

L'ENDOCARDITE INFETTIVA: FRUSTRAZIONE DEL CARDIOLOGO

F. Bovenzi, L. Borelli, L. Cortigiani, D. Giorgi, C. Lisi, D. Nosari

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Luca, Lucca.

L'endocardite infettiva è una malattia sottostimata di non facile diagnosi, spesso non trattata efficacemente e che presenta una mortalità superiore a quella della sindrome coronarica acuta ¹.

L'incidenza annua è stabile nei paesi industrializzati, pari a 3-9 casi per 100.000 abitanti, con un rapporto tra maschi e femmine di 2:1 ^{2,3}, mentre la più alta prevalenza è osservata nei portatori di protesi valvolari e device, così come nei pazienti con cardiopatie congenite cianotiche non operate o con storia di pregressa endocardite. Altri importanti fattori predisponenti espongono al rischio di questa grave patologia, tra questi: le valvulopatie degenerative o reumatiche ⁴, il diabete mellito, l'emodialisi, l'uso di sostanze stupefacenti e l'infezione da HIV.

Nel 50% dei casi l'endocardite si manifesta in pazienti senza storia di valvulopatie ⁵ e negli ultimi anni più di un terzo risulta essere associato a trattamenti medico chirurgici ⁶, non solo ospedalieri. Quel che colpisce maggiormente il clinico è che, nonostante il progressivo miglioramento delle terapie, l'endocardite infettiva resta associata a prognosi infausta con una mortalità che in ospedale oscilla tra 15-22% ⁷, mentre a un anno dalla diagnosi sale al 33% ⁸, fino ad arrivare a cinque anni al 40% ⁹. La mortalità intra-ospedaliera varia in base alla sede dell'infezione, aumentando se sono interessate le valvole delle sezioni di sinistra del cuore o se risultano coinvolte eventuali protesi valvolari, piuttosto che le valvole native.

Anche la caratteristica del germe responsabile dell'infezione è prognosticamente determinante. In un'analisi multivariata sono emersi come fattori indipendenti del rischio di morte oltre l'età avanzata, anche l'infezione da stafilococco aureus, lo scompenso cardiaco, le complicanze emboliche cerebrovascolari e le forme secondarie a interventi chirurgici ¹⁰.

L'endocardite infettiva nel ventunesimo secolo

Dopo la prima segnalazione di alcuni casi di endocardite da parte di Sir William Osler nel lontano 1885 ¹¹, negli anni l'epidemiologia dell'infezione è molto cambiata ¹² e con essa le crescenti strategie di prevenzione, ancora poco incisive nel ridurne l'incidenza. Oggi, la mortalità risulta mitigata dalle efficaci scelte terapeutiche evolute nel corso degli anni, a cominciare dall'uso diffuso degli antibiotici. Dagli anni '40, con l'introduzione della penicillina, la mortalità è progressivamente diminuita, ma il miglioramento osservato è anche legato allo sviluppo della chirurgia cardiaca, che ha permesso di eseguire la sostituzione della valvola infetta ¹³.

Non sfuggono ad una riflessione comune altre considerazioni come il fatto che è aumentata l'età media della diagnosi di endocardite infettiva e con essa il grado di rischio dei malati. Circa il 15% di essi ha un'età compresa tra 70 e 80 anni, inoltre, è crescente l'esposizione ad infezioni valvolari correlate alle cure ¹⁴. A questi diffusi "attuali" scenari, si aggiunge il rilievo che gli agenti infettivi più frequentemente responsabili della malattia risultano appartenere a specie patogene più aggressive, come gli stafilococchi, gli enterococchi multiresistenti o alcuni temibili miceti.

Negli anni, con le recenti linee guida, è anche cambiato l'indirizzo terapeutico, prevedendo una più tempestiva e precoce indicazione chirurgica per il trattamento delle forme complicate a partire dalle prime fasi della malattia ("early surgery") ¹⁵⁻¹⁷. Nonostante in molti pazienti si renda necessaria una strategia più aggressiva, il beneficio complessivo della terapia chirurgica sulla mortalità rimane controverso, sia per insufficienti evidenze e disponibilità di grandi trial, che per la presenza di fattori confondenti che ostacolano l'analisi dei risultati degli studi osservazionali. È però fondamentale, per migliorare la prognosi, procedere ad un'appropriata identificazione dei pazienti ad alto rischio prima del trattamento chirurgico precoce.

Sarebbe quindi utile, diremmo necessario, ipotizzare un nuovo management della malattia con l'istituzione di un gruppo multidisciplinare ad hoc di specialisti che affianchino sia il cardiologo che il cardiocirurgo: tra questi certamente l'infettivologo e il microbiologo, in modo da velocizzare sia la diagnosi che la terapia ^{18,19}. Tale approccio sembrerebbe incrementare l'efficacia dell'intervento chirurgico ed in ultima analisi anche migliorare la prognosi, ma sarebbe anche in grado di accrescere l'efficienza del sistema mediante per un più vantaggioso utilizzo delle risorse ²⁰.

Le complicanze cliniche che insorgono in corso di endocardite infettiva, come lo scompenso cardiaco, lo stroke, la sindrome da disfunzione multiorgano e vari tipi di sepsi, risultano spesso fatali. La morte improvvisa non è trascurabile e rappresenta il 10% di tutte le cause di morte, che avviene in circa l'1% dei pazienti ospedalizzati. Anche per questo, è prioritario fare un'accurata diagnosi precoce per poi impostare un efficace e tempestivo trattamento.

Nuovi strumenti diagnostici

Sebbene negli anni la presentazione clinica dell'endocardite infettiva è divenuta molto più variabile, piace ricordare che il paradigma diagnostico dei clinici di un tempo, insegnato dai Maestri al letto dei malati, si basava sulla ri-

cerca della triade sintomatologica che includeva: la comparsa di un soffio cardiaco all'ascoltazione, il rilievo di febbre e di splenomegalia alla palpazione dell'addome. Dagli anni '90, per la diagnosi di endocardite infettiva il riferimento sono stati i criteri proposti dalla DUKE University, suddivisi in criteri maggiori e minori²¹, che permettono anche di differenziare le endocarditi infettive in "certe" e "possibili", escludendo dalla diagnosi le forme con assenza di riscontri specifici.

Non vi è dubbio che oggi l'ecocardiografia transtoracica, ma ancor meglio quella transesofagea, permettono di ottenere una conferma del sospetto clinico, dando l'avvio ad un'iniziale diagnosi circoscritta e terapia antibiotica rapida, o meglio mirata, perché guidata contestualmente dall'identificazione dell'agente patogeno con le emocolture. Resta il fatto che l'ecocardiogramma ha rivoluzionato il processo diagnostico, integrando la presenza clinica di una sepsi sistemica all'evidenza del coinvolgimento dell'endocardio.

Va anche ricordato come in molti casi, oscillanti tra il 2-5% fino al 31%²², le emocolture potrebbero essere negative a causa di una precedente o concomitante terapia antibiotica, oppure perché l'infezione è sostenuta da batteri intracellulari, o miceti o germi con una lenta o difficile crescita²³. In questi casi il forte e persistente sospetto clinico dovrà indurre a non smettere di ricercare nuovi elementi diagnostici: ad esempio, per isolare particolari microrganismi occorrerebbe pensare di diversificare i terreni di coltura e di prolungare il tempo di osservazione. In ogni caso, tutti i ritardi nella diagnosi e nella scelta del corretto antibiotico sono associati abitualmente a un peggiore outcome clinico²⁴.

La ricerca del patogeno viene anche confermata dalla coltura del tessuto valvolare dopo cardiocirurgia, mentre i metodi di identificazione molecolare risultano essere test rapidi e specifici, utili anche quando la coltura del germe risulta difficile o impossibile. In questi particolari casi, la PCR (Polymerase Chain Reaction) è veloce ed affidabile per identificare particolari patogeni non suscettibili di crescita in vitro²⁵.

L'ecocardiografia nelle sue due applicazioni, transtoracica e transesofagea, mostra direttamente la presenza, oltre che le caratteristiche delle eventuali lesioni evidenti sotto forma di vegetazioni, ascessi, pseudo-aneurismi, o peggio, immagini morfologiche e funzionali riferibili a perforazioni valvolari, fistole e deiscenze di valvole protesiche. La sensibilità ecocardiografica della tecnica transtoracica non è elevatissima, ed è pari al 40-63%, mentre quella della tecnica transesofagea è di gran lunga superiore, vicina al 98% nelle forme valvolari²⁶. L'ecocardiografia è fortemente raccomandata in ogni fase del percorso assistenziale, dalla diagnosi della malattia al monitoraggio dell'intervento chirurgico, fino al follow-up²⁷.

In alcuni casi in cui l'ecocardiogramma non è sufficiente per porre la diagnosi, come in presenza di coinvolgimento di device, di cateteri o in presenza di vegetazioni di piccole dimensioni, sono emerse nuove tecniche di imaging, tra le quali la valutazione ecografica tridimensionale²⁸, la TC multislices²⁹, la PET³⁰ e infine la risonanza magnetica cardiaca³¹.

Strategie terapeutiche: zone d'ombra e possibili soluzioni

Come già rilevato, il trattamento delle endocarditi rappresenta una tappa

del significativo progresso della medicina, ma anche una sfida che continua contro microrganismi divenuti sempre più aggressivi e multiresistenti. Il successo del trattamento si ottiene con l'eradicazione del germe causa dell'infezione, che spesso richiede l'efficace e mirata terapia antibiotica prolungata, usualmente per almeno sei settimane. La chirurgia contribuisce in modo determinante alla guarigione, grazie alla capacità di rimuovere materiale infetto o di drenare direttamente raccolte ascessuali nel tentativo di ricostruire o sostituire la valvola danneggiata.

È anche vero che nel 40-50% dei casi l'endocardite potrebbe essere curata solo con la terapia medica, mentre in un ampio gruppo di pazienti, tra il 20 e il 60%, la chirurgia è opportuna per eliminare l'infezione e ripristinare una normale condizione emodinamica³², ricordando al tempo stesso che una terapia antibiotica inappropriata e tardiva condiziona negativamente l'outcome della malattia³³. Non vi è dubbio, infatti, che un'immediata terapia antibiotica eviterebbe anche il fatale rischio di grave sepsi, di sindrome da disfunzione multi-organo, oltre che la predisposizione verso la morte improvvisa.

Molto spesso la terapia antibiotica è prescritta su base empirica ricorrendo a molecole ad ampio spettro, solo perché persiste un'infinita febbre, senza ancora aver indagato con l'emocultura e l'antibiogramma il patogeno infettante. Ma a questi frequenti ritardi, spesso si associa anche quello legato all'attivazione del team e al consulto con il cardiocirurgo; in quest'ultimo caso, il ritardo potrebbe non solo aggravare il rimaneggiamento valvolare e peggiorare la sua disfunzione, ma anche esporre al rischio di diffusione embolica della sepsi, infettiva e ischemica. Quando la terapia antibiotica risulta inefficace o in caso di instabilità emodinamica, la strategia chirurgica è eseguita d'urgenza con rischi operatori ovviamente più alti, anche per la minore probabilità di ottenere un'adeguata ed efficace correzione valvolare³⁴.

La terapia chirurgica è sempre raccomandata in caso di scompenso cardiaco con instabilità clinica refrattaria alla terapia medica, oppure in caso di grave insufficienza o stenosi valvolare, come in presenza di episodi di embolizzazione sistemica, deiscenza o distacco di protesi, oppure quando c'è evidenza all'ecocardiografia di ascessi a estensione peri-anulare^{35,36}. La chirurgia cardiaca è indicata anche in presenza di vegetazioni molto grandi e superiori ai 15 mm, magari con caratteristiche morfologiche di spiccata mobilità, quindi a rischio di fenomeni embolici sistemici³⁷, oppure in caso di persistente sepsi refrattaria alla terapia antibiotica³⁸, come spesso accade in presenza di *Stafilococcus Aureus* multiresistente³⁹, infezioni fungine, *Pseudomonas Aeruginosa*⁴⁰ o di *Stafilococcus Lugdunensis*⁴¹.

L'uso di pacemaker e defibrillatori impiantabili è in progressivo aumento, determinando l'inevitabile crescita di nuovi casi di infezioni di tali dispositivi⁴². Questo tipo di endocardite richiede l'estrazione del device infetto insieme alla terapia medica allo scopo di eliminare lo strumento di proliferazione dell'agente microbico, procedure che spesso sono applicate con tecniche percutanee, limitando così il ricorso alla chirurgia cardiaca solo in casi particolari o quando è opportuna anche la sostituzione valvolare.

Come accennato il timing della chirurgia precoce è ancora molto controverso^{43,44}, sebbene esista un recente trial randomizzato che suggerisce l'utilità di una chirurgia pianificata entro la prima settimana⁴⁵. La sostituzione valvolare precoce avrebbe un beneficio per la sopravvivenza a lungo termine, ma

sembra essere gravata da una maggiore mortalità perioperatoria ⁴⁶.

In ogni caso, la mortalità cardiocirurgica, che resta elevata, varia tra 5-15% ed è influenzata dall'agente microbico, dall'entità del danno alle strutture cardiache, dalla presenza di disfunzione ventricolare sinistra e dal compenso emodinamico al momento dell'intervento chirurgico. Dati incoraggianti includono la scelta della tecnica chirurgia mininvasiva, anche per il trattamento dell'endocardite infettiva, sebbene tale tipo di chirurgia sia usato maggiormente per la correzione di valvulopatie degenerative. Questa tecnica potrebbe rappresentare una buona alternativa alla chirurgia tradizionale, in particolare nei pazienti più anziani e fragili. Recentemente, è stata descritta una riparazione della valvola mitrale e tricuspide, mediante l'impianto di un anello biodegradabile capace di ostacolare il diretto contatto con il sangue e quindi la colonizzazione batterica ⁴⁷.

Non esistono dati sufficienti per valutare l'impatto dell'introduzione della sostituzione valvolare aortica per via percutanea (TAVI) al posto della chirurgia tradizionale per la correzione della stenosi aortica, ma il diffondersi di questa procedura potrà in futuro contribuire a cambiare alcuni degli scenari dell'endocardite infettiva. L'incidenza di endocardite dopo TAVI è per ora confinata e descritta solo in pochi casi aneddotici ⁴⁸; ulteriori studi e nuove ricerche sono necessari per studiarne la reale prevalenza e gestione clinica.

Nuovi principi di profilassi dell'endocardite infettiva

L'abuso della terapia antibiotica ha paradossalmente generato la selezione di microorganismi multiresistenti responsabili dell'endocardite infettiva. Pertanto nelle ultime linee guida europee ¹⁶ ed americane ⁴⁹ sono cambiati i principi di profilassi antibiotica, ristretti solo alle categorie di pazienti più a rischio o candidati a procedure diagnostico-terapeutiche invasive. Opinione comune è l'importanza di misure di prevenzione generale attraverso interventi educazionali ⁵⁰, come la promozione di una buona igiene orale e il contenimento di interventi facilitanti una batteriemia. Tutte le linee guida internazionali concordano nell'affermare che non c'è evidenza certa di causalità diretta tra procedure interventistiche e insorgenza di endocardite infettiva, come del resto non c'è evidenza dell'assenza di causalità. Non ci sono dati certi in vivo che la profilassi antibiotica sia efficace nel prevenire la malattia nei soggetti che si sottopongono a procedure interventistiche, ma d'altro canto non c'è nemmeno evidenza che tale terapia antibiotica possa prevenire alcuni casi di malattia. Sembra dunque ragionevole ricorrere alla profilassi nei gruppi di individui dove la prognosi resta più critica. Come spesso accade in medicina, esistono delle zone grigie di incertezza in cui sarebbe opportuna una maggiore individualizzazione del percorso di diagnosi e cura lasciando al cardiologo, mortificato da una patologia mutevole che fonda su scarse evidenze, la valutazione del rischio globale nel singolo paziente: tra caratteristiche dell'infezione, comorbilità, grado e sede della disfunzione valvolare ⁵¹.

Conclusioni

L'endocardite infettiva, se mal curata, rimane una patologia spesso fatale.

Le più recenti linee guida internazionali sull'argomento sono povere di forti evidenze generate da grandi trial clinici randomizzati, ma restano in gran parte basate sull'opinione di un gruppo di esperti e su un numero limitato di meta-analisi. Per superare quel vago senso di frustrazione del successo delle terapie e della scelta del corretto timing occorrerà ripartire arricchendo la stretta collaborazione del team multidisciplinare cui riferirsi, nel comune obiettivo di identificare i pazienti a maggior rischio per i quali sarebbe più opportuno velocizzare le attese nel percorso assistenziale e, in ultima analisi, di migliorare la prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60
- 2) Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1968-76
- 3) Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010; 31:1890-7
- 4) Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, et al. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med* 2012; 172:363-5
- 5) Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368:1425-33
- 6) Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150:586-94
- 7) Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1230-9
- 8) Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75
- 9) Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011; 32:2003-15
- 10) Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463-73
- 11) Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885; 1:577-79
- 12) Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012-21
- 13) Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965; 31:450-53
- 14) Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010; 31:1890-97
- 15) Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart* 2010; 96:892-97

- 16) *Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30:2369-413
- 17) *Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394-e434.
- 18) *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; 169:1290-98
- 19) *Thuny F, Botelho E, Casalta JP, Gouriet F, Raoult D, Habib G.* Can we really achieve a 1-year mortality rate lower than 10% in patients with infective endocarditis? In reply. *Arch Intern Med* 2010; 170:211-12
- 20) *Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D.* Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; 379:965-75
- 21) *Durack DT, Lukes AS, Bright DK.* New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med* 1994; 96: 200-209
- 22) *Houpikian P, Raoult D.* Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:162-73
- 23) *Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al.* Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51:131-40
- 24) *Cannady PB Jr, Sanford JP.* Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69:1420-24
- 25) *Fenollar F, Raoult D.* Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1:S7-S15
- 26) *Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT.* Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90:614-617
- 27) *Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al.* Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:202-219
- 28) *Hansalia S, Biswas M, Dutta R, et al.* The value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of valvular vegetations. *Echocardiography* 2009; 26: 1264-73
- 29) *Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al.* Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:436-444
- 30) *Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al.* (18) F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1189-97
- 31) *Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al.* Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120:585-91
- 32) *Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al.* Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289:1933-40
- 33) *Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al.* Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:769-75

- 34) *Prendergast BD, Tornos P.* Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121:1141-52
- 35) *Stuart J Head, M Mostafa Mokhles, Ruben LJ Osnabrugge, Ad JJC Bogers, A Pieter Kappetein.* Surgery in current therapy for infective endocarditis. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7:255-263
- 36) *Revilla A, López J, Villacosta I, et al.* Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007; 28(1):65-71
- 37) *Derex L, Bonnefoy E, Delahaye F.* Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol* 2010; 257:315-321
- 38) *Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111(23):e395-e434
- 39) *Remadi JP, Habib G, Nadji G, et al.* Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):1295-1302
- 40) *Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al.* Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147(12):829-835
- 41) *Anguera I, Del Río A, Miró JM, et al.* *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005; 91(2):e10
- 42) *Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al.* Nonvalvular cardiovascular device related infections. *Circulation* 2003; 108(16):2015-31
- 43) *Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al.* Analysis of the impact of early surgery on in hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment selection bias. *Circulation* 2010; 121:1005-13
- 44) *Prendergast BD, Tornos P.* Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121:1141-52
- 45) *Kang D H, Kim Y-J, Kim S H, et al.* Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366:2466-73
- 46) *Bannay A, Hoen B, Duval X, et al.* The impact of valve surgery on short and long-term mortality in left sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011; 32:2003-15
- 47) *Pektok E, Sierra J, Cikirikcioglu M, et al.* Midterm results of valve repair with a biodegradable annuloplasty ring for acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1180-85
- 48) *Head SJ, Dewey TM, Mack MJ.* Fungal endocarditis after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; doi: 10.1002/ccd.23038
- 49) *Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al.* 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e1-142
- 50) *Chambers JB, Dayer M, Prendergast BD, et al.* Beyond the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: the problem of dental surveillance. *Heart* 2013 Mar; 99(6):363-4
- 51) *Cecchi E, De Rosa FG, Chirillo F et al.* Profilassi dell'endocardite infettiva. Documento congiunto della Federazione Italiana di Cardiologia e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. *G Ital Cardiol* 2009; 10 (6):395C-400C