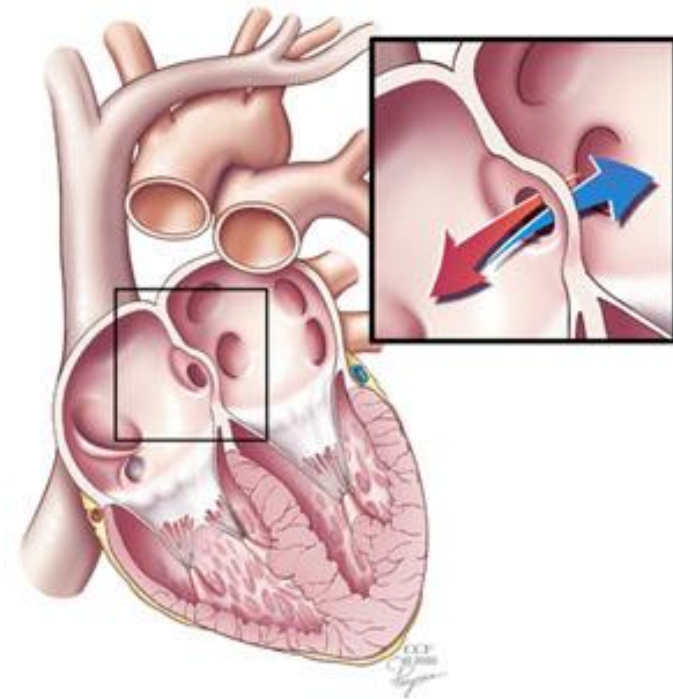
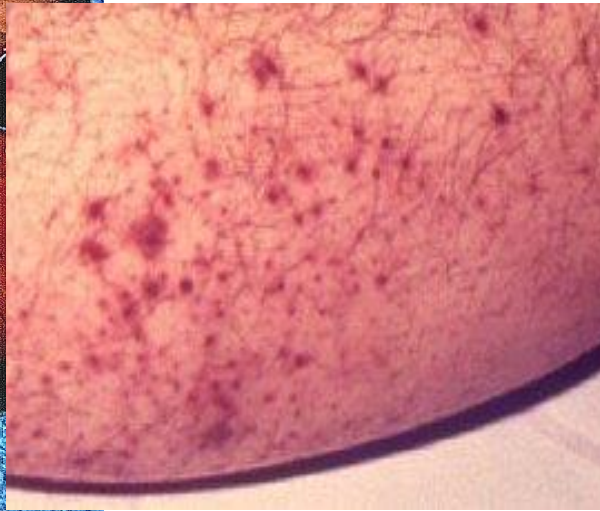
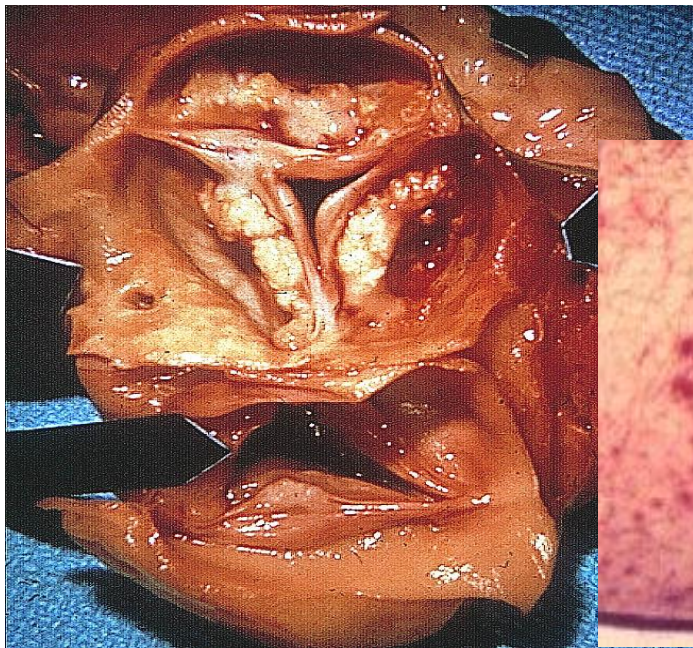
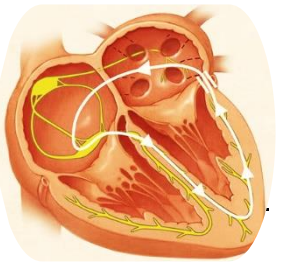


Ενδοκαρδίτιδα - συντηρητική αντιμετώπιση

Σαμπατάκου Ελένη
Επίκουρη Καθηγήτρια
ΕΚΠΑ





Επιδημιολογία ενδοκαρδίτιδας

3-7/100.000, εξαρτώμενη από τον πληθυσμό

- η ηλικία έχει αυξηθεί
 - Μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών η συχνότητα είναι: 150-2000/100.000 άτομα-έτη
- Αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων από σταφυλοκόκκους
- – Αύξηση αντοχής στα αντιμικροβιακά

Ποιοι έχουν αυξημένο κίνδυνο;

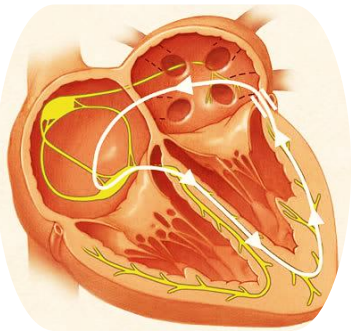
>65y με εκφυλιστικές βαλβιδοπάθειες

IVDU

Προσθετικές Βαλβίδες/Βηματοδότες/Απινιδωτές, TAVI

Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι

Βακτηραιμία σχετιζόμενη με υγειονομική περίθαλψη



Διάκριση ενδοκαρδίτιδας

- ΑΡΙΣΤΕΡΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

70%

Θνητότητα: 15% κοινότητα, 30% HCA

- ΑΡΙΣΤΕΡΩΝ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

Θνητότητα: >30%

- ΔΕΞΙΩΝ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ

5-10%

συγγενείς καρδιοπάθειες, indu, βηματοδότης, εμφ.απινιδωτής, κφγ, AIDS

Θνητότητα <10% (50% AIDS)

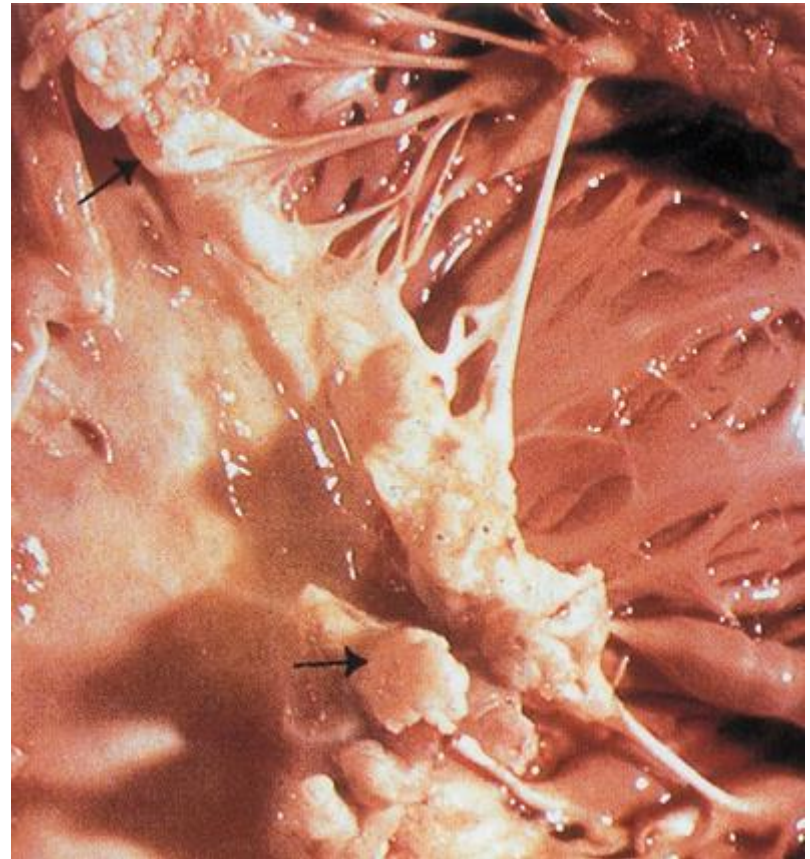
- Λ.Ε σχετιζόμενη με υγειονομική περίθαλψη:

30%

Θνητότητα ~30%

Ενδοκαρδίτιδα

- Ετήσια επίπτωση 3-7 περιπτώσεις / 100.000
- Συχνότερα προσβάλλεται η μιτροειδής βαλβίδα και ακολουθούν η αορτική και η τριγλώχινα
- Εκβλάστηση: αιμοπετάλια, ινώδες, , ελάχιστα φαγοκύτταρα, μικροοργανισμοί



Κλινική εικόνα

- Στις κλινικές εκδηλώσεις συντελούν τέσσερις διαφορετικές διεργασίες
 - Προσβολή και καταστροφή της βαλβίδας
 - Μικροβιαμία
 - Αγγειακά φαινόμενα
 - Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα

παθοφυσιολογία

■ Κλινικές εκδηλώσεις

Άμεσες

- Γενικά συμπτώματα (κυτταροκίνες)

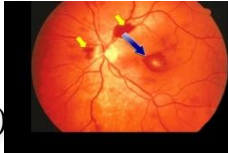
Έμμεσες

- Τοπική καταστροφή από λοίμωξη
- έμβολα – σηπτικά
- Αιματογενής διασπορά
μεταστατικές εστίες
- Ανοσολογικές

Αιμορραγίες επιπεφυκώτων
(2-5%)



Εμβολικό επεισόδιο ΚΝΣ (15%)



Κηλίδες του Roth (< 5%)

Πετεχειώδεις αιμορραγίες
βλεννογόνων & βυθού (20-30%)

Κακή υγιεινή στόματος

Σπληνομεγαλία (30-40%)

Περιφερικά έμβολα (7%)



«μεταβαλλόμενο» φύσημα
(90% νέο ή αλλοιωμένο φύσημα)
Καρδιακή ανεπάρκεια (40-50%)
Διαταραχές αγωγιμότητας (10-20%)

Αιματουρία (60%)

Οζίδια Osler (5%)

δες εξάνθημα (40-50%)



Πληκτροδακτυλία (10%)

Υπονύχιες γραμμοειδείς
αιμορραγίες (10%)

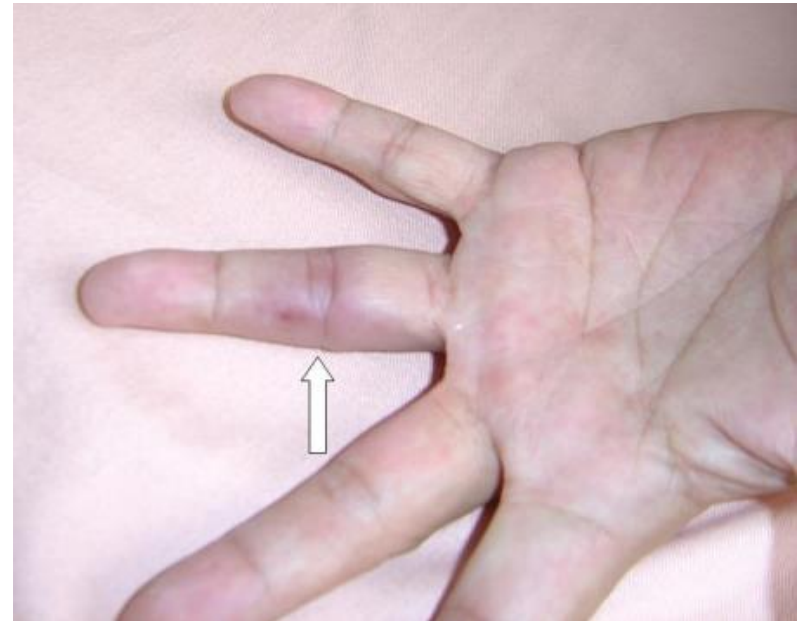


Βλάβες
Janeway



Έμβολα

- Οζίδια Osler: μικρές, επώδυνες πετέχειες στα άκρα



Βλάβες Janeway παθογνωμονικές ΙΕ μη ευαίσθητα δερματικά αποστήματα



Αιμορραγίες Splinter

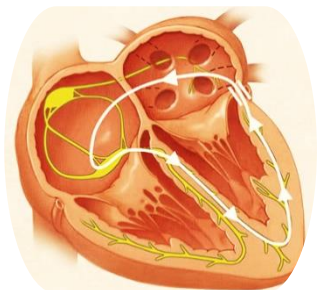
Όψιμη εκδήλωση ενδοκαρδίτιδας
Αντιπροσωπεύουν βλάβη τριχοειδών



Παθογόνα αίτια ανάλογα με την κλινική εικόνα

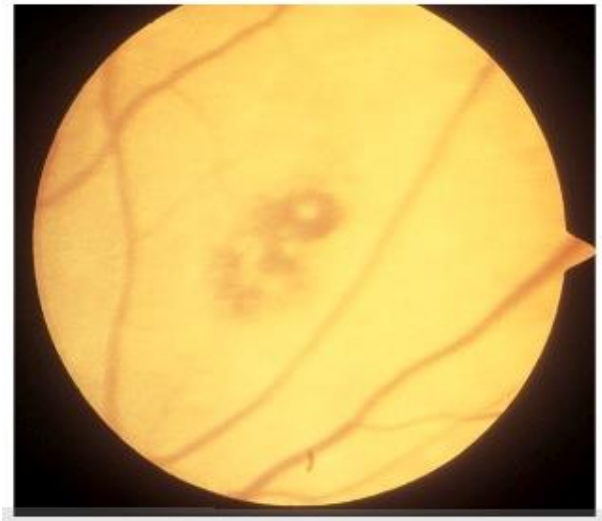
Οξεία ενδοκαρδίτιδα

- *S. aureus*
- β -hemolytic streptococci
- *Str. pneumoniae*
- Gram negative



Υποξεία ενδοκαρδίτιδα

- *Viridans streptococci*
- HACEK
- Coagulase (-) Staphylococci (CoNS)
- Enterococci
- *Bartonella*
- *T. whipplei*
- *C. burnetii*





Splinter hemorrhage



Osler node



Roth's spot



Janeway lesion

Διάκριση μεταξύ οξείας και υποξείας βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας

<u>χαρακτηριστικά</u>	<u>Acute</u>	<u>υποξεία</u>
Υποκείμενη καρδιακή βλάβη	Μπορεί φυσική βαλβίδα	RHD, CHD
παθογόνο	<i>S. aureus</i> , Pneumococcus <i>S. pyogenes</i> , Enterococcus	viridans Streptococci, Enterococcus
θεραπεία	Άμεση έναρξη, εμπειρική	Έναρξη με λήψη αποτελέσματος αιμ/γειών



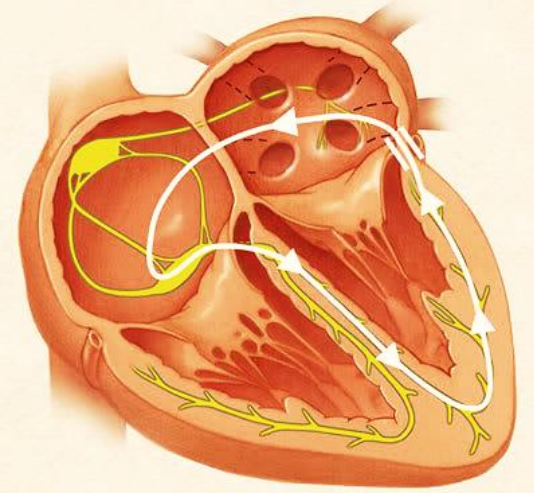
Εκβλάστηση μιτροειδούς από S. aureus

Pathogen	Native valve			Prosthetic valve ²³		
	% In those with community-acquired IE (n=1,065) ²⁴	% In those with healthcare-associated IE (n=557) ²⁴		% In intravenous-drug users with IE (n=237) ²¹	% In those with early IE* (n=53)	% In those with late IE* (n=331)
		Nosocomial (n=303)	Non-nosocomial (n=254)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	47	42	68	36	18
Coagulase-negative staphylococci	6	12	15	3	17	20
Enterococcus	9	14	17	5	8	13
Viridans streptococci	28	11	6	10	2	10
<i>Streptococcus bovis</i>	10	3	3	1	2	7
HACEK	3	0	0	0	0	2
Fungi	0	2	2	1	9	3
Other	14.6	7.5	10	3	6	14
Negative blood culture	11	5	6	5	17	12

Data summarized from Murdoch et al.,²¹ Wang et al.,²² and Benito et al.²⁴ *The definitions used for early and late prosthetic-valve IE were within and more than 60 days after valve implantation, respectively, as defined by Wang et al.²² on the basis of studies from the 1970s. A different group of researchers has suggested that the early and late definitions should be based on the timing of the major shift from the pre-

GRAM(+) (Streptococcus/Staph./Enterococcus) = 80%
 Group D Streptococcus(*S.gallolyticus*=*bovis*)→Ca Π.E,IΦNE,
 υπερήλικες

Λ.Ε ΜΕ (-) ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ(8%)→*Bartonella* spp. – *Tropheryma whippelii*

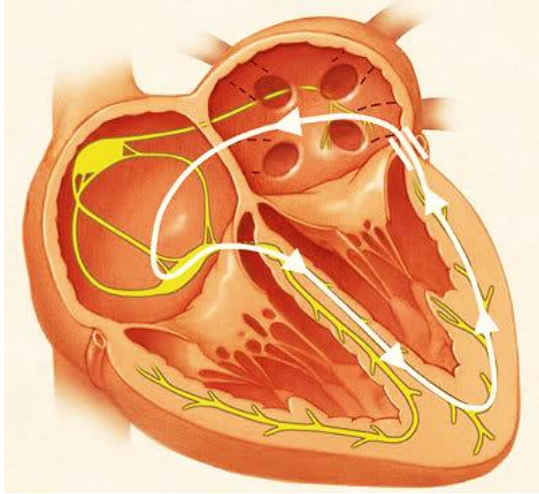


ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ Λ.Ε

- ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (42-60%, βαλβιδική ανεπάρκεια)
- Ανεξέλεγκτη Λοίμωξη: περιβαλβιδική επέκταση φλεγμονής (αποστήματα, ψευδοανευρύσματα, συρρίγια κ.α) ή «δύσκολοι» μικροοργανισμοί
- Συστηματικές εμβολές (εγκέφαλος, σπλήνας, πνεύμονας)
- Νευρολογικές επιπλοκές: ΤΙΑ, ΙΑΕΕ, Ενδεγκεφαλική-υπαραχνοειδής αιμορραγία, εγκ.αποστήματα, μηνιγγίτιδα, τοξική εγκεφαλοπάθεια
- Μυκοτικά (φλεγμονώδη) ανευρύσματα
- Σπληνικά αποστήματα
- Μυο-περικαρδίτιδα
- Αρρυθμίες (κυρίως ΚΚΑ)
- Μυοσκελετικό (οστεομυελίτιδα ΣΣ, σπονδυλοδισκίτιδα)
- ΟΝΑ (Αγγειϊτιδική / σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα, έμφρακτα, αιμοδυναμική αστάθεια, νεφροτοξικότητα από αντιβιοτικά)

Λ.ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΔΕ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ

- 5-10% Λ.Ε
- 2-4 περιπτώσεις/ 1000y χρήσης ivd
- IVDU(hiv+): σωματίδια-talc για νόθευση, συσσωρευμένη βλάβη ενδοθ.τριγλώχινας, φορεία *S.aureus* σε δέρμα, ρινικό βλεννογόνο, βηματοδότες/απινιδωτές, κφγ, συγγενείς καρδιοπάθειες
- 60-90% *S.aureus* (mrsa)
- Τριγλώχινα
- Θνητότητα <10%, +AIDS >50%
- Χαμηλός πυρετός-Βακτηραιμία-Σηπτικά πνευμονικά έμβολα (θωρακαλγία, βήχας, αιμόπτυση, δύσπνοια)
- ΔΕ Κ.Α:
- Σπάνια μεμονωμένα
- Πνευμονική Υπέρταση-Σοβαρή ανεπάρκεια βαλβίδων
- Συχνά δευτεροπαθώς από Λ.Ε Αριστερών κοιλοτήτων και ΑΡ Κ.Α
- Πολύ συχνά εκβλαστήσεις >2εκ και πνευμονικά σηπτικά έμβολα



MSSA Λ.Ε ΔΕ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ

ΕΠΙ ΠΛΗΡΩΣ ΕΥΝΟΪΚΩΝ ΣΥΝΘΗΚΩΝ:

-καλή ανταπόκριση στην αγωγή

-καμμία επιπλοκή

-όχι συνυπάρχουσα Λ.Ε ΑΡ
κοιλοτήτων

-<20mm

2w cloxacillin iv

εναλλακτικά: cipro 750mg x2, rifampicin 300mgx2

Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (PVE) επιδημιολογία

- Η PVE είναι η πλέον σοβαρή μορφή ΙΕ με επίπτωση 1–6% ¹
- Ο κίνδυνος μεγαλύτερος τους πρώτους 3 μήνες από την Κ/Χ επέμβαση, με σταδιακή μείωση και ετήσια επίπτωση 0.4 % μετά το 1^ο έτος ^{2,3}.
- Η PVE συνιστά το 10–30% των περιστατικών ΙΕ και προσβάλλει εξίσου μηχανικές και βιοπροσθετικές βαλβίδες.

1. *Baddour LM, et al. Circulation 2015;132:1435*

2. *Habib G, et al. Eur Heart J 2015;36:3075*

3. *Chirouze C, et al. Clin Infect Dis 2015;60:750*

Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας: μικροβιολογία

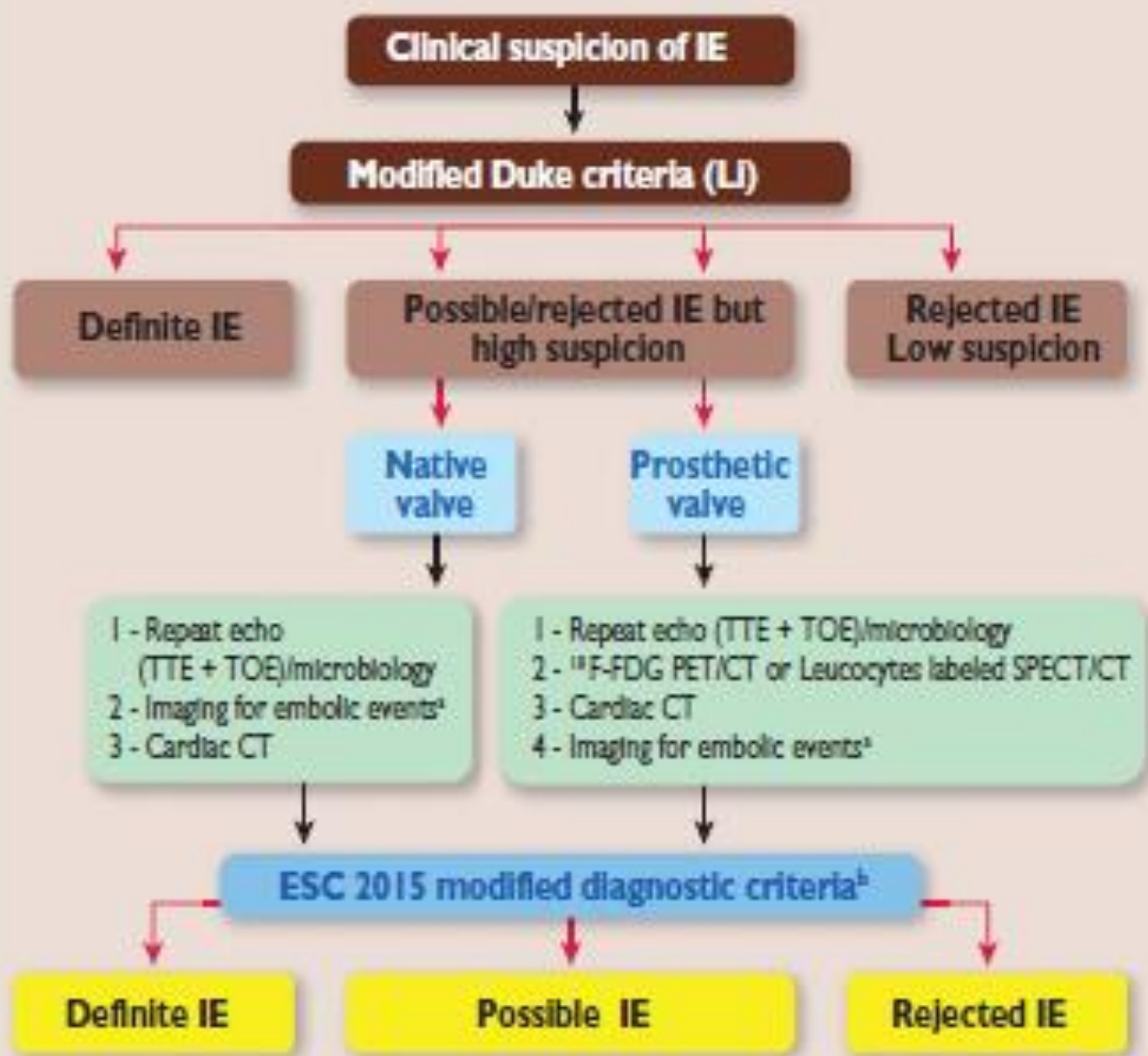
- Σταφυλόκοκκοι, μύκητες και Gram (-) αποτελούν τα κύρια αίτια πρώιμης PVE, ενώ σε όψιμη PVE είναι ανάλογα με NVE (*staphylococcus* sp, *streptococcus* sp και *enterococcus* sp), προερχόμενα από την κοινότητα
- *Staphylococcus* sp και *Enterococcus* sp είναι τα συχνότερα αίτια ενδοκαρδίτιδας προσθετικών βαλβίδων

Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας. Ορισμός και παθοφυσιολογία

- **Πρώιμη** (το 1^ο έτος) και **όψιμη** (>1 έτος)
- Σε πρόσφατη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη, 37% των περιπτώσεων PVE ήταν νοσοκομειακής προέλευσης
- **Περιεγχειρητική λοίμωξη**: περιβαλβιδικά αποστήματα, διάνοιξη, ψευδοανευρύσματα και συρίγγια.
- Σε **όψιμη βιοπροσθετική PVE**, εκβλαστήσεις, ρήξη, διαφυγή

Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας: διάγνωση

- Η διάγνωση σε PVE είναι πιο δύσκολη από NVE.
- Η κλινική εικόνα συχνά είναι άτυπη στην πρώιμη μετεγχειρητική φάση, όταν ο πυρετός και το φλεγμονώδες σύνδρομο είναι συχνό απουσία ΙΕ.
- Εμμένων πυρετός, όμως, θα πρέπει να εγείρει υποψία για PVE.
- ΤΟΕ: η διαγνωστική του αξία < από NVE.
- Αρνητικό echo απαντάται συχνά σε PVE και δεν αποκλείει την διάγνωση. **Ανεύρεση περιβαλβιδικής διαφυγής αποτελεί μείζον κριτήριο.**
- Συστήνεται επιπρόσθετη απεικόνιση (CT ή 18F-FDG PET/CT).



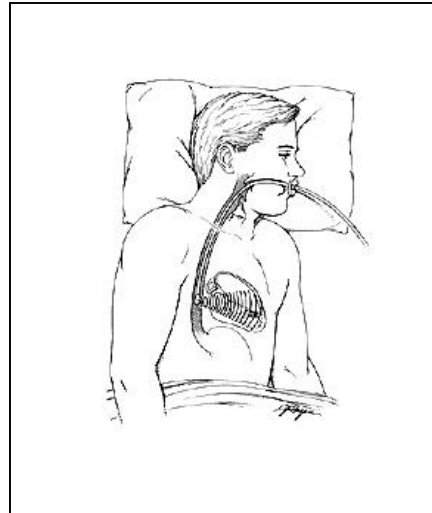
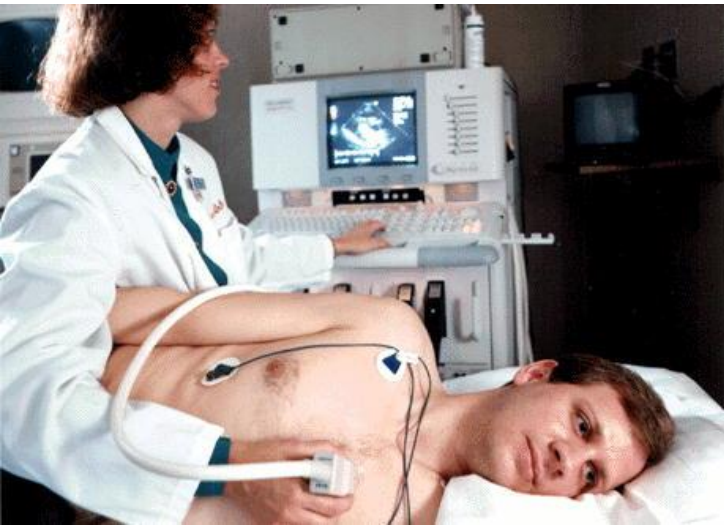
Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας: Πρόγνωση

- Πολύ υψηλή θνητότητα (in-hospital mortality rate 20–40%) σε PVE ^{1,2}
- Παράγοντες συσχετιζόμενοι με πτωχή πρόγνωση σε PVE ^{3,4,5}: υπερήλικες, ΣΔ, νοσοκομειακή προέλευσης σταφυλοκοκκική ή μυκητιακή πρώιμη PVE, καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ, απόστημα.
- Στους ανωτέρω ασθενείς, επιβάλλεται AMB και πρώιμη χειρουργική επέμβαση.

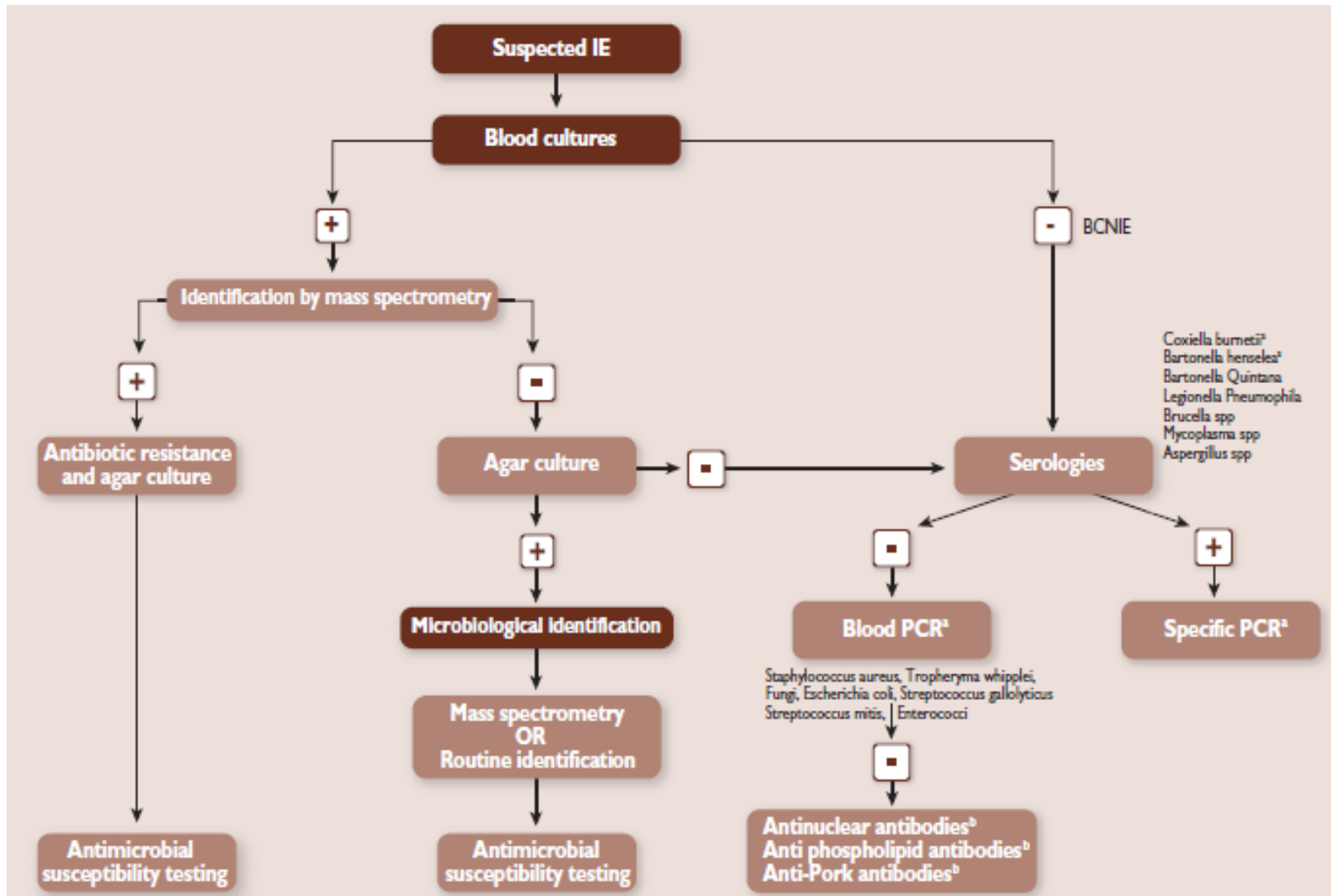
1. Vongpatanasin W, N Engl J Med 1996;335:407–416. 2. Habib G, et al. Prog Cardiovasc Dis 2008;50:274–281. 3 Akowuah EF, et al Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Heart 2003;89:269–272. 4. John MD, et al Clin Infect Dis 1998;26:1302–1309. 5. Kiefer T, et al. JAMA 2011;306:2239–2247.

Μείζονα κριτήρια

- υπέρηχο - σημαντικό όσο και οι θετικές αιμοκαλ/γειες



Microbiological diagnostic algorithm in culture-positive and culture-negative IE.



Περίπτωση Ασθενούς

- Γυναίκα 72 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο με πυρετό από 15μέρου
- Φυσική Εξέταση:
 - $\Theta=37.8$,
 - Ολοσυστολικό φύσημα στην εστία ακρόασης της μιτροειδούς.
 - Λοιπή εξέταση κφ
- Καλλιέργειες αίματος $\frac{1}{4} \rightarrow E. faecalis$,
- Διοισοφάγιο ΕCHO καρδιάς: ανεπάρκεια μιτροειδούς, κινητό μόρφωμα συμβατό με εκβλάστηση

Τροποποιημένα κριτήρια Duke για την διάγνωση ενδοκαρδίτιδας

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Θετικές αιμοκαλλιέργειες
 - Απομόνωση μικροοργανισμού τυπικού για ενδοκαρδίτιδα από 2 διαφορετικές καλλιέργειες αίματος
(*Viridans streptococci*, *Strept. Gallolyticus* (*Strept.bovis*), *HACEK*, *Staph. aureus* ή *CA enterococci*)
- ή
- Συνεχής βακτηριαμία συμβατή με ΛΕ (πλειοψηφία των αιμοκαλλιεργειών θετικές)
- Αντισώματα φάσης I έναντι *Coxiella burnetii* > 1:800
- Προσβολή ενδοκαρδίου
 - Εκβλάστηση, απόστημα, νέα ανεπάρκεια βαλβίδας

Κριτήρια Duke για την κλινική διάγνωση ενδοκαρδίτιδος

ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Υποκείμενη καρδιακή πάθηση, χρήστης ΕΦ ουσιών, προηγούμενο επεισόδιο ενδοκαρδίτιδας
- Πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$
- Αγγειακά φαινόμενα:
 - Σηπτικά έμβολα, μυκωτικά ανευρύσματα, αιμορραγίες επιπεφυκότων, βλάβες Janeway
- Ανοσολογικές εκδηλώσεις:
 - Σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια του Osler, κηλίδες του Roth
- Μικροβιολογική απόδειξη:
 - Θετικές καλλιέργειες αίματος από μικροοργανισμούς που δεν πληρούν τα μείζονα κριτήρια ή αντισώματα έναντι παθογόνου συμβατού με ενδοκαρδίτιδα

ESC 2015 modified criteria for diagnosis of IE:

Major criteria

1. Blood cultures positive for IE

a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:

- *Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), *HACEK* group, *Staphylococcus aureus*; or
- Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or

b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:

- ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or
- All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or

c. Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titre $>1:800$

2. Imaging positive for IE

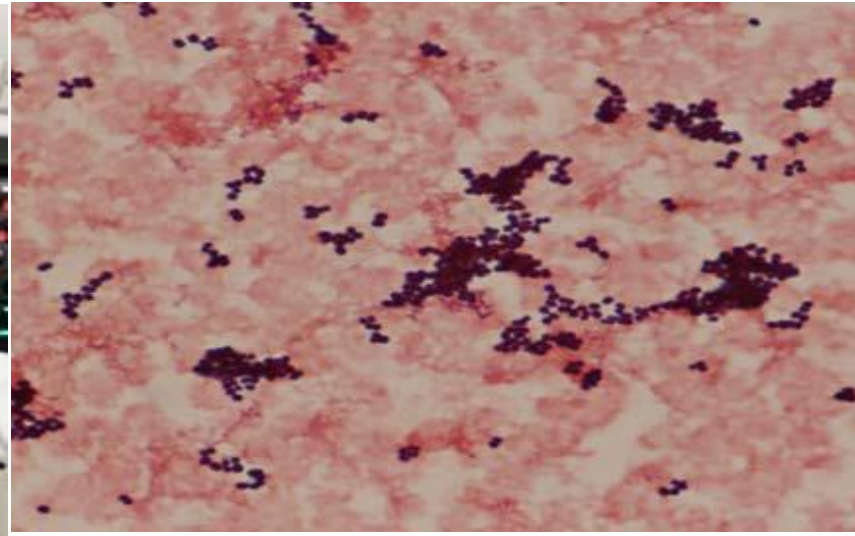
a. Echocardiogram positive for IE:

- Vegetation
- Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula
- Valvular perforation or aneurysm
- New partial dehiscence of prosthetic valve

b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F -FDG PET/CT or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. (only if the prosthesis was implanted for >3 months)

c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.

Σημασία των αιμοκ/γείων στη διάγνωση ενδοκαρδίτιδας



“Culture Negative” PVE

εμπειρική αγωγή

- PVE onset ≤ 1 year after surgery:
vancomycin+gentamicin+cefepime+rifampin
- PVE onset > 1 year after surgery: Empiric therapy could be initiated with vancomycin and ceftriaxone

“Culture Negative” ενδοκαρδίτιδα

- Ποσοστό 5-10% ασθενών με ΛΕ έχουν στείρες καλ/γυειες
- Επιλογή αγωγής δυσχερής (ευρύ φάσμα παθογόνων, τοξικότητα φαρμάκων)
- Μοριακές τεχνικές? Χρόνος λήψης απάντησης?
- Οξεία ΛΕ σε φυσική βαλβίδα (*St. aureus*, *Streptococcus* sp, Gram (-)
- **Μη λοιμώδη αίτια:** αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο, νεοπλασίες, μυξωματώδεις βλάβες, μαραντική ενδοκαρδίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα, θρόμβοι
- **Εμπειρική θεραπεία αφού ληφθούν αιμ/γυειες!!!!**

“Blood culture-negative PVE”

- *Coxiella burnetii*: προδιάθεση για PVE.
Σε ενδημικές περιοχές θα πρέπει να τίθεται στην ΔΔ σε “culture-negative” PVE.
- *Mycobacterium chimaera* : Όψιμη PVE
με αερογενή μετάδοση από μολυσμένες
“heater-cooler unit water tanks” κατά την
επέμβαση ¹⁻³.

1. Sax H, et al *Clin Infect Dis* 2015;61:67

2. Achermann Y, et al. *J Clin Microbiol* 2013;51:1769

3. Kohler P, et al. *Eur Heart J* 2015; 36:2745.



Αντιμικροβιακή αγωγή

Αλλαγές με κλινικά δεδομένα



- Περιορισμός στην χρήση αμινογλυκοσιδών:
- Δεν συστήνεται σε ΛΕ φυσικών βαλβίδων από *Staphylococcus aureus*
- Χορήγηση σε 1 δόση
- Θεραπεία 2 εβδομάδων για ΛΕ από εντεροκόκκους και στρεπτοκόκκους R σε πενικιλίνη
- Εναλλακτική θεραπεία σε ΛΕ από *Enterococcus faecalis* : ampicillin και ceftriaxone

Νέες συστάσεις στην θεραπεία



- ✓ Νέα σύσταση σε αρχική εμπειρική θεραπεία σε λοίμωξη φυσικών βαλβίδων:
- ampicillin, cloxacillin και gentamicin (IIa, C)
- ✓ 10 mg/kg/24h daptomycin για θεραπεία ΛΕ από *S. aureus* σε αλλεργία σε penicillin και ΛΕ από MRSA σε συνδυασμό με β-λακτάμη ή φωσφομυκίνη (υπερέχει Vanco MIC>1 mg/L (IIa, C)

Αγωγή με 2-β-λακτάμες σε ΛΕ σε φυσικές ή προσθετικές βαλβίδες από *Enterococcus* S σε penicillin και S ή R σε gentamicin

- Συνδυασμός **ampicillin** και **imipenem** δρά συνεργικά σε MDR πειραματική ενδοκαρδίτιδα (1)
- **Ampicillin (2g/4h)-ceftriaxone (2gr /12h)** για 4-6 εβδομάδες αποτελεσματική σε πειραματική ΛΕ gentamicin-S και R από *E faecalis* (2)
- Σε 2 πολυκεντρικές μελέτες σε Ισπανία και Ιταλία, σύγκριση **ampicillin-ceftriaxone** με **ampicillin-gentamicin** σε ΛΕ gentamicin-S και R (3,4)

1. Brandt et al. JID 1996, 2. Gavalda et al. AAC 1999 3 . Gavalda et al An Intern Med 2007, 4 Fernandez-Hidalgo et al. CID 2013

Enterococcal Endocarditis Susceptible to Penicillin, Vancomycin, and Aminoglycosides



- 1. Therapy with **ampicillin or aqueous crystalline penicillin G plus gentamicin** or **ampicillin plus ceftriaxone** is reasonable (Class IIa; Level of Evidence B).
- 2. Either **4 or 6 weeks** of therapy is reasonable for NVE, if ampicillin or penicillin plus gentamicin is used (Class IIa; Level of Evidence B).
- 3. **Six weeks** of therapy if ampicillin plus ceftriaxone is selected as the treatment regimen, regardless of symptom duration (Class IIa; Level of Evidence B).

Enterococcal Endocarditis Susceptible to Penicillin and Aminoglycosides



- **Patients with preexisting (CrCL 30–50 mL/min) or <30 mL/min) renal failure** may not be able to safely complete a 4- to 6-week course of gentamicin therapy

Alternative regimens that should be considered include the use of **streptomycin, short course gentamicin** (2–3 weeks), and use of a non-aminoglycoside-containing **double- β -lactam regimen**.

R genta→streptomycin (15mg/24h)

Native Valve IE

- *S. aureus*
 - Penicillinase-resistant semi-synthetic penicillin (oxacillin or nafcillin) 1.5-2 g IV q4 or cephalosporin (cefazolin 1-2 g IV q8) for 4-6 weeks
 - Aminoglycoside synergistic but does not affect survival, not recommended
 - Short course in right-sided IE
 - 2 weeks of semi-synthetic penicillin and aminoglycoside

Ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας: θεραπεία

- Η αντιμικροβιακή θεραπεία για PVE είναι ίδια με αυτή για NVE.
- **Εξαίρεση αποτελεί η PVE από *S. aureus***, που απαιτεί πιο παρατεταμένη θεραπεία (≥ 6 εβδομ) σε συνδυασμό (κυρίως με αμινογλυκοσίδες) και rifampin.
- Η καλύτερη θεραπεία για PVE αποτελεί αντικείμενο debate ¹⁻⁵
- Αν και η χειρουργική αντιμετώπιση θεωρείται η καλύτερη επιλογή όταν η PVE προκαλεί σοβαρή δυσλειτουργία της προσθετικής βαλβίδας ή καρδιακή ανεπάρκεια, διενεργείται στο 50% των ασθενών με PVE (Euro Heart Survey) ⁶

1. Habib G, et al. *Heart* 2005;91:954–959 2. Sohail MR, et al *Am J Med* 2006;119:147–154. 3 Wang A, et al *Am Heart J* 2005;150:1086–1091. 4. Truninger K, et al *Heart* 1999;82:714–720. 5. Hill EE, et al . *Am J Cardiol* 2008;101:1174–1178. 6. Tornos P, et al *Heart* 2005;91:571–575.

Therapy of MSSE, MSSA PVE in Patients Allergic to or Intolerant of β -Lactams



- 1. **Cefazolin (6gr/24h) + Rifampin (900mg/24h) + Gentamycin (3mg/kg)** is reasonable in patients with a well defined history of nonanaphylactoid reactions to penicillins (Class IIa; Level of Evidence B).
- 2. **Allergy evaluation** for tolerance to β -lactam therapy should be done in every case in which **vancomycin** is considered for treatment of MSSA IE (Class I; Level of Evidence B).
- Avoid cefazolin in complicating brain abscess

Prosthetic IE due to *Staphylococcus spp*



Prosthetic valves						
Methicillin-susceptible staphylococci						
(Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin ^e and Gentamicin ^f	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	Paediatric doses:^g Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses					
Penicillin-allergic patients ^h and methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin ^b with Rifampin ^e and Gentamicin ^f	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	Paediatric dosing:^g As above					

IE Caused by Staphylococci Methicilin R in the Presence of Prosthetic Valves or Other Prosthetic Material



- 1. **Vancomycin** and **rifampin** are recommended for a minimum of **6 weeks**, with **gentamicin** the **first 2 weeks** of therapy (Class I; Level of Evidence B).
- 3. If **CoNS R to all aminoglycosides**, then
- substitution with a **fluoroquinolone** may be considered if the isolate is susceptible to a fluoroquinolone (*Class IIb; Level of Evidence C*).



Θεραπεία 2 εβδομάδων μετά από Κ/Χ επέμβαση για ΛΕ

- Διάρκεια 2 εβδομάδων φαίνεται επαρκής σε ασθενείς μετά από Κ/Χ επέμβαση λόγω ΛΕ - ιδιαίτερα από VGS or *Str. gallolyticus* (bovis)- με αρνητικές καλ/γειες ιστών βαλβίδας
- Παρουσία βακτηρίων σε ιστολογική εξέταση ή σε Gram χρώση βαβίδας με αρνητικές καλ/γειες δεν αποτελούν κριτήριο για παράταση του χρόνου αγωγής μετά την Κ/Χ επέμβαση



Review

Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence



Stefania Stefani^{a,*}, Floriana Campanile^a, Maria Santagati^a, Maria Lina Mezzatesta^a, Viviana Cafiso^a, Giovanni Pacini^b


- Ανασκόπηση 62 κλινικών περιπτώσεων από 36 αναφορές λοιμώξεων από MRSA
- Όταν στελέχη MRSA είναι hVISA σε παρατεταμένη βακτηραιμία μπορεί να προδιαθέτει σε ανάπτυξη αντοχής σε Daptomycin !!!!!
- Σημασία υποδοσολογικών σχημάτων Daptomycin? ($\leq 6\text{mg/kg/d}$)
- Συνδυασμός daptomycin με β-λακτάμη

STUDY PROTOCOL

Open Access



CAMERA2 – combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial

Steven Y. C. Tong^{1,2}, Jane Nelson¹, David L. Paterson³, Vance G. Fowler Jr^{4,5}, Benjamin P. Howden⁶, Allen C. Cheng^{7,8}, Mark Chatfield¹, Jeffrey Lipman^{9,10}, Sebastian Van Hal¹¹, Matthew O'Sullivan^{12,13}, James O. Robinson^{14,15}, Dafna Yahav^{16,17}, David Lye^{18,19}, Joshua S. Davis^{1,20*}  and for the CAMERA2 study group and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network

Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review

Reese A. Cosimi,¹ Nahal Beik,² David W. Kubiak,³ and Jennifer A. Johnson^{4,5}

- Δεδομένα (case series, retrospective studies) σε:
 - - Βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, ΚΝΣ
 - - Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP, VAP) – CAPTURE¹
 - - Συνδυασμός με Daptomycin σε MRSA βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα²⁻⁵
- 1. Kaye KS, et al *Hosp Pract* 2015; 43:144-9 2. Rand KH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2871-5
- 3. Baxi SM, et al. *Infection* 2015;43:751-4 4. Dhand A, et al. *Clin Infect Dis* 2011;53:158-63
- 5. Rose WE, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5296-302

Original Research

Antimicrobial Salvage Therapy for Persistent Staphylococcal Bacteremia Using Daptomycin Plus Ceftaroline

Combination Therapy With Vancomycin and Ceftaroline for Refractory Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Case Series



Infection. 2015 December ; 43(6): 751–754. doi:10.1007/s15010-015-0763-0.

Daptomycin Non-Susceptible, Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Endocarditis Treated with Ceftaroline and Daptomycin: Case Report and Brief Review of the Literature

Νέες συστάσεις στην θεραπεία PVE από *S. aureus* και CoNS με μειωμένα ευαισθησία σε vancomycin



- 10 mg/kg/24h **daptomycin** για θεραπεία από *S. aureus* με β-λακτάμη ή φωσφομυκίνη (σε Vanco MIC > 1 mg/L (IIa, C)
- Εναλλακτικά: fosfomycin + imipenem, ceftaroline, quinupristin-dalfopristin +/- b-lactams, b-lactams+linezolid, b-lactams+vancomycin, TMP/SXM+ clindamycin.

Θεραπεία σε ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (PVE) από VRE

- **Linezolid 600 mg IV or orally** every 12 h
Class IIb; Level of Evidence C
- Cardiac valve replacement may be necessary for cure.
- **Daptomycin 10–12 mg/kg** per dose
Class IIb; Level of Evidence C



Η Daptomycin θα πρέπει να χορηγείται σε υψηλές δόσεις + ampicillin ή ceftaroline



Original article

Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non–severely ill patients[☆]

- Observational, retrospective study, **426** cases of IE over a period of **13 years** (2000-2012), including **369** cases of definite IE. (med age: 64.5 years).
- **106 pts (25%)** had healthcare-associated IE.
- Oral *streptococci* (n: 99, **23%**) and *Staph. aureus* (n: 81, **19%**) were the predominant microorganisms
- **92 pts (22%)** died during follow-up.
- **214 patients (50%)** were switched to oral route
- Only **2 relapses** and **4 reinfections** in the oral group (**9** and **8** in iv group)

ORIGINAL ARTICLE

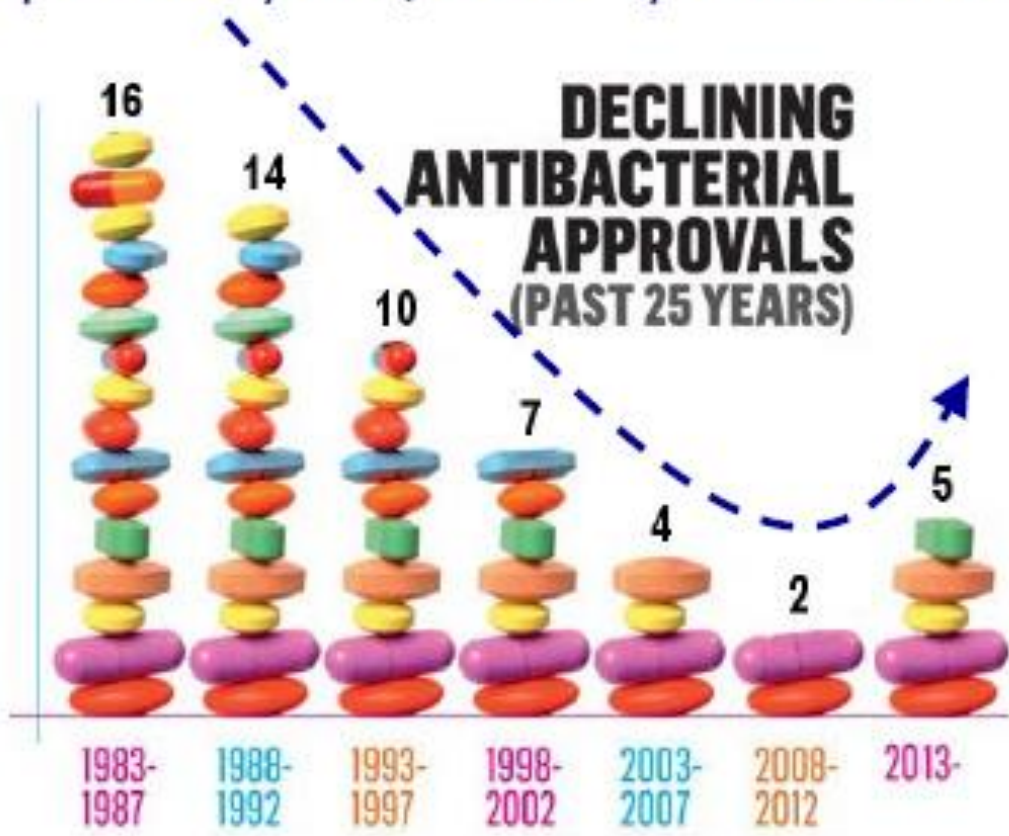
Partial Oral versus Intravenous Antibiotic
Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D.,

- Randomized, noninferiority, multicenter trial, **400** adults in stable condition, left side endocarditis caused by *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Staph. aureus*, or coag (-) staphylococci and who were being treated with iv antibiotics to continue iv treatment (**199** patients) or to switch to oral antibiotics (**201**).
- Primary outcome was a composite of all-cause mortality, unplanned cardiac surgery, embolic events, or relapse of bacteremia with the primary pathogen, until 6 months after antibiotic treatment was completed.
- The primary **composite outcome** occurred in **24** patients (**12.1%**) in the intravenously treated group and in **18** (**9.0%**) in the orally treated group (between-group difference, 3.1 percentage points; 95% confidence interval, -3.4 to 9.6; $P = 0.40$), which met noninferiority criteria

Νέα αντιμικροβιακά: τι υπάρχει για Gram θετικά?

Approvals by FDA/EMA – systemic antibiotics



DECLINING ANTIBACTERIAL APPROVALS (PAST 25 YEARS)



- dalbavancin
- oritavancin
- tedizolid
- ceftazidime/avibactam
- ceftolozane/tazobactam

- telavancin
- ceftaroline

Γλυκοπεπτίδια βραδείας δράσης, Νέα εποχή!!!!

MAJOR ARTICLE

Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Issam Raad,¹ Rabih Darouiche,² Jose Vazquez,³ Arnold Lentnek,⁴ Ray Hachem,¹ Hend Hanna,¹ Beth Goldstein,⁵ Tim Henkel,⁵ and Elyse Seltzer⁵

¹The M. D. Anderson Cancer Center and ²Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas; ³Harper University Hospital, Detroit, Michigan; ⁴Wellstar/Kennestone Hospital, Marietta, Georgia; and ⁵Vicuron Pharmaceuticals, King of Prussia, Pennsylvania

Clinical Infectious Diseases 2005; 40:374–80

ORIGINAL ARTICLE

Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis

- **Prospective, randomized study, 76 pts** (Sept 2006-March 2011)
- Patients with **left-sided infective endocarditis**, severe valve disease, and large vegetations to early surgery .
- The **primary end point in-hospital death and recurrence or embolic events within 6 weeks**
- **Early-surgery within 48 hours**
- **The primary end point** occurred in **1 patient (3%)** in the early surgery group as compared with **9 (28%)** in the conventional-treatment group ($P = 0.03$).
- There was **no significant difference in all-cause mortality at 6 months** (3% and 5%,)

Γλυκοπεπίδια βραδείας δράσης, Νέα εποχή!!!!

MAJOR ARTICLE

Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Issam Raad,¹ Rabih Darouiche,² Jose Vazquez,³ Arnold Lentnek,⁴ Ray Hachem,¹ Hend Hanna,¹ Beth Goldstein,⁵ Tim Henkel,⁵ and Elyse Seltzer⁵

¹The M. D. Anderson Cancer Center and ²Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas; ³Harper University Hospital, Detroit, Michigan; ⁴Wellstar/Kennestone Hospital, Marietta, Georgia; and ⁵Vicuron Pharmaceuticals, King of Prussia, Pennsylvania

Clinical Infectious Diseases 2005; 40:374–80

Daptomycin και πνευμονικά έμβολα

- Presence of septic pulmonary emboli is not an exclusion for daptomycin
- In the endocarditis clinical trial, **10** daptomycin-treated patients with right-sided endocarditis had a septic pulmonary emboli; **6** of the 10 patients demonstrated **success** (3/6 patients with MSSA, 3/6 patients with MRSA)

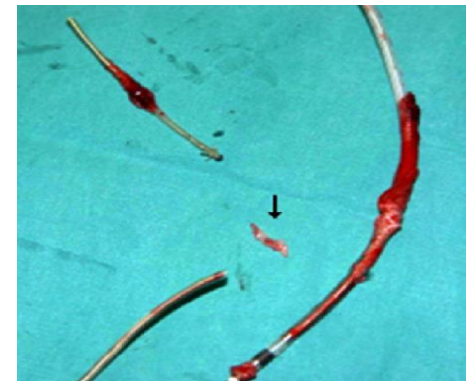
Letter to the Editor

A 70-year-old stock-breeder with tricuspid valve and defibrillator lead brucella endocarditis

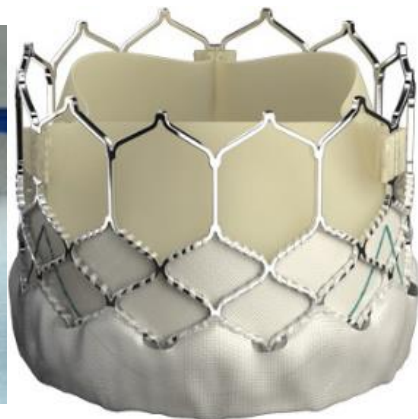
Spyros Dourakis, Helen Sambatakou, Dimitris Tsiachris*, Naso Kittou, Alexandra Alexopoulou, Athanasios Archimandritis

Abstract

Brucella endocarditis is a rare and life threatening complication of brucellosis. It usually involves the aortic valve and successful management requires a combination of medical treatment and valve replacement. We describe a case of tricuspid valve and defibrillator lead brucella endocarditis induced by the implantation of the defibrillator itself. Our patient was admitted to hospital with a 2-week history of fever, back pain and night sweats. One month prior to admission, due to episodes of syncope, he was hospitalized at the Cardiology Department and because of a low grade fever he underwent complete investigation with no result. His original symptoms relapsed 2 days after dischargement. Although serological tests were not indicative, blood cultures grew *Brucella melitensis* and transesophageal echocardiography showed a vegetation on tricuspid valve, which was mildly regurgitant. Fever subsided 2 days following start of triple antibiotic therapy and 2 weeks later the defibrillator and the pacemaker were surgically explanted.



Ενδοκαρδίτιδα μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση βαλβίδας.



**Fever after TAVI:
infection or inflammation?**

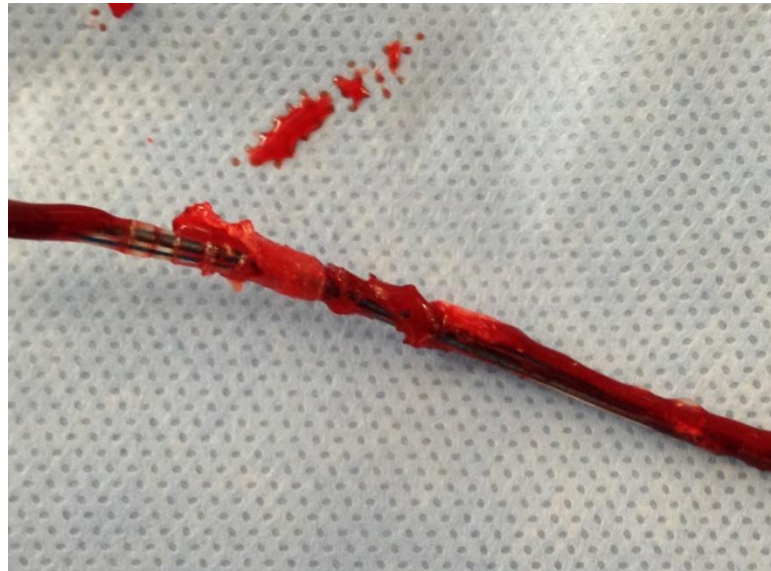
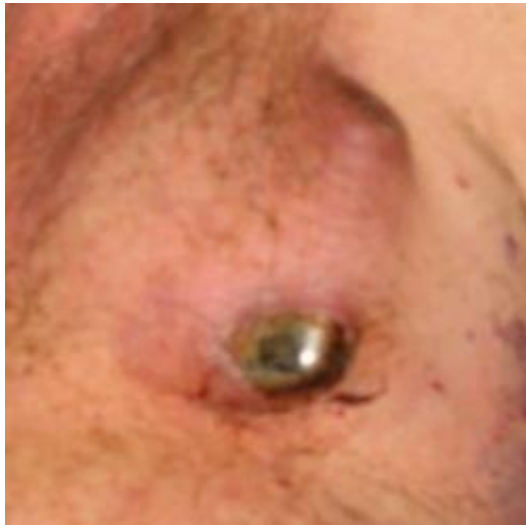
Πυρετός μετά από TAVR συχνός, αλλά αντιβιοτικά χρειάζονται σπάνια

- Σχεδόν το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή εμφύτευση βαλβίδας (TAVR) παρουσιάζουν πυρετό βραχείας διάρκειας μετά την παρέμβαση, αλλά τεκμηριωμένες λοιμώξεις σπάνιες.
- Δεδομένα μη λοιμώδους φλεγμονώδους αντίδρασης
- ΙΕ μετά από TAVR: 0.5-3.1%^{1,2}
- **Στρατηγική ‘Watchful Waiting’**

1. Amat-Santos IJ, et al. *Circulation* 2015;131(18):1566-74

2. Olsen NT, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(4)

Λοιμώξεις από εμφυτευμένους βηματοδότες και απινιδωτές

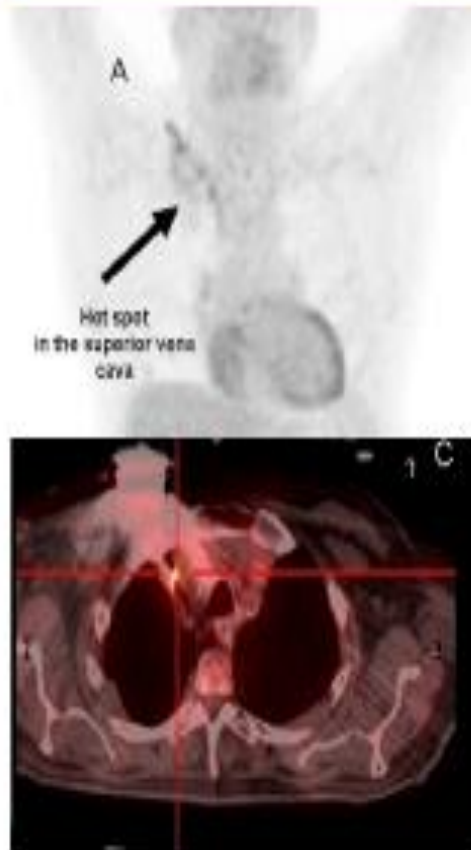


CIED infections

CIED- IE



CIED-LI



CIED-Generator
pocket infection



πρόληψη ενδοκαρδίτιδας

Είναι η χημειοπροφύλαξη απαραίτητη σε οδοντιατρικές παρεμβάσεις και σε ποιους ασθενείς?

Συστάσεις για προφύλαξη σε οδοντιατρικές επεμβάσεις σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για ΛΕ

Organisation (reference #)	Prophylaxis recommended*	Cardiac conditions
AHA ¹⁵	Amoxicillin 2 g orally 30–60 min before the procedure	Prosthetic cardiac valve or prosthetic material used for cardiac valve repair Previous IE Congenital heart disease (CHD) <ul style="list-style-type: none"> – Unrepaired cyanotic CHD, including palliative shunts and conduits – Completely repaired congenital heart defect with prosthetic material or device, whether placed by surgery or by catheter intervention, during the first 6 months after the procedure – Repaired CHD with residual defects at the site or adjacent to the site of a prosthetic patch or prosthetic device (which inhibit endothelialisation) Cardiac transplantation recipients who develop cardiac valvulopathy
ESC ¹⁷	Amoxicillin or ampicillin 2 g orally or intravenously 30–60 min before the procedure	Prosthetic valve or prosthetic material used for cardiac valve repair Previous IE CHD, in particular, complex cyanotic heart disease and postoperative palliative shunts, conduits or other prostheses. After surgical repair with no residual defects, prophylaxis for the first 6 months after the procedure until endothelialisation of the prosthetic material occurs.
French ¹⁸	3 g amoxicillin orally in the hour before the procedure	Valvar prostheses (mechanical, homograft or bioprosthetic) Non-operated cyanotic CHD and pulmonary–systemic shunts Previous IE
NICE ¹⁹	None	None

Cardiac conditions at highest risk of infective endocarditis for which prophylaxis should be considered when a high-risk procedure is performed

Recommendations	Class ^a	Level ^b
<p>Antibiotic prophylaxis should be considered for patients at highest risk for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair. (2) Patients with a previous episode of IE. (3) Patients with CHD: <ul style="list-style-type: none"> (a) Any type of cyanotic CHD. (b) Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains. 	IIa	C
<p>Antibiotic prophylaxis is not recommended in other forms of valvular or CHD.</p>	III	C



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet. Author manuscript; available in PMC 2017 September 14.

Published in final edited form as:

Lancet. 2015 March 28; 385(9974): 1219–1228. doi:10.1016/S0140-6736(14)62007-9.

An Increase in the Incidence of Infective Endocarditis in England since 2008: A secular trend interrupted time series analysis

Mark J Dayer¹, Simon Jones², Bernard Prendergast³, Larry M. Baddour⁴, Peter B Lockhart⁵, and Martin H Thornhill⁶



European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes (2017) 3, 141–147
doi:10.1093/ehjqcc/qcw039

ORIGINAL ARTICLE

Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands



- Preoperative screening for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* should be carried out in all patients and carriers should receive preoperative treatment. (*Level A evidence*)

Elimination of potential septic foci,
mainly dental sources, before scheduled surgical
procedures

Χημειοπροφύλαξη

- Amoxicillin 2g, 1 h πριν από την επέμβαση
- Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη
 - Clindamycin 600 mg, 1 h πριν από την επέμβαση
 - Azithromycin ή Clarithromycin 500 mg, 1 h πριν από την επέμβαση

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2012;366:2466-73.

Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis

Duk-Hyun Kang, M.D., Ph.D., Yong-Jin Kim, M.D., Ph.D.,

Prospective, randomized study, 76 pts (Sept 2006-March 2011)

Patients with **left-sided infective endocarditis**, severe valve disease, and large vegetations to early surgery .

The **primary end point in-hospital death and recurrence or embolic events within 6 weeks**

Early-surgery within 48 hours

The **primary end point** occurred in 1 patient (**3%**) in the early surgery group as compared with 9 (**28%**) in the conventional-treatment group ($P = 0.03$).

There was **no significant difference in all-cause mortality at 6 months** (3% and 5%),

The rate of the composite end point of death from any cause,

Downloaded from heart.bmj.com on July 6, 2014 - Published by group.bmj.com

Heart Online First, published on May 3, 2014 as 10.1136/heartjnl-2014-305836

Editorial

Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn

John P Erwin,¹ Catherine M Otto²

decisions about the type and timing of surgery in these patients can be quite challenging, requiring a multispecialty approach to ensure the best outcomes. A risk-scoring system using the Society for Thoracic Surgery database has been developed to predict risk of surgery in patients with IE to

“SPECIALIZED ENDOCARDITIS UNITS”



k8477387 www.fotosearch.com

