

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Valutazione dei fattori prognostici e predittivi di recidiva in
endocarditi su valvola nativa e su protesi valvolare
sottoposte ad intervento cardiocirurgico**

Relatore: Prof. Gino Gerosa

Correlatore: Dott.ssa Chiara Tessari

Laureando: Riccardo Businaro

N. matricola: 1176541

Anno accademico: 2022-2023

Sede di Padova

Indice

Abstract	5
Capitolo 1 – Introduzione	7
1.1 Le endocarditi: panoramica epidemiologica	7
1.2 Eziologia e patogeni implicati	7
1.3 Fattori di rischio	8
1.3.1 Fattori di rischio per le endocarditi batteriche	8
1.3.2 Fattori di rischio per endocarditi fungine	9
1.3.3 Fattori di rischio per le endocarditi non infettive	10
1.4 Fisiopatologia delle endocarditi	10
1.5 Diagnosi di endocardite	15
1.5.1 Presentazione clinica	15
1.5.2 Obiettività	15
1.5.3 Microbiologia	16
1.5.4 Test di imaging	16
1.5.5 Criteri diagnostici	19
1.6 Trattamento	21
1.6.1 Terapia antibiotica	21
1.6.2 Trattamento chirurgico	23
1.6.3 Trattamento percutaneo tramite AngioVac	25
Capitolo 2 – Scopo dello studio.....	29
Capitolo 3 – Materiali e metodi.....	31
3.1 Quesito di ricerca	31
3.2 Disegno dello studio	31
3.3 Popolazione in studio	31
3.4 Progetto di studio	31
3.5 Analisi dei dati	34
Capitolo 4 – Risultati.....	35
4.1 Analisi demografica generale.....	35
4.1.1 Associazione tra fattori prognostici e mortalità	42
4.1.2 Associazione tra fattori predittivi e recidiva	42
4.2 Analisi per endocarditi su valvola nativa o protesi valvolare	43
4.2.1 Analisi generale	43
4.2.2 Analisi per grandezza vegetazioni	48
4.2.3 Analisi per tempistica di intervento	53
4.2.4 Analisi per intervento	54
4.2.5 Analisi per interventi contestuali	59
4.2.6 Analisi microbiologica	60

4.2.7	<i>Analisi per complicanze post-operatorie</i>	62
4.2.8	<i>Analisi per timing di terapia farmacologica e chirurgica</i>	64
4.2.9	<i>Analisi al follow-up</i>	67
Capitolo 5 – Discussione e conclusioni		73
Bibliografia		81

Abstract

Background: il termine “endocardite” indica una patologia infettiva dell’endocardio che può essere di natura batterica o, meno spesso, fungina; tale infezione porta frequentemente al danneggiamento valvolare, esitando in scompenso cardiaco, o liberazione embolica di materiale vegetativo. Diagnosticabile tramite ecografia transesofagea, viene trattata con terapia antibiotica e, in caso di scompenso cardiaco non responsivo, impossibilità a debellare l’infezione o elevato rischio embolico, con intervento chirurgico.

Scopo dello studio: questo progetto di tesi mira ad analizzare i fattori prognostici e predittivi di successiva recidiva in pazienti affetti da endocardite, e per questo sottoposti ad intervento cardiocirurgico, con particolare valutazione delle differenze cliniche e statistiche tra soggetti aventi valvola nativa o già sottoposti a protesizzazione valvolare.

Materiali e metodi: la popolazione in studio è costituita da 223 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico di correzione valvolare per endocardite su valvola cardiaca nativa o protesica nel periodo tra il 1 gennaio 2012 e il 31 dicembre 2022. Per ogni paziente sono state studiate variabili preoperatorie, dati intraoperatori, complicanze e decorso post-operatorio, ed è poi stato condotto un follow-up a distanza. I dati sono stati raccolti tramite studio retrospettivo e le variabili analizzate sono riportate tramite statistica descrittiva in termini di frequenze assolute e relative.

Risultati: sono stati 154 i pazienti affetti da endocardite su valvola nativa (69%) e 69 su protesi valvolare (31%). Considerando i fenomeni acuti con cui i pazienti si sono presentati in reparto, nei pazienti con valvola protesica si riscontra una percentuale significativamente maggiore di shock (28.99% vs 16.88%, $p<0.001$) e di ascessi (42% vs 17.53%, $p<0.001$). Tra le complicanze post-operatorie sono risultate prevalenti nelle endocarditi su protesi valvolare il ricorso al supporto meccanico ($p<0.011$) e la necessità di impianto di pacemaker ($p=0.014$). Riguardo il timing di trattamento, è risultato un intervallo sintomatologia-intervento rispettivamente di 19 e 21 giorni nelle endocarditi acute, e 46 e 61 in quelle croniche.

Al follow-up rispettivamente il 34% e il 39% dei pazienti di ciascun gruppo era deceduto. Si è riscontrata un’associazione statisticamente significativa tra i seguenti fattori e la mortalità riscontrata nel follow-up: diabete ($p<0.001$), BPCO ($p<0.001$), creatinina > 2 mg/dl ($p=0.002$), shock ($p=0.001$), ascesso ($p=0.012$), numero maggiore di valvole trattate ($p=0.046$), endocardite acuta ($p=0.021$). Tra i parametri analizzati, sono risultati statisticamente associati

a rischio di recidiva: tossicodipendenza ($p < 0.001$), presenza di ascesso ($p = 0.025$), endocardite su valvola protesica ($p = 0.049$), endocardite acuta ($p = 0.024$).

Conclusioni: abbiamo concluso che diabete e BPCO si associano ad aumento della mortalità. Inoltre lo stato di shock all'esordio, creatinina maggiore di 2 mg/dL e presenza di ascessi correlano con un rischio di mortalità aumentato fino al 400%, e dovrebbero quindi essere attentamente valutati nella gestione clinica del paziente con endocardite. L'invio precoce in sala operatoria è inoltre un fattore riconosciuto di miglioramento dell'out-come, e deve quindi essere preso in considerazione nel trattamento del paziente.

Abbiamo concluso inoltre che la tossicodipendenza, la presenza di ascessi e l'endocardite su protesi valvolare aumentano il rischio di recidiva: potrebbero configurarsi, perciò, come validi marker per selezionare pazienti a cui dedicare un follow-up più stringente.

Capitolo 1 – Introduzione

1.1 Le endocarditi: panoramica epidemiologica

Con endocardite si indica una patologia infettiva non contagiosa che si localizza su valvole cardiache o su materiale protesico valvolare o non valvolare; tale condizione è ancora gravata da un importante tasso di mortalità, definito opportunamente dal Dottor Richard Rezar “stagnante e sproporzionalmente alto, in contrasto con i progressi in altre malattie cardiovascolari”. (1)

A livello epidemiologico le endocarditi hanno un'incidenza annuale di 3-10/100.000 persone, con una mortalità, come detto, elevata, che può raggiungere il 30% a 30 giorni. L'epidemiologia è cambiata gradualmente nel corso degli anni e l'endocardite associata all'assistenza sanitaria è gradualmente aumentata fino a rappresentare ora il 25-30% delle coorti contemporanee. Sino ad alcuni decenni fa, infatti, il prototipo del paziente affetto da endocardite era rappresentato da un soggetto nella quarta o quinta decade di vita con una valvulopatia reumatica che contraeva una infezione valvolare a seguito di una batteriemia, spesso streptococcica, a partenza da infezioni del cavo orale. Attualmente invece la malattia interessa più frequentemente soggetti di sesso maschile nella sesta decade di vita (età media 57 anni) con una cardiopatia predisponente e con comorbidità quali diabete mellito, insufficienza renale, epatopatie croniche e neoplasie. Inoltre, l'origine più usuale non è più da infezioni orali, ma da manovre mediche. Le cause di questo cambiamento sono da imputare soprattutto ad un maggiore utilizzo in clinica di linee endovenose e dispositivi intracardiaci che aumentano le possibilità di inoculazione di patogeni. (2)

1.2 Eziologia e patogeni implicati

Le endocarditi sono affezioni che possono avere numerosi patogeni causali.

La genesi tipicamente batterica della patologia vede lo *Staphylococcus aureus* come microrganismo prevalentemente coinvolto nelle endocarditi infettive nella maggior parte degli studi clinici, fino a rendersi responsabile del 26,6% di tutti i casi, seguito da streptococchi del gruppo *Viridans* con il 18,7%, altri streptococchi nel 17,5% dei casi ed enterococchi nel 10,5%. Questi microrganismi insieme rappresentano l'80-90% di tutti i casi di endocardite. (2)

Meno frequentemente la malattia può essere sostenuta da funghi. L'endocardite fungina rimane attualmente la forma più grave di endocardite infettiva, con un alto tasso di mortalità che si eleva al 50%. I funghi più comunemente osservati sono le specie *Candida* ed *Aspergillus* e possono essere isolati da emboli rimossi chirurgicamente, valvole resecate o corpi estranei

infetti. *Candida albicans* è responsabile del 24-46% di tutti i casi di endocardite ad eziologia fungina e del 3,4% di tutti i casi di endocardite valvolare protesica, con un tasso di mortalità del 46,6-50%. Dopo la *Candida*, le specie *Aspergillus* sono i secondi patogeni più frequenti di infezione fungina, rappresentando circa il 25% di tutti i casi di endocardite da funghi nelle protesi valvolari cardiache e nei grandi vasi. Con l'aumentare dell'età, l'incidenza di *Candida* diminuisce, mentre l'incidenza di *Aspergillus* aumenta. (3)

Raramente le endocarditi possono essere di natura non infettiva: tale patologia si sviluppa quando dei coaguli di sangue fibrosi senza microrganismi (vegetazioni sterili) si formano su valvole cardiache danneggiate. Il danno può essere dovuto ad un'anomalia congenita, a stress meccanico, agenti chimici, fattori immunologici (Libman-Sacks, malattia post-reumatica, sindrome ipereosinofila o lupus eritematoso sistemico) o direttamente dal flusso sanguigno turbolento che può danneggiare meccanicamente l'endocardio (endocardite trombotica non batterica). Inoltre, può essere associato a stati di ipercoagulabilità o tumori (endocardite trombotica non batterica). (4)

1.3 Fattori di rischio

Le endocarditi hanno numerosi fattori di rischio che possono in parte variare sulla base dell'eziologia di origine della malattia.

1.3.1 Fattori di rischio per le endocarditi batteriche

I pazienti con il più alto rischio di endocardite infettiva (EI) possono essere classificati in tre categorie:

- 1) Pazienti con una protesi valvolare o con materiale protesico utilizzato per la riparazione di valvola cardiaca: questi pazienti hanno un rischio maggiore di endocardite, una maggiore mortalità per la stessa e sviluppano più spesso complicanze rispetto ai pazienti con valvole native infettate dallo stesso patogeno. Ciò vale anche per le protesi e gli omo-trapianti impiantati per via transcatetere. (5,6)
- 2) Pazienti con precedente endocardite: hanno anche un rischio maggiore di nuova patologia, maggiore mortalità e maggiore incidenza di complicanze rispetto ai pazienti con un primo episodio. (5,7)
- 3) Pazienti con cardiopatia congenita cianotica (CHD) non trattata e pazienti con CHD aventi shunt palliativi postoperatori, condotti o altre protesi. Dopo la riparazione chirurgica senza difetti residui, è infatti raccomandata la profilassi per i primi 6 mesi

successivi alla procedura fino a quando non si è verificata l'endotelizzazione del materiale protesico. (5)

A tale livello è importante considerare procedure a rischio che potrebbero determinare un aumento del pericolo di endocardite per il paziente. Secondo le Linee Guida Internazionali della European Society of Cardiology (ESC) del 2015 per la gestione delle endocarditi infettive, non ci sono prove sufficienti per determinare che la batteriemia risultante da tali procedure possa causare direttamente endocardite, ma ciononostante consiglia l'analisi del caso clinico prima della scelta di sottoporre il paziente all'operazione (5). Tali procedure riguardano gli interventi odontoiatrici che comportano la manipolazione della regione gengivale o periapicale dei denti o la perforazione della mucosa orale, operazioni riguardanti il tratto respiratorio, gastrointestinale o genito-urinario (inclusi parto vaginale e cesareo) o procedure dermatologiche o muscoloscheletriche.

In ultimo, considerato la nuova tendenza giovanile, è importante fare un appunto su come è ormai ragionevolmente certa la correlazione tra le endocarditi infettive, specie di natura batterica, e la moda del body modification, in particolare riferita ai piercing. Esistono ormai numerosi casi in letteratura e studi dedicati che confermano la correlazione, motivo per cui risulta indispensabile il veicolo dell'informazione alla popolazione giovane, con l'obiettivo non necessariamente di eliminare la tendenza, ma limitare l'affidamento a centri non adeguatamente formati alla prevenzione igienico-sanitaria della patologia. (8-10)

1.3.2 Fattori di rischio per endocarditi fungine

Le endocarditi fungine sono documentate soprattutto su pazienti già ospedalizzati ed immunodepressi. Dallo studio del Dottor Rinaldo Focaccia Siciliano del 2018 risulta che la maggior parte degli affetti da malattia endocardica fungina siano ricoverati in reparti cardiologici (56% dallo studio), statistica che è seguita dai reparti di medicina generale (32%) e oncologici (12%).

Dallo stesso articolo si rileva come ulteriori fattori di rischio importanti per la patologia siano l'uso di antibiotici negli ultimi 30 giorni, rilevato nel 73% dei pazienti; i cateteri venosi centrali (55%) ed interventi di chirurgia cardiaca o non cardiaca meno di 60 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (27%). (11)

Importanti in ultimo sono da considerarsi l'uso di droghe per via endovenosa ed un sistema immunitario indebolito, o come conseguenza di infezioni (ad esempio da HIV), o come effetto collaterale di alcuni tipi di trattamenti, quali la chemioterapia.

1.3.3 Fattori di rischio per le endocarditi non infettive

I soggetti maggiormente a rischio di endocardite non infettiva comprendono coloro affetti da:

- Lupus eritematoso sistemico
- Sindrome da antifosfolipidi (disturbo legato a un'eccessiva formazione trombotica)
- Adenocarcinoma polmonare, esofageo o pancreatico
- Tubercolosi
- Polmonite
- Sepsi
- Uremia
- Ustioni

1.4 Fisiopatologia delle endocarditi

Considerata la naturale resistenza dell'endotelio nei confronti delle infezioni microbiche, confermata anche dalla bassa percentuale di endocarditi in relazione alla frequenza delle batteriemie, l'impianto dei germi in sede endocardica necessita delle condizioni favorevoli dell'ospite (anatomiche, difese immunitarie, assetto emocoagulativo), e la lesione iniziale che più predispone al proseguo della malattia è rappresentata da un denudamento endocardico. Ciò avviene più frequentemente nelle sedi soggette a maggior stress meccanico, quali il punto di coaptazione dei lembi valvolari o la zona di impatto di un jet di efflusso ad alta velocità, dato ad esempio da un rigurgito valvolare o da un difetto interventricolare. Le valvole più frequentemente colpite sono quelle del cuore sinistro in egual misura, a causa dell'elevata pressione cui sono soggette, mentre più raramente la patologia interessa la valvola tricuspidale, la quale risulta colpita soprattutto in soggetti tossicodipendenti o portatori di device di elettrostimolazione. L'endocardite su valvola polmonare è considerato un evento eccezionale.

L'ipotesi attualmente più accreditata per spiegare la formazione di vegetazioni endocarditiche infette è quella che tale danno endoteliale provochi la formazione di depositi di piastrine, fibrina e formazioni trombotiche che ricoprono l'edema interstiziale, un'entità fisiopatologica chiamata per la prima volta "endocardite trombotica non batterica" (NBTE) da Gross e Friedberg nel 1936. (12)

A supporto di tale teoria si sono fatte micrografie elettroniche a scansione seriale delle valvole danneggiate di animali sottoposti a test sperimentali con boli endovenosi di batteri che hanno dimostrato l'adesione batterica alla superficie NBTE entro 24 ore dopo l'infezione batteriemia. Questa adesione è seguita dalla generazione della vegetazione infetta completamente sviluppata

dopo un'ulteriore copertura dei batteri con molecole di matrice. (13). Tali aree formano infatti un nido su cui gli agenti patogeni possono fissarsi.

La batteriemia, spesso transitoria, è comunque un prerequisito fondamentale per lo sviluppo dell'endocardite della valvola nativa e probabilmente la maggior parte dei casi di endocardite della valvola protesica; in quest'ultimo contesto, la contaminazione intraoperatoria potrebbe spiegare l'infezione della valvola. La circolazione del batterio nel sangue è il punto d'accesso del patogeno alla matrice di fibrina-piastrine di NBTE che ne può comportare l'adesione. L'importanza di questo passaggio è stata dimostrata in uno studio sull'estrazione dentale in ratti con parodontite. In questo studio, gli streptococchi di gruppo G erano responsabili dell'83% degli episodi di endocardite nonostante avessero causato una minoranza di episodi di batteriemia. Il significato di ciò è stato definito in un modello *in vitro* secondo il quale questi organismi erano associati ad una maggiore adesione alle matrici fibrina-piastrine rispetto ad altre specie. (14) L'adesione all'NBTE è anche un passo importante nell'endocardite da funghi. Mentre *Candida krusei* aderisce con difficoltà ed è una rara causa di patologia endocarditica nell'uomo, *Candida albicans* aderisce efficacemente all'NBTE e produce facilmente endocardite sperimentale. (15)

Sebbene il legame dell'agente patogeno all'NBTE sembri essere un passaggio comune nello stabilire l'IE, il meccanismo con cui ciò si verifica può variare considerevolmente. Alcuni organismi sembrano legarsi a componenti dell'endotelio danneggiato o NBTE, come fibronectina, laminina e collagene. (16) Altri organismi possono legarsi direttamente o essere interiorizzati dalle cellule endoteliali. (17)

Alcuni batteri sono inoltre capaci di produrre molecole (quali ad esempio la fibronectina) favorevoli l'adesione alle superfici endocardiche alterate. Altri ceppi sono potenti stimolatori dell'aggregazione piastrinica e della reazione di rilascio piastrinico (cioè degranolazione) che ne favorisce il fissaggio. (18)

È bene però specificare che sebbene le piastrine siano componenti chiave nella patogenesi dell'endocardite, esse svolgono anche un ruolo fondamentale nella difesa dell'ospite contro la proliferazione del microrganismo all'interno della vegetazione cardiaca. Ad esempio, le piastrine fagocitano gli stafilococchi circolanti in vacuoli di inglobamento che si fondono con i granuli α . Questi α -granuli contengono peptidi antimicrobici chiamati proteine microbicide piastriniche (PMP). A seconda della suscettibilità intrinseca del ceppo specifico di stafilococchi a questi peptidi battericidi, l'organismo viene ucciso all'interno delle piastrine o sopravvive e si diffonde utilizzando un meccanismo di mimetizzazione. (19) Le piastrine inoltre contrastano la

proliferazione batterica all'interno della vegetazione rilasciando PMP antibatterici nell'ambiente vegetale locale. (20) Infine, i batteri sepolti in profondità all'interno della vegetazione possono presentare uno stato di ridotta attività metabolica basato sull'incapacità di assorbire i nutrienti critici. (21) Questo stato metabolico alterato promuove la sopravvivenza dell'organismo contro molti antibiotici selezionati.

A seguito della replicazione dei germi si formano le vegetazioni, il cui mantenimento provoca danni al tessuto cardiaco alterando il normale funzionamento valvolare.

La conoscenza delle alterazioni anatomiche provocate dall'endocardite infettiva è fondamentale per interpretare gli aspetti rilevabili con le varie metodiche di imaging. Le principali lesioni endocarditiche sono di tipo vegetante, di tipo erosivo o erosivo-ascessuale (tessuti perivalvolari), con la possibilità che i tre tipi di lesione possano coesistere. Le caratteristiche delle lesioni variano sensibilmente in base alla localizzazione (valvola nativa, protesica o device intracardiaci).

- a) *LESIONE DI TIPO VEGETANTE*: la vegetazione macroscopicamente appare come una massa grossolanamente ovalare, con superficie irregolare. Le vegetazioni si formano sul versante a bassa pressione dei jet ad alta velocità, cioè sul versante atriale dei lembi mitralici in caso di rigurgito mitralico e sul versante ventricolare delle cuspidi aortiche in caso di rigurgito aortico, e nelle zone con endotelio danneggiato dall'azione dei jet (corde tendinee mitraliche investite dal jet rigurgitante aortico, parete atriale colpita dal jet rigurgitante mitralico, lembo settale tricuspide in caso di difetto interventricolare). Nel caso delle protesi cardiache le vegetazioni si localizzano prevalentemente nella regione compresa tra anello nativo ed anello protesico; nel caso delle protesi biologiche le vegetazioni si possono localizzare sulle bicuspide. Le dimensioni e la consistenza delle vegetazioni dipendono da molti fattori: tipo di germe patogeno, efficacia della terapia ed effetti sulle modificazioni anatomo-patologiche della vegetazione, risposta dell'ospite ed altri. Le vegetazioni di dimensioni maggiori sono anche più mobili e, consensualmente ai lembi sui quali sono adese, oscillano durante le fasi del ciclo cardiaco e sono perciò particolarmente a rischio di embolizzazione. Meno frequentemente le vegetazioni molto grandi sono responsabili di ostruzione valvolare.
- b) *LESIONE DI TIPO EROSIVO*: le lesioni erosive causano la distruzione dei tessuti e la conseguente perdita di sostanza. Le cuspidi possono perforarsi, lacerarsi o addirittura disancorarsi dalle strutture di sostegno (lembo flail), e se la lesione erosiva mette in comunicazione due cavità si forma una fistola. L'invasione del trigono fibroso mitro-

aortico può portare alla formazione di una sacculazione del lembo mitralico (aneurisma sacculare) che in una fase tardiva può perforarsi causando il rigurgito mitralico; con risultato simile, si può avere l'aneurisma micotico del lembo mitralico.

Non sempre in corrispondenza delle lesioni erosive sono presenti le vegetazioni.

- c) **LESIONE DI TIPO EROSIVO-ASCESSUALE:** il processo endocarditico può estendersi nei tessuti perivalvolari. Nelle endocarditi su valvole native questo tipo di complicanza si osserva quasi esclusivamente nella valvola aortica. Attraverso un piccolo tramite di comunicazione tra anello e tessuto perianulare il materiale ascessuale si raccoglie intorno all'anello ("a ferro di cavallo"). La cavità ascessuale è inizialmente piena di materiale purulento e non è, almeno inizialmente, in comunicazione con le cavità cardiache, mentre in tempi successivi spontaneamente o per effetto della terapia, il materiale ascessuale colliqua e viene drenato. L'ascesso ormai completamente svuotato esita in una vera e propria cavità, definita "pseudoaneurisma", che è in comunicazione con le cavità cardiache ed è caratterizzata da pulsatilità sincrona con l'attività cardiaca. In questa situazione occorre differenziare l'anatomia dell'ascesso (raccolta di materiale purulento) dall'anatomia dello pseudo aneurisma post-ascessuale (cavità spesso concamerata ed in comunicazione con le cavità cardiache) ai fini della corretta interpretazione dell'imaging. Le lesioni ascessuali sono frequenti complicazione delle endocarditi protesiche, sia in sede aortica che mitralica.

Le manifestazioni endocarditiche, sia riferite al lungo che al breve termine, non sono ascrivibili unicamente al tessuto cardiaco, ma interessano numerosi altri organi che risultano inficiati dalla patologia.

Manifestazioni renali: il rene può andare incontro ad infarto dovuto ad emboli, sviluppare ascessi dovuti alla semina diretta da parte di un embolo infetto o esitare in una glomerulonefrite da immunocomplessi. Studi nefrologici confermano che biopsie renali effettuate durante endocarditi attive sono uniformemente anomale anche in assenza di clinicamente evidente malattia renale. (22)

Manifestazioni neurovascolari: nei pazienti affetti da endocardite possono insorgere aneurismi, tipicamente in sede cerebrale, che possono essere una caratteristica in acuto della patologia cardiaca o possono essere rilevati mesi o anni dopo il successo del trattamento. Questi aneurismi possono insorgere attraverso diversi meccanismi: invasione batterica diretta della parete arteriosa con successiva formazione di ascessi; occlusione embolica dei *vasa vasorum*; deposizione di immunocomplessi con conseguente lesione della parete arteriosa. Gli aneurismi

micotici tendono a insorgere nei punti di biforcazione, sebbene possa essere interessato quasi ogni letto vascolare. Gli aneurismi cerebrali possono essere sintomatici, in particolare se insorgono complicanze emorragiche, ma possono anche essere scoperti in pazienti senza sintomi neurologici. In uno studio prospettico, 10 su 130 pazienti sottoposti a screening mediante risonanza magnetica cerebrale con angiografia presentavano aneurismi cerebrali clinicamente silenti. Circa l'80% di tutti i pazienti screenati con angiografia a risonanza magnetica in quest'ultimo studio ha mostrato microsanguinamenti asintomatici in piccoli vasi cerebrali periferici; non è attualmente noto se questi microsanguinamenti predicano il rischio futuro di emorragia intracerebrale sintomatica. (23–25)

Manifestazioni spleniche: gli infarti splenici si riscontrano frequentemente all'esame autoptico di pazienti deceduti a causa di endocarditi, ma possono anche essere clinicamente occulti. Gli ascessi splenici tendono ad essere clinicamente evidenti, con dolore, febbre e leucocitosi. La splenomegalia si riscontra in circa il 10% dei pazienti endocarditici contemporanei ed è un reperto più comune nell'endocardite cronica, probabilmente come conseguenza di una risposta immunologica prolungata. (26,27)

Manifestazioni polmonari: la patologia può portare alla formazione di emboli polmonari settici, con o senza infarto. Questo fenomeno è una complicanza comune dell'endocardite della valvola tricuspide o di altre fonti di microemboli, come i cateteri venosi centrali, che si trovano immediatamente "a monte" dei polmoni. Polmonite, versamenti pleurici o empiema spesso accompagnano gli emboli polmonari settici.

Manifestazioni cutanee: i reperti cutanei nell'endocardite, più comuni in tempi meno recenti rispetto ad ora, comprendono petecchie, infarti cutanei, linfonodi di Osler e lesioni di Janeway. A livello microscopico, i nodi di Osler sono costituiti da proliferazione intimale arteriolare con estensione a venule e capillari e possono essere accompagnati da trombosi e necrosi. Un infiltrato perivascolare diffuso composto da neutrofilo e monociti circonda i vasi dermici; immunocomplessi possono essere trovati all'interno delle lesioni. Le lesioni di Janeway sono invece causate da emboli settici e sono caratterizzati dalla presenza di batteri, neutrofilo, necrosi ed emorragie sottocutanee. (28)

Manifestazioni oculari: i pazienti con endocardite possono presentare macchie di Roth a livello oculare. Ormai poco rappresentati rispetto al passato in cui erano invece patognomonici, questi fenomeni immunologici si manifestano all'esame del fundus come emorragie retiniche a centro pallido. Inoltre si può verificare semina batteriemia diretta nell'occhio che può evolvere in endoftalmite coinvolgente umor vitreo e umor acqueo. L'endoftalmite è

particolarmente diffusa nelle endocarditi da *S. aureus*. In una coorte prospettica di pazienti endocarditici con batteriemia da *S. aureus*, 10 su 23 (43%) pazienti presentano anche una complicanza da infezione oculare. (29,30)

1.5 Diagnosi di endocardite

Il punto di partenza per giungere ad una diagnosi precoce è rappresentato dal sospetto diagnostico, che deve essere eventualmente sostenuto anche in presenza di emocolture e/o esami di imaging. Tale sospetto deve essere inizialmente sviluppato anche sulla base del rischio statistico di sviluppo di una endocardite nel paziente. È altresì importante considerare l'eventuale presenza di una fonte alternativa di infezione. Qualora una batteriemia persistente da *Staphylococcus aureus*, ad esempio, avvenga in assenza di infezioni evidenti, quali ferite cutanee suppurative, le probabilità che il paziente risulti affetto da endocardite, in particolar modo in presenza di fattori di rischio, sono elevate. Tale sospetto clinico deve quindi essere mantenuto e perseguito anche in presenza di temporanei esami strumentali negativi.

1.5.1 Presentazione clinica

La presentazione clinica dell'endocardite è estremamente variabile. Fino al 90% dei pazienti presenta febbre, sudorazione notturna, affaticamento e perdita di peso e di appetito, con circa il 25% che presenta fenomeni embolici al momento della presentazione. Nella lista dei sintomi di manifestazione compaiono poi altre alterazioni aspecifiche (dispnea, astenia, calo ponderale) relativamente frequenti e numerosi ulteriori segni clinici della malattia con bassa prevalenza. Ciò determina una difficoltà diagnostica, in quanto le possibili combinazioni sono praticamente infinite e difficilmente il quadro clinico di endocardite potrà essere uguale ad un altro. (2)

Importante è considerare che nel caso la prima manifestazione clinica sia legata a complicanze emboliche (infarto splenico o mesenterico) o metastatiche (spondilite), il paziente potrebbe essere preso in carico in prima battuta da specialisti non cardiologi che avranno una minor sensibilità diagnostica nei confronti dell'endocardite, contribuendo al ritardo diagnostico, al mancato trattamento ed al peggioramento della prognosi.

1.5.2 Obiettività

Storicamente, e come probabilmente è ancora il caso in contesti con risorse limitate, l'endocardite è stata diagnosticata clinicamente sulla base dei classici reperti tardivi di valvulite attiva (quali il soffio cardiaco), manifestazioni emboliche e fenomeni vascolari immunologici

(in combinazione con emocolture positive). Nell'era moderna nei Paesi sviluppati, tuttavia, l'endocardite è solitamente una malattia acuta con pochi di questi segni distintivi. Nelle fasi iniziali della malattia, infatti, l'obiettività è poco significativa, mentre è solo in seconda fase che si evidenzieranno soffi da rigurgito valvolare o peggioramento di soffi precedentemente noti, conseguentemente ai danni provocati dall'infezione a livello valvolare. (26)

1.5.3 Microbiologia

L'emocoltura è il test laboratoristico iniziale più importante nell'analisi diagnostica dell'endocardite. La batteriemia è generalmente continua e di basso grado con meno di 100 ufc/ml di sangue nell'80% dei casi. Per ottenere l'isolamento del germe vengono raccomandati 3 set di emocolture. È ovviamente fondamentale ricordare che se è stata somministrata una terapia antibiotica prima del prelievo di sangue, il tasso di colture positive diminuisce del 10-30%. (31)

È stato lungamente studiato se il vaso di origine del prelievo potesse influire sulla sensibilità diagnostica. Tuttora non è stata dimostrata un'effettiva variazione, e nel determinare la batteriemia le vene cefalica e basilica (dove generalmente si esegue il prelievo in condizioni standard) hanno sensibilità paragonabile ad un prelievo arterioso, diversamente da altre sedi in cui si registra una riduzione importante dei microrganismi circolanti. Tra queste è importante ricordare che in uno studio del 1945 le vene epatiche hanno riportato un calo del 95% della batteriemia nel 50% dei pazienti rispetto ai prelievi su sangue arterioso; ugualmente le vene femorali hanno riscontrato un significativo calo di microrganismi circolanti. (32)

La positività delle emocolture rappresenta un importante criterio diagnostico quando vengono isolati patogeni tipicamente coinvolti nella malattia endocarditica, ma altresì risulta fondamentale per la possibilità di effettuare l'antibiogramma e testare la MIC in modo da avere essenziali informazioni per la scelta del chemioterapico più adeguato.

1.5.4 Test di imaging

L'introduzione e lo sviluppo delle metodiche ecocardiografiche hanno reso possibile la visualizzazione diretta ed in maniera non invasiva, poco costosa e ripetibile delle vegetazioni e delle complicanze perivalvolari del processo infettivo. Per tale motivo tale metodica risulta attualmente insostituibile nella diagnosi e nella gestione decisionale dei pazienti affetti da endocardite.

L'ecocardiografia per la diagnosi di endocardite si basa principalmente sull'individuazione della vegetazione, sulla valutazione del grado di danno vascolare e delle conseguenti

anomalie emodinamiche e sull'osservazione delle complicanze. La vegetazione è un indicatore specifico per l'endocardite ed il rilevamento ecografico di una vegetazione definita gioca spesso un ruolo molto importante nella diagnosi di sospetta malattia. Secondo le analisi statistiche, la sensibilità del rilevamento della vegetazione mediante l'ecocardiografia transtoracica è dal 60% al 75%, mentre la sensibilità del rilevamento della vegetazione mediante l'ecocardiografia transesofagea è >95%. La sensibilità diagnostica dell'ecocardiogramma transesofageo è ancora più evidente nello studio delle complicanze perivalvolari e delle endocarditi su protesi, dove si attesta attorno al 80-90%, rispetto al 40% dell'ecocardiografia transtoracica.

I criteri di diagnosi per endocardite a livello ecocardiografico sono:

- a) vegetazioni, definite come strutture ecolucenti, a margini irregolari, dotati di movimenti distinti da quello delle superfici endocardiche cui sono adese;
- b) distruzione valvolare, cioè rottura di corde tendinee, perforazione di cuspidi, etc;
- c) ascessi, definiti come cavità ecolucenti o ecoprive localizzate nelle strutture fibrose o miocardiche adiacenti alle valvole;
- d) deiscenza di protesi valvolari recentemente impiantate;
- e) rigurgito valvolare di nuova insorgenza;
- f) fistola, in presenza di un flusso ad alta velocità al color-Doppler tra due camere adiacenti attraverso una perforazione;
- g) pseudoaneurisma, definito come uno spazio perivalvolare ecoprivo con flusso alternato in genere a bassa velocità attraverso una piccola breccia.

Secondo uno studio del 2019 del Dottor Yuan basato su 87 casi di endocardite, l'ecocardiografia ha mostrato che il diametro medio della vegetazione era compreso tra 2 e 25 mm e che si presentava sotto forma di grumi flocculanti, cordonali, con una morfologia irregolare. La vegetazione fresca mostrava bassi echi e buona attività. L'aumento della durata della malattia era stato associato ad un graduale aumento dell'eco esteso e ad una ridotta attività della vegetazione. A livello diagnostico, i risultati dell'ecocardiografia nei pazienti in studio hanno rivelato 37 casi che interessano la valvola aortica, 34 casi che coinvolgono la valvola mitrale, 10 casi che coinvolgono la valvola tricuspide, 2 casi che coinvolgono la valvola polmonare e 5 casi che coinvolgono una valvola artificiale. (33)

La diagnosi precoce di endocardite infettiva basata sulla produzione di emocolture e risultati ecocardiografici ha dei limiti e talvolta risulta inconcludente, in particolare nei pazienti con protesi valvolari e dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (ICED). Il team del Dottor Ulises Granados nel 2016 ha svolto uno studio prospettico su 80 pazienti il cui obiettivo

principale era valutare l'accuratezza diagnostica della PET/TC con ^{18}F -FDG in pazienti con sospetta endocardite con infezione ICED. I criteri di inclusione erano sospetti clinici di infezione endocarditica nelle seguenti sedi: valvola nativa (21 pazienti), protesi valvolare (29 pazienti), ICED (30 pazienti), di cui 11 pazienti il defibrillatore automatico impiantabile e 19 il pacemaker. In tutti i pazienti è stata eseguita la PET/TC con ^{18}F -FDG a corpo intero con un protocollo di soppressione della captazione miocardica con eparina non frazionata. La diagnosi finale di infezione è stata stabilita dall'IE Study Group in base ai risultati clinici, ecocardiografici e microbiologici. I risultati sono stati promettenti, in quanto una diagnosi finale di infezione endocarditica è stata confermata in 31 pazienti: 6 con valvola nativa, 12 con protesi valvolare e 13 con ICED. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo per ^{18}F -FDG PET/CT sono risultati rispettivamente dell'82%, 96%, 94% e 87%. È risultata invece un falso negativo in tutti i casi di infezione su valvola nativa. Importante è considerare che escludendo dall'analisi i sospetti su valvola nativa, questi valori sono passati rispettivamente al 96%, 94%, 93% e 97%. ^{18}F -FDG PET/CT è stata in grado di riclassificare 63 pazienti su 70 (90%) inizialmente classificati come possibile endocardite secondo i criteri di Duke modificati. In 18 casi su 70, la ^{18}F -FDG PET/TC ha definitivamente modificato la diagnosi da possibile endocardite a endocardite definita (26%) e in 45 casi su 70 da possibile endocardite a endocardite negativa (64%). Inoltre, la ^{18}F -FDG PET/CT ha identificato 8 casi di embolia settica e 3 di cancro del colon-retto in pazienti con diagnosi finale di endocardite. Dallo studio è quindi risultato che la ^{18}F -FDG PET/CT è un utile strumento diagnostico in caso di sospetta endocardite con infezione ICED e dovrebbe essere incluso nell'algoritmo diagnostico per la diagnosi precoce. La ^{18}F -FDG PET/CT non è utile nella diagnosi di endocardite sulla valvola nativa, ma dovrebbe essere considerata anche nella valutazione iniziale di questo complesso scenario per escludere complicanze extracardiache e possibili neoplasie. (34)

È necessario però prestare attenzione quando si interpretano i risultati della PET/TC con ^{18}F -FDG in pazienti che hanno subito di recente un intervento di cardiocirurgia, poiché una risposta infiammatoria postoperatoria può comportare un assorbimento aspecifico di ^{18}F -FDG nell'immediato periodo postoperatorio. Inoltre, un certo numero di condizioni patologiche può imitare il pattern di assorbimento focale di ^{18}F -FDG che si osserva tipicamente nell'endocardite, come trombi attivi, placche aterosclerotiche morbide, vasculite, tumori cardiaci primari, metastasi cardiache da un tumore non cardiaco, infiammazione post-chirurgica e reazioni da corpo estraneo.

Una ulteriore importante metodologia di imaging è la risonanza magnetica nucleare. Tale metodica è estremamente importante soprattutto in funzione delle complicanze cerebrovascolari (CVC) dell'endocardite che con essa possono essere messe in luce. In uno studio del 2008 del team del Dottor Ulrika Snygg-Martin sono stati valutati sessanta pazienti che hanno manifestato episodi di endocardite infettiva del cuore sinistro: il 35% di questi pazienti ha manifestato un CVC sintomatico. Complicanze cerebrali silenziose sono state rilevate in un altro 30% dei pazienti e il tasso totale di CVC è stato del 65% (intervallo di confidenza 95%, 58%-72%). Il 5% dei pazienti ha manifestato il primo sintomo neurologico dopo l'inizio del trattamento antibiotico senza un precedente intervento chirurgico, mentre non sono stati rilevati nuovi CVC sintomatici dopo 10 giorni di trattamento antibiotico. Tale studio ha concluso che, seppur il rischio di deterioramento neurologico durante la chirurgia cardiaca dopo un CVC è inferiore a quanto precedentemente ipotizzato, l'analisi ed il monitoraggio di tali complicazioni risulta fondamentale nella gestione clinica del paziente in funzione di un suo miglioramento prognostico. (35)

Fondamentale in questa sede è porre l'accento su un secondo studio, coinvolgente 130 pazienti e portato avanti nel 2010 dal team del Dottor Xavier Duval, che ha dimostrato che i risultati della risonanza magnetica cerebrale hanno migliorato la diagnosi di endocardite nel 28% (CI: dal 20% al 36%) dei pazienti che si presentavano inizialmente con una endocardite non definita, portando così a una diagnosi più precoce. (25)

1.5.5 Criteri diagnostici

Alla luce delle possibili combinazioni di dati clinici, microbiologici e strumentali presentabili da un paziente, vi è stata la necessità di definire in maniera puntuale quali fossero i criteri diagnostici per l'endocardite infettiva. Nel 1994 il team del Professor David T. Durack ha definito quelli che attualmente sono chiamati "criteri di Duke", nome derivante dall'Università che ha patrocinato gli studi, la Duke University. Lo studio prendeva in esame 405 casi consecutivi di sospetta endocardite infettiva in 353 pazienti valutati in un ospedale di cure terziarie dal 1985 al 1992. Ad ogni paziente sono stati applicati i criteri di diagnosi in vigore in quel periodo e quelli in studio dal team di ricerca. I risultati sono stati una riclassificazione di 69 casi patologicamente provati. Cinquantacinque (80%) di 69 casi patologicamente confermati sono stati classificati come endocardite clinicamente definita dai criteri in studio, mentre i criteri più vecchi classificavano solo 35 (51%) dei 69 casi nell'analoga categoria probabile ($p < 0,0001$). Dodici (17%) casi confermati patologicamente sono stati respinti dai vecchi criteri clinici, ma nessuno è stato rifiutato dai nuovi criteri. Settantuno (21%) dei restanti 336 casi che

non sono stati dimostrati patologicamente erano probabili dai criteri più vecchi, mentre i nuovi criteri hanno quasi raddoppiato il numero, portandolo a 135 (40%, $p < 0,01$). Dei 150 casi respinti dai criteri più vecchi, 11 erano definitivi, 87 erano possibili e 52 sono stati respinti dai nuovi criteri. La conclusione che il team ha raggiunto è che l'applicazione dei nuovi criteri proposti aumenta il numero di diagnosi definite di endocardite. (36) Tali criteri sono stati modificati nel 2000 dal team della Professoressa Jennifer S. Li (37) e nel 2015 dalla task force della Società Europea di Cardiologia. (5)

Attualmente la classificazione in vigore comprende i tre livelli di probabilità di malattia proposti dal Professor Durack: malattia certa, probabile e assenza di malattia, definiti sulla base di criteri maggiori e minori. Con un sistema a punteggio, la diagnosi è considerata certa in presenza di due criteri diagnostici maggiori, di un criterio maggiore e due minori o di cinque criteri minori; è invece definita probabile in presenza di un criterio maggiore e uno minore o tre criteri minori.

In *Tabella I* sono riportati i criteri di Duke così come attualmente in vigore.

CRITERI MAGGIORI

- 1) Emocolture positive per endocardite infettiva
 - a. Microrganismi tipici compatibili con endocardite infettiva isolati da due emocolture separate:
 - Streptococchi viridans, *Streptococcus gallolyticus*, microrganismi del gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus*;
 - Enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario;
 - b. Microrganismi compatibili con endocardite infettiva isolati da emocolture persistentemente positive:
 - ≥ 2 emocolture positive ottenute a distanza di 12h l'una dall'altra;
 - 3 emocolture o la maggioranza di ≥ 4 emocolture separate (la prima e l'ultima distanziate da almeno 1h);
 - c. Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase $1 > 1:800$.
- 2) Imaging positivo per endocardite infettiva
 - a. Reperti ecocardiografici positivi per endocardite infettiva:
 - vegetazioni
 - ascessi, pseudoaneurismi, fistole intracardiache
 - perforazioni valvolari o aneurismi
 - nuova deiscenza di protesi valvolare
 - b. Anomala attività nell'area circostante la sede di impianto di una protesi valvolare rilevata con ^{18}F -FDG PET/CT (nel caso di protesi impiantate da oltre 3 mesi) o SPECT con leucociti marcati/TC.
 - c. Lesioni paravalvolari identificate alla TC cardiaca.

CRITERI MINORI

- 1) Condizione cardiaca predisponente o uso di droghe per via endovenosa
- 2) Febbre definita da una temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$
- 3) Fenomeni vascolari (inclusi quelli rilevati solo ai test di imaging): embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurisma infettivo (micotico), emorragia intracranica congiuntivale, lesioni di Janeway
- 4) Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide
- 5) Evidenza microbiologica: emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori sopra descritti o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microorganismo compatibile con endocardite infettiva

Tabella I: Criteri di Duke sulle endocarditi

1.6 Trattamento

Nell'era moderna, la gestione dell'endocardite infettiva richiede tipicamente un team multidisciplinare che includa, come minimo, uno specialista in malattie infettive, un cardiologo e un cardiocirurgo. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere una terapia antimicrobica e un sottogruppo può beneficiare di un intervento chirurgico cardiovascolare. (38)

1.6.1 Terapia antibiotica

Lo scopo principale della terapia antimicrobica è quello di eradicare l'infezione. Diverse caratteristiche delle vegetazioni infette rendono più complesso e lento questo proposito, tra cui l'elevata densità batterica (chiamata anche "effetto inoculo"), i lenti tassi di crescita batterica nei biofilm e la bassa attività metabolica dei microrganismi. Di conseguenza, sono tipicamente richiesti cicli estesi di terapia parenterale con agenti battericidi (o fungicidi). In particolare, riguardo all'effetto inoculo, è stato studiato dal Dottor Kerry L. LaPlante la risposta batteriologica a vari tipi di antimicrobici (nafcillina, linezolid, vancomicina e daptomicina, da soli o in combinazione con gentamicina) in colonie in vitro ad alto ($9.5 \log_{10}$ CFU/g) e moderato ($5.5 \log_{10}$ CFU/g) inoculo simulanti una vegetazione endocarditica. Ad un inoculo elevato, le MIC di tutti i ceppi studiati sono aumentate; riguardo MRSA, ad esempio, queste sono aumentate di 32 volte per la daptomicina, di 4 volte per la vancomicina e di 4 volte per la nafcillina. Le MIC del linezolid sono rimaste invariate in presenza di concentrazioni fisiologiche di albumina e/o per aumento dell'inoculo. (39)

La terapia deve comunque essere mirata al microorganismo identificato nelle emocolture o negli studi sierologici. In attesa dei risultati microbiologici, è possibile selezionare un regime empirico basato sulle caratteristiche epidemiologiche e demografiche del paziente. Poiché la maggior parte dei casi di endocardite infettiva è causata da batteri Gram-positivi, la

vancomicina è spesso una scelta empirica appropriata; tuttavia anche altri agenti empirici possono essere appropriati in base alla microbiologia locale e ai modelli di suscettibilità.

In generale, comunque, la terapia antibiotica nei pazienti con endocardite deve basarsi su alcuni principi fondamentali:

- 1) deve essere iniziata il prima possibile, una volta eseguiti i prelievi per le emocolture. In mancanza dei dati dell'antibiogramma la scelta del chemioterapico appropriato può essere basata su valutazioni empiriche;
- 2) la terapia deve essere condotta a lungo: normalmente si propongono 4 settimane per l'endocardite su valvola nativa e 6 settimane per l'endocardite su protesi;
- 3) la terapia va somministrata per via endovenosa per tutta la durata del ricovero;
- 4) fatta eccezione per alcuni batteri particolarmente sensibili, è generalmente necessario somministrare una terapia antibiotica di associazione (normalmente aminoglicoside + beta-lattamico o glicopeptide);
- 5) i livelli sierici dei farmaci devono essere dosati periodicamente per evitare episodi di tossicità e per mantenerli nei range di efficacia.

È importante ricordare che farmaci con elevato legame alle proteine plasmatiche (>95%) necessitano di essere somministrati inizialmente con dosi da carico per saturare il legame proteico, successivamente si hanno dosi di mantenimento. Come esempio si porta la teicoplanina che necessita di 10-12 mg/kg ogni 12h per 4-6 dosi e, successivamente, 10-12 mg/kg/die.

Di seguito viene riportata la tabella (*Tabella II*) estrapolata dalle linee guida del trattamento dei pazienti con endocardite ESC 2015 con la proposta degli antibiotici da somministrare in caso di malattia severa prima dell'identificazione del patogeno.

Antibiotico	Posologia	Classe	Livello	Note
Endocarditi su valvole native o valvole protesiche ≥12 mesi dopo l'intervento acquisite in comunità				
Ampicillina <i>con</i> (Flu)cloxacillina oxacillina <i>con</i> Gentamicina	12 g/die i.v. in 4-6 dosi 12 g/die i.v. in 4-6 dosi 3 mg/kg/die i.v. <i>oppure</i> i.m. in 1 dose	IIa	C	Pazienti con una endocardite a colture negative dovrebbero essere trattati in consulto con un infettivologo.
Vancomicina <i>con</i> Gentamicina	30-60 mg/kg/die i.v. in 2-3 dosi 3 mg/kg/die i.v. <i>oppure</i> i.m. in 1 dose	IIb	C	Linee per pazienti allergici alla penicillina.

Endocarditi su valvole protetiche <12 mesi dopo l'intervento chirurgico o endocarditi nosocomiali e non-nosocomiali associate ad assistenza sanitaria				
Vancomicina	30 mg/kg/die i.v. in 2 dosi			La rifampicina è raccomandata solo per l'endocardite su valvola protetica e dovrebbe essere iniziata 3–5 giorni dopo vancomicina e gentamicina come suggerito da alcuni esperti. Nell'endocardite della valvola nativa associata ad assistenza sanitaria, alcuni esperti raccomandano in ambienti con una prevalenza di infezioni da MRSA dello 0,5% la combinazione di cloxacillina più vancomicina fino all'identificazione finale di <i>S. aureus</i> .
<i>con</i>				
Gentamicina	3 mg/kg/die i.v. <i>oppure</i> i.m. in 1 dose			
<i>con</i>		IIb	C	
Rifampicina	900–1200 mg i.v. <i>oppure</i> per os in 2 o 3 dosi divise			

Tabella II: Trattamento dei pazienti con endocardite (ESC 2015)

1.6.2 Trattamento chirurgico

La chirurgia elettiva necessaria, dopo guarigione del processo infettivo, per riparare le lesioni irreversibili prodotte a livello valvolare, presenta delle indicazioni e dei rischi simili a quelli riscontrabili in pazienti affetti da vizi valvolari simili, ma di diversa eziologia; ben diverso è invece il rischio presente nella chirurgia precoce.

La chirurgia precoce viene eseguita per evidenze specifiche di danno progressivo della valvola e dei tessuti, infezione incontrollata ed alto rischio embolico. Gli obiettivi sono rimuovere il tessuto infetto, materiale protesico ed hardware meccanici; pulire ed eliminare eventuale tessuto fibrotico paravalvolare e nelle cavità; ripristinare l'integrità cardiaca e la funzione valvolare e rimuovere le fonti di minaccia embolica. Sebbene siano state studiate varie tecniche chirurgiche (riparazione della valvola mitrale, impianto di omoinnesto aortico, etc), un chiaro vantaggio a lungo termine di una tecnica deve ancora essere dimostrato. Indipendentemente dall'approccio, infatti, la sopravvivenza a 10 anni varia dal 40% al 60%. Non è chiaro se questa mortalità tardiva sia correlata a complicanze valvolari protesiche tardive, manifestazioni extra-cardiache della malattia o persistenza del complesso del biofilm. (40)

Uno studio del Professor Mahesh B. Manne del 2012 ha preso in esame 428 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per endocardite infettiva; di questi 248 (58%) avevano endocardite valvolare nativa e 180 (42%) endocardite valvolare protesica. Complessivamente il 90% dei pazienti è sopravvissuto alla dimissione ospedaliera. Rispetto ai pazienti con infezione valvolare nativa, i pazienti con infezione protesica avevano una mortalità a 30 giorni significativamente più alta (13% contro 5,6%; $p < 0,01$), ma la sopravvivenza a lungo termine non era significativamente diversa (35% contro 29%; $p = 0,19$). La conclusione, facilmente

raggiungibile, è proprio la maggior mortalità che grava sulla prognosi a breve termine negli interventi di cardiocirurgia per endocardite su valvola protesica. (41)

Attualmente esistono tre principali indicazioni all'intervento precoce:

- 1) scompenso cardiaco non responsivo alla terapia medica, in genere associato ad insufficienza aortica o ad insufficienza aortica unita ad insufficienza mitralica;
- 2) impossibilità a debellare l'infezione con la sola terapia antibiotica: tale condizione può essere legata a particolari eziologie (endocardite da miceti, batteri Gram- non del gruppo HACECK, organismi multiresistenti), oppure ad alterazioni a livello valvolare (ascessi) che rendono difficile il raggiungimento di adeguate concentrazioni tissutali di antibiotico;
- 3) prevenzione del rischio embolico sistemico.

Nella tabella (*Tabella III*) sottostante si riportano le indicazioni approfondite ed il timing chirurgico nell'endocardite infettiva del cuore sinistro.

Indicazioni alla chirurgia	Timing	Classe	Livello
Scompenso cardiaco			
EVN o EVP su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta grave o ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno	Emergenza	I	B
EVN o EVP su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta grave o ostruzione valvolare che causano sintomi di scompenso cardiaco o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica	Urgenza	I	B
Infezione non controllata			
Infezione localmente non controllata (ascessi, pseudoaneurismi, fistole, vegetazioni di dimensioni crescenti)	Urgenza	I	B
Infezione micotica causata da microrganismi multi-resistenti	Urgenza/elezione	I	C
Emocolture persistentemente positive nonostante appropriata terapia antibiotica ed adeguato controllo dei foci settici metastatici	Urgenza	IIa	B
EVP da stafilococchi o da batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK	Urgenza/elezione	IIa	C
Prevenzione dell'embolia			
EVN o EVP su valvola aortica o mitrale con vegetazioni >10 mm persistenti dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica	Urgenza	I	B
EVN su valvola aortica o mitrale con vegetazioni >10 mm, associata a stenosi o insufficienza valvolare grave e a basso rischio chirurgico	Urgenza	IIa	B
EVN o EVP su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grossissime dimensioni (>30 mm)	Urgenza	IIa	B
EVN o EVP su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm) e nessun'altra indicazione al trattamento chirurgico	Urgenza	IIb	C

Tabella III: indicazioni e timing chirurgico nell'endocardite infettiva del cuore sinistro (ESC 2015)

1.6.3 Trattamento percutaneo tramite AngioVac

Negli ultimi anni è stata introdotta una nuova tecnica minimamente invasiva che utilizza un sistema di aspirazione percutanea per eliminare le vegetazioni della valvola tricuspidale in pazienti ad alto rischio operatorio o per rimuovere le colonie batteriche dai dispositivi impiantabili, quali ad esempio gli elettrodi del pacemaker.

Il sistema transcatteterizzato si basa su un circuito extracorporeo in configurazione veno-venosa con un sistema di filtraggio in linea. La cannula di aspirazione AngioVac (AngioDynamics, Latham, NY) è una cannula di drenaggio venoso rinforzata con una spirale in acciaio inossidabile da 22 Fr progettata per facilitare la rimozione di materiale intravascolare indesiderato tramite una punta a forma di imbuto azionata da un palloncino. È indicato per la rimozione di trombi o emboli freschi o molli da vasi, inclusi (ma non esclusivamente) la vena cava superiore e inferiore, le vene ileofemorali e l'atrio destro; la rimozione di vegetazioni non è invece specificatamente menzionata nelle indicazioni di utilizzo del dispositivo. Nella gestione pratica si eseguono due punti di accesso venoso centrale, utilizzando qualsiasi combinazione di vena giugulare interna e femorale. La cannula AngioVac viene inserita attraverso una guaina da 26 Fr e fatta avanzare su un filo guida rigido da 0,035 pollici utilizzando una guida fluoroscopica; nei casi che interessano l'atrio destro, si utilizza l'ecocardiografia transesofagea (TEE) e/o l'ecografia intracardiaca. Tali metodiche di imaging consentono il monitoraggio immediato del successo procedurale e delle potenziali complicanze. Prima di impegnare il materiale, il circuito viene avviato ed il flusso attraverso la cannula ottimizzato ad una velocità da 3 a 5 l/min o appena prima del collasso vascolare. Il materiale indesiderato viene attaccato dalla punta della cannula ed il sangue aspirato viene fatto circolare attraverso il sistema extracorporeo. Il materiale indesiderato viene, in fine, catturato in un filtro in linea ed il sangue aspirato viene filtrato e reinfuso al paziente tramite una cannula 16F o superiore. (42)

La configurazione del circuito extracorporeo viene personalizzata sulla base della compromissione emodinamica e respiratoria del paziente. In particolare si riconoscono tre tipi di configurazione circuitale di maggior utilizzo: un circuito veno-venoso, dove la cannula AngioVac aspira sangue venoso che viene reinfuso attraverso un'altra cannula venosa (con o senza ossigenatore interposto e con una sola pompa centrifuga); un circuito veno-arterioso simil-ECMO, dove il sangue venoso viene aspirato con la cannula AngioVac e poi reinfuso attraverso una cannula arteriosa (con interposto un ossigenatore e un'unica pompa centrifuga); un circuito veno-artero-arterioso, in cui la cannula AngioVac viene utilizzata per filtrare il sangue arterioso utilizzando una pompa centrifuga, mentre il supporto emodinamico è garantito da un circuito

ECMO veno-arterioso parallelo presentante una seconda pompa centrifuga (configurazione Bi-Pump). (43)

Il Dottor Christoph T. Starck, tra giugno 2015 e dicembre 2018, ha trattato 78 pazienti (49 maschi, 29 femmine) con una procedura di aspirazione percutanea per diverse indicazioni e stadi di endocardite. In 60 casi (76,9%), l'indicazione alla procedura di aspirazione percutanea era dovuta a malattie infettive: 57 casi di vegetazioni su dispositivi elettronici impiantabili cardiaci (CIED); 2 pazienti con vegetazioni di cateteri venosi centrali e 1 paziente con endocardite della valvola tricuspide. Complessivamente il successo procedurale completo della procedura di aspirazione è stato osservato in 55 casi (91,7%), successo procedurale parziale in 4 casi (6,7%) e fallimento in 1 caso (1,6%). (44)

I primi risultati dell'uso di questa tecnica per rimuovere le vegetazioni tricuspideali hanno mostrato risultati procedurali ottimi con bassi tassi di complicanze. Il Dottor Bennet George nel 2017 ha pubblicato un'analisi retrospettiva di un singolo centro di 33 pazienti (72,7% tossicodipendenti per droghe iniettabili) con grandi vegetazioni della valvola tricuspide (dimensione media $2,1 \pm 0,7$ cm) e un alto rischio operatorio, che hanno ricevuto la procedura di aspirazione percutanea per ridurre le dimensioni della vegetazione. Gli autori hanno riportato una riduzione delle dimensioni del 61% dopo la procedura. Non c'era mortalità operatoria e la sopravvivenza post-ospedalizzazione era del 90,9%. Di questi pazienti, il 9,1% (n=3) ha richiesto successivamente un intervento chirurgico alla valvola tricuspide a causa del peggioramento dell'insufficienza tricuspideale. (45)

È importante sottolineare che questa tecnica rimane un salvataggio in pazienti con endocardite della valvola tricuspide, che teoricamente si qualificano per la chirurgia valvolare, ma comportano un alto rischio operatorio a causa di comorbidità o di uno stato critico di malattia. Pensata come ponte per la chirurgia in pazienti ad alto rischio per la prima volta dal Dottor Abhay A. Divekar nel 2013 (46), si propone ora anche come metodica in grado di ridurre il carico infettivo in modo da consentire alla terapia antibiotica l'eliminazione farmacologica dell'infezione.

Nonostante siano stati pubblicati ottimi dati di sicurezza, questa procedura comporta potenzialmente gravi complicazioni procedurali (ad es.: lesioni vascolari o miocardiche, tamponamento pericardico, lesione della valvola tricuspide, embolia polmonare), il che implica che sia eseguita da cardiocirurghi o almeno con cardiocirurgia backup. Il funzionamento della circolazione extracorporea richiede in più la presenza di un perfusionista. L'ambiente operativo ideale per questa procedura è una sala operatoria ibrida.

Il numero complessivo (globalmente) ridotto di pazienti trattati con questa tecnica di salvataggio rappresenta una limitazione rilevante all'interpretazione dei dati. Questa tecnica di nuova generazione richiederà in futuro ulteriori indagini basate su coorti di pazienti più ampie in modo da valutarne prospetticamente l'effetto sulla sopravvivenza a medio e lungo termine, così come sulla recidiva dell'endocardite.

Capitolo 2 – Scopo dello studio

Lo studio si pone come obiettivo analizzare i fattori prognostici, intesi come predittivi di out-come, e predittivi di successiva recidiva in pazienti affetti da endocardite e sottoposti per questo ad intervento cardiocirurgico, con particolare valutazione delle differenze cliniche e statistiche tra soggetti aventi valvola nativa o già sottoposti a sostituzione valvolare presso la UOC di Cardiocirurgia dell’Azienda Ospedale – Università di Padova dal 2012 al 2022. Essendo la patologia endocarditica ancora affetta da una mortalità consistente, la presente tesi progetta di valutare, tramite dati raccolti e revisione di letteratura, quali potrebbero essere dei cambiamenti da apportare nella gestione e nella cura dei pazienti in modo da migliorarne lo stato medico nel breve e medio termine.

Capitolo 3 – Materiali e metodi

3.1 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca, sul quale si è basato lo studio, risulta il seguente: *“Esistono fattori prognostici e predittivi attraverso i quali è possibile prevedere l’andamento clinico, l’out-come e l’eventuale recidiva di pazienti affetti da endocardite su valvola cardiaca nativa e su protesi valvolare sottoposti ad intervento cardiocirurgico?”*

3.2 Disegno dello studio

Il presente studio è di tipo osservazionale retrospettivo mono-istituzionale. La dimensione campionaria studiata è di 223 pazienti in un periodo di 11 anni (132 mesi).

3.3 Popolazione in studio

Il campione in studio è rappresentato dall’intera popolazione statistica di pazienti affetti da endocardite su valvola nativa o protesica sottoposta ad intervento cardiocirurgico presso le sale operatorie dell’Azienda Ospedale – Università di Padova nel periodo intercorrente tra il 1 gennaio 2012 e il 31 dicembre 2022, per un totale effettivo di 132 mesi.

I pazienti eleggibili per lo studio sono stati identificati retrospettivamente sulla base della diagnosi confermata di endocardite (batterica, fungina o di germe non noto) sottoposti per questo ad intervento cardiocirurgico.

3.4 Progetto di studio

Lo studio è stato costruito attraverso la progettazione di sette macroaree di analisi, suddividendo quindi i parametri utili allo studio in: variabili cliniche preoperatorie, complicazione clinica preoperatorie dell’endocardite, caratteristiche microbiologiche dell’endocardite, specifiche interventistiche, complicanze post-intervento, gestione dell’antibiotico-terapia e follow-up clinico a distanza.

Di seguito si riporta l’elenco completo delle sette macroaree di analisi e dei rispettivi parametri inseriti.

- ❖ **Caratteristiche cliniche preoperatorie del paziente:** in tal sede sono stati inseriti i parametri relativi a fattori di possibile modificazione dell’esito a lungo termine della patologia endocarditica. Questi comprendono: età, tossicodipendenza, presenza di diabete mellito, BPCO, presenza di valore di creatinina superiore a 2 mg/dL all’ingresso in

ospedale, frazione di eiezione al ricovero, numero e tipo di interventi cardiocirurgici già effettuati, tipo di valvola affetta (nativa o protesi).

- ❖ **Complicanze preoperatorie dell'endocardite:** in questa macroarea sono stati valutati i fattori considerati una complicazione acuta del quadro del paziente. Questi sono: la presenza di emorragia cerebrale, la presentazione di un quadro di shock, la presenza di cavità ascessuale visualizzabile con ecografia, la dimensione delle vegetazioni sui lembi valvolari e l'evento embolico se avvenuto ed in che distretto anatomico.
- ❖ **Caratteristiche microbiologiche:** in questo settore è stato considerato il tipo di patogeno isolato.
- ❖ **Specifiche interventistiche:** in questo gruppo sono stati inseriti i parametri relativi alla caratterizzazione dell'intervento. Sono stati quindi presi in considerazione: sezione di cuore affetta; valvole colpite; indicazione all'intervento rispetto alle linee guida ESC 2015; invio in sala operatoria in stato acuto, quindi con emocolture positive e/o shock, oppure dopo opportuna terapia antibiotica fino a negativizzazione; tipo di intervento effettuato (sostituzione valvolare o toilette). L'ultima categoria prevede una caratterizzazione ulteriore. Per ciascuna valvola è stato infatti considerato il tipo di protesi eventualmente impiantata (se biologica o meccanica), il modello e la dimensione. A questi parametri sono stati inseriti anche interventi chirurgici contestuali, quali bypass o interventi sull'aorta ascendente.
- ❖ **Complicanze post-intervento:** le complicanze considerate sono state il sanguinamento nel post-operatorio, la necessità di ricorso a terapie dialitiche, la presenza di eventi ischemico-emorragici, la necessità di utilizzo di supporto meccanico alla circolazione, la necessità di impianto di pace-maker, la presenza di infezione attiva o febbre protratta di origine non definita, la presenza di ecocardiografia non ottimale. Per l'ultimo punto è stato considerato l'esame ecocardiografico come "buono" nel caso di refertazione definita nei limiti di norma o con lieve variazione, se non compromettente lo stato emodinamico del paziente; nel caso di variazione medio-severa o compromettente lo stato emodinamico risulta, invece, analizzato l'esame svolto.
- ❖ **Antibiotico-terapia:** in tal sede è stata analizzata l'appropriatezza della prescrizione antibiotica valutando la data di inizio della terapia medica empirica, la presenza di positività alle emocolture, la data di inizio della terapia antibiotica mirata in caso di

positività alle stesse, la presenza o assenza di specifiche microbiologiche a seguito di valutazione anatomico-patologica del materiale operatorio ed eventuale nuova correzione dell'antibiotico, termine della terapia medica.

- ❖ **Follow-up:** il follow-up è stato portato avanti nel mese di aprile 2023, ed ha previsto una fase di rivalutazione totale delle cartelle cliniche dei pazienti, un controllo con l'Anagrafe per la certificazione eventuale di morte e un contatto telefonico diretto con il paziente per avere risposta circa eventuali ricoveri o accessi in Pronto Soccorso, e dei sintomi correlati. In caso di sopravvivenza è stato poi considerato se il paziente ha effettuato i controlli periodici prescritti; se fino alla data di follow-up è stato bene o i sintomi che ha accusato dall'intervento; se ha avuto recidive di endocardite o scompensi cardiaci e la data degli stessi; se ha avuto ricoveri o ingressi al pronto soccorso, considerate le cause e le date di ingresso.

In pagina seguente viene inserita una tabella riepilogativa dei parametri considerati nelle varie macroaree di competenza.

1. Caratteristiche del paziente	2. Condizioni complicanti
1. Età	1. Emorragia cerebrale
2. Tossicodipendenza	2. Shock
3. Diabete mellito	3. Ascessi
4. BPCO	4. Dimensioni vegetazioni
5. Creatinina > 2 mg/dL	5. Embolizzazioni
6. FE	
7. Reinterventi	
8. Tipologia di valvola affetta	
3. Specifiche interventistiche	4. Caratteristiche microbiologiche
1. Sezione di cuore affetta	1. Patogeno isolato
2. Valvole colpite	
3. Indicazioni all'intervento (linee guida ESC 2015)	
4. Stato acuto / cronico	
5. Intervento effettuato	
6. By-pass	
7. Aorta ascendente	
5. Complicanze post-intervento	6. Terapia medica
1. Sanguinamento	1. Inizio terapia empirica
2. Terapia dialitica	2. Emocolture positive
3. Eventi ischemico-emorragici	3. Inizio terapia mirata
4. Supporto meccanico	4. Esame biptico positivo
5. Pace-maker	5. Correzione terapia
6. Infezione	6. Termine terapia medica
7. Ecocardiografia	

7. Follow-up	
1.	Sopravvivenza / decesso
2.	Causa di morte
3.	Controlli periodici
4.	Sintomatologia
5.	Recidive di endocardite
6.	Scompenso cardiaco
7.	Ricoveri / accessi in PS

Tabella IV: Macroaree di competenza analitica dello studio

3.5 Analisi dei dati

I dati raccolti sono stati anonimizzati e riportati in un database dedicato. Le analisi statistiche sono state condotte con software IBM SPSS Statistics v27.

Analisi di statistica descrittiva (test chi-quadrato) sono state applicate per eseguire confronti per le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche. Le variabili qualitative sono state descritte come numero assoluto e relativa percentuale, mentre le variabili di tipo continuo in media, mediana, range e quartili. Tutti i pazienti sono stati censurati alla data di ultimo follow up, inteso come data del decesso o, qualora ancora vivi, data di ultima valutazione clinica o contatto telefonico.

Il metodo di Kaplan-Meier è stato applicato per stimare le curve di sopravvivenza e il modello di regressione di Cox è stato applicato per calcolare gli hazard ratios e gli intervalli di confidenza al 95%. I p-value riportati sono a 2 code ed il livello di significatività statistica è stato fissato per $p \leq 0.05$.

Capitolo 4 – Risultati

I risultati di questa tesi sono stati stesi analizzando l'intera popolazione statistica rappresentata da tutti i pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per endocardite presso le sale operatorie cardiocirurgiche dell'Azienda Ospedale – Università di Padova.

4.1 Analisi demografica generale

I soggetti presenti a database risultano 223; di età media all'intervento di 62 anni (mediana 66 anni [Q1–Q3 53–73]), possono essere suddivisi demograficamente in 178 maschi e 45 femmine (rispettivamente 80% e 20% del totale), con età media in sede operatoria rispettivamente di 63 e 59 anni (mediana 66 anni per entrambi i campioni [U_{Q1-Q3} 53-73; D_{Q1-Q3} 49-73]).

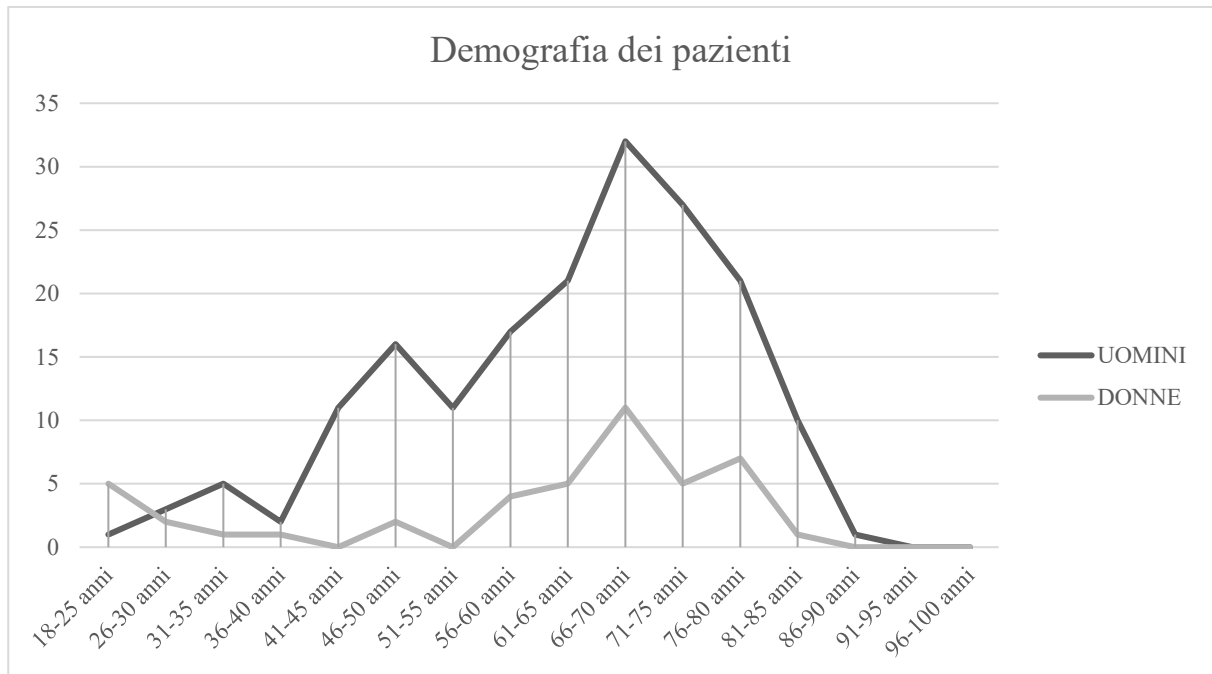


Figura 1: Grafico demografico del campione di pazienti

In considerazione dei parametri caratteristici dei pazienti, è risultato che 49 pazienti (22%) fossero, in sede di ricovero, diabetici; 22 tossicodipendenti (9,9%); 13 affetti da BPCO (5,8%); 36 con valori di creatinina superiori a 2 mg/dL (16%). Analizzando il numero di pazienti con questi fattori di complicazione, suddividendoli per genere, si ha: 41 uomini e 8 donne affetti da diabete (23,0% - 17,8%); 17 uomini e 5 donne tossicodipendenti (9,6% - 11,1%); 11 uomini e 2 donne affetti da BPCO (6,2% - 4,4%); 26 uomini e 10 donne presentanti creatinina al ricovero superiore a 2 mg/dL (14,6% - 22,2%).

Nel grafico seguente (*Figura 2*) vengono paragonati i valori relativi di ciascun parametro, suddivisi per genere.

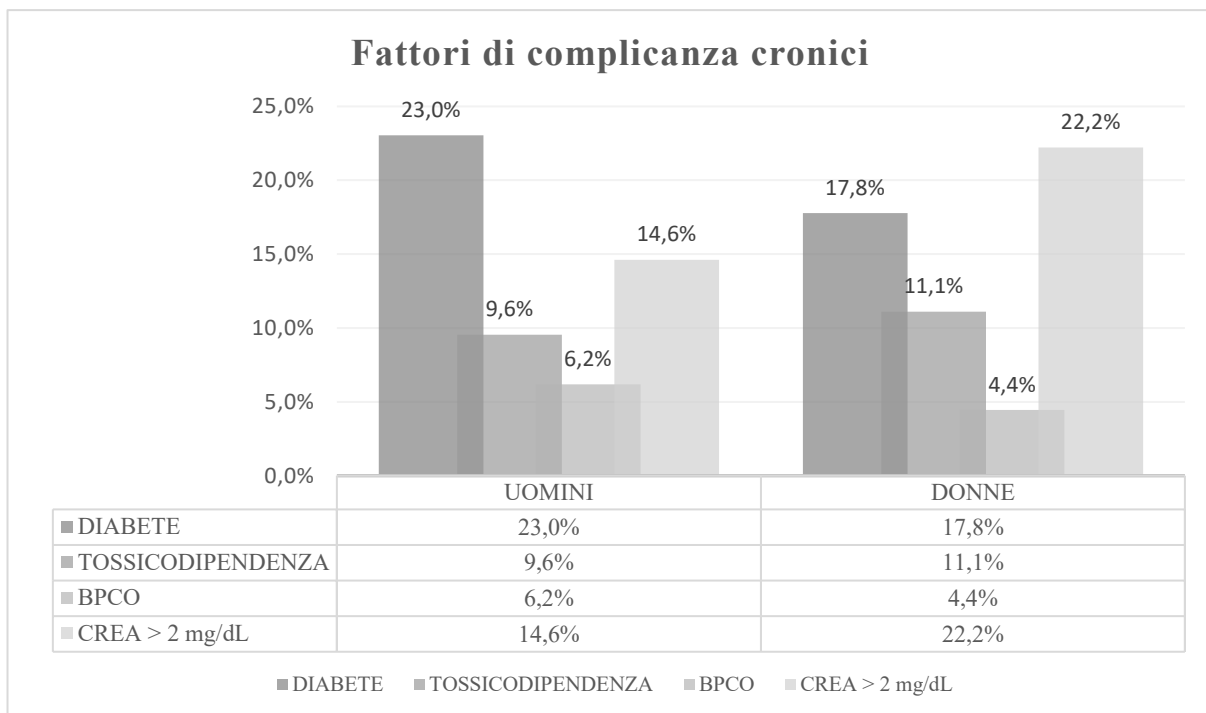


Figura 2: Prevalenza relativa di fattori di complicità cronici suddivisi per genere

Dall'anamnesi raccolta in sede di ricovero è risultato che 84 soggetti fossero stati già sottoposti ad interventi cardiocirurgici pregressi (37,7% dei pazienti totali, media totale di interventi per paziente 1.62, contando anche l'intervento di endocardite relativo allo studio in oggetto; contando solamente gli 84 soggetti sottoposti a reintervento si ha una media di 2.64 interventi per persona).

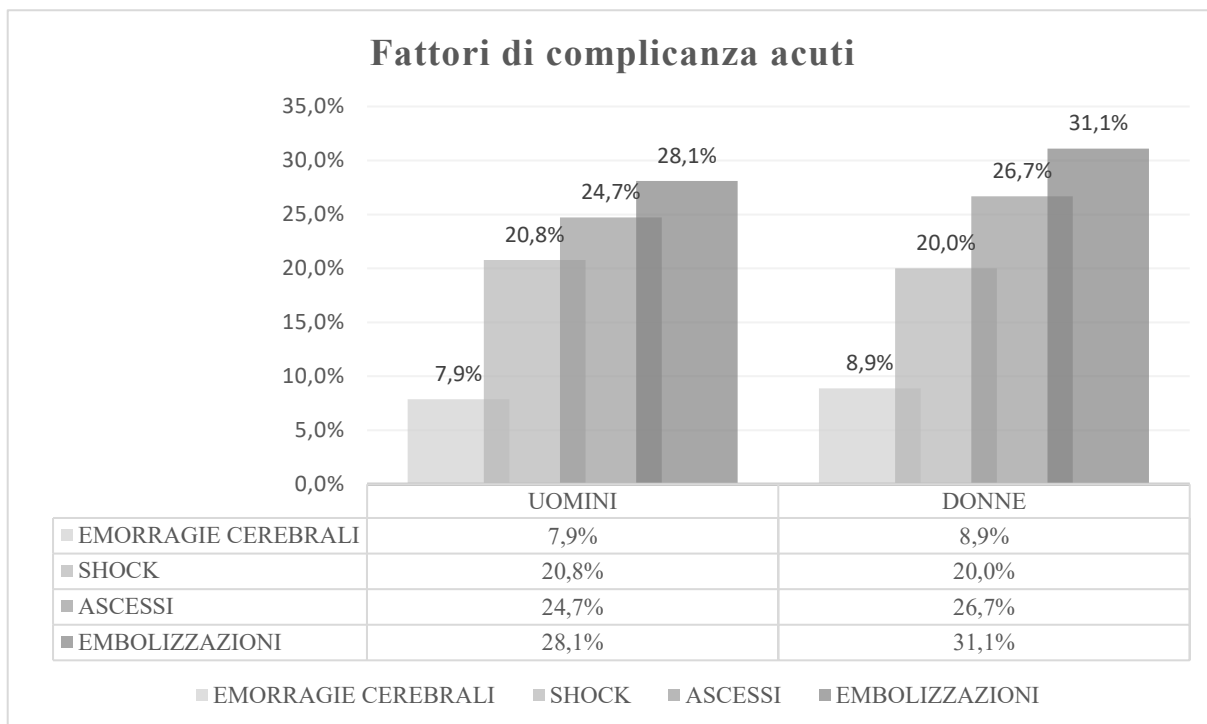


Figura 3: Prevalenza relativa di fattori di complicità acuti suddivisi per genere

Molto importante per lo studio pre-operatorio risultano essere tutte le variabili di complicazione acuta del caso clinico con cui i pazienti si sono presentati in reparto prima dell'intervento cardiocirurgico. Di queste abbiamo individuato 18 emorragie cerebrali durante il ricovero pre-intervento (8,1%), 46 stati di shock (20,6%), rilievo ecografico di 56 pazienti con cavità ascessuale (25,1%) e 64 soggetti presentanti embolizzazione settica (28,7%). Nel grafico seguente (*Figura 3*) vengono presentati tutti i parametri, suddivisi per sesso, in prevalenza relativa.

Nell'analisi delle embolizzazioni dei pazienti, sono state caratterizzate in maniera puntuale le sedi colpite. Nel grafico seguente (*Figura 4*) vengono esplicitate tutte le sedi colpite e il valore percentuale di eventi avvenuti in quella sede rispetto al totale.

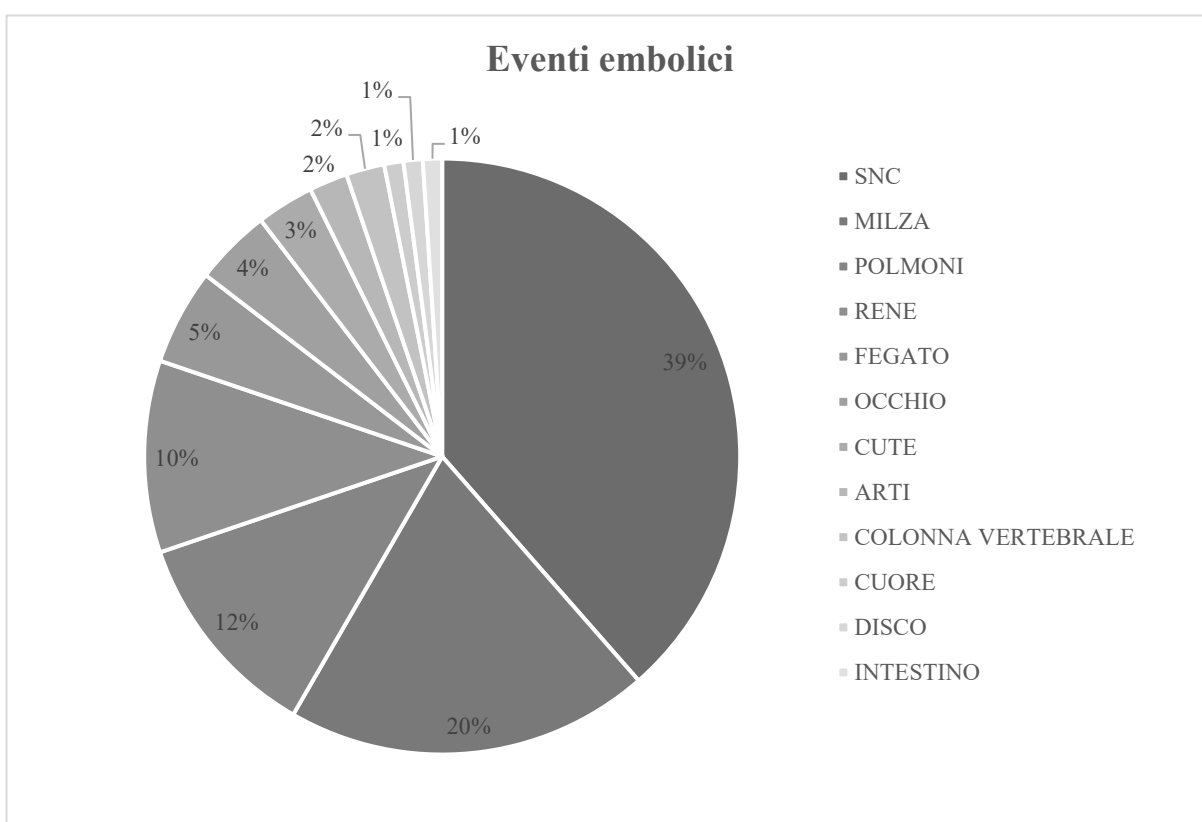


Figura 4: Eventi embolici

Per una migliore analisi sono state raggruppate le sedi in quattro aree anatomiche principali: area cerebrale, area toracica, area addominale e area periferica; a queste si aggiunge una percentuale di pazienti che ha presentato un quadro di embolizzazione misto, coinvolgente quindi più distretti. Si riconoscono 25 eventi di embolizzazione cerebrale (40%), 8 di embolizzazione toracica (13%), 11 addominale (17%), 3 periferica (5%) e 16 ad embolizzazione mista (25%). Di questo ultimo gruppo, i numeri assoluti di embolizzazione nei relativi distretti

risultano: 13 con anche embolizzazione cerebrale, 8 anche toracica, 12 anche addominale, 2 anche periferica. (Figura 5)

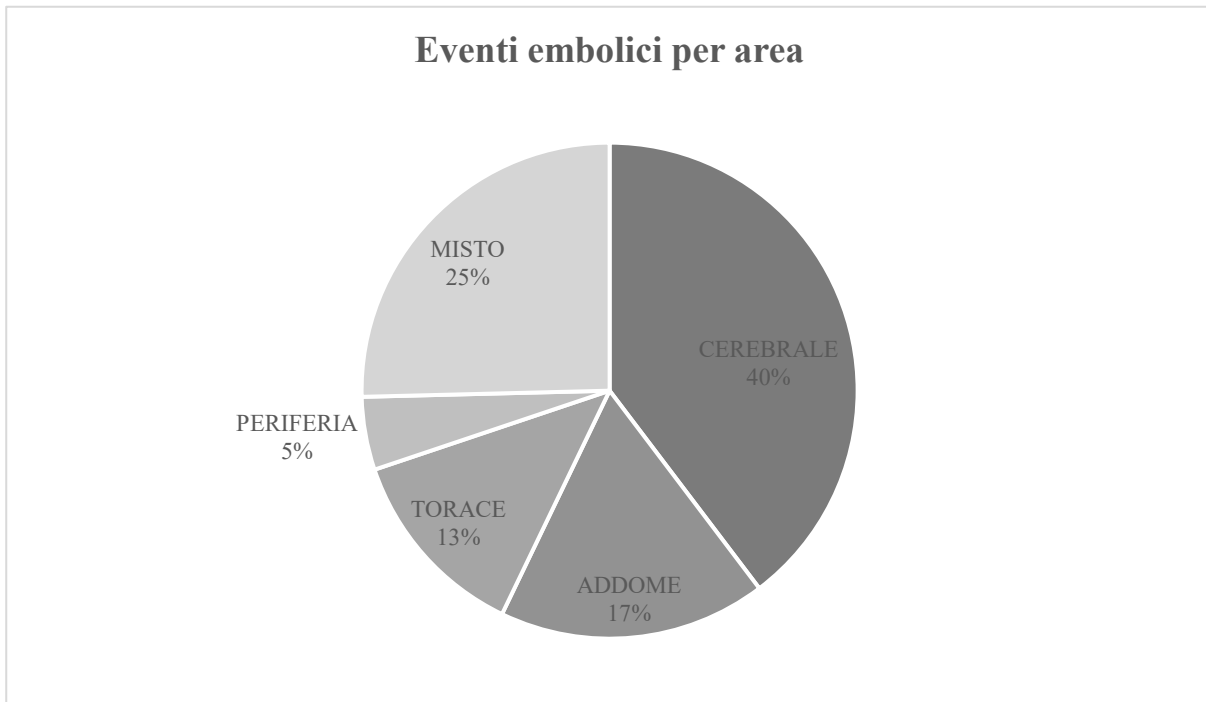


Figura 5: Eventi embolici per area

A seguito dell'intervento, che verrà approfonditamente analizzato nel paragrafo dedicato, risulta fondamentale valutare anche se il genere dei pazienti influisce statisticamente sul rischio di sviluppare complicanze post-operazione. Per valutare ciò sono state prese in considerazione le complicanze maggiori definite da linee guida ESC 2015 (5) che sono: risanguinamento post-operatorio, necessità di ricorrere a terapia dialitica, complicanze ischemico-emboliche dopo l'intervento, necessità di ricorrere a supporto meccanico alla circolazione (ECMO), necessità di impianto di pace-maker e infezione incontrollata. Nei pazienti raccolti per questo studio si possono contare 63 casi di risanguinamento post-operatorio (28,3%), di cui 52 in pazienti di genere maschile (29%) e 11 di genere femminile (24%); 46 casi di ricorso alla dialisi (20,6%), di cui 36 in pazienti maschi (20%) e 10 in femmine (22%) 57 complicanze ischemico-emorragiche (25,6%), suddivise rispettivamente in 44 e 13 (25% - 29%); 28 utilizzi del supporto ECMO (12,5%), suddivisi in 25 e 3 (14% - 7%); 57 impianti di pace-maker (25,6%), rispettivamente in 51 uomini e in 6 donne (29% - 13%); 44 casi di infezioni protratte (19,7%) in 36 uomini e 8 donne (20% - 18%). Nel grafico seguente (Figura 6) si confrontano i dati risultanti.

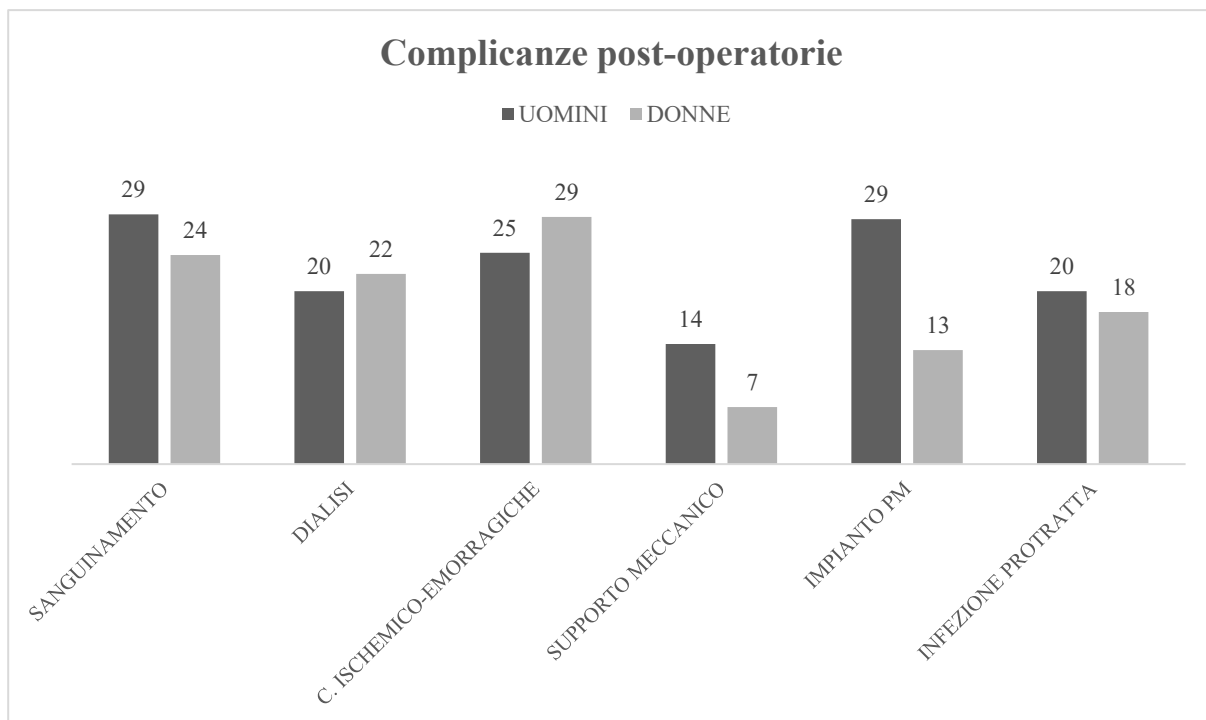


Figura 6: Complicanze post-operatorie

	Overall		Uomini		Donne	
	N.	%	N.	%	N.	%
Sanguinamento	63	28%	52	29%	11	24%
Dialisi	46	20,6%	36	20%	10	22%
C. ischemico-emorr.	57	26%	44	25%	13	29%
Supporto meccanico	28	13%	25	14%	3	7%
Impianto di PM	57	26%	51	29%	6	13%
Infezione protratta	44	20%	36	20%	8	18%

Tabella V: Complicanze post-operatorie per popolazione generale e suddivise per genere

Al fine di completare l'analisi generale demografica, prima di entrare nello specifico della differenza tra valvola nativa e valvola protesica, viene anche valutata la sopravvivenza dei pazienti, prima valutando la sopravvivenza generale (*Figura 7*) e poi giustificando per genere (*Figura 8*). L'analisi viene portata avanti sviluppando le curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier.

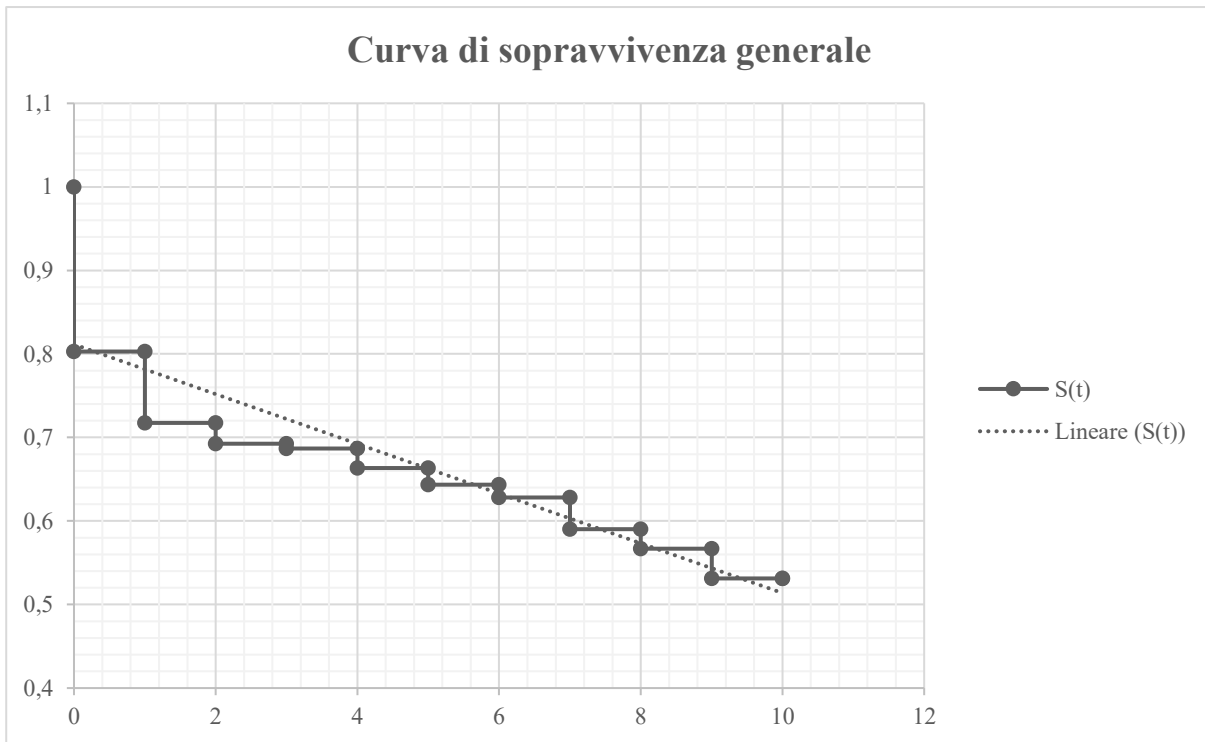


Figura 7: Curva secondo Kaplan-Meier della sopravvivenza generale dei pazienti

Caratteristiche	1 anno	4 anni	8 anni
At risk	179	89	25
Overall	72%	66%	57%

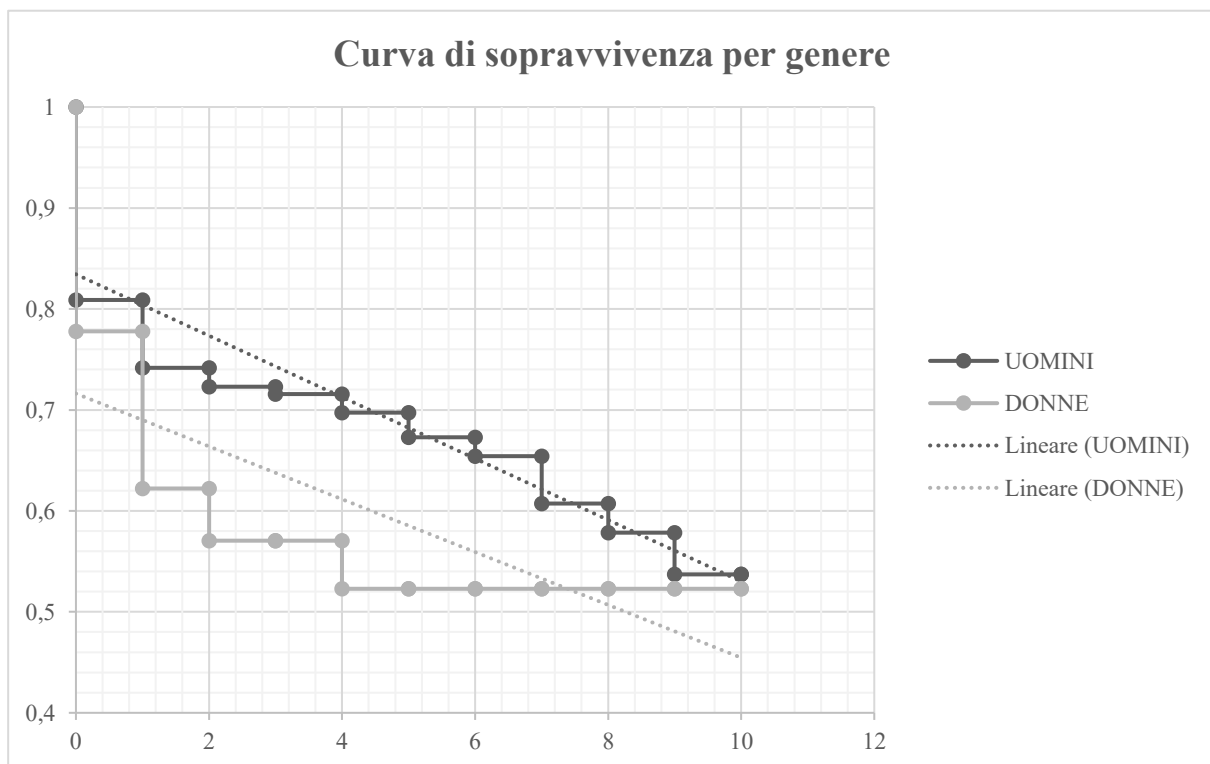


Figura 8: Curva secondo Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti divisa per genere

Caratteristiche	1 anno	4 anni	8 anni
At risk (Uomini)	144	77	21
Overall Uomini	74%	70%	58%
At risk (Donne)	35	12	4
Overall Donne	62%	52%	52%

Per poter confrontare adeguatamente i parametri si costruisce la curva di sopravvivenza logaritmica. Per il grafico seguente (Figura 9) si utilizza la base 10. Si conclude, tuttavia, che la differenza rilevata non è, da dati raccolti, significativa ai fini statistici (HR 1.5 [95% CI 0.87, 2.43], $p=0.2$).

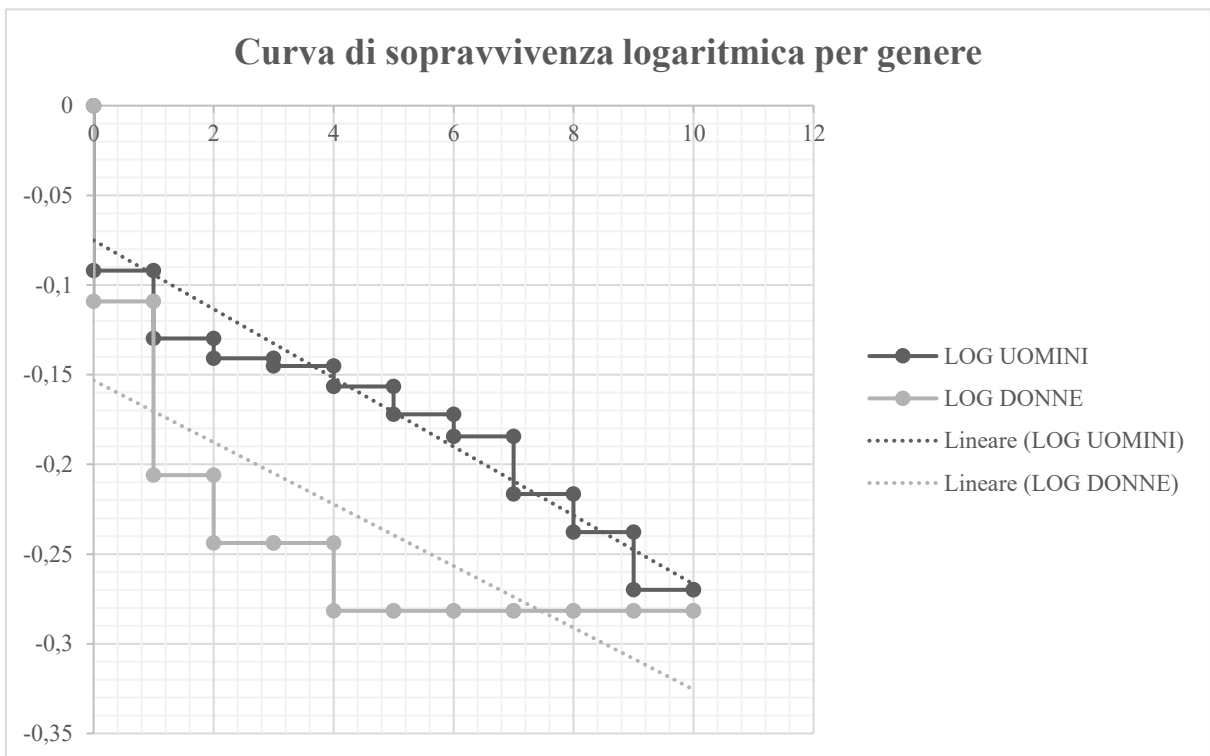


Figura 9: Curva logaritmica secondo Kaplan-Meier della sopravvivenza dei pazienti divisa per genere

*Per i valori di pazienti a rischio e overall si guardi Tabella allegata a Figura 8

4.1.1 Associazione tra fattori prognostici e mortalità

Nello studio abbiamo preso in considerazione le comorbidità del paziente e come i fattori prognostici influiscano sulla mortalità, in particolare la presenza di diabete (HR 2.81 [95% CI 1.73, 4.56], $p < 0.001$) e la presenza di BPCO (HR 5.10 [95% CI 2.65, 9.79], $p < 0.001$). A questi valori si associano analisi cliniche e laboratoristiche, tra cui il valore di creatinina maggiore di 2 mg/dL all'ingresso in Pronto Soccorso (HR 2.19 [95% CI 1.32, 3.62], $p = 0.002$), lo stato clinico di shock (HR 2.34 [95% CI 1.40, 3.93], $p = 0.001$) e il ritrovamento tramite ecografia transesofagea di ascesso (HR 1.83 [95% CI 1.14, 2.95], $p = 0.012$). (Figura 10)

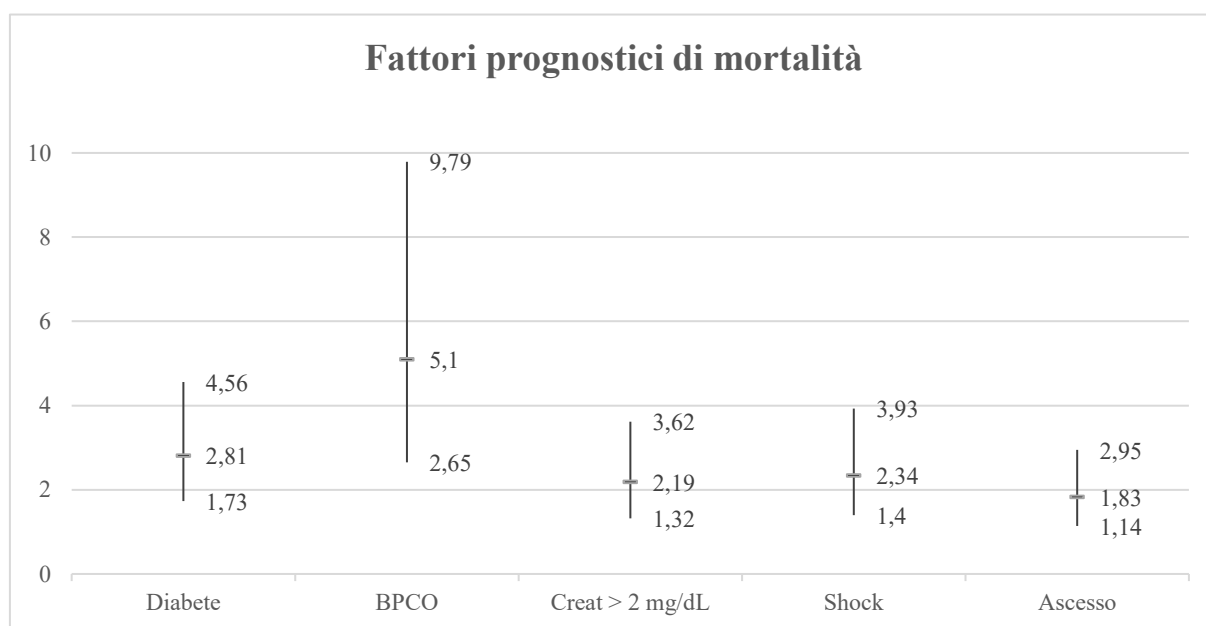


Figura 10: Fattori prognostici di mortalità in endocarditi batteriche

4.1.2 Associazione tra fattori predittivi e recidiva

Nella ricerca di parametri associati a recidiva ed in grado di predirne l'insorgenza, dal nostro studio è emersa una correlazione con la tossicodipendenza (HR 5.58 [95% CI 2.46, 12.7], $p < 0.001$).

Un secondo parametro strettamente correlato alla manifestazione di un secondo episodio di patologia, e che ne aumenta il rischio mediamente del 250%, risulta essere la presenza di ascessi (HR 2.51 [95% CI 1.12, 5.59], $p = 0.025$).

Importante per questo studio risulta notare come anche l'endocardite su protesi valvolare, rispetto all'endocardite su valvola nativa, aumenti il rischio di recidiva, finanche a quintuplicarlo (HR 2.26 [95% CI 1.00, 5.09], $p = 0.049$).

L'ultimo parametro che ha avuto importante associazione con la comparsa di recidiva è stata l'operazione in acuto (HR 2.89 [95% CI 1.15, 7.25], $p = 0.024$).

4.2 Analisi per endocarditi su valvola nativa o protesi valvolare

4.2.1 Analisi generale

In merito al quesito di studio di questo progetto, nell'ottica di un possibile controllo clinico in prevenzione dell'evento, si pone l'attenzione sulla differenza che si ha tra endocarditi affezionanti valvole native e protesi valvolari.

Tra i pazienti in studio si possono contare 154 pazienti aventi l'endocardite su valvola nativa (69%) e 58 pazienti su protesi valvolare (26%). A questi si aggiunge un gruppo meno consistente, per un totale di 11 soggetti (5%), aventi l'endocardite sia su valvola nativa che su protesi aortica. Nel seguente studio, non avendo carattere di significatività statistica da soli, sono inseriti all'interno del gruppo di pazienti con endocardite su protesi valvolare. (Figura 11)

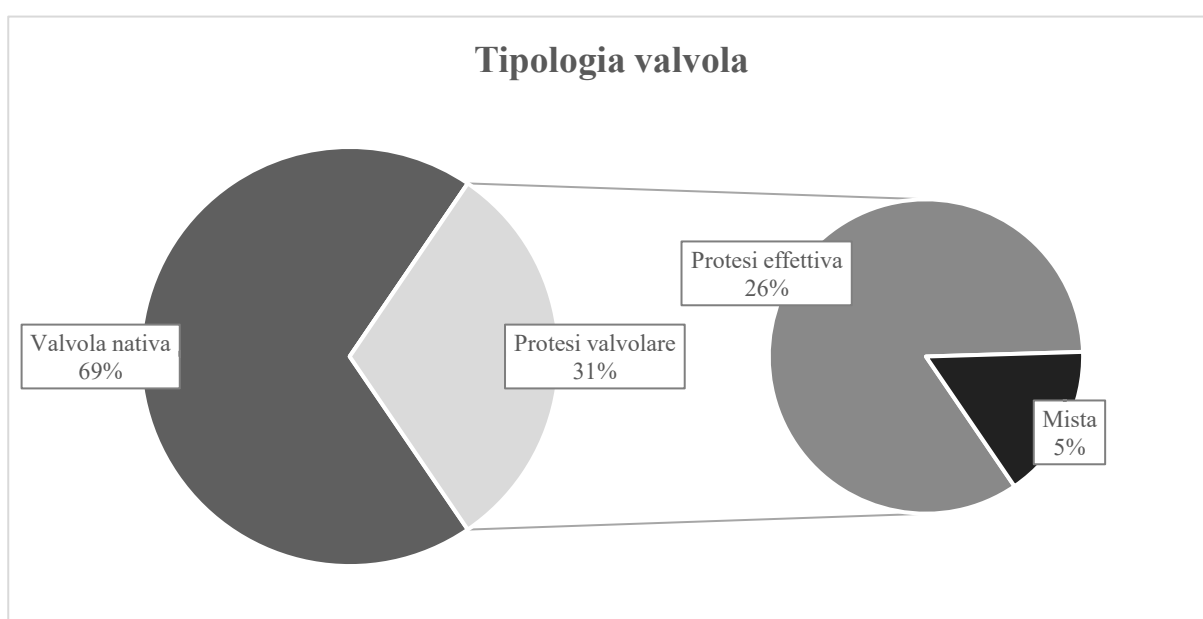


Figura 11: Tipologia di valvola affetta: differenza tra valvola nativa e protesi valvolare

I fattori di complicanza cronici, discussi nel capitolo precedente in merito alla divisione per genere, sono ripartiti, secondo quesito di studio, come da tabella seguente. (Tabella VI)

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare		p-value
	N.	%	N.	%	N.	%	
Diabete	49	22%	30	20%	19	28%	0,3
Tossicodipendenza	22	10%	15	9,8%	7	10,1%	> 0,9
BPCO	13	5,8%	7	4,5%	6	8,7%	0,3
Crea > 2 mg/dL	36	16%	22	14%	14	20,3%	0,4

Tabella VI: Comorbidità nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Dal database raccolto si sono riconosciuti in totale 13 casi di emorragia cerebrale in pazienti con valvola nativa (8,4%) e 5 (7,3%) su protesi valvolare, di cui 5 su protesi valvolare effettiva e 0 su tipologia valvolare mista. Per lo stato di shock si sono contati 26 casi in pazienti con endocardite su valvola nativa (16,9%) e 20 su protesi valvolare (29,0%), di cui 18 effettiva (26,1%) e 2 su tipologia mista (2,9%). Nella valutazione degli ascessi si sono poi riconosciuti 27 eventi nei pazienti con valvola nativa (17,5%) e 29 in pazienti con protesi valvolare (42,0%), di cui 25 (36,2%) con endocardite su sola protesi valvolare e 4 con tipologia mista di valvola colpita (6,4%).

Per quanto riguarda le embolizzazioni si hanno 48 eventi embolici avvenuti in pazienti con endocardite su valvola nativa e 16 eventi in pazienti con endocardite su protesi valvolare (di cui 13 con endocardite su sola protesi e 3 con endocardite mista). Calcolando il rischio assoluto risulta: 31,17% di rischio embolico in pazienti con valvola nativa e 23,19% di rischio embolico in pazienti con protesi valvolare. (Figura 12)

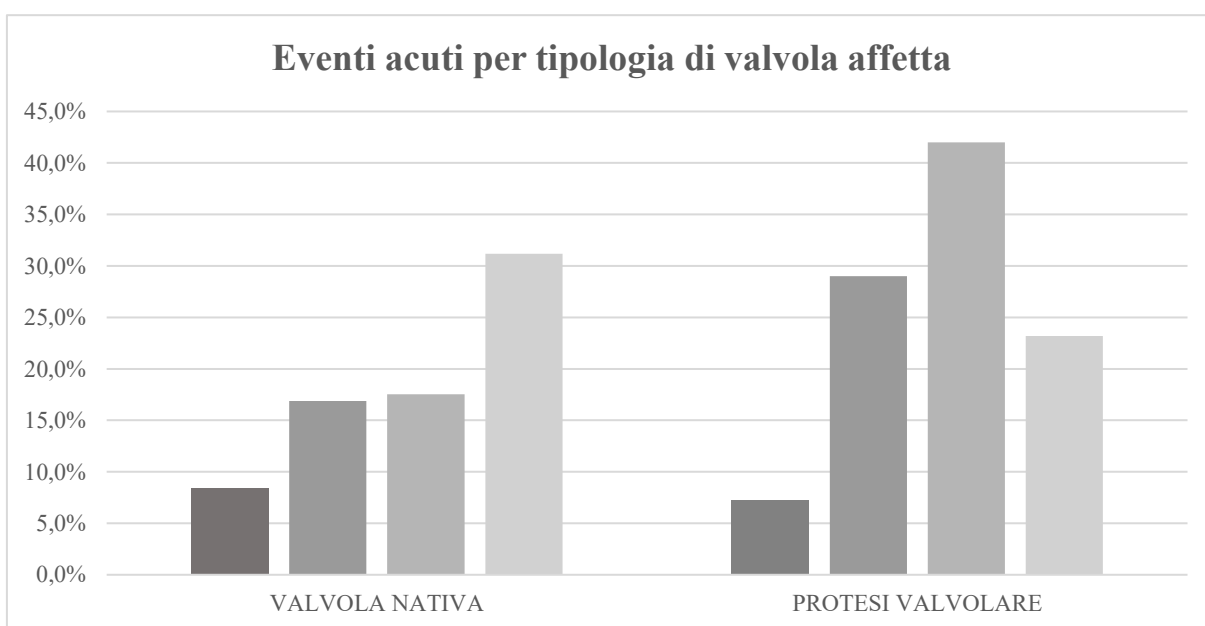


Figura 12: Rischio assoluto di eventi acuti suddivisi per tipologia di valvola affetta

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare		p-value
	N.	%	N.	%	N.	%	
Emorragie cerebrali	18	8,1%	13	8,5%	5	7,3%	0,8
Shock	46	21%	26	17%	20	29%	0,068
Ascessi	56	25%	27	18%	29	42%	< 0,001
Embolismi	64	29%	48	31%	16	23,2%	0,5

Tabella VII: Eventi acuti nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

A seguito di questo è stato studiato, in maniera puntuale, il rischio di evento embolico per sede anatomica rispetto al fattore “tipo di protesi affetta”. (Figura 13)

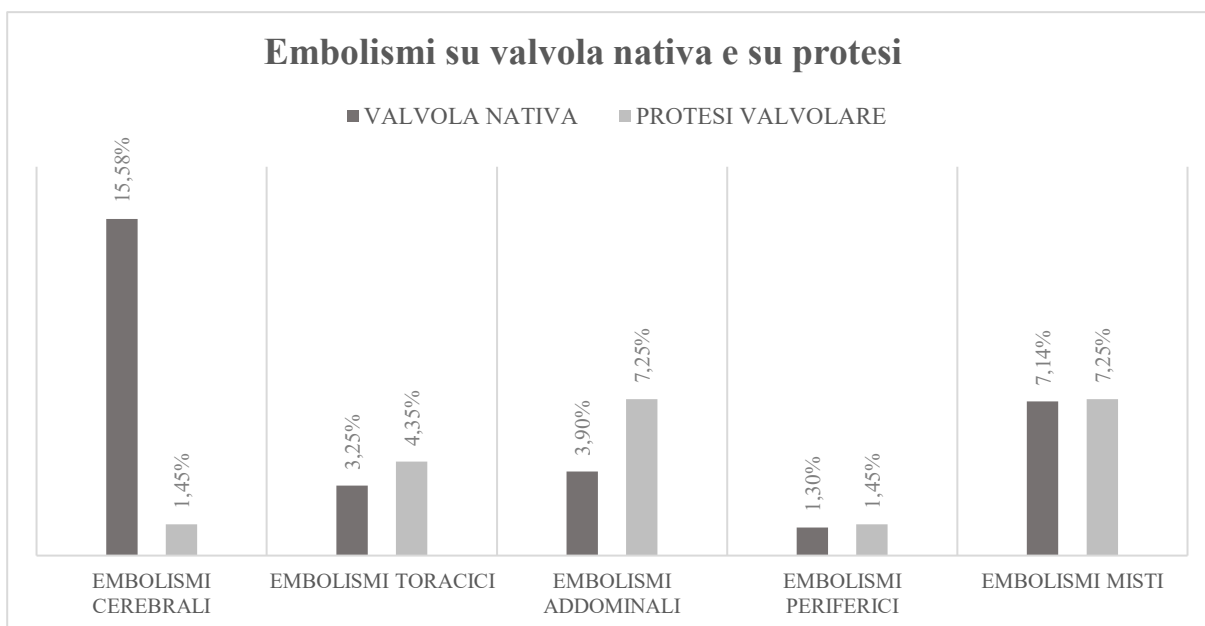


Figura 13: Rischio assoluto di embolismo per area anatomica in endocarditi su valvola nativa o su protesi valvolare

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare	
	N.	%	N.	%	N.	%
Cerebrali	25	11,2%	24	15,58%	1	1,45%
Toracici	8	3,6%	5	3,25%	3	4,35%
Addominali	11	4,9%	6	3,9%	5	7,25%
Periferici	3	1,34%	2	1,3%	1	1,45%
Misti	16	7,2%	11	7,14%	5	7,25%

Tabella VIII: Embolismi per area anatomica nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Si sono riconosciuti nel complesso 24 eventi embolici cerebrali (15,58%) in pazienti con endocardite su valvola nativa e solamente 1 in pazienti con affetta la valvola protesica (1,45%). Ugualmente si sono contati 5 embolismi toracici in pazienti con colpita la valvola nativa (3,25%) e 3 in pazienti con colpita la protesi valvolare (4,35%); 6 embolismi addominali con valvola nativa e 5 con protesizzazione valvolare (rispettivamente 3,90% e 7,25%); 2 eventi embolici periferici in pazienti con valvola nativa e 1 con protesi valvolare (rispettivamente 1,30% e 1,45%); infine 11 eventi embolici misti in pazienti del primo gruppo e 5 in pazienti del secondo (7,14% e 7,25%).

Infine, un'ultima valutazione presa in considerazione tra i parametri pre-intervento del nostro studio nella valutazione della differenza tra i due gruppi di analisi (pazienti affetti da endocardite su valvola nativa e su protesi valvolare), è la distribuzione della frazione di eiezione (FE) dei soggetti. Nei pazienti affetti da endocardite su valvola nativa si ha un minimo di 20%, un valore al primo quartile di 50%, una mediana pari a 57%, una percentuale al terzo quartile di 63% e un massimo di 79%. Allo stesso modo, per quanto concerne i pazienti aventi endocardite su protesi valvolare, si ha: 19% come valore minimo, 47,25% come punteggio al primo quartile, 55% di mediana, 60,75% al terzo quartile e 84% come valore massimo. (Figura 14)

Dal grafico si comprende come effettivamente i valori siano ben confrontabili e non ci sia quindi una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

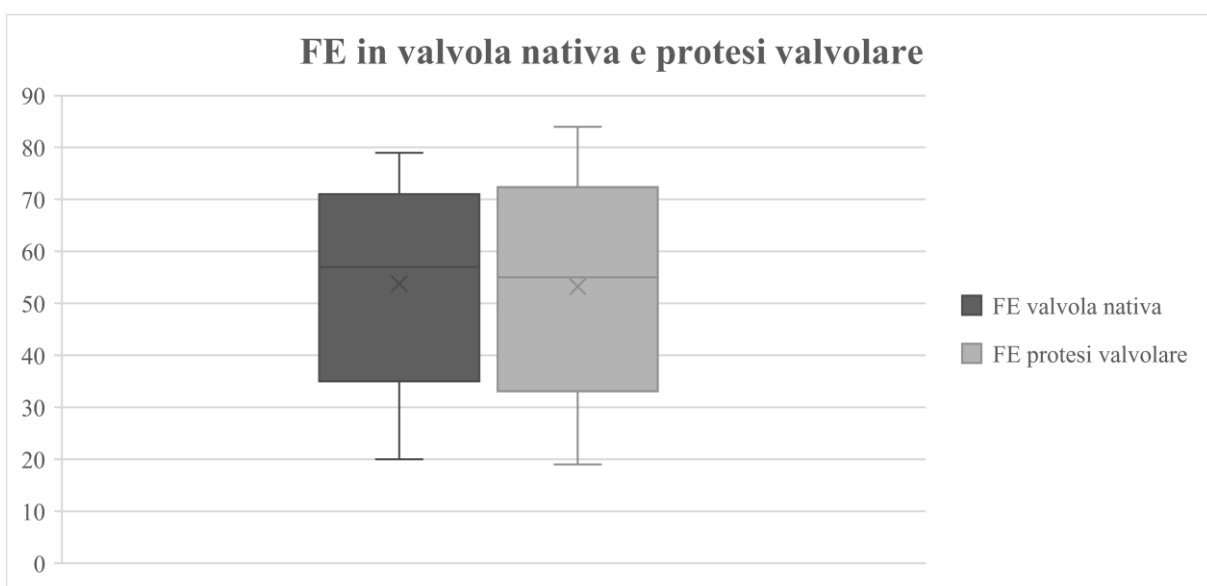


Figura 14: Differenza di FE in valvola nativa e protesi valvolare

Si utilizzano, ora, i valori raccolti per analizzare la mortalità intraospedaliera per endocarditi su valvola nativa e su protesi valvolare sulla base dell'algoritmo ACEF, calcolato tramite la seguente formula:

$$ACEF = \frac{\text{età (anni)}}{FE (\%)} + 1^*$$

* se il valore della creatinina sierica è >2 mg/dL

Dai dati raccolti nel nostro database risulta una distribuzione dei punteggi dell'algoritmo ACEF come da grafico a pagina seguente (Figura 15), con una media di 1,4 ed estremi 0,26 e 4,16.

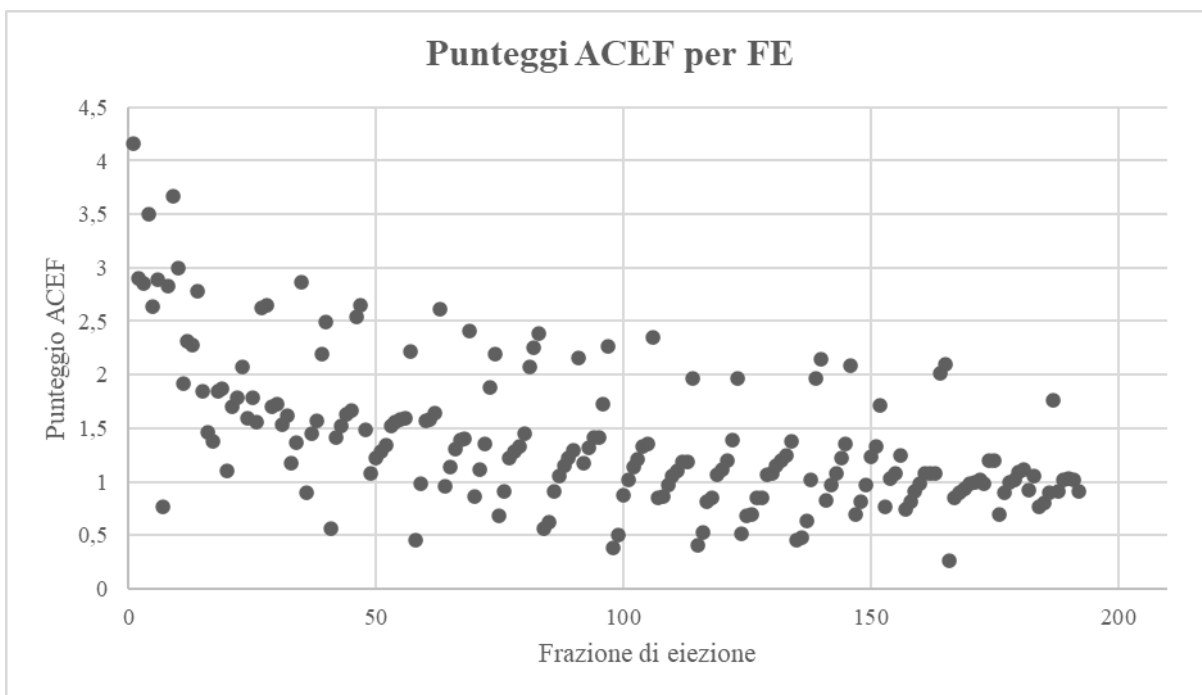


Figura 15: Punteggi ACEF tarati sulla frazione di eiezione

In particolare viene usato come discriminante il valore ACEF di 0,7 per stratificare il rischio di mortalità intraoperatoria. Nei dati da noi registrati non sono presenti pazienti affetti da endocarditi su valvola nativa morti intraricovero con punteggio ACEF minore di 0,7, mentre si contano 22 morti intraricovero su 120 pazienti con valore superiore, con una percentuale quindi del 18%.

Tra i pazienti con endocardite su protesi valvolare, analogamente, si conta un solo decesso intraricovero tra i pazienti (6 soggetti) con ACEF calcolato minore di 0,7; vi sono invece 15 decessi intraricovero tra i 54 pazienti con ACEF superiore. In questo caso la percentuale di mortalità si attesta rispettivamente al 16% e al 27%.

4.2.2 *Analisi per grandezza vegetazioni*

Per l'analisi del presente studio sono state prese in considerazione le grandezze delle vegetazioni riscontrate all'ecografia transesofagea nel pre-intervento. In particolare sono state considerate due dimensioni fondamentali: la lunghezza maggiore riscontrata, quella cioè della vegetazione più lunga, considerata in singola dimensione, e il volume totale della massa vegetante. Per quest'ultima valutazione è stata utilizzata la dimensione di 1 mm nel caso di altra grandezza, definita dall'operatore, non significativa o filiforme.

Dai referti di radiodiagnostica allegati alle cartelle cliniche dei pazienti in studio, sono risultati i seguenti dati: per quanto riguarda la sola lunghezza si ha un minimo di 0 mm, nel caso di vegetazione non rilevata all'ecografia (15 casi), un valore al primo quartile di 10 mm, una mediana di 13 mm, un valore al terzo quartile di 20 mm e un massimo di 45 mm. Per la dimensione volumetrica si ha, invece, rispettivamente, i seguenti valori: 0 mm³, 12 mm³, 55 mm³, 150 mm³ e 3135 mm³. Nel grafico seguente analizziamo, tramite grafico scatola e baffi, le variazioni statistiche di dimensione delle vegetazioni alla diagnosi tra le endocarditi su valvola nativa e quelle su protesi valvolare. Per migliorare l'appropriatezza dello studio vengono esclusi i 15 casi in cui le vegetazioni non sono risultate visibili, calibrando quindi i grafici seguenti (*Figura 16* e *Figura 17*) sulla dimensione delle vegetazioni considerato come criterio di inclusione che queste siano visibili all'ecografia transesofagea.

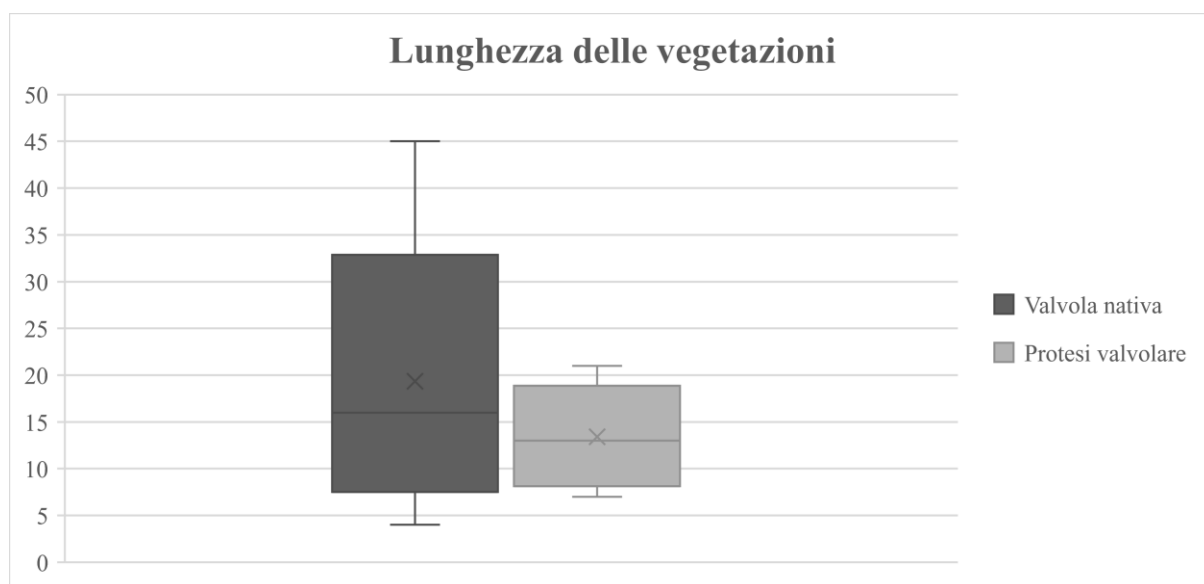


Figura 16: Lunghezza delle vegetazioni in millimetri, suddivisa per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

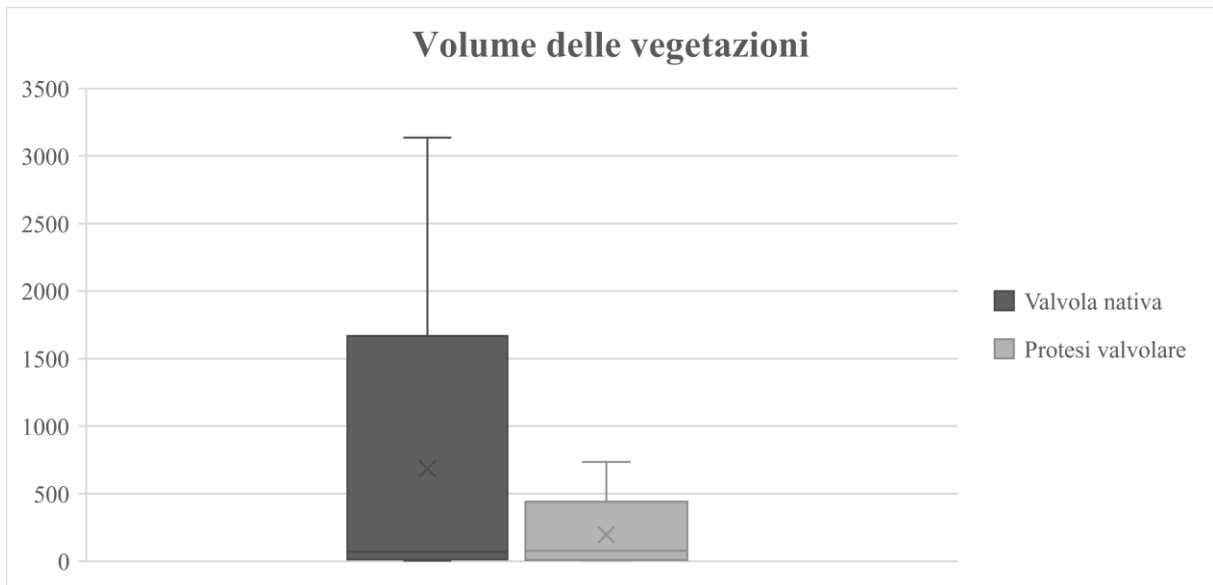


Figura 17: Lunghezza delle vegetazioni in millimetri cubi, suddivisa per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Per valutare se la dimensione lineare o la dimensione volumetrica influenzino gli outcome dei pazienti, si costruiscono di seguito delle curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier nei tre anni successivi all'intervento. In particolare per ogni grafico si avranno due curve, costruite considerando le due metà di pazienti ordinati per dimensioni calcolate (la metà a grandezza minore e la metà a grandezza maggiore), in modo da vedere se, all'aumento delle grandezze, si abbia un corrispettivo aumento delle mortalità. Saranno costruiti quattro grafici: uno per ogni dimensione (lunghezza o volume) legata alla tipologia di valvola affetta (endocardite su valvola nativa o su protesi aortica). Si nota come per ogni grafico la pendenza dell'interpolare della metà dei pazienti con grandezze maggiori sia superiore alla prima metà. Si sottolinea come la curva di sopravvivenza della dimensione volumetrica per endocarditi su protesi valvolare (Figura 21) sembri cambiare tendenza. Bisogna però precisare che il campione di quel grafico è di soli 32 pazienti, limitando quindi la sensibilità dello studio.

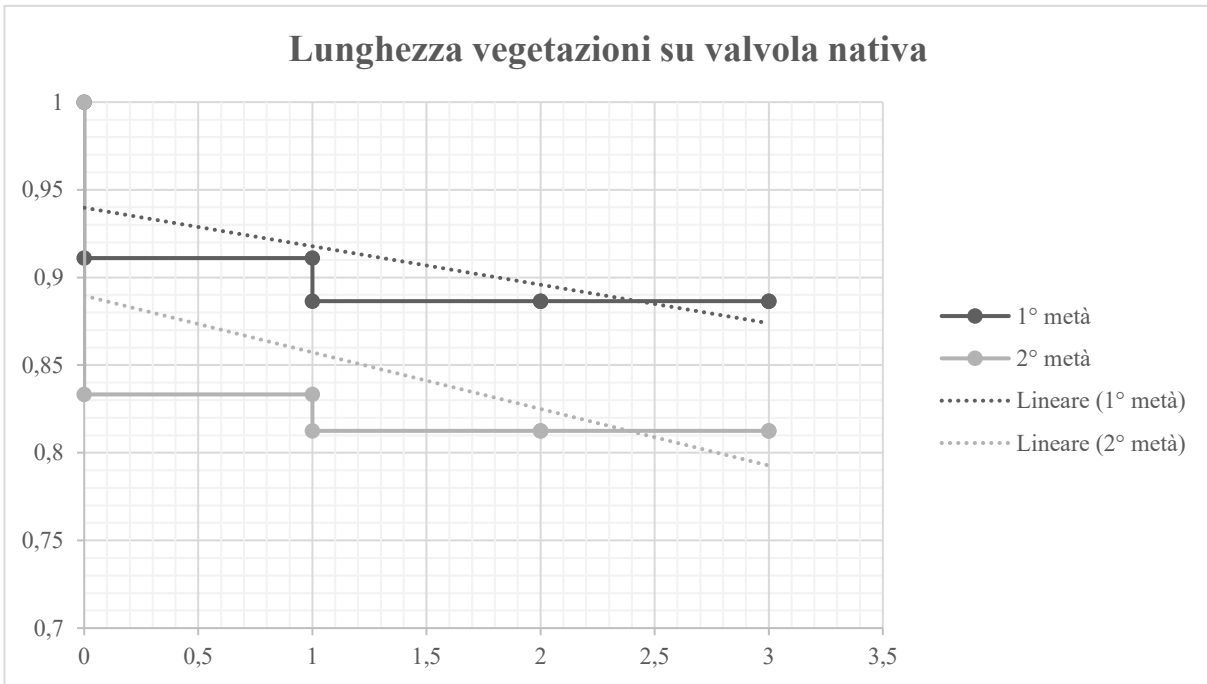


Figura 18: Curva di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier correlata alla lunghezza delle vegetazioni su valvola nativa

Caratteristiche	Dimissione	1 anno	3 anni
At risk (1° metà)	48	45	25
Overall 1° metà	91%	89%	89%
At risk (2° metà)	48	40	28
Overall 2° metà	83%	81%	81%

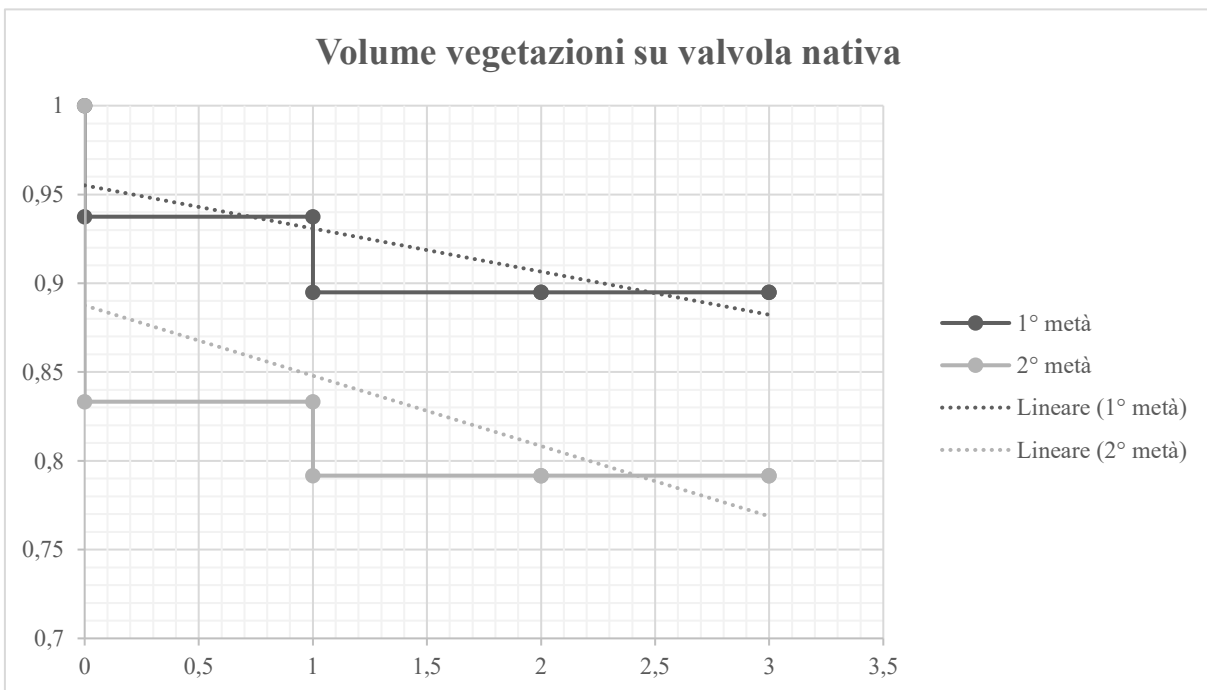


Figura 19: Curva di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier correlata al volume delle vegetazioni su valvola nativa

Caratteristiche	Dimissione	1 anno	3 anni
At risk (1° metà)	16	11	7
Overall 1° metà	94%	89%	89%
At risk (2° metà)	16	11	7
Overall 2° metà	83%	79%	79%

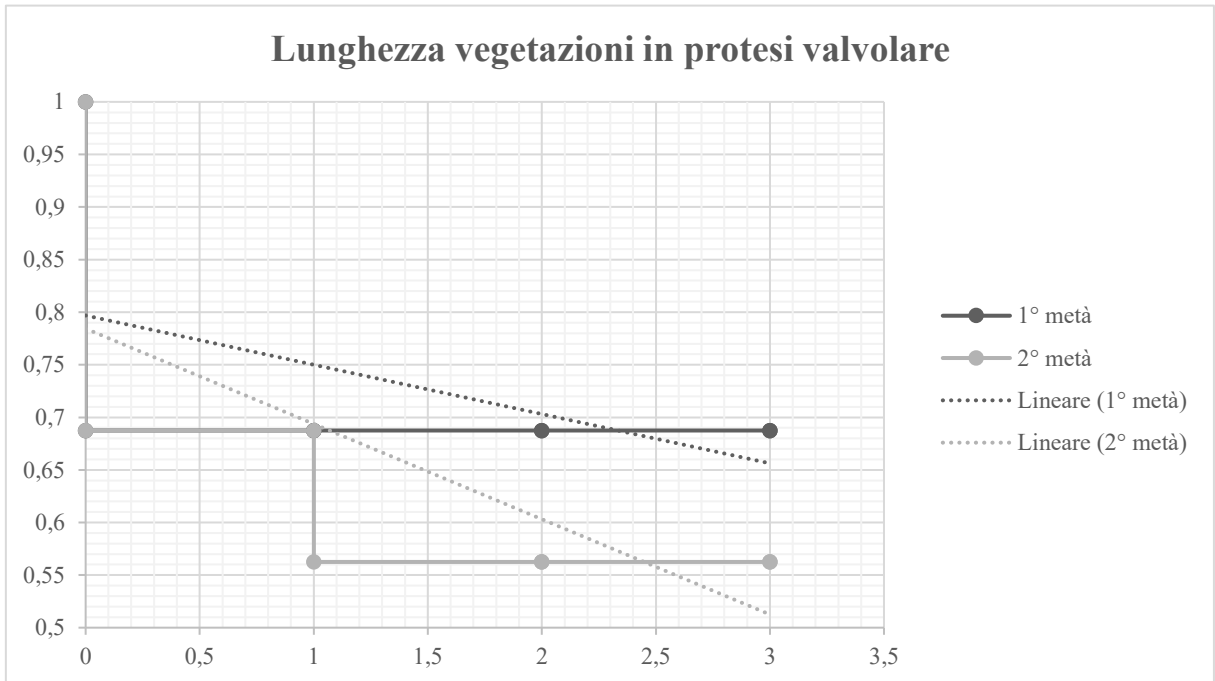


Figura 20: Curva di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier correlata alla lunghezza delle vegetazioni su protesi valvolare

Caratteristiche	Dimissione	1 anno	3 anni
At risk (1° metà)	48	44	27
Overall 1° metà	69%	69%	69%
At risk (2° metà)	48	40	25
Overall 2° metà	69%	56%	56%

Volume vegetazioni in protesi valvolare

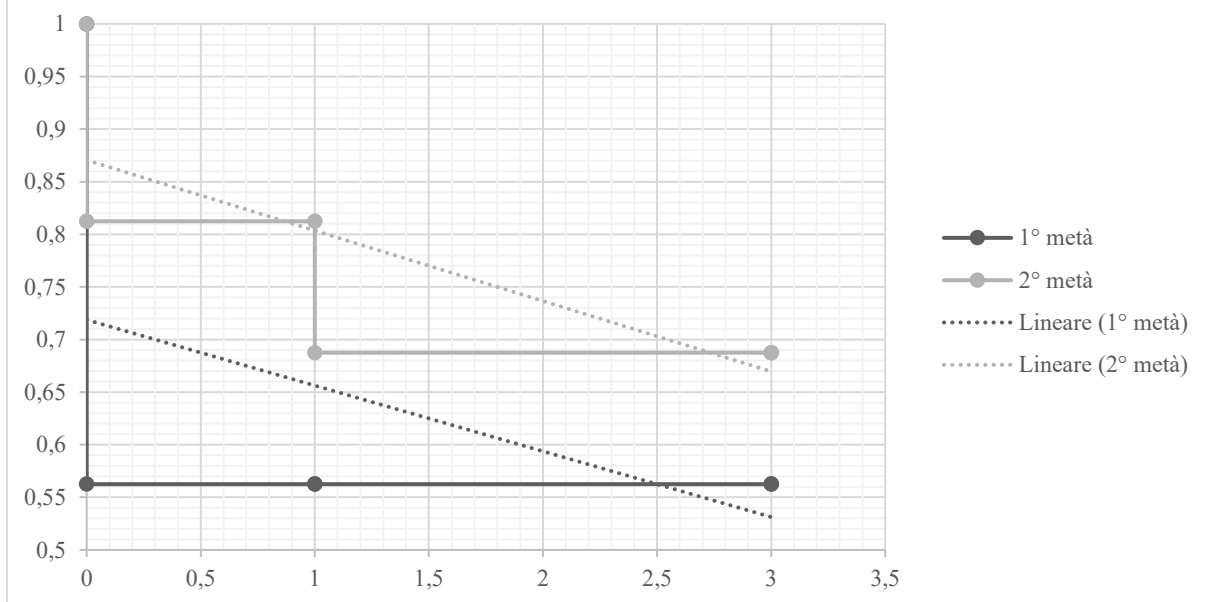


Figura 21: Curva di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier correlata al volume delle vegetazioni su protesi valvolare

Caratteristiche	Dimissione	1 anno	3 anni
At risk (1° metà)	16	9	7
Overall 1° metà	56%	56%	56%
At risk (2° metà)	16	13	7
Overall 2° metà	81%	69%	69%

4.2.3 *Analisi per tempistica di intervento*

Importante nella valutazione di questo studio risulta il controllo della tempistica secondo la quale il paziente è stato portato in sede operatoria. La discriminante per questo progetto risulta essere la seguente: vengono definite “endocarditi acute all’intervento” in caso di shock o invio in sala operatoria con positività alle emocolture; con “endocarditi cronicizzate all’intervento” si intendono invece i pazienti inviati ad operazione a seguito di adeguata terapia antibiotica fino a negativizzazione delle emocolture. Da questo studio è emerso che 93 pazienti sono stati inviati ad operazione con endocardite cronicizzata (41,7%), mentre 130 con endocardite acuta (58,3%). Considerando la suddivisione in endocarditi su valvola nativa o su protesi valvolare si ha: per i pazienti trattati per endocardite su valvola nativa 67 sono stati inviati con patologia cronicizzata (43,50%), mentre 87 con patologia acuta (56,5%); per quanto riguarda i soggetti trattati per endocardite su protesi valvolare si riconoscono invece rispettivamente 26 e 43 casi (62,3% - 37,7%). In grafico seguente (*Figura 22*) vengono presentati tali dati rapportandoli al totale delle endocarditi su valvola nativa o protesi valvolare.

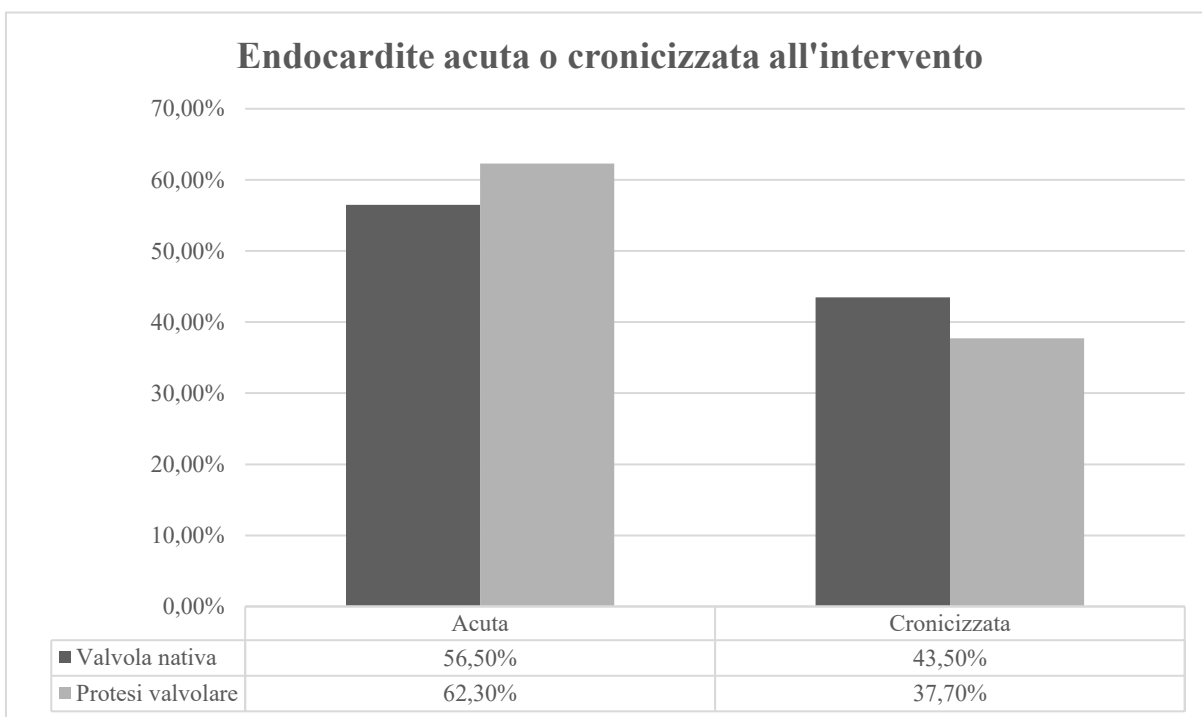


Figura 22: Endocardite acuto o cronicizzata all'intervento in funzione della tipologia di valvola affetta

Dal grafico è comprensibile come i valori siano statisticamente simili, con una leggera flessione in favore del trattamento acuto nelle endocarditi su protesi valvolare. La valenza di tale analisi risente però della composizione del campione ($p=0.3$) rendendo quindi impossibile trarre conclusioni corrette.

4.2.4 *Analisi per intervento*

Entrando nella valutazione dei risultati relativi all'intervento cardiocirurgico di correzione valvolare, si può intanto valutare la differente sezione di cuore affetta, destra o sinistra, in relazione alla tipologia di valvola colpita (nativa o artificiale). Per le analisi seguenti si considereranno le sezioni miste come sinistre, in funzione della prognosi più infausta.

Dal database raccolto si sono contati 9 pazienti con affezione del cuore destro su valvola nativa e 8 su protesi valvolare; per quanto riguarda il cuore sinistro si valutano 144 pazienti su valvola nativa e 61 su protesi valvolare. Rapportando tali risultati al totale dei pazienti con valvola nativa o protesica rispettivamente, si ottengono i seguenti dati: per i pazienti con endocardite su valvola nativa si ha 6% di casi di sezione destra affetta e 94% di casi di sezione sinistra, per i soggetti con endocardite su protesi valvolare si ha 12% di casi su sezione destra e 88% su sezione sinistra. (Figura 23)

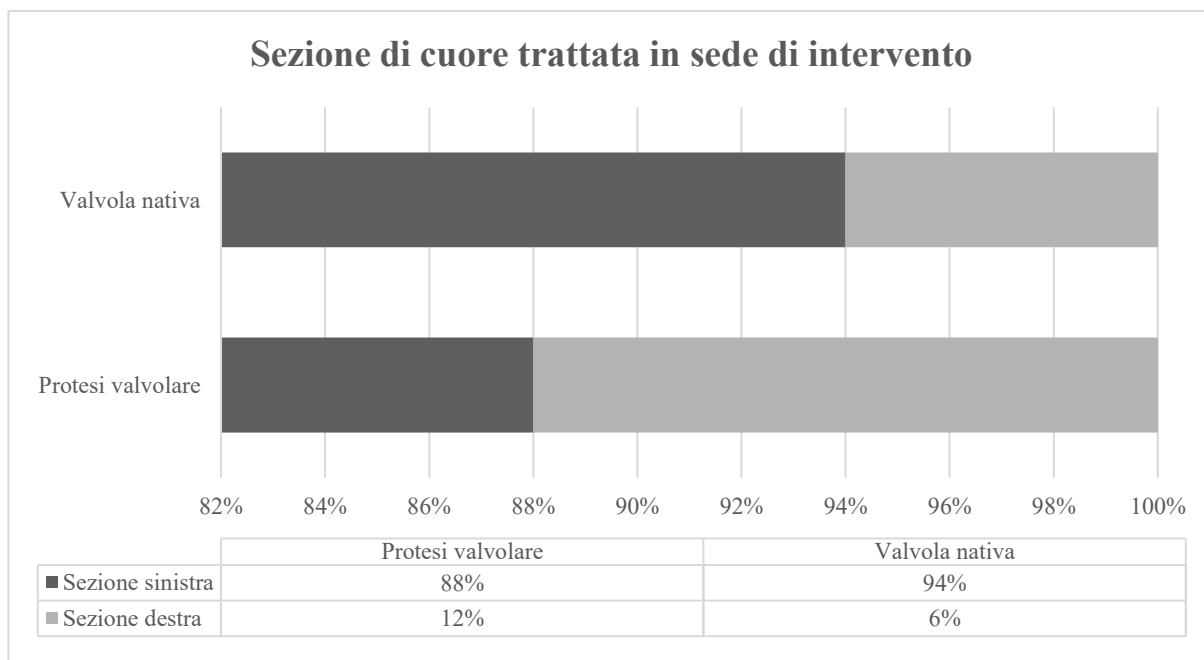


Figura 23: Sezione di cuore trattata in sede di intervento nella diversa tipologia di valvola

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare		p-value
	N.	%	N.	%	N.	%	
Sezione sinistra	193	87%	135	88%	58	84%	< 0,001
Sezione destra	17	7,6%	9	5,8%	8	11,6%	
Entrambe	13	5,8%	10	6,5%	3	4,3%	

Nell'intervento di correzione valvolare sono state trattate mediamente 1,25 valvole a paziente ($p < 0.001$). Considerata la suddivisione come da quesito di studio si calcolano 1,30 valvole in pazienti con endocardite su valvola nativa e 1,15 valvole in pazienti con endocardite su protesi valvolare. Le valvole trattate, nelle endocarditi su valvola nativa, sono in 66 casi la valvola aortica (42,8%), in 39 la valvola mitralica (25,3%), in 1 solo caso la valvola polmonare (0,6%) e in 8 la valvola tricuspide (5,2%); nelle endocarditi su protesi valvolare si hanno 45 casi di trattamento della protesi aortica (65,2%), 8 della protesi mitralica (11,6%), 2 della protesi polmonare (2,8%) e 3 della protesi tricuspide (4,3%). La restante percentuale riguarda i trattamenti di più valvole nello stesso intervento.

Il grafico seguente (*Figura 23*), per renderlo più leggibile, si struttura paragonando le differenti valvole. In tabella vengono riportati gli interventi in valore assoluto, senza discriminare in caso di più valvole trattate contemporaneamente.

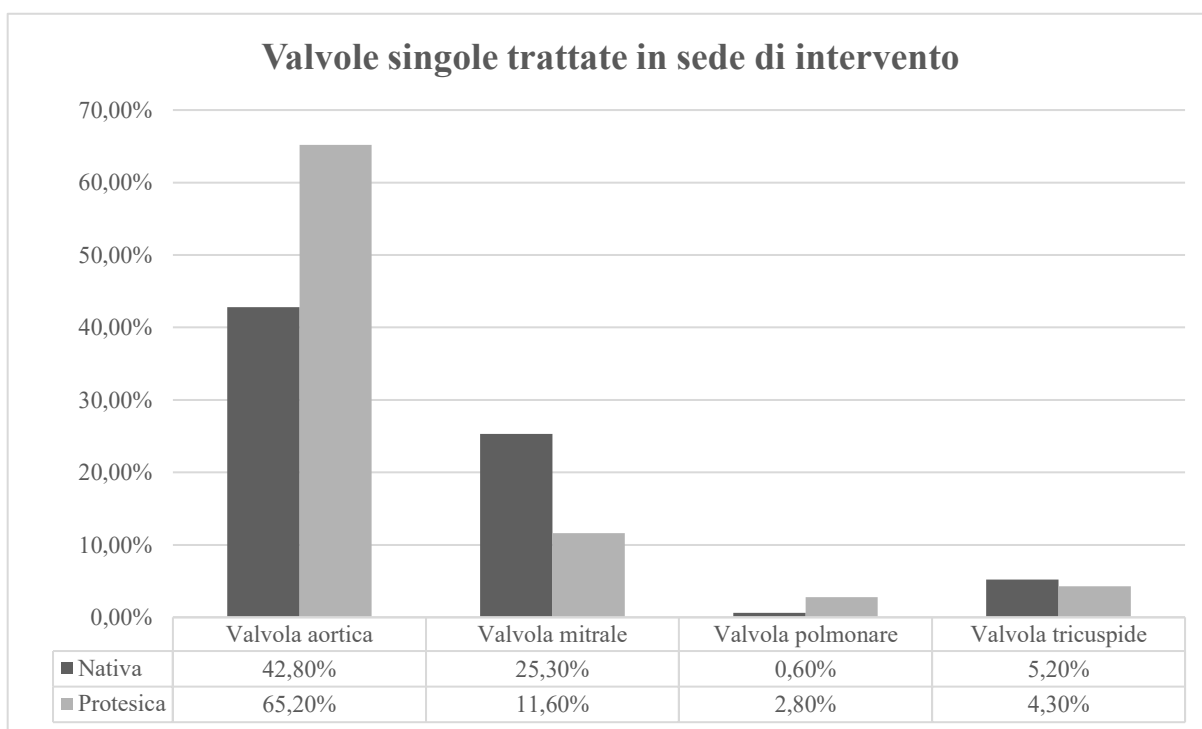


Figura 24: Valvole singole trattate in sede di intervento nella diversa tipologia di valvola

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare		p-value
	N.	%	N.	%	N.	%	
Valvola aortica	155	70%	103	67%	52	75,4%	0,3
Valvola mitrale	92	41%	78	51%	14	20,3%	< 0,001
Valvola polmonare	7	3,1%	1	0,6%	6	8,7%	< 0,001
Valvola tricuspide	26	12%	18	12%	8	11,6%	0,002

A. Valvola aortica

Facendo una panoramica delle operazioni effettuate su valvola aortica, risultano un totale di 151 sostituzioni valvolari, di cui 149 con protesi biologica (98,7%) e 2 con protesi meccanica (1,3%). Tali sostituzioni risultano adeguatamente suddivise in 99 protesi biologiche e 1 protesi meccanica per correzione valvolare a seguito di endocardite su valvola nativa (65,6% - 0,7%) e 50 protesi biologiche e 1 protesi meccanica inserite per la correzione di endocarditi su già protesi valvolare (33,1% - 0,7%). Nella scelta della protesi da inserire si sono preferite le seguenti: Magna Ease (51%, ditta Edwards Lifesciences) per un totale di 77 innesti, Inspiris Resilia (14,6%, ditta Edwards Lifesciences) per 22, Freestyle (6,6%, ditta Abbott) per 10, Bioconduit (5,3%, ditta Biointegral surgical) per 8, Freedom (6,0%, ditta Sorin Group) e Intuity (6,0%, ditta Edwards Lifesciences) 9 rispettivamente entrambe, Trifecta per 8 (5,3%, ditta St. Jude medical) e Epic per 1 (0,7%, ditta Abbott). Vi sono poi ulteriori 5 valvole sostituite con protesi categorizzate con “altro”, che sono: 2 Medtronic Avalon (1,3%, ditta Medtronic) e 1 Biointegral Surgical (0,7%, ditta Assut Europe) per le protesi biologiche; le 2 protesi meccaniche sono invece 1 StJudeMedical Regent (0,7%, ditta StJudeMedical Inc) e un tubo valvolato meccanico StJudeMedical (0,7%, ditta StJudeMedical Inc). Per quanto riguarda la grandezza della protesi, nella divisione tra sostituzione di valvola nativa e resostituzione di protesi valvolare, si evidenzia tramite grafico scatola e baffi (*Figura 25*).

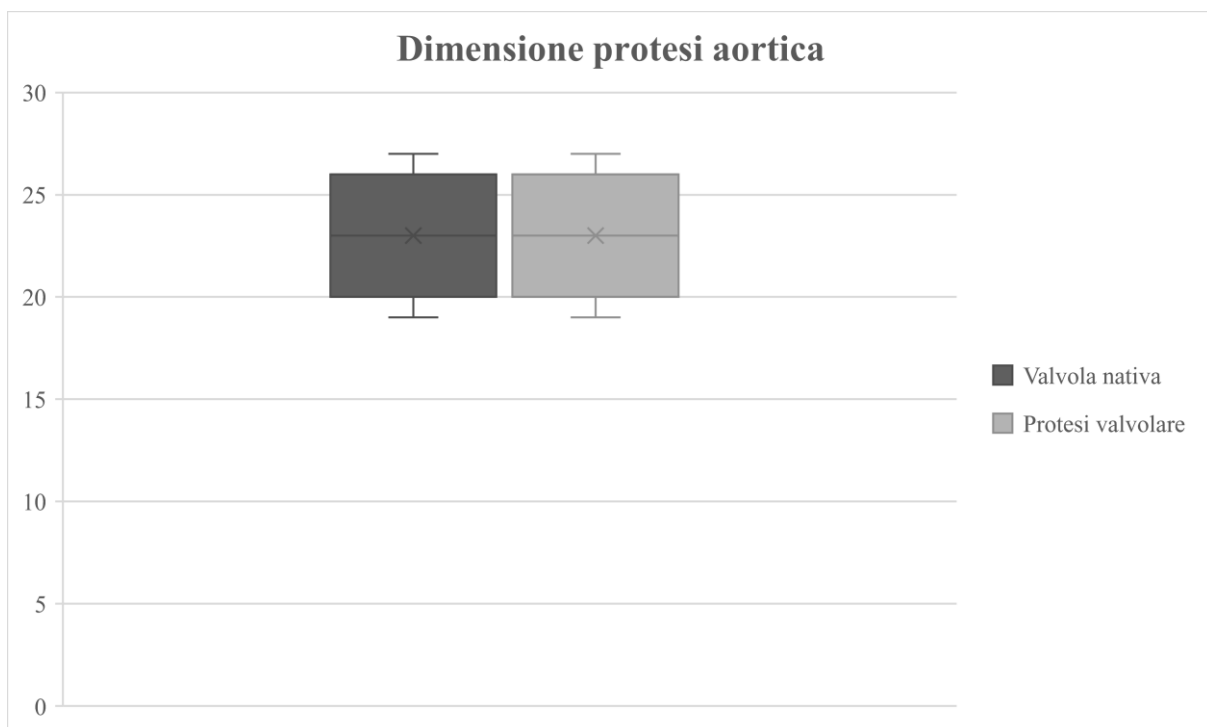


Figura 25: Dimensioni della protesi aortica in sede di sostituzione, diviso per intervento su valvola nativa e su già protesi valvolare

*Min-Q1-Mediana-Q3-Max: Valvola nativa 19-20-23-26-27; Protesi valvolare 19-20-23-26-27

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare	
	N.	%	N.	%	N.	%
Plastica valvolare	4	2,6%	3	2,9%	1	1,9%
Protesi biologiche	149	96,1%	99	96,1%	50	96,1%
Protesi meccaniche	2	1,3%	1	1%	1	1,9%

Tabella IX: Tabella descrittiva del trattamento effettuato in sede di intervento su valvola aortica nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

	Dimensioni medie	N.	%
Magna Ease	22,9 (19 – 27)	77	51%
Inspiris Resilia	22,4 (19 – 27)	22	14,6%
Freestyle	22,8 (19 – 25)	10	6,6%
Bioconduit	25,5 (23 – 27)	8	5,3%
Freedom	23,2 (21 – 25)	9	6%
Intuity	23,2 (21 – 27)	9	6%
Trifecta	24,3 (21 – 27)	8	5,3%
Epic	23	1	0,7%
Medtronic Aavalus	24 (23 – 25)	2	1,3%
Biointegral Surgical	25	1	0,7%
StJudeMedical Regent	23	1	0,7%
Tubo valvolato mecc. StJudeMedical	23	1	0,7%

Tabella X: Tabella descrittiva delle protesi utilizzate in sede di intervento su valvola aortica

B. Valvola mitrale

Per quanto concerne la sostituzione della valvola mitrale, questa è portata avanti in 64 casi tramite l'utilizzo di una protesi biologica e in 3 casi utilizzando una protesi meccanica (95,5% - 4,5%). Per la correzione della valvola in endocarditi su valvola nativa (82%) sono state utilizzate 53 protesi biologiche e 2 protesi meccaniche (96,4% - 3,6%); per la sostituzione in endocarditi su già protesi valvolare (18%) si contano 11 protesi biologiche e 1 protesi meccanica. In 17 casi la valvola non è stata sostituita, bensì plasticata utilizzando però l'impianto di anelli protesici per migliorare la struttura anulare (16 anelli impiantati per la correzione di endocarditi su valvola nativa). Le protesi valvolari maggiormente utilizzate sono state in 26 casi la Biocor (32,1%, ditta StJudeMedical Inc), in 34 la Biocor Epic (42%, ditta StJudeMedical Inc), in 14 casi la Saddle (17,3%, ditta Roids) e in 7 casi altri tipi di protesi; tra queste si contano 2 Biomitral (2,5%, ditta Roids), 2 Future (2,5%, ditta Roids), 1 Magna Ease (1,2%, ditta

Edwards Lifesciences), 1 Sapien3 (1,2%, ditta Edwards Lifesciences) e 1 Medtronic Memo 3D Rechorde (1,2%, ditta Sorin Group Italia S.r.l). La grandezza della protesi inserita viene studiata con il diagramma scatole e baffi. (Figura 26)

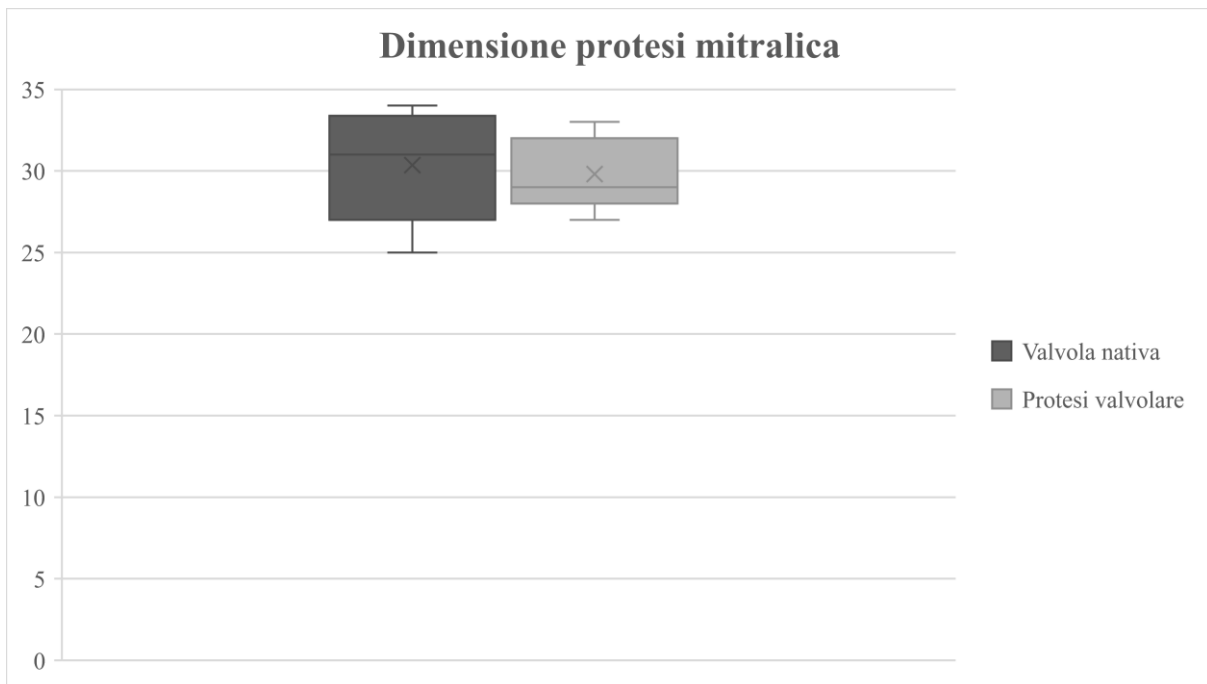


Figura 26: Dimensioni della protesi mitralica in sede di sostituzione, diviso per intervento su valvola nativa e su già protesi valvolare

*Min-Q1-Mediana-Q3-Max: Valvola nativa 25-27-31-26-33,4-34; Protesi valvolare 27-28-29-32-33

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare	
	N.	%	N.	%	N.	%
Plastica valvolare	25	27,17%	23	29,5%	2	14,3%
Protesi biologiche	64	70%	53	68%	11	78,6%
Protesi meccaniche	3	3,2%	2	2,5%	1	7,1%

Tabella XI: Tabella descrittiva del trattamento effettuato in sede di intervento su valvola mitrale nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

C. Valvola tricuspide

In 26 pazienti è stato necessario intervenire sulla valvola tricuspide (11,7%). In particolare 20 pazienti sono stati trattati con la sola plastica di correzione (77%), 3 con la sostituzione della valvola nativa (11,5%) e 3 con la sostituzione della protesi valvolare precedentemente inserita (11,5%). Del primo gruppo si contano 8 interventi di plastica valvolare secondo De Vega (40%), 1 annuloplastica in pericardio autologo (5,0%) e 1 ricostruzione delle corde tendinee in goretex (5,0%); 8 valvole sono state trattate con annuloplastica con anello protesico (40%), la cui scelta è ricaduta su: 4 anelli Contour (50%, ditta Medtronic) e 3 anelli Hegar (37,5%); dell'ottavo anello non è stato possibile reperirne la marca. Per quanto riguarda la sostituzione valvolare sono state utilizzate unicamente valvole biologiche e la scelta è ricaduta sempre sulle Biocor Epic (ditta StJudeMedical Inc).

D. Valvola polmonare

Per la valvola polmonare si sono contati 7 interventi di correzione (3,1%), di cui uno di sola valvuloplastica con homograft (14,4%) e 6 di sostituzione (85,7%). Le sostituzioni valvolari sono state portate avanti con valvola biologica: due con homograft (33,3%), una Magna Ease (16,7%, ditta Edwards Lifesciences), una Bioconduit (16,7%, ditta Biointegral surgical), una Biointegral Surgical Biopulmonic (16,7%, ditta Assut Europe) e una Melody (16,7%, ditta NuMed).

4.2.5 Analisi per interventi contestuali

Contestualmente all'intervento di correzione valvolare, in questo studio sono stati presi in considerazione eventuali altri interventi eseguiti in sede operatoria: by-pass e intervento sull'aorta ascendente ($p < 0.001$). Dei 223 interventi raccolti in questo progetto, 28 (12,6%) hanno avuto una contestuale correzione dell'aorta ascendente e 19 un intervento di by-pass (8,5%). Per quanto concerne quest'ultimo gruppo si hanno più specificatamente: 14 by-pass monovascolari (73,7%), 2 doppi by-pass (10,5%) e 3 triplici (15,8%).

4.2.6 Analisi microbiologica

Delle endocarditi presenti nel database costruito per lo studio, sono risultati 51 casi di microbiologia (22,9%), intesa come emocolture pre-trattamento e biopsia di materiale operatorio, non indicativa, configurando quindi la patologia come da germe ignoto. Di questi si possono contare 35 casi nelle endocarditi su valvola nativa (22,73%) e 16 casi nelle endocarditi su protesi valvolare (23,19%).

Nei restanti 172 casi (77,1%) si è potuto risalire al germe causante la patologia. Tra questi si sono riscontrati: 32 casi di endocardite da *Staphylococcus Aureus* (18,6%), 19 da *Staphylococcus Epidermidis* (11,0%), 27 da *Enterococcus Faecalis* (15,7%), 6 da *Pseudomonas Aeruginosa* (3,5%), 58 Staphylococchi in generale (33,7%), 54 da Streptococchi in generale (31,4%), 8 da funghi (4,7%), 11 da altri patogeni (6,4%, vedi *Tabella XII*) e 8 (4,7%) da patogeni di classi miste. In quest'ultimo rientrano i medesimi patogeni (a parte *E. coli*, non già presente come singolo patogeno), ma copresenti in uno stesso paziente. Nel grafico seguente (*Figura 27*) sono riportati i rischi assoluti di contrarre un'endocardite da ciascuna classe di batteri per soggetti aventi valvola nativa o già sottoposti a sostituzione protesica valvolare.

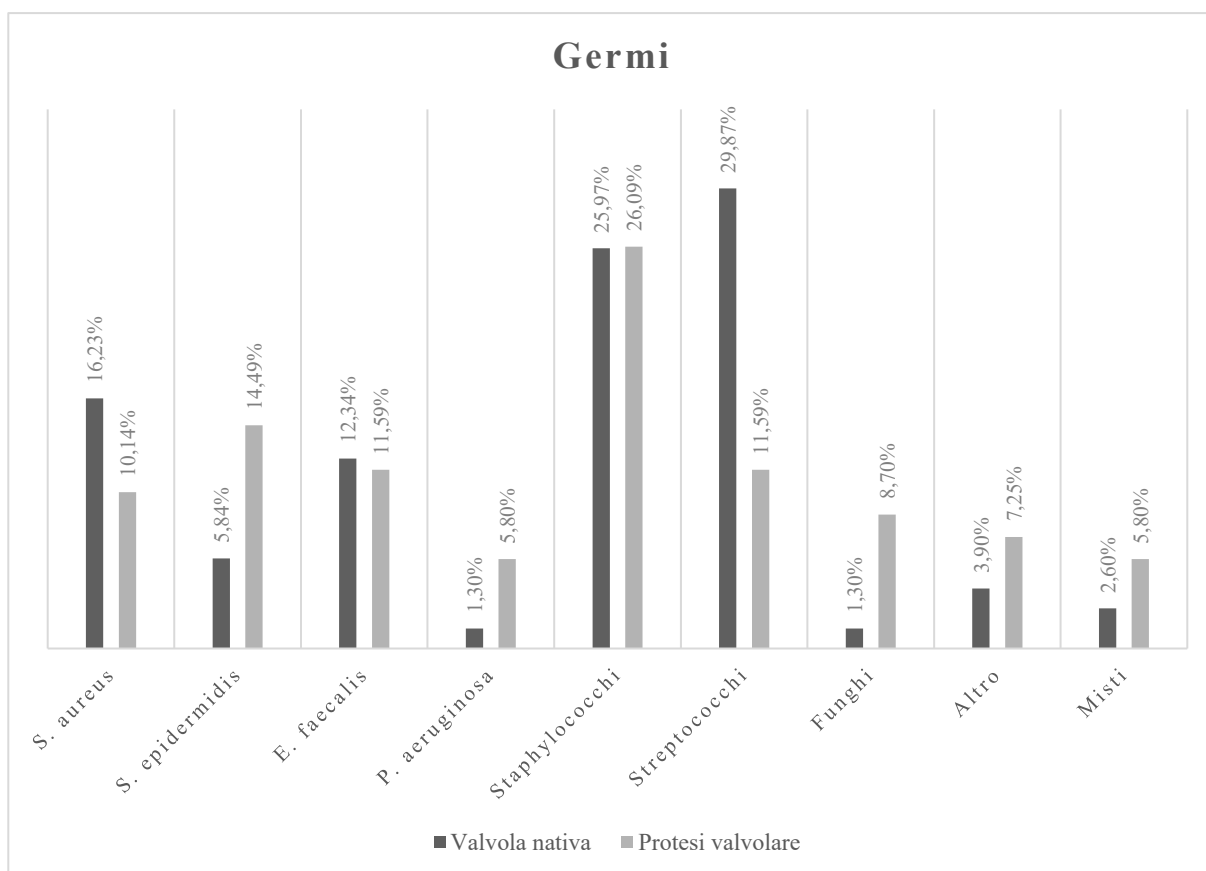


Figura 27: Rischio assoluto di endocardite da germe specifico in pazienti con valvola nativa o protesi valvolare

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare	
	N.	%	N.	%	N.	%
GERME IGNOTO	51	22,9%	35	22,73%	16	23,19
S. aureus	32	14,35%	25	16,23%	7	10,14%
S. epidermidis	19	8,5%	9	5,84%	10	14,49
E. faecalis	27	39,13%	19	12,34%	8	11,59%
P. aeruginosa	6	2,7%	2	1,3%	4	5,8%
Staphylococchi	58	26%	40	25,97%	18	26,09%
Streptococchi	54	24,22%	46	29,87%	8	11,59%
Funghi	8	3,6%	2	1,3%	6	8,7%
S. maltophilia	1	0,5%	1	0,6%	0	-
K. kingae	1	0,5%	0	-	1	1,4%
T. asahii	1	0,5%	0	-	1	1,4%
A. defectiva	1	0,5%	1	0,6%	0	-
A. urinae	1	0,5%	1	0,6%	0	-
G. sanguinis	1	0,5%	1	0,6%	0	-
H. parainfluenzae	1	0,5%	0	-	1	1,4%
Corynebacterium	1	0,5%	1	0,6%	0	-
K. pneumoniae	1	0,5%	1	0,6%	0	-
C. hominis	1	0,5%	0	-	1	1,4%
C. burnetii	1	0,5%	0	-	1	1,4%
Misti	8	3,6%	4	2,6%	4	5,8%

Tabella XII: Tabella descrittiva dei patogeni implicati nell'endocardite nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Dai dati ottenuti è risultato dunque che in endocarditi su valvola nativa siano prevalenti microbi come gli Streptococchi, mentre in affezioni della protesi valvolare prevalgono miceti, patogeni misti e microrganismi meno comuni come *Abiotrophia defectiva*, *Aerococcus urinae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Kingella kingae* o *Coxiella burnetii*.

4.2.7 Analisi per complicanze post-operatorie

A seguito degli interventi di correzione valvolare effettuati, sono state valutate le complicanze post-operatorie intercorse. Si stratificano ora, diversamente da quanto proposto nel capitolo 4.1, per tipologia di valvola affetta. In particolare, per quanto riguarda i pazienti presentanti endocardite su valvola nativa, si sono riconosciuti 38 casi di sanguinamento post-intervento (25%), 27 necessità di dialisi (18%), 36 complicanze ischemico-emorragiche (24%), 13 ricorsi al supporto meccanico tramite ECMO (8,6%), 31 necessità di impianto di pacemaker (20%) e 29 infezioni protratte (19%); analogamente, nei pazienti operati per patologia su protesi valvolare, si contano: 25 casi di sanguinamento (36%), 19 utilizzi di macchine dialitiche (28%), 21 soggetti con eventi ischemico-emorragici (30%), 15 impianti di ECMO (22%) e 26 di pacemaker (38%), 15 casi di infezione protratta (22%).

Nel grafico seguente (Figura 28) si paragonano i valori appena citati.

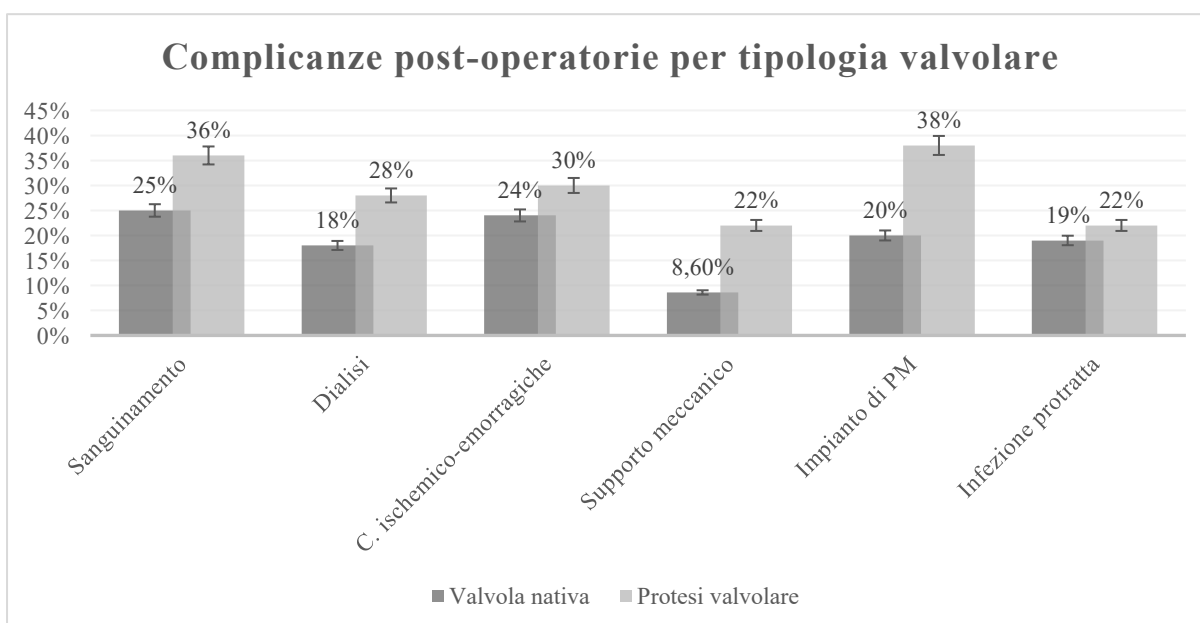


Figura 28: Complicanze post-operatorie suddivise per valvola nativa e protesi valvolare

	Overall		Valvola nativa		Protesi valvolare		p-value
	N.	%	N.	%	N.	%	
Sanguinamento	63	29%	38	25%	25	36%	0,12
Dialisi	46	21%	27	18%	19	27,5%	0,2
C. ischemico-emorr.	57	26%	36	24%	21	30,4%	0,3
Supporto meccanico	28	13%	13	8,6%	15	21,7%	0,011
Impianto di PM	57	26%	31	20%	26	37,7%	0,014
Infezione protratta	44	20%	29	19%	15	21,7%	0,5

Tabella XIII: Tabella descrittiva del rischio di complicanze post-operatorie nella popolazione generale e suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Nonostante l'analisi dell'errore statistico, esplicitato dalle barre di errore direttamente da grafico, risulta chiaro come tutte le complicanze post-operatorie abbiano un rischio di accadimento maggiore nei pazienti con endocardite su protesi valvolare, arrivando anche a triplicarne il valore, come per il caso del ricorso a ECMO. Considerando una differenza media del 10,2%, le complicanze post-operatorie in pazienti affetti su valvola protesica risultano consistentemente più elevate rispetto al gruppo di controllo, giustificando un approfondimento degli studi in materia, non presenti in maniera idonea in letteratura.

Il grafico seguente (*Figura 29*) riporta i medesimi dati esplicitati in *Figura 28* e in *Tabella XIII*.

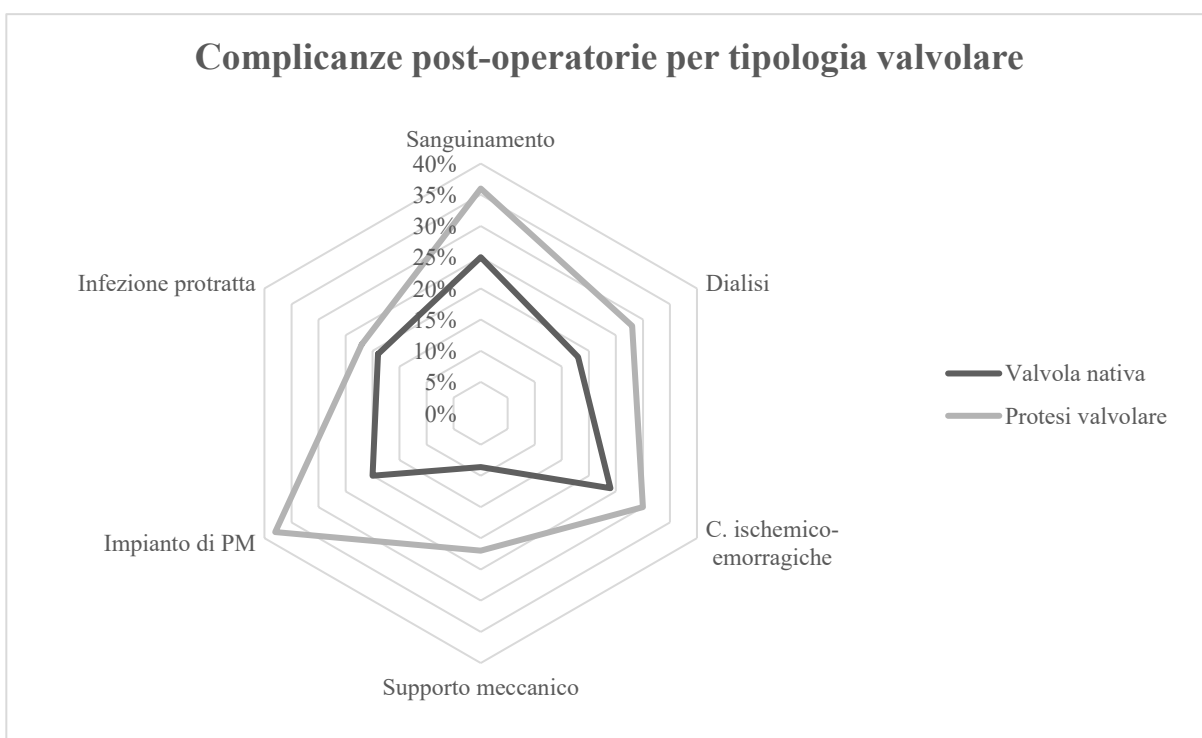


Figura 29: Complicanze post-operatorie in grafico radar suddivise per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Si specifica che, mentre le valutazioni riguardanti il sanguinamento, la dialisi e le complicanze ischemico-emorragiche necessiterebbero di maggiori approfondimenti e di una popolazione di studio maggiore ($p > 0.05$), i dati relativi al supporto meccanico ($p = 0.011$) e all'impianto di pacemaker ($p = 0.014$) sono statisticamente validi e sostenuti dal valore di p-value.

4.2.8 *Analisi per timing di terapia farmacologica e chirurgica*

Questo studio si è soffermato lungamente anche su parametri di timing relativi alla diagnosi e alla terapia farmacologica e chirurgica cui sono stati sottoposti i pazienti.

Dai dati raccolti è emerso che dalla comparsa anamnestica dei sintomi, richiedenti ricovero e somministrazione di terapia antibiotica, anche empiricamente, all'intervento sia trascorso in media più di un mese, corrispondente esattamente a 35 giorni (-18 – 88). Nella tabella seguente si inseriscono le medie dei giorni intercorrenti tra l'accesso al Pronto Soccorso e l'intervento di correzione valvolare, suddivise per patologia acuta all'intervento e cronicizzata.

	Valvola nativa	Protesi valvolare
Endocardite acuta	19 (17 – 36)	21 (6 – 36)
Endocardite cronicizzata	46 (9 – 83)	88 (-44 – 220)

Tabella XIV: Giorni dalla data di accesso in Pronto Soccorso per sintomatologia all'intervento di correzione valvolare

Una differenza importante si riscontra tra il timing legato alla patologia su valvola nativa e su protesi valvolare negli interventi in cronico. Questo dato può essere però spiegato considerato che nel secondo gruppo è presente un valore estremo legato ad un intervento avvenuto per degenerazione valvolare 634 giorni dopo la patologia acuta. Correggendo la media eliminando questo dato si ottiene 61 (24 – 98). Da ciò si deduce che mediamente si ha un ritardo operativo nelle patologie affezionanti le protesi valvolari, e che tale ritardo risulta essere consistentemente elevato negli interventi in cronico, presentando un ritardo del trattamento chirurgico rispetto al gruppo di pazienti con endocardite su valvola nativa.

Dai nostri dati abbiamo trovato che la prima terapia effettuata dai pazienti è stata un trattamento antibiotico empirico. Per i 154 pazienti con affetta la valvola nativa sono risultati 135 soggetti sottoposti a terapia antibiotica empirica in prima battuta (87,7%), un solo paziente avente antibiotico mirato pre-emocolture ospedaliere (0,65%, dato dal fatto che, per febbre persistente, erano state prescritte delle emocolture in periferico); per 18 pazienti è risultato impossibile risalire alla prima terapia scelta (11,7%), vista la complessità di cura cui sono stati sottoposti. Nei 69 pazienti con endocardite su protesi valvolare, invece, si sono contati 60 pazienti (e cioè il 100% dei conosciuti) che hanno iniziato con un antibiotico empirico; 9 pazienti sono classificati “unknown primary therapy” (13%).

Prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica sono stati, nel 100% dei casi, raccolti i campioni ematici da sangue periferico per l'invio in microbiologia al fine dell'analisi emocolturale; a questi campioni ne sono stati affiancati altri in caso di negatività ai primi, fino ad eventuale positivizzazione. I risultati di questi campioni sono pervenuti a seguito dell'inizio

della terapia stessa, permettendo la sostituzione della stessa con un antibiotico più mirato. Specificatamente per le 154 endocarditi su valvola nativa si sono avute 117 positività emocolturali (76%) e 37 negatività (24%); per le 69 endocarditi su protesi valvolare, di contro, si contano 51 positività (75%), 17 negatività (25%) e un caso in cui non si avevano i referti di microbiologia per permetterne lo studio (1,4%). In grafico seguente (*Figura 30*) si inseriscono i valori espressi in percentuale.

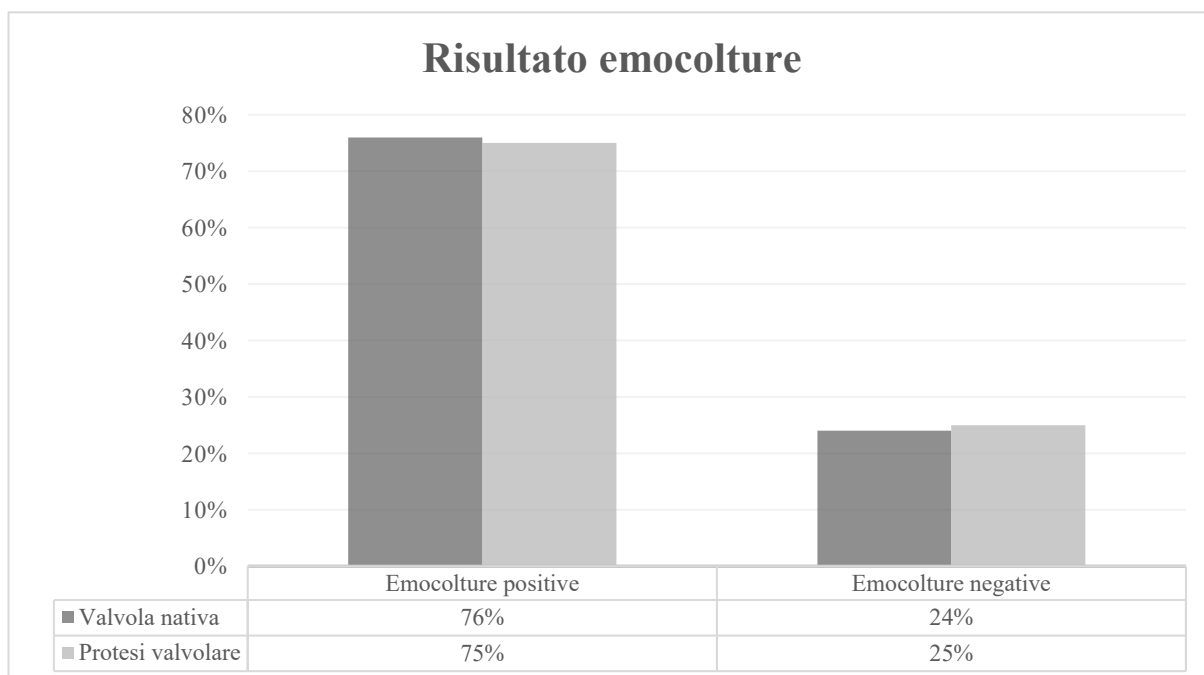


Figura 30: Risultato delle emocolture suddiviso per endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare

Come ben evidenziato dal grafico soprastante, non vi è una differenza statisticamente rilevante tra endocarditi affezionanti la valvola nativa o la protesi valvolare a livello del risultato emocolturale da sangue periferico ($p > 0,9$).

A seguito del referto microbiologico, in caso di positività alle emocolture, l'antibiotico empirico è stato sostituito con uno mirato. Ciò che però è apparso nel nostro studio è il timing in cui l'antibiotico empirico è stato sostituito con il farmaco mirato: tale tempo è stato misurato in una media di 7 giorni (-1 - 15) per le endocarditi su valvola nativa e 15 (-8 - 38), per le endocarditi su protesi valvolare.

Per quanto riguarda la durata in toto della terapia, questa risulta mediamente aumentata in soggetti aventi l'endocardite su protesi valvolare, ma, valutato quanto concluso nelle righe sopra, se si pone l'attenzione solamente sul tempo intercorrente tra l'inizio della terapia farmacologica mirata e il termine della stessa, risulta un aumento meno sensibile ai fini statistici, ma rappresentante comunque circa una settimana in più di trattamento per il secondo gruppo.

Gli intervalli medi di durata della terapia, intesa dall'inizio dell'antibiotico empirico al termine della terapia farmacologica specifica e della sola durata del farmaco mirato, sono espressi in giorni nella tabella seguente (*Tabella XV*).

	Valvola nativa	Protesi valvolare
Terapia empirica	7 (-1 – 15)	15 (-8 – 38)
Terapia mirata	52 (28 – 76)	58 (13 – 103)
Terapia totale	58 (32 – 84)	72 (45 – 99)

Tabella XV: Durata di terapia antibiotica suddivisa per endocardite su valvola nativa e protesi valvolare

Abbiamo calcolato, in ultimo, la durata in giorni della degenza dall'intervento alla dimissione o al decesso, se intraospedaliero. In particolare, partendo da questa specifica, dei 223 pazienti considerati si sono avuti 20 decessi intraospedalieri nei soggetti con endocardite su valvola nativa (13%) e 18 nei soggetti con patologia su protesi valvolare (26%). Questi hanno avuto una durata in giorni di degenza dall'intervento al decesso pari a 28 giorni (-2 – 58) per il primo gruppo e 25 per il secondo (-17 – 67). Per quanto riguarda i pazienti dimessi vivi, invece, si ha un totale di 134 soggetti con affetta la valvola nativa (87%) e 51 con affetta la protesi valvolare (73,9%). Il periodo per questi pazienti è stato rispettivamente di 17 (2 – 32) e 23 (-9 – 55) giorni di degenza, senza dunque differenze statisticamente significative ($p=0.2$). (*Tabella XVI*)

	Valvola nativa	Protesi valvolare
Intervento – dimissione	17 (2 – 32)	23 (-9 – 55)
Intervento – decesso	28 (-2 – 58)	25 (-17 – 67)

Tabella XVI: Numero di giorni medi dall'intervento alla dimissione o al decesso suddivisi per endocardite su valvola nativa o protesi valvolare

4.2.9 *Analisi al follow-up*

Dai dati raccolti, è stato riscontrato che 79 pazienti sono risultati deceduti in sede di follow-up (35,4%); precisamente si hanno 52 decessi tra i soggetti con endocardite su valvola nativa e 27 tra quelli con patologia su protesi valvolare. Rapportando al totale dei pazienti di ciascun campione, si ottiene che al follow-up rispettivamente il 34% e il 39% dei pazienti di ciascun gruppo era deceduto ($p > 0,9$).

Inoltre è importante calcolare come siano diminuiti anche i giorni di distanza dall'intervento alla morte per questi soggetti. Infatti, per quanto riguarda il primo campione, si ha che l'evento morte è avvenuto mediamente a distanza di 519 giorni (-330 – 1368) dall'intervento e 506 (-348 – 1360) dalla dimissione; per il secondo gruppo risultano rispettivamente 231 (-266 – 728) e 224 giorni (-273 – 721). È bene comunque notare come, del campione totale, 43 pazienti (55%) risultano deceduti entro il mese dalla dimissione, mentre solo 35 (45%) deceduti successivamente. Suddividendo i pazienti nei due gruppi in studio, si ha che, nei soggetti con affetta la valvola nativa, 25 (49%) sono deceduti entro 30 giorni dalla dimissione e 26 (51%) successivamente; nel secondo gruppo si ha rispettivamente 18 (67%) e 9 (33%) decessi.

È stato poi preso in considerazione se i pazienti effettuavano i controlli post-dimissione prescritti. È risultato che, dei 162 soggetti che è stato possibile contattare direttamente, poiché alcuni avevano variato i recapiti consegnati al ricovero ed è stato impossibile risalire ai nuovi, 118 pazienti (73%) avevano effettuato gli adeguati controlli prescritti, mentre 44 (27%) avevano, già nel post-dimissione o nel tempo, abbandonato la pratica. Considerati i gruppi in studio si hanno i seguenti dati: per i 120 pazienti con endocardite su valvola nativa contattati si hanno 87 pazienti (73%) che hanno effettuato i controlli e 33 (27%) che non li hanno fatti; ugualmente per i 42 pazienti con endocardite su protesi valvolare si hanno rispettivamente 31 (74%) e 11 (26%) soggetti. Si comprende come la variabile in studio, ossia l'aver avuto l'endocardite su protesi valvolare, non influenzi in alcun modo il comportamento dei pazienti sul successivo follow-up. Resta però fondamentale considerare come circa il 27% dei pazienti abbandoni i controlli prescritti, rendendo questa popolazione più suscettibile a recidive e mortalità. Per quanto riguarda la mortalità, infatti, attestato che non vi è variazione statistica tra i pazienti che hanno avuto la patologia su valvola nativa rispetto a chi l'ha avuta su protesi valvolare, possiamo dividere la popolazione in studio in due gruppi: chi ha effettuato i controlli come prescritti e chi non l'ha fatto. Del primo gruppo si hanno 97 (82%) pazienti che sono sopravvissuti fino al follow-up e 21 che sono deceduti prima (17,8%); di questi, 17 (81%) sono morti più di

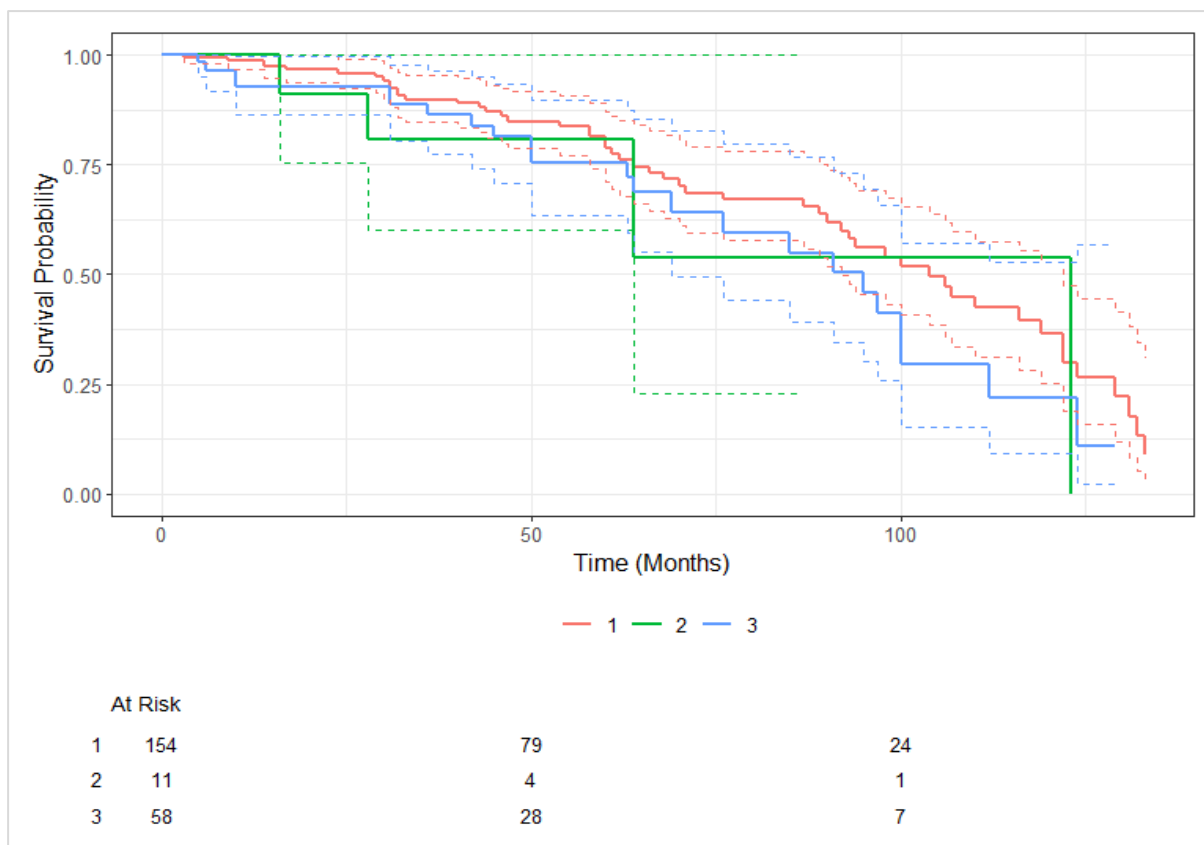


Figura 32: Kaplan-Meier per overall survival stratificata per tipologia di valvola affetta (1: nativa; 2: mista; 3: protesi)

Caratteristiche	12 mesi	36 mesi	60 mesi
Valvola nativa	99% (97%, 100%)	90% (85%, 95%)	79% (71%, 87%)
Protesi valvolare	93% (86%, 100%)	86% (77%, 96%)	76% (64%, 90%)
Tipologia mista	100% (100%, 100%)	81% (60%, 100%)	81% (60%, 100%)

Nel follow-up è stata valutata anche l'eventuale recidiva di endocardite. Dai pazienti in studio è stato calcolato che 26 pazienti avevano avuto una recidiva di endocardite (11,7%), contro 136 che non l'avevano avuta (88,3%). Dividendo per tipologia di valvola affetta risulta che nei pazienti che avevano avuto la primitiva endocardite su valvola nativa 33 hanno avuto una recidiva (28%) e 87 sono rimasti esenti da patologia (72%); in pazienti con primitiva endocardite su protesi valvolare, di 42 valutati adeguatamente al follow-up (74%), 11 (26%) hanno avuto recidiva. Si deduce che l'aver avuto la primaria endocardite su valvola nativa o protesi valvolare non inficia in maniera statisticamente significativa sull'eventualità di possibile recidiva ($p=0,2$). Andando a valutare, invece, se le endocarditi sono maggiormente presenti in caso di abbandono dei controlli cardiologici, si ottengono i seguenti risultati: tra chi ha fatto i controlli 20 pazienti hanno avuto recidiva (17%) e 98 non l'hanno avuta (83%); tra chi non ha effettuato visite ed esami, invece, si hanno 6 pazienti che hanno avuto recidiva (13,6%) e 38

che non l'hanno avuta (86,4%). Del primo gruppo, rapportando i dati, si ottiene che il 17% dei pazienti ha avuto recidiva, del secondo gruppo si ottiene invece una percentuale pari al 14%.

Si riportano nei grafici seguenti le curve di recidiva globale e stratificate per tipologia di valvola affetta.

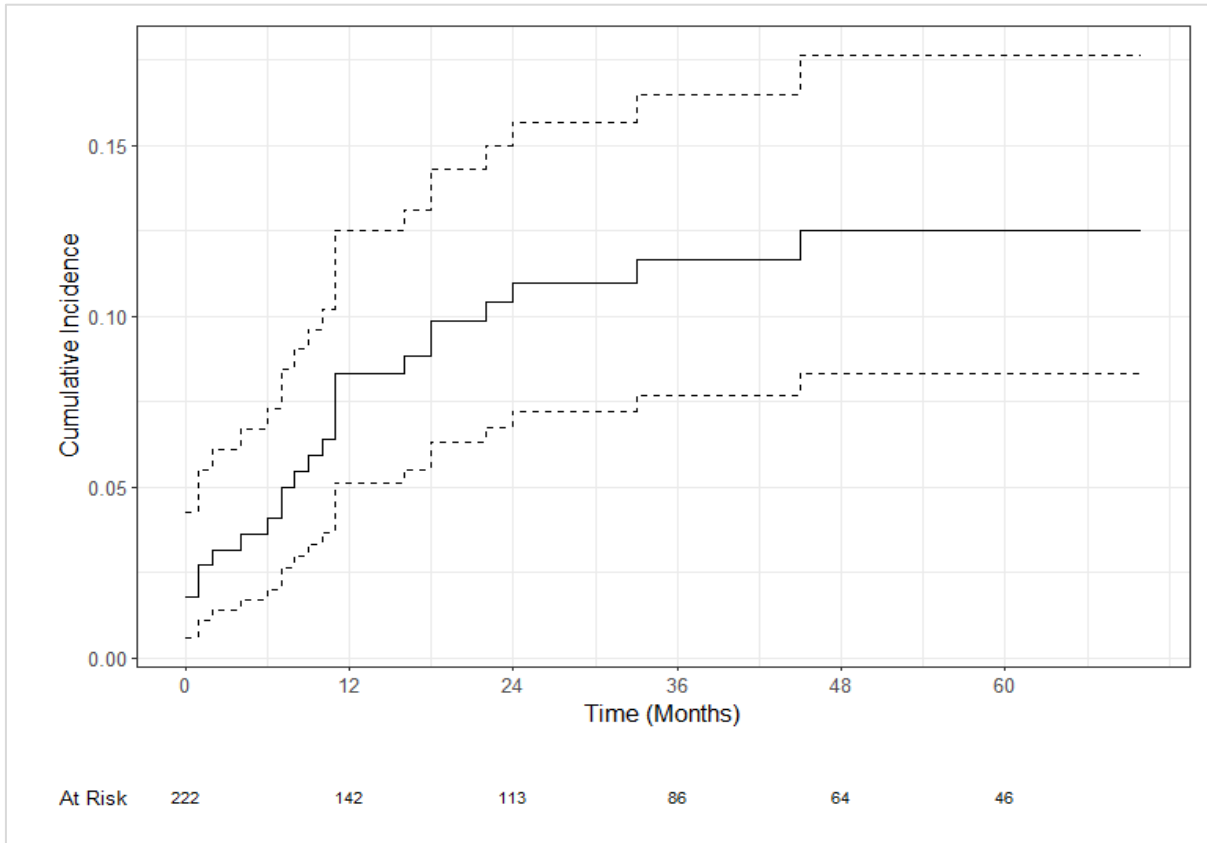


Figura 33: Curva di recidiva globale

Caratteristiche	12 mesi	36 mesi	60 mesi
Overall	8.7% (5.5%, 13%)	12% (8.0%, 17%)	13% (8.6%, 18%)

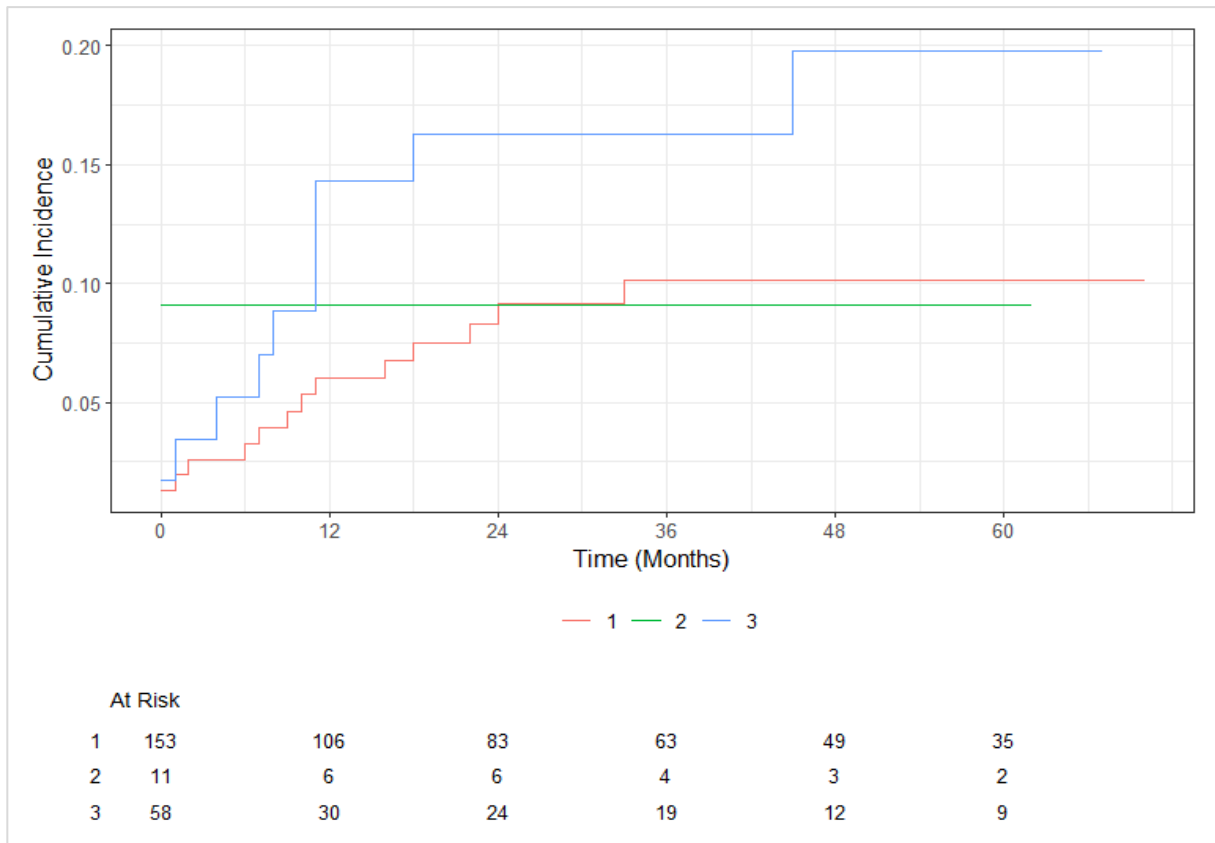


Figura 34: Recidiva stratificata per tipologia di valvola affetta (1: nativa; 2: mista; 3: protesi)

Caratteristiche	12 mesi	36 mesi	60 mesi
Valvola nativa	6.6% (3.4%, 11%)	11% (6.2%, 17%)	11% (6.2%, 17%)
Protesi valvolare	14% (6.6%, 25%)	16% (8.0%, 27%)	20% (9.7%, 32%)
Tipologia mista	9.1% (0.44%, 35%)	9.1% (0.44%, 35%)	9.1% (0.44%, 35%)

Capitolo 5 – Discussione e conclusioni

L'endocardite è tuttora una patologia soggetta a prognosi infausta, con una percentuale di morte ancora molto elevata. L'obiettivo dello studio era perciò quello di analizzare l'intera popolazione di pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova per endocardite, con particolare suddivisione in endocarditi su valvola nativa e protesi valvolare, per valutare l'esistenza di associazione tra fattori che aiutassero a predire in maniera adeguata l'out-come del paziente e l'eventuale successiva recidiva.

Nella valutazione della distribuzione delle età dei pazienti, questa è risultata in linea con studi specifici riguardo il quesito età nelle endocarditi valvolari; esempio magistrale ne è l'articolo del team del Dottor López pubblicato nel 2010. (47)

Per quanto concerne le comorbidità di cui erano affetti i pazienti, i dati del nostro studio risultano concordi con quanto raccolto analizzando la letteratura riguardante il diabete. Nella valutazione della sua influenza sull'out-come dell'endocardite, il team del Dott. Yoshioka riscontra, infatti, in un totale di 470 pazienti raccolti, una percentuale di diabetici pari al 20,43% nella popolazione generale. Nello studio citato manca però un'analisi puntuale della suddivisione per sesso, che dal nostro progetto risulta disequilibrato.

Per quanto riguarda la tossicodipendenza, questa è stata specificatamente studiata dal team della Dott.ssa Rudasill (48). I suoi dati mostravano come in America si sia passati dal 15% di tossicodipendenti nel totale delle endocarditi nel 2010, elevandosi al 29% in soli 5 anni, nel 2015. Dal nostro studio emerge come invece in Italia questa problematica di rialzo non sia allarmante, attestandosi su un totale percentuale di 9,9% di tossicodipendenti tra gli affetti da endocardite. Questi dati devono comunque essere messi in relazione alla differenza di consumo di droghe nei due Paesi: in America, secondo gli ultimi dati del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), un americano su 14 soffre di qualche forma di dipendenza da sostanze lecite o illecite. (49)

Questa problematica, sempre secondo il CDC, è cresciuta soprattutto nel periodo di pandemia a causa dell'isolamento prolungato e di altri fattori, come la perdita del lavoro o la difficoltà a gestire i lutti. In Italia invece, secondo l'Ufficio Prevenzione delle dipendenze, doping e salute mentale, sono 125.428 le persone dipendenti da sostanze assistite nel 2020 dai Servizi pubblici per le Dipendenze, corrispondente al 0,2% della popolazione nazionale. (50)

Dai nostri dati risulta inoltre particolarmente indicativo il valore relativo all'emorragia cerebrale, che si attesta a valori largamente inferiori rispetto alla percentuale riscontrata nello

studio del Dott. Khan, dove viene categorizzata la percentuale di emorragia maggiore come 11,3%. (51)

Fondamentale porre, altresì, l'attenzione sulla percentuale di eventi embolici accorsi nella popolazione in studio. Con un rischio assoluto di accadimento del 28,7%, risulta paragonabile ai rischi di embolizzazione riscontrati in altri studi di letteratura. In tal sede è però d'obbligo citare la pubblicazione del Dottor Kang: nel suo progetto ha considerato di dividere randomicamente i pazienti affetti da endocardite in due gruppi, il primo con trattamento chirurgico con tempistica standard, il secondo con accesso rapido all'operazione entro 48 ore dalla diagnosi, poiché il rischio di trombo-embolia è particolarmente elevato durante la prima settimana dopo la diagnosi. È risultato che nei pazienti trattati con early surgery la percentuale di evento embolico scendeva al 3%. Inoltre, questi miglioramenti nei risultati clinici sono stati raggiunti senza un aumento della mortalità operatoria o della recidiva di endocardite infettiva. Lo studio citato presenta numerosi limiti, tra cui la presenza di criteri di inclusione (alto rischio embolico) e numero di pazienti limitati; tuttavia la significatività statistica della diminuzione di evento embolico propende a favore di una elezione a chirurgia early, o comunque entro le 48 ore. (52)

Dalle analisi effettuate possiamo poi concludere che l'embolismo cerebrale è molto più presente in pazienti con endocardite su valvola nativa, contrapponendosi agli embolismi addominali che sono prevalenti statisticamente nei pazienti affetti sulla protesi valvolare. La motivazione di questo dato non è definibile, e può risultare in un problema di distribuzione dato dal numero nutrito, ma comunque limitato, di pazienti in studio ($p=0.5$).

È importante però definire come siano stati proposti dal team del Dott. Wangling Hu una serie di parametri che potrebbero predire l'evento embolico nei pazienti affetti da endocardite valvolare, integrando i parametri di aumentato embolismo già accettati dalla letteratura (dimensioni della vegetazione, mobilità della vegetazione, posizione della vegetazione, pCr). (53)

Tra questi si rilevano:

- 1) Forma della vegetazione: la forma globulare, definita come avente una differenza di <30% tra la lunghezza e la larghezza all'immagine TEE, ha dimostrato una mortalità significativamente più alta a causa di embolia polmonare rispetto al gruppo non globulare;
- 2) Timing ecografico: riducendo il tempo dal ricovero all'ecografia diagnostica si riduce il rischio di embolismo.

A questi si possono affiancare studi più mirati e specifici ricercando fattori di instabilità della vegetazione:

- A. Imaging flogistico: la PET con ^{18}F -FDG ha presentato un valore potenziale nel fornire informazioni predittive sul rischio di complicanze associate alle infezioni. In particolare la presenza di un alto livello di infiammazione locale, come valutato da ^{18}F -FDG PET/TC, è associata ad un alto rischio di evento embolico di nuova insorgenza. (54)
- B. Volume medio delle piastrine: è stato rilevato un aumento del volume medio piastrinico (MVP), in particolare superiore a 8,6 fL, nei pazienti che hanno manifestato embolie rispetto a quelli che non le hanno manifestate. (55) Pertanto, in una certa misura, la terapia antiplastrinica potrebbe ridurre il rischio di embolizzazione nei pazienti con endocardite. Tuttavia, è ancora controverso se tale terapia antiplastrinica sia necessaria ed efficace per tutti i pazienti.
- C. Rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR): lo studio retrospettivo del Dott. Meshaal ha riportato che un NLR superiore a 3,045 misurato al momento del ricovero mostrava una sensibilità del 73,3% e una specificità del 51,9% per la previsione dell'embolizzazione. (56)
- D. Anticorpi anti- β 2-glicoproteina I: tali anticorpi migliorano l'attivazione del sistema di coagulazione e delle piastrine, il che aumenta il rischio di trombosi nei pazienti affetti da endocardite. (57)
- E. D-dimero: tale marcatore viene utilizzato come parametro per indicare i livelli di coagulazione sierica, il turnover della fibrina e la risposta infiammatoria autoimmune. In uno studio recente del Dott. Xu, i livelli di D-dimero ≥ 3393 $\mu\text{g/L}$ erano significativamente associati all'incidenza di ictus ischemico nei pazienti con endocardite. (58)
- F. Troponina I: la TnI è spesso elevata nell'endocardite a causa della presenza di infezione microbica e infiammazione. Nel suo studio, il Dott. Thoker ha rilevato come ci fossero associazioni statisticamente significative tra livelli elevati di TnI e complicanze letali, inclusi eventi del sistema nervoso centrale ed embolia arteriosa maggiore. (59)
- G. Metalloproteinasi di matrice: lo studio del Dott. Thuny ha valutato come i pazienti con valori circolanti di MMP-9 superiori a 167 ng/ml avevano maggiori probabilità di sperimentare nuovi eventi embolici. Questo è stato correlato alla loro capacità di degradare i componenti della matrice extracellulare, che porta a distruggere il fragile legame tra le vegetazioni e i tessuti cardiaci infetti a cui sono attaccate. (60)

Il nostro progetto non ha i parametri e le casistiche sufficienti per valutare quanto citato, sia come valore generale che nella specifica della valutazione del quesito di studio, che però meriterebbe di essere considerato in vista della necessità di migliorare il quadro di out-come dei pazienti affetti da patologia endocarditica.

Si precisa come i risultati relativi alla presenza di ascesso siano statisticamente conclusivi ($p < 0.001$), mentre i dati relativi all'analisi legata all'emorragia cerebrale, allo shock e agli eventi emboli risentano di difetti campionari che ne limitano la valenza statistica ($p > 0.05$).

Nel nostro studio abbiamo inoltre confermato la bontà dell'algoritmo prognostico ACEF, introdotto in una pubblicazione del 2019 dal team del Dott. Wei, per predire il rischio di mortalità intraospedaliera, e in cui avevano riportato un progressivo aumento della mortalità per valori ACEF crescenti (mortalità del 4,2% con punteggio ACEF basso ($< 0,6$) vs mortalità del 14,4% con punteggio ACEF alto ($> 0,8$)). (61–63)

Dal nostro studio è però emerso come il criterio ACEF manchi di un fattore di correzione che consideri se il paziente presenta endocardite su valvola nativa o protesi valvolare, poiché nel secondo caso è necessario prospettare una prognosi più infausta.

Tale algoritmo presenta comunque il limite di non essere valido nella valutazione della sopravvivenza a medio e lungo termine. Sarebbe perciò importante poter avviare nuovi studi che mirino alla costruzione di un nuovo criterio che possa valutare l'intera sopravvivenza dei pazienti. Per fare ciò si dovrebbero integrare altre variabili, come la presenza di diabete, BPCO, elevati valori di creatinina, stato di shock e ascessi, nonché altri valori di facile riscontro che, come citato pocanzi dalla letteratura, possano migliorare la stratificazione del rischio di ciascun paziente.

Per quanto riguarda l'analisi microbiologica, la differenza maggiore che può essere notata nel nostro studio risulta la percentuale di Streptococchi in endocarditi su valvola nativa rispetto a quelle su protesi valvolare. Questa differenza diverge da quanto definito in letteratura (64) e può essere giustificata dalla monoistituzionalità dello studio ($p > 0.05$), da cui si deduce che a Padova si ha un aumento di casi di endocarditi per Streptococchi in pazienti con endocardite su valvola nativa. La differenza delle endocarditi da funghi è confermata da altri articoli a tema specifico, che sottolineano come i miceti siano la causa eziologica di una percentuale di endocarditi che va dal 1% al 10%, con maggior consistenza in caso di endocardite affezionante le protesi valvolari. (65)

Per quanto riguarda i dati relativi al timing di trattamento il nostro studio ha evidenziato un sostanziale ritardo circa la presa in carico del paziente. Queste constatazioni sono estremamente importanti e si contrappongono a quanto raccomandato in letteratura, dove viene sottolineata l'importanza di un trattamento precoce. Infatti la tempistica della correzione chirurgica si basa sul bilanciamento dell'urgenza delle indicazioni per l'intervento rispetto ai rischi di complicanze che si verificano in seguito. Nello specifico le linee guida ESC 2015 definiscono come di seguito le indicazioni operative: la chirurgia precoce è classificata come "emergenza" per la chirurgia eseguita entro 24 ore, "urgente" per interventi eseguiti nella prima settimana e "elettivo" quando l'intervento deve essere eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica. Vi è effettivamente una scarsità di solide evidenze disponibili per definire la tempistica ottimale della chirurgia valvolare, tuttavia la nuova letteratura risulta sempre più concorde e a favore di una chirurgia precoce. Lo studio di Mack e Lancellotti, ad esempio, basato prospetticamente sull'analisi di 231 pazienti per un periodo di 11 anni, ha evidenziato come la durata dell'antibiotico non aveva una correlazione diretta con la riduzione della positività alle colture. In particolare la durata del trattamento antibiotico aveva un impatto minimo per trattamenti di durata superiore a 7-9 giorni, e nessun impatto per durate superiori a 19-21 giorni. Addirittura, per endocarditi causate da specie *Staphylococcus* ed *Enterococcus*, si è dimostrato un alto rischio di colture di campioni positivi, indipendentemente dalla durata del trattamento antibiotico preoperatorio. Gli autori hanno concluso che l'obiettivo di una coltura valvolare negativa non dovrebbe influenzare principalmente il processo decisionale sulla tempistica della chirurgia valvolare, e hanno anche dimostrato rendimenti decrescenti quanto più a lungo vengono utilizzati gli antibiotici. (66)

Risultati simili sono stati analizzati nella metanalisi del Dottor Liang. Tale studio è stato portato avanti considerando sedici coorti di pazienti, per un totale di 8.141 pazienti. Hanno determinato come una chirurgia precoce abbassasse statisticamente il rischio di mortalità intraospedaliera e a lungo termine rispetto ad una chirurgia standard [OR = 0,57, 95% CI (0,42 – 0,77); p = 0,0001, I² = 73,1%]. Lo stesso studio ha anche paragonato i risultati riguardo le patologie su valvola nativa e protesi valvolare. Si è trovato che per endocarditi su valvola nativa la chirurgia precoce confermava la sua validità, con una riduzione della mortalità sia intraoperatoria che a medio e lungo termine. Di contro, invece, per endocarditi su protesi valvolare, la chirurgia precoce non diminuiva i casi di mortalità, specie quelli intraospedalieri. (67)

Andando a stratificare i pazienti per tipologia di valvola affetta, nel nostro studio abbiamo inoltre riscontrato un maggior timing circa la sostituzione della terapia empirica con il farmaco mirato nei pazienti affetti da endocarditi su protesi valvolare rispetto ai pazienti affetti da endocardite su valvola nativa. Tale differenza può, a nostro avviso, essere spiegata con la tempestività con cui i pazienti, già sottoposti a sostituzione valvolare, si presentano all'attenzione del medico in caso di sintomatologia toracica. In questi pazienti campioni ematici presi molto precocemente risultano negativi all'invasione batterica, a differenza di campioni presi a patologia più avanzata, tipica di soggetti non già sottoposti ad intervento cardiocirurgico. Ciò giustifica il ritardo con cui viene effettuata la diagnosi eziologica e corretta di conseguenza la terapia. Tale precocità è stata riscontrata anche in merito alle dimensioni delle vegetazioni, dove emerge come le grandezze delle vegetazioni per endocarditi su valvola nativa arrivino ad essere molto maggiori rispetto a quelle su protesi valvolare. Le ipotesi che potremmo trarre per dare spiegazione al fenomeno sono il follow-up continuativo a cui sono assoggettati i pazienti già sottoposti a sostituzione valvolare, che porta a diagnosi precoce di malattia, e la sensibilizzazione che viene portata avanti in questi soggetti, che porta ad un riconoscimento dei sintomi molto più precoce e, quindi, una possibilità di evoluzione della patologia minore.

In conclusione, nel nostro studio possiamo constatare come esistano dei parametri che possano migliorare la previsione dell'out-come e della mortalità dei pazienti affetti da endocardite. Sono proprio i fattori di comorbidità, in special modo la presenza di diabete e bronchite cronica, ad influire in maniera considerevole sul peggioramento dell'out-come, arrivando a quintuplicare nel primo caso e decuplicare nel secondo il rischio di mortalità. Aumenti importanti del rischio sono però dati anche dall'aumento della creatinina oltre i 2 mg/dL, dallo stato di shock, che arriva a quadruplicare il rischio, e dalla presenza di ascessi che lo triplicano.

Per quanto riguarda invece l'associazione tra fattori predittivi e rischio di recidiva il nostro studio conferma il ruolo cruciale della tossicodipendenza, mantenendosi in linea con quanto riportato in letteratura. Risulta quindi importante massimizzare l'accompagnamento al percorso di disintossicazione in pazienti che hanno già avuto episodi endocarditici al fine di non incorrere in ricorrenze. (68,69)

Altri parametri strettamente correlati alla manifestazione di un secondo episodio di patologia sono la presenza di ascessi, che ne aumenta il rischio mediamente del 250%, nonché la presenza di endocardite su protesi valvolare, la quale, rispetto all'endocardite su valvola nativa, arriva a quintuplicare il rischio. Risulta quindi indispensabile sensibilizzare i pazienti

all'esecuzione di controlli post-operatori, in particolare in coloro la cui patologia si era sviluppata su valvola protesica.

Bibliografia

1. Rezar R, Lichtenauer M, Haar M, Hödl G, Kern JM, Zhou Z, et al. Infective endocarditis – A review of current therapy and future challenges. *Hellenic Journal of Cardiology*. 1 maggio 2021;62(3):190–200.
2. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. gennaio 2020;20(1):31–5.
3. Yuan SM. Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(3):252–5.
4. BUSSANI R, DE-GIORGIO F, PESEL G, ZANDONÀ L, SINAGRA G, GRASSI S, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *In Vivo*. 3 settembre 2019;33(5):1565–72.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 21 novembre 2015;36(44):3075–128.
6. Luk A, Kim ML, Ross HJ, Rao V, David TE, Butany J. Native and prosthetic valve infective endocarditis: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Malays J Pathol*. agosto 2014;36(2):71–81.
7. Mansur AJ, Dal Bó CMR, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PMA. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *American Heart Journal*. 1 gennaio 2001;141(1):78–86.
8. Mariano A, Pisapia R, Abdeddaim A, Taibi C, Rianda A, Vincenzi L, et al. Endocarditis and meningitis associated to nape piercing in a young female: a case report. :5.
9. Nah SY, Chung MH, Park JE, Durey A, Kim M, Lee JS. Infective endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a young woman after ear piercing: a case report. *J Med Case Reports*. 1 agosto 2011;5:336.
10. Preslar D, Borger J. Body Piercing Infections. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citato 30 agosto 2021]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537336/>
11. Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE, Ignoto BG, Caramelli B, Mansur AJ, et al. Outcomes in patients with fungal endocarditis: A multicenter observational cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 dicembre 2018;77:48–52.
12. GROSS L, FRIEDBERG CK. NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS: CLASSIFICATION AND GENERAL DESCRIPTION. *Archives of Internal Medicine*. 1 ottobre 1936;58(4):620–40.

13. McGowan DA, Gillett R. Scanning electron microscopic observations of the surface of the initial lesion in experimental streptococcal endocarditis in the rabbit. *Br J Exp Pathol.* aprile 1980;61(2):164–71.
14. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis.* maggio 1988;157(5):990–5.
15. Scheld WM, Calderone RA, Alliegro GM, Sande MA. Yeast adherence in the pathogenesis of *Candida* endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med.* novembre 1981;168(2):208–13.
16. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest.* luglio 1990;86(1):7–13.
17. Hamill RJ, Vann JM, Proctor RA. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. *Infect Immun.* dicembre 1986;54(3):833–6.
18. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol.* novembre 1975;81(2):411–20.
19. Youssefian T, Drouin A, Massé JM, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 1 giugno 2002;99(11):4021–9.
20. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. *Staphylococcus aureus* susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect Immun.* giugno 1992;60(6):2368–74.
21. Durack DT, Beeson PB. Experimental Bacterial Endocarditis. *Br J Exp Pathol.* febbraio 1972;53(1):50–3.
22. Morel-Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P. Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immunofluorescence findings. *Arch Pathol.* settembre 1972;94(3):205–13.
23. Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* luglio 1984;1(4):541–7.
24. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:159–68.
25. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med.* 20 aprile 2010;152(8):497–504.

26. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 9 marzo 2009;169(5):463–73.
27. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med.* 21 novembre 1974;291(21):1122–6.
28. Kerr A, Tan JS. Biopsies of the Janeway Lesion of Infective Endocarditis. *Journal of Cutaneous Pathology.* 1979;6(2):124–9.
29. Jung J, Lee J, Yu SN, Kim YK, Lee JY, Sung H, et al. Incidence and Risk Factors of Ocular Infection Caused by *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 25 marzo 2016;60(4):2012–7.
30. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *QJM.* novembre 2015;108(11):909–10.
31. Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood Culture Positivity: Suppression by Outpatient Antibiotic Therapy in Patients With Bacterial Endocarditis. *Archives of Internal Medicine.* 1 febbraio 1982;142(2):263–8.
32. Beeson PB, Brannon ES, Warren JV. OBSERVATIONS ON THE SITES OF REMOVAL OF BACTERIA FROM THE BLOOD IN PATIENTS WITH BACTERIAL ENDOCARDITIS. *The Journal of Experimental Medicine.* 1 gennaio 1945;81(1):9.
33. Yuan X chun, Liu M, Hu J, Zeng X, Zhou A yun, Chen L. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Medicine (Baltimore).* 20 settembre 2019;98(38):e17141.
34. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 novembre 2016;57(11):1726–32.
35. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsö Å, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular Complications in Patients with Left-Sided Infective Endocarditis Are Common: A Prospective Study Using Magnetic Resonance Imaging and Neurochemical Brain Damage Markers. *Clin Infect Dis.* 1 luglio 2008;47(1):23–30.
36. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Service DE. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *The American Journal of Medicine.* 1 marzo 1994;96(3):200–9.
37. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 1 aprile 2000;30(4):633–8.
38. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 10 giugno 2014;63(22):e57–185.

39. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of High-Inoculum *Staphylococcus aureus* on the Activities of Nafcillin, Vancomycin, Linezolid, and Daptomycin, Alone and in Combination with Gentamicin, in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. dicembre 2004;48(12):4665–72.
40. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 24 gennaio 2017;69(3):325–44.
41. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, et al. Outcomes After Surgical Treatment of Native and Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1 febbraio 2012;93(2):489–93.
42. Schaerf RHM, Najibi S, Conrad J. Percutaneous Vacuum-Assisted Thrombectomy Device Used for Removal of Large Vegetations on Infected Pacemaker and Defibrillator Leads as an Adjunct to Lead Extraction. *J Atr Fibrillation*. 31 ottobre 2016;9(3):1455.
43. Tarzia V, Ponzoni M, Tessari C, Evangelista G, Zanella F, Pittarello D, et al. Navigating the Heart. The Evolution of the AngioVac System in a Single-center Experience. *Current Problems in Cardiology*. 1 aprile 2023;48(4):101543.
44. Starck CT, Dreizler T, Falk V. The AngioVac system as a bail-out option in infective valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg*. novembre 2019;8(6):675–7.
45. George B, Voelkel A, Kotter J, Leventhal A, Gurley J. A novel approach to percutaneous removal of large tricuspid valve vegetations using suction filtration and veno-venous bypass: A single center experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;90(6):1009–15.
46. Divekar AA, Scholz T, Fernandez JD. Novel percutaneous transcatheter intervention for refractory active endocarditis as a bridge to surgery-angiovac aspiration system. *Catheter Cardiovasc Interv*. maggio 2013;81(6):1008–12.
47. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis. *Circulation*. 23 febbraio 2010;121(7):892–7.
48. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *Journal of the American College of Cardiology*. 12 febbraio 2019;73(5):559–70.
49. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. 2020;

50. Cesare MD, Magliocchetti N, Romanelli M, Santori E. Rapporto Tossicodipendenze - Analisi dei dati del Sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze - Anno 2020. novembre 2021;
51. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 17 gennaio 2020;15(1):e0225077.
52. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 28 giugno 2012;366(26):2466–73.
53. Hu W, Wang X, Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol*. 1 febbraio 2021;44(3):307–15.
54. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, et al. Prognostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 27 agosto 2019;74(8):1031–40.
55. Tok D, Canpolat U, Tok D, Turak O, İşleyen A, Öksüz F, et al. Association of mean platelet volume level with in-hospital major adverse events in infective endocarditis. *Wien Klin Wochenschr*. marzo 2015;127(5–6):197–202.
56. Meshaal MS, Nagi A, Eldamaty A, Elnaggar W, Gaber M, Rizk H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as independent predictors of outcome in infective endocarditis (IE). *Egypt Heart J*. 18 settembre 2019;71:13.
57. Selton-Suty C, Maigrat CH, Devignes J, Goehringer F, Erpelding ML, Alla F, et al. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. *Heart*. 1 marzo 2018;104(6):509–16.
58. Xu N, Fu Y, Wang S, Li S, Cai D. High level of D-dimer predicts ischemic stroke in patients with infective endocarditis. *J Clin Lab Anal*. 3 febbraio 2020;34(5):e23206.
59. Thoker ZA, Khan KA, Rashid I, Zafar. Correlation of cardiac troponin I levels with infective endocarditis & its adverse clinical outcomes. *International Journal of Cardiology*. 1 novembre 2016;222:661–4.
60. Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, Canault M, Casalta JP, Verdier M, et al. Circulating Matrix Metalloproteinases in Infective Endocarditis: A Possible Marker of the Embolic Risk. *PLoS One*. 14 aprile 2011;6(4):e18830.
61. Lee JH, Bae MH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, et al. Prognostic value of the age, creatinine, and ejection fraction score for 1-year mortality in 30-day survivors who underwent percutaneous coronary intervention after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1 maggio 2015;115(9):1167–73.

62. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JPA. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol.* 15 novembre 2016;118(10):1574–82.
63. Wei XB, Su ZD, Liu YH, Wang Y, Huang JL, Yu DQ, et al. Age, creatinine and ejection fraction (ACEF) score: a simple risk-stratified method for infective endocarditis. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1 dicembre 2019;112(12):900–6.
64. Kouijzer JJP, Noordermeer DJ, van Leeuwen WJ, Verkaik NJ, Lattwein KR. Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: A review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol.* 3 ottobre 2022;10:995508.
65. Badiie P, Amirghofran AA, Ghazi Nour M, Shafa M, Nemati MH. Incidence and Outcome of Documented Fungal Endocarditis. *Int Cardiovasc Res J.* dicembre 2014;8(4):152–5.
66. Mack MJ, Lancellotti P. Early Surgery in Infective Endocarditis: Can it Be Too Early?*. *Journal of the American College of Cardiology.* 7 luglio 2020;76(1):41–2.
67. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* marzo 2016;22(3):336–45.
68. Rodger L, Shah M, Shojaei E, Hosseini S, Koivu S, Silverman M. Recurrent Endocarditis in Persons Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 9 settembre 2019;6(10):ofz396.
69. Yucel E, Bearnot B, Paras ML, Zern EK, Dudzinski DM, Soong CP, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 24 maggio 2022;79(20):2037–57.