

## ENDOCARDITE SU VALVOLA PROTETICA

### INTRODUZIONE

L'endocardite su valvola protesica (PVE) è una rara ma grave complicanza che può verificarsi dopo intervento di sostituzione di una o più valvole cardiache. Nonostante i significativi progressi nella comprensione della patogenesi e nella gestione di questa patologia, essa è associata a tassi elevati di morbilità e mortalità post-operatoria.

### EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della PVE è estremamente variabile: in letteratura viene riportato un rischio complessivo che varia tra 1 e 3,1% a 12 mesi e tra 3 e 5,7% a 60 mesi in pazienti sottoposti a sostituzione valvolare [1-2]; il tasso di incidenza globale di PVE è invece variabile tra 0,3 e 1,2% per pazienti/anno [3]. In generale, l'incidenza di endocardite infettiva aumenta con l'età ed è maggiore tra i soggetti di sesso maschile [5]. È interessante notare che il rischio cumulativo di PVE sembra essere simile tra le protesi meccaniche e biologiche [1-4]. Queste ultime presentano invece rispetto agli homograft un rischio più elevato per lo sviluppo di endocardite nei primi 6 mesi dall'intervento e a 10-15 anni [6].

La PVE rappresenta un'importante percentuale dei casi di endocardite.

Secondo i dati dell'International Collaboration on Endocarditis (ICE) Prospective Cohort Study (PCS), la PVE rappresenta il 20,1% di tutti i casi di endocardite [7]; e confermati da uno studio francese [8]. Un'analisi di tale registro ha evidenziato che la PVE è essere un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera, con una mortalità riportata di circa il 22%[9].

Le PVE sono classificate ad insorgenza precoce, intermedia o tardiva a seconda della latenza di inizio dei sintomi dell'endocardite dopo l'intervento chirurgico [1] [10-11].

Si definiscono come PVE ad esordio precoce quelle infezioni che si verificano entro 60 giorni dalla chirurgia e di solito si tratta di infezioni acquisite in ambito sanitario. Lo *Staphylococcus aureus* è il patogeno più comunemente responsabile di questo gruppo di infezioni [12].

La PVE ad esordio intermedio si manifesta da 60 a 365 giorni dopo la sostituzione della valvola cardiaca. Il profilo microbiologico delle infezioni durante questo periodo è variabile e comprende sia infezioni nosocomiali che acquisite in comunità; in questo gruppo il patogeno più comunemente isolato è rappresentato dagli stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) [12]. I pazienti possono presentare manifestazioni cliniche subacute,

con conseguente ritardo nella diagnosi e maggior rischio di estensione periannulare dell'infezione e prognosi peggiore [13].

Infine si definiscono PVE da insorgenza tardiva quelle con insorgenza superiore ad un anno dopo l'intervento chirurgico. Sebbene *S. aureus* e CoNS rimangono importanti cause di PVE in questo gruppo, sono principalmente causa di infezione patogeni comuni e la microbiologia di queste infezioni a insorgenza tardiva è simile a quella delle endocarditi su valvole native (NVE).

Più di due terzi dei casi di PVE si verificano entro il primo anno successivo dalla sostituzione valvolare [7]. Secondo il database ICE-PCS i pazienti con PVE hanno probabilità più alte di avere un accesso rispetto alla endocardite su valvola nativa (29,7 vs 11,7%) con ospedalizzazioni più lunghe [7].

Il rischio di PVE varia anche in base alla posizione della protesi valvolare. La valvola aortica è la protesi più comunemente coinvolta (69,1% dei casi di PVE), seguita dalla valvola mitrale (50,4%). La valvola tricuspide e la valvola polmonare sono meno frequentemente interessate (9,4 e 5,6% rispettivamente) [7].

## **MICROBIOLOGIA**

Lo *Staphylococcus aureus* è l'agente patogeno più comunemente responsabile della PVE, rappresentando circa il 23,0% dei casi. Dati recenti suggeriscono un trend in aumento del numero degli isolati resistenti alla Meticillina (MRSA). Secondo il database ICE-PCS il 14,7% di tutti i ceppi isolati sono *S. aureus* sensibili alla Meticillina (MSSA) e il 6,5% era *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) [7].

Gli stafilococchi CoNS sono il secondo gruppo più comune di microrganismi responsabili di PVE, pari al 16,9% di tutti i casi, seguito dagli enterococchi (12,8%). Tra i CoNS la specie più comunemente implicata è lo *Staphylococcus epidermidis*[7]. Pertanto, batteriemie e setticemie da *S. epidermidis* in pazienti portatori di protesi cardiache dovrebbero essere prese molto seriamente.

Per quanto riguarda gli Streptococchi del gruppo *viridans*, questi sono responsabili solo del 12,1% di tutti i casi di PVE.

Esiste inoltre una quota di pazienti in cui le culture risultano negative in caso di PVE: l'ICE-PCS database riporta un tasso dell'11,2% [7]. La maggioranza di questi pazienti aveva ricevuto antibiotici entro 7 giorni prima della diagnosi di endocardite, e quindi un precedente uso antimicrobico era la causa più comune di endocardite cultura-negativa. Figura 1.

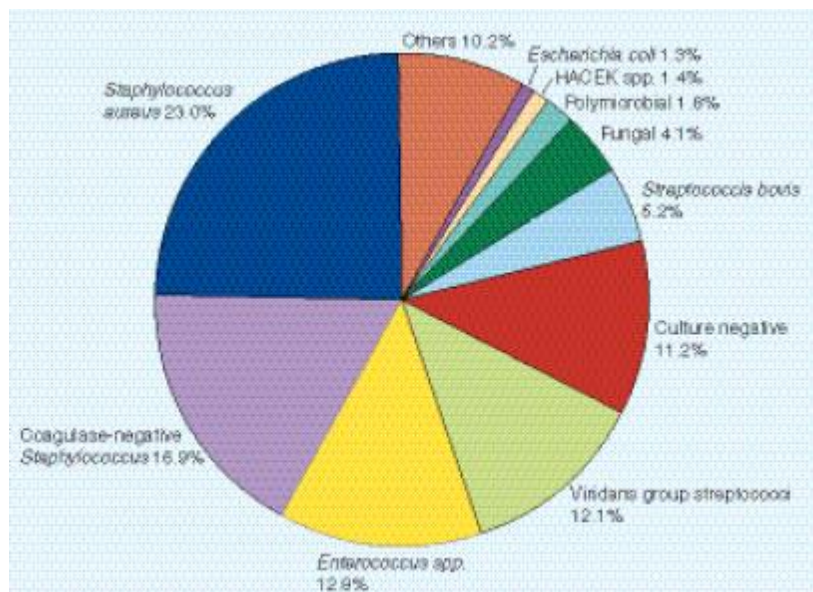


Figura 1. Incidenza dei patogeni responsabili delle endocarditi su valvola protesica.

## DIAGNOSI

La diagnosi clinica dell'endocardite infettiva si basa sulla soddisfazione di alcuni criteri diagnostici maggiori come la dimostrazione della presenza di un'infezione del flusso sanguigno a causa di micro-organismi tipici e la dimostrazione del coinvolgimento di una o più valvole cardiache mediante ecocardiografia o altri esami clinici. La diagnosi è integrata da altri criteri diagnostici definiti "minori", comprendenti i fattori di rischio, febbre e prove immunologiche.

La diagnosi clinica basata sui criteri di Duke fu inizialmente sviluppata nel 1994 [15]; tali criteri dividevano i pazienti in tre categorie (tabella 1):

- Diagnosi certa di endocardite,
- Casi possibili di endocardite
- Casi in cui l'endocardite è esclusa

In seguito i criteri sono stati modificati in accordo con gli sviluppi delle nuove metodiche diagnostiche e imaging [16] (tabella 2)

Nonostante criteri diagnostici strutturati, la diagnosi rimane complicata ed in particolare può essere insidiosa in caso di endocardite su valvole protesiche (PVE).

Inoltre la somministrazione empirica di antibiotici, senza prima eseguire set di emocolture, può determinare il

misconoscimento della diagnosi in pazienti con protesi valvolari.

TABELLA 1. Classificazione dell'endocardite infettiva secondo i criteri di Duke.

Diagnosi Certa di Endocardite Infettiva: <ul style="list-style-type: none"><li>● Criteri Patologici<ul style="list-style-type: none"><li>- Micro-organismi patogeni dimostrati nelle colture o preparati istologici delle vegetazioni, vegetazioni embolizzate o preparati di ascessi intracardiaci</li><li>- Lesioni patologiche, vegetazioni o ascessi intracardiaci confermati da analisi istologiche che mostrano endocardite infettiva</li></ul></li><li>● Criteri Clinici<ul style="list-style-type: none"><li>- Due Criteri Maggiori</li><li>- Un criterio maggiore e 3 minori</li><li>- Cinque criteri minori</li></ul></li></ul>
Casi Possibili di endocardite infettiva <ul style="list-style-type: none"><li>● Un criterio maggiore e uno minore</li><li>● Tre criteri minori</li></ul>
Diagnosi di endocardite infettiva esclusa <ul style="list-style-type: none"><li>● Diagnosi alternative più probabile</li><li>● Risoluzione del quadro infettivo con antibiotico-terapia minor di 4 gg</li><li>● Nessuna evidenza di endocardite infettiva all'autopsia in pazienti con sospetta endocardite in terapia da meno di 4 gg</li><li>● Nessun criterio minore per endocardite infettiva</li></ul>

L'esecuzione delle emocolture è fondamentale per l'identificazione dell'organismo patogeno e nella scelta della terapia antibiotica appropriata per il paziente.

Anche in situazioni in cui il paziente è emodinamicamente instabile l'esecuzione delle colture deve precedere l'inizio dell'antibiotico-terapia. In situazioni più urgenti, i set possono essere ottenuti a distanza di 1 ora dall'inizio della terapia empirica. Set multipli possono non solo migliorare la resa delle emocolture, ma anche aiutare a distinguere tra contaminazione e vera infezione.

Nei casi in cui più emocolture eseguite prima della somministrazione di qualsiasi antibiotico siano risultate negative vanno considerati i test sierologici per *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Brucella*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Clamidia* [17].

Tabella 2. Criteri di Duke Modificati

<p>Criteri Maggiori</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Colture positive per endocardite infettiva<ul style="list-style-type: none"><li>- Riscontro di micro-organismi tipici per endocardite infettiva (Streptococchi Viriadanti, Streptococcus bovis, batteri del gruppo HACEK, Staphylococcus aureus o enterococchi acquisiti in comunità) da due colture diverse.</li><li>- Micro-organismi tipici per endocardite infettive riscontrati persistentemente in colture ematiche. Definite come segue: positività di due campioni di emocolture raccolti a 12 ore di distanza, positività di 3 o 4 campioni raccolti entro 1 ore, Coltura ematica positiva singola per la Coxiella burnetii o titolo anticorpale IgG antifase 1 &gt;1:800</li></ul></li> <li>• Evidenza di interessamento endocardico<ul style="list-style-type: none"><li>- Ecocardiogramma positive per endocardite infettiva (TEE positive in caso di valvole protesiche o ascessi intracardiaci complicati, TTE in caso di NVE): massa oscillante intracardiaca o sulle valvole, nel percorso del flusso rigurgitante o su materiale impiantato in assenza di spiegazione anatomica alternativa, o ascesso, o neo deiscenza parziale di valvola protesica o nuovo rigurgito valvolare.</li><li>- Nuovo soffio cardiaco riscontrato</li></ul></li></ul>
<p>Criteri minori</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Condizione cardiaca predisponente o uso di farmaci endovenosi</li><li>• Temperatura &gt;38 gradi C (100.4 gradi F)</li><li>• Fenomeni vascolari: emboli arteriosi, infarti polmonari, aneurismi micotici, emorragia endocranica, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway</li><li>• Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide</li><li>• Evidenza microbiologica: coltura ematica positiva ma non soddisfa un criterio principale come descritto sopra o evidenza sierologica di infezione attiva da un organismo possibile causa di endocardite (escluso stafilococco coagulasi negativo e altri contaminanti comuni)</li></ul>

Ogni volta che un paziente ha una probabilità pretest molto alta di endocardite (ad esempio batteriemia o febbre persistente di origine sconosciuta in presenza di una protesi valvolare), si dovrebbe far eseguire al paziente un'ecocardiogramma. L'ecocardiografia transesofagea (TEE) consente migliore visualizzazione delle

strutture cardiache come il lato atriale della protesi mitrale rispetto all'ecocardiografia trans-toracica [18]. Il TEE è particolarmente utile nella valutazione dell'estensione perivalvolare dell'infezione e per il rilevamento delle vegetazioni sulle valvole cardiache protesiche e su cateteri dei dispositivi intracardiaci.

Il TEE ha una resa diagnostica migliore in caso di endocardite su protesi della valvola mitrale (82 vs 36% della metodica transtoracica)[19], ascessi valvolari protesici (87 vs 28% della metodica transtoracica) [20] e rigurgito perivalvolare (95 vs 45% della metodica transtoracica) [22].

Per tali motivi il TEE è diventato il test di imaging di scelta nella diagnosi di PVE anche se in alcuni casi il TEE può essere negativo durante le prime fasi dell'infezione. Quindi se il sospetto clinico di PVE persiste si dovrebbero eseguire indagini TEE seriate nell'arco di 7-10 giorni.

Questo potrebbe consentire la visualizzazione di vegetazioni o ascessi non rilevati precedentemente. I risultati TEE possono anche essere negativi dopo embolizzazione sistemica. Inoltre in alcuni casi il TEE può essere negativo in assenza di vegetazioni, ma questo non dovrebbe essere considerato come diagnosi negativa di endocardite[16].

In situazioni in cui la probabilità pretest di endocardite è bassa, il TEE viene usato per escludere la diagnosi, ad esempio in pazienti con breve batteriemia nosocomiale di *S. aureus* dovuta a dispositivo intravascolare; in tali casi può essere prudente ritardare il TEE fino alla risoluzione della batteriemia per evitare inutili ripetizioni dell'esame[16].

Altri test possono aiutare nella caratterizzazione della malattia, identificando complicazioni associate e possono aiutare nella gestione. Per esempio, la visualizzazione di noduli polmonari focali multipli in una radiografia del torace di un paziente con PVE della tricuspide o PVE polmonare suggerisce la possibilità di emboli settici polmonari. Allo stesso modo, la presenza di un blocco di branca o di blocco atrio-ventricolare può indicare l'estensione del processo infettivo al miocardio adiacente mentre la presenza di segni di ischemia o infarto all'elettrocardiogramma può indicare emboli settici nelle arterie coronarie [17].

La Tomografia Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo devono essere eseguite in un paziente con sottostante PVE e nuovi deficit neurologici che possono rappresentare la manifestazione di emboli settici cerebrali[22].

Allo stesso modo, in pazienti con PVE, il dolore al quadrante superiore o al fianco sinistro o l'ematuria possono indicare embolizzazione settica alla milza e ai reni, che possono essere esaminati mediante TC addome [45-22].

## INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Secondo le linee guida del 2015 l'indicazione chirurgica in caso di PVE segue i principi generali delineati per la NVE [16]. L'approccio chirurgico radicale prevede il debridement del tessuto infetto con la rimozione di qualsiasi materiale estraneo potenzialmente coinvolto dall'infezione, compresa la protesi originale. L'uso di Homografts, protesi stentless possono essere considerati in caso di PVE aortico. In alternativa a queste protesi possono si possono anche utilizzare condotti in Dacron valvolati [23].

Tuttavia, la migliore opzione terapeutica per la PVE è ancora oggetto di discussione [24-28]. Sebbene la chirurgia sia considerata l' scelta migliore quando la PVE causa grave disfunzione protesica o scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica [29], l'intervento chirurgico è eseguito soltanto nel 50% dei pazienti con PVE (Euro Heart Survey) [30], con tassi molto simili a pazienti con NVE. Questo nonostante studi su grandi popolazioni abbiano mostrato che l'intervento chirurgico precoce è associato a un minore tasso di ricovero ospedaliero e mortalità ad 1 anno [31]. In particolare i benefici di un intervento precoce sono evidenti in pazienti con PVE e rigurgito valvolare, vegetazioni, deiscenza o ascesso paravalvolare/fistola [32].

Pertanto la strategia chirurgica è raccomandata per i pazienti con PVE, associati a scompenso, disfunzione di protesi severa, febbre refrattaria alla terapia (classe IC).

Pazienti con PVE non stafilococciche e non fungine non complicate possono essere trattate in maniera conservativa.

Al contrario endocarditi su protesi valvolari aortiche o mitraliche causate da *S. aureus*, funghi o altri batteri resistenti devono essere operate a prescindere dal completamento della terapia antibiotica con criterio di urgenza (Classe IB, AATS guidelines) [16].

Le Consensus guidelines dell'AATS del 2016 specificano inoltre che le endocarditi su protesi mitralica gravate da peggiore esposizione ma hanno di solito un coinvolgimento del tessuto perivalvolare minore, permettendo l'impianto di protesi convenzionali [33].

In caso di PVE su valvola mitrale sia l'uso di protesi meccaniche o biologiche è ragionevole, a condizione che non ci sia rischio di sanguinamento intracranico altrimenti si deve optare per una protesi biologica. (IIaB)

Nel caso di interessamento dei tessuti perivalvolari è indicata la ricostruzione dell'annulus con patch e ancoraggio della valvola al patch o al muscolo atrioventricolare per prevenire distacchi della protesi (IIaB).

Per quanto riguarda invece l'endocardite su protesi valvolare aortica, se l'anello e la radice aortica dopo il

debridement dei tessuti sono conservati allora è ragionevole l'uso di protesi convenzionali meccaniche o biologiche (IIaB). Nel caso in cui si renda necessario invece un intervento radicale di sostituzione della radice aortica è raccomandato l'uso di Homograft, xenograft o valvole stentless. (IIaB).

## **RISCHIO DI RECIDIVA E FOLLOW-UP**

Il rischio effettivo di recidiva tra i pazienti sottoposti a trattamento per endocardite infettiva (IE) varia tra 2% e 6% [24-41]. La recidiva si classifica in due categorie principali: "la ricaduta" e "la reinfezione". Il termine "ricaduta" si riferisce a una ripetizione di episodio di endocardite causato dallo stesso microrganismo, mentre "reinfezione" descrive un'infezione causata da un diverso microrganismo[42]. Quando la stessa specie è isolata durante un successivo episodio di IE, spesso la diagnosi è incerta sul fatto che l'infezione ripetuta sia una ricaduta dell'infezione iniziale o una nuova infezione (reinfezione). In questi casi il dubbio può essere chiarito mediante l'impiego di tecniche molecolari [16][42]. Nel caso queste tecniche non fossero disponibili, i tempi del secondo episodio di IE sono determinanti per distinguere la ricaduta dalla reinfezione.

Quindi, anche se variabile, il tempo tra un episodio e l'altro è solitamente più breve nel caso della ricaduta che per la reinfezione. In generale, si definisce una "ricaduta" un'infezione causata dalla stessa specie batterica e si verifica entro 6 mesi seguenti l'infezione iniziale, mentre gli eventi infettivi successivi si definiscono come reinfezione [42].

Le ricadute sono il più delle volte causate da durata insufficiente del trattamento antibiotico, scelta subottimale di antibiotici iniziali o persistenza di foci infettivi. Quando la durata della terapia è stata insufficiente o la scelta dell'antibiotico errata, la "ricaduta" dovrebbe essere trattata per ulteriori 4-6 settimane a seconda del microrganismo causale e la sua suscettibilità agli antibiotici (tenendo conto della resistenza che potrebbe svilupparsi nel frattempo). I pazienti con IE precedente sono a rischio di reinfezione [41] e le misure di profilassi dovrebbero essere molto severe. La reinfezione è più frequente in utilizzatori di droghe endovena (IVDA), in particolare nell'anno successivo all'episodio iniziale [41].

Per quanto riguarda in particolare le PVE [43], i pazienti sottoposti a dialisi cronica [24-41] e quelli con un maggior numero di fattori di rischio per IE [16] sono quelli a rischio aumentato di reinfezione e necessità di sostituzione della valvola [24-41]. Pazienti con una più estesa infezione paravalvolare hanno un più alto tasso di recidiva e più alta mortalità operatoria [41]. Un'ampia casistica di pazienti con endocardite su valvola nativa trattati chirurgicamente presentava nel 21% un esteso interessamento dei tessuti paravalvolari. In questa serie di pazienti la sopravvivenza libera da recidiva su protesi a 15 anni era del 78,9% [41]. Invece il tipo di valvola impiantata non ha alcun effetto sul rischio di recidiva IE [24-40].



Per quanto riguarda il follow-up dei pazienti con endocardite infettiva a breve termine questi pazienti una volta dimessi non vanno considerati come pazienti che hanno concluso il loro percorso terapeutico. Questi infatti possono presentare disfunzioni valvolari di vario grado che possono condurre a disfunzione di protesi con relativo scompenso cardiaco [16].

Pazienti che hanno completato la terapia antibiotica devono poi essere sottoposti ad intervento chirurgico secondo le indicazioni delle linee guida, tuttavia l'incremento del tasso di chirurgia precoce ha ridotto il tasso di chirurgia a distanza al 3-8%[16].

I pazienti devono ricevere un' educazione completa per riconoscere segni e sintomi di recidiva di infezione e accedere a cure antibiotiche precoci. Devono inoltre eseguire un monitoraggio clinico e valutazione dell'assetto infettivo infiammatorio e seguire principi igienici e di prevenzione stretti.

Per quanto riguarda il monitoraggio a lungo termine i pazienti sopravvissuti a un episodio di endocardite infettiva hanno una peggiore sopravvivenza. Questo è legato di solito alle complicanze dell'infezione e dell'intervento che portano ad una maggiore mortalità entro i primi anni dall'ospedalizzazione, in particolare portano ad esito infausto prevalentemente le recidive e lo scompenso cardiaco conseguente ai vizi valvolari.

## REFERENZE

- [1] Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 72(1), 31–37 (1985).
- [2] Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O’Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 110(6), 1708–1720; discussion 1720–1704 (1995).
- [3] Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur. Heart J.* 30(19), 2369–2413 (2009).
- [4] Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.* 335(6), 407–416 (1996).
- [6] Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 103(1), 130–139 (1992).
- [5] Steckelberg JM, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am. J. Med.* 88(6), 582–588 (1990).
- [7] Wang A, Athan E, Pappas PA et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 297(12), 1354–1361 (2007).
- [8] Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population based survey. *Clin. Infect. Dis.* 54(9), 1230–1239 (2012).
- [9] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* 169(5), 463–473 (2009).
- [10] Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA II, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 82(6), 751–756 (1975).
- [11] Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2(5), 340–346 (1988).
- [12] Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the veterans affairs cooperative study on valvular heart disease. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 108(2), 207–214 (1994).

- [13] Lee JH, Burner KD, Fealey ME et al. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985–2004). *Cardiovasc. Pathol.* 20(1), 26–35 (2011).
- [14] San Martin J, Sarria C, de las Cuevas C, Duarte J, Gamallo C. Relevance of clinical presentation and period of diagnosis in prosthetic valve endocarditis. *J. Heart Valve Dis.* 19(1), 131–138 (2010).
- [15] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am. J. Med.* 96(3), 200–209 (1994).
- [16] 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) *G Ital Cardiol.* 2016 ;17(4):277-319.
- [17] Paterick TE, Paterick TJ, Nishimura RA, Steckelberg JM. Complexity and subtlety of infective endocarditis. *Mayo Clin. Proc.* 82(5), 615–621 (2007).
- [18] Jacob S, Tong AT. Role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr. Opin. Cardiol.* 17(5), 478–485 (2002).
- [19] Daniel WG, Mugge A, Grote J et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am. J. Cardiol.* 71(2), 210–215 (1993).
- [20] Daniel WG, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324, 795–800.
- [21] De Castro S, Cartoni D, d’Amati G et al. Diagnostic accuracy of transthoracic and multiplane transesophageal echocardiography for valvular perforation in acute infective endocarditis: correlation with anatomic findings. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30, 825–826.
- [22] McWilliams ET, Yavari A, Raman V. Aortic root abscess: multimodality imaging with computed tomography and gallium-67 citrate single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid imaging. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2011; 5, 122–124.
- [23] Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1781–S1785
- [24] Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM III. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388–1392.
- [25] Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;119:147–154.
- [26] Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort.

Am Heart J 2005;150:1086–1091.

[27] Truninger K, AttenhoferJost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? Heart 1999;82: 714–720.

[28] Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. Heart 2005;91:954–959

[29] Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E et al Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2013;66:384–390.

[30] Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C et al.. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart 2005;91:571–575.

[31] Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. JAMA 2011;306:2239–2247.

[32] Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med 2013;173:1495–1504.

[33] Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, Blackstone EH, Gordon SM et al, 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1241-1258.

[34] Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. Am Heart J 2012;164:94–101.

[35] Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. BMC Infect Dis 2008;8:49.

[36] Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. Mayo Clin Proc 2008;83:1213–1217.

[37] Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. Clin Microbiol Infect 2012;18:E522–E530.

[38] Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. PLoS One 2013;8:e67519.

[39] Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective

endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1407–1412.

[40]. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:326–333.

[41] Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20: 566–575

[42] Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh R et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406–409.

[43] Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;92:1457–1462.