

## Moderni concetti di terapia antibiotica nelle endocarditi infettive

Negli ultimi due decenni lo spettro clinico e microbiologico delle endocarditi infettive (EI), nonché le metodiche diagnostiche e le modalità terapeutiche si sono sensibilmente modificate. La differenza più importante rispetto al passato è oggi costituita dal crescente numero dei pazienti portatori di protesi valvolari e dall'aumento dei tossicodipendenti. Il trattamento ottimale si basa sulla combinazione sinergica di due o più antibiotici. Negli ultimi anni si è progressivamente affermato l'impiego del trattamento domiciliare parenterale (OPAT). Questa procedura si è dimostrata sicura e *cost/effective* nei pazienti stabili con endocarditi da streptococchi di specie *viridans*.

### New advances in antibiotic therapy of infective endocarditis

#### Summary

In the past two decades the clinical and microbiological spectrum of infectious endocarditis (IE) significantly changed, as well as diagnostic and therapeutic methods. The most important difference with the past years is related to the increasing number of both patients with prosthetic valves implants and drug abusers. Optimal management is based on the synergistic combinations of two or more antibiotics. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) is a new and an interesting option. It has been demonstrated to be safe and *cost/effective* for medically stable patients with *viridans* streptococcal endocarditis.

Boumis E, Cicalini S, Petrosillo N. New advances in antibiotic therapy of infective endocarditis. *Trends Med* 2005; 5(1):5-17.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Evangelo Boumis, Stefania Cicalini, Nicola Petrosillo**

Il Divisione Malattie Infettive  
Istituto Nazionale per le Malattie  
Infettive  
"Lazzaro Spallanzani", IRCCS

**Key words:**  
**endocarditis**  
**Duke criteria**  
**OPAT**

 **Nicola Petrosillo**  
Il Divisione Malattie Infettive  
Istituto Nazionale per le Malattie  
Infettive  
"Lazzaro Spallanzani", IRCCS  
Via Portuense, 292  
00149 Roma

**N**egli ultimi decenni vi è stato un importante cambiamento nelle caratteristiche epidemiologiche dei pazienti affetti da endocardite infettiva (EI). In passato, i pazienti affetti da patologia valvolare mitralica o aortica secondaria a malattia reumatica costituivano il gruppo di rischio per endocardite infettiva più rappresentato. Questa situazione si è oggi modificata in relazione alla netta riduzione dei casi di malattia reumatica in Italia e nei Paesi occidentali, anche se la malattia reumatica è ancora diffusa nei Paesi con livello socio-sanitario più basso<sup>1</sup>. Questi pazienti, portatori di valvulopatie reumatiche, erano tipicamente affetti da endocardite sostenuta da streptococchi viridanti, in genere di

provenienza dal cavo orale. Solitamente l'infezione veniva acquisita a seguito di batteriemie secondarie a manovre strumentali del cavo orale ed erano in genere classificate come subacute per via del decorso clinico insidioso. Parallelamente alla progressiva rarefazione dei casi di endocardite infettiva subacuta secondaria a valvulopatia reumatica, sono aumentate invece le endocarditi infettive in altri gruppi di rischio: tossicodipendenti, pazienti portatori di protesi valvolari meccaniche o biologiche, pazienti anziani, defedati, immunodepressi, affetti da malattia da HIV, pazienti ospedalizzati e sottoposti ad emodialisi cronica. Se l'effetto finale di questi fattori è stata la globale stazionarietà del numero dei casi

**Negli ultimi decenni l'epidemiologia, l'etiologia e la presentazione clinica delle endocarditi infettive hanno subito profonde modificazioni, configurando una sindrome clinica complessa che necessita di approccio multidisciplinare.**

incidenti di endocardite infettiva<sup>2</sup>, non vi è dubbio che la clinica si è decisamente modificata.

### Eziologia

La relativa rarefazione dei casi di endocardite su valvola reumatica si accompagna ad una diminuzione dei casi di EI sostenuti da streptococchi viridanti, anche se questi continuano a rappresentare una quota non trascurabile dei patogeni isolati in corso di EI. La figura 1 mostra la distribuzione percentuale delle eziologie batteriche. Tra gli streptococchi, *S. bovis* si distingue per essere prevalente nella

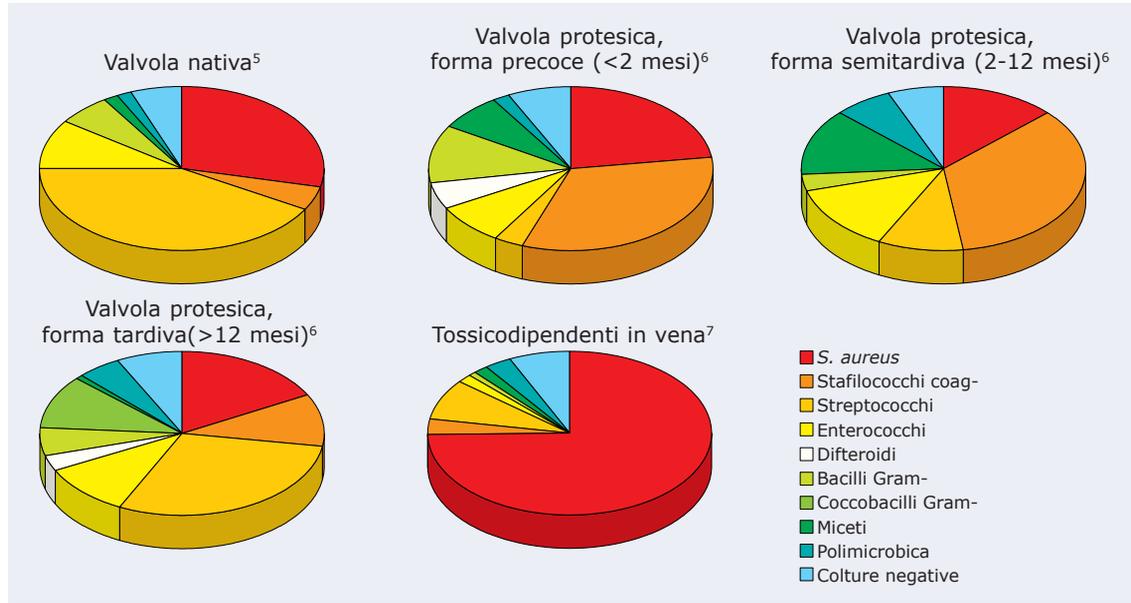
popolazione anziana e per l'associazione frequente a neoplasie del colon.

Attualmente *S. aureus* e *S. epidermidis* sono i microorganismi più rappresentati nelle EI, essendo i germi maggiormente coinvolti nelle infezioni dei pazienti tossicodipendenti o con endocardite su protesi valvolare. Si tratta di microorganismi presenti sulla cute dei pazienti che possono raggiungere il torrente ematico a seguito di introduzione endovenosa di farmaci effettuata in condizioni di scarsa sterilità, come avviene per i tossicodipendenti, o a seguito di manovre strumentali in ambito nosocomiale. Nel caso dei tossicodipendenti, lo stesso meccanismo è responsabile di una quota di infezioni dovute a *P. aeruginosa* o a miceti. Nel caso di trasmissione di *S. epidermidis* in ambito nosocomiale in pazienti portatori di protesi vascolari, entra in gioco la caratteristica intrinseca di tali germi, che li rende capaci di aderire ai materiali protesici di cui sono composte le valvole cardiache impiantate. Endocarditi da *Entero-*

*coccus* spp. sono spesso associate a trasmissione nosocomiale di questi germi.

In una quota di casi, le emocolture sono negative. Di solito ciò avviene o a seguito di assunzione di antibiotici o quando sono in causa germi non coltivabili o coltivabili solo in determinate circostanze. Esempi di tali germi sono i batteri appartenenti al cosiddetto gruppo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Tropheryma wipplei*, *Abitrophia* spp. (germi in passato classificati come "varianti nutrizionali" degli streptococchi viridanti). Anche molti miceti (es. *Aspergillus* spp.) possono appartenere a questo gruppo. Una ricerca sistematica attraverso tecniche diverse dei casi di EI ad emocoltura negativa, non associati a precedente assunzione di antibiotici, permette di ridurre in modo significativo la quota di infezioni da agente eziologico sconosciuto, che sono caratterizzate da una cattiva prognosi proprio per l'impossibili-

**Figura 1.** Principali agenti patogeni responsabili di EI nell'adulto. (Dati da Mylonakis<sup>5</sup>, Karchmer<sup>6</sup> e Mir<sup>7</sup>).



tà di effettuare una terapia antibiotica mirata.

## Presentazione clinica

I cambiamenti nella varietà e nella distribuzione dei microrganismi attualmente associati alle EI influenzano anche la presentazione clinica. I casi classici con presentazione subacuta, talvolta di difficile diagnosi, sono oggi più rari. La semeiotica classica ha descritto diversi segni cutanei e mucosi (come le emorragie subungueali, le petecchie congiuntivali, i noduli di Osler e le macchie di Janeway) che devono essere ricercati con attenzione attraverso un esame obiettivo approfondito. Nei tossicodipendenti, dove prevalgono le forme da *S. aureus* o polimicrobiche, la presentazione è spesso acuta ed è associata a precoce distruzione valvolare, per la virulenza dei germi, a scompenso cardiaco, nonché a manifestazioni neurologiche a causa di precoce embolizzazione al SNC. Non è rara la presentazione clinica ad esordio neurologico acuto, anche sotto forma di meningite purulenta (esperienza personale). Nel caso di coinvolgimento della valvola tricuspide, molto frequente nei pazienti tossicodipendenti, la prognosi può essere meno grave perché lo scompenso coinvolge le sezioni destre del cuore ed i fenomeni embolici sono limitati al polmone: spesso si tratta di focolai pneumonitici multipli bilaterali, a volte cavitati. Nei pazienti portatori di protesi valvolare il quadro clinico varia in relazione ai tempi di comparsa dell'infezione rispetto all'intervento cardiocirurgico. Nei casi di endocardite comparso entro 2 mesi dall'intervento, la cosiddetta endocardite precoce, i germi coinvolti sono pato-

geni nosocomiali; nella forma che compare a distanza di almeno 12 mesi, la cosiddetta endocardite tardiva, i germi sono tipicamente comunitari. Le forme intermedie sono causate in varia misura da germi appartenenti all'uno e all'altro gruppo. La presentazione clinica delle endocarditi su protesi è caratterizzata dalla comparsa di febbre e segni e sintomi indicativi di disfunzione della neovalvola, che trovano conferma dai riscontri emoculturali ed ecocardiografici.

## Nuovi strumenti diagnostici

Fino al 1994 la conoscenza delle EI era limitata dall'assenza di criteri univoci per la definizione di caso, cosa che ha impedito la raccolta e la descrizione sistematica della casistica. Tale situazione è cambiata quando a partire dal 1994 sono stati elaborati nella Duke University i criteri diagnostici oggi noti come "Duke's criteria"<sup>3</sup> (tabella 1). Ampiamente validati negli anni successivi da una serie di studi, tali criteri sono stati successivamente modificati per risolvere una serie di problemi pratici legati alla loro applicazione<sup>4</sup>. Anche se i criteri della Duke University hanno grandemente contribuito alla sistematizzazione delle EI ed alla descrizione di grandi casistiche, è stato l'avvento delle tecniche di ultrasonografia che ha permesso di effettuare un salto di qualità nella diagnosi di endocardite. Attualmente è possibile utilizzare due tipi di tecniche ecocardiografiche, l'ecocardiografia transtoracica (TTE) e l'ecografia transesofagea (TEE). Caratteristiche e limiti delle due tecniche vanno al di là dello scopo di questo articolo. Infine, va ricordato il ruolo delle tecniche

diagnostiche basate sulla reazione della polimerasi a catena (PCR), che hanno permesso di definire nuove associazioni eziologiche in una quota di endocarditi associate ad emocolture negative.

## Terapia antibiotica nelle endocarditi infettive

La maggiore differenziazione nella clinica delle EI e le maggiori possibilità diagnostiche e terapeutiche oggi a disposizione hanno comportato una revisione degli schemi di trattamento, che oggi sono molto più complessi rispetto a 30 anni fa. In generale va ricordato quanto segue:

- 1) gli schemi di antibioticoterapia classica basati sull'associazione sinergica di due farmaci battericidi (tipicamente un  $\beta$ -lattamico+un aminoglicoside) somministrati per via venosa per periodi prolungati (4 settimane), pur non essendo mai stati formalmente validati da studi clinici si basano su ampio consenso, su solida esperienza clinica (applicata ad una patologia che una volta era abbastanza uniforme), e su concetti farmacologici ampiamente fondati. Essi sono pertanto da considerare tuttora validi, laddove applicabili. E' il caso, ad esempio, della terapia dell'endocardite da streptococco viridans su valvola nativa.
- 2) in generale, le modifiche rispetto a tali schemi classici sono dovute alla presenza di germi con diverse sensibilità agli antibiotici (per esempio stafilococchi meticillino-resistenti); alla presenza di condizioni particolari dell'ospite (per esempio intolleranza a taluni farmaci o impossibili-

**Tabella 1.** Criteri della Duke University (modificati da Li *et al.*<sup>4</sup>) per la diagnosi di endocardite infettiva.

### **Diagnosi definitiva**

- 1) su criteri istopatologici:
  - a) accertamento microbiologico o istologico di microrganismi in una vegetazione, in un embolo originato da una vegetazione o in un ascesso intracardiaco
  - b) dimostrazione di vegetazioni o di ascesso intracardiaco ad un esame istologico che confermi la presenza di endocardite in fase attiva
- 2) su criteri clinici in presenza di:
  - a) 2 criteri clinici maggiori
  - b) 1 criterio clinico maggiore e 3 criteri clinici minori
  - c) 5 criteri clinici minori

### **Diagnosi possibile**

Reperti compatibili con EI ma che non sono sufficienti per una diagnosi definitiva

### **Diagnosi respinta**

- a) diagnosi alternativa in grado di spiegare la presenza di segni e sintomi di endocardite
- b) risoluzione della sindrome endocarditica con terapia antibiotica di durata minore o uguale a 4 giorni
- c) nessuna evidenza clinica di endocardite infettiva all'indagine chirurgica o autoptica dopo una terapia antibiotica di durata minore o uguale a 4 giorni

### **Definizione dei termini usati nei criteri di Duke per la diagnosi di EI**

#### **Criteri clinici maggiori**

##### *Positività delle emocolture*

- a) 2 diverse emocolture positive per microrganismi "tipici" per EI:
  - streptococchi viridanti (inclusi i ceppi varianti nutrizionali), *Streptococcus bovis*, batteri gruppo HACEK, *S.aureus* o enterococchi comunitari, in assenza di un focolaio infettivo primario
- b) emocolture persistentemente positive per microrganismi in grado di causare EI:
  - 2 o più emocolture raccolte a più di 12 ore di distanza l'una dall'altra
  - 3 su 3 o la maggioranza di 4 o più emocolture delle quali la prima e l'ultima prelevate ad almeno 1 ora di distanza
  - almeno una emocoltura positiva per *C. burnetii*, o titolo anticorpale (fase I) > 1:800

##### *Evidenza di coinvolgimento endocardico*

- a) positività dell'ecocardiografia (esame transesofageo raccomandato nei pazienti con valvola protesica, quelli classificati come casi "possibili" in base a criteri clinici e nelle EI complicate (ascesso paravalvolare); negli altri casi esame transtoracico):
  - massa intracardiaca oscillante situata su una valvola o su strutture di supporto, lungo un flusso ematico turbolento, o su materiale protesico, in assenza di una diagnosi anatomica alternativa
  - ascesso
  - nuova deiscenza parziale di valvola protesica
- b) comparsa di un nuovo soffio da rigurgito valvolare (l'incremento o la modificazione di un soffio precedente non è sufficiente)

#### **Criteri clinici minori**

- 1) Predisposizione: cardiopatie predisponenti o uso di droghe per via endovenosa
- 2) Febbre: temperatura superiore o uguale a 38°C
- 3) Fenomeni vascolari: embolie arteriose, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragie intracraniche, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway
- 4) Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide
- 5) Microbiologia: emocolture positive ma non rispondenti ai criteri maggiori (escluse le singole emocolture positive per stafilococchi coagulasi negativi e per microrganismi che non causano endocardite) o evidenza sierologica di infezione in fase attiva sostenuta da microrganismi in grado di causare EI
- 6) Ecocardiografia: reperti compatibili con EI ma non rispondenti ai criteri maggiori

tà ad assumere farmaci per via parenterale); a scelte di tipo farmacoeconomico (per esempio opportunità di effettuare a domicilio parte del trattamento antibiotico); all'introduzione in terapia di nuovi antibiotici con caratteristiche interessanti (per esempio i nuovi fluorochinoloni). In alcuni di questi casi, sono stati effettuati confronti fra diversi regimi terapeutici nell'ambito di studi clinici randomizzati.

3) la cardiocirurgia ha oggi un ruolo più importante che in passato, anche se a volte di difficile definizione.

Nelle tabelle che seguono vengono riportati gli schemi di antibioticoterapia correnti. La suddivisione schematica in endocardite del cuore destro o sinistro, su valvola nativa o protesica, così come l'indicazione di schemi differenti di trattamento in categorie speciali di pazienti (tossicodipendenti; pazienti con difficoltà di accesso venoso; pazienti in cui è proponibile un trattamento domiciliare) nasce dall'esigenza di semplificare l'approccio al trattamento. Le indicazioni fornite nascono comunque da una ricerca metodica delle fonti bibliografiche su Medline, al fine di raccogliere la maggiore quantità possibile di materiale bibliografico derivante da studi clinici randomizzati controllati.

**I classici schemi di trattamento hanno ancora la loro validità nel trattamento dell'endocardite batterica, ma il continuo emergere di ceppi multiresistenti può rendere necessario il ricorso a molecole di recente introduzione.**

### Terapia empirica

Durante i primi giorni di ricovero, in attesa dell'identificazione del patogeno, la terapia iniziale sarà necessariamente empirica, basata su criteri di probabilità legati al tipo di EI (su valvola nativa o protesica) ed al tipo di paziente (tossicodipendente o non tossicodipendente)<sup>8-10</sup>. In tabella 2 sono riportati i principali schemi di trattamento empirico. In caso di EI su valvola nativa, è ancora utilizzata la penicillina G (12-18 MU/die), in associazione a gentamicina (1 mg/kg t.i.d.). Il ceftriaxone, al dosaggio di 2 g/die, sempre in associazione alla gentamicina, si dimostra più maneggevole per via della monosomministrazione e dell'elevato tasso di risposte. La terapia em-

pirica delle EI su valvola protesica prevede la differenziazione fra le forme precoci (<2 mesi dall'intervento), nelle quali prevalgono germi nosocomiali e quelle tardive (>12 mesi dall'intervento), in cui sono rappresentati maggiormente i germi "comunitari". Nelle forme precoci si impiegano teicoplanina o vancomicina in associazione a rifampicina (900 mg/die) oppure a gentamicina (1 mg/kg t.i.d.); quest'ultima associazione è peraltro gravata da maggior rischio di nefrotossicità ed ototossicità e deve essere usata con prudenza soprattutto nei pazienti anziani. Nelle forme tardive si dà la preferenza a ceftriaxone o alla penicillina G in associazione alla gentamicina. Le forme intermedie o semitardive, ovvero quelle che com-

**Tabella 2.** Terapia empirica ragionata sulla base del sospetto clinico e delle condizioni del paziente: protesi valvolare, tossicodipendenza. La risposta deve essere monitorata ed il trattamento "aggiustato" sulla base dell'antibiogramma.

Condizione/anamnesi	Farmaco
Valvola nativa	Ceftriaxone* (2 g/die) Penicillina G* (12-18 MU/die) + Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)**
Valvola protesica	
Forme precoci ed intermedie (< 12 mesi)	Teicoplanina (10 mg/kg/die) Vancomicina (30 mg/kg/die) + Rifampicina (900 mg/die) Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)
Forme tardive (> 12 mesi)	Ceftriaxone* (2 g/die) Penicillina G* (12-18 MU/die) + Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)
Tossicodipendenti e.v.	Oxacillina* (2 g ogni 4 h) ± Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)

\*in caso di allergia ai  $\beta$ -lattamici sostituire con vancomicina o teicoplanina; \*\*nei pazienti >65 anni dosare livelli sierici e valutare indici di funzionalità renale

paiono dai 2 ai 12 mesi di distanza dall'impianto della valvola, vengono trattate come le precoci.

Le endocarditi che compaiono nei soggetti tossicodipendenti, vista l'elevata percentuale di isolamento di *S. aureus*, vengono trattate empiricamente con oxacillina (2 g ogni 4 ore) da sola o in associazione con gentamicina. In caso di allergia ai  $\beta$ -lattamici, penicillina, oxacillina e ceftriaxone devono essere sostituite da teicoplanina, linezolid o vancomicina.

Individuato l'agente patogeno, la terapia verrà modificata in base all'antibiogramma. Anche in questo caso gli schemi proposti sono molteplici e si basano prevalentemente su due parametri: 1) l'esordio rispetto all'intervento chirurgico se l'infezione avviene su valvola protesica; 2) antibioticoresistenza. La durata del trattamento rimane un aspetto cruciale. Nelle infezioni su protesi, così come nelle infezioni complicate da ascessi miocardici o da emboli settici o in corso di EI sostenute da patogeni di difficile eradicazione (enterococchi, *Pseudomonas*, miceti, ecc.), gli schemi terapeutici sono mantenuti per periodi più lunghi (6-8 settimane). È raccomandato, soprattutto nei pazienti anziani, dosare i livelli sierici di glicopeptidi ed aminoglicosidi allo scopo di evitare concentrazioni potenzialmente tossiche e verificare se la dose somministrata è adeguata dal punto di vista farmacocinetico.

## Terapia mirata

### ***Staphylococcus aureus* meticillino sensibile**

Nel paziente senza anamnesi di allergia alla penicillina si utilizzano i seguenti schemi: oxacil-

lina (2-3 g q.i.d.) per 4-6 settimane+gentamicina (1 mg/kg t.i.d.) per 3-7 giorni. Come seconda scelta, al posto dell'oxacillina possono essere utilizzate le cefalosporine di I generazione che, diversamente da quelle di III, sono attive nei confronti di *S. aureus*, sempre in associazione a gentamicina<sup>12,13</sup>. Per quanto riguarda la gentamicina, alcuni Autori propongono di somministrarla in due dosi giornaliere<sup>11</sup> ed altri ne suggeriscono l'utilizzo per 2 settimane<sup>12</sup>. In caso di sensibilità del ceppo alla penicillina, quest'ultima può essere utilizzata al posto dell'oxacillina<sup>11</sup>. In caso di anamnesi positiva per grave allergia alla penicillina (reazioni anafilattiche) o quando il ceppo è meticillino-resistente, l'oxacillina non può essere utilizzata. In questi casi si utilizzano i glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) da soli o in associazione ad altri antibiotici ad attività antistafilococica (rifampicina o gentamicina). I dosaggi della vancomicina sono quelli già indicati negli schemi di terapia empirica, mentre per quanto riguarda la teicoplanina, data la particolare farmacocinetica di questo antibiotico, si devono utilizzare inizialmente dosaggi elevati, riducendoli successivamente una volta raggiunti livelli sierici sufficienti. La dose di teicoplanina deve essere comunque sufficiente a garantire livelli sierici di valle di almeno 20 mg/L, ad esempio somministrando le prime tre dosi di 6 mg/kg ogni 12 ore e quindi proseguendo con 10 mg/kg ogni 24 ore<sup>14</sup>. L'aggiunta della gentamicina in terapia e la durata ideale di tale trattamento sono controversi. Un trattamento combinato vancomicina più gentamicina, specie se per periodi prolungati, aumenta infatti il rischio di tossicità renale. Alcu-

ni Autori, come già accennato, utilizzano la gentamicina in due dosi giornaliere<sup>11</sup>.

Anche l'utilizzo della rifampicina come secondo antibiotico non è condiviso da tutti: in uno studio retrospettivo di 42 casi di setticemia da *S. aureus* meticillino-resistente, l'aggiunta di rifampicina alla vancomicina ha ridotto la mortalità<sup>15</sup>, un risultato non condiviso tuttavia da altri Autori<sup>16</sup>. Nei casi non responsivi al trattamento antibiotico va presa in considerazione l'opzione chirurgica.

### ***Streptococchi viridanti, Streptococcus bovis***

Un tempo, gli streptococchi viridanti erano gli agenti patogeni più frequentemente isolati in corso di EI ed erano uniformemente sensibili alla penicillina, che ha rappresentato per decenni il trattamento di scelta. Attualmente la circolazione di ceppi con sensibilità intermedia o del tutto resistenti alla penicillina impone di selezionare il trattamento più idoneo in base alla sensibilità alla penicillina, definita attraverso i valori di MIC (Concentrazione Minima Inibente) secondo gli schemi seguenti.

#### ***Ceppi sensibili (MIC $\leq$ 0,1)***

Penicillina G (12-18 MU/die) più gentamicina (1 mg/kg t.i.d.) per 2 settimane. Al di là di questo schema classico, esistono numerose possibilità di trattamento alternativo, in molti casi convalidate da studi clinici ben condotti: ceftriaxone 2 g/die in dose singola più gentamicina 3 mg/kg in unica dose giornaliera per 2 settimane<sup>17</sup>; penicillina G 12-18 MU da sola per 4 settimane; ceftriaxone 2 g/die per 4 settimane<sup>19</sup>. Inoltre, alcuni Autori utilizzano al posto della gentamicina altri aminoglicosidi, ad

esempio la netilmicina (4 mg/kg); sono stati condotti anche studi di utilizzo degli aminoglicosidi in dose unica giornaliera con soddisfacenti risultati<sup>18</sup>. In caso di allergia ai  $\beta$ -lattamici, penicillina e ceftriaxone possono essere sostituiti dalla vancomicina (30 mg/kg/die) o dalla teicoplanina (10 mg/kg/die). La dose di teicoplanina utilizzata deve essere sufficiente a garantire livelli sierici di valle di almeno 20 mg/L.

### **Ceppi con sensibilità intermedia (MIC > 0,1 e < 0,5)**

Penicillina G (12-24 MU/die) per 4 settimane più gentamicina (1 mg/kg t.i.d.) per 2 settimane; ceftriaxone (2 gr u.i.d) per 4 settimane più aminoglicoside (gentamicina, netilmicina, tobramicina) per 2 settimane. Alcuni Autori utilizzano anche altri aminoglicosidi. In caso di allergia ai  $\beta$ -lattamici, penicillina e ceftriaxone possono essere sostituiti dalla vancomicina o dalla teicoplanina: la durata del trattamento in questo caso non dovrà essere inferiore alle 4-6 settimane. La dose di teicoplanina utilizzata deve essere sufficiente a garantire livelli sierici di valle di almeno 20 mg/L.

### **Ceppi resistenti (MIC $\geq$ 0,5)**

Penicillina G (18-30 MU/die) più gentamicina (1-1,5 mg/kg t.i.d.) per 4-6 settimane; ampicillina (12 g/die) più gentamicina (1-1,5 mg/kg t.i.d.) per 4-6 settimane; ceftriaxone (2 g u.i.d.) più aminoglicoside (gentamicina, netilmicina, tobramicina) per 4-6 settimane. Nei pazienti allergici agli antibiotici  $\beta$ -lattamici: vancomicina o teicoplanina più gentamicina (1-1,5 mg/kg t.i.d.) per 4-6 settimane. Tale associazione richiede il monitoraggio regolare della funzione renale e dei livelli ematici degli

antibiotici per il rischio elevato di nefrotossicità.

### **Enterococcus spp.**

La terapia delle infezioni da enterococco è sempre complessa per la capacità intrinseca di questi microorganismi di acquisire rapidamente resistenza a diversi antibiotici. Nella realtà clinica è possibile incontrare sia ceppi pienamente sensibili a tutti gli antibiotici, sia, all'estremo opposto, ceppi multi-antibioticoresistenti. Di grande preoccupazione è la diffusione, ormai comune anche in Italia, di ceppi di enterococchi resistenti alla vancomicina; per questi ultimi oggi sono a disposizione, per il trattamento delle infezioni gravi, nuovi antibiotici (quinopristina/dalfopristina e linezolid) il cui uso è peraltro ancora ristretto. La terapia dell'EI da enterococco si basa su due concetti fondamentali: a) l'utilizzo esperto dei dati di sensibilità forniti dall'antibiogramma e b) l'associazione, ogni volta che sia possibile, di antibiotici dotati di attività sinergica (fondamentalmente  $\beta$ -lattamici ed aminoglicosidi).

Per la resistenza agli aminoglicosidi di *Enterococcus* spp. vengono impiegati valori di soglia molto più alti del consueto, dato che ciò che conta in queste condizioni è l'apporto sinergico dell'aminoglicoside e non la sua attività come singolo farmaco. La resistenza agli aminoglicosidi ("high level aminoglycoside resistance") si ha per valori di MIC della gentamicina >500 e di MIC della streptomicina >2.000. Questi valori implicano l'assenza di sinergia tra  $\beta$ -lattamici ed aminoglicosidi. In questi casi l'utilizzo degli aminoglicosidi è inutile<sup>22</sup>. Schematicamente si possono dare le seguenti indicazioni terapeutiche.

### **Sensibilità a penicillina, ampicillina, gentamicina**

Penicillina G (18-30 MU/die) per 4-6 settimane più gentamicina (1 mg/kg t.i.d.) per 4-6 settimane; oppure: ampicillina (175 mg/kg/die)<sup>38</sup> per 4-6 settimane più gentamicina (1-1,5 mg/kg t.i.d) per 4-6 settimane. I dati ottenuti dal Registro Nazionale delle Endocarditi in Svezia suggeriscono l'efficacia anche di trattamenti più brevi (2 settimane) con aminoglicosidi, con minori rischi di tossicità renale<sup>20</sup>.

### **Sensibilità a penicillina e ampicillina; resistenza agli aminoglicosidi**

Penicillina G (18-30 MU/die) per 8-12 settimane; ampicillina ( $\geq$  200 mg/kg/die) per 8-12 settimane. Anche se alcuni Autori utilizzano dosaggi inferiori e tempi di trattamento più brevi, l'impossibilità ad utilizzare la sinergia  $\beta$ -lattamico più aminoglicoside aumenta il rischio di fallimento della terapia medica. In questi casi l'intervento chirurgico di sostituzione della valvola infetta rappresenta l'unica possibilità di salvezza per il paziente. In alcune situazioni è possibile utilizzare delle associazioni sinergiche, ad esempio quando il ceppo, pur essendo resistente alla gentamicina, mantiene la sensibilità alla streptomicina, o quando i test di *killring* in vitro dimostrino la possibilità di sinergia di altre associazioni di farmaci, indagine peraltro effettuabile solo in laboratori di riferimento.

### **Resistenza alla penicillina (MIC > 8-16) e sensibilità agli aminoglicosidi**

Vancomicina (30 mg/kg/die) o teicoplanina (10 mg/kg/die) più gentamicina (1-1,5 mg/kg t.i.d.) per 4-6 settimane. Questo schema si utilizza anche in caso di

allergia alla penicillina. È necessario il monitoraggio dei livelli sierici di aminoglicosidi.

### **Resistenza a penicillina ed aminoglicosidi più o meno resistenza alla vancomicina**

In questi casi, le possibilità di trattamento medico sono scarse. I glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) da soli difficilmente sono in grado di eradicare un'infezione da enterococco localizzata su una valvola cardiaca; si tratta peraltro di farmaci fondamentalmente batteriostatici<sup>23</sup>. Due nuovi farmaci (quinopristin/dalfopristin, al dosaggio di 7,5 mg/kg ogni 8 ore, in vena centrale; linezolid al dosaggio di 600 mg ogni 12 ore), sono efficaci sugli Enterococchi multiresistenti; quinopristin/dalfopristin non è attivo su *E. faecalis*, mentre linezolid ha attività significativa contro enterococchi resistenti alla vancomicina. Vista la recente introduzione di queste molecole, non è ancora chiaro il loro ruolo nel trattamento delle endocarditi<sup>21</sup>. Attualmente, in molti di questi casi, la sostituzione della valvola infetta appare l'unica alternativa.

### **Miceti**

Le endocarditi da miceti (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) non sono rare nei tossicodipendenti. Il loro trattamento è molto difficile, in molti casi è necessario ricorrere all'intervento chirurgico di sostituzione della valvola infetta e spesso si hanno recidive. Attualmente il farmaco più utilizzato è l'amfotericina B deossicolato al dosaggio di 1 mg/kg/die per 6-8 settimane (fino ad una dose totale di 2,0-2,5 grammi), associata o meno alla 5-fluorocitosina al dosaggio di 150 mg/kg/die (suddivisa in 4 dosi giornaliere) per 6-8 settimane. Tale trattamento è grava-

### **Nelle endocarditi fungine, un trattamento di mantenimento a lungo termine può impedire lo sviluppo di recidive di malattia.**

to però da una tossicità non indifferente (rischio elevato di nefrotossicità da amfotericina e di mielotossicità per la fluorocitosina). Alcuni Autori riportano singoli casi trattati con successo con fluconazolo al dosaggio di 200-600 mg/die per periodi prolungati (2 anni)<sup>24,34</sup>. Dopo la risoluzione della fase acuta, terapie di mantenimento a lungo termine (almeno sei mesi) con azolici permettono di evitare l'insorgenza di recidive<sup>39</sup>. Nuovi antimicotici attivi su *Aspergillus* (es. voriconazolo) non sono stati ancora utilizzati nelle endocarditi.

### **Terapia delle endocarditi ad emocoltura negativa o da patogeni inusuali**

La negatività delle emocolture in corso di EI deriva o da un precedente trattamento antibiotico o dalla presenza di microorganismi inusuali, non coltivabili o coltivabili con difficoltà sui normali terreni di coltura. Nel primo caso è indispensabile raccogliere le emocolture dopo un adeguato periodo di "wash out" interrompendo qualsiasi terapia antibiotica. Nel caso di emocolture persistentemente negative, vanno ricercati gli altri patogeni: microorganismi appartenenti al cosiddetto gruppo HACEK (da *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp.<sup>37</sup>. La diagnosi ed il trattamento

delle EI causate da questi microorganismi sono riportate nella tabella 3.

### **Terapia delle endocarditi del cuore destro**

Generalmente le endocarditi del cuore destro si manifestano in soggetti che fanno uso di stupefacenti per via e.v. La storia naturale della EI del cuore destro appare diversa rispetto a quella osservata abitualmente sul cuore sinistro per due importanti ragioni: 1) nella EI del cuore destro non vi sono fenomeni di embolizzazione alla circolazione generale che possono ad esempio causare disturbi neurologici o essere causa di mortalità precoce; 2) in caso di scompenso cardiaco destro, il quadro clinico è meno grave rispetto al sinistro.

Per questi motivi, la prognosi delle EI del cuore destro è meno grave e comporta da un lato l'utilizzo di schemi terapeutici in parte diversi, dall'altro un minore ricorso alla cardiocirurgia.

### **Terapia empirica**

Il microorganismo più spesso in causa è lo stafilococco, ed in particolare *S. aureus*. In attesa dei risultati delle emocolture, è pertanto ragionevole iniziare un trattamento empirico antistafilococcico (oxacillina 8-12 g/die ± gentamicina 1 mg/kg ogni 8 ore). In caso di assenza di risposta, si deve tenere presente che batteri gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*) e miceti (*Candida*, *Aspergillus*), che raramente causano EI nei non tossicodipendenti, sono relativamente comuni nei tossicodipendenti; la terapia empirica andrà pertanto modificata aggiungendo farmaci attivi contro questi germi.

**Tabella 3.** Diagnosi e trattamento delle endocarditi causate da patogeni inusuali.

Microorganismo	Diagnosi	Trattamento
HACEK ( <i>Haemophilus</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Kingella</i> )	Emocolture ripetute; necessari periodi di incubazione più lunghi ed utilizzo di terreni arricchiti	Ceftriaxone o cefotaxime per 4 settimane; ampicillina + gentamicina se il ceppo non produce $\beta$ -lattamasi
<i>Coxiella burnetii</i>	Titoli elevati ( $\geq 1:1600$ ) di anticorpi IgG anti fase I; PCR su campioni di tessuto (es. valvole espiantate)	Doxiciclina+idrossiclorochina per almeno 18 mesi; doxiciclina+trimethoprim/sulfametossazolo, ciprofloxacina, rifampicina per >1 anno; frequente ricorso alla chirurgia
<i>Brucella</i> spp.	Reazione di agglutinazione di Wright (titoli $\geq 1:80$ ); altri test anticorpali; PCR su campioni di tessuto (es. valvole espiantate); emocolture	Doxiciclina in associazione con aminoglicoside (streptomicina o gentamicina); trimethoprim/sulfametossazolo o rifampicina, per periodi prolungati (almeno 8 settimane)
<i>Bartonella quintana</i> <i>Bartonella henselae</i>	Test anticorpali (IFA, ELISA); (titoli elevati di IgG ( $\geq 1:1600$ ) altamente predittivi di endocardite da <i>Bartonella</i> ; titoli più bassi sono di difficile interpretazione; PCR su campioni di tessuto (es. valvole espiantate); emocolture	Betalattamici ed aminoglicosidi+macrolidi o tetracicline; sono stati utilizzati anche fluorochinoloni e rifampicina; spesso è necessario ricorrere alla sostituzione della valvola.

### Terapia mirata

Per le endocarditi del cuore destro causate da Streptococchi, Stafilococchi ed Enterococchi vengono generalmente utilizzati gli stessi schemi di terapia proposti per le endocarditi del cuore sinistro. Data la prognosi generalmente migliore, in taluni casi selezionati possono essere utilizzati schemi differenti, che prevedono cicli terapeutici più brevi e farmaci differenti, come esposto di seguito.

#### Endocardite del cuore destro da *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA). Terapia breve (due settimane)

Oxacillina 2 g ogni 4 ore per 2 settimane più gentamicina o tobramicina 1 mg/kg ogni 8 ore oppure amikacina 7,5 mg/kg ogni 12 ore per 3-5 giorni. Tale

terapia è possibile in casi selezionati di infezioni del cuore destro da MSSA, che hanno una prognosi migliore, quando non sussistano le controindicazioni di seguito elencate: risposta iniziale (clinica o microbiologica) lenta (>96 ore); presenza di complicazioni (quali insufficienza cardiaca, respiratoria o renale, embolie extrapolmonari); vegetazioni di diametro >2 cm; terapia con farmaci diversi dall'oxacillina; infezione da MRSA o polimicrobica; immunodeficienza grave<sup>7,26-31</sup>.

#### Terapia con farmaci per via orale

La via orale può essere proposta nei pazienti con infezioni del cuore destro da MSSA, in caso di impossibilità a somministrare gli antibiotici per via parente-

rale, come nello schema che segue: rifampicina (300 mg b.i.d.) più ciprofloxacina (750 mg b.i.d.) per 4 settimane<sup>32,33</sup>. Anche se non sono stati condotti studi comparativi, l'impiego di chinolonici di ultima generazione (levofloxacina, moxifloxacina) è teoricamente più vantaggioso rispetto alla ciprofloxacina per la migliore biodisponibilità orale e la MIC generalmente più bassa nei confronti di *S. aureus*.

#### Terapia delle endocarditi su valvola protesica

Un numero sempre maggiore di pazienti è portatore di protesi valvolari cardiache, meccaniche o biologiche, così come di altri dispositivi intracardiaci (es.

**Tabella 4.** Terapia mirata dell'endocardite infettiva.

Patogeno	Farmaco	Durata
<i>S. aureus</i> meticillino-sensibile	Oxacillina (2 g ogni 4h)	6-8 settimane
	+ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	2 settimane
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente o allergia a $\beta$ -lattamici	Vancomicina 30 mg/kg/die Teicoplanina 10 mg/kg/die	6-8 settimane
	+ Rifampicina (300 mg t.i.d.) x os	6-8 settimane
	$\pm$ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	2 settimane
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina (30 mg/kg/die) Teicoplanina (10 mg/kg/die)	6-8 settimane
	+ Rifampicina 300 mg ogni 8h (os)	6-8 settimane
	$\pm$ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	2 settimane
Streptococchi sensibili o moderatamente resistenti alla penicillina (MIC <0,5)	Penicillina (3-4 MU q.i.d.)	4-6 settimane
	+ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	2 settimane
Enterococchi	Ampicillina (2 g q.i.d.)	6-8 settimane
	+ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	6-8 settimane
Enterococchi resistenti o pazienti allergici ai $\beta$ -lattamici	Vancomicina (30 mg/kg/die) Teicoplanina (10 mg/kg/die)	6-8 settimane
	+ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	6-8 settimane
Corinebatteri	Penicillina (3-4 MU q.i.d.)	6 settimane
	+ Gentamicina (1 mg/kg t.i.d.)	2 settimane
Miceti	Amfotericina B desossicolato 0,8-1 mg/kg/die	Dose complessiva $\geq 2$ gr
	$\pm$ 5-fluorocitosina 25-30 mg/kg ogni 6 ore (os)	6-8 settimane

pace-makers). La presenza di materiale protesico all'interno del circolo ematico rappresenta un fattore di rischio continuo di infezione, per la capacità di molti microorganismi (ma particolarmente dei cocci Gram-positivi) di aderire al materiale protesico in corso di batteriemia. L'eziologia delle EI su valvole protesiche varia in dipendenza del tempo trascorso dall'intervento chirurgico: nei primi 2 mesi (endocarditi precoci) pre-

valgono germi tipicamente nosocomiali (stafilococchi coagulasi-negativi e *S. aureus* meticillino-resistente); dopo 12 mesi (endocarditi tardive) la distribuzione percentuale dei microorganismi nelle diverse casistiche pubblicate tende a sovrapporsi alla distribuzione dei microorganismi responsabili di EI su valvola nativa, con una maggiore presenza di streptococchi viridanti e di *S. bovis*. Le forme intermedie (2-12 mesi dalla sostit-

uzione valvolare) rappresentano una forma di passaggio fra le due. Queste considerazioni valgono soprattutto per la terapia empirica, come già è stato detto. Una volta isolato il germe, la terapia andrà mirata sulla base dei dati dell'antibiogramma, secondo quanto riportato in tabella 4. Va sottolineato che, in ogni caso, i tempi di trattamento sono più lunghi perché si tratta di infezioni molto difficili da eradicare e nelle quali non è raro

il ricorso alla cardiocirurgia nel caso tutt'altro che infrequente di fallimento della terapia antibiotica o di insufficienza valvolare anche dopo un trattamento efficace. La tabella 4 riproduce le indicazioni alla terapia antibiotica nei casi più comuni di EI su valvola protesica.

### Terapia ambulatoriale con antibiotici parenterali (OPAT)

Nell'ambito di un più razionale utilizzo delle risorse sanitarie, è stato da alcuni Autori proposto di trattare a domicilio pazienti con EI non complicate<sup>35,36</sup>. Recentemente le indicazioni e le controindicazioni della terapia ambulatoriale con antibiotici parenterali sono state riviste. In primo luogo non va dimenticato che le EI, soprattutto quando sono coinvolte le valvole aortica e mitrale, comportano un rischio di complicanze (embolie e scompenso cardiaco) potenzialmente fatali e che il rischio di tali complicazioni è massimo nelle prime due settimane di trattamento; da qui l'importanza di una accurata selezione dei pazienti. Candidati alla terapia domiciliare sono pazienti con EI non complicata da *S. viridans* (e alcuni pazienti con infezioni da batteri del gruppo HACEK). In generale, durante le prime 2 settimane di malattia la terapia deve essere condotta

in ambiente ospedaliero. Possibili eccezioni sono rappresentate dai pazienti non appartenenti a sottogruppi a rischio (endocardite ad esordio acuto, endocardite su valvola aortica, endocardite su valvola protesica, endocardite da *S. aureus* o altri germi virulenti: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, streptococchi beta-emolitici, bacilli Gram-negativi, miceti), con EI da *S. viridans* associata a stabilità clinica, assenza di febbre, ECG normale, assenza di complicazioni e nei quali le emocolture siano negative subito dopo l'inizio del trattamento antibiotico. In tutti gli altri casi, e purché siano presenti le condizioni di cui si è appena detto, la terapia ambulatoriale è possibile dalla terza settimana e fino alla fine del trattamento. Complicazioni dell'endocardite (per esempio insufficienza cardiaca congestizia, anomalie della conduzione, alterazioni dello stato di coscienza, ascesso paravalvolare) chiaramente controindicano il trattamento domiciliare. Altri elementi essenziali della terapia ambulatoriale sono i seguenti: paziente e familiari collaboranti, piena informazione sui rischi e le complicazioni dell'EI, facilità di contatto (anche telefonico) con i medici che hanno dimesso il paziente, facilità a raggiungere l'ospedale che ha dimesso il paziente, possibilità di controlli ambulatoriali o

domiciliari (due volte a settimana durante la terapia) da parte dello staff che ha dimesso il paziente e infine, in caso di comparsa di febbre o nuovi sintomi, possibilità di essere visitato immediatamente.

### Conclusioni

Negli ultimi anni sono stati compiuti numerosi progressi nella conoscenza, nella diagnosi e nel trattamento dell'endocardite infettiva, che oggi appare sempre più come una sindrome clinica complessa, causata da una moltitudine di microorganismi e in ambiti clinici estremamente differenziati, tali da rendere particolarmente insidioso l'approccio clinico, che deve vedere contemporaneamente presenti specialisti in malattie infettive, microbiologi, ecocardiografisti, cardiologi e cardiocirurghi. I progressi futuri nel trattamento dell'endocardite infettiva sono legati senz'altro al miglioramento della conoscenza della patogenesi della malattia, al continuo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e all'introduzione di nuovi farmaci antibatterici, ma anche alla standardizzazione della gestione dei pazienti ed alla progettazione e conduzione di studi clinici di qualità che permettano di definire i molti aspetti ancora incerti che questa affascinante sindrome clinica presenta. **TiM**

### Bibliografia

1. Choudhury R, Grover A, Varma J, et al. Active infective endocarditis observed in an Indian hospital 1981-1991. *Am J Cardiol* 1992; 70:1453-1458.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75-81.
3. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200-209.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-638.
5. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-1330.
6. Karchmer AW, Longworth, DL. Infections of intracardiac devices. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:477-505.
7. Miró JM, del Río A, Mestres C.

- Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:273-295.
8. **Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA.** The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002. Antimicrobial therapy, Inc. Hyde Park, VT (USA).
  9. **Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi (GISIG):** Consensus Conference sulle Infezioni Gravi (2<sup>nd</sup> ed). Effetti-Gisig, Milano, 1997.
  10. **Working Party Report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.** Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998; 79:207-210.
  11. **Shanson CD.** New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:292-296.
  12. **Rubinstein E, Carbon C, and the Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy.** Staphylococcal endocarditis - recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:3S27-3S33.
  13. **Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al.** Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HA-CEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-1713.
  14. **Hoehn B.** Special issues in the management of infective endocarditis caused by gram-positive cocci. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16:437-452.
  15. **Burnie J, Matthews R, Jiman-Fatami A, et al.** Analysis of 42 cases of septicemia caused by an endemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31:684-689.
  16. **Levine DP, Fromm BS, Reddy BR.** Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115:674-680.
  17. **Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al.** Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1470-1474.
  18. **Francioli P, Ruch W, Stamboulian D.** Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406-1410.
  19. **Francioli P, Etienne J, Hoigne R, et al.** Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267:264-267.
  20. **Olaison L, Schadewitz K, for the Swedish Society of Infectious Diseases quality Assurance Study Group for Endocarditis.** Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34:159-166.
  21. **Rao N, White GJ.** Successful treatment of *Enterococcus faecalis* prosthetic valve endocarditis with Linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902-904.
  22. **Hayden MK, Koenig GI, Trenholme GM.** Bactericidal activities of antibiotics against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* blood isolates and synergistic activities of combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1225-1229.
  23. **Roldan D, Martínez-García F, Pérez-Samerón J, et al.** Teicoplanin alone or in combination with ceftriaxone, levofloxacin, and imipenem in the treatment of experimental endocarditis due to aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* [abstract 19]. In: Sixth International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections, June 27-29, 2001. Sitges.
  24. **Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, et al.** Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22:262-267.
  25. **Raoult D, Houpiqian P, Tissot Dupont H, et al.** Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Ann Intern Med* 1999; 159:167-173.
  26. **Chambers HF, Miller T, Newman MD.** Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988; 109:619-624.
  27. **Espinosa FJ, Valdes M, Martin Lungo M, et al.** Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in parenteral drug addicts: evaluation of a combined therapeutic scheme for 2 weeks versus conventional treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11:235-240.
  28. **Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al.** Indications and therapeutic results of an antibiotic regimen lasting two weeks in intravenous drug users with right-sided *S.aureus* infective endocarditis: a multicentre study of 139 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:533-534.
  29. **Ribera E, Gomez-Jimenez J, et al.** Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:969-974.
  30. **Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, et al.** Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33:120-125.
  31. **Fortún J, Pérez-Molina JA, Añón MT, et al.** Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:525-528.
  32. **Dworkin RJ, Sande MA, Lee BL, et al.** Treatment of right-sided *S. aureus* endocarditis in intravenous drug abusers with ciprofloxacin and rifampin. *Lancet* 1998;

- 2:1071-1073.
33. **Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al.** Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101:68-76.
  34. **Moyer D, Edwards JE.** Fungal endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992:299-312.
  35. **Andrews MM, von Reyn CF.** Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:203-209.
  36. **Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al.** Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (S2):S160-S163.
  37. **Houpikian P, Raoult D.** Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:377-392.
  38. **Wilson WR and the Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy.** Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:3S17-3S26.
  39. **Pierrotti LG, Baddour LM.** Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002; 122:302-310.

