

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO



Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Corso di Dottorato in Malattie Infettive  
Ciclo XXVII

TRECENTOESSANTASEI CASI DI ENDOCARDITE INFETTIVA OSSERVATI NEL  
PERIODO 2003-2015 PRESSO  
L'A.O.- POLO UNIVERSITARIO L. SACCO

Tesi di Dottorato  
Dr.ssa Lorenzia Ferraris  
Matricola n. R09777

Relatore: Chiar.mo Prof. Spinello Antinori  
Coordinatore del corso: Prof.ssa Antonella d'Arminio Monforte

Sessione straordinaria Anno Accademico 2014/2015

## Sommario

---

INTRODUZIONE.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	3
CLASSIFICAZIONE E DEFINIZIONE .....	4
PREVENZIONE .....	6
Razionale.....	7
Popolazione a rischio .....	7
Situazioni e procedure a rischio .....	8
Profilassi per le procedure dentali .....	9
Profilassi per le procedure non dentali.....	9
DIAGNOSI.....	10
Caratteristiche cliniche .....	10
Diagnostica per immagini.....	11
Diagnostica microbiologica .....	11
Criteri diagnostici .....	12
TRATTAMENTO .....	13
MORTALITA' .....	15
OBIETTIVO DELLO STUDIO .....	17
MATERIALI E METODI .....	18
<i>Setting</i> dello studio, cartelle cliniche, dati storici.....	18
Dati ecocardiografici e classificazione dei casi: .....	19
Analisi statistica .....	19
RISULTATI.....	20
Caratteristiche demografiche .....	20
Caratteristiche cliniche, diagnostiche, terapeutiche e di <i>outcome</i> .....	21
Confronti tra i periodi 2003-2010 e 2011-2015.....	24
Fattori predittivi di mortalità intraospedaliera per EI .....	25
DISCUSSIONE .....	26
FIGURE E TABELLE.....	36
BIBLIOGRAFIA .....	61

## INTRODUZIONE

---

Negli ultimi 30 anni, l'incidenza globale di endocardite infettiva (EI) si è attestata tra il 2 ed il 6 per 100.000 individui nella popolazione generale per anno (1-4), e la mortalità associata oscilla tra il 10 ed il 30% in base alle condizioni predisponenti, al microorganismo (5) e al tipo di valvola coinvolta (nativa o protesica). La stabilità dell'incidenza e della mortalità non è ascrivibile alla mancanza di progressi medici, ma piuttosto all'evoluzione continua delle caratteristiche epidemiologiche e dei fattori di rischio per EI. Prima dell'avvento e della diffusione delle terapie antibiotiche la malattia reumatica cronica rappresentava il principale fattore di rischio per EI ma, nelle ultime decadi, nuovi gruppi a rischio stanno emergendo nei Paesi industrializzati: tossicodipendenti, portatori di valvole cardiache protesiche o cateteri intravascolari, emodializzati, pazienti anziani con lesioni degenerative delle valvole native. Per quanto riguarda l'eziologia di EI, gli streptococchi commensali della flora orale rappresentano i principali patogeni riscontrati nella popolazione generale (6); *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi negativi, come *S. epidermidis*, sono principalmente associati a EI nei tossicodipendenti, in pazienti portatori di valvole protesiche, in pazienti con EI acquisita in ambiente sanitario (7), mentre streptococchi di gruppo D, come *S. gallolyticus*, sono in costante aumento nella popolazione anziana e si associano a tumori del colon (8,9).

Nonostante il focus primario dell'infezione sia confinato all'endocardio, la presenza di batteriemia e l'embolizzazione di frammenti delle vegetazioni rendono la EI una malattia sistemica. Per tale ragione questa patologia richiede un approccio interdisciplinare tra cardiologi, cardiocirurghi, infettivologi, neurologi, internisti e rianimatori.

## EPIDEMIOLOGIA

---

L'EI era una patologia che caratteristicamente colpiva bambini e giovani adulti affetti da malattia reumatica cronica (10); oggi, nei Paesi industrializzati, è più frequentemente osservata

in nuovi gruppi a rischio, tra cui tossicodipendenti per via endovenosa (età mediana 30-40 anni) e adulti, inclusi anziani (>65anni), con protesi valvolari o patologie croniche sottostanti. Di conseguenza l'età mediana dei pazienti affetti da EI si è modificata, passando da 30 anni negli anni '50, a 50 anni negli anni '80, fino a 55-60 anni negli anni '90-2000 (11). In uno studio su 3784 casi di EI nel periodo 1993-2003, l'incidenza dell'infezione era inferiore a 5 per 100.000 pazienti/anno in individui con età <65anni e maggiore di 15 per 100.000 pazienti/anno in individui con età >65anni (2). Questo incremento nella frequenza di casi di EI nella popolazione più anziana riflette il sommarsi di fattori di rischio in questa categoria di soggetti.

Studi di epidemiologia su popolazioni dimostrano che l'eziologia differisce tra i vari gruppi (3,11) (Tabella 1 e 2). La microbiologia dei microrganismi isolati in corso di EI non è cambiata negli anni, infatti *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., e *Enterococcus* spp., rappresentano ancora oggi più dell'80% di tutti i casi, per converso si è modificata la ripartizione dei gruppi a rischio, che tende ad essere associata più frequentemente con specifici microorganismi.

## CLASSIFICAZIONE E DEFINIZIONE

---

Per facilitare la differenziazione tra le varie presentazioni cliniche, l'EI può essere classificata in quattro categorie (Tabella 3):

Endocardite sinistra su valvola nativa (*Left-sided NVE*): L'endocardite sinistra su valvola nativa è la forma più frequente di EI, rappresentando il 70% di tutti i casi di EI (11). La mortalità intraospedaliera di questa forma è stimata attorno al 15% ed è influenzata dal tipo di microorganismo e dalle comorbidità del paziente (12).

L'endotelio sano è normalmente resistente alle infezioni, ma ogni alterazione endoteliale preesistente può favorire l'adesione di batteri circolanti e innescare l'instaurarsi di una EI. Le cardiopatie congenite, come il prolasso mitralico, presente nel 2-3% della popolazione generale e la malattia reumatica cronica, uno dei principali fattori di rischio associato a EI nei Paesi in via di sviluppo, sono spesso associate con lo sviluppo di queste infezioni e ne rappresentano un fattore di rischio a vita.

Lesioni degenerative valvolari sono presenti nel 25% dei pazienti con EI con età superiore ai 40 anni, e nel 50% dei pazienti con età superiore a 60 anni (13). Queste lesioni includono la presenza di infiammazione locale, microulcerazioni, microtrombi endoteliali e sono sovrapponibili alle alterazioni endoteliali osservate nell'aterosclerosi. Tali alterazioni degenerative, strettamente correlate all'età del soggetto, potrebbero in parte spiegare l'aumentato rischio di EI osservato nelle persone più anziane.

Endocardite sinistra su valvola protesica (*Left-sided PVE*): Le endocarditi su valvola protesica sono le forme più gravi di EI e sono associate a una mortalità che varia dal 20 a più del 40% (14). Questa infezione si verifica nel 1-5% dei pazienti portatori di valvola protesica, e rappresenta fino al 20% di tutti i casi di EI (11). I tassi di infezione associati a bioprotesi e protesi meccaniche sono simili (15). L'EI su valvola protesica si classifica in infezione "precoce" e "tardiva" in base al periodo di tempo trascorso tra l'intervento cardiocirurgico e l'inizio dell'EI. Le linee guida europee definiscono come infezioni "precoci" quelle che si verificano entro 12 mesi dall'intervento chirurgico (16). Queste sono spesso provocate da germi ospedalieri e antibiotico-resistenti, come gli stafilococchi meticillino-resistenti, mentre gli streptococchi della flora orale e i batteri gram negativi sono più frequentemente associati a infezioni tardive (14). Questa differenza nell'eziologia sembra dipendere dalla progressiva endotelizzazione della valvola protesica, che la renderebbe più simile ad una valvola nativa.

Endocardite del cuore destro (*Right-sided IE*) e Endocardite correlata ai dispositivi (*device-related IE*): L'EI del cuore destro si verifica più frequentemente in pazienti tossicodipendenti per via endovenosa, nei portatori di *pacemaker*, di defibrillatori impiantabili, di cateteri venosi centrali o nei soggetti affetti da cardiopatie congenite. Nonostante questo tipo di EI sia altamente popolazione specifico, esso rappresenta fino al 5-10% dei casi di EI (17). Questa condizione presenta una migliore prognosi rispetto alle EI del cuore sinistro, con una mortalità

<10% (17). La situazione differisce in pazienti sieropositivi per HIV con diagnosi di AIDS, nei quali l'immunodeficienza e particolari fattori di rischio, quali tossicodipendenza e abuso di alcolici, concorrono a peggiorare la prognosi, con tassi di mortalità fino al 50% (18). Nei tossicodipendenti per via endovenosa la valvola più frequentemente coinvolta da processi endocarditici è la tricuspide e i microorganismi patogeni sono di origine cutanea, il che spiega la predominanza di infezioni da *S.aureus* in questa categoria di pazienti (17).

La frequenza di EI associata a dispositivi intracardiaci sta aumentando in modo direttamente proporzionale all'incremento di pazienti portatori di tali *devices* (19). La maggioranza di queste infezioni si limitano alla tasca sottocutanea del *pacemaker*, ma nel 10% di queste infezioni si estendono fino all'endocardio (20). La frequenza di tali infezioni è stimata essere di 0,55 casi per 1000 portatori di *pacemaker*/anno (20). Il 70% di questi pazienti presenta un'età >65anni e più di una comorbidità. I microorganismi più frequentemente responsabili di tali infezioni sono gli stafilococchi coagulasi negativi (21). Le EI associate a dispositivi intracardiaci richiedono sempre la rimozione del dispositivo intracardiaco infetto in associazione alla terapia antibiotica (21).

Endocardite associata a cure mediche (*Healthcare-associated IE*) : Questa categoria di endocardite è in continuo aumento e rappresenta il 30% dei casi di EI nei Paesi industrializzati (12); è considerata una complicanza delle batteriemie associate a manovre mediche la cui incidenza è più che triplicata negli ultimi trent'anni (22). L'EI associata alle cure mediche può a sua volta essere ulteriormente suddivisa in EI nosocomiale e EI non nosocomiale (16). Queste due entità condividono la maggioranza delle caratteristiche epidemiologiche, microbiologiche e prognostiche, fra cui un'elevata mortalità (pari al 25-45%) (12). Pazienti particolarmente a rischio per questo tipo di infezione sono gli emodializzati, i pazienti sottoposti a procedure invasive o portatori di cateteri venosi centrali (23, 24). I patogeni maggiormente rappresentati originano dalla cute o dal tratto urinario e sono stafilococchi e enterococchi (1).

## Razionale

---

Il principio della profilassi antibiotica per l'EI mira alla prevenzione dell'adesione dei batteri sulla superficie dell'endocardio dopo batteriemie transitorie per interventi invasivi. Sulla scorta di questo concetto inizialmente la raccomandazione alla profilassi antibiotica è stata estesa inizialmente alle più svariate procedure in pazienti con diverse condizioni cardiache predisponenti (25). Dal 2002 è stata condotta una restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica sulla scorta delle seguenti osservazioni:

- Batteriemie ripetute e di basso grado occorrono frequentemente durante attività routinarie come lavarsi i denti e masticare (26). Il rischio di EI sembrerebbe correlato principalmente all'accumulo di bassi livelli di batteriemie durante la quotidianità rispetto a sporadiche batteriemie di maggior entità dopo procedure dentarie
- La maggior parte degli studi caso controllo non riportano un'associazione tra procedure dentarie invasive e la comparsa di EI (27)
- La stima del rischio di EI dopo procedure dentistiche è molto bassa. La profilassi antibiotica eviterebbe quindi solo una piccola quota di casi di EI, pari a circa 1 caso su 46000 procedure dentarie senza profilassi (28)
- Il diffuso utilizzo di antibiotici può sfociare nell'emergenza di microrganismi resistenti (25)
- L'efficacia della profilassi antibiotica sulla batteriemia e la comparsa di EI è stata provata solo su modelli animali (26)
- Nessuno studio prospettico, randomizzato controllato ha mai studiato l'efficacia della profilassi antibiotica per la prevenzione della EI ed è difficile che un tale studio possa essere condotto visto l'elevato numero di soggetti da arruolare (29).

## Popolazione a rischio

---

I pazienti con il rischio più elevato di sviluppare EI possono essere raggruppati in tre categorie (Tabella 6):

1. Pazienti con valvola protesica o sottoposti a valvuloplastica con materiale protesico: questi pazienti hanno il rischio più elevato di sviluppare EI, una più elevata mortalità e morbilità associata a EI rispetto a pazienti con EI su valvola nativa sostenuta dallo stesso microrganismo
2. Pazienti con precedenti EI: anche questo gruppo ha un aumentato rischio di sviluppare un nuovo episodio di EI, presenta una mortalità ed un rischio di complicanze più elevato rispetto a pazienti con un primo episodio di EI (30)
3. Pazienti affetti da cardiopatia congenita cianotica non operata o con residui *shunt* post operatori, protesi tubulari o altri tipi di protesi (31). In caso di riparazioni chirurgiche senza difetti residui, le linee guida della ESC (32) raccomandano la profilassi per i primi 6 mesi dopo la procedura, ovvero fino all'endotelizzazione del materiale protesico.

Benchè le linee guida della *American Heart Association/American College of Cardiology* raccomandino la profilassi in pazienti trapiantati di cuore che sviluppano una valvulopatia (33), ciò non è supportato da forti evidenze e pertanto non è raccomandato dalle linee guida della ESC (32).

La profilassi antibiotica non è raccomandata per pazienti con rischio intermedio per EI, ovvero tutte le altre forme di valvulopatia (valvola aorta bicuspidale, prolasso della valvola mitrale, stenosi aortica calcifica). Ciononostante, sia i pazienti a rischio elevato sia quelli a rischio intermedio devono essere informati circa l'importanza dell'igiene dentale e cutanea. Queste misure d'igiene generale andrebbero applicate a pazienti e operatori sanitari e andrebbero estese alla popolazione generale, dato che l'EI si verifica frequentemente in pazienti senza patologie cardiache note.

## Situazioni e procedure a rischio

---

### 1. Procedure dentali



Le procedure considerate a rischio implicano la manipolazione della regione gengivale o periapicale dei denti o la perforazione della mucosa orale (inclusa l'ablazione del tartaro e le procedure canalari) (Tabella 7) ( 26).

L'uso di impianti dentali solleva preoccupazioni riguardo al potenziale rischio associato alla presenza di materiale estraneo all'interfaccia tra la cavità buccale e sangue . Ad oggi vi sono pochi dati al riguardo. Le ultime linee guida della ESC (32) non controindicano impianti in tutti i pazienti a rischio. L'indicazione dovrebbe essere discussa caso per caso. Il paziente deve essere informato delle incertezze e della necessità di uno stretto *follow-up* .

## 2. Altre procedure a rischio

Non vi è alcuna prova convincente che batteriemie derivanti da procedure sul tratto respiratorio, gastrointestinale, genitourinario, compresi il parto vaginale e cesareo, e procedure dermatologiche o muscoloscheletriche causino EI (Tabella 7).

## Profilassi per le procedure dentali

---

La profilassi antibiotica deve essere considerata solo per i pazienti a più alto rischio di endocardite (Tabella 6) in corso di procedure dentali a rischio (Tabella 7) , e non è raccomandato in altre situazioni . Il target principale della profilassi antibiotica sono gli streptococchi orali con i regimi elencati in Tabella 8.

## Profilassi per le procedure non dentali

---

La profilassi antibiotica sistemica è indicata in procedure sul tratto respiratorio, gastrointestinale, ginecologico-urinario solo in caso di infezione (32). Nei pazienti sottoposti a impianto di una protesi valvolare, o a qualsiasi tipo di *graft* protesico o *pacemaker*, la profilassi antibiotica perioperatoria andrebbe considerata sia a causa del maggior rischio di infezione, sia per i risvolti negativi della stessa (34) (Tabella 9). I microrganismi più frequentemente responsabili di infezioni precoci (entro 1 anno dall'intervento chirurgico) della valvola protesica sono stafilococchi coagulasi negativi (CoNS) e *Staphylococcus aureus*. La profilassi deve essere iniziata immediatamente prima della procedura, ripetuta se la procedura si prolunga e

terminata 48 h dopo. Uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di cefazolina 1 g per via endovenosa (ev) sulla prevenzione locale e sistemica di infezioni prima dell'impianto di pacemaker (35). Lo screening preoperatorio dei portatori nasali di *S.aureus* è sempre consigliato prima della cardiocirurgia elettiva al fine di trattare i portatori con mupirocina locale e clorexidina (34). Tecniche di identificazione rapida basate sull'amplificazione genica sono utili per evitare di ritardare l'intervento chirurgico d'urgenza. Il trattamento locale sistematico senza uno *screening* non è raccomandato. E' fortemente raccomandato che le potenziali fonti di infezioni dentali vengano eliminate almeno 2 settimane prima dell'impianto di una protesi valvolare o altro materiale intracardiaco o intravascolare, fatta l'eccezione di procedure in urgenza.

## DIAGNOSI

---

### Caratteristiche cliniche

---

La natura diversa e in continua evoluzione del profilo epidemiologico dell'EI rendono la sua diagnosi una sfida continua. La storia clinica dell'EI è molto variabile a seconda del microrganismo responsabile, la presenza o assenza di malattia cardiaca pre-esistente, la presenza o assenza di protesi valvolari o dispositivi cardiaci e le modalità di presentazione. Così l'EI deve essere sospettata in una varietà di situazioni cliniche molto diverse. Si può presentare come un'infezione acuta, rapidamente progressiva, oppure come una malattia subacuta o cronica con scarsa febbre e sintomi non specifici che potrebbero trarre in inganno o confondere la valutazione iniziale.

Fino al 90% dei pazienti si presenta con febbre, spesso associata a sintomi sistemici quali brividi, scarso appetito e perdita di peso. Nell'85% dei pazienti si riscontrano soffi cardiaci. Fino al 25% dei pazienti ha complicanze emboliche al momento della diagnosi. Pertanto l'EI deve essere sospettata in ogni paziente che si presenti con febbre e fenomeni embolici. I classici segni possono ancora essere riscontrati in paesi in via di sviluppo nelle forme subacute di EI, mentre altrove è sempre più raro riscontrarli, poiché i pazienti si presentano in una fase precoce della

malattia. Tuttavia, i fenomeni vascolari e immunologici come le emorragie a scheggia, le macchie di *Roth* e la glomerulonefrite rimangono comuni. Embolizzazioni cerebrali, polmonari o spleniche si verificano nel 30% dei pazienti e sono spesso la presentazione d'esordio (36). In un paziente febbrile, il sospetto diagnostico può essere rafforzato da esami di laboratorio suggestivi di infezione (proteina C-reattiva (CRP) o velocità di eritrosedimentazione (VES), leucocitosi, anemia e ematuria microscopica). Tuttavia, questi segni mancano di specificità e non sono stati integrati in criteri diagnostici attuali. La presentazione atipica è comune in pazienti anziani o immunocompromessi (37) nei quali la febbre è meno comune che negli individui più giovani. Un alto indice di sospetto è quindi essenziale in questi pazienti e in altri gruppi ad alto rischio, come quelli con cardiopatia cronica o protesi valvolare, per escludere l'EI o evitare ritardi nella diagnosi.

### Diagnostica per immagini

---

L'imaging, in particolare l'ecocardiografia, svolge un ruolo chiave sia nella diagnosi che nella gestione dell'EI. L'ecocardiografia è anche utile per la valutazione prognostica dei pazienti con EI, per il suo *follow-up* in corso di terapia e durante e dopo chirurgia (32). L'ecocardiografia è particolarmente utile per la valutazione iniziale del rischio embolico e per la diagnosi differenziale iniziale. Le indicazioni all'uso diagnostico e di follow-up dell'ecocardiografia in pazienti con sospetta EI sono riassunte in Tabella 10 e Figura 1. La sensibilità dell'ecocardiografia transesofagea nel rilevare vegetazioni valvolari è del 90-100%, mentre quella transtoracica è del 50-70% (38). Tuttavia, la valutazione dei pazienti con EI non è limitata all'ecocardiografia convenzionale, ma dovrebbe includere diverse altre tecniche di imaging come TC multislice, RM, 18F - fluorodeossiglucosio (FDG) tomografia ad emissione di positroni (PET) / tomografia computerizzata (TC) (39).

### Diagnostica microbiologica

---

Tutt'oggi la diagnostica dell'EI si basa sull'esecuzione di emocolture. L'identificazione del microrganismo è di primaria importanza in quanto guida la scelta terapeutica. L'EI a emocoltura

positiva rappresenta l'85% circa di tutti i casi. Due sets di emocolture prelevati a distanza di 30 minuti l'uno dall'altro sono in grado di rivelare l'agente patogeno nel 90% dei casi, mentre con 3 sets di emocolture la sensibilità raggiunge il 98% dei casi (40). In caso di emocolture ripetutamente negative e sospetto diagnostico elevato è indicato effettuare test sierologici per *Coxiella burnetii* e *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila* e, ove possibile, PCR per microrganismi "difficili" (*Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp.) e funghi (*Candida* spp. e *Aspergillus* spp.). Altre cause di emocolture ripetutamente negative sono

- Pregressa terapia antibiotica in corso di febbre di natura sconosciuta (50% dei casi) (41)
- EI causata da microrganismi con particolari esigenze colturali quali ad esempio alcuni streptococchi, germi Gram-negativi facenti parte del cosiddetto gruppo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp), i miceti e *Brucella* spp

I microrganismi più spesso isolati da emocolture in corso di EI sono gram positivi e appartengono ai generi degli stafilococchi, streptococchi e enterococchi (11) (Tabella 2). *S.aureus* ha assunto negli ultimi tempi, il ruolo di primo responsabile di EI sostituendosi agli streptococchi. Questo *shift* è probabilmente giustificato dall'aumento dei fattori di rischio nella popolazione generale per infezioni da *S.aureus*, come ad esempio quelli legati alla medicalizzazione della popolazione più anziana, all'aumento nella popolazione generale di procedure invasive diagnostiche e, infine, ad una propensione naturale di *S.aureus* a sviluppare resistenza verso gli antibiotici (11).

## Criteri diagnostici

---

Nella pratica clinica attuale la diagnosi di EI si basa sui cosiddetti criteri di Duke modificati (42) (Tabella 11): questi criteri si fondano su riscontri clinici, ecocardiografici e microbiologici.

Questa classificazione ha una sensibilità dell'80% approssimativo quando i criteri sono valutati alla fine del follow up del paziente in studi epidemiologici, ma nella pratica clinica per la diagnosi precoce mostrano un'accuratezza diagnostica inferiore, soprattutto in caso di endocardite su valvola protesica o associata a PM, dove l'ecocardiografia è normale o inconcludente fino al 30% dei casi (43). Recenti progressi nelle tecniche di imaging hanno permesso un miglioramento nell'identificazione del coinvolgimento endocardico e delle complicanze extracardiache della EI. Tra questi la TC cardiaca, RM cerebrale, 18F-FDG PET/TC e la scintigrafia con leucociti marcati possono permettere la rilevazione di fenomeni vascolari silenti (eventi embolici o aneurismi infettivi) e lesioni endocardiche (44).

A seguito dei recenti dati pubblicati le ultime linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sull'EI (32) propongono l'inserimento di 3 ulteriori punti nei criteri diagnostici (Tabella 12):

- Identificazione di lesioni paravalvolari con TC cardiaca
- In caso di sospetto di endocardite su valvola protesica la rilevazione di incremento di captazione attraverso la 18F-FDG PET/TC (in caso di impianto protesico > ai 3 mesi) oppure la scintigrafia con leucociti marcati intorno al sito di impianto della valvola

sono considerati criteri maggiori.

L'identificazione di recenti eventi embolici o aneurismi infettivi solo attraverso l'*imaging* (eventi silenti) è da considerarsi un criterio minore.

Riassumendo, l'ecocardiografia (TT e TE), le emocolture positive e i criteri clinici restano le basi per la diagnosi di EI. In caso di emocolture negative, sono necessari ulteriori studi microbiologici.

La sensibilità dei criteri di Duke può essere migliorata attraverso nuove modalità di *imaging*, quali la RM, TC, PET/TC e la scintigrafia con leucociti marcati che permettono la diagnosi di eventi embolici e coinvolgimento cardiaco quando l'ecocardiografia TT e TE risultano negative o dubbie.

Il trattamento dell'EI persegue l'eradicazione microbica attraverso terapie antibiotiche da sole o in associazione a terapia chirurgica. La chirurgia contribuisce rimuovendo il materiale infetto e drenando gli ascessi. Le difese dell'ospite hanno un ruolo marginale e questo spiega il motivo per cui i regimi battericidi sono più efficaci di quelli batteriostatici, sia in modelli animali che in quelli su umani.

Gli aminoglicosidi sinergizzano con gli inibitori della parete cellulare (beta-lattamici e glicopeptidi) per l'attività battericida e sono utili per abbreviare la durata della terapia (ad esempio streptococchi orali) e l'eliminazione degli organismi problematici (ad esempio *Enterococcus* spp.).

Il trattamento antibiotico per pazienti con EI su valvola protesica è prolungato (almeno 6 settimane) rispetto a pazienti con EI su valvola nativa (2-6 settimane), ma è simile, fatta eccezione per le infezioni provocate da stafilococco su valvola protesica, nel qual caso è consigliato l'associazione di rifampicina. Sono necessarie alte concentrazioni ematiche di antibiotici per assicurare una sufficiente penetrazione del farmaco a livello delle vegetazioni attraverso diffusione passiva; inoltre, al fine di eliminare batteri dormienti a livello dei foci infetti sono richiesti trattamenti prolungati (6-8 settimane).

La durata del trattamento si basa sul primo giorno di terapia antibiotica efficace (negativizzazione dell'emocoltura in caso di emocoltura iniziale positiva), non dal giorno dell'intervento. Un nuovo ciclo completo di trattamento dovrebbe iniziare solo se la cultura della valvola espantata risulta positiva, scegliendo un regime antibiotico mirato sull'antibiogramma dell'isolato batterico.

La scelta dell'antibiotico si basa sulla Minimal Inhibitory Concentration (MIC) dell'antibiotico per il patogeno in causa. Il fallimento della terapia medica può dipendere da una somministrazione inadeguata dell'antibiotico, dalla presenza di un focus infettivo che necessita dell'approccio chirurgico oppure da antibiotico resistenza, in particolare streptococchi penicillino resistenti, stafilococchi meticillino o vancomicina resistenti o enterococchi pluriresistenti.

La scelta dell'ideale trattamento antibiotico deve prendere in considerazione i seguenti punti:

1. pregressa terapia antibiotica.
2. Infezione su valvola nativa o protesica.
3. Epidemiologia locale soprattutto con riferimento alle resistenze e alla prevalenza di specie difficili o impossibili da coltivare (*Brucella ssp*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella ssp*, *Legionella ssp*, *Mycoplasma ssp*, *Tropheryma whipplei*).(Tabella 2).

Nei casi in cui sia disponibile un isolamento colturale vengono applicati gli schemi di terapia riportati nelle tabelle Tabelle 13-17.

La terapia chirurgica viene ritenuta necessaria nella metà circa dei casi di EI (11). Le principali indicazioni alla chirurgia sono rappresentate da scompenso cardiaco (spesso associato ad una grave disfunzione valvolare); un'infezione non controllata, con estensione perivalvolare del processo infettivo; prevenzione di embolizzazione sistemica (Tabella 18). In letteratura vengono riportati risultati spesso contrastanti per quanto riguarda la tempistica migliore dell'approccio chirurgico (45-47): sembrerebbe che una chirurgia precoce possa associarsi a una prognosi migliore con una maggiore sopravvivenza a lungo termine, a fronte di un modesto incremento nella mortalità postoperatoria precoce (47). Attualmente sussiste una raccomandazione al trattamento chirurgico nelle fasi precoci dell'EI al fine di prevenire lo scompenso cardiaco, i danni strutturali irreversibili e le embolie sistemiche (32).

Gli eventi neurologici sintomatici sono riscontrati nel 15-30% di tutti i pazienti con EI. L'ictus, emorragico o ischemico, è associato ad una mortalità elevata. Una diagnosi precoce e l'inizio di una terapia antibiotica mirata sono di grande importanza per prevenire un primo evento neurologico o il ripetersi degli stessi. Dopo un primo evento neurologico la cardiocirurgia non è controindicata eccetto nei casi di esteso danno cerebrale o emorragia intracerebrale (32) (Tabella 19, Figura 2).

Se all'inizio del ventesimo secolo l'endocardite infettiva era una malattia mortale pressoché nella totalità dei casi, l'avvento degli antibiotici e l'evoluzione della cardiocirurgia (1952 Hufnagel 1° sostituzione valvolare) non hanno migliorato la prognosi pur persistendo una mortalità intra-ospedaliera che rimane significativa ed è compresa tra il 9,6% e il 26% a seconda delle diverse casistiche (2, 30, 48, 49). A questo proposito sono stati identificati diversi fattori prognostici (Tabella 20) : pazienti con infezione da *S.aureus*, che presentino scompenso cardiaco e complicanze valvolari periannulari hanno una prognosi peggiore con una letalità che può essere del 79% (2). Altri importanti indicatori di ridotta sopravvivenza intra-ospedaliera sono: il diabete insulino-dipendente, un elevato numero di comorbidità, una ridotta *performance* ventricolare e la presenza di embolizzazioni cerebrali (30, 48). Attualmente circa il 50% dei pazienti viene sottoposto a intervento di cardiocirurgia durante il ricovero (2, 14), in questo gruppo di pazienti sono stati identificati come indicatori prognostici negativi la chirurgia eseguita in regime d'urgenza, la persistenza di infezione nel periodo post-operatorio e l'insufficienza renale (50). Ovviamente la prognosi peggiore è appannaggio di quei pazienti candidati alla chirurgia, ma che non possono essere sottoposti a tali procedure per un rischio eccessivo.

La sopravvivenza a lungo termine è compresa tra il 60 e il 90% a 10 anni (51, 52) e si aggira attorno al 50 % a 15-20 anni (53), i fattori prognostici negativi più importanti riguardano le comorbidità, l'età e la presenza di scompenso cardiaco.



## OBIETTIVO DELLO STUDIO

---

L'obiettivo primario di questo studio retrospettivo è stato quello di verificare l'incidenza, le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e l'*outcome* intraospedaliero dell'endocardite infettiva osservata nel periodo 2003-2015 presso l'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco di Milano.

Come obiettivo secondario abbiamo confrontato le predette caratteristiche scorporando i casi in due periodi di tempo (2003-2010 vs 2011-2015). La scelta dei due periodi, apparentemente arbitraria, era dettata da un nostro precedente studio condotto nel periodo 2003-2010.

## MATERIALI E METODI

---

### *Setting dello studio, cartelle cliniche, dati storici*

---

Lo studio è stato condotto presso l'Azienda ospedaliera-Polo universitario Luigi Sacco, ospedale universitario situato nell'area urbana milanese dotato di circa 550 posti letto. I casi sono stati identificati nel periodo di studio a partire dalle diagnosi codificate secondo: *l'International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)* utilizzando i codici riguardanti le EI: 421.0 (endocardite batterica), 424.9 (endocardite valvolare), 421.9 (endocardite acuta e subacuta) e i *Diagnosis Related Group (DRG)* con i codici: 104 e 105 (intervento su valvole cardiache), 124 (Malattie cardiovascolari, non infarto miocardico acuto), 126 (endocardite infettiva acuta e subacuta). Delle 402 cartelle cliniche che rispondevano a tali criteri, un totale di 36 cartelle sono state escluse in quanto: per 8 pazienti non sussisteva una diagnosi certa o possibile di EI secondo i criteri di Duke modificati; per 28 pazienti le informazioni erano insufficienti o le cartelle cliniche non erano reperibili.

Dei casi rimanenti, sono stati valutati 366 episodi di EI occorsi in 325 pazienti: di questi 298 pazienti hanno presentato un unico episodio di EI mentre 27 pazienti hanno avuto 68 ricoveri.

I dati relativi ai pazienti con diagnosi di EI sono stati incrociati con quelli presenti nel database dell'U.O. di Microbiologia relativi alle emocolture e alle valvole cardiache raccolti nel periodo di studio considerato. Infine è stato creato un apposito database in Excel che includeva le seguenti variabili: età, sesso, fattori di rischio e comorbidità, segni e sintomi alla presentazione, esami ematochimici e colturali, dati microbiologici, ecocardiografici, storia cardiocirurgica pregressa, complicanze cliniche, terapia antibiotica (schemi e durata), terapia chirurgica, mortalità intraospedaliera e durata del ricovero.

I casi sono stati classificati come associati alle cure mediche se nei 60 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia era segnalata in anamnesi l'effettuazione di procedure

invasive, un ricovero in struttura sanitaria o di lungodegenza, l'effettuazione di terapie endovenose o emodialisi.

### Dati ecocardiografici e classificazione dei casi:

---

I dati ecocardiografici sono stati ottenuti considerando le diverse tecniche di esecuzione dell'ecocardiogramma (transtoracico o transesofageo). Sono stati considerati i seguenti parametri: presenza, misura, localizzazione e mobilità della vegetazione; presenza e quantificazione di insufficienza valvolare; presenza di complicanze perivalvolari, quali fistole, perforazioni e ascessi. I criteri di Duke per EI sono stati applicati a tutti i casi, classificandoli in diagnosi certa o possibile di EI. I casi che non rientravano in questa classificazione sono stati esclusi. I casi sono stati inoltre classificati sulla scorta della valvola coinvolta (mitrale, aortica, tricuspide, polmonare), del lato (destra, sinistra, bilaterale), dell'insorgenza dell'infezione su valvola nativa, protesica (bioprotesi, protesi meccanica, valvuloplastica) o *pacemaker*. Inoltre le infezioni su valvola protesica sono state ulteriormente suddivise in infezioni precoci (entro 12 mesi dall'intervento di impianto della valvola protesica) o tardive (oltre i 12 mesi dall'intervento).

### Analisi statistica

---

Le analisi statistiche sono state condotte mediante test non parametrico di Wilcoxon per le variabili continue, mentre per le variabili discrete mediante test del chi-quadrato oppure il test esatto di Fischer. L'analisi descrittiva generale è stata condotta considerando tutti i ricoveri per EI (366 ricoveri) nell'arco di tempo in studio, mentre nel confronto tra i due periodi abbiamo analizzato solo i primi episodi di EI, non conteggiando le recidive (325 ricoveri). La mortalità è stata calcolata solo sui primi episodi di EI. Le analisi di regressione multivariata sono state condotte tenendo conto della correlazione esistente tra le osservazioni della variabile dipendente, correlazione dovuta al fatto che ci sono rilevazioni relative agli stessi soggetti. L'analisi è stata effettuata applicando il metodo *generalized estimating equation* (GEE). Il programma utilizzato per le analisi è SAS 9.2 e in particolare la procedura GENMOD.

## RISULTATI

---

### Caratteristiche generali

---

Nel periodo 2003-2015 sono stati osservati 366 casi di endocardite infettiva riscontrati in 325 pazienti: il 58% (n=212) dei casi provenivano dalle tre divisioni di malattie infettive, il 22.5% (n= 82) dalla cardiocirurgia e cardioanestesia, l' 8% (n= 29) dalle tre divisioni di medicina generale, il 5% (n= 17) dalla divisione di anestesia rianimazione, il 3.5% (n= 13) dalla cardiologia ed il restante 3% (n= 12) dai reparti di reumatologia, nefrologia, pediatria, gastroenterologia, chirurgia generale e cure subacute. Nel periodo in studio 44 (12%) pazienti affetti da EI provenienti da altre strutture sono stati trasferiti presso i reparti di cardiocirurgia o di una delle tre divisioni di malattie infettive per competenza. L'incremento nel numero annuo dei trasferimenti in elezione presso la nostra A.O. nel periodo 2003-2015 si è dimostrato significativo (  $p=0.0013$ ) (figura 3). L'incidenza dei casi di EI presso l'Ospedale L.Sacco relativa al periodo in studio (2003-2015) è stata di 1.43 casi su 1000 ricoverati, così suddivisi per anno: 2003 0,6 casi su 1000 ricoverati/anno; 2004 1,5 casi su 1000 ricoverati/anno; 2005 0.9 casi su 1000 ricoverati/anno; 2006 1,3 casi su 1000 ricoverati/anno; 2007 1,5 casi su 1000 ricoverati/anno; 2008 1,4 casi su 1000 ricoverati/anno; 2009, 1,8 casi su 1000 ricoverati/anno; 2010 1,3 casi su 1000 ricoverati/anno; 2011 1,8 casi su 1000 ricoverati/anno; 2012 1,7 casi su 1000 ricoverati/anno; 2013 2,1 casi su 1000 ricoverati/anno; 2014 1,3 casi su 1000 ricoverati/anno; 2015 1,7 casi su 1000 ricoverati/anno (figura 4). L'aumento dell'incidenza nel tempo è risultato significativo ( $p=0.0016$ ).

### Caratteristiche demografiche

---

Le caratteristiche demografiche sono sintetizzate nella tabella 21. L'età mediana della coorte era di 62 (*range* interquartile (IQR), 45-74) anni e la maggioranza dei pazienti (68%, n= 250) era di sesso maschile (M/F:3/1). La diversa distribuzione dei casi per fasce d'età è presentato in figura 5. La durata mediana dall'inizio della sintomatologia fino al ricovero è stata

di 14 giorni (IQR: 5-32), senza differenze significative tra pazienti con EI su valvola nativa o protesica ( pazienti con valvola protesica: 13 (IQR: 4-30); pazienti con valvola nativa: 14 (IQR: 5-34).

Il 37% (n=134) dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa, il 16% (n=59) da cardiopatia ischemica, il 20% (n=73) presentava un'epatopatia cronica HCV o potus correlata, il 13% (n=47) era sieropositivo per HIV ed il 18% (n=65) era affetto da diabete mellito.

Fattori predisponenti sono stati osservati frequentemente in pazienti con EI, quali la presenza di protesi valvolari (protesi biologiche 28%, meccaniche 4%, plastiche 5%, *intracardiac devices* (ICD) 5%), la tossicodipendenza (19%, n=71), storia di pregressa EI (18%, n=65), documentata valvulopatia degenerativa (8%, n=28), e anamnesi positiva per procedure invasive nei 60 giorni precedenti il ricovero (26%, n=93), quali procedure emodialitiche, gastroenterologiche, urologiche, odontoiatriche e cardiologiche. La malattia reumatica è risultata infrequente (5%, n=18).

Tra i pazienti con EI su valvola protesica il 37% ( n=54) ha sviluppato l'infezione entro 1 anno dall'intervento cardiocirurgico. Il 10% (n=38) dei pazienti con diagnosi di endocardite infettiva non presentava fattori di rischio per EI o comorbidità. La fonte d'acquisizione dell'infezione è stata identificata nel 91% (n=333) dei casi; comunitaria nel 74% (n=240) dei casi, associata alle cure mediche nel 26% (n=93).

### Caratteristiche cliniche, diagnostiche, terapeutiche e di *outcome*

La febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  era presente nell'83% (n=302) dei casi e l'insorgenza di un nuovo soffio cardiaco, o il peggioramento di un soffio preesistente è stato riscontrato nell'69% (n=251) dei pazienti (tabella 22). Il 23% (n=85) dei pazienti si presentava all'osservazione clinica per scompenso cardiaco (classe NYHA II-III). Nel 42% (n= 155) dei pazienti erano rilevabili alla presentazione clinica embolizzazioni sistemiche (tabella 23), così suddivise: sistema nervoso centrale 46% (n=72), polmone 21% (n=36), milza 15% (n=25), cute 6% (n=10), ossee 7% (n=11),

rene 2% (n=3), arti 2% (n=4), infarto miocardico acuto 5% (n=8). Il 7% delle embolizzazioni cerebrali si sono verificate durante il ricovero.

In 360 pazienti (99%) sono state effettuate emocolture: in circa un terzo (32%, n=81) dei casi sono stati prelevati almeno 3 sets di emocolture. Nel 81% (n=290) dei casi le emocolture effettuate hanno dato esito positivo. Nella metà (52%) dei pazienti con emocolture costantemente negative erano descritti in anamnesi multipli trattamenti antibiotici empirici al domicilio. Esami colturali su valvola sono stati effettuati in tutti i casi di intervento chirurgico su valvola (espianto e *shaving*), mentre gli esami sierologici sono stati effettuati in una minoranza dei casi. In un solo caso gli esami sierologici hanno evidenziato un'infezione da *Coxiella burnetii*. Gli agenti patogeni isolati da emocolture o colture della valvola espantata sono presentati nella tabella 24. I microrganismi gram positivi sono stati predominanti, con le infezioni causate da *Staphylococcus aureus* responsabili del 30% (n=86) di tutte le infezioni, seguite da infezioni da streptococchi nel 26% (n=75) e da enterococchi nel 18% (n=52: 43 *Enterococcus faecalis*, 6 *E.faecium*, 2 *E.gallinarum* e 1 *E.avium*) dei casi. Le infezioni da gram negativi sono state riscontrate nel 3% (n= 9) dei pazienti; nello specifico sono stati isolati in 3 casi *Haemophilus spp*, in 3 *Pseudomonas spp*, in 3 *Escherichia coli*.

Infezioni causate da stafilococchi sono stati riscontrate nel 46% dei casi: nel 22% da *S.aureus*, nel 16% da stafilococchi coagulasi negativi e nel 8% da *S. aureus* meticillino resistenti (MRSA).

Nel 2% (n=7) dei casi sono state diagnosticate infezioni da miceti, isolati mediante emocoltura e coltura di valvola espantata e causate da: *Candida dublinensis*, *Candida lusitanae*, *Candida glabrata*, *Candida albicans* e *Aspergillus spp*.

Per quanto riguarda le caratteristiche ecocardiografiche il 60% (n=219) dei pazienti presentava un'infezione su valvola nativa e la valvola principalmente colpita è stata la valvola aortica (38%, n= 139), seguita dalla mitrale (33%, n=120) e dalla tricuspide (4%, n=18). Le infezioni a carico di valvola aortica e mitrale sono state 11 (3%) e quelle a carico di ICD 18

(5%). La diagnostica ecocardiografica è stata utilizzata nella maggioranza dei pazienti (92%, n=338), nei restanti casi il dato risultava mancante in cartella (pazienti trasferiti o ricoverati in elezione per l'intervento cardiocirurgico). Nel 72% (n=243) dei pazienti la diagnosi di EI è stata posta mediante approccio transtoracico, mentre nel 28% (n=95) attraverso quello transesofageo. In 28 pazienti non è stato possibile accertare l'effettiva esecuzione di tali esami, in quanto non segnalato in cartella (dato mancante). Attraverso l'ecocardiografia TT e TE sono stati evidenziati nel 85% dei casi vegetazioni, nel 59% un rigurgito moderato/grave, nel 27% una fistola o perforazione valvolare e nel 9% un ascesso periannulare (tabella 25).

Il 51% (n=187) dei pazienti è stato sottoposto a intervento cardiocirurgico: nel 75% dei casi l'intervento è stato effettuato in elezione, nel 22% in urgenza, ovvero entro 7 giorni dall'ammissione in ospedale, nel 3% in emergenza, entro 24 ore. L'intervento cardiocirurgico è stato effettuato dopo una mediana di giorni dal ricovero di 18 giorni (IQR: 9-33 giorni). Nel 25% degli interventi chirurgici sono state effettuate procedure valvolari multiple, mentre nel 35% degli interventi si trattava di reinterventi cardiocirurgici di pazienti già sottoposti a sostituzione valvolare (tabella 26).

Per quanto riguarda la scelta della terapia antibiotica il 47% (n=168) ha effettuato regimi basati su glicopeptidi, il 41% (n=146) regimi basati sulle beta lattamine ed il 5% (n=18) regimi basati su carbapenemi, il 7% (n=27) sulla daptomicina. La maggioranza degli schemi utilizzati prevedeva l'associazione di almeno due farmaci (90%), mentre nel 10% si è assistito all'utilizzo di monoterapie. La terapia antibiotica è stata somministrata nel 16% dei casi per un periodo inferiore alle 4 settimane, nel 52% dei casi per un periodo compreso tra le 4 e le 6 settimane, e nel 32% dei casi per un periodo superiore alle 6 settimane (tabella 26).

Nel periodo di studio (2003-2015), si è assistito a 27 pazienti che hanno presentato una o più recidive (68 episodi in totale). Di questi 27 pazienti, 8 erano tossicodipendenti attivi, 3 dei quali HIV sieropositivi. Il processo infettivo coinvolgeva una valvola nativa in 9 pazienti, una

bioprotesi in 22 pazienti e una protesi meccanica in 3 casi. La valvola cardiaca coinvolta dalle recidive è sempre risultata la stessa: nella maggioranza dei casi la valvola aorta (35%) e la valvola tricuspide (31%), nei restanti casi la valvola mitrale (25%). Nel 40% dei casi i microrganismi isolati nelle recidive del singolo paziente sono stati gli stessi, mentre nei restanti casi sono cambiati di volta in volta: nel 50% dei pazienti che presentavano recidive il microrganismo non è stato isolato né al primo episodio di EI né alla recidiva. Nei restanti pazienti, le reinfezioni erano causate da streptococchi, da stafilococchi meticillino-sensibili e da enterococchi.

La durata mediana del ricovero è stata di 30 giorni (IQR: 19-46giorni).

Le complicanze più frequenti nel decorso ospedaliero sono state l'insufficienza renale acuta nel 15% (n=56), le aritmie cardiache 18% (n=66), lo scompenso cardiaco 11% (n=39), lo shock settico 6% (n=21) e l'ictus 3% (n=11).

La mortalità intraospedaliera globale è stata del 19% (n=63). Le cause di morte sono state nel 31% shock settico con *multiorgan failure*, nel 31% scompenso cardiaco, nel 25% complicanze insorte dopo l'intervento chirurgico (shock emorragico, ischemia intestinale, fibrillazione ventricolare, acidosi metabolica) e nel 13% *stroke*.

Analizzando l'associazione tra eziologia dell'EI e gli *outcome*, quali mortalità, comparsa di complicanze e embolizzazioni è emerso come vi sia una significativa associazione con il patogeno responsabile dell'EI, nello specifico si è osservata una differenza di mortalità ( $p=0.03$ ), di complicanze ( $p= 0.05$ ) e di embolizzazioni ( $p= 0.008$ ) tra EI causate dai diversi patogeni (tabella 27).

## Confronti tra i periodi 2003-2010 e 2011-2015

---

Dal confronto tra le caratteristiche demografiche, cliniche e di *outcome* tra i periodi 2003-2010 e 2011-2015 sono emerse le seguenti differenze statisticamente significative (tabella 28): l'età mediana dei pazienti è passata da 57 anni (IQR: 43-72) a 69 anni (IQR: 55-77) ( $p<0.0001$ ). Si è assistito ad una significativa riduzione dei pazienti HIV positivi (2003-2010: 16% vs 2011-2015:



4%,  $p=0.0002$ ) e dei pazienti tossicodipendenti (2003-2010: 22% vs 2011-2015: 8%,  $p=0.0003$ ). Tra i due periodi vi è stato un incremento nella percentuale di pazienti affetti da EI trasferiti in elezione da un altro ospedale nei reparti di malattie infettive e cardiocirurgia (2003-2010: 8% vs 2011-2015: 20%,  $p=0.0018$ ) con un trend significativamente in incremento (Cochran-Armitage trend test 0.0013) (Figura 3). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei due periodi in studio nel tipo di valvola coinvolta dal processo endocarditico (nativa *versus* protesica), nel trattamento chirurgico e nella mortalità. Valutando l'eziologia delle EI nei due periodi in studio abbiamo osservato una significativa differente distribuzione dei microrganismi responsabili ( $p=0.03$ ) (tabella 22). Inoltre nel secondo periodo in studio è stato riscontrato un significativo incremento nei casi di EI associati alle cure mediche (2003-2010: 0% vs 2011-2015: 36%,  $p=0.0027$ ).

### Fattori predittivi di mortalità intraospedaliera per EI

---

Dall'analisi di regressione multivariata i seguenti fattori sono risultati indipendentemente associati con un rischio aumentato di mortalità intraospedaliera: EI associata alle cure mediche ( $p=0.04$ ), l'insorgenza di complicanze ( $p<0.0001$ ). La terapia chirurgica si è dimostrata essere protettiva ( $p=0.005$ ) (tabella 29).

## DISCUSSIONE

---

L'endocardite infettiva rimane anche in epoca moderna una patologia grave caratterizzata da un rischio elevato di morte. Nonostante il miglioramento dei criteri diagnostici e gli avanzamenti tecnologici e terapeutici, questa patologia rimane tutt'oggi una malattia spesso diagnosticata tardivamente con una mortalità pressoché invariata negli ultimi decenni, che si attesta tra l'11% ed il 36% (1, 2, 42). Diversi fattori concorrono nell'evoluzione di questa patologia, tra cui la virulenza dei microrganismi responsabili, le caratteristiche del paziente, la presenza di comorbidità, il ritardo nella diagnosi e/o trattamento, l'indicazione chirurgica ed il *timing* della chirurgia. A complicare il quadro va considerato che l'EI viene gestita da diversi specialisti, tra cui cardiologi, cardiocirurghi, infettivologi e microbiologi, spesso non integrati tra loro e con approcci diagnostico-terapeutici che possono differire da specialista a specialista. La deviazione dalle linee guida può peraltro avere un impatto negativo sulla prognosi del paziente (54). La descrizione delle caratteristiche cliniche e dell'epidemiologia dell'EI si basava in passato in larga misura su dati ottenuti da piccole casistiche o da singoli casi clinici. Solo recentemente sono stati pubblicati studi basati sulle popolazioni (2, 3, 55) e studi multicentrici e multinazionali (7, 11, 56, 57) che hanno evidenziato un'elevata variabilità interregionale nell'epidemiologia dell'EI. In Italia sono il registro italiano dell'endocardite infettiva (RIEI) e il gruppo Studio endocardite infettiva (SEI) che raccolgono prospetticamente dati a livello multicentrico nazionale, documentando attraverso le loro pubblicazioni i cambiamenti epidemiologici e clinici nel nostro paese negli ultimi anni (58-60). L'EI resta comunque una patologia difficile da studiare e sono necessari ulteriori studi di coorte multicentrici e randomizzati per migliorare la conoscenza di tale patologia e individuare le migliori strategie terapeutiche.

Nel presente studio abbiamo da un lato caratterizzato l'epidemiologia, le manifestazioni cliniche, l'approccio diagnostico-terapeutico e l'*outcome* intraospedaliero dell'EI e dall'altro effettuato un confronto tra le caratteristiche epidemiologiche e cliniche tra due periodi, il 2003-2010 ed il 2011-2015, con rispettivamente 166 e 159 pazienti arruolati.

Un primo dato grezzo che emerge da questo studio è rappresentato dal fatto che poco meno del 60 % dei casi di EI viene inizialmente ospedalizzato presso un reparto di malattie infettive presumibilmente per la valutazione di una febbre di natura da determinare. Circa il 23 % viene invece ospedalizzato direttamente in cardiocirurgia e la restante quota viene distribuita nelle restanti unità operative con prevalenza di quelle di medicina generale. Dal confronto tra i due periodi emerge come il numero di pazienti trasferiti in elezione nel reparto di cardiocirurgia e malattie infettive provenienti da altri ospedali sia significativamente aumentato, come possibile espressione del fatto che il nostro centro venga considerato un centro di riferimento per la gestione dell'EI.

Un altro aspetto degno di nota è rappresentato dal fatto che circa un terzo dei pazienti giunge all'ospedalizzazione dopo una mediana di 14 giorni dall'insorgenza della sintomatologia senza che vi sia una differenza statisticamente significativa tra i soggetti con endocardite su valvola nativa rispetto a quelli che presentano endocardite su valvola protesica. A livello nazionale i tempi sono anche più lunghi, con il 50% dei pazienti ricoverati entro i 30 giorni, e circa un 20% dei pazienti ricoverati oltre 2 mesi dopo l'inizio dei sintomi (58). Questo ritardo nella diagnosi rispecchia probabilmente un basso indice di sospetto per tale patologia che appare ancora più grave se si considerano i soggetti con endocardite su valvola protesica.

Uno dei principali aspetti del nostro studio, già emerso dagli studi multicentrici nazionali e internazionali (11, 58-63) è che l'endocardite sta evolvendo da patologia cronica o subacuta, sulla scorta del tempo alla diagnosi, che colpisce pazienti giovani affetti da malattia reumatica a patologia acuta della popolazione anziana (55, 60). Anche nella nostra esperienza si segnala una preponderanza di casi osservati in soggetti di sesso maschile (66%) e in anziani con una età

mediana alla diagnosi di 62 anni. Lo *shift* nell'età mediana all'esordio risulta ancora più evidente analizzando il dato nelle due coorti del nostro studio da cui emerge come nel primo periodo (2003-2010) l'età mediana si attesta a 56 anni, mentre nel secondo (2011-2015) è risultata essere 69 anni ( $p < 0.0001$ ). Questo in parte può essere giustificato dal contestuale decremento dei casi di EI in pazienti tossicodipendenti e HIV positivi, notoriamente più giovani. Nella nostra casistica la tossicodipendenza per via parenterale era rilevabile globalmente nel 19 % dei pazienti con EI, passando dal 22% nel primo periodo (2003-2010) all'8% nel secondo (2011-2015). Andamento analogo è stato osservato per l'infezione da HIV, globalmente osservata nel 13% dei casi e che ha subito una netta riduzione dal 16% al 4% nei due periodi rispettivamente. Questo andamento emerge anche dalla revisione sistematica della letteratura relativa alle ultime 5 decadi effettuato da Slipczuk et al (62): gli autori rilevano infatti nell'ultima decade un significativo decremento delle EI nei tossicodipendenti in Europa ( 1990: 21.1%, CI 12.3-29.8 vs 2000: 6.8%, CI 3.5-10.2,  $p < 0.01$ ) al contrario di quanto osservato negli Stati Uniti.

Globalmente l'incidenza di EI fu di 1,43/1000 ospedalizzati nell'intero periodo di studio (2003-2015). I tassi d'incidenza per 1000 ospedalizzazioni mostrano un significativo incremento a partire dal 2003 (Cochran-Armitage trend test  $p = 0.0016$ ) con un picco di 2.1/1000 pazienti/anno osservato nel 2013. Questi dati sono in accordo con quanto osservato recentemente in studi multicentrici internazionali (64) e nel nostro paese; infatti, uno studio condotto nella regione Veneto nel periodo 2000-2008 sui pazienti ospedalizzati con EI ha mostrato un incremento del 17 % dei tassi grezzi che sono passati dal 4.1 al 4.9 per 100,000 anni-persone dal 2000-2002 al 2006-2008 (65).

Condizioni valvolari predisponenti l'EI erano frequenti (56%), in particolare per la presenza di valvulopatie degenerative (8%), valvole protesiche (38%) e *devices* intracardiaci (11%). Il nostro studio indica la presenza di malattia reumatica nel 5 % dei casi. La malattia reumatica, un tempo il principale fattore predisponente lo sviluppo di EI nei Paesi occidentali è oggi molto meno frequente come dimostrato da una recente revisione sistematica basata su studi di

popolazione condotti in diversi paesi (3). In uno studio prospettico francese (2) nel 47 % dei pazienti con diagnosi di EI non era identificabile una malattia cardiaca sottostante e la proporzione di tali pazienti aumentava dal 34 % nel 1991 al 47 % nel 1999; anche nel nostro studio una percentuale significativa di pazienti non presentava condizioni predisponenti (10 %). Questo nuovo *trend* epidemiologico può avere diverse spiegazioni ma quella che sembra essere la più plausibile risiede nel probabile aumento di lesioni degenerative valvolari (non riconosciute) legate all'invecchiamento come testimonierebbe in maniera indiretta l'incremento esponenziale dei casi osservati nei pazienti molto anziani. Infatti nello studio di Hoen e collaboratori l'incidenza di EI aumentava in maniera drammatica nei pazienti di età superiore a 50 anni e raggiungeva un picco di 145 casi per milione negli uomini di età compresa tra 70 e 80 anni. Anche nella nostra casistica è stato osservato un picco d'incidenza nei pazienti con età superiore ai 70 anni.

Il nostro studio ha evidenziato la presenza di diverse comorbidità associate all'età avanzata, quali cardiopatia ischemica (16%) , insufficienza renale (14%), neoplasie (9%), BPCO (8%) e ipertensione arteriosa (37%). La presenza di diabete mellito era presente nel 18 % della nostra popolazione. Il nostro dato è in linea con quanto segnalato in uno studio di popolazione condotto in Veneto dove nei tre periodi analizzati tra i pazienti con diagnosi di EI la presenza di diabete mellito era stabile e oscillava tra il 16 % nel 2000-2002 e il 15,3% nel 2006-2008 (65). Al contrario, in uno studio condotto negli Stati Uniti presso la Duke University, veniva rilevata un'elevata prevalenza di diabete mellito (33%) e questo era associato ad un incremento di 2 volte del rischio di morte in ospedale (30). L'elevata prevalenza dimostrata negli Stati Uniti, riflette probabilmente differenze alimentari che sono alla base dell'elevata frequenza di obesità e di sindromi metaboliche osservate in quella popolazione.

Una popolazione emergente a rischio per EI risulta essere quella dei pazienti con infezioni associate alle cure mediche. Nella nostra casistica l'EI è stata associata a cure mediche in poco più di un quarto dei pazienti, passando dal 20% nel primo periodo al 36% nel secondo e si è

rivelata associata ad aumentato rischio di morte. Questi dati confermano quelli di recenti studi (11, 58, 66) e sottolineano l'importanza che questo fenomeno sta assumendo a livello mondiale, in particolare nei Paesi occidentali dove la "medicalizzazione" è in continuo incremento, esponendo soggetti anziani, con modeste alterazioni valvolari e funzionali, a batteriemie con conseguente rischio di sviluppare EI. Contestualmente va anche sottolineato come tre quarti dei nostri pazienti con EI non riferisse procedure invasive nei 60 giorni precedenti l'esordio della sintomatologia, lasciando presupporre che attività routinarie quotidiane siano alla base di batteriemie di basso grado in grado di causare un'infezione su valvole senescenti.

Per quanto attiene la diagnostica microbiologica, le emocolture hanno un ruolo fondamentale nella diagnosi di questa patologia infettiva. Nel nostro studio furono effettuate nel 99 % dei casi, permettendo di arrivare ad una diagnosi microbiologica nell'81% dei casi di EI. Da sottolineare che il 50% dei pazienti con EI a emocoltura negativa aveva assunto nei giorni precedenti terapie antibiotiche al domicilio. La sensibilità della nostra diagnostica microbiologica risulta inferiore rispetto a quanto riportato da centri di riferimento (11, 59), rimarcando la problematica delle EI a emocoltura negativa. Test sierologici e di biologia molecolare sono stati effettuati solo in una piccola percentuale dei casi, decisamente inferiore a quanto proposto dal gruppo di Marsiglia (41), ma il dibattito è ancora aperto circa l'utilizzo esteso o mirato e le analisi sui costi/efficacia di queste metodiche. Intanto, nell'approntare un protocollo diagnostico, prevedere l'inserimento della sierologia per *Brucella* e *Coxiella* nell'iter diagnostico di tutti i casi sospetti di EI ci sembra un primo fondamentale passo.

L'analisi dei dati microbiologici evidenzia come nella nostra esperienza *S.aureus* sia il principale microrganismo responsabile di EI, in accordo con quanto segnalato in numerosi studi recenti che hanno evidenziato la prevalenza di questo microrganismo ( 11, 42, 58, 62, 61, 65). Tuttavia in alcune casistiche al contrario sembrano prevalere ancora gli streptococchi (2, 49, 67, 68) ma, appare evidente, come le diverse eziologie siano in larga misura influenzate dalla maggiore o minore preponderanza di alcuni fattori di rischio nella singola casistica; infatti,

laddove siano preponderanti i soggetti tossicodipendenti, oppure i casi di EI su valvola protesica o ancora i casi associati a procedure invasive *S.aureus* diventa il patogeno preponderante (7, 14, 69, 70). Ma non solo: nello studio di sorveglianza francese (2) emerge come la frequenza delle infezioni causate da *S.aureus* sia aumentata in pazienti senza difetti valvolari preesistenti noti.

Secondo alcuni autori (61) una possibile spiegazione per la riduzione dell'incidenza dell'EI da streptococchi può risiedere nella riduzione nella prevalenza della malattia reumatica nei paesi occidentali, condizione favorente l'infezione da streptococchi, dato che in studi svolti in paesi ad alta endemia per febbre reumatica gli streptococchi continuano ad essere gli agenti eziologici principali (67; 68). Già dal 2005, l'*International Collaboration on Endocarditis* (ICE) segnalava *S.aureus* quale principale patogeno responsabile di EI nei paesi industrializzati (3). Da sottolineare l'incremento delle infezioni da *S.aureus* osservato nei due periodi (29% vs 39%) principalmente dovuto all'aumento della quota dei ceppi meticillino resistenti (5% vs 12%), dato che riflette l'aumento della quota delle infezioni associate alle cure mediche che abbiamo riscontrato nei due periodi. L'eziologia da stafilococchi, in particolare quella da *S.aureus*, e il suo incremento costituiscono un aspetto preoccupante in quanto questo microrganismo è tra quelli responsabili di EI quello contraddistinto da una maggiore patogenicità e per questo si associa a più elevati tassi di complicanze e ad una maggiore letalità dell'EI (30, 71). Anche nella nostra casistica le infezioni da stafilococchi, indipendentemente dal fatto che fossero meticillino-resistenti o coagulasi-negativi risultano essere associate con un maggior rischio di complicazioni (51% dei pazienti con embolizzazioni avevano un'EI da *S.aureus*).

Contestualmente alla riduzione nella prevalenza delle EI da streptococchi viridanti si è assistito ad un incremento nella proporzione dei casi di EI da enterococchi (61, 62). Nella nostra casistica le infezioni da enterococchi hanno rappresentato globalmente il 18 % delle eziologie osservate, un dato che appare in linea con le più recenti pubblicazioni in letteratura: infatti, sia a livello nazionale, che internazionale viene segnalata una frequenza rispettivamente del 14% e del 22% (58, 61). Le infezioni enterococciche colpiscono tipicamente i pazienti anziani, con

preesistenti difetti valvolari, diabete mellito o in emodialisi (72). L'incremento delle infezioni da *Enterococcus* spp, data l'alta prevalenza di ceppi multiresistenti, pone significative implicazioni per le opzioni terapeutiche. Nel nostro studio il 28% degli isolati di *E.faecalis* presentava resistenza alla gentamicina ad alte dosi, il 20% era resistente all'ampicillina, un ceppo di *E. gallinarum* era resistente alla vancomicina (MIC=8 mg/mL) e 4 ceppi di *E.faecalis* presentavano suscettibilità intermedia al linezolid (MIC= 4 mg/mL). Resta da approfondire l'associazione tra patologie gastrointestinali, spesso non riconosciute e che vengono indagate dopo la diagnosi di EI, e l'eziologia enterococcica.

Ancora per quanto riguarda l'eziologia microbica appare degno di segnalazione il 3% di infezioni provocate da germi gram-negativi (osservate più frequentemente nei pazienti con EI su valvola nativa) e il 2 % di infezioni micotiche: queste ultime con isolamenti provenienti sia da emocolture che da valvole espantate chirurgicamente e gravate da un'elevata letalità (50 % dei pazienti morti in ospedale).

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche di presentazione, febbre  $\geq$  a 38° C era presente globalmente nell'83% dei casi. E' interessante notare come l'11% dei pazienti all'ingresso in ospedale non presentasse febbre; benché questo sia il sintomo più frequente nei pazienti con EI, è possibile che al momento dell'ospedalizzazione possa del tutto mancare come segnalato anche in letteratura in percentuali variabili dal 3 all'13% (2, 73) e anche superiori (24%) nei tossicodipendenti (74). E' importante rilevare come l'assenza di febbre, in presenza di un sospetto di endocardite basato su criteri epidemiologici o altre manifestazioni cliniche deve comunque indurre ad effettuare le emocolture che possono risultare positive. Inoltre va sottolineato che l'osservazione di una popolazione sempre più anziana può rendere ragione di una minore presenza in questi soggetti di sintomi infiammatori quali la febbre pur in presenza di infezioni gravi.



Complicanze emboliche vengono segnalate in percentuali variabili dal 27 % al 44 % a seconda delle diverse casistiche (2, 73); nella nostra esperienza erano presenti all'ingresso in ospedale nel 42 % dei pazienti con un coinvolgimento cerebrale nel 43 % dei casi.

L'ecocardiografia, in particolare quella transesofagea, ha rappresentato un significativo avanzamento nella diagnostica strumentale dell'EI e la sua positività costituisce come è noto uno dei criteri maggiori di Duke. Nel nostro studio la diagnosi di EI è stata posta mediante studio transtoracico nel 72% dei casi e mediante approccio transesofageo nel 28%. Una sensibilità sovrapponibile viene riportata anche nello studio del Registro Italiano di EI (58).

Per quanto riguarda le localizzazioni i nostri dati , con un 38 % di localizzazione aortica e 33 % di localizzazione mitralica non si discostano da quanto segnalato nello studio di sorveglianza francese di Hoen e collaboratori. Anche le localizzazioni su *pacemaker*, osservate nel 3% dei casi sono simili a quelle rilevate (5%) nello studio sopramenzionato.

Tutti i pazienti furono sottoposti a terapia antibiotica e in 187 pazienti (51%) si ricorse anche all'intervento chirurgico. Diversi studi ospedalieri riportano percentuali sovrapponibili di terapia chirurgica (11, 58, 59), mentre studi di popolazione documentano percentuali di sostituzioni valvolari decisamente inferiori, del 20% - 23% (61, 65). Questa discrepanza è in parte dovuta a *bias* di selezione dei pazienti in un grosso centro di riferimento. Kanafani et al (75) valutando la corte multicentrica internazionale dell'ICE confronta pazienti trasferiti e non trasferiti con EI e rileva che i pazienti trasferiti vengono sottoposti a intervento chirurgico più frequentemente. Nella nostra casistica, pur osservando un significativo incremento annuale nella percentuale di pazienti trasferiti da altri ospedali nei reparti di malattie infettive e cardiocirurgia del nostro centro, non abbiamo rilevato una differenza nella percentuale di pazienti operati nei due periodi a confronto (2003-2010 e 2011-2015).

E' degno di nota e ci pare anche uno degli aspetti migliorabili come conseguenza del nostro studio, il fatto che siano stati impiegati regimi molto eterogenei e diversificati che riflettono probabilmente uno scostamento "non fisiologico" dalle raccomandazioni e/o linee guida

disponibili. Benché il nostro studio non sia stato in grado di verificare se questo scostamento era la conseguenza di problemi di intolleranza ai farmaci o di resistenze dei microrganismi isolati, la notevole eterogeneità di scelte deve fare riflettere.

Rimane a nostro avviso aperto e tuttora controverso il ruolo della chirurgia valvolare precoce nei pazienti affetti da EI. I rischi potenziali della chirurgia nella fase attiva dell'infezione devono essere bilanciati con il decorso potenzialmente sfavorevole nei pazienti sottoposti a sola terapia medica (ad esempio, mortalità precoce causata da una infezione non controllabile; decisione tardiva di intervento chirurgico; sequele emodinamicamente importanti causate dal malfunzionamento valvolare). Resta comunque significativo il dato che la cardiochirurgia, principalmente effettuata in elezione nel nostro centro, si è dimostrata significativamente protettiva nei confronti di un *outcome* infausto.

Infine, benché negli ultimi anni si sia assistito a sostanziali miglioramenti nella diagnosi e nella terapia dell'EI, i dati relativi al nostro studio mostrano una mortalità intraospedaliera globale del 19 % che è assolutamente in linea con il *range* mediano di 11-26 % riportato in letteratura (11, 65). Da sottolineare che la mortalità è rimasta identica nei due periodi a confronto, nonostante l'età mediana delle due coorti sia significativamente aumentata. Lo shock settico e la comparsa di scompenso cardiaco intrattabile rappresentano le due cause di morte più frequenti rendendo ragione complessivamente del 62 % delle cause.

Abbiamo riscontrato diversi fattori indipendentemente associati con un'aumentata mortalità intraospedaliera. Questi fattori riscontrati nella nostra casistica risultano sovrapponibili con i dati presenti in letteratura (11, 42, 66), ovvero la presenza di complicanze e l'EI associata alle cure mediche, mentre è risultata protettiva la cardiochirurgia. Anche il nostro studio conferma quindi che l'EI rimane nel 21° secolo una malattia di difficile diagnosi e gravata da una mortalità intraospedaliera ancora troppo elevata. Il nostro studio presenta diversi potenziali limiti, il primo dei quali la natura retrospettiva dell'analisi. Dovendo basarci su informazioni presenti in cartella clinica alcuni dati anamnestici, clinici e terapeutici risultano

carenti. In secondo luogo tutti i pazienti provengono da un singolo centro, ospedale di riferimento per le malattie infettive e la cardiocirurgia, limitando la generalizzazione dei risultati alla popolazione generale. Terzo, alcune delle nostre analisi sono state statisticamente limitate dal piccolo campione di pazienti e dai dati mancanti.

In conclusione possiamo affermare che i cambiamenti nelle caratteristiche epidemiologiche e microbiologiche hanno importanti ripercussioni sulla diagnosi e sulla gestione delle EI ed è pertanto importante verificarli con studi *ad hoc*, possibilmente prospettici. Tuttavia, abbiamo identificato nuovi gruppi a rischio che necessitano di particolari attenzioni diagnostiche in presenza di febbre e di batteriemia. Inoltre, la natura acuta delle EI nell'era moderna impone una strategia diagnostica accelerata che permetta una diagnosi precoce e decisioni terapeutiche tempestive soprattutto in quei pazienti a rischio di complicazioni e morte. Maggiore attenzione deve essere rivolta alla prevenzione dell'ictus, principale localizzazione embolica delle EI che riguarda un quinto dei pazienti affetti da questa patologia, e all'identificazione della terapia più efficace, come ad esempio il ruolo di nuovi antibiotici e terapie di associazione. È auspicabile per il futuro la costituzione nel nostro ospedale di una strategia di gestione multidisciplinare delle EI sull'esempio di studi recentemente pubblicati (76, 77), che hanno mostrato come attraverso l'utilizzo di un protocollo standardizzato diagnostico e terapeutico e la stretta collaborazione tra cardiologi, microbiologi e chirurghi la mortalità intraospedaliera per EI possa essere ridotta.

## FIGURE E TABELLE

TABELLA 1 Microrganismi responsabili di endocardite infettiva scorporati per fattore di rischio (tossicodipendente vs non-tossicodipendente) e per tipologia di valvola interessata (nativa vs protesica)

Microrganismo responsabile	T.D. Valvola nativa n=237	Valvola nativa n= 1644	E.I. Valvola protesica n= 563	E.I. associata a dispositivi n= 172
<i>Staphylococcus aureus</i>	68%	28%	23%	35%
<i>Stafilococchi coagulasi negativi</i>	3%	9%	17%	26%
Streptococchi "viridanti"	10%	21%	12%	8%
<i>Streptococcus. bovis</i>	1%	7%	5%	3%
Altri streptococchi	2%	7%	5%	4%
<i>Enterococcus spp.</i>	5%	11%	12%	6%
HACEK	0%	2%	2%	0,50%
Funghi/lieviti	1%	1%	4%	1%
Polimicrobica	3%	1%	0,80%	0%
Emocolture negative	12%	9%	12%	11%
Altri isolamenti	3%	4%	7%	6%
Terapia chirurgica	38%	48%	49%	61%
Mortalità	10%	17%	23%	10%

TD= tossicodipendente attivo.

E.I.= endocardite infettiva.

HACEK= *Haemophilus parainfluenzale*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H.influenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp*

Tabella tratta da:

David R. Murdoch, et al Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21 century. The international Collaboration on Endocarditis- prospective cohort study. Arch Intern. Med, 2009; 169: 163-73

TABELLA 2 Frequenza di microrganismi responsabili di EI in relazione alle diverse aree geografiche

MICROORGANISMO	TOTALE N= 2781	NORD AMERICA N= 597	SUD AMERICA N=254	EUROPA N=1213	ALTRI PAESI N=717	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 %	43%	17 %	28%	32%	<0,001
Stafilococchi coagulasi negativi	11 %	12 %	7 %	13 %	9 %	0,005
Streptococchi viridanti	17 %	9 %	26 %	16 %	23 %	<0,001
<i>Streptococcus bovis</i>	6 %	2 %	7 %	10 %	3 %	0,86
Altri streptococchi	6 %	6 %	6 %	5 %	6 %	0,05
<i>Enterococcus ssp</i>	10 %	13 %	8 %	9 %	10 %	0,02
HACEK	2 %	0,3 %	2 %	2 %	2 %	0,002
Funghi/lieviti	2 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0,60
Isolamento polimicrobico	1 %	1 %	0,4 %	1 %	0,8 %	<0,001
Emocolture negative	10 %	7 %	20 %	10 %	9 %	0,61
Altri	4 %	4 %	5 %	5 %	4 %	

Tabella tratta da:

David R. Murdoch, et al Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21 century. The international Collaboration on Endocarditis- prospective cohort study. Arch Intern. Med, 2009; 169: 463-73

TABELLA 3. Criteri di classificazione dell'endocardite infettiva

<p>In base alla localizzazione e alla presenza di materiale protesico.  <u>Endocardite sinistra su valvola nativa.</u>  <u>Endocardite sinistra su valvola protesica:</u>                      precoce : &lt; 12 mesi dalla sostituzione valvolare                      tardiva: &gt;12 mesi dalla sostituzione valvolare  <u>Endocardite del cuore destro.</u>  <u>Endocardite correlata a dispositivi intracardiaci (pacemaker o defibrillatori).</u></p>
<p>In base alle modalita di acquisizione dell'infezione:  <u>Endocardite associata alle cure mediche:</u>                      Nosocomiale: malattia sviluppata &gt;48 ore dopo l'ospedalizzazione.                      Non nosocomiale: malattia sviluppata &lt;48 ore dopo l'ospedalizzazione in presenza di almeno uno delle seguenti:                      Assistenza infermieristica al domicilio o terapia endovenosa o emodialisi entro 30 giorni dall'esordio della malattia.                      Ingresso presso un reparto di emergenza negli ultimi 90 giorni prima dell'esordio della malattia.                      Paziente residente in una qualsiasi struttura sanitaria.  <u>Endocardite acquisita in comunit�:</u> i segni e i sintomi della malattia esordiscono a &lt; 48 ore dall'ingresso in ospedale in assenza dei criteri per E. associata alle cure mediche.  <u>Endocardite associata all'uso di sostanza stupefacenti per via endovenosa.</u></p>
<p>Endocardite attiva:                      Endocardite associata a febbre e emocolture persistentemente positive; o                      riscontro alla chirurgia di caratteristiche morfologiche infiammatorie attive; o paziente ancora sottoposto a terapia antibiotica; o                      riscontro istopatologico di endocardite infettiva attiva.</p>
<p>Endocardite ricorrente:                      ricaduta: nuovo episodio di endocardite infettiva sostenuto dal medesimo patogeno entro 5 mesi dal precedente.                      Reinfezione: nuovo episodio di endocardite infettiva sostenuto dal medesimo patogeno pi� di 6 mesi dopo il precedente.</p>

*Schema tratto da:*

G. Habib et al. ESC guidelines 2009 : European Heart Journal (2009) 30, 2369–413

Tabella 4 Classi di evidenza

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Tabella 5 Classi di raccomandazione

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

TABELLA 6 Condizioni cardiache a maggior rischio di endocardite infettiva per le quali la profilassi andrebbe considerata nei casi di procedure ad alto rischio

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Antibiotic prophylaxis should be considered for patients at highest risk for IE: (1) Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair. (2) Patients with a previous episode of IE. (3) Patients with CHD: (a) Any type of cyanotic CHD. (b) Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Antibiotic prophylaxis is not recommended in other forms of valvular or CHD.	<b>III</b>	<b>C</b>

CHD = congenital heart disease; IE = infective endocarditis.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128



TABELLA 7 Raccomandazioni per la profilassi per l'endocardite infettiva nei pazienti a maggior rischio per tipo di procedura a rischio

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A. Dental procedures</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis should only be considered for dental procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa</li> </ul>	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis is not recommended for local anaesthetic injections in non-infected tissues, treatment of superficial caries, removal of sutures, dental X-rays, placement or adjustment of removable prosthodontic or orthodontic appliances or braces or following the shedding of deciduous teeth or trauma to the lips and oral mucosa</li> </ul>	III	C
<b>B. Respiratory tract procedures<sup>c</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis is not recommended for respiratory tract procedures, including bronchoscopy or laryngoscopy, or transnasal or endotracheal intubation</li> </ul>	III	C
<b>C. Gastrointestinal or urogenital procedures or TOE<sup>c</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis is not recommended for gastroscopy, colonoscopy, cystoscopy, vaginal or caesarean delivery or TOE</li> </ul>	III	C
<b>D. Skin and soft tissue procedures<sup>c</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis is not recommended for any procedure</li> </ul>	III	C

TOE = transoesophageal echocardiography.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>For management when infections are present, please refer to Section 3.5.3.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

Tabella 8 Profilassi raccomandata per procedure dentarie ad alto rischio in pazienti ad alto rischio

Situation	Antibiotic	Single-dose 30–60 minutes before procedure	
		Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin or ampicillin <sup>a</sup>	2 g orally or i.v.	50 mg/kg orally or i.v.
Allergy to penicillin or ampicillin	Clindamycin	600 mg orally or i.v.	20 mg/kg orally or i.v.

<sup>a</sup>Alternatively, cephalexin 2 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children.  
 Cephalosporins should not be used in patients with anaphylaxis, angio-oedema, or urticaria after intake of penicillin or ampicillin due to cross-sensitivity.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

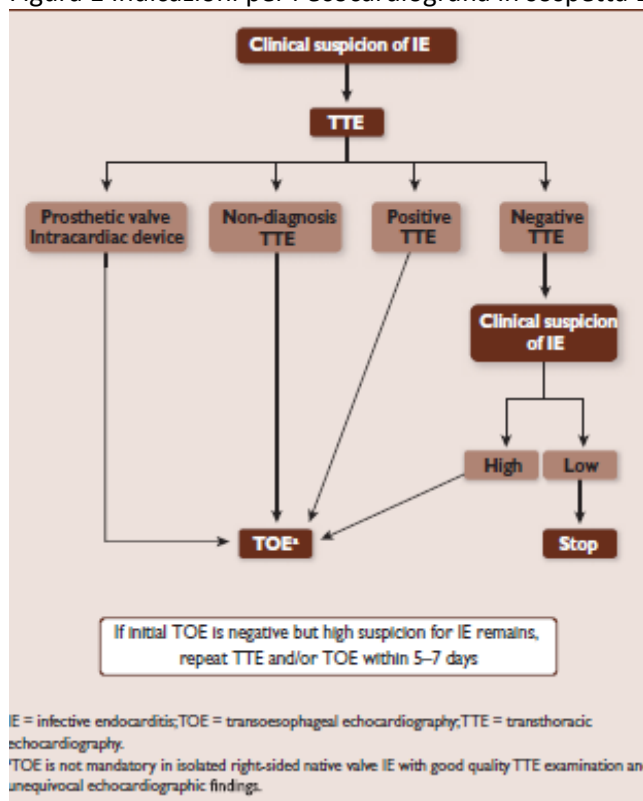
Tabella 9 Raccomandazioni per la profilassi antibiotica per la prevenzione di infezioni locali e sistemiche prima di interventi cardiaci e vascolari

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Preoperative screening of nasal carriage of <i>Staphylococcus aureus</i> is recommended before elective cardiac surgery in order to treat carriers	I	A
Perioperative prophylaxis is recommended before placement of a pacemaker or implantable cardioverter defibrillator	I	B
Potential sources of sepsis should be eliminated $\geq 2$ weeks before implantation of a prosthetic valve or other intracardiac or intravascular foreign material, except in urgent procedures	IIa	C
Perioperative antibiotic prophylaxis should be considered in patients undergoing surgical or transcatheter implantation of a prosthetic valve, intravascular prosthetic or other foreign material	IIa	C
Systematic local treatment without screening of <i>S. aureus</i> is not recommended	III	C

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

Figura 1 Indicazioni per l'ecocardiografia in sospetta EI



Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 10. Ruolo dell'ecocardiografia nell'EI

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A. Diagnosis</b>		
• TTE is recommended as the first-line imaging modality in suspected IE.	I	B
• TOE is recommended in all patients with clinical suspicion of IE and a negative or non-diagnostic TTE.	I	B
• TOE is recommended in patients with clinical suspicion of IE, when a prosthetic heart valve or an intracardiac device is present.	I	B
• Repeat TTE and /or TOE within 5–7 days is recommended in case of initially negative examination when clinical suspicion of IE remains high.	I	C
• Echocardiography should be considered in <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia.	IIa	B
• TOE should be considered in patients with suspected IE, even in cases with positive TTE, except in isolated right-sided native valve IE with good quality TTE examination and unequivocal echocardiographic findings.	IIa	C
<b>B. Follow-up under medical therapy</b>		
• Repeat TTE and/or TOE are recommended as soon as a new complication of IE is suspected (new murmur, embolism, persisting fever, HF, abscess, atrioventricular block).	I	B

• Repeat TTE and/or TOE should be considered during follow-up of uncomplicated IE, in order to detect new silent complications and monitor vegetation size. The timing and mode (TTE or TOE) of repeat examination depend on the initial findings, type of microorganism, and initial response to therapy.	IIa	B
--	-----	---

<b>C. Intraoperative echocardiography</b>		
• Intraoperative echocardiography is recommended in all cases of IE requiring surgery.	I	B

<b>D. Following completion of therapy</b>		
• TTE is recommended at completion of antibiotic therapy for evaluation of cardiac and valve morphology and function.	I	C

HF = heart failure; IE = infective endocarditis; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiography.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Schema tratto da:G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 11. Definizione di endocardite infettiva secondo i Criteri di Duke modificati

<b>Definite IE</b>
<p><b>Pathological criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganisms demonstrated by culture or on histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or</li> <li>• Pathological lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis</li> </ul> <p><b>Clinical criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 major criteria; or</li> <li>• 1 major criterion and 3 minor criteria; or</li> <li>• 5 minor criteria</li> </ul>
<b>Possible IE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 major criterion and 1 minor criterion; or</li> <li>• 3 minor criteria</li> </ul>
<b>Rejected IE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Firm alternate diagnosis; or</li> <li>• Resolution of symptoms suggesting IE with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li> <li>• No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li> <li>• Does not meet criteria for possible IE, as above</li> </ul>

Schema tratto da: G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 12. Criteri ESC 2015 modificati per la diagnosi di EI

Major criteria
<p><b>1. Blood cultures positive for IE</b></p> <p>a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viridans streptococci, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or</li> <li>• Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or</li> </ul> <p>b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> positive blood cultures of blood samples drawn <math>&gt; 12</math> h apart; or</li> <li>• All of 3 or a majority of <math>\geq 4</math> separate cultures of blood (with first and last samples drawn <math>\geq 1</math> h apart); or</li> </ul> <p>c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre <math>&gt; 1:800</math></p>
<p><b>2. Imaging positive for IE</b></p> <p>a. Echocardiogram positive for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegetation;</li> <li>• Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula;</li> <li>• Valvular perforation or aneurysm;</li> <li>• New partial dehiscence of prosthetic valve.</li> </ul> <p>b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by <math>^{18}\text{F}</math>-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for <math>&gt; 3</math> months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.</p> <p>c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.</p>
Minor criteria
<p>1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use.</p> <p>2. Fever defined as temperature <math>&gt; 38^\circ\text{C}</math>.</p> <p>3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions.</p> <p>4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor.</p> <p>5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.</p>

CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computerized tomography. Adapted from Li et al.<sup>87</sup>

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 13 Terapia antibiotica empirica per l'endocardite infettiva

Antibiotic	Dosage and route	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Comments
<b>Community-acquired native valves or late prosthetic valves (≥ 12 months post surgery) endocarditis</b>				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin <sup>d</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses  12 g/day i.v. in 4–6 doses  3 mg/kg/day iv. or i.m. in 1 dose	IIa	C	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  3 mg/kg/day iv. or i.m. in 1 dose			
<b>Early PVE (&lt;12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis</b>				
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup> with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  3 mg/kg/day iv. or i.m. in 1 dose  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	IIb	C	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

BCNIE = blood culture-negative infective endocarditis; ID = infectious disease; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>a</sup>If initial blood cultures are negative and there is no clinical response, consider BCNIE aetiology (see Section 7.10) and maybe surgery for molecular diagnosis and treatment, and extension of the antibiotic spectrum to blood culture-negative pathogens (doxycycline, quinolones) must be considered.  
<sup>b</sup>Class of recommendation.  
<sup>c</sup>Level of evidence.  
<sup>d</sup>Monitoring of gentamicin or vancomycin dosages is as described in Tables 16 and 17.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 14: Terapia dell'endocardite infettiva a emocoltura negativa

Pathogens	Proposed therapy <sup>a</sup>	Treatment outcome
<i>Brucella</i> spp.	Doxycycline (200 mg/24 h) plus cotrimoxazole (960 mg/12 h) plus rifampin (300–600/24 h) for ≥3–6 months <sup>b</sup> orally	Treatment success defined as an antibody titre <1:60. Some authors recommend adding gentamicin for the first 3 weeks.
<i>C. burnetii</i> (agent of Q fever)	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) <sup>c</sup> orally (>18 months of treatment)	Treatment success defined as anti-phase I IgG titre <1:200, and IgA and IgM titres <1:50.
<i>Bartonella</i> spp. <sup>d</sup>	Doxycycline 100 mg/12 h orally for 4 weeks plus gentamicin (3 mg/24 h) i.v. for 2 weeks	Treatment success expected in ≥90%.
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 weeks or clarithromycin (500 mg/12 h) i.v. for 2 weeks, then orally for 4 weeks plus rifampin (300–1200 mg/24 h)	Optimal treatment unknown.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 months <sup>e</sup>	Optimal treatment unknown.
<i>T. whipplei</i> (agent of Whipple's disease) <sup>f</sup>	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) <sup>c</sup> orally for ≥18 months	Long-term treatment, optimal duration unknown.

ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; i.v. = intravenous; U = units.  
<sup>a</sup>Owing to the lack of large series, the optimal duration of treatment of IE due to these pathogens is unknown. The presented durations are based on selected case reports. Consultation with an ID specialist is recommended.  
<sup>b</sup>Addition of streptomycin (15 mg/kg/24 h in 2 doses) for the first few weeks is optional.  
<sup>c</sup>Doxycycline plus hydroxychloroquine (with monitoring of serum hydroxychloroquine levels) is significantly superior to doxycycline.<sup>194</sup>  
<sup>d</sup>Several therapeutic regimens have been reported, including aminopenicillins (ampicillin or amoxicillin, 12 g/24 h i.v.) or cephalosporins (ceftriaxone, 2 g/24 h i.v.) combined with aminoglycosides (gentamicin or netilmicin).<sup>195</sup> Dosages are as for streptococcal and enterococcal IE (Tables 16 and 18).<sup>196,197</sup>  
<sup>e</sup>Newer fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more potent than ciprofloxacin against intracellular pathogens such as *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., and *Chlamydia* spp.  
<sup>f</sup>Treatment of Whipple's IE remains highly empirical. In the case of central nervous system involvement, sulfadiazine 1.5 g/6 h orally must be added to doxycycline. An alternative therapy is ceftriaxone (2 g/24 h i.v.) for 2–4 weeks or penicillin G (2 million U/4 h) and streptomycin (1 g/24 h) i.v. for 2–4 weeks followed by cotrimoxazole (800 mg/12 h) orally. Trimethoprim is not active against *T. whipplei*. Successes have been reported with long-term therapy (>1 year).

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 15: Terapia antibiotica dell'endocardite infettiva causata da streptococchi e *Streptococcus bovis*

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Comments	
<b>Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci</b>							
<b>Standard treatment: 4-week duration</b>							
Penicillin G or Amoxicillin <sup>a</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup>	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B	6,8 135–139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE	
<b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose							
<b>Standard treatment: 2-week duration</b>							
Penicillin G or Amoxicillin <sup>a</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup>	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B	6,8 127, 135–138	Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function.  Netilmicin is not available in all European countries	
Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with Gentamicin <sup>h</sup> or Netilmicin	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose	2	I	B			
<b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses							
<b>In beta-lactam allergic patients<sup>g</sup></b>							
Vancomycin <sup>i</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  <b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses	4	I	C			6-week therapy recommended for patients with PVE
<b>Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l)<sup>h</sup></b>							
<b>Standard treatment</b>							
Penicillin G or Amoxicillin <sup>a</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with Gentamicin <sup>h</sup>	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B	6,8 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE	
<b>In beta-lactam allergic patients<sup>g</sup></b>							
Vancomycin <sup>i</sup> with Gentamicin <sup>h</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  <b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> As above	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE	

C<sub>min</sub> = minimum concentration; E = infective endocarditis; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis; U = units.  
<sup>a</sup>Refer to test for other streptococcal species; <sup>b</sup>Class of recommendation; <sup>c</sup>Level of evidence; <sup>d</sup>Reference(s) supporting recommendations; <sup>e</sup>Or ampicillin, same dosages as amoxicillin; <sup>f</sup>Preferred for outpatient therapy; <sup>g</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses; <sup>h</sup>Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once a week. When given in a single daily dose, pre-dose (trough) concentrations should be < 1 mg/L and post-dose (peak; 1 hour after injection) serum concentrations should be ~10–12 mg/L.<sup>148</sup> Penicillin desensitization can be attempted in stable patients; Serum vancomycin concentrations should achieve 10–15 mg/L at pre-dose (trough) level, although some experts recommend to increase the dose of vancomycin to 45–60 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 divided doses to reach serum trough vancomycin levels (C<sub>min</sub>) of 15–20 mg/L in staphylococcal endocarditis. However, vancomycin dose should not exceed 2 g/d unless serum levels are monitored and can be adjusted to obtain a peak plasma

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128



TABELLA 16: Terapia dell'endocardite infettiva provocata da stafilococchi

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>1</sup>	Level <sup>2</sup>	Ref. <sup>3</sup>	Comments
<b>Native valve</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses  Paediatric doses <sup>4</sup> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses	4–6	I	B	4, 8, 120, 133, 134, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>5</sup> <b>with</b> Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800 mg/day i.v. in 3 doses  Paediatric doses <sup>4</sup> Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)	1 i.v. + 5 oral intakes  1	Ib Ib	C C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Penicillin-allergic patients<sup>6</sup> or methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>7,8,9</sup>	30–40 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  Paediatric doses <sup>4</sup> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	4, 8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
<b>Alternative therapy**:</b> Daptomycin <sup>10</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily  Paediatric doses <sup>4</sup> 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	Ia	C		<b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>5</sup> <b>with</b> Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800 mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intakes  1	Ib Ib	C C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Prosthetic valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin <b>with</b> Rifampin <sup>11</sup> and Gentamicin <sup>12</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  Paediatric doses <sup>4</sup> Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses	≥ 6  ≥ 6  2	I I I	B B B	4, 8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
<b>Penicillin-allergic patients<sup>6</sup> and methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>7,8,9</sup> <b>with</b> Rifampin <sup>11</sup> and Gentamicin <sup>12</sup>	30–40 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  Paediatric dosing <sup>4</sup> As above	≥ 6  ≥ 6  2	I I I	B B B	4, 8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity

AUC = area under the curve; C<sub>min</sub> = minimum concentration; E = infective endocarditis; MIC = minimum inhibitory concentration; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>1</sup>Renal function, serum Cotrimoxazole concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>2</sup>Serum trough vancomycin levels (C<sub>min</sub>) should be ≥ 20 mg/L. A vancomycin AUC/MIC > 400 is recommended for MRSA infections; Monitor plasma CPK levels at least once a week. Some experts recommend adding cloxacillin (2 g/4 h i.v.) or flucloxacillin (2 g/6 h i.v.) to daptomycin in order to increase activity and avoid the development of daptomycin resistance; <sup>3</sup>Daptomycin and fosfomycin are not available in some European countries; <sup>4</sup>Rifampin is believed to play a special role in prosthetic device infection because it helps eradicate bacteria attached to foreign material.<sup>5,6</sup> The sole use of rifampin is associated with a high frequency of microbial resistance and is not recommended. Rifampin increases the hepatic metabolism of warfarin and other drugs. Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>6</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses; <sup>7</sup>Penicillin desensitization can be attempted in stable patients; <sup>8</sup>Class of recommendation; <sup>9</sup>Level of evidence; <sup>10</sup>Reference(s) supporting recommendations. <sup>11</sup>\*\* No clinical benefit of adding rifampin or gentamicin.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128



TABELLA 17: Terapia dell'endocardite infettiva provocata da enterococchi

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class <sup>g</sup>	Level <sup>h</sup>	Ref. <sup>i</sup>	Comments
<b>Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup>)</b>						
Amoxicillin <sup>a</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with > 3 months symptoms or PVE
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B		
<b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses						
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis.
	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B		
<b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.						
Vancomycin <sup>f</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6	I	C		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	6	I	C		
<b>Paediatric doses<sup>e</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above						

HLAR: high-level aminoglycoside resistance; IE: infective endocarditis; MIC: minimum inhibitory concentration; PBP: penicillin binding protein; PVE: prosthetic valve endocarditis.

<sup>a</sup>High-level resistance to gentamicin (MIC >500 mg/L): if susceptible to streptomycin, replace gentamicin with streptomycin 15 mg/kg/day in two equally divided doses.

<sup>b</sup>Beta-lactam resistance: (i) if due to beta-lactamase production, replace ampicillin with ampicillin-sulbactam or amoxicillin with amoxicillin-clavulanate; (ii) if due to PBP5 alteration, use vancomycin-based regimens.

<sup>c</sup>Multiresistance to aminoglycosides, beta-lactams and vancomycin: suggested alternatives are (i) daptomycin 10 mg/kg/day plus ampicillin 200 mg/kg/day i.v. in four to six doses; (ii) linezolid 2 × 600 mg/day i.v. or orally for ≥ 8 weeks (Ia, C) (monitor haematological toxicity); (iii) quinupristin-dalfopristin 3 × 7.5 mg/kg/day for ≥ 8 weeks. Quinupristin-dalfopristin is not active against *E. faecalis*; (iv) for other combinations (daptomycin plus ertapenem or ceftaroline), consult infectious diseases specialists.

<sup>d</sup>Monitor serum levels of aminoglycosides and renal function as indicated in Table 16.

<sup>e</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses.

<sup>f</sup>Monitor serum vancomycin concentrations as stated in Table 16.

<sup>g</sup>Class of recommendation.

<sup>h</sup>Level of evidence.

<sup>i</sup>Reference(s) supporting recommendations.

\*Or ampicillin, same dosages as amoxicillin.

\*\*Some experts recommend giving gentamicin for only 2 weeks (Ia, B).

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 18 Indicazioni e *timing* chirurgico in corso di EI su valvola nativa

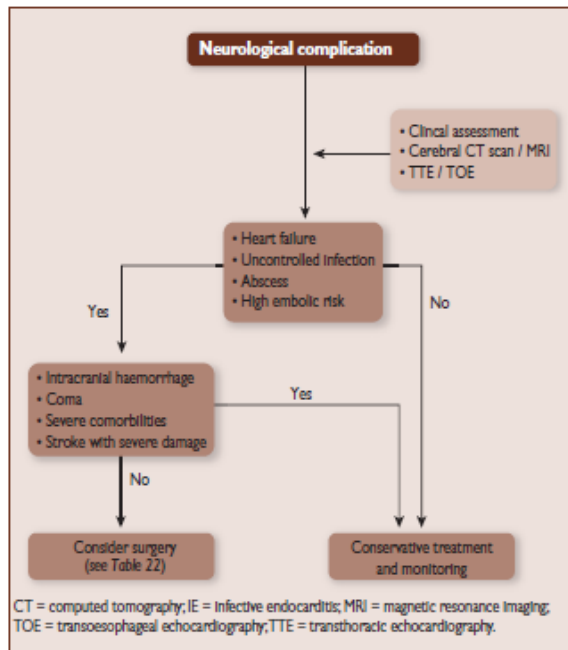
Indications for surgery	Timing <sup>a</sup>	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>
<b>1. Heart failure</b>				
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B	11,115, 2,13,216
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B	37,115, 209,214, 220,221
<b>2. Uncontrolled infection</b>				
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B	37,209, 216
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/elective	I	C	
Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci	Urgent	IIa	B	123
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria	Urgent/elective	IIa	C	
<b>3. Prevention of embolism</b>				
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B	9,58,72, 113,222
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B	9
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (>30 mm)	Urgent	IIa	B	113
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (>15 mm) and no other indication for surgery <sup>e</sup>	Urgent	IIb	C	

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus parrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Candibacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *Kingella denitrificans*; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>a</sup>Emergency surgery: surgery performed within 24 h; urgent surgery: within a few days; elective surgery: after at least 1–2 weeks of antibiotic therapy.  
<sup>b</sup>Class of recommendation.  
<sup>c</sup>Level of evidence.  
<sup>d</sup>Reference(s) supporting recommendations.  
<sup>e</sup>Surgery may be preferred if a procedure preserving the native valve is feasible.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

Figura 2. Strategie terapeutiche per pazienti con EI e complicanze neurologiche



Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 19 Gestione delle complicanze neurologiche nell'EI

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
After a silent embolism or transient ischaemic attack, cardiac surgery, if indicated, is recommended without delay	I	B	105, 263
Neurosurgery or endovascular therapy is recommended for very large, enlarging or ruptured intracranial infectious aneurysms	I	C	
Following intracranial haemorrhage, surgery should generally be postponed for $\geq 1$ month	IIa	B	264–266
After a stroke, surgery indicated for HF, uncontrolled infection, abscess, or persistent high embolic risk should be considered without any delay as long as coma is absent and the presence of cerebral haemorrhage has been excluded by cranial CT or MRI	IIa	B	9,263
Intracranial infectious aneurysms should be looked for in patients with IE and neurological symptoms. CT or MR angiography should be considered for diagnosis. If non-invasive techniques are negative and the suspicion of intracranial aneurysm remains, conventional angiography should be considered	IIa	B	267, 268

CT = computed tomography; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; MR = magnetic resonance; MRI = magnetic resonance imaging.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

TABELLA 20. Fattori prognostici associati ad evoluzione infausta

<p>Caratteristiche del paziente:  Età avanzata  Endocardite su valvola protesica  Diabete mellito insulino-dipendente  Comorbilità importanti</p>
<p>Presenza di complicazioni dell'endocardite infettiva:  Scompenso cardiaco  Insufficienza renale acuta  Emorragia cerebrale  Shock settico  Ictus ischemico</p>
<p>Microrganismo:  <i>Staphylococcus aureus</i>  Funghi  Gram negativi</p>
<p>Riscontro ecografico:  Complicanze perivalvolari  Rigurgito valvolare grave a livello delle sezioni sinistre del cuore  Bassa frazione di eiezione ventricolare  Ipertensione polmonare  Vegetazione di dimensioni importanti  Grave malfunzionamento della protesi valvolare  Chiusura mitralica precoce altri segni di aumento della pressione diastolica</p>

Schema tratto da:

G. Habib et al. ESC guidelines 2015 : European Heart Journal (2015) 36, 3075–30128

Figura 3: Percentuale dei casi di EI trasferiti per anno presso la A.O.- Polo Univeristario L.Sacco nel periodo 2003-2015

\* Cochran Armitage trend test  $p=0.0013$

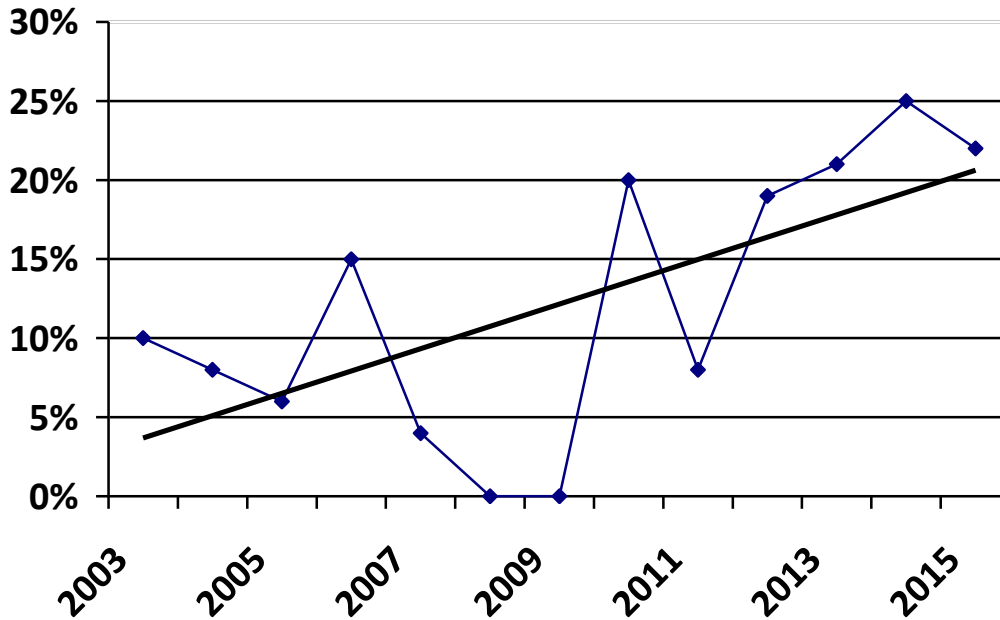


Figura 4: Incidenza dei casi di EI osservati presso la A.O.- Polo Univeristario L.Sacco nel periodo 2003-2015

Cochran Armitage trend test  $p=0.0016$

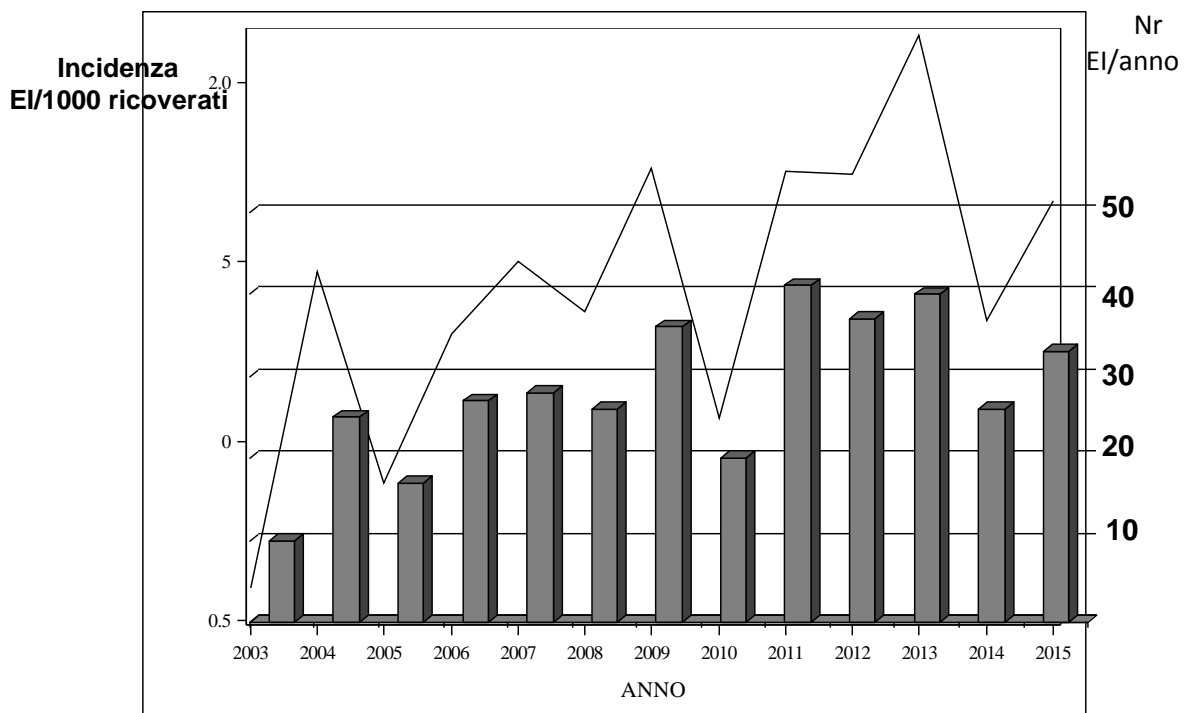


Figura 5: Distribuzione casi EI per fasce d'età

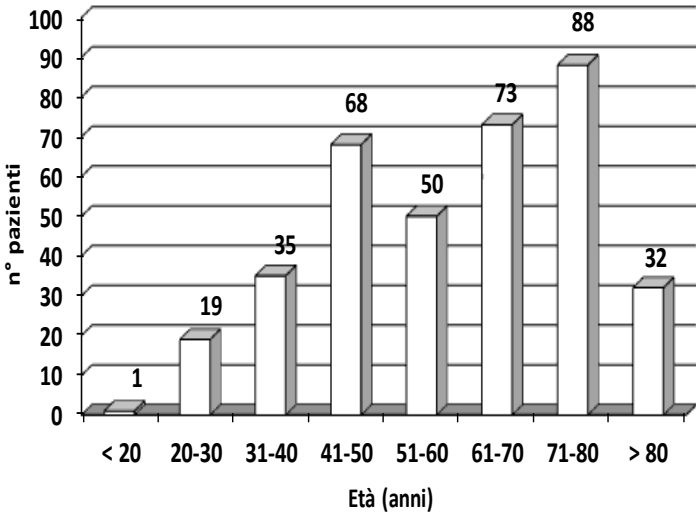


Tabella 21. Caratteristiche demografiche dei pazienti con diagnosi di EI

<b>CARATTERISTICHE</b>	<b>2003-2015 (366 ricoveri)</b>
Età in anni, mediana (IQR)	62 (45-74)
Sesso, maschile	250 (68%)
Giorni malattia pre ricovero, mediana	14
<b>Comorbidità</b>	
Neoplasie	33 (9%)
Ipertensione arteriosa	134 (37%)
Insufficienza renale	52 (14%)
Cardiopatía ischemica	21 (11%)
Diabete mellito	65 (18%)
BPCO	30 (8%)
Epatopatia cronica	73 (20%)
Terapia steroidea cronica	18 (5%)
Cardiopatía ischemica	59 (16%)
Infezione da HIV	47 (13%)
<b>Fattori di rischio</b>	
Tossicodipendenza attiva	71 (19%)
Procedure odontoiatriche	14 (4%)
Procedure invasive <60giorni	93 (26%)
Valvulopatie degenerativa	28 (8%)
Malattia reumatica	18 (5%)
Valvola protesica	136 (37%)
ICD	18 (5%)
<b>Tempo intercorso tra l'intervento cardiocirurgico e l'EI</b>	
< 1 anno	54 (15%)
>1 anno	93 (25%)
EI associata alle cure mediche	93 (26%)

BPCO= Broncopneumopatia cronica ostruttiva; EI= endocardite infettiva; ICD= Intracardiac device



Tabella 22. Caratteristiche cliniche e alterazioni laboratoristiche osservate alla presentazione nei pazienti con diagnosi di EI

<b>CARATTERISTICHE</b>	<b>2003-2015 (366 ricoveri)</b>
Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	302 (83%)
Soffio cardiaco	251 (69%)
Scompenso cardiaco	85 (23%)
GB (cell/ $\mu\text{L}$ )	9510 [7307-12625]
Emoglobina (g/dl)	10,4 [9,2-11,8]
Creatinina (mg/dl)	0,9 [0,7-1,35]
PCR (mg/dl)	73 [26-149]
LDH (U/l)	289 [210 - 405]
I dati sono espressi come mediane [range interquartile] o Numeri (percentuale di colonna).	

GB= globuli bianchi; PCR= proteina C reattiva; LDH= lattico deidrogenasi

Tabella 23: Manifestazioni emboliche presenti all'esordio e comparse durante il ricovero

Manifestazioni emboliche	Totali (155 pazienti)	Presenti all'esordio	Comparse durante il ricovero
SNC	72 (46%)	61 (39%)	11 (7%)
Cute	10 (6%)	10 (6%)	0
Milza	25 (15%)	22 (14%)	3 (2%)
Polmone	36 (21%)	30 (19%)	6 (2%)
Ossee	11 (7%)	11 (7%)	0
Rene	3 (2%)	3 (2%)	0
Arti	4 (2%)	1 (1%)	3 (2%)
Coronarie	8 (5%)	0	8 (5%)

SNC= sistema nervoso centrale

Tabella 24. Principali microrganismi isolati nella coorte generale (tutti i casi) e nei due periodi a confronto (solo primo episodio EI)

CARATTERISTICHE	TOTALE (366 ricoveri)	2003-2010 (166 pazienti)	2011-2015 (159 pazienti)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	86 (30%)	37 (29%)	49 (39%)	0.03
- <i>S.aureus</i> meticillino- resistente	22 (8%)	7 (5%)	15 (12%)	
Stafilococchi coagulasi negativi	46 (16%)	26 (20%)	20 (16%)	
Streptococchi "viridanti"	75 (26%)	36 (28%)	39 (31%)	
<i>Enterococcus spp</i>	52 (18%)	21 (16%)	31 (24%)	
Miceti	7 (2%)	4 (2%)	3 (2%)	
Batteri gram negativi	5 (2%)	1 (1%)	4 (2%)	
Coltura negativa	70 (19%)	38 (23%)	32 (20%)	

Tabella 25. Caratteristiche ecocardiografiche rilevate nei pazienti con diagnosi di EI

CARATTERISTICHE	TOTALE (366 ricoveri)	VALVOLA NATIVA (219 ricoveri)	VALVOLA PROTESICA (147 ricoveri)
Valvola coinvolta			
Mitrale	120 (33%)	77 (35%)	43 (29%)
Aortica	139 (38%)	69 (32%)	70 (48%)
Tricuspidale	58 (16%)	35 (16%)	23 (16%)
Aorta-Mitrale	36 (10%)	29 (13%)	7 (5%)
Valvola protesica			
Biologica	104 (28%)	0	104 (71%)
Meccanica	13 (4%)	0	13 (9%)
Plastica	19 (5%)	0	19 (13%)
ICD	18 (5%)	0	18 (12%)*
Diagnosi ecocardiografica (338 ricoveri)			
Transtoracica	243 (72%)	160 (73%)	83 (56%)
Transesofagea	95 (28%)	39 (18%)	56 (38%)
Complicanze paravalvolari			
Ascesso	32 (9%)	8 (4%)	24 (16%)
Fistola / Perforazione	97 (27%)	67 (31%)	30 (20%)
Rigurgito moderato/grave	217 (59%)	160 (44%)	57 (39%)
Vegetazione	310 (85%)	183 (84%)	127 (86%)
I dati sono espressi come Numeri (percentuale di colonna).			

ICD= Intracardiac device. \*In 7 casi è stata riscontrata un'infezione su ICD e valvola protesica

Tabella 26. Tipologia di trattamento, complicanze maggiori riscontrate e *outcome* relativo ai pazienti con diagnosi di EI

CARATTERISTICHE		TOTALE (366 ricoveri)
Cardiochirurgia		
	Si	187 (51%)
	Procedure valvolari multiple	47 (25%)
	Precedente intervento CCH	65 (35%)
Timing CCH		
	In emergenza (<24h)	6 (3%)
	In urgenza (<7 giorni)	41 (22%)
	In elezione	140 (75%)
Terapia medica		
	Monoterapia	37 (10%)
	Duplice terapia	329 (90%)
Terapia antibiotica d'associazione:		
	Farmaco principale: beta lattamine	146 (41%)
	Farmaco principale: Glicopeptidi	168 (47%)
	Farmaco principale: Carbapenemi	18 (5%)
	Daptomicina	27 (7%)
	Giorni di ricovero, mediana (IQR)	30 (19-46)
	Mortalità intraospedaliera	63 (19%)
I dati sono espressi come Numeri (percentuale di colonna) e mediane (range interquartile).		

Tabella 27: *Outcome* intraospedaliero associato a eziologia EI

	Stafilocchi	Streptococchi	Enterococchi	Batteri gram negativi	Miceti	No isolamento	p
<b>Mortalità:</b>							
si	23%	8%	19%	22%	50%	10%	<b>0,03</b>
no	77%	92%	81%	78%	50%	90%	
<b>Complicanze:</b>							
si	78%	61%	80%	79%	83%	60%	<b>0,05</b>
no	22%	39%	20%	22%	17%	40%	
<b>Embolizzazioni:</b>							
si	51%	47%	39%	11%	33%	23%	<b>0,008</b>
no	49%	53%	61%	89%	67%	77%	

Tabella 28: Confronto tra periodi 2003-2010 e 2011-2015 (esclusi i casi di recidive)

CARATTERISTICHE	2003-2010 (166 pazienti)	2011-2015 (159 pazienti)	p
Trasferimenti da altri ospedali	13 (8%)	31 (20%)	0.002
Età in anni, mediana (IQR)	57 (43-72)	69 (55-77)	<0.0001
Infezione da HIV	27 (16%)	6 (4%)	0.0002
Tossicodipendenti	36 (22%)	12 (8%)	0.0003
Valvola nativa	113 (68%)	96 (61%)	ns
EI associata alle cure mediche	34 (20%)	55 (36%)	0.003
Terapia chirurgica	88 (53%)	81 (52%)	ns
Mortalità intraospedaliera	31 (19%)	29 (18%)	ns

Ns= non significativo

Tabella 29. Risultati del modello di regressione multivariata per fattori predittivi di mortalità in pazienti con diagnosi di EI

VARIABILE	AOR (LIMITI DI CONFIDENZA 95%)	p
Età (<60 anni vs $\geq$ 60 anni)	2.1 (0.9-4.84)	0.08
Comorbosità §	1.64 (0.77-3.48)	0.19
Complicanze*	8.89 (3.17-24.88)	<b>&lt;0.0001</b>
EI associata alle cure mediche	2.02 (1.03-3.93)	<b>0.0397</b>
EI a emocolture negative	0.46 (0.18 – 1.18)	0.1
Enterococchi	0.61 (0.24-1.50)	0.3
Stafilococchi	0.47 (0.16-1.38)	0.2
Cardiochirurgia	0.38 (0.19-0.74)	<b>0.005</b>

§ Comorbosità: almeno 2 tra ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia ischemica, neoplasia, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, epatopatia cronica

\*Complicanze: lo scompenso cardiaco, le embolizzazioni sistemiche, i disturbi del ritmo cardiaco, l'insufficienza renale, lo shock settico, ascesso periannulare.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004 ; 363 : 139-49.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
3. Tleyjeh I, Latif A, Rahbi H et al. A sistematic review of population based studies of infective endocarditis *Chest* 2007 132 Sep;132(3):1025-35.
4. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):422-6.
5. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933–1940
6. Letaief A, , Boughzala E, Kaabia N, et al Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10 years multicenter retrospective study. *Int journ infect disease.* 2007;11 430-433
7. Fowler RA, Gupta S Subacute and acute infective endocarditis.*Lancet.* 2005 3;366(9501):1964
8. Lopez J., Revilla A., Villacosta I et al Age dependent profile of left sided infective endocarditis. A 3-centers experience. *Circulation* 2010. 23;121(7):892-7
9. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2095-103
10. Normand J1, Bozio A, Etienne J, et al. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J.* 1995 ;16 Suppl B:28-31.
11. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21 century. The international Collaboration on Endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern. Med* 2009;169(5):463-73.
12. Benito N., Miró JM, de Lazzari E et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150, 586–594
13. Stehbens W. E. Delahunt, B. & Zuccollo J, M. The histopatology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc. Pathol* 2000; 9: 161-173
14. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of

- prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1354-61
15. Vongpatansin, W Hillis, L.D. & Lange R.A. Prosthetic heart valves *N. Engl J Med* 1996; 335;407-416
  16. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*.2009; 30;2369-2413
  17. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185:1761–1766.
  18. Pulvirenti. J.J., Kerns E, Benson C et al Infective endocarditis in injection drugs users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect disease* 1996;**22** 40-5
  19. Zhan, C., Baine, W. B., Sedrakyan, A. & Steiner, C. Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis. *J. Gen. Intern. Med.*2008; 23 (Suppl. 1), 13–19
  20. Cabell, C. H. Selton-Suty C, Alla F,et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990–1999 *Am. Heart J.* 147, 582–586 Duval, X. et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39, 68–74
  21. Sohail, M. R. Uslan DZ, Khan AH et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 9, 1851–1859
  22. Rodríguez-Créixems, M. et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985–2006 *Medicine* 2008; 87, 234–249
  23. Cabell, C. H. et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162, 90–94
  24. Hoen, B. Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*(2004) 19, 1360–1362
  25. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225–232.
  26. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118–3125.

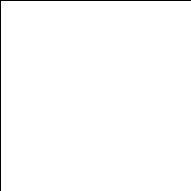
27. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135–139
28. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102–e107.
29. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD003813.
30. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-49.
31. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;170:1111–1127.
32. Habib G, et al Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*. 2015; 36(44):3075-128
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ ACC guideline 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2438–2488.
34. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One* 2012;7:e43065.
35. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D’Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:29–34.
36. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a perspective multicenter study. *Circulation* 2005.112.
37. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, et al.. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245–249.
38. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202–219
39. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014;35:624–632.

40. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45: 3546–3548.
41. Houpi kian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005 May;84(3):162-73
42. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun;8(6):322-36
43. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:52–62.
44. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1616–1625.
45. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207–3214.
46. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364–372.
47. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086–1091.
48. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849–857.
49. Netzer RO-M, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000; 84: 25-30.
50. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, et al Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71
51. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61–66.
52. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:30–35.
53. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213–1217.
54. González De Molina M1, Fernández-Guerrero JC, Azpitarte J. Infectious endocarditis: degree of discordance between clinical guidelines recommendations and clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Aug;55(8):793-800.



55. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1230-9
56. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 9;173(16):1495-504
57. Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012 Apr 25;307(16):1727-35.
58. Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015;190:151-6.
59. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. .Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012 Oct;40(5):527-35
60. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):636-8.
61. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):830-6.
62. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12):e82665.
63. Wang A. The changing epidemiology of infective endocarditis: the paradox of prophylaxis in the current and future eras. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1977-8.
64. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2070-6
65. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolatore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis* 2011; 11:48.

66. Benito N, Pericas JM, Gurguí M, et al Health Care-Associated Infective Endocarditis: a Growing Entity that Can Be Prevented. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Nov;16(11):439.
67. Trabelsi I, Rekik S, Znazen A, et al. Native valve infective endocarditis in a tertiary care center in a developing country (Tunisia). *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1247-51
68. Kanafani ZA, Mahfouz TH, Kanj SS Infective endocarditis at a tertiary care centre in Lebanon: predominance of streptococcal infection. *J Infect.* 2002 Oct;45(3):152-9.
69. Jain V, Yang M-H, Kovacicova-Lezcano G, Juhle LS, Bolger AF, Winston LG. Infective endocarditis in an urban medical center: association of individual drugs with valvular involvement. *J Infect* 2008; 57: 132-8.
70. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005; 150: 1099-106.
71. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. . Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24:1576–1583
72. Nigo M1, Munita JM, Arias CA, Murray BE What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Oct;16(10):431.
73. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. . Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.
74. Jain V, Yang MH, Kovacicova-Lezcano G, Juhle LS, Bolger AF, Winston LG. Infective endocarditis in an urban medical center: association of individual drugs with valvular involvement. *J Infect.* 2008 Aug;57(2):132-8
75. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Oct;29(10):1203-10

- 
76. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 27;169(14):1290-8.
77. Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, et al. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). 2005 Oct;58(10):1188-96.
-