

U.O. di Malattie Infettive - Ospedali Riuniti di Bergamo



Fredy Suter

Veronica Ravasio

Sebastiano Leone

L'infettivologo nel
difficile approccio alle
PVE

Milano 29/10/2010

CARDIOCHIRURGIA IN ITALIA

- Centri cardiocirurgici attivi ≈ 100
- Interventi su valvole / anno ≈ 10.000
- Sostituzioni valvolari protesiche / anno ≈ 7.000
- Totale valvole sostituite in Italia > 200.000

PROTESI VALVOLARI

MECCANICHE

A palla

A disco

Bileaflet

BIOLOGICHE

Porcine stented

Porcine stentless

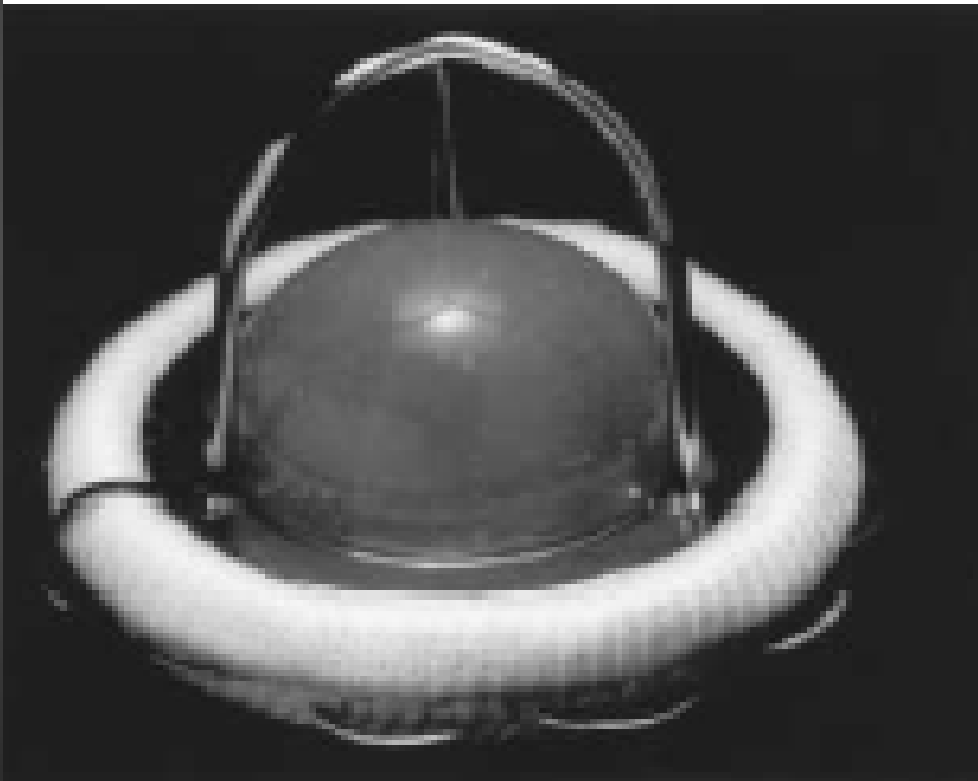
Omograft

Trans-catetere

Trans-apicali

Prosthetic Heart Valves

Caged-Ball
(Starr-Edwards) Valve

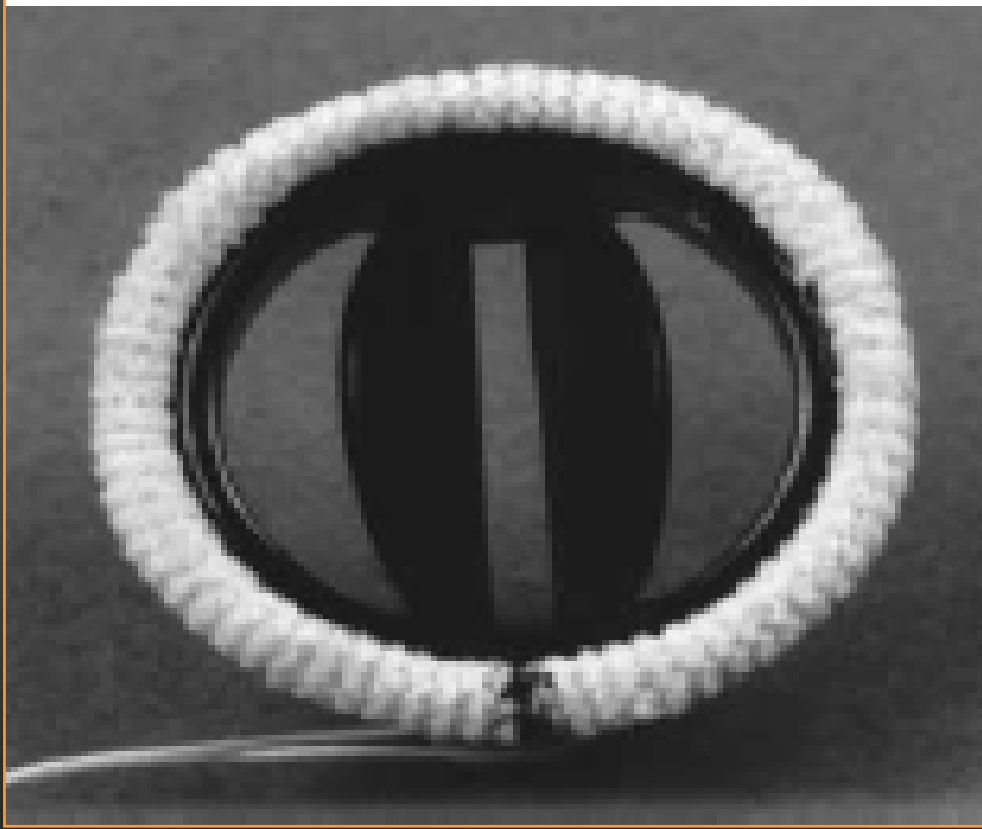


Single-Tilting-Disk
(Medtronic-Hall) Valve

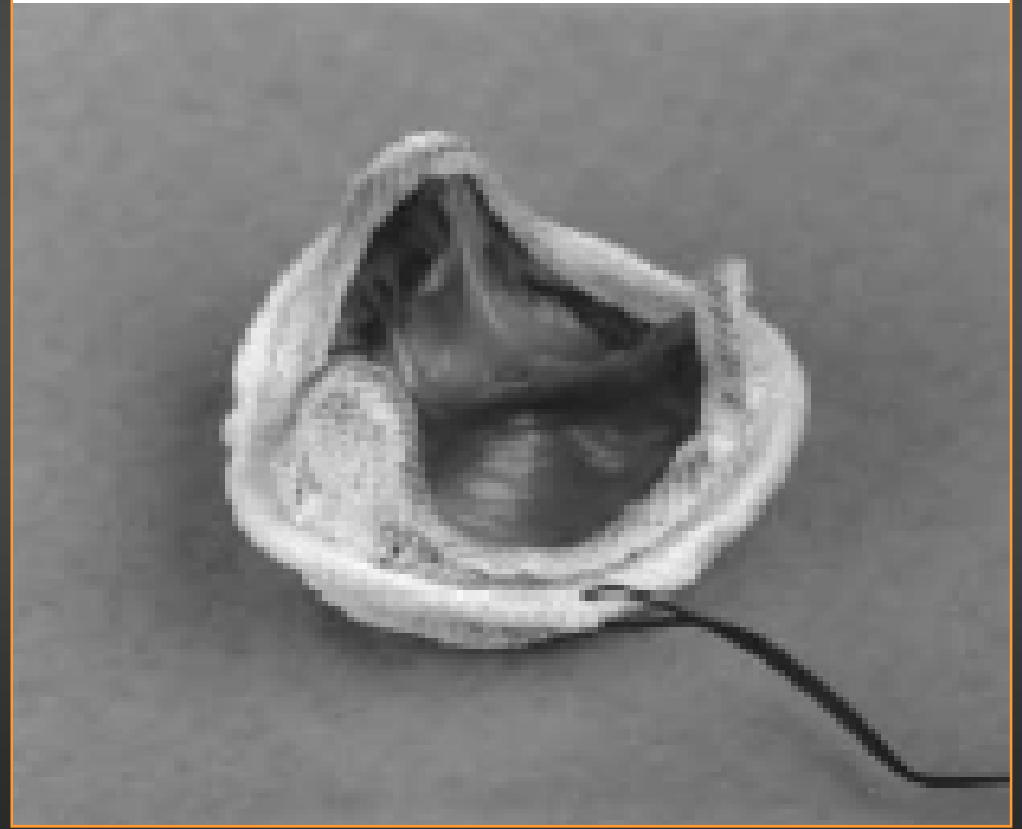


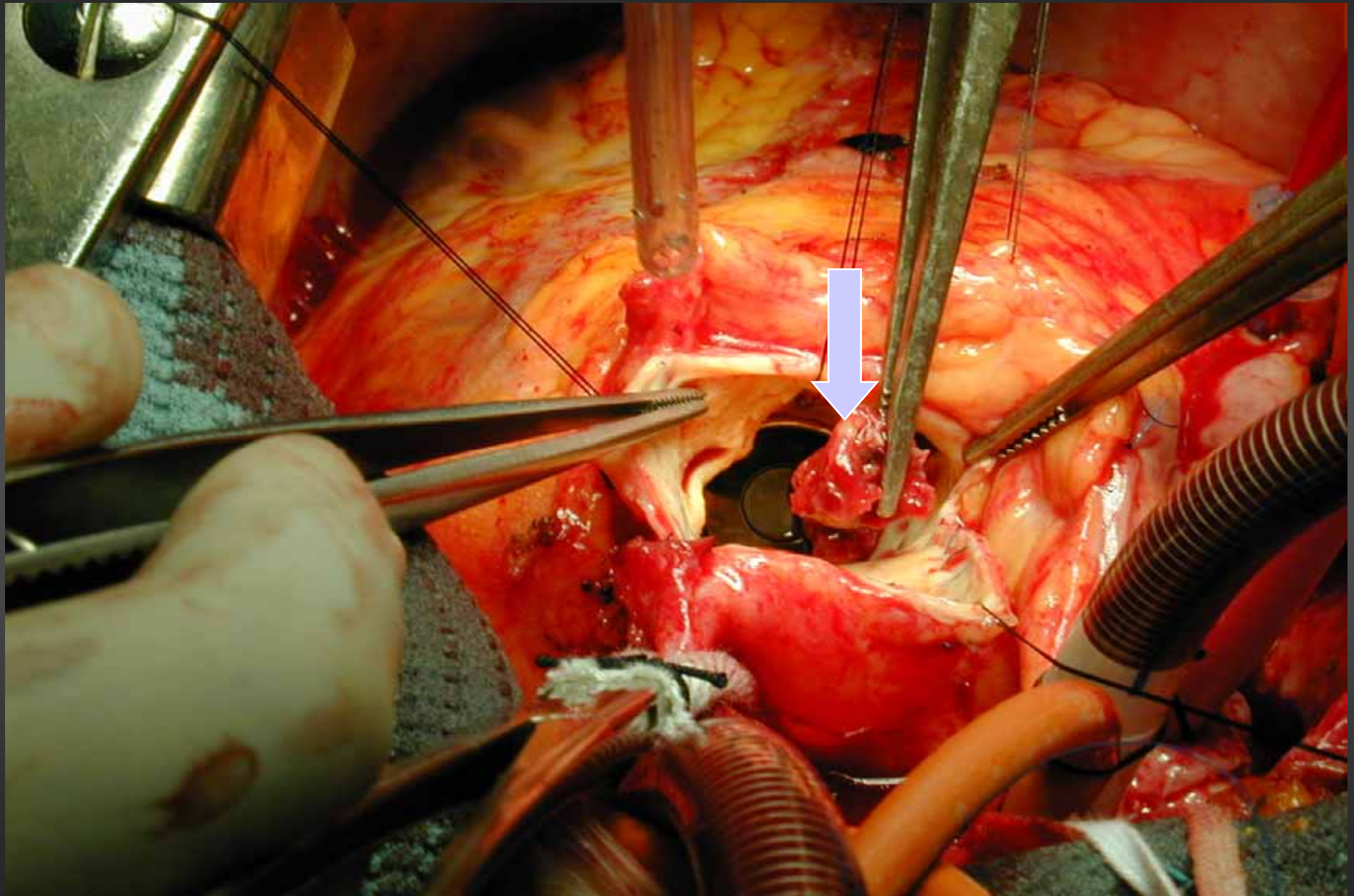
Prosthetic Heart Valves

Bileaflet-Tilting-Disk
(St. Jude Medical) Valve



Porcine (Carpentier-Edwards)
Bioprosthesis









INCIDENZA PVE

- PVE nel 1° anno p.o. = 1-3 %
- PVE dopo il 1° anno p.o. = 0.3-0.6 % per anno
- Aorta > Mitrale > altre valvole
- **740 PVE / 25923 pazienti = 2,9 %**

(Calderwood et al, 1985)
(Threlkeld & Cobbs, 1995)
(Rivas et al, 2005)

ENDOCARDITE INFETTIVA

Epidemiologia

Diagnosi Corretta

Terapia medica

+/-

Terapia chirurgica (CCH)



PVE: EZIOLOGIA (%)

Organismo	Early PVE	Semi-late PVE	Late PVE
n° isolamenti	593	69	817
S. epidermidis	39	41	26
S. aureus	17	13	12
Streptococchi	7	10	30
Enterococchi	3	6	6
Bacilli Gram neg.	19	7	12
Difteroidi	9	-	4
Miceti	2	11	<4
Altri organismi	2	2	2
Colture negative	2	10	5

Main causative organisms for PVE

556 (20.1%) of 2670 pts with IE

	Early (%)	Late (%)
<i>S. aureus</i>	35.9	18.4
CoNS	17.0	19.9
<i>Enterococcus spp</i>	7.5	12.7
<i>Viridans streptococci</i>	1.9	10.3
Culture negative	17.0	12.4
<i>S. bovis</i>	1.9	6.7
Fungal	9.4	3.3
Polymicrobial	0	1.8

SEI

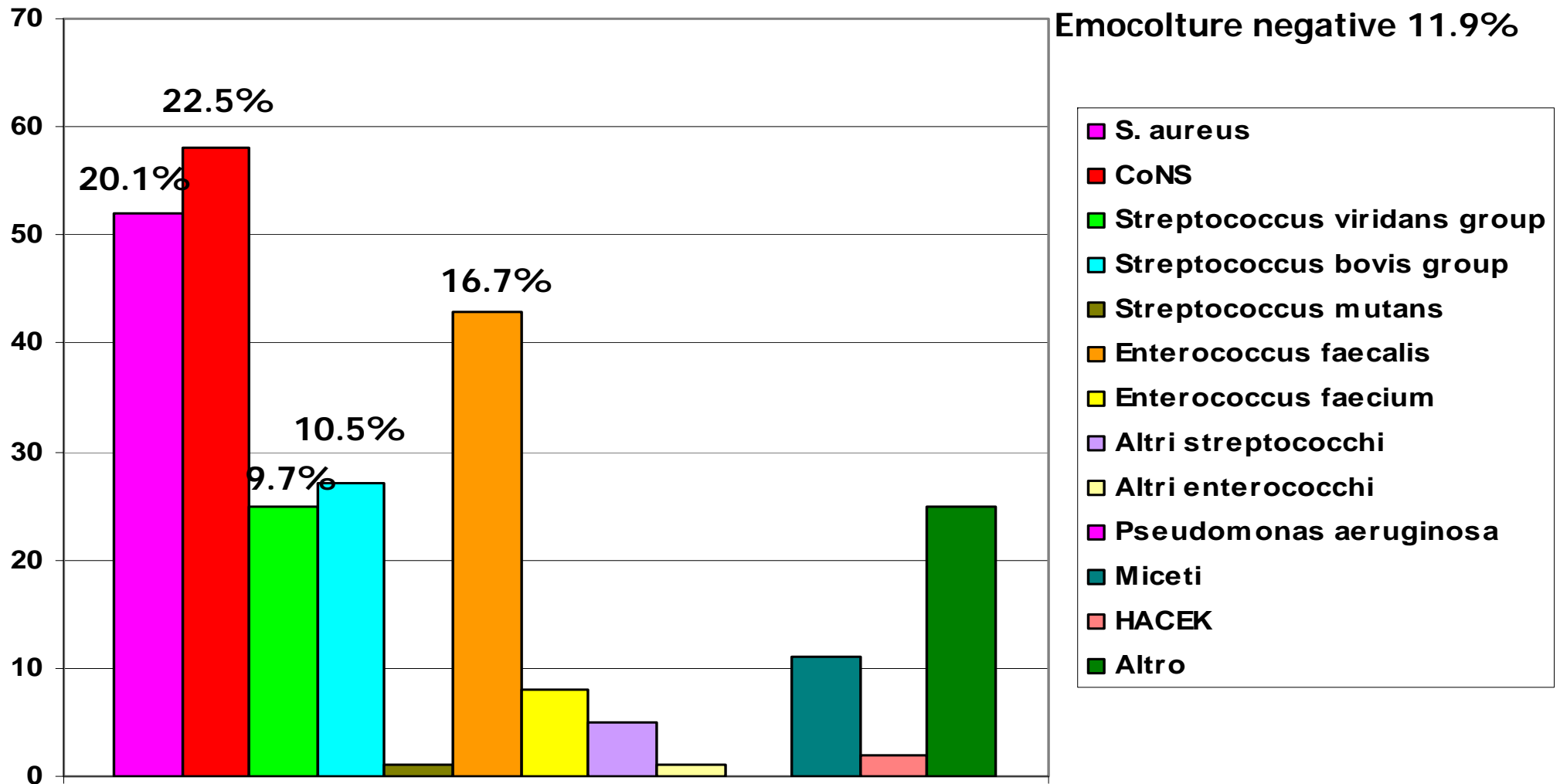
STUDIO ENDOCARDITI ITALIANO



Centri partecipanti:

- **Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedali Riuniti di Bergamo** ⇒ F. Suter, M. Rizzi, V. Ravasio
- **Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedale Civile di Asti** ⇒ A. Bigliano, P. Crivelli
- **Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Brescia** ⇒ G. Carosi, A. Pan, R. Stellini
- **UO Rianimazione, Ospedale di Cuneo** ⇒ N. Barzaghi
- **Clinica Malattie Infettive, Università di Genova** ⇒ C. Viscoli, F. Vitale
- **II Divisione Malattie Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Milano** ⇒ A. Cargnel, M. Fasan
- **UO Mal. Infettive, Az. Ospedaliera "C. Poma"** ⇒ Scalzini, G. Gattuso
- **UOC Medicina Infettivologica e dei Trapianti, AO Monaldi, Napoli** ⇒ R. Utili, E. Durante
- **Il Div. Medicina Interna ed epatologia, Il Univ. di Napoli-Policlinico Universitario** ⇒ M. F. Tripodi
- **Clinica Malattie Infettive, IRCCS San Matteo, Pavia** ⇒ G. Filice
- **Clinica Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS San Matteo, Pavia** ⇒ L. Minoli, G. Spoladore
- **UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera, Perugia** ⇒ M.B. Pasticci
- **UO Malattie Infettive, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia** ⇒ G. Magnani
- **Il Div. Malattie Infettive, INMI "L. Spallanzani", Roma** ⇒ N. Petrosillo, P. Chinello
- **Servizio Consulenze Internistico - Infettivologiche, Policlinico Umberto I, Roma** ⇒ M. Venditti, M. Falcone
- **Sezione Malattie Infettive- Ospedale di Trento** ⇒ P. Delle Foglie
- **Divisione Malattie Infettive, Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso** ⇒ A. Vaglia
- **Clinica Malattie Infettive, Policlinico Universitario, Udine** ⇒ P. Viale, M. Crapis
- **Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi dell'Insubria, Varese** ⇒ P. Grossi, R. Tambini
- **Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi di Verona** ⇒ E. Concia, P. Del Bravo

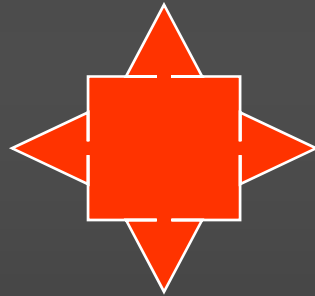
Agenti eziologici PVE (277 pts)



PVE: DIAGNOSTICA

Ecocardiografia

Clinica



Criteri di Durack

Emocolture

EI: CRITERI CLINICO-DIAGNOSTICI SECONDO DURACK (1993)

CRITERI MAGGIORI

- Microbiologia

2 emoc. positive (batteri tipici)

Emoc. persistentemente positive (batteri atipici)

- Patologia endocardica

Nuovo rigurgito valvolare

Ecocardiogramma significativo

ENDOCARDITE INFETTIVA (PVE)

Febbre + Protesi valvolare



SOSPETTA ENDOCARDITE



EMOCOLTURE + ECOCARDIO

EMOCOLTURE E PVE

- **Prima di ogni terapia antibiotica**
- **Disinfezione cutanea accurata**
- **2-3 set di emocolture per aerobi e anaerobi**

ECOCARDIOGRAFIA

ECO

SENSIBILITA' (%)

SPECIFICITA' (%)

TTE

40/60

91/98

TEE*

87/94

91/98

* vegetazioni > 3 mm

TEE > TTE per PVE ascessi e valvular leak

Humpl T, et al. J Am Coll Cardiol. 2003;41(11):2068-71.

Harris KM, et al. Echocardiography. 2003;20(1):57-62.

Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Heart. 2004;90(6):614-7.

Cecchi E. Ital Heart J. 2004;5(9):656-62.

Law A, et al. Eur J Echocardiogr. 2004;5(6):416-21.

Kuhl HP, Hanrath P. Eur J Echocardiogr. 2004; 5(6):455-68.

Agricola E, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004; 2(1):61-75.

PVE : ANTIBIOTICOTERAPIA

Germe	Farmaco	Durata
--------------	----------------	---------------

<i>Stafilococchi M S</i>	Oxacillina	6-8 w
	Gentamicina	2 w
	Rifampicina	6-8 w

<i>Stafilococchi M R</i>	Vanco (Teico)	6-8 w
	Gentamicina	2 w
	Rifampicina	6-8 w

Karchmer et Longworth. Inf Dis Clin N Am, 2002
Wilson, Karchmer et al., Jama 1995

PRINCIPALI INDICAZIONI ALLA CCH

- scompenso cardiaco acuto (danno valvolare)
- indicazioni microbiologiche (batteriemia persistente, miceti, *S. aureus*, patogeni "difficili"...) **per persistente, miceti, *S. aureus*, patogeni "difficili"...**
- rischio embolico (dimensione vegetazioni)
- eventi embolici (emboli ripetuti, stroke...)
- PVE early ?
- danno anatomico/funzionale grave (ascessi perivalvolari, fistole, deiezione valvolare...)

Brown P. Curr Infect Dis Rep 2007; 9:291–296.

Moreillon P, Que YA. Lancet. 2004;363:139-49.

VALUTAZIONE PER CCH in corso di PVE

Scompenso cardiaco moderato o severo	5
Ostruzione valvolare acuta	5
Infezione micotica	5
Batteriemia persistente	5
Instabilità valvolare	5
Due o più embolie	4
Difetto comunicante setto ventricolare	4
Seno di Valsalva pervio	4
Reinfezione dopo terapia appropriata	3
Arresto cardiaco	3
Insuff. cardiaca modesta	2
Infezione NON da Streptococco Pen-S	2
Una embolia maggiore	2
Reflusso paravalvolare	2
Presenza di vegetazione all'ecocardiografia	1
Precedente sostituzione di protesi valvolare	-2

Score di punteggio per reintervento chirurgico:

Punteggio $\geq 5 \rightarrow$ CCH

PVE : TERAPIA CHIRURGICA

- Letalità operati < letalità non operati (*S.aureus*) se indicazioni corrette
- Se indicata, la sostituzione valvolare deve avvenire il più presto possibile, indipendentemente dall'attività dell'infezione
- Interventi in condizioni disperate sono gravati da altissima letalità

49 PVE (1983-2004)

OUTCOME

ABT+ CHIRURGIA

SOLO ABT

Guariti

17

21

Deceduti

4*

7**

TOTALE

21

28

* Aspergillus f. ** Staph. Aureus 3 ; Candida alb. 1



OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO

CARDIOCHIRURGIA

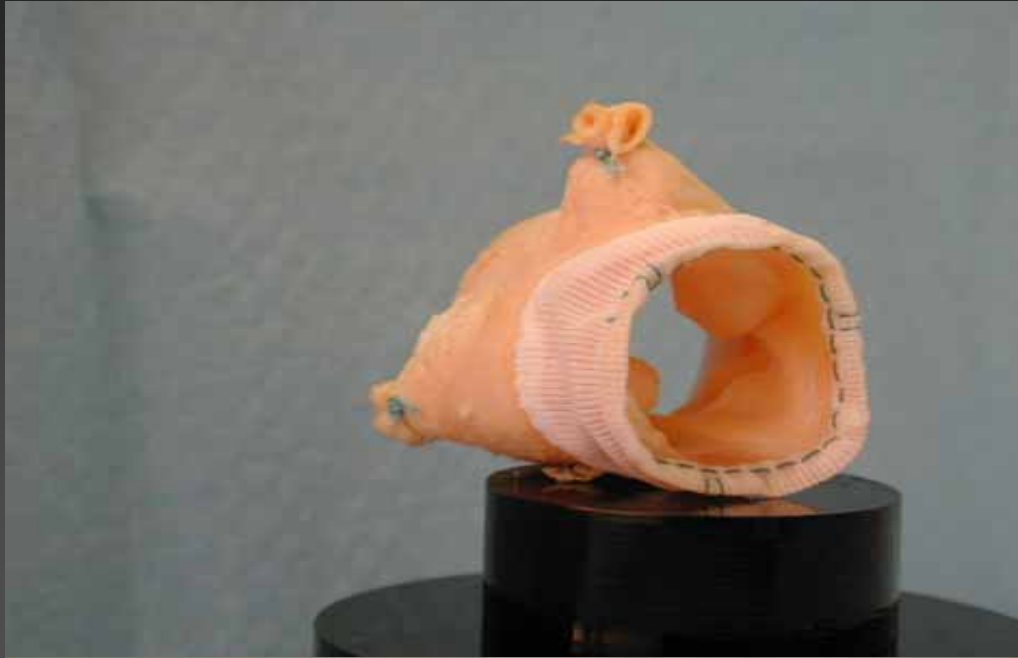
Casistica omografts (genn. 1993 - ott. 2005)

Omografts valvolari aortici impiantati	280
Omografts valvolari aortici in corso di endocardite	65
• Decessi precoci (<2 mesi)	1
• Decessi nel primo anno	4
• Endocardite precoce (< 2 mesi)	2 *
• Endocardite tardiva (> 12 < 72 mesi)	5

* *Miceliophthora termophila* (recidiva di EI)

* *Candida albicans* (prima EI da *Enterococcus* spp.)

Gamba, Suter et al. ISCVI 05



Valvole biologiche Stentless

CCh Bergamo (98-2009)

NVE=26

PVE= 11

Recidiva EI = 1+1

Comparison of complications and outcome in PVE and NVIE in ICE group

556 (20.1%) of 2670 pts with IE



	PVE (%)	NVIE (%)	<i>P</i> <i>value</i>
Heart failure	32.9	32.5	.90
Stroke	18.2	17.0	.55
Other systemic embolization	14.9	24.7	<.001
Surgery during admission	48.9	46.4	.30
Persistent bacteremia	8.8	8.8	.92
Duration of hospitalization*	33 d	29 d	<.001
In-hospital death	22.8	16.4	<.001

Risk factors for in-hospital death



556 (20.1%) of 2670 pts with IE

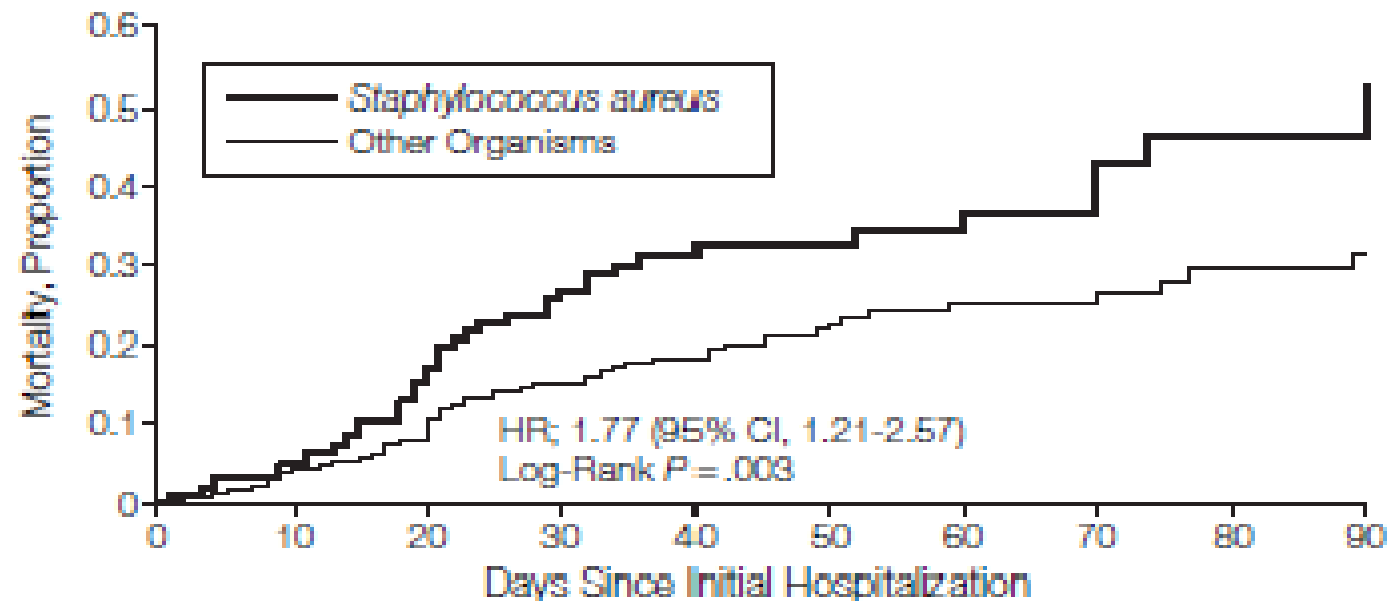
Adjusted OR (95% CI)

- older age 1.82 (1.09-3.03)
- health care-associated infection 1.62 (1.08-2.44)
- *S aureus* infection 1.73 (1.01-2.95)
- heart failure 2.33 (1.62-3.34)
- stroke 2.25 (1.25-4.03)
- intracardiac abscess 1.86 (1.10-3.15)
- persistent bacteremia 4.29 (1.99-9.22)

In-hospital mortality as a function of causative organism

556 (20.1%) of 2670 pts with IE

PVE Caused by *Staphylococcus aureus* or Other Organisms

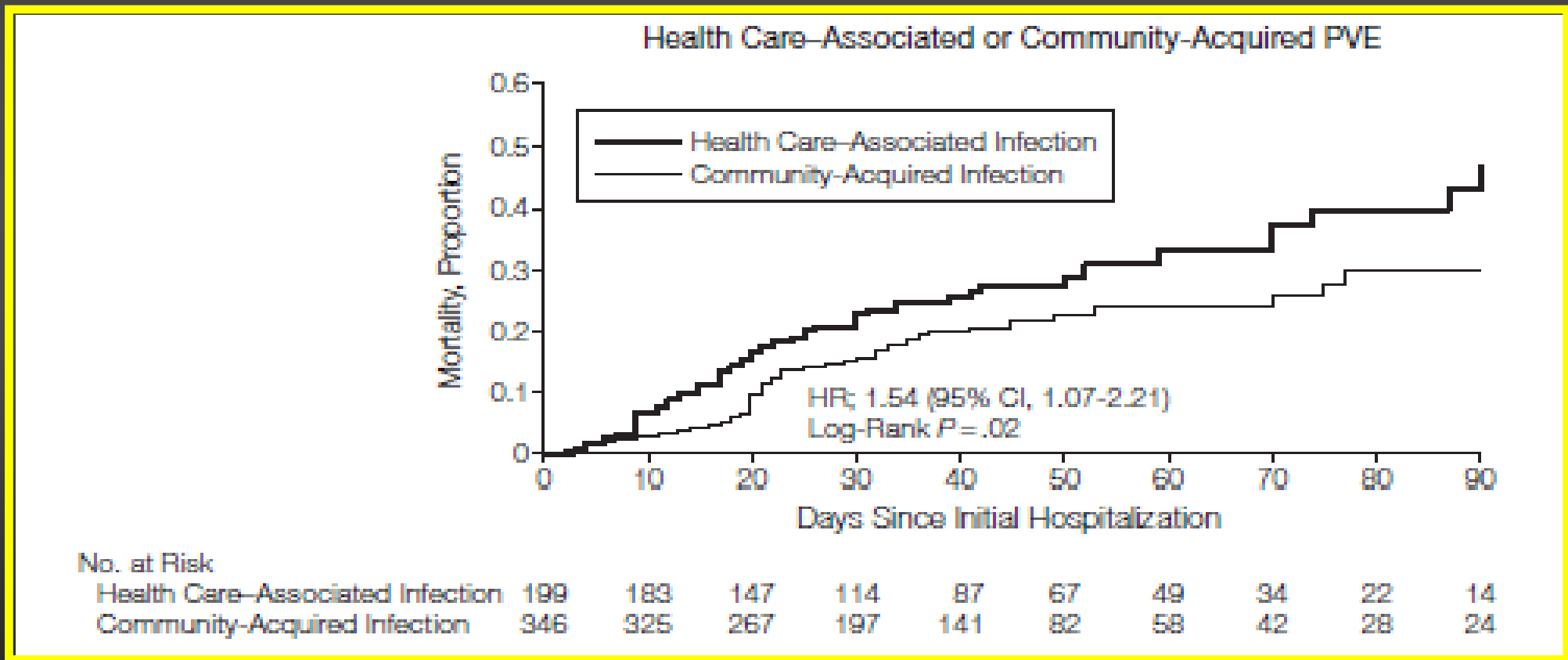


No. at Risk

<i>Staphylococcus aureus</i>	128	120	98	73	53	39	29	20	9	8
Other Organisms	417	388	316	238	175	110	78	56	41	30

In-hospital mortality as a function of health care association

556 (20.1%) of 2670 pts with IE



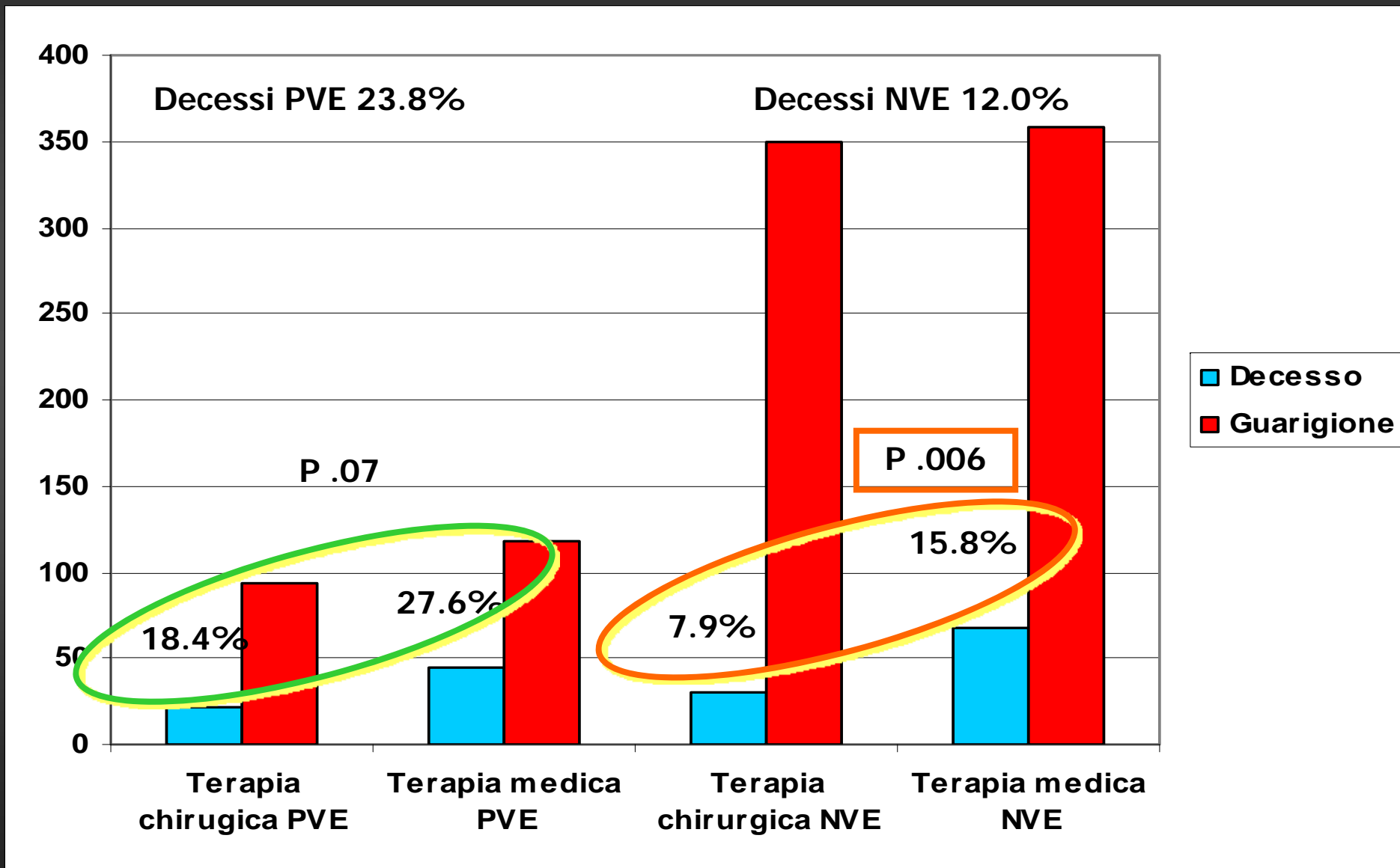
Caratteristiche cliniche PVE



Casistica SEI PVE 277/1082 casi
(gennaio 2004-dicembre 2009)

M	64.3%
F	35.7%
età (mediana)	69
emodialisi	0.7%
TAO	62.8%
terapia antiaggregante	13.0%
pregressa ospedalizzazione (180 gg)	<u>45.8%</u>
pregressa EI	<u>20.2%</u>
mesi da pregressa EI (mediana)	10
anni da impianto protesi (mediana)	2.9
impianto protesi da \leq 2 mesi	14.1%
impianto protesi da 2-12 mesi	20.6%
impianto protesi da $>$ 12 mesi	<u>65.3%</u>

OUTCOME PVE/NVE (277/1082 pts)



"Take Home" Messages

- Diagnosi secondo Durack e definizione eziologica
- Terapia chirurgica tempestiva, posta l'indicazione
- Approccio multidisciplinare
 - **infettivologo**
 - **microbiologo**
 - **cardiologo**
 - **chirurgo**
 - **paziente !!**

EI da CoNS* su valvola protesica

Vancomicina

+

Gentamicina (2 W)

+

Rifampicina

*resistenza eterogenea alla oxacillina non dimostrabile con test convenzionali

HEALTHCARE ASSOCIATED IE

NVE (non IVDU): 1622 pts

	CA-IE 1065 (66%)	NIE 303 (19%)	NHIE 254 (15%)	
<i>S. aureus</i>	20%	47%	42%	(p<.001)
Batteriemia pers.	4%	18%	18%	(p<.001)
Intervento CCH	51%	43%	38%	(p<.001)
Mortalità	13%	28%	21%	(p<.001)

Fattori di rischio per mortalità:

- **healthcare associated** (OR 1.436, CI 1.060-1.946)
- età >60 aa (OR 1.687, CI 1.322-2.151)
- diabete mellito (OR 1.864, CI 1.159-2.999)
- *S. aureus* (OR 1.862, CI 1.352-2.565)
- accesso paravalvolare (OR 1.834, CI 1.220-2.757)
- scompenso cardiaco (OR 3.496, CI 2.649-4.614)
- stroke (OR 2.743, CI 1.938-3.883)

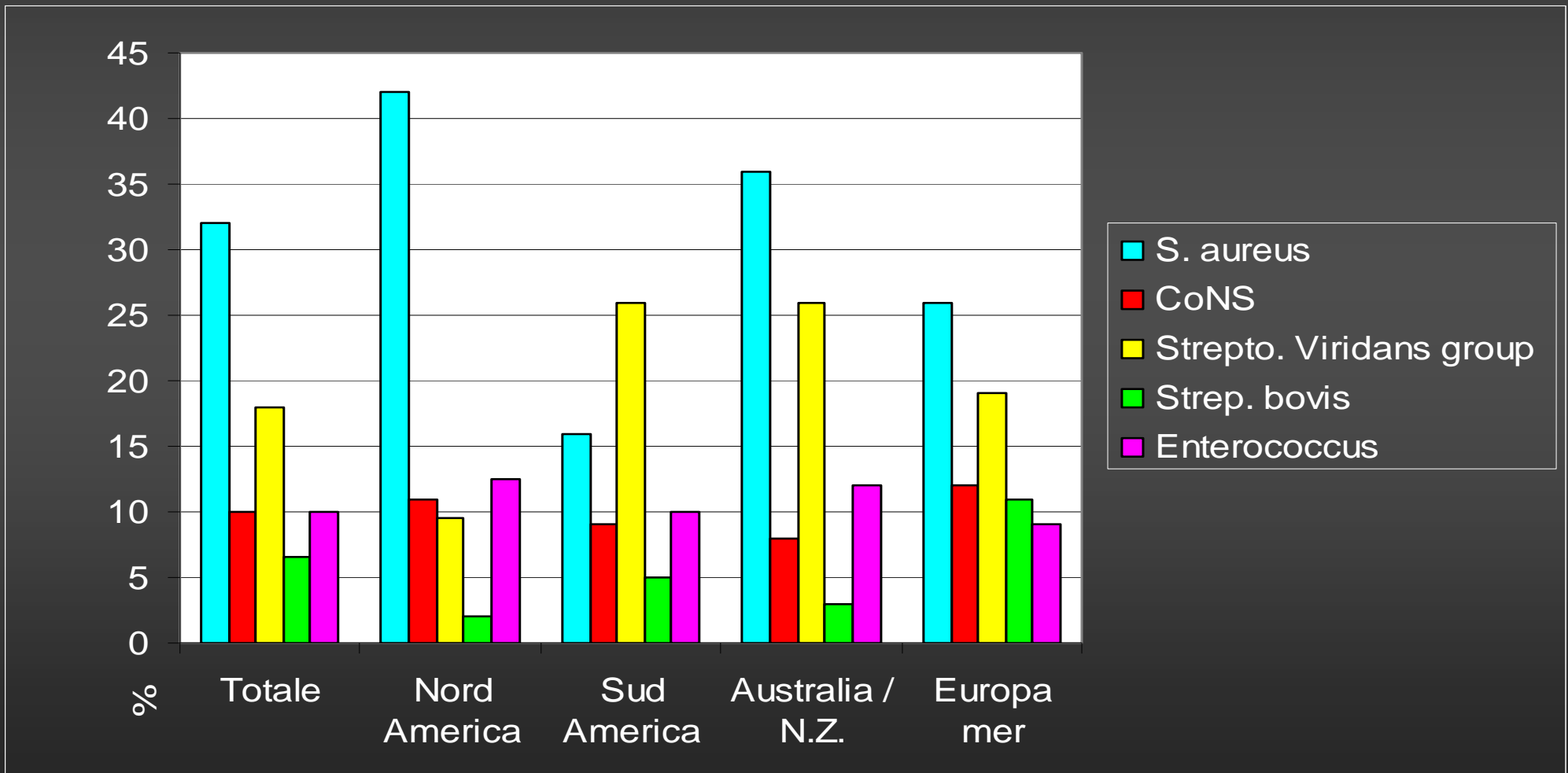
Benito N, Suter F et al, for ICE group, in press

EI e CARDIOCHIRURGIA

- **Indicazioni:** 30% in fase acuta
20-40% in fase tardiva
- **Letalita':** ridotta del 50% negli operati rispetto ai non operati
- **Terapia antibiotica:** la durata della terapia antibiotica pre-operatoria non condiziona l'outcome
- **Momento dell'intervento:** il più precoce possibile se indicato

DISTRIBUZIONE EI PER AREE

1779 casi, anni 2000-2003



EI da Stafilococco (MSSA)

Prospective observational study:
505 pts with *S. aureus* bacteriemia
60 pts with endocarditis

Pts with MSSA bacteriemia (No IE)

Bacteriologic failure

Nafcillin

Vancomycin

Persistent bacteriemia
(>7 days) and/or relapse

0/18

13/70

p=0.058

EI: QUADRI CLINICI

Sindrome infettiva

**Danno cardiaco
e/o della protesi**

**Reazioni
immunologiche**

**Fenomeni vascolari
(embolismi)**

Caratteristiche cliniche PVE (277 pts)



COMPLICANZE

Ictus	16.2%
TIA	4.7%
Embolizzazioni periferiche	26.0%
Insufficienza cardiaca	40.1%
Ascesso cardiaco	18.8%
Aritmie	16.2%
Insufficienza renale acuta	5.4%
Altro	3.2%

PVE : TERAPIA CHIRURGICA

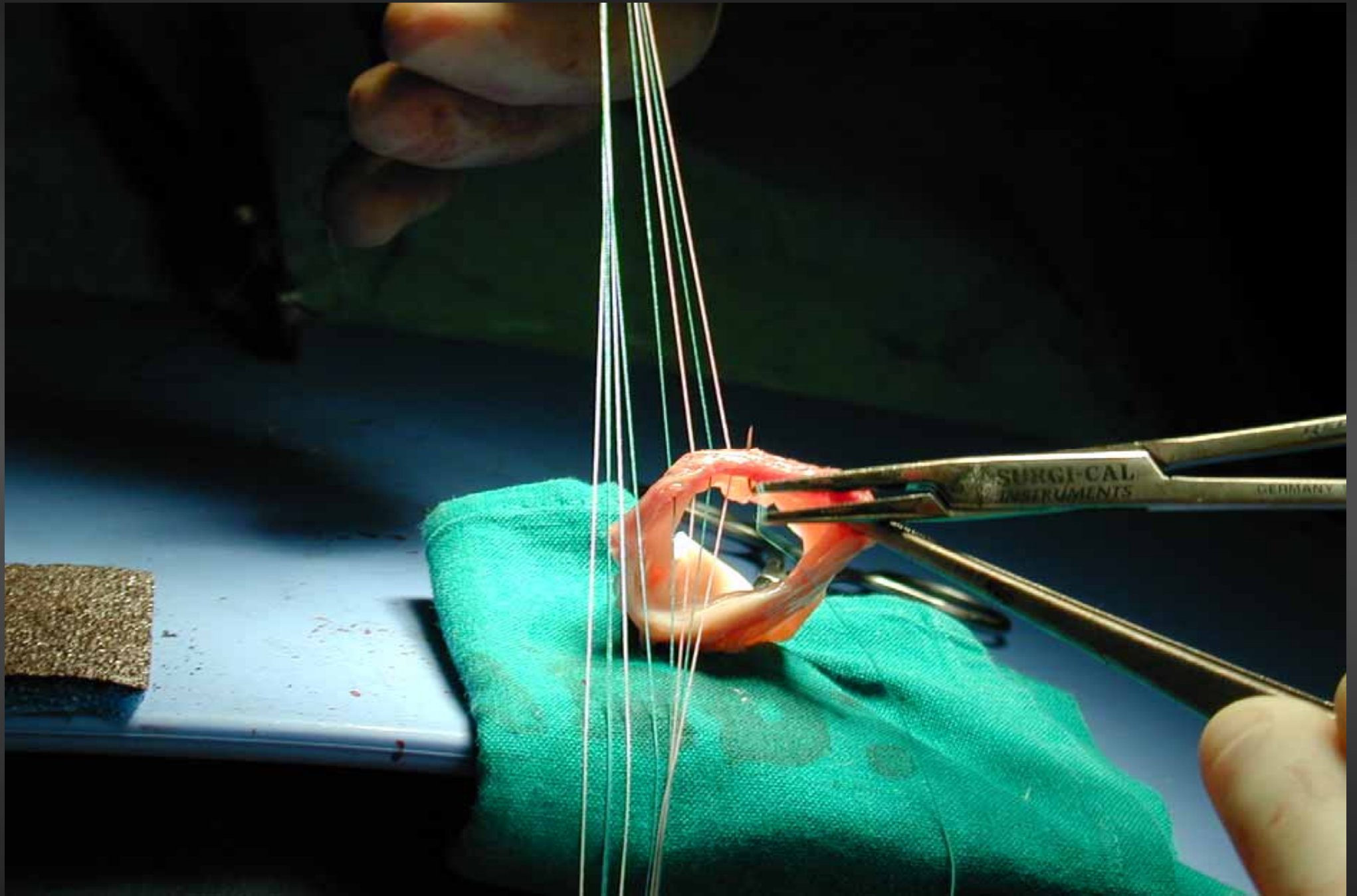
Indicazioni principali

- Scompenso di cuore (moderato-severo)
- Instabilità della protesi
- Infezione invasiva perivavalvolare
- Batteriemia persistente e incontrollata
- Recidiva dopo terapia appropriata
- Microrganismi resistenti (*S. aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Brucella spp*, *Coxiella burnetii*; Miceti)
- PVE con emocolture negative (nonostante terapia per > 10gg)
- Vegetazioni voluminose(>10 mm) e mobili?
- Embolismi recidivanti?

PVE: EZIOLOGIA (49 casi 1983-2005)

Ospedali di Busto (83-99) e Bergamo (99-05)

Organismo n° isolamenti	Early PVE (< 3 mesi)	Late PVE (> 3 mesi)
Stafilococchi spp	3	19
Streptococchi sp		11
Enterococchi spp		4
Propionib.acnes		1
Bacilli Gram neg.		3
Emocolt. negative		5
Listeria monocytogenes		1
Miceti	1	1
TOTALE	4	45



OMOGRAFT VALVOLARI (V. AORTICA E POLMONARE)

Pro

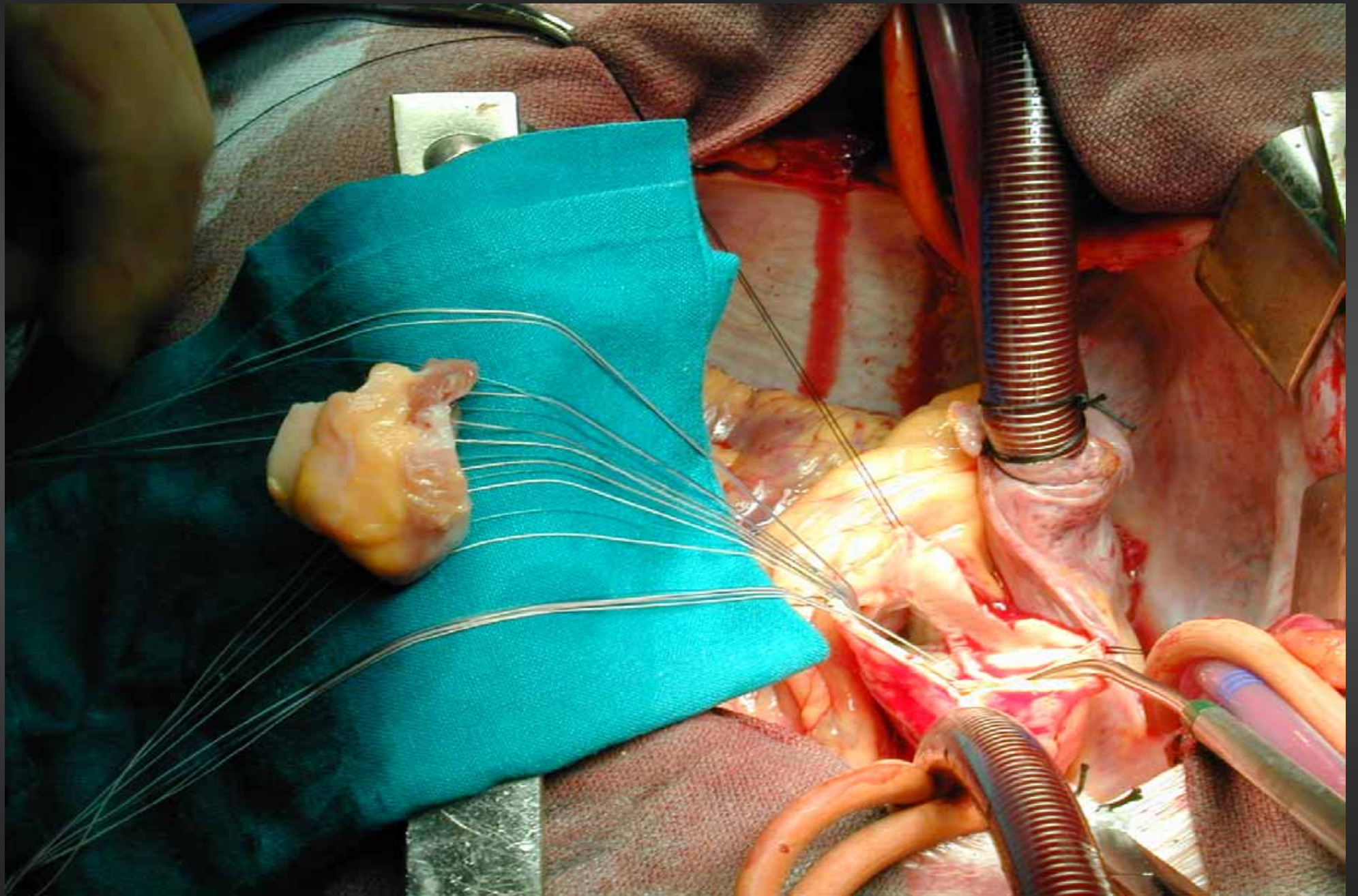
- Espianti multiorgano e da trapiantati di cuore, crioconservati
- Maggior resistenza alle infezioni
- Minor tasso di PVE recidive a 6 mesi

Contro

- Deterioramento strutturale nel tempo (8-15 anni)
- Calcificazioni dei lembi valvolari e dei tessuti adiacenti

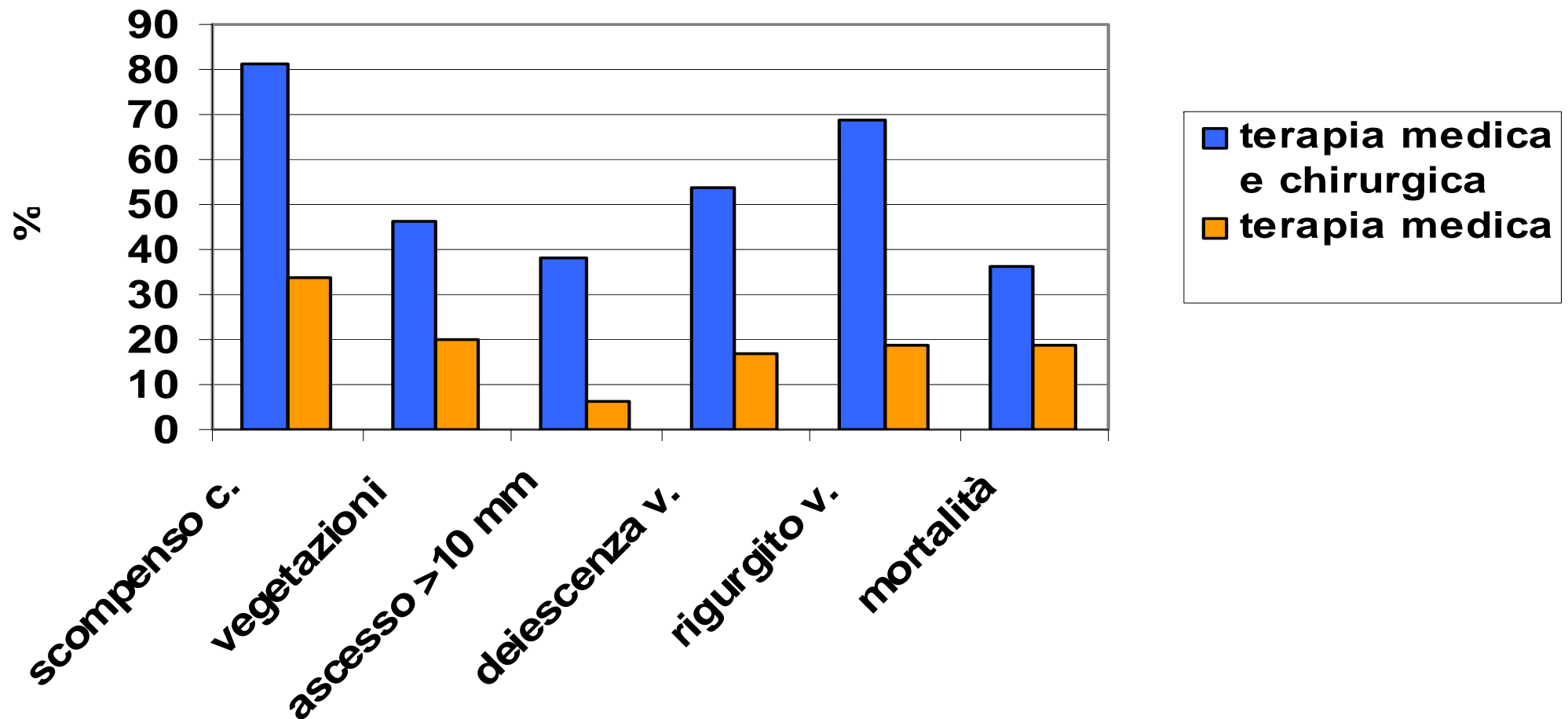
Endocardite Infettiva (PVE)

- Diagnosi (eziologica!)
- Terapia medica e chirurgica
- Esperienza Ospedale di Bergamo



PVE: TRATTAMENTO

74 PVE: 26 trattamento medico-chirurgico, 48 terapia medica
(1991-2002)

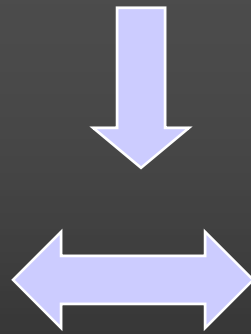


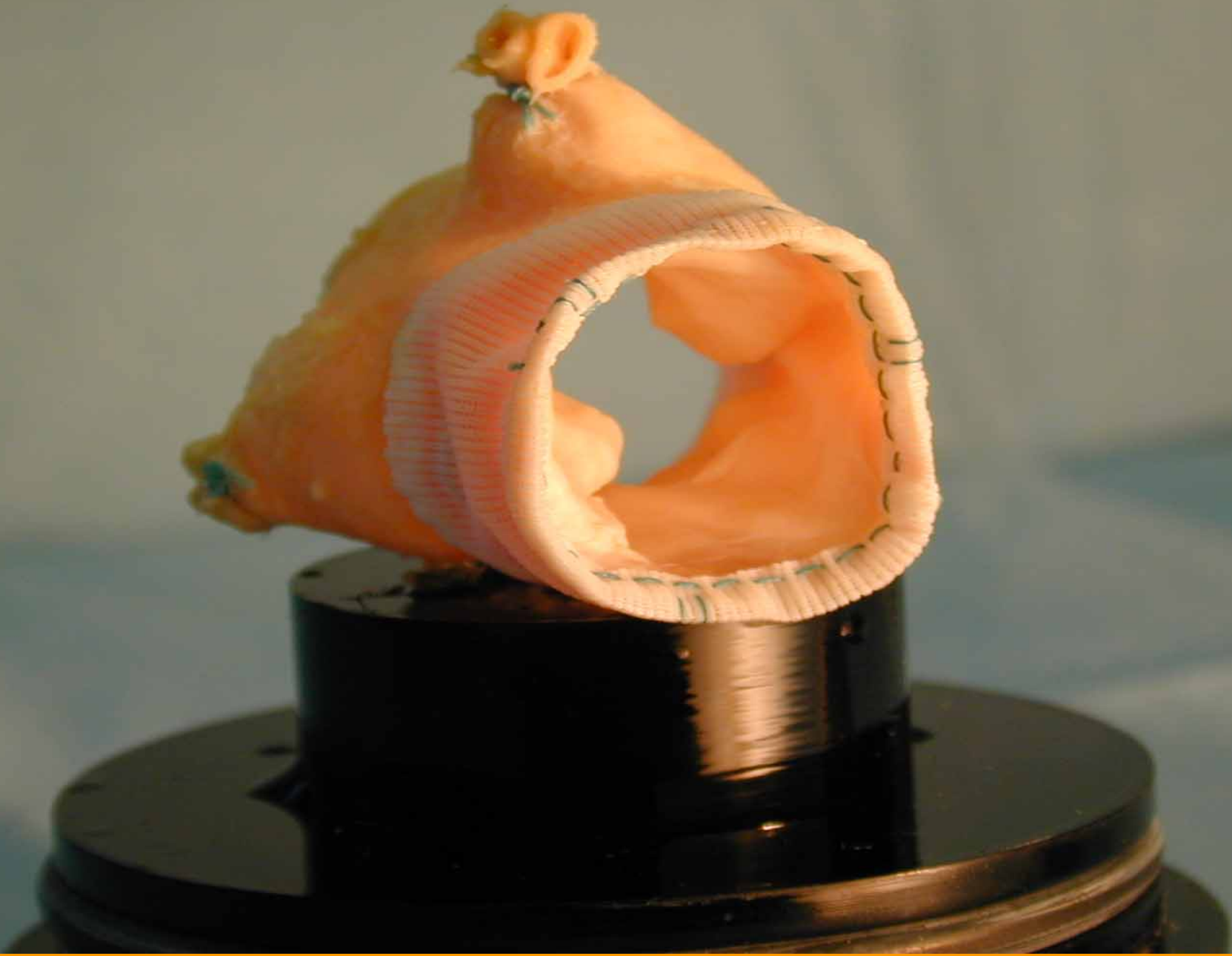
EI: APPROCCIO RAZIONALE

**DIAGNOSI CORRETTA
ED EZIOLOGICA**

**TERAPIA
MEDICA**

**TERAPIA
CHIRURGICA**





CRITERI CLINICO-DIAGNOSTICI SECONDO DURACK

Criteri clinici minori

- ematuria ??
 - VES elevata ??
 - PCR per microorganismi ??
-
- Hoen B, Beguinot I, Rabaud C, Jaussaud R, et al. Clin Infect Dis. 1996;23(2):298-302.
 - Lamas CC, Eykyn SJ. Clin Infect Dis. 1997;25(3):713-9.
 - Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, et al. Arch Intern Med. 2000;160(8):1185-91.
 - Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, et al. Clin Infect Dis. 2000;30(4):633-8.
 - Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, et al. Scand J Infect Dis. 2001;33(9):673-80.
 - Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Heart. 2003;89(3):273-5.
 - Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Bonser RS, et al. J Infect. 2004;48(3):269-75.

CRITERI DI DURACK NELLE PVE

25 PVE confermate istologicamente



76% accertate



24% possibili

Nettles e coll. CID, 1997

112 EI (34 PVE); 22 confermate istologicamente

TEE migliora la diagnosi secondo Durack



+34% (PVE)



+ 11% (EI)

Roe et al., A.H.J., 2000

PVE : EZIOLOGIA (%)

Organismo	Early PVE	Semi-late PVE	Late PVE
n° isolamenti	593	69	817
S. epidermidis	39	41	26
S. aureus	17	13	12
Streptococchi	7	10	30
Enterococchi	3	6	6
Bacilli Gram neg.	19	7	12
Difteroidi	9	-	4
Miceti	2	11	<4
Altri organismi	2	2	2
Colture negative	2	10	5

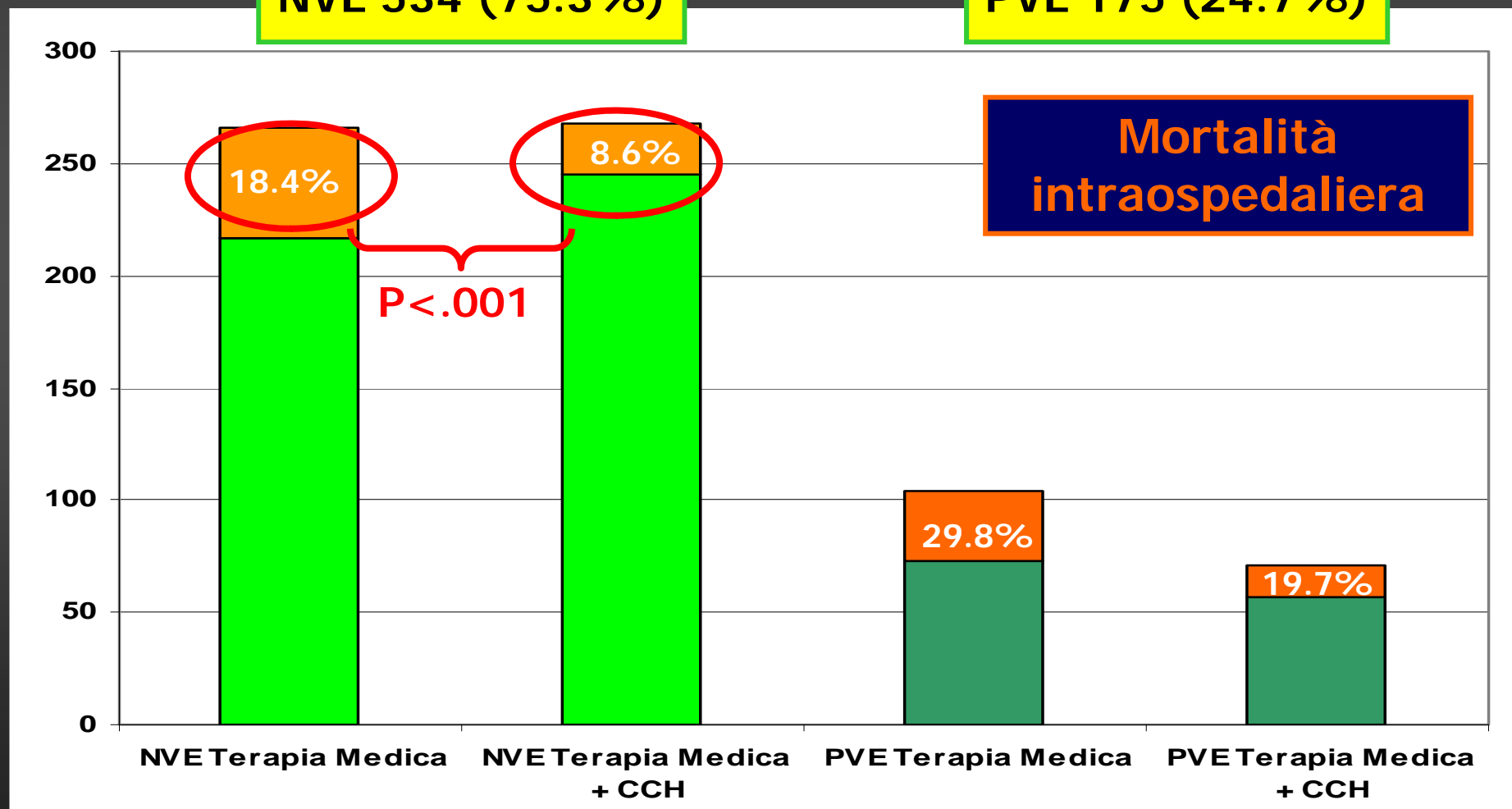
1980-2004 (10 lavori)

TERAPIA DELL'ENDOCARDITE INFETTIV

709 pts con EI certa (gennaio 2004-marzo 2008)

NVE 534 (75.3%)

PVE 175 (24.7%)

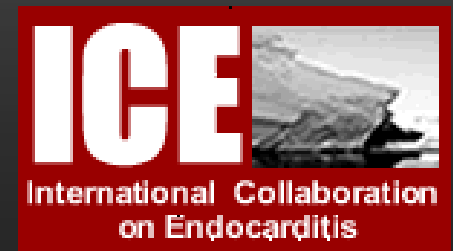


ENDOCARDITE INFETTIVA (EI)

ICE group:

- 56 centri partecipanti
- 3 centri italiani

- dal 2000 al 2003 raccolti 1779 casi, già elaborati
- ad oggi oltre 3000 casi



ICE cohort: PVE

496 PVE pts (january 2000 - december 2003)

Infection

<i>S. aureus</i> (%)	21.1
CoNS (%)	18.5
Viridans strepto (%)	14.5
Enterococci (%)	11.9
Surgery in acute episode (%)	52.1

Complications

Stroke (%)	16
Embolization (%)	14.7
Heart failure (%)	32.9
Abscess (%)	30.9

<u>Mortality</u> (%)	22.5
----------------------------	------

ENDOCARDITE SU PROTESI

Caratteristiche PVE e mortalità

Table 4. Relationship Between Prosthetic Valve Endocarditis Characteristics and In-Hospital Mortality

Variable	No.	In-Hospital Mortality, No. (%)	Odds Ratio (95% CI)	
			Unadjusted	Adjusted
Age, y				
<65	277	42 (15.2)	1 [Reference]	1 [Reference]
65-75	151	38 (25.2)	1.71 (1.01-2.90)	1.82 (1.09-3.03)
>75	128	47 (36.7)	3.10 (1.80-5.32)	3.73 (2.10-6.61)
Male	363	76 (20.9)	0.73 (0.47-1.12)	
Diabetes mellitus	100	28 (28.0)	1.40 (0.92-2.13)	
Prior infective endocarditis	112	21 (18.8)	0.74 (0.49-1.12)	
Hemodialysis	25	10 (40.0)	2.31 (1.12-4.77)	
Presumed intravascular device source	87	30 (34.5)	1.86 (1.03-3.38)	
Health care-associated infection	203	62 (30.5)	1.83 (1.22-2.74)	1.62 (1.08-2.44)
<i>Staphylococcus aureus</i>	128	44 (34.4)	2.12 (1.25-3.60)	1.73 (1.01-2.95)
Coagulase-negative staphylococci	94	24 (25.5)	1.13 (0.81-1.58)	
Mitral valve prosthesis	280	64 (22.9)	0.98 (0.70-1.38)	
Time since valve implantation in 30-d intervals			1.00 (0.99-1.01)	
Persistent bacteremia	49	27 (55.1)	1.67 (1.07-2.27)	4.29 (1.99-9.22)
Congestive heart failure	183	60 (32.8)	2.29 (1.59-3.32)	2.33 (1.62-3.34)
Intracardiac abscess	144	47 (32.6)	2.10 (1.22-3.60)	1.86 (1.10-3.15)
Stroke	101	34 (33.7)	2.10 (1.25-3.53)	2.25 (1.25-4.03)

Abbreviation: CI, confidence interval.