
44. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 1991; 114: 635-40.
45. Bortolotti U, Thiene G, Milano A, et al. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81: 934-42.
46. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 9-19.
47. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 2-6.
48. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. Circulation 1975; 51: 581-8.
49. Corone P, Levy A, Hallali P, et al. A propos de 54 cas d'endocardites infectieuses observés en 32 ans sur une population de 2038 cardiopathies congenitale. Arch Mal Coeur Vaiss 1989; 82: 779-84.
50. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. Eur Heart J 1998; 19: 166-73.
51. Carabello BA. Mitral valve disease. Curr Probl Cardiol 1993; 18: 423-78.
52. Piper C, Horstkotte D, Schulte HD, et al. Mitral valve prolapse and infective endocarditis: a prospective study for risk calculation. (abstr) Eur Heart J 1996; 17 (Suppl): 210.
53. ACC/AHA 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 (Committe on management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-588.
54. Leport C. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl): S56-S61.
55. Bayes de Luna A. International co-operation in world cardiology. Eur Heart J 1999; 20: 562-6.
56. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, et al. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. Br Heart J 1983; 50: 513-9.
57. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. Am J Med 1987; 82: 681-8.
58. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. N Engl J Med 1985; 313: 1305-9.
59. Horstkotte D, Paselk C, Bircks W, et al. Clinical long-term results after corrective surgery of tetralogy of Fallot. Z Kardiol 1993; 82: 552-62.
60. Leport C, Vildè JL, Bricaire F, et al. Fifty cases of late prosthetic valve endocarditis: improvement in prognosis over a 15 year period. Br Heart J 1987; 58: 66-71.
61. Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. In: Butchart EG, Bodnar E, eds. Thrombosis, embolism and bleeding. London: ICR Publishers, 1992: 31-69.
62. Coutinho G, Pinho B, Barmo JA, et al. Unusual form of presentation of acute monocytic leukemia. Report of a clinical case that developed endocarditis. Acta Med Port 1991; 4: 31-4.
63. Rosen P, Armstrong D. Infective endocarditis in patients treated for malignant neoplastic diseases. A postmortem study. Am J Clin Pathol 1973; 59: 241-50.
64. Kreutzpainter G, Horstkotte D, Heyll A, et al. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. Am J Med 1992; 92: 391-5.
65. Francioli PB, Freedman LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effects of dexamethasone. Infect Immun 1979; 24: 483-91.
66. Meddens MJ, Thompson J, Eulderink F, et al. Role of granulocytes in experimental Streptococcus sanguis endocarditis. Infect Immun 1982; 36: 325-32.
67. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. Prog Cardiovasc Dis 1979; 22: 193-204.
68. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 943-6.
69. Synder N, Atterbury CE, Pinto Correia J, et al. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. A clinical and postmortem study. Gastroenterology 1977; 73: 1107-13.
70. Buchbinder NA, Roberts WC. Alcoholism: an important but unemphasized factor predisposing to infective endocarditis. Arch Intern Med 1973; 132: 689-92.
71. Grieve DA, Chen SC, Chapuis PH, et al. Streptococcus bovis bacteraemia: its significance for the colorectal surgeon. Aust NZ J Surg 1990; 60: 550-2.
72. Dobkin JF, Miller MH, Steigbigel NH. Septicemia in patients on chronic hemodialysis. Ann Intern Med 1987; 88: 28-33.
73. Cross AS, Steigbigel RT. Infective endocarditis and access site infections in patients on hemodialysis. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 453-66.
74. Rechmann P, Seewald M, Thomas L, Horstkotte D. Untersuchungen zur bakteriämia bei zahnärzlichen eingriffen. Dtsch Zahnärztl Z 1986; 41: 996-9.
75. Leonard A, Raij L, Shapiro FL. Bacterial endocarditis in regularly dialyzed patients. Kidney Int 1973; 4: 407-22.
76. Niebel J, Held E. Endokarditis bei drogenabhängigen. fortschr antimikr. Antineopl Chemotherapie 1987; 76: 789-94.
77. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, et al. Streptococcus bovis septicemia and carcinoma of the colon. Ann Intern Med 1979; 91: 560-2.
78. Lillehei CW, Bobb JR, Visscher MB. Occurrence of endocarditis with valvular deformities in dogs with arteriovenous fistulae. Proc Soc Exp Biol Med 1950; 75: 9-16.
79. Grinberg M. How iatrogenic and preventable is infective endocarditis? Eur Heart J 1995; 16: 1756-7.
80. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case-control study. Eur Heart J 1995; 16: 1968-74.
81. Steckelberg JM, Khandheria BK, Anhalt JP, et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia associated with transesophageal echocardiography. Circulation 1991; 84: 177-80.
82. Simmons NA, Cawson RA, Clarke CA, et al. Prophylaxis of infective endocarditis. (letter) Lancet 1986; 1: 1267.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

83. Botoman VA, Surawicz CM. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. Gastroint Endosc 1986; 32: 342-6.
84. Brenman HS, Randall E. Local degerming with providone-iodine. II. Prior to gingivectomy. J Periodontol 1974; 45: 870-2.
85. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? Am J Cardiol 1984; 54: 797-801.
86. Delaye J, Etienne J, Feruglio GA, et al. Prophylaxis of infective endocarditis for dental procedures. Report of a working party of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1985; 6: 826-8.
87. Yin TP, Ellis R, Dellipiana AW. The incidence of bacteremia after outpatient Hurst bougienage in the management of benign esophageal stricture. Endoscopy 1983; 15: 289-90.
88. Ho H, Zuckerman MJ, Wassem C. A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. Gastroenterology 1991; 101: 1642-8.
89. Sullivan NM, Sutter VL, Mims ML, et al. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of genitourinary tract. J Infect Dis 1973; 127: 49-55.
90. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? Clin Infect Dis 1994; 18: 157-60.
91. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1673-6.
92. Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. Chest 1990; 97: 1203-7.
93. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1992: 225-49.
94. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 170-7.
95. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Right-sided valvular endocarditis. Etiology, diagnosis, and an approach to therapy. Am Heart J 1986; 111: 128-35.
96. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on clinical application of echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation 1997; 95: 1686-744.
97. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998; 98: 2936-48.
98. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 216-21.
99. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. Eur Heart J 1988; 9: 43-53.
100. Mügge A, Daniel WG, Frank G, et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 631-8.
101. Birmingham JD, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. Am Heart J 1992; 123: 774-81.
102. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. Chest 1994; 105: 377-82.
103. Job FP, Franke S, Lethen H, et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. Am J Cardiol 1995; 75: 1033-7.
104. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. Am J Cardiol 1994; 73: 1089-91.
105. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. Am Heart J 1994; 128: 1200-9.
106. DeCastro S, d'Amati G, Cartoni D, et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. Am Heart J 1997; 134: 656-64.
107. Cziner DG, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. Transesophageal versus transthoracic echocardiography for diagnosing mitral valve perforation. Am J Cardiol 1992; 69: 1495-7.
108. Alam M, Sun I. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting ruptured mitral chordae tendineae. Am Heart J 1991; 121: 1819-21.
109. 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.
110. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. N Engl J Med 1991; 324: 795-800.
111. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. Br Heart J 1994; 72: 175-81.
112. Fernicola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. Am J Cardiol 1993; 72: 314-23.
113. Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Eur Heart J 1999; 20: 232-41.
114. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. Circulation 1992; 86: 353-62.
115. Afridi I, Apostolidou MA, Saad RM, et al. Pseudoaneurysm of the mitral-aortic intervalvular fibrosa: dynamic characterization using transesophageal echocardiographic and Doppler techniques. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 137-45.
116. Fisher EA, Esioko MR, Stern EH, et al. Left ventricular to left atrial communication secondary to a paraortic abscess: color flow Doppler documentation. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 222-4.
117. Piper C, Hetzer R, Körfer F, et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. Eur Heart J 2002; 23: 79-86.
118. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. Circulation 1995; 91: 103-10.
119. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. J Heart Valve Dis 1997; 6: 204-11.
120. Freedberg RS, Goodkin GM, Perez JL, Tunick PA, Kronzon I.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

Valve strands are strongly associated with systemic embolization: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1709-12.
121. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano IL, et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1226-30.
122. Winslow T, Foster E, Adams JR, et al. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1992; 5: 206-10.
123. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. Am J Cardiol 1992; 70: 964-6.
124. Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. Circulation 1994; 89: 2684-7.
125. Victor F, De Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. Heart 1999; 81: 82-7.
126. Kroll J. Arterial blood culture. Dan Med Bull 1965; 12: 131.
127. Hortskotte D. Mikrobiell verursachte endokarditis. Darmstadt: Steinkopff, 1995.
128. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 444-65.
129. Dunne WM, Nolte FS, Wilson ML. CUMITECH 1B: Blood cultures III. In: Hindler JA, ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
130. Pazin GJ, Saul S, Thompson E. Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. Arch Intern Med 1982; 142: 263-8.
131. Gutschik E. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S10-S16.
132. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Grumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981; 94: 505-18.
133. 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.
134. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Assessing diagnostic criteria for active infective endocarditis. Am J Med 1994; 73: 887-91.
135. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Am J Med 1994; 96: 211-9.
136. Thalme A, Nygren AT, Julander I, et al. Classification of infective endocarditis by Duke's criteria and transesophageal echocardiography: a 1-year retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1996; 28: 407-10.
137. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bashore TM, Corey GR, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. Am J Cardiol 1996; 77: 403-7.
138. Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ, Saraste MK, Kotilainen PM. Diagnosis of infective endocarditis: sensitivity of the Duke vs von Reyn criteria. Arch Intern Med 1998; 158: 18-24.
139. Stockelm JA, Chadwick EG, Kessler S, et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? Clin Infect Dis 1998; 27: 1451-6.
140. Del Pont JM, De Cicco LT, Vartalitis C, et al. Infective endocarditis in children: clinical analysis and evaluation of two diagnostic criteria. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 1079-86.
141. Olaison L, Hogevick H. Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis: a critical analysis of 161 episodes. Scand J Infect Dis 1996; 28: 399-406.
142. Hoen B, Selton-Suty A, Danchin N, et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 1995; 21: 905-9.
143. Hoen B, Béguinot I, Rabaud C, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1996; 23: 298-302.
144. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. Clin Infect Dis 1997; 24: 1185-90.
145. 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.
146. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2023-9.
147. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-8.
148. 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.
149. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. Clin Infect Dis 1995; 20: 501-6.
150. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5 to 7-day negative cultures. J Clin Microbiol 1992; 30: 2743-5.
151. Doern GV, Davaro R, George M, Campognone P. Lack of requirement for prolonged incubation of Septi-Chek blood-culture bottles in patients with bacteremia due to fastidious bacteria. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 24: 141-3.
152. Wilson ML, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP, Reimer LG. Recovery of clinically important microorganisms from in the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 16: 31-4.
153. Clarridge JE III, Raich TJ, Pirwani D, et al. Strategy to detect and identify Bartonella species in routine clinical laboratory yields Bartonella henselae from human immunodeficiency virus-positive patients and unique Bartonella strain from its cat. J Clin Microbiol 1995; 33: 2107-13.
154. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowleski DJ, et al. Detection of Bartonella (Rochalimaea) quintana by routine acridine orange staining of broth blood cultures. J Clin Microbiol 1994; 32: 1492-6.
155. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al. Culture-negative endocarditis caused by Bartonella henselae. J Pediatr 1998; 132: 1051-4.
156. Bannatyne RM, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of Brucella bacteremia by using the BACTEC 9240 system. J Clin Microbiol 1997; 35: 2673-4.
157. Vivas C. Endocarditis caused by Aspergillus niger: case report. Clin Infect Dis 1998; 27: 1322-3.
158. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, et al. Legionella prosthetic valve endocarditis. N Engl J Med 1988; 318: 530-5.
159. Klingler K, Brändli O, Doerfler M, et al. Valvular endocarditis due to Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 435-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

160. Spell DW, Szurgot JG, Greer RW, Brown JW III. Native valve endocarditis due to Mycobacterium fortuitum biovar fortuitum: case report and review. Clin Infect Dis 2000; 30: 605-6.
161. Ertl G, Schaal KP, Kochsiek K. Nocardial endocarditis of an aortic valve prosthesis. Br Heart J 1987; 57: 384-6.
162. Niehues R, Schlüter S, Kramer A, et al. Systemische Nocardia asteroides-infektion mit endokardbeteiligung unter immunsuppressiver therapie. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121: 1390-5.
163. Zbinden R, Hany A, Lüthy R, Conen D, Heinzer I. Antibody response in six HACEK endocarditis cases under therapy. APMIS 1998; 106: 547-52.
164. Kjerulf A, Tvede M, Höiby N. Crossed immunoelectrophoresis used for bacteriological diagnosis in patients with endocarditis. APMIS 1993; 101: 746-52.
165. Burnie JP, Clark I. Immunoblotting in the diagnosis of culture negative endocarditis caused by streptococci and enterococci. J Clin Pathol 1995; 48: 1130-6.
166. Etienne J, Ory D, Thouvenot D, et al. Chlamydial endocarditis: a report on ten cases. Eur Heart J 1992; 13: 1422-6.
167. Mühlemann K, Matter L, Meyer B, et al. Isolation of Coxiella burnetii from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. J Clin Microbiol 1995; 33: 428-31.
168. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, et al. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. Scand J Infect Dis 1997; 29: 41-9.
169. Günthard H, Hany A, Turina M, et al. Propionibacterium acnes as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. J Clin Microbiol 1994; 32: 3043-5.
170. Cohen JI, Sloss LJ, Kundsin R, Golightly L. Prosthetic valve endocarditis caused by Mycoplasma hominis. Am J Med 1989; 86 (Part 2): 819-21.
171. Woods GL, Wood RP, Shaw BW Jr. Aspergillus endocarditis in patients without prior cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review. Rev Infect Dis 1989; 11: 263-72.
172. Jalava J, Kotilainen P, Nikkari S, et al. Use of the polymerase chain reaction and DNA sequencing for detection of Bartonella quintana in the aortic valve of a patient with culture-negative infective endocarditis. Clin Infect Dis 1995; 21: 891-6.
173. Goldenberger D, Künzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. J Clin Microbiol 1997; 35: 2733-9.
174. Gubler JG, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. Ann Intern Med 1999; 131: 112-6.
175. Goldenberger D, Altwegg M. Eubacterial PCR: contaminating DNA in primer preparations and its elimination by UV light. J Microbiol Meth 1995; 21: 27-32.
176. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1747-53.
177. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. J Infect Dis 1999; 179: 163-71.
178. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. Clin Infect Dis 1998; 27 (Suppl 1): S75-S83.
179. Weinstein L, Brusch YL. Medical management. In: Weinstein L, Brusch YL, eds. Infective endocarditis. New York, NY, Oxford: Oxford University Press, 1996: 256-304.
180. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. Heart 1998; 79: 207-10.
181. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 292-6.
182. Wilson WR. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S17-S26.
183. Pollock AA, Tee PE, Patel IH, et al. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 816-22.
184. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, et al. 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.
185. Core Date Sheet. Ceftriaxone (1.2). Basel: Roche, 1997.
186. Hedstrom SA. Teicoplanin vs vancomycin in severe gram-positive infection - a multicentre Scandinavian trial. Abstract no. 760.1995. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 30-3-1995.
187. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. J Infect Dis 1989; 159: 938-44.
188. Bayer AS, Crowell D, Nast CC, et al. Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment. Chest 1990; 97: 611-7.
189. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, et al. In vivo antibacterial effects of simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a Serratia marcescens endocarditis experimental model. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1164-9.
190. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicentre study. Clin Infect Dis 1995; 21: 1406-10.
191. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis 1998; 27: 1470-4.
192. Saleh-Mghir A, Cremieux AC, Vallois JM, et al. Optimal aminoglycoside dosing regimen for penicillin-tobramycin synergism in experimental Streptococcus adiacens endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2403-7.
193. Brandt CM, Warner CB, Rouse MS, et al. Effects of gentamicin dosing interval on efficacy of penicillin or ceftriaxone treatment of experimental endocarditis due to penicillin-susceptible, ceftriaxone-tolerant viridans group streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2901-3.
194. Blatter M, Flückiger U, Entenza J, et al. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental Streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1971-6.
195. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of Enterococcus faecalis-induced experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2387-91.
196. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Absence of a postantibiotic effect in experimental Pseudomonas endocarditis treated with imipenem, with or without gentamicin. J Infect Dis 1988; 158: 542-8.
197. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus Enterococcus faecalis in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 608-11.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

198. Karchmer AW. Issues in the treatment of endocarditis caused by viridans streptococci. In: Bisno AL, ed. Treatment of infective endocarditis. New York, NY: Grune & Stratton, 1981: 31-59.
199. Wilson WR, Geraci JE. Antimicrobial therapy for penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis: two-week regimens. In: Bisno AL, ed. Treatment of infective endocarditis. New York, NY: Grune & Stratton, 1981: 61-73.
200. Moellering RCJ. Antimicrobial susceptibility of enterococci: in vitro studies of the action of antibiotics alone and in combination. In: Bisno AL, ed. Treatment of infective endocarditis. New York, NY: Grune & Stratton, 1981: 81-96.
201. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegler SB. Short-course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. Infect Dis Clin Pract 1993; 2: 191-4.
202. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 135-40.
203. Moellering RCJ. Treatment of endocarditis caused by resistant streptococci. In: Horstkotte D, Bodnar E, eds. Infective endocarditis. Aylesbury: ICR Publishers, 1991: 102-9.
204. South R. Retrospective study of teicoplanin as home continuation of hospital-initiated therapy. Int J Antimicrob Agents 1998; 9: 219-25.
205. Nathwani D, Conlon C, on behalf of the OHPAT UK Workshop. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensus statement by a working party. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 537-51.
206. Francioli PB, Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S47-S55.
207. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001; 10: 703-11.
208. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital 1980-90. A review of 210 episodes. Medicine (Baltimore) 1993; 72: 90-102.
209. Siddiqi S, Missri J, Silverman DI. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. Arch Intern Med 1996; 156: 2454-8.
210. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up. Clin Infect Dis 1999; 28: 106-14.
211. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of Staphylococcus aureus endocarditis: a 10-year experience in Denmark. Arch Intern Med 1999; 159: 462-9.
212. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1999; 159: 473-5.
213. Lessing MP, Crook DW, Bowler IC, et al. Native valve endocarditis caused by Staphylococcus lugdunensis. QMJ 1996; 89: 855-8.
214. Freeman R. Prevention of prosthetic valve endocarditis. J Hosp Inf 1995; 30 (Suppl): 44-53.
215. Rahal JJ. Preventing second-generation complications due to Staphylococcus aureus. Arch Intern Med 1989; 149: 503-4.
216. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. Am J Med 1985; 78 (Suppl B): 116-27.
217. Bayer AS. Infective endocarditis. Clin Infect Dis 1993; 17: 313-22.
218. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1227-31.
219. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). Circulation 1998; 98: 1949-84.
220. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, et al. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. Arch Intern Med 1990; 150: 1305-9.
221. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991; 115: 674-80.
222. Etienne J, Eykin SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. An Anglo-French clinical and microbiological study. Br Heart J 1990; 64: 381-4.
223. Arber N, Militianu A, Ben-Yehuda A, et al. Native valve Staphylococcus epidermidis endocarditis: report of seven cases and review of the literature. Am J Med 1991; 90: 758-62.
224. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA 1995; 274: 1706-13.
225. Karchmer AW, Archer JL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis prosthetic valve endocarditis: microbiological and clinical observations as guides to therapy. Ann Intern Med 1983; 98: 447-55.
226. Rouse MS, Wilcox RM, Henry NK, et al. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 273-6.
227. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting the outcome of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 776-83.
228. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. Mayo Clin Proc 1982; 57: 155-61.
229. Gutschik E. New developments in the treatment of infective endocarditis and infective cardiovasculitis. Int J Antimicrob Agents 1999; 13: 79-83.
230. Berbari EJ, Cockerill FR III, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. Mayo Clin Proc 1997; 72: 532-42.
231. Wieland M, Lederman MM, Kline-Kling C, et al. Left-sided endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa. A report of 10 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1986; 65: 180-9.
232. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, et al. Characteristics of left-sided endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa in the Detroit Medical Center. Rev Infect Dis 1990; 12: 693-702.
233. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 97-115.
234. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 518-53.
235. Hallum JL, Williams TW Jr. Candida endocarditis. In: Bodey GP, ed. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment. New York, NY: Raven Press, 1993: 357-69.
236. Ellis M. Fungal endocarditis. J Infect 1997; 35: 99-103.
237. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 1995; 60: 538-43.
238. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 32-8.
239. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. Heart 2001; 85: 590-3.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

240. Lutwick LI, Vaghjimal A, Connolly MW. Postcardiac surgery infections. Crit Care Clin 1998; 14: 221-50.
241. Schaff H, Carrel T, Steckelberg JM, et al. Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT): protocol of a multicenter randomized trial. J Heart Valve Dis 1999; 8: 131-9.
242. Smart FW, Naftel DC, Costanzo MR, et al. Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 329-41.
243. Rupp ME, Archer GL. Hemagglutination and adherence to plastic by Staphylococcus epidermidis. Infect Immun 1992; 60: 4322-7.
244. Jara FM, Toledo-Pereyra L, Lewis JW Jr, Magilligan DJ Jr. The infected pacemaker pocket. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78: 289-300.
245. Arber N, Pras E, Copperman Y, et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1994; 73: 229-305.
246. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ, et al. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? Endotak Lead Clinical Investigators. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 42-55.
247. Herman DJ, Gerding DN. Screening and treatment of infections by resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 215-9.
248. Heimberger TS, Duma RJ. Infections of prosthetic valves and cardiac pacemakers. Infect Dis Clin North Am 1989; 3: 221-49.
249. Camus C, Leport C, Raffi F, et al. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. Clin Infect Dis 1993; 17: 46-55.
250. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. Circulation 1997; 95: 2098-107.
251. Mull DH, Wait MA, Page RL, et al. Importance of complete system removal of infected cardioverter-defibrillators. Ann Thorac Surg 1995; 60: 704-6.
252. Fischer SA, Trenholme GW, Costanzo MR, et al. Infectious complications in left ventricular assist device recipients. Clin Infect Dis 1997; 24: 18-23.
253. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER, et al. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989-1994. Ann Thorac Surg 1996; 61: 366-73.
254. Spratt KA, Blumberg EA, Wood CA, Kutalek SP, Reboli AC. Infections of implantable cardioverter defibrillators: approach to management. Clin Infect Dis 1993; 17: 679-85.
255. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL, et al. Implantable LVAD infections: implications for permanent use of the device. Ann Thorac Surg 1996; 61: 359-73.
256. Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. Ann Intern Med 1994; 121: 219-30.
257. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. Ann Intern Med 1993; 119: 1017-28.
258. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. J Infect Dis 1990; 161: 894-902.
259. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995: 2696-709.
260. Bayer AS, Norman DC. Valve-site specific pathogenic differences between right-sided and left-sided bacterial endocarditis. Chest 1990; 98: 200-5.
261. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 1986; 8: 364-73.
262. 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.
263. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripelennamine of Pseudomonas aeruginosa serotype 011 from drug addicts. J Infect Dis 1985; 151: 209-16.
264. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin. Report of 83 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15: 910-23.
265. Chambers HF, Miller T, Newman MD. Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109: 619-24.
266. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis - recommendations for therapy. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 3): S27-S33.
267. 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.
268. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117: 560-6.
269. Fortùn J, Pérez-Molina JA, Anón MT, et al. Right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 525-8.
270. 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.
271. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. Clin Infect Dis 1996; 22: 40-5.
272. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. 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.
273. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with or without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomised, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 969-74.
274. Ribera E, Miró JM, Cortes E, et al. 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.
275. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiovascular bypass on the progression to AIDS. Thorac Cardiovasc Surg 1992; 40: 279-82.
276. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1104-8.
277. Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. Am J Physiol 1983; 245 (Part 1): R720-R729.
278. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1843-64.
279. Harenberg J. Antokoagulation bei patienten mit Herzklappenersatz in der schwangerschaft. Z Kardiol 1998; 87 (Suppl 4): 63-7.
280. Morgan DJ. Drug exposition in mother and fetus. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24: 869-73.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

281. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokin 1997; 33: 328-43.
282. Heinonen CP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Littleton Publishing Sciences Group, 1977.
283. Martens MG. Cephalosporins. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16: 291-304.
284. Dashe JS, Gilstrap LP. Antibiotic use in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24: 617-29.
285. Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE, et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 977-81.
286. King CT, Rogers PD, Cleary JD, et al. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998; 27: 1151-60.
287. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1645-50.
288. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. Am J Med 1994; 96: 451-6.
289. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment in infective endocarditis. Arch Intern Med 1992; 157: 885-92.
290. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, et al. Persistent fever in association with infective endocarditis. Clin Infect Dis 1992; 15: 983-90.
291. McCartney AC, Vorange GV, Pringle SD, et al. Serum C-reactive protein in infective endocarditis. J Clin Pathol 1988; 41: 44-8.
292. Neftel KA, Hauser SP, Muller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. J Infect Dis 1985; 152: 90-8.
293. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. Clin Nephrol 1998; 49: 96-101.
294. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. Neurology 1989; 39 (Part 1): 173-8.
295. Hart RG, Foster JW, Luther MF, et al. Stroke in infective endocarditis. Stroke 1990; 21: 695-700.
296. Hortskotte D, Piper C, Wiemer M, et al. ZNS-Beteilugung bei acuter endokarditis. In: Prange H, Bitsch A, eds. Bakterielle ZNS-erkrankungen bei systemischen infektionen. Darmstadt: Steinkopff, 1977: 45-63.
297. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. Arch Intern Med 1986; 146: 953-7.
298. Humphrey PR, Harrison MJ. How often can an embolic stroke be diagnosed clinically? A clinicopathological correlation. Postgrad Med J 1985; 61: 1039-42.
299. DiSalvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1069-76.
300. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. Ann Thorac Surg 1991; 51: 18-21.
301. Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E, et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transesophageal echocardiography. Br Heart J 1990; 63: 109-13.
302. Buda AJ, Zotz RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. Am Heart J 1986; 112: 1291-6.
303. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infective endocarditis: prediction of risk for complications. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1191-9.
304. 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.
305. Hortskotte D. Endocarditis: epidemiology, diagnosis and treatment. Z Kardiol 2000; 89 (Suppl 4): IV2-IV11.
306. Rohmann S, Erbel R, Görge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. Eur Heart J 1992; 12: 446-52.
307. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. 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.
308. Espersen F, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. Arch Intern Med 1986; 146: 118-21.
309. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1227-33.
310. Ford I, Douglas I. The role of platelets in infective endocarditis. Platelets 1997; 8: 285-94.
311. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, et al. Influence of aspirin on development and treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1748-51.
312. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. 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.
313. Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D, Schick PK, Rubin W. Effects of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular Streptococcus viridans endocarditis in rabbits. Blood 1977; 49: 645-50.
314. Boles JM, Michelet C, Garo B, et al. Neurological complications of infective endocarditis. In: Horstkotte D, Bodnar E, eds. Infective endocarditis. London: ICR Publishers, 1991: 34-8.
315. Larbalestier RJ, Kinchla NM, Aranki SF, et al. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. Circulation 1992; 86 (Suppl 2): 68-74.
316. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? Ann Thorac Surg 1999; 67: 59-64.
317. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in non-addicted patients: a diagnostic challenge. Am J Med Sci 1997; 341: 207-12.
318. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, et al. Right heart endocarditis: clinical and echocardiographic features. Am Heart J 1984; 107: 759-64.
319. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, et al. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987; 106: 833-6.
320. Robbins MJ, Frater RW, Soeiro R, Frishman WA, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. Am J Med 1986; 80: 165-71.
321. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40: 239-64.
322. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R, et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. J Heart Valve Dis 1993; 2: 512-22.
323. Cohn LH, Koster JK, VandeVanter S, et al. The in-hospital

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

risk of rereplacement of dysfunctional mitral and aortic valves. Circulation 1982; 66 (Part 2): I153-I156.
324. Borow K, Green LH, Mann T, et al. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. Am J Med 1980; 68: 655-63.
325. Horstkotte D, Strauer BE. Intensivmedizinische probleme in diagnostik und therapie der infektiösen endokarditis. Intensiv und Notfallbehandlung 1992; 17: 6-17.
326. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement. Ten years of clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 684-91.
327. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. Circulation 1995; 92 (Suppl): II143-II149.
328. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A. Glomerulonephritis rapidement progressives d'origine infectieuse. Ann Med Interne (Paris) 1993; 144: 308-10.
329. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ, Dowling JP. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: case report and review of the renal complications of Coxiella burnetii infections. Clin Infect Dis 1998; 26: 359-64.
330. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, et al. 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.
331. Kopelman HA, Graham BS, Forman MB. Myocardial abscess with complete heart block complicating anaerobis infective endocarditis. Br Heart J 1986; 56: 101-4.
332. Weisse AB, Khan MY. The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis. Clin Cardiol 1990; 13: 337-45.
333. Fredenrich A, Jourdan J, Gibelin P, et al. Ventricular arrhythmias disclosing myocardial abscess in infectious mitro-aortic endocarditis. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1990; 39: 531-3.
334. DiNubile MJ. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. Am J Med Sci 1984; 287: 30-2.
335. Thery CL, Folliot JP, Gosselin B, et al. Atrioventricular blocks of bacterial endocarditis: 8 cases comprising histological study of the conduction system. Arch Mal Coeur Vaiss 1977; 70: 15-23.
336. Dunn HM, McComb JM, Adgey AA. Aortic valve endocarditis complicated by complete heart block. Int J Cardiol 1984; 5: 98-101.
337. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, et al. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol 1986; 58: 1213-7.
338. Mansur AJ, Grinberg M, daLuz PL, et al. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980's. Arch Intern Med 1992; 152: 2428-32.
339. Truninger K, Altenhofer Jost CH, Seifert B, et al. Long-term follow-up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone. Heart 1999; 82: 714-20.
340. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J 2001; 141: 78-86.
341. Pansini S, Di Summa M, Patane F, et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis 1997; 6: 84-7.
342. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, et al. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 511-20.
343. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 48-53.
344. Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, et al. The long-term prognosis of infective endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 48-53.
345. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1737-41.
346. Horstkotte D, Bircks W, Loogen F. Infective endocarditis of native and prosthetic valves. The case for prompt surgical intervention? A retrospective analysis of factors affecting survival. Z Kardiol 1986; 75 (Suppl 2): 168-82.
347. Middlemost S, Wisenbauch T, Meyerowitz NC, et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 663-7.
348. Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, Gandjbakhch I, Gibert C. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 784-9.
349. Al Jubair K, Al Fagih MR, Ahsmeg A, et al. Cardiac operations during active endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 487-90.
350. Verheul H, van den Brink RB, van Vreeland T, et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. Am J Cardiol 1993; 72: 682-7.
351. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 324-39.
352. Gandjbakhch I, Jault F. Chirurgie des endocardites infectieuses. Rev Prat 1998; 48: 523-7.
353. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. Circulation 1994; 90 (Suppl II): 175-82.
354. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. Am Heart J 1995; 130: 93-100.
355. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. Ann Intern Med 1992; 117: 567-72.
356. Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990; 88: 582-8.
357. Rohmann S, Seifert T, Erbert R, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 273-80.
358. 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.
359. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, Li HH, Starr A. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. J Heart Valve Dis 1997; 6: 443-65.
360. Trouillet JL, Hoen B, Battik R, et al. Splenic involvement in infectious endocarditis. Association for the study and prevention of infectious endocarditis. Rev Med Intern 1999; 20: 258-63.
361. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active native endocarditis. Duke Endocarditis Service. Am J Cardiol 1994; 74: 799-801.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Sat, 27 Apr 2024, 19:37:52

362. Mügge A. Echocardiography detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 877-98.
363. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, et al. Determinants of the occurrence of and of survival from prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 207-14.
364. Ramsdale DR, Bray CL, Bennett DH, et al. Routine coronary angiography in unnecessary in all patients with valvular heart disease. Z Kardiol 1986; 75 (Suppl 2): 61-7.
365. Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. Eur Neurol 1990; 30: 87-9.
366. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest 2001; 119 (Suppl): 207S-219S.
367. Gonzalez-Lavin L, Lise M, Ross D. The importance of the "jet lesion" in bacterial endocarditis involving the left heart. Surgical considerations. J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 59: 185-92.
368. Stewart WJ. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 1497-525.
369. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses. Surgical management and long-term results. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 1106-13.
370. David TE. Surgical management of aortic root abscess. J Card Surg 1997; 12: 262-9.
371. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, et al. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1177-82.
372. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. Ann Thorac Surg 1998; 65: 1450-2.
373. Haydock B, Barrat Boyes B, Macedo T, et al. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 130-9.
374. Guerra JM, Tornos MP, Parmanyer-Miralda G, et al. Long-term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. Heart 2001; 86: 63-8.
375. Danielson GK, Titus JL, Dusshane JW. Successful treatment of aortic valve endocarditis and aortic root abscess by insertion of prosthetic valve in ascending aorta and placement of bypass graft to coronary arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 67: 443-9.
376. Nataf P, Jault F, Dorent R, et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 99-102.
377. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A. Surgical treatment of ascending aortic pathology. J Card Surg 1988; 3: 167-80.
378. David TE, Feindel CM. Reconstruction of the mitral annulus. Circulation 1987; 76 (Suppl III): 102-7.
379. Yee ES, Khonshari S. Right-sided infective endocarditis: valvuloplasty, valvectomy or replacement. J Cardiovasc Surg (Torino) 1989; 30: 744-8.
380. Sons H, Dausch W, Kuh JH. Tricuspid valve repair in right-sided endocarditis. J Heart Valve Dis 1997; 6: 636-41.
381. Wilson WR, Nichols DR, Thompson RL, et al. Infective endocarditis: therapeutic considerations. Am Heart J 1980; 100: 689-93.
382. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided endocarditis in drug-addicts: 25 years' experience. J Heart Valve Dis 1993; 2: 129-37.
383. Pomar JL, Mestres CD, Paré JC, Miro JM. Management of persistent tricuspid endocarditis with transplantation of cryopreserved mitral homografts. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 1460-3.
384. Allen MD, Slachman F, Eddy AC, et al. Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis: tricuspid valve "recycling". Ann Thorac Surg 1991; 51: 593-8.
385. Carrel T, Nguyen T, Kipfer B, Althaus U. Definitive cure of recurrent prosthetic endocarditis using silver-coated St Jude Medical heart valves: a preliminary case report. J Heart Valve Dis 1998; 7: 531-3.
386. Kuyvenhoven JP, Van Rijk Zwikker GL, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8: 420-4.
387. Leprince P, Nataf P, Cacoub P, et al. Septicemia and endocarditis related to transvenous pacing leads: surgical indications and results. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 241-6.
388. Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Exadactylos N, et al. Duration of symptoms and the effects of a more aggressive surgical policy: two factors affecting prognosis of infective endocarditis. Eur Heart J 1985; 6: 380-90.
389. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. Clin Infect Dis 1997; 24: 381-6.