

LINEE GUIDA

# Linee guida ESC 2015 per il trattamento dell'endocardite infettiva

## Task Force per il Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il patrocinio dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS) e dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM)

### *Autori/Membri della Task Force*

Gilbert Habib (Chairperson) (Francia), Patrizio Lancellotti (co-Chairperson) (Belgio), Manuel J. Antunes (Portogallo), Maria Grazia Bongiorno (Italia), Jean-Paul Casalta (Francia), Francesco Del Zotti (Italia), Raluca Dulgheru (Belgio), Gebrine El Khoury (Belgio), Paola Anna Erba<sup>a</sup> (Italia), Bernard Lung (Francia), Jose M. Miro<sup>b</sup> (Spagna), Barbara J. Mulder (Olanda), Edyta Plonska-Gosciniak (Polonia), Susanna Price (UK), Jolien Roos-Hesselink (Olanda), Ulrika Snygg-Martin (Svezia), Franck Thuny (Francia), Pilar Tornos Mas (Spagna), Isidre Vilacosta (Spagna), Jose Luis Zamorano (Spagna)

### *Revisori del Documento*

Çetin Erol (Coordinatore CPG) (Turchia), Petros Nihoyannopoulos (Coordinatore CPG) (UK), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Norvegia), George Athanassopoulos (Grecia), Saide Aytekin (Turchia), Werner Benzer (Austria), Héctor Bueno (Spagna), Lidewij Broekhuizen (Olanda), Scipione Carerj (Italia), Bernard Cosyns (Belgio), Julie De Backer (Belgio), Michele De Bonis (Italia), Konstantinos Dimopoulos (UK), Erwan Donal (Francia), Heinz Drexel (Austria), Frank Arnold Flachskampf (Svezia), Roger Hall (UK), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Bruno Hoen<sup>b</sup> (Francia), Paulus Kirchhof (UK/Germania), Mitja Lainscak (Slovenia), Adelino F. Leite-Moreira (Portogallo), Gregory Y.H. Lip (UK), Carlos A. Mestres<sup>c</sup> (Spagna/Emirati Arabi Uniti), Massimo F. Piepoli (Italia), Prakash P. Punjabi (UK), Claudio Rapezzi (Italia), Raphael Rosenhek (Austria), Kaat Siebens (Belgio), Juan Tamargo (Spagna), David M. Walker (UK)

<sup>a</sup>Rappresentante dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM)

<sup>b</sup>Rappresentante della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (ESCMID)

<sup>c</sup>Rappresentante dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS)

G Ital Cardiol 2016;17(4):277-319

**Parole chiave.** Cardiocirurgia; Dispositivo cardiaco; Ecocardiografia; Endocardite; Gravidanza; Imaging cardiaco; Imaging nucleare; Infezione; Linee guida; Malattia congenita; Malattia valvolare; Prevenzione; Profilassi; Prognosi; Protesi valvolari cardiache.

© 2015 ESC

Tradotto da 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015;36:3075-123.

I revisori della Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC e delle Società Nazionali di Cardiologia sono elencati in Appendice.

Organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

**Associazioni:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Comitati:** Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

**Gruppi di Lavoro:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Abbreviazioni ed acronimi	278	9.1 Complicanze neurologiche	304
1. Prefazione	279	9.2 Aneurismi infettivi	305
2. Motivazione ed entità della questione	280	9.3 Complicanze spleniche	306
3. Prevenzione	280	9.4 Miocardite, pericardite	306
3.1 Razionale	280	9.5 Ritmo cardiaco e disturbi della conduzione	306
3.2 Popolazione a rischio	281	9.6 Manifestazioni muscolo-scheletriche	306
3.3 Situazioni e procedure a rischio	281	9.7 Insufficienza renale acuta	307
3.3.1 Procedure odontoiatriche	281	10. Terapia chirurgica: principi e metodi	307
3.3.2 Altre procedure a rischio	282	10.1 Valutazione del rischio operatorio	307
3.4. Profilassi per procedure odontoiatriche	282	10.2 Gestione pre- e perioperatoria	307
3.5. Profilassi per procedure non odontoiatriche	282	10.2.1 Angiografia coronarica	307
3.5.1 Procedure del tratto respiratorio	282	10.2.2 Infezioni extracardiache	307
3.5.2 Procedure gastrointestinali o genitourinarie	282	10.2.3 Ecocardiografia intraoperatoria	307
3.5.3 Procedure dermatologiche o dell'apparato muscolo-scheletrico	282	10.3 Approccio chirurgico e relative tecniche	307
3.5.4 Piercing e tatuaggi	283	10.4 Complicanze postoperatorie	308
3.5.5 Interventi cardiaci e vascolari	283	11. Outcome post-dimissione e prognosi a lungo termine	308
3.5.6 Endocardite infettiva associata alle cure sanitarie	283	11.1 Recrudescenza: recidive e reinfezioni	309
4. L' "Endocarditis Team"	284	11.2 Follow-up a breve termine	309
5. Diagnosi	284	11.3 Outcome a lungo termine	309
5.1 Caratteristiche cliniche	284	12. Gestione di situazioni particolari	310
5.2 Indagini di laboratorio	285	12.1 Endocardite su valvola protesica	310
5.3 Tecniche di imaging	285	12.1.1 Definizione e fisiopatologia	310
5.3.1 Ecocardiografia	285	12.1.2 Diagnosi	310
5.3.2 Tomografia computerizzata multidetettore	287	12.1.3 Prognosi e trattamento	310
5.3.3 Risonanza magnetica	287	12.2 Endocardite infettiva su dispositivi cardiaci elettronici impiantabili	311
5.3.4 Imaging nucleare	288	12.2.1 Introduzione	311
5.4 Diagnosi microbiologica	288	12.2.2 Definizione delle infezioni dei dispositivi cardiaci	311
5.4.1 Endocardite infettiva ad emocoltura positiva	288	12.2.3 Fisiopatologia	311
5.4.2 Endocardite infettiva ad emocoltura negativa	289	12.2.4 Fattori di rischio	311
5.4.3 Diagnosi istologica di endocardite infettiva	289	12.2.5 Microbiologia	312
5.4.4 Proposta di algoritmo per la diagnosi microbiologica nel sospetto di endocardite infettiva	289	12.2.6 Diagnosi	312
5.5 Criteri diagnostici	289	12.2.7 Trattamento	312
6. Valutazione prognostica al momento del ricovero	291	12.2.8 Terapia antimicrobica	312
7. Terapia antimicrobica: principi e metodi	292	12.2.9 Rimozione completa dell'hardware (estrazione del dispositivo e degli elettrocateri)	312
7.1 Principi generali	292	12.2.10 Reimpianto	313
7.2 Streptococchi orali sensibili alla penicillina e gruppo <i>Streptococcus bovis</i>	293	12.2.11 Profilassi	313
7.3 Streptococchi orali resistenti alla penicillina e gruppo <i>Streptococcus bovis</i>	293	12.3 Endocardite infettiva in terapia intensiva	314
7.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i> , streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G)	295	12.3.1 Agenti patogeni	314
7.5 <i>Granulicatella</i> e <i>Abiotrophia</i> (precedentemente note come varianti nutrizionali degli streptococchi)	295	12.3.2 Diagnosi	314
7.6 <i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi	295	12.3.3 Trattamento	314
7.7 Stafilococchi meticillino- e vancomicina-resistenti	295	12.4 Endocardite infettiva del cuore destro	314
7.8 <i>Enterococcus</i> spp.	297	12.4.1 Diagnosi e complicanze	314
7.9 Batteri Gram-negativi	297	12.4.2 Prognosi e trattamento	315
7.9.1 Microrganismi del gruppo HACEK	297	12.4.2.1 Terapia antimicrobica	315
7.9.2 Microrganismi non appartenenti al gruppo HACEK	298	12.4.2.2 Chirurgia	315
7.10 Endocardite infettiva ad emocoltura negativa	298	12.5 Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita	316
7.11 Miceti	298	12.6 Endocardite infettiva in gravidanza	317
7.12 Terapia empirica	299	12.7 Terapia antitrombotica nei pazienti con endocardite infettiva	317
7.13 Terapia antibiotica parenterale per il trattamento ambulatoriale dell'endocardite infettiva	299	12.8 Endocardite trombotica non batterica ed endocardite associata a neoplasie	317
8. Principali complicanze dell'endocardite infettiva su valvola del cuore sinistro e loro gestione	299	12.8.1 Endocardite trombotica non batterica	317
8.1 Scompenso cardiaco	300	12.8.2 Endocardite infettiva associata a neoplasie	318
8.1.1 Lo scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva	300	13. Cosa fare e cosa non fare: messaggi dalle linee guida	318
8.1.2 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva	301	14. Appendice	319
8.2 Infezioni non controllate	302	15. Bibliografia	319
8.2.1 Infezioni persistenti	302		
8.2.2 Estensione perivalvolare dell'endocardite infettiva	302		
8.2.3 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di infezione non controllata nell'endocardite infettiva	302		
8.2.3.1 Infezione persistente	302		
8.2.3.2 Segni di infezione localmente non controllata	302		
8.2.3.3 Infezioni causate da microrganismi difficilmente controllabili mediante terapia antimicrobica	303		
8.3 Prevenzione dell'embolia sistemica	303		
8.3.1 Eventi embolici nell'endocardite infettiva	303		
8.3.2 Predire il rischio embolico	303		
8.3.3 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico per la prevenzione degli eventi embolici nell'endocardite infettiva	303		
9. Altre complicanze dell'endocardite infettiva	304		

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

AIDS	sindrome da immunodeficienza acquisita
CDRIE	endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci
CHD	cardiopatia congenita
CIED	dispositivo cardiaco elettronico impiantabile
CoNS	stafilococchi coagulasi-negativi
CPG	Comitato per le Linee Guida Pratiche
3D	tridimensionale
EI	endocardite infettiva
ESC	Società Europea di Cardiologia
ETE	ecocardiografia transesofagea
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
e.v.	per via endovenosa
FDG	fluorodesossiglucosio
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HLAR	elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi
ICE	International Collaboration on Endocarditis
IVDA	abuso di stupefacenti per via endovenosa
MIC	concentrazione minima inibente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile
NBTE	endocardite trombotica non batterica
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVE	endocardite su valvola nativa
OPAT	terapia antibiotica parenterale ambulatoriale
PBP	proteina legante la penicillina
PCR	reazione polimerasica a catena
PET	tomografia ad emissione di positroni
PVE	endocardite su valvola protesica
RM	risonanza magnetica
SC	scompenso cardiaco
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
TC	tomografia computerizzata
TCMD	tomografia computerizzata multidetettore
UTI	unità di terapia intensiva
VES	velocità di eritrosedimentazione

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al momento della loro stesura in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida e le raccomandazioni mirano ad assistere il medico nel processo decisionale della pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e/o chi lo assiste.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione (includendo la diagnosi, il trattamento, la prevenzione e la riabilitazione) di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida Pratiche (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. Laddove disponibi-

li, sono state incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni di specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state raccolte in formato elettronico e sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione delle nuove linee guida elaborate dalle task force, dai gruppi di esperti o dai consensus panel, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni. Dopo aver apportato le necessarie modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva approvata dal CPG viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. Ai fini dell'implementazione delle linee guida, vengono realizzate versioni tascabili, diapositive riassuntive, opuscoli con i messaggi essenziali, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni abbreviate, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, tradurre e attuare tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di attuazione, in quanto l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro disseminazione ed attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle stra-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	<i>Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia</i>	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	<i>L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

## TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

tegie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, chi se ne prende cura. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

## 2. MOTIVAZIONE ED ENTITÀ DELLA QUESTIONE

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia fatale<sup>1,2</sup>. Nonostante i progressi compiuti in ambito diagnostico e terapeutico, l'EI è ancora oggi gravata da una mortalità elevata e da gravi complicanze. Fino a poco tempo fa, le linee guida sull'EI erano per lo più basate sull'opinione degli esperti in considerazione della bassa incidenza della patologia, della mancanza di studi randomizzati e delle poche metanalisi disponibili<sup>3-7</sup>.

Le linee guida ESC del 2009 per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'EI<sup>8</sup> hanno introdotto diversi concetti innovativi, tra cui la restrizione della profilassi antibiotica ai pazienti a più alto rischio, l'attenzione sull'EI associata alle cure sanitarie e l'identificazione della tempistica ottimale per il trattamento chirurgico. Tuttavia, vi sono diverse ragioni che sostengono alla decisione dell'ESC di procedere ad un aggiornamento delle precedenti linee guida: la pubblicazione di nuove casistiche di ampie dimensioni sull'EI, compreso il primo trial randomizzato sul trattamento chirurgico<sup>9</sup>; i notevoli progressi compiuti nelle procedure di imaging<sup>10</sup>, con particolare riferimento all'imaging nucleare; e le discrepanze rispetto alle precedenti linee guida<sup>5-8</sup>. Inoltre, è stata evidenziata di recente la necessità di un approccio coordinato che coinvolga il medico di medicina generale, il cardiologo, il chirurgo, il microbiologo, l'infettivologo e spesso altri specialisti – vale a dire l'“Endocarditis Team” –, che verrà approfondita in questa nuova edizione delle linee guida.

Questa Task Force si è posta come obiettivo primario quello di fornire delle chiare e semplici raccomandazioni, elaborate sulla base del consenso degli esperti dopo una disamina approfondita della letteratura disponibile, che fossero di ausilio agli operatori sanitari nel processo decisionale clinico. È stato utilizzato un sistema a punteggio basato sull'evidenza, fondato su una classificazione della forza delle raccomandazioni e del livello di evidenza.

## 3. PREVENZIONE

### 3.1 Razionale

Il razionale della profilassi antibiotica dell'EI, sviluppatosi sulla base di studi osservazionali e di indagini condotte su modelli

animali, è quello di prevenire l'insorgenza di batteriemia transitoria dopo una procedura invasiva e la conseguente adesione di microrganismi alla superficie endocardica. Tale concetto ha portato a raccomandare la profilassi antibiotica in un gran numero di pazienti con condizioni cardiache predisponenti sottoposti ad un'ampia gamma di procedure<sup>13</sup>.

A partire dal 2002, si è assistito ad una progressiva restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica per effetto di un cambiamento nei presupposti fisiopatologici e di analisi rischio-beneficio sulla base delle seguenti considerazioni<sup>14</sup>:

- ripetute batteriemie transitorie si sviluppano più frequentemente nel corso di attività quotidiane di routine, come l'uso dello spazzolino da denti o del filo interdentale e la masticazione, in particolar modo nei pazienti con una cattiva salute dentale<sup>15</sup>. Il ruolo della batteriemia transitoria nell'indurre EI è stato dimostrato in modelli animali<sup>16</sup>. Il rischio di EI sembra quindi maggiormente correlato all'effetto cumulativo di episodi che si verificano durante lo svolgimento di attività quotidiane piuttosto che all'esposizione sporadica a batteriemie di alto grado derivanti da una procedura odontoiatrica;
- la maggior parte degli studi caso-controllo non hanno riportato un'associazione tra procedure invasive odontoiatriche e l'insorgenza di EI<sup>17-19</sup>;
- il rischio stimato di EI dopo una procedura odontoiatrica è estremamente basso e, pertanto, la profilassi antibiotica può prevenire solo un numero limitato di episodi di EI, dell'ordine di 1 caso ogni 150 000 procedure con copertura antibiotica vs 1 caso ogni 46 000 procedure senza copertura antibiotica<sup>20</sup>;
- la somministrazione di antibiotici è gravata dal rischio, seppur limitato, di anafilassi che può comunque diventare significativo nel caso di un utilizzo esteso. Tuttavia, il rischio di reazione anafilattica ad esito fatale sembra essere estremamente basso quando viene impiegata l'amoxicillina per via orale<sup>21</sup>;
- l'utilizzo esteso di antibiotici può portare all'insorgenza di microrganismi resistenti<sup>13</sup>;
- l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire lo sviluppo di batteriemia e l'insorgenza di EI è stata dimostrata unicamente in modelli animali, mentre gli effetti nell'uomo sono controversi<sup>15</sup>;
- nessuno studio prospettico randomizzato controllato ha mai valutato l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire l'EI e difficilmente sarà mai condotto tenuto conto del numero di soggetti che si renderebbe necessario<sup>22</sup>.

Tutti questi aspetti sono stati gradatamente recepiti dalla maggior parte delle linee guida, incluse quelle ESC del 2009<sup>5,8,23-26</sup>, portando a raccomandare la profilassi antibiotica per i pazienti a rischio più alto (quelli con l'incidenza più elevata di EI e/o a rischio più alto di outcome avverso correlato alla presenza di EI).

Nel 2008, le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) si sono spinte ancora più avanti, arrivando a consigliare la completa abolizione della profilassi antibiotica per qualsiasi procedura odontoiatrica o non odontoiatrica, prescindere dal livello di rischio del paziente<sup>27</sup>, adducendo alla mancanza di provati benefici e alla elevata costo-inefficacia della profilassi antibiotica. Tali conclusioni sono state contestate, considerato che le stime del rischio di EI si basano su bassi livelli di evidenza in quanto frutto di plurime estrapolazioni<sup>28,29</sup>.

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Quattro studi epidemiologici hanno valutato l'incidenza di EI all'indomani della restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica. Un'analisi dei codici di dimissione ospedaliera, eseguita nel Regno Unito relativamente agli anni 2000-2010, non ha evidenziato alcun aumento dell'incidenza di EI da streptococchi dopo la pubblicazione delle linee guida NICE nel 2008<sup>30</sup>. La restrizione alla profilassi antibiotica si era tradotta in una riduzione del 78% delle prescrizioni di antibiotici in previsione di cure dentarie, ma di contro la restante quota prescrittiva continuava a destare preoccupazione in termini di persistente ricorso alla profilassi antibiotica. Da una survey condotta nel 2012 nel Regno Unito, è emerso come la maggior parte dei cardiologi e dei cardiocirurghi ritenesse necessaria la profilassi antibiotica nei pazienti portatori di protesi valvolare o con pregressa EI<sup>31</sup>. Sempre nel Regno Unito, una recente analisi di dati relativi agli anni 2000-2013 ha documentato un aumento significativo dell'incidenza di EI a partire dal 2008 nei pazienti sia a basso che ad alto rischio<sup>32</sup>. Questa relazione temporale, tuttavia, non deve essere vista come una diretta conseguenza delle linee guida NICE, in quanto possono essere implicati diversi fattori confondenti, in particolare percentuali variabili di pazienti a rischio di ospedalizzazione e con EI associata alle cure sanitarie. Inoltre, non erano disponibili dati microbiologici e, di conseguenza, non è possibile sapere se tale aumento sia riconducibile alle specie microbiologiche coperte dalla profilassi antibiotica.

Ripetute survey di popolazione prospettiche condotte in Francia, della durata di un anno ciascuna, non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di EI tra il 1999 e il 2008, in particolar modo dell'EI da streptococchi, anche se dal 2002 era stata applicata una restrizione alla profilassi antibiotica per i pazienti con valvulopatia nativa<sup>33</sup>.

Due studi condotti negli Stati Uniti non hanno riscontrato ripercussioni negative dopo l'abolizione della profilassi antibiotica per i pazienti con valvulopatia nativa sancita dall'American Heart Association nelle linee guida del 2007<sup>34,35</sup>. Un'analisi più recente su database amministrativi ha riportato un aumento dell'incidenza di ospedalizzazioni per EI tra il 2000 e il 2011, senza variazioni significative nel periodo successivo alla pubblicazione delle linee guida americane del 2007<sup>36</sup>. L'aumento dell'incidenza di EI, seppur osservato per tutti i tipi di microrganismi, a partire dal 2007 è risultato significativo per gli streptococchi<sup>36</sup>, anche se non veniva specificato se si trattasse di streptococchi orali e se fossero stati colpiti pazienti a rischio intermedio o alto.

Le presenti linee guida mantengono il principio della profilassi antibiotica nei pazienti ad alto rischio per i seguenti motivi:

- l'incertezza tuttora esistente circa le stime del rischio di EI, che riveste un ruolo rilevante nel razionale delle linee guida NICE;
- la prognosi più sfavorevole associata all'EI nei pazienti ad alto rischio, in particolare quelli con EI su valvola protesica;
- il fatto che i pazienti ad alto rischio rappresentano una quota minoritaria rispetto ai pazienti a rischio intermedio, limitando quindi gli effetti nocivi della profilassi antibiotica in termini di eventi avversi.

### 3.2 Popolazione a rischio

I pazienti a rischio più alto di EI possono essere suddivisi in tre categorie (Tabella 3):

1. pazienti con protesi valvolari o con difetti valvolari riparati con materiale protesico: questi pazienti presentano un rischio più alto di EI, una mortalità più elevata da EI e svilup-

**Tabella 3.** Condizioni cardiache a rischio più alto di endocardite infettiva per le quali deve essere presa in considerazione la profilassi in caso di procedura ad elevato rischio.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nei pazienti a rischio più alto di EI: 1. Pazienti con protesi valvolari, incluse le valvole transcaterete, o quelli con difetti valvolari corretti con materiale protesico 2. Pazienti con un precedente episodio di EI 3. Pazienti con CHD: a. qualsiasi tipo di CHD cianogena b. qualsiasi tipo di CHD cianogena riparata con materiale protesico, sia chirurgicamente che per via percutanea, nei primi 6 mesi post-intervento o indefinitamente in presenza di shunt o insufficienza valvolare residui.	IIa	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata nelle altre forme di valvulopatia o CHD.	III	C

CHD, cardiopatia congenita; EI, endocardite infettiva.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

pano complicanze della malattia con una frequenza superiore rispetto ai pazienti con valvole native infettati dallo stesso agente patogeno<sup>37</sup>. La stessa osservazione si applica anche alle protesi valvolari impiantate per via transcaterete e agli homograft;

2. pazienti con pregressa EI: anche questa categoria presenta un rischio più alto di reinfezione, una mortalità e un'incidenza di complicanze più elevate rispetto ai pazienti con un primo episodio di EI<sup>38</sup>;
3. pazienti con cardiopatie congenite (*congenital heart disease*, CHD) cianogene non trattate e quelli con CHD con shunt palliativi postoperatori, condotti o altri tipi di protesi<sup>39,40</sup>. Dopo correzione chirurgica senza difetti residui, la Task Force raccomanda la profilassi per i primi 6 mesi post-intervento fino alla completa endotelizzazione del materiale protesico.

Le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology raccomandano la profilassi nei pazienti affetti da valvulopatia candidati a trapianto cardiaco, ma non essendovi delle chiare evidenze a supporto di questa indicazione<sup>5,25,41</sup>, non è invece raccomandata dalla Task Force dell'ESC.

La profilassi antibiotica non è raccomandata nei pazienti a rischio intermedio di EI, vale a dire per qualsiasi altra forma di valvulopatia nativa (comprese quelle condizioni di più frequente riscontro come valvola aortica bicuspidale, prolasso della valvola mitrale e stenosi aortica calcifica). Ciononostante, sia i pazienti a rischio intermedio che quelli ad alto rischio devono essere istruiti sull'importanza dell'igiene dentale e cutanea<sup>13</sup> (Tabella 4). Tali misure di igiene generale si estendono anche a tutti i pazienti e gli operatori sanitari, nonché in linea di massima alla popolazione generale, in considerazione del fatto che spesso l'EI si sviluppa in assenza di malattia coronarica nota.

### 3.3 Situazioni e procedure a rischio

#### 3.3.1 Procedure odontoiatriche

Le procedure considerate a rischio sono quelle che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione pe-

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 4.** Misure preventive generali da seguire nei pazienti ad alto rischio e a rischio intermedio.

In linea di massima tali misure devono essere applicate alla popolazione generale e, in particolar modo, nei pazienti ad alto rischio:

- Eseguire un'accurata igiene del cavo orale e della cute, prevedendo visite di controllo dentale due volte l'anno nei pazienti ad alto rischio e una volta l'anno nei restanti pazienti.
- Disinfettare le ferite.
- Eradicare o ridurre le condizioni microbiche croniche: cute, vie urinarie.
- Curare con antibiotici i focolai di infezione batterica.
- Non praticare l'automedicazione con antibiotici.
- Adottare rigide misure di controllo dell'infezione nel caso di procedure ad alto rischio.
- Scoraggiare dal farsi applicare piercing o tatuaggi.
- Evitare per quanto possibile l'utilizzo di cateteri venosi e le procedure invasive. Prediligere i cateteri periferici rispetto a quelli venosi centrali, prevedendone la sostituzione sistematica ogni 3-4 giorni. Ottemperare rigorosamente all'insieme di raccomandazioni cliniche (*care bundles*) previste per le cannule centrali e periferiche.

riapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale (compresi l'ablazione del tartaro e le cure canalari) (Tabella 5)<sup>15,20</sup>. L'impianto di protesi dentarie è fonte di preoccupazione per il potenziale rischio di connesso alla presenza di materiale esogeno a livello dell'interfaccia tra cavità orale e flusso sanguigno. Sono disponibili solamente pochissimi dati<sup>42</sup> e la Task Force ritiene che non vi siano evidenze per controindicare l'impianto di protesi dentarie in tutti i pazienti a rischio, ma l'indi-

**Tabella 5.** Raccomandazioni per la profilassi dell'endocardite infettiva nei pazienti a rischio più alto in base al tipo di procedura.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>A. Procedure odontoiatriche</b>		
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione unicamente per quelle procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale.	IIa	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata per iniezioni locali di anestetici nei tessuti non infetti, il trattamento di carie superficiali, la rimozione di suture, la radiografia dentale, il posizionamento o l'adeguamento di supporti rimovibili o apparecchi ortodontici o protesi dentarie, nonché in seguito alla perdita di denti decidui o a lacerazioni delle labbra e della mucosa orale.	III	C
<b>B. Procedure del tratto respiratorio<sup>c</sup></b>		
La profilassi antibiotica non è raccomandata per le procedure del tratto respiratorio, comprese la broncoscopia o laringoscopia, l'intubazione transnasale o endotracheale.	III	C
<b>C. Procedure gastrointestinali o urogenitali o ETE<sup>c</sup></b>		
La profilassi antibiotica non è raccomandata in caso di gastroscopia, colonscopia, citoscopia, parto vaginale o cesareo ed ETE.	III	C
<b>D. Procedure su cute e tessuti molli<sup>c</sup></b>		
La profilassi antibiotica non è raccomandata per nessun tipo di procedura.	III	C

ETE, ecocardiografia transesofagea.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>per la gestione in presenza di infezione si rimanda alla sezione 3.5.3.

cazione deve essere discussa su base individuale. Il paziente deve essere informato delle incertezze e della necessità di uno stretto follow-up.

**3.3.2 Altre procedure a rischio**

Non esistono esplicite evidenze che documentino come la batteriemia derivante da procedure sia del tratto respiratorio che gastrointestinali genitourinarie (incluso il parto vaginale o cesareo), dermatologiche o dell'apparato muscolo-scheletrico possa provocare EI (Tabella 5).

**3.4. Profilassi per procedure odontoiatriche**

La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione unicamente nei pazienti a rischio più alto di endocardite descritti in Tabella 3, sottoposti alle procedure odontoiatriche a rischio elencate in Tabella 5, mentre non è raccomandata in tutti gli altri casi. In questi pazienti la terapia antibiotica mira fondamentalmente a prevenire l'infezione da streptococchi che risiedono nel cavo orale. La Tabella 6 riassume i principali schemi di profilassi antibiotica raccomandati prima di una procedura odontoiatrica. In considerazione della loro dubbia efficacia e della possibile induzione di resistenza, non è raccomandato l'impiego di fluorochinoloni e glicopeptidi.

Le cefalosporine non devono essere utilizzate nei pazienti con anafilassi, angioedema od orticaria successivi all'assunzione di penicillina e ampicillina a causa di possibili fenomeni di reattività crociata.

**3.5. Profilassi per procedure non odontoiatriche**

L'uso sistematico della profilassi antibiotica non è raccomandato per le procedure non odontoiatriche; la terapia antibiotica si rende necessaria unicamente per quelle procedure invasive che vengono eseguite nel contesto di un processo infettivo.

**3.5.1 Procedure del tratto respiratorio**

I pazienti elencati in Tabella 3 che devono essere sottoposti ad una procedura invasiva del tratto respiratorio per il trattamento di un'infezione in atto (es. drenaggio di un ascesso) devono ricevere un regime antibiotico che comprenda un agente anti-stafilococcico.

**3.5.2 Procedure gastrointestinali o genitourinarie**

Nei pazienti elencati in Tabella 3, in presenza di infezione o nei casi in cui la terapia antibiotica sia indicata per prevenire l'infezione di una ferita o lo sviluppo di sepsi connessi ad una procedura del tratto gastrointestinale o genitourinario, è opportuno che il regime antibiotico comprenda un agente attivo contro gli enterococchi (es. ampicillina, amoxicillina o vancomicina; unicamente nei pazienti con intolleranza ai beta-lattamici). L'impiego di dispositivi intrauterini era considerato controindicato, ma basandosi su bassi livelli di evidenza, oggi viene ritenuto accettabile, in particolar modo quando non sia possibile ricorrere ad altri metodi contraccettivi o nelle donne a basso rischio di infezioni degli organi genitali<sup>43</sup>.

**3.5.3 Procedure dermatologiche o dell'apparato muscolo-scheletrico**

Nei pazienti elencati in Tabella 3 che devono essere sottoposti a procedure che coinvolgono infezioni cutanee (compreso l'ascesso del cavo orale), la struttura cutanea o il tessuto muscolo-scheletrico, è opportuno che il regime terapeutico com-

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 6.** Profilassi raccomandata per le procedure odontoiatriche ad alto rischio.

Situazione	Antibiotico	Monosomministrazione 30-60 min prima della procedura	
		Adulti	Bambini
In assenza di allergia a penicilline o ampicillina	Amoxicillina o ampicillina <sup>a</sup>	2 g per os o e.v.	50 mg/kg per os o e.v.
In presenza di allergia a penicilline o ampicillina	Clindamicina	600 mg per os o e.v.	20 mg/kg per os o e.v.

<sup>a</sup>in alternativa cefalexina 2 g e.v. negli adulti o 50 mg/kg e.v. nei bambini, cefazolina o ceftriaxone 1 g e.v. negli adulti o 50 mg/kg e.v. nei bambini. Le cefalosporine non devono essere utilizzate nei pazienti con anafilassi, angioedema od orticaria successivi all'assunzione di penicilline e ampicillina a causa di possibili fenomeni di reattività crociata.

prenda un agente attivo contro gli stafilococchi e gli streptococchi beta-emolitici.

### 3.5.4 Piercing e tatuaggi

Queste tendenze sociali sempre più diffuse sono fonte di preoccupazione, specie in riferimento ai quei pazienti con CHD che mostrano una più elevata predisposizione a sviluppare EI. Per quanto l'esistenza di un bias di pubblicazione possa contribuire a sovra- o sottostimare il problema, sono sempre più numerosi i casi clinici di EI associati alla pratica del piercing e del tatuaggio, soprattutto quelli correlati al piercing sulla lingua<sup>44</sup>. Allo stato attuale, non vi sono dati disponibili circa l'incidenza di EI dopo tali procedure e l'efficacia della terapia antibiotica a scopo preventivo. L'educazione del paziente a rischio di sviluppare EI riveste un ruolo fondamentale; il paziente deve essere informato dei rischi connessi alla pratica del piercing e del tatuaggio e tali procedure devono essere sconsigliate non solo ai pazienti ad alto rischio ma anche in quelli affetti da valvulopatia nativa. Quando queste vengano eseguite, devono essere svolte in condizioni rigorosamente sterili, ma in ogni caso la profilassi antibiotica non è raccomandata.

### 3.5.5 Interventi cardiaci e vascolari

Nei pazienti sottoposti ad impianto di protesi valvolare, di qualsiasi tipo di graft protesico o di pacemaker, in ragione dell'aumentato rischio di infezione e di outcome sfavorevole, deve essere presa in considerazione la profilassi antibiotica perioperatoria<sup>45-49</sup> (Tabella 7). I microrganismi che più frequentemente sottendono allo sviluppo precoce (entro 1 anno dall'intervento) di infezione della protesi valvolare sono rappresentati dagli stafilococchi coagulasi-negativi (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS) e dallo *Staphylococcus aureus*. La profilassi, da iniziare immediatamente prima della procedura, deve essere ripetuta nel caso di interventi di durata prolungata e deve essere interrotta dopo 48h. In uno studio randomizzato, la cefazolina alla dose 1 g per via endovenosa (e.v.) si è dimostrata efficace nel prevenire le infezioni locali e sistemiche prima dell'impianto di pacemaker<sup>45</sup>. Prima di un intervento elettivo di chirurgia cardiaca è raccomandato lo screening preoperatorio volto ad individuare e trattare eventuali portatori nasali di *S. aureus* mediante l'applicazione locale di mupirocina e clorexidina<sup>46,47</sup>. Le tecniche di identificazione rapida che si avvalgono dell'amplificazione genica sono utili per evitare di dover ritardare l'esecuzione di una procedura urgente. Non è raccomandato il trattamento locale sistematico senza screening. È fortemente raccomandato di eliminare eventuali cause di sepsi dentale almeno 2 settimane prima dell'impianto di protesi valvolare o di altro materiale esogeno intracardiaco o intravascolare, a meno che l'intervento non abbia carattere d'urgenza<sup>48</sup>.

**Tabella 7.** Raccomandazioni per la profilassi antibiotica nella prevenzione delle infezioni locali e sistemiche prima di un intervento cardiaco o vascolare.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Prima di ogni intervento cardiocirurgico elettivo è raccomandato lo screening preoperatorio per la ricerca e il trattamento dei portatori nasali di <i>Staphylococcus aureus</i> .	I	A	46,47
Prima dell'impianto di pacemaker o cardioverter-defibrillatore è raccomandata la profilassi perioperatoria.	I	B	45
Eventuali cause di sepsi devono essere eliminate almeno 2 settimane prima dell'impianto di protesi valvolare o di altro materiale esogeno intracardiaco o intravascolare, fatta eccezione per gli interventi urgenti.	IIa	C	
La profilassi antibiotica perioperatoria deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad impianto chirurgico o transcatetere di protesi valvolare o di materiale protesico intravascolare od esogeno di altro tipo.	IIa	C	
Non è raccomandato il trattamento locale sistematico senza screening per <i>S. aureus</i> .	III	C	

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

### 3.5.6 Endocardite infettiva associata alle cure sanitarie

Questo tipo di endocardite rappresenta il 30% dei casi di EI e, per la sua crescente incidenza e prognosi severa, costituisce un importante problema sanitario<sup>50,51</sup>. Anche se la profilassi antimicrobica di routine che viene somministrata prima della maggior parte delle procedure invasive non è raccomandata, è indispensabile adottare misure di asepsi durante il posizionamento e la manipolazione di cateteri venosi e durante una qualsiasi procedura invasiva al fine di ridurre l'incidenza di queste infezioni<sup>52</sup>.

**In sintesi, queste linee guida propongono di continuare a circoscrivere l'uso della profilassi antibiotica ai pazienti ad alto rischio di EI che devono essere sottoposti a procedure odontoiatriche a rischio più elevato. Si sottolinea l'importanza delle misure igieniche, con particolare riferimento all'igiene del cavo orale e della cute. I cambiamenti epidemiologici sono contraddistinti da un aumento dell'incidenza di EI da stafilococchi e di EI associata alle cure sanitarie, deponendo quindi per l'importanza di adottare misure generali per il controllo dell'infezione<sup>51,53</sup> da applicare non solo ai pazienti ad alto rischio, ma anche in tutti i pazienti come parte delle cure di rou-**

*tine, tenuto conto della considerevole e crescente incidenza di EI fra i pazienti senza pregressa cardiopatia nota. Questo sta a indicare che, per quanto la profilassi antibiotica debba essere riservata unicamente ai pazienti a rischio più elevato, le misure preventive devono essere mantenute o estese a tutti i pazienti affetti da malattia cardiaca.*

*Questa sezione delle linee guida sulla profilassi dell'EI si basa su deboli evidenze; tuttavia, queste sono state rafforzate recentemente da risultati di studi epidemiologici che, per lo più, non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di EI da streptococchi orali<sup>33-35</sup>. La loro applicazione da parte dei pazienti deve essere parte di un procedimento decisionale condiviso. Le sfide future saranno orientate ad acquisire una maggiore conoscenza dei meccanismi associati alle infezioni valvolari, ad adattare la profilassi ai cambiamenti epidemiologici in corso e ad intraprendere specifiche indagini prospettiche sull'incidenza e le caratteristiche dell'EI.*

#### 4. L'“ENDOCARDITIS TEAM”

L'EI è una patologia che richiede un approccio collaborativo per i seguenti motivi:

- primo, l'EI non è una malattia a se stante ma piuttosto può manifestarsi con aspetti estremamente diversi a seconda dell'organo interessato per primo, dell'eventuale cardiopatia sottostante, del microrganismo coinvolto, della presenza o assenza di complicanze e delle caratteristiche del paziente<sup>8</sup>. Nessun medico da solo può essere in grado di gestire e trattare un paziente i cui principali sintomi clinici possono essere di natura cardiaca, reumatologica, infettiva, neurologica o altro;
- secondo, è necessaria una competenza elevatissima da parte di medici di diverse discipline specialistiche, quali cardiologi, cardiocirurghi, infettivologi, microbiologi, neurologi, neurochirurghi, specialisti in CHD e altri ancora. L'ecocardiografia è nota per essere della massima importanza per la valutazione diagnostico-terapeutica dei pazienti con EI, ma anche altre metodiche di imaging, come la risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) e i test di imaging nucleare, si sono dimostrate utili nella diagnosi, nel follow-up e nel processo decisionale<sup>10</sup>. L'inclusione nel team di tutti questi specialisti sta diventando sempre più fondamentale;
- infine, circa la metà dei pazienti con EI sono sottoposti ad intervento chirurgico nel corso della loro ospedalizzazione<sup>54</sup>. È importante una tempestiva discussione collegiale con il team chirurgico, ritenuta assolutamente necessaria in tutti i pazienti con EI complicata (es. endocardite associata a scompenso cardiaco [SC], ascesso o complicanze emboliche o neurologiche).

Pertanto, la presenza di un Endocarditis Team è cruciale. Questo approccio multidisciplinare si è già dimostrato utile nel trattamento della patologia valvolare<sup>11</sup> (concetto della “Heart Valve Clinic”), in particolare per la selezione dei pazienti da candidare ad impianto transcateretere di valvola aortica (approccio dell'“Heart Team”)<sup>55</sup>. Nel contesto dell'EI, l'approccio di team adottato in Francia, che comprendeva terapia medica standardizzata, indicazioni chirurgiche basate sulle raccomandazioni delle linee guida e stretto follow-up della durata di 1 anno, ha comportato una riduzione significativa della mortalità a 1 anno

(da 18.5% a 8.2%)<sup>12</sup>. Analoghi risultati sono stati riportati di recente da altri autori<sup>56</sup>. Sulla base dell'insieme di questi report, all'approccio di team è stata attribuita una classe di raccomandazione IB nelle linee guida 2014 dell'American Heart Association/American College of Cardiology per il trattamento dei pazienti con valvulopatia<sup>25</sup>.

**La presente Task Force ESC sulla gestione dell'EI sostiene fortemente che i pazienti con EI siano trattati nei centri di riferimento da un team specialistico (“Endocarditis Team”). Le principali caratteristiche dell'Endocarditis Team e le indicazioni per l'indirizzamento dei pazienti sono sintetizzate nelle Tabelle 8 e 9.**

## 5. DIAGNOSI

### 5.1 Caratteristiche cliniche

La natura eterogenea e le variazioni del profilo epidemiologico dell'EI fanno sì che la diagnosi risulti difficile. La storia clinica dell'EI è molto variabile a seconda dell'agente patogeno causale, della presenza/assenza di preesistenti patologie cardiache

**Tabella 8.** Caratteristiche dell'“Endocarditis Team”.

#### Quando indirizzare un paziente con EI all'“Endocarditis Team” di un centro di riferimento

1. I pazienti con EI complicata (cioè con endocardite associata a SC, complicanze emboliche o neurologiche o CHD) devono essere indirizzati tempestivamente ad un centro specialistico attrezzato per il trattamento chirurgico immediato.
2. I pazienti con EI non complicata possono essere gestiti inizialmente in un centro non specialistico ma comunicando periodicamente con il centro di riferimento, consultando l'“Endocarditis Team” multidisciplinare e, se necessario, effettuando delle visite presso il centro di riferimento.

#### Caratteristiche del centro di riferimento

1. Deve essere possibile l'immediato accesso alle procedure diagnostiche, come ETT, ETE, TCMD, RM e test di imaging nucleare.
2. Nella fase iniziale della malattia deve essere possibile l'esecuzione immediata del trattamento cardiocirurgico, specie in caso di EI complicata (SC, ascesso, estese vegetazioni, complicanze neurologiche ed emboliche).
3. Devono essere disponibili in loco diversi specialisti (“Endocarditis Team”), con la presenza almeno di un cardiocirurgo, cardiologo, anestesista, infettivologo, microbiologo e, se possibile, specialista in valvulopatie, CHD, estrazione di pacemaker, ecocardiografia e altre metodiche di imaging cardiaco, neurologo, nonché deve essere disponibile il servizio di neurochirurgia e neuroradiologia interventistica.

#### Ruolo dell'“Endocarditis Team”

1. L'“Endocarditis Team” deve riunirsi periodicamente allo scopo di discutere i casi, prendere decisioni sul trattamento chirurgico e stabilire il tipo di follow-up.
2. L'“Endocarditis Team” sceglie il tipo, la durata e le modalità di follow-up della terapia antibiotica sulla base di protocolli standardizzati e in ottemperanza alle attuali linee guida.
3. L'“Endocarditis Team” deve prendere parte ai registri nazionali o internazionali, rendere pubblici i dati di mortalità e morbilità dei relativi centri ed essere coinvolto nei programmi di miglioramento della qualità, così come nei programmi educativi rivolti al paziente.
4. Il follow-up deve essere organizzato su base ambulatoriale con una cadenza definita in funzione delle condizioni cliniche del paziente (in linea di massima a 1, 3, 6 e 12 mesi dalla dimissione ospedaliera considerato che la maggior parte degli eventi si verifica in questo arco temporale<sup>57</sup>).

CHD, cardiopatia congenita; EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RM, risonanza magnetica; SC, scompenso cardiaco; TCMD, tomografia computerizzata multidetettore.

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 9.** Raccomandazioni per l'invio del paziente ad un centro di riferimento.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
I pazienti con EI complicata devono essere valutati e gestiti nella fase iniziale presso un centro di riferimento attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un "Endocarditis Team" multidisciplinare, che includa la presenza di un infettivologo, microbiologo, cardiologo, specialista nelle metodiche di imaging, cardiocirurgo e, se necessario, specialista in CHD.	Ila	B	12,56
Nel caso di pazienti con EI non complicata gestiti in un centro non specialistico, è necessario comunicare periodicamente con il centro di riferimento e, se necessario, effettuare delle visite presso il centro stesso.	Ila	B	12,56

CHD, cardiopatia congenita; EI, endocardite infettiva.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.<sup>b</sup>livello di evidenza.<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

o di protesi valvolari e dispositivi cardiaci e della modalità di presentazione. Di conseguenza, il sospetto diagnostico di EI deve essere posto in molteplici situazioni cliniche estremamente differenti tra di loro. L'EI può avere un andamento acuto o rapidamente progressivo, ma può anche presentarsi in forma subacuta o cronica con febbricola e sintomi aspecifici, fuorviando e confondendo così la valutazione iniziale. I pazienti possono quindi rivolgersi a diversi specialisti che possono prendere in considerazione un ampio spettro di diagnosi alternative come le infezioni croniche, le patologie reumatiche, immunologiche o neoplastiche. Al fine di orientare il trattamento è fortemente raccomandato di coinvolgere tempestivamente un cardiologo e un infettivologo.

Il 90% dei pazienti manifesta febbre spesso associata a sintomi sistemici quali brividi, scarso appetito e calo ponderale. La presenza di soffio cardiaco viene riscontrata nell'85% dei casi, mentre il 25% ha complicanze emboliche al momento della diagnosi. Pertanto, la diagnosi di EI deve essere sospettata in ogni paziente che presenta febbre e fenomeni embolici. I classici segni si possono ancora osservare nei paesi in via di sviluppo nelle forme subacute di EI, mentre altrove le manifestazioni periferiche di EI sono sempre più rare, dato che i pazienti generalmente si trovano in uno stadio iniziale della malattia. Ciononostante, fenomeni vascolari ed immunologici, quali le emorragie a scheggia, le macchie di Roth e la glomerulonefrite, sono ancora frequenti, e le embolie cerebrali, polmonari o spleniche si verificano nel 30% dei pazienti, costituendo spesso la tipica forma di presentazione<sup>58</sup>. Nel paziente con sintomatologia febbrile, l'iniziale sospetto diagnostico può essere avvalorato dagli indici laboratoristici di infezione, ad esempio in seguito al riscontro di elevati livelli di proteina C-reattiva, elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), leucocitosi, anemia o microematuria. Tuttavia, mancando di specificità, questi indici non sono stati inglobati negli attuali criteri diagnostici. Nel paziente anziano o immunocompromesso l'EI ha spesso un esordio atipico<sup>59</sup>, meno frequentemente accompagnato da uno stato febbrile rispetto a quanto avviene nei soggetti più giovani. In questi pazienti, così come in altre categorie ad alto rischio come i pazienti affetti da CHD o portatori di protesi valvolare, so-

no quindi essenziali un alto indice di sospetto insieme ad una bassa soglia per effettuare le opportune indagini atte ad escludere la presenza di EI o ad evitare un ritardo diagnostico.

## 5.2 Indagini di laboratorio

Oltre agli accertamenti specialistici microbiologici e di imaging, sono state valutate diverse indagini di laboratorio e marcatori biochimici nel contesto della sepsi/sindrome settica e dell'endocardite. L'estrema varietà di possibili biomarker che sono stati proposti riflette la complessità dei meccanismi fisiopatologici del processo infettivo, che coinvolge fenomeni pro- e antifiammatori, reazioni umorali e cellulari e disturbi nella circolazione sanguigna e negli organi<sup>60</sup>. Tuttavia, in ragione del loro scarso potere predittivo positivo per la diagnosi di sepsi e la mancanza di specificità per l'endocardite, questi biomarcatori sono ben lontani dall'essere considerati fra i maggiori criteri diagnostici ma vengono utilizzati unicamente per facilitare la stratificazione del rischio.

La severità della sepsi può essere documentata dai risultati di alcune indagini di laboratorio, quali il grado di leucocitosi/leucopenia, il numero di globuli bianchi con forme immature, le concentrazioni di proteina C-reattiva e procalcitonina, la VES e i marcatori di danno d'organo (elevati livelli di lattato e bilirubina, trombocitopenia e variazioni delle concentrazioni plasmatiche di creatinina), ma nessuno di questi test è diagnostico per EI<sup>61</sup>. Alcuni parametri di laboratorio sono anche utilizzati nei sistemi a punteggio per la stratificazione del rischio operatorio nei pazienti con EI, come i livelli di bilirubina e di creatinina, la conta piastrinica (SOFA [Sequential Organ Failure Assessment] score) e la clearance della creatinina (EuroSCORE [European System for Cardiac Operative Risk Evaluation]). Infine, il pattern di attivazione dei mediatori infiammatori o dei complessi immuni può indirizzare, ma non confermare, la diagnosi di EI, incluso il riscontro di ipocomplementemia in presenza di elevati anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili nella vasculite associata ad endocardite o, in caso di sospetto clinico di infezione dell'elettrocattetero, il reperto laboratoristico di normali valori di procalcitonina e di conta piastrinica in presenza di un significativo aumento della proteina C-reattiva e/o della VES<sup>62</sup>.

## 5.3 Tecniche di imaging

Le metodiche di imaging, soprattutto l'ecocardiografia, giocano un ruolo fondamentale sia nella diagnosi che nel trattamento dell'EI. L'ecocardiografia è anche utile per la valutazione prognostica dei pazienti con EI, per il follow-up in corso di terapia antibiotica, nonché durante e dopo intervento chirurgico<sup>63</sup>; inoltre è particolarmente utile per la valutazione iniziale del rischio embolico e per il processo decisionale nell'EI. L'ecocardiografia transesofagea (ETE) riveste un ruolo importante prima e durante il trattamento chirurgico (ecocardiografia intraoperatoria). Tuttavia, la valutazione dei pazienti affetti da EI non si limita più ormai alla sola ecocardiografia convenzionale, ma deve comprendere altre tecniche di imaging come la TCMD, la RM, la tomografia ad emissione di positroni (PET) con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio (FDG)/tomografia computerizzata (TC) o altre modalità di imaging funzionale<sup>10</sup>.

### 5.3.1 Ecocardiografia

L'ecocardiografia, sia transtoracica (ETT) che transesofagea, è la metodica preferenziale per la diagnosi di EI e riveste un ruolo fondamentale nel trattamento e nel monitoraggio di questa ca-

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

tegoria di pazienti<sup>64,65</sup>. L'ecocardiografia deve assolutamente essere eseguita il prima possibile non appena vi sia il sospetto di EI; deve altresì essere eseguita in caso di ETT negativa in presenza di un elevato indice di sospetto per EI, specie quando le immagini ETT sono subottimali, e nei pazienti con ETT positiva allo scopo di escludere la presenza di complicanze locali. Le indicazioni all'esame ecocardiografico per la diagnosi e il follow-up del paziente con sospetta EI sono riassunte nella Tabella 10 e nella Figura 1. Nei pazienti con batteriemia da *S. aureus*, il ricorso all'ecocardiografia è giustificato dalla frequenza con cui si sviluppa l'EI in questo contesto e dalla virulenza dell'organismo, nonché dagli effetti devastanti che possono derivare una volta che l'infezione si sia estesa alle strutture intracardiache<sup>66,67</sup>. In questi pazienti, l'impiego dell'ETT o dell'ETE deve essere definito sulla base dei fattori di rischio individuali e della modalità di acquisizione della batteriemia da *S. aureus*<sup>66,67</sup>.

I tre reperti ecocardiografici considerati criteri maggiori per la diagnosi di EI sono i seguenti: la documentazione di vegetazioni, la presenza di ascessi o pseudoaneurismi e il riscontro di nuova deiscenza di una protesi valvolare<sup>8,64,65</sup> (vedere la Tabella 11 per le definizioni anatomiche ed ecocardiografiche). Oggigiorno, la sensibilità per la diagnosi di vegetazioni su valvola nativa o protesica è, rispettivamente, del 70% e 50% per l'ETT e del 96% e 92% per l'ETE<sup>64,65</sup>, mentre la specificità si aggira intorno al 90% per entrambe le modalità. L'identificazione delle vegetazioni può risultare difficile per il riscontro di preesistenti lesioni valvolari (prolasso valvolare mitralico, lesioni degenerative calcifiche) o in presenza di protesi valvolari, vegetazioni di piccole dimensioni (<2-3 mm) o recente embolizzazione e nei casi di EI non vegetativa. Nelle EI che coinvolgono i dispositivi intracardiaci, la diagnosi può rivelarsi particolarmente problematica anche con l'impiego dell'ETE.

Talvolta possono essere formulate diagnosi errate di EI, dato che in alcuni casi può essere difficile differenziare una vegetazione da trombi, escrescenze di Lambl, prolasso della cuspid, rottura delle corde tendinee, fibroelastoma valvolare, lesioni valvolari degenerative o mixomatose, filamenti di fibrina adesivi all'endotelio valvolare (*strand*), lupus eritematoso sistemico (endocardite di Libman-Sacks), sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria, affezioni reumatoidi o vegetazioni marantiche<sup>74</sup>. Pertanto, i risultati dell'esame ecocardiografico devono essere interpretati con cautela, prendendo in considerazione la presentazione clinica del paziente e la probabilità di EI.

L'ETT ha una sensibilità del 50% per la diagnosi di un ascesso, contro il 90% dell'ETE, mentre la specificità risulta superiore al 90% per entrambe le metodiche<sup>64,65</sup>. Gli ascessi di piccole dimensioni possono essere difficili da identificare, in particolare nella primissima fase della malattia, nel periodo postoperatorio e in presenza di dispositivi protesici. L'EI deve essere sempre sospettata nei pazienti con insufficienza periprotetica di nuova insorgenza, anche in assenza di altri reperti ecocardiografici di EI<sup>64</sup>.

Qualora l'esame iniziale risulti negativo ma persista un elevato sospetto diagnostico, occorre ripetere l'ETT/ETE dopo 5-7 giorni o anche prima nel caso di infezione da *S. aureus*<sup>75</sup>. In queste situazioni devono essere impiegate anche altre metodiche di imaging (v. sezione 5.5). Infine, è assolutamente necessario il follow-up ecocardiografico allo scopo di monitorare lo sviluppo di eventuali complicanze e la risposta al trattamento (Figura 1).

L'ETE tridimensionale (3D) in tempo reale consente di ottenere una rappresentazione 3D dei volumi cardiaci che può es-

Tabella 10. Ruolo dell'ecocardiografia nell'endocardite infettiva (EI).

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>A. Diagnosi</b>			
L'ETE è raccomandata come metodica di imaging di prima scelta nel caso di sospetta EI.	I	B	64,65
L'ETE è raccomandata in tutti i pazienti con sospetto clinico di EI ed ETT negativa o non diagnostica.	I	B	64, 68-71
L'ETE è raccomandata nei pazienti con sospetto clinico di EI che sono portatori di protesi valvolare o dispositivo intracardiaco.	I	B	64,71
Si raccomanda di ripetere l'ETT e/o l'ETE entro 5-7 giorni in caso di primo esame negativo quando il sospetto clinico di EI è ancora elevato.	I	C	
L'esame ecocardiografico deve essere preso in considerazione in caso di batteriemia da <i>Staphylococcus aureus</i> .	Ila	B	66,67
L'ETE deve essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta EI, anche quando l'ETT è positiva, fatta eccezione per l'EI isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini ETT di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.	Ila	C	
<b>B. Follow-up in corso di terapia medica</b>			
Si raccomanda di ripetere l'ETT e/o l'ETE non appena si sospetti una nuova complicanza dell'EI (soffio di nuova insorgenza, embolia, febbre persistente, SC, ascesso, blocco atrioventricolare).	I	B	64,72
Durante il follow-up dell'EI non complicata, deve essere presa in considerazione l'opportunità di ripetere l'ETT e/o l'ETE al fine di identificare nuove complicanze silenti e di monitorare le dimensioni delle vegetazioni. La tempistica e la metodica da utilizzare (ETT o ETE) dipendono dai risultati del primo esame, dal tipo di microrganismo e dalla risposta iniziale alla terapia.	Ila	B	64,72
<b>C. Ecocardiografia intraoperatoria</b>			
L'ecocardiografia intraoperatoria è raccomandata in tutti i casi di EI che necessitano di trattamento chirurgico.	I	B	64,73
<b>D. Al termine della terapia</b>			
Al termine della terapia antibiotica è raccomandata l'ETT al fine di valutare la morfologia e la funzione cardiaca e valvolare.	I	C	

EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; SC, scompenso cardiaco.

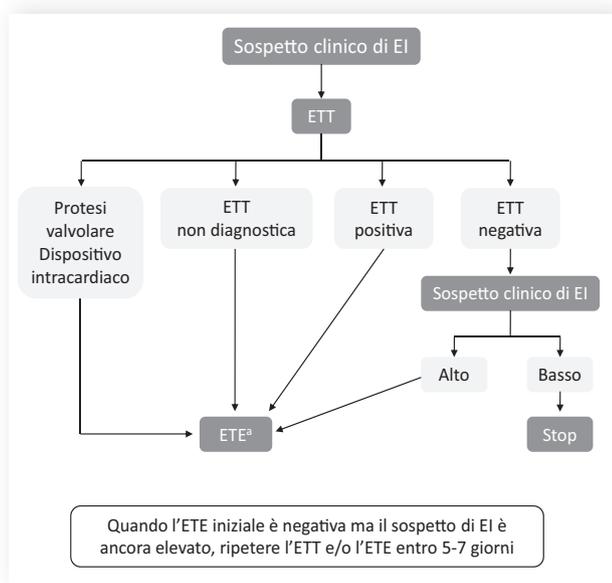
<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

sere visualizzata in ogni possibile piano dello spazio. Uno studio recente ha dimostrato che l'ETE convenzionale porta a sottostimare le dimensioni delle vegetazioni, mentre l'ETE 3D si rivela una tecnica proponibile per l'analisi della morfologia e delle dimensioni delle vegetazioni in grado di superare le limitazioni dell'ETE convenzionale, consentendo una migliore stima del rischio embolico nell'EI<sup>76</sup>. L'ETE 3D è particolarmente utile nella valutazione dell'estensione perivalvolare dell'infezione, della deiscenza di una protesi valvolare e della perforazione valvolare<sup>77</sup>. Nella pratica clinica di molti centri viene sempre più frequentemente eseguita l'ETE 3D unitamente all'ETE convenzionale, ma allo stato attuale l'ETE 3D deve essere ancora considerata nella maggior parte dei casi solo di complemento all'ecocardiografia standard.

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA



**Figura 1.** Indicazioni all'esame ecocardiografico nel caso di sospetta endocardite infettiva.

EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.

<sup>a</sup>l'ETE non è obbligatoria nei casi di EI isolata del cuore destro su valvola nativa con immagini ETT di buona qualità e rilievi ecocardiografici inequivocabili.

**5.3.2 Tomografia computerizzata multidetettore**

I potenziali rischi di embolizzazione della vegetazione e/o di scompenso emodinamico durante coronarografia (se indicata) hanno portato a proporre l'angio-TCMD quale tecnica alternativa per alcuni pazienti con endocardite<sup>7</sup>.

La TCMD può essere impiegata per identificare ascessi/pseudoaneurismi con un'accuratezza diagnostica simile a quella dell'ETE, potendosi dimostrare persino superiore per le informazioni ottenibili circa l'entità e le conseguenze dell'estensione perivalvolare, inclusa la definizione anatomica di pseudoaneurismi, ascessi e fistole<sup>79</sup>. Nei casi di EI su valvola aortica, la TC può essere vantaggiosa anche per definire le dimensioni, la struttura anatomica e il grado di calcificazione della valvola e della radice aortica e dell'aorta ascendente, tutte informa-

zioni utili ai fini della pianificazione dell'intervento chirurgico. Nell'EI su valvola polmonare/del cuore destro, la TC può rivelare la presenza di concomitante malattia polmonare, compresi gli ascessi e gli infarti.

Nella valutazione della disfunzione di protesi valvolare, in un recente studio la TCMD ha dimostrato di avere una capacità pari o superiore all'ecocardiografia nell'identificare la presenza di vegetazioni, ascessi, pseudoaneurismi e deiscenza valvolare<sup>80</sup>. Tuttavia, in mancanza di ampi studi comparativi tra le due metodiche, l'ecocardiografia deve sempre essere eseguita come prima indagine diagnostica.

La ben nota maggiore sensibilità della RM rispetto alla TC nell'identificare le lesioni cerebrali è stata confermata anche nel contesto dell'endocardite; tuttavia, nei pazienti critici la TC può essere più facile e pratica da eseguire e costituisce un'alternativa accettabile quando la RM non è disponibile. L'angio-TCMD consente di visualizzare l'intero albero vascolare intracranico, a fronte di minori quantità di mezzo di contrasto e di un rischio più basso di danno neurologico permanente rispetto alla convenzionale angiografia a sottrazione digitale, con una sensibilità del 90% e una specificità dell'86%<sup>81</sup>. Qualora si riscontri un'emorragia subaracnoidea e/o intraparenchimale, è necessaria un'altra metodica di imaging vascolare (vale a dire l'angiografia) per confermare o escludere la presenza di un aneurisma micotico, quando questo non sia rilevabile alla TC.

La TCMD con mezzo di contrasto è dotata di un'elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di ascesso a livello splenico o in altre sedi, anche se la differenziazione con l'infarto può risultare problematica. L'angio-TCMD consente la rapida e completa esplorazione del letto vascolare sistemico. Dettagliate ricostruzioni multiplanari e 3D con tecnica di acquisizione angiografica con mezzo di contrasto permettono di delineare la mappa vascolare, identificando e caratterizzando le complicanze vascolari periferiche dell'EI e il loro follow-up<sup>82</sup>.

**5.3.3 Risonanza magnetica**

La RM ha il vantaggio di avere una maggiore sensibilità rispetto alla TC, aumentando così le probabilità di identificare eventuali complicanze cerebrali in corso di EI. In diversi studi dove la RM cerebrale è stata eseguita in maniera sistematica durante EI acuta, è stata riportata costantemente la presenza di diverse lesioni nel 60-80% dei pazienti<sup>83</sup>. Indipendentemente dai sin-

**Tabella 11.** Definizioni anatomiche ed ecocardiografiche.

	Chirurgia/autopsia	Ecocardiografia
Vegetazione	Massa infetta adesa all'endocardio o a materiale impiantato intracardiaco.	Massa intracardiaca mobile o non mobile su valvola o altre strutture endocardiche o su materiale impiantato intracardiaco.
Ascesso	Cavità perivalvolare con necrosi e raccolta di materiale purulento non comunicante con il lume cardiovascolare.	Area perivalvolare ispessita ed irregolare con aspetto ecodenso ed ipoecogeno.
Pseudoaneurisma	Cavità perivalvolare comunicante con il lume cardiovascolare.	Spazio pulsatile perivalvolare ecoprivo con evidenza di flusso al color Doppler.
Perforazione	Interruzione della continuità del tessuto endocardico.	Interruzione della continuità del tessuto endocardico con attraversamento di flusso al color Doppler.
Fistola	Comunicazione tra due cavità adiacenti per effetto di una perforazione.	Evidenza al color Doppler di comunicazione tra due cavità adiacenti per effetto di una perforazione.
Aneurisma valvolare	Protrusione sacculare del tessuto valvolare.	Protrusione sacculare del tessuto valvolare.
Deiscenza di protesi valvolare	Deiscenza della protesi.	Riscontro di rigurgito paravalvolare all'ETT/ETE accompagnato o meno da instabilità della protesi.

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.

tomi neurologici, la maggior parte delle complicanze erano di natura ischemica (50-80% dei pazienti), più frequentemente rappresentate da lesioni ischemiche di piccole dimensioni piuttosto che da infarti territoriali estesi<sup>84</sup>. Lesioni di altro tipo sono state identificate in meno del 10% dei pazienti, comprendendo emorragie parenchimali o subaracnoidee, ascessi o aneurismi micotici<sup>83-86</sup>.

L'uso sistematico della RM cerebrale ha implicazioni diagnostiche, in quanto l'identificazione di lesioni cerebrali in pazienti senza sintomatologia neurologica costituisce un criterio minore fra quelli proposti dalla Duke University per avvalorare la diagnosi di EI<sup>87</sup>. In uno studio, i reperti della RM cerebrale hanno permesso di porre diagnosi nel 25% dei pazienti con EI inizialmente non accertata<sup>85</sup>.

L'acquisizione delle immagini nelle sequenze gradient-echo T2\* consente l'identificazione di microsanguinamenti, riscontrabili nel 50-60% dei pazienti<sup>85</sup>, che consistono in piccoli depositi di emosiderina suggestivi di microangiopatia. L'assenza di concordanza tra le lesioni ischemiche ed i microsanguinamenti e le differenze nei rispettivi fattori predittivi stanno ad indicare che i microsanguinamenti non sono di origine embolica<sup>86,88</sup>. Ne deriva, quindi, che sebbene esista una forte relazione tra EI e la presenza di microsanguinamenti, questi non rappresentano un criterio minore nella classificazione di Duke<sup>87</sup>.

La maggior parte dei pazienti con EI e sintomi neurologici presentano delle anomalie alla RM cerebrale<sup>89</sup>. Questa metodica è dotata di una maggiore sensibilità rispetto alla TC nell'evidenziare lesioni "culprit", in particolare per quanto riguarda ictus, attacco ischemico transitorio ed encefalopatia. La RM può identificare anche ulteriori lesioni cerebrali non correlate alla sintomatologia clinica. La RM cerebrale, per quanto non abbia alcun impatto sulla diagnosi di EI nei pazienti con sintomi neurologici che presentano già di per sé un criterio minore di Duke, può avere invece delle ripercussioni sulla strategia terapeutica, in particolar modo nella definizione del timing chirurgico<sup>89</sup>. Almeno la metà dei pazienti senza sintomi neurologici presenta lesioni cerebrali all'esame RM, più frequentemente di natura ischemica<sup>90</sup>; inoltre, un terzo dei pazienti presenta lesioni, nella maggior parte dei casi localizzate a livello splenico, allo studio sistematico con RM dell'addome<sup>91</sup>. Le lesioni più comuni sono quelle ischemiche, seguite dagli ascessi e da fenomeni emorragici. I rilievi alla RM dell'addome non hanno alcun valore diagnostico incrementale rispetto alla RM cerebrale.

In sintesi, la RM cerebrale consente una migliore caratterizzazione delle lesioni nei pazienti con EI e sintomi neurologici, ma il suo impatto diagnostico si rivela particolarmente rilevante nei pazienti con EI non accertata che non presentano sintomi neurologici.

### 5.3.4 Imaging nucleare

Con l'introduzione delle apparecchiature ibride sia per la medicina nucleare convenzionale (TC ad emissione di fotone singolo [SPECT]/TC) sia per la PET (PET/TC), le tecniche di imaging nucleare e molecolare stanno diventando uno strumento aggiuntivo importante per i pazienti con sospetta EI nei quali la valutazione diagnostica si rivela difficile. L'imaging con SPECT/TC si basa sull'utilizzo di leucociti autologhi marcati (<sup>111</sup>In-ossina o <sup>99</sup>Tc-esametilpropilenammina ossima) che si accumulano in maniera tempo-dipendente nella serie di immagini acquisite più tardivamente<sup>92</sup>, mentre la PET/TC viene eseguita generalmente utilizzando un unico tempo di acquisizione (di solito 1h) do-

po la somministrazione di <sup>18</sup>F-FDG, captato *in vivo* dai leucociti, macrofagi e linfociti T CD4<sup>+</sup> attivati che si accumulano nella sede dell'infezione.

Diversi studi hanno riportato risultati promettenti con l'impiego della SPECT con leucociti marcati/TC e dell'imaging con <sup>18</sup>F-FDG PET/TC nel contesto dell'EI. Il principale valore aggiunto di queste metodiche consiste nella riduzione della percentuale di mancate diagnosi di EI, classificate nella categoria "EI possibile" secondo i criteri di Duke, e nella capacità di identificare i processi infettivi embolici e metastatici<sup>93</sup>. Di contro, l'uso della <sup>18</sup>F-FDG PET/TC è limitato dalla difficoltà di localizzare gli emboli settici a livello cerebrale a causa dell'elevata captazione fisiologica di questo tracciante nella corteccia cerebrale e dal fatto che, in questa sede, le infezioni metastatiche hanno generalmente una dimensione <5 mm, che corrisponde al limite di risoluzione spaziale degli attuali scanner per PET/TC.

I risultati della <sup>18</sup>F-FDG PET/TC nei pazienti recentemente sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca devono essere interpretati con molta cautela, in quanto un'eventuale reazione infiammatoria post-intervento può tradursi in una captazione aspecifica del tracciante nell'immediato postoperatorio. Inoltre, diverse condizioni patologiche possono simulare un pattern di aumentata captazione focale del <sup>18</sup>F-FDG che è tipico dell'EI, come trombosi attiva, placche aterosclerotiche fibro-lipidiche, vasculite, tumori cardiaci primari, metastasi cardiache da tumore non cardiaco, processi infiammatori postoperatori e reazioni a corpi estranei<sup>94</sup>.

La SPECT con leucociti marcati/TC, essendo dotata di una maggiore specificità rispetto alla <sup>18</sup>F-FDG PET/TC nell'identificare la presenza di EI e foci infettivi, deve essere utilizzata in prima istanza in quelle situazioni cliniche che richiedono una specificità più elevata<sup>95</sup>. Gli svantaggi della scintigrafia marcata con leucociti sono connessi alla manipolazione del materiale ematico per la preparazione del radiofarmaco, alla durata della procedura, superiore a quella della PET/TC, e ad una risoluzione spaziale ed un'efficienza di rilevazione dei fotoni leggermente inferiore rispetto alla PET/TC.

Un altro ruolo promettente della <sup>18</sup>F-FDG PET/TC sembra profilarsi nei pazienti con EI accertata, nei quali potrebbe essere utilizzata per monitorare la risposta alla terapia antimicrobica; tuttavia, allo stato attuale, non ci sono sufficienti dati per poter formulare una raccomandazione generale in tal senso.

## 5.4 Diagnosi microbiologica

### 5.4.1 Endocardite infettiva ad emocoltura positiva

La positività delle emocolture rimane il caposaldo della diagnosi di EI, consentendo di utilizzare batteri vivi per i test di identificazione e sensibilità. Si raccolgono almeno tre set, contenenti 10 ml di sangue prelevato a distanza di 30 min, che vengono sottoposti ad incubazione in atmosfera sia aerobica che anaerobica. Il campionamento deve essere ottenuto da una vena periferica piuttosto che da un catetere venoso centrale (per il rischio di contaminazione e interpretazioni fuorvianti), con tecnica rigorosamente asettica. In linea di massima, questa procedura è sempre sufficiente ad identificare i microrganismi causali più comuni. Resta sottinteso che l'emocoltura deve necessariamente essere ottenuta prima di somministrare la terapia antibiotica. La batteriemia ad andamento costante tipica dell'EI fa sì che (1) non vi siano motivi per attendere il picco febbrile prima di effettuare il prelievo ematico e (2) tutte le emocolture risultino in teoria positive. Di conseguenza, la positività di una

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

singola emocoltura deve essere valutata con cautela prima di porre diagnosi di EI. Il laboratorio di microbiologia deve essere a conoscenza del sospetto clinico di EI al momento della raccolta delle emocolture e, qualora venga identificato un microrganismo, le emocolture devono essere ripetute dopo 48-72h per verificare l'efficacia del trattamento. I sistemi automatici, che eseguono il monitoraggio continuo della crescita batterica, consentono di ottenere i risultati in tempi rapidi e, nel caso di flacone da emocoltura positivo, l'identificazione presuntiva si basa sulla colorazione del campione con tecnica di Gram. I risultati vengono immediatamente comunicati al medico in maniera tale che possa modificare di conseguenza la terapia antibiotica. L'identificazione completa si ottiene di routine nell'arco di 2 giorni, ma può richiedere più tempo nel caso di organismi atipici o fastidiosi. Il lasso temporale tra la raccolta delle emocolture e l'identificazione definitiva dell'organismo responsabile della batteriemia e il test di sensibilità agli antibiotici è piuttosto lungo e pertanto sono stati proposti alcuni affinamenti volti ad accelerare il procedimento di rilevamento e identificazione, fra i quali il più recente si basa su spettri di massa ottenuti da vari peptidi mediante spettrometria di massa a desorbimento/ionizzazione laser assistita da matrice. Recentemente tale tecnica è stata implementata con efficacia nei laboratori di microbiologia clinica, dimostrandosi potenzialmente in grado di identificare le colonie batteriche direttamente dall'analisi dei sovrinatanti.

#### 5.4.2 Endocardite infettiva ad emocoltura negativa

Per EI ad emocoltura negativa si intende l'impossibilità ad isolare qualsiasi microrganismo causale di EI utilizzando i comuni sistemi emoculturali. La frequenza dell'EI ad emocoltura negativa è del 31% e comporta spesso problematiche sia diagnostiche che terapeutiche. La maggior parte delle volte l'esito negativo dell'emocoltura è determinato da una precedente somministrazione di antibiotico e tale constatazione sottolinea come in questi casi sia necessario sospendere gli antibiotici e ripetere l'emocoltura. La negatività dell'emocoltura può essere determinata anche da miceti o da insoliti organismi, in particolare batteri intracellulari obbligati; per l'isolamento di questi microrganismi, a crescita relativamente lenta, sono necessari specifici terreni di coltura. Secondo l'epidemiologia locale, deve essere proposta la sierologia sistematica per *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila*, seguita da specifiche analisi mediante reazione polimerasica a catena (PCR) su sangue per *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp. e miceti (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.)<sup>97</sup> (Tabella 12). La maggior parte degli studi che hanno utilizzato la PCR su sangue per la diagnosi di EI ad emocoltura negativa hanno evidenziato l'importanza di *Streptococcus gallolyticus* e *Streptococcus mitis*, enterococchi, *S. aureus*, *Escherichia coli* e batteri fastidiosi, la cui prevalenza varia in funzione dello stato e delle condizioni del paziente<sup>98</sup>.

In caso di negatività di tutti i test microbiologici, deve essere presa in considerazione sistematicamente la diagnosi di endocardite non infettiva e devono essere eseguiti i test per gli anticorpi antinucleo, nonché per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina [immunoglobulina-IgG] e anticorpi anti-β<sub>2</sub>-glicoproteina 1 [IgG e IgM]). Qualora tutti gli altri test siano risultati negativi e il paziente è portatore di una bioprotesi porcina, devono essere ricercati i marker di reazione allergica così come gli anticorpi anti-suino<sup>99</sup>.

**Tabella 12.** Ricerca delle cause rare di endocardite infettiva ad emocoltura negativa.

Agente patogeno	Procedura diagnostica
<i>Brucella</i> spp.	Emocoltura, sierologia, coltura, immunostologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Coxiella burnetii</i>	Sierologia (titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800), coltura tissutale, immunostologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Bartonella</i> spp.	Emocoltura, sierologia, coltura, immunostologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Tropheryma whippelii</i>	Istologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Sierologia; coltura, immunostologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Legionella</i> spp.	Emocoltura, sierologia, coltura, immunostologia e PCR su materiale chirurgico.
<i>Fungi</i>	Emocoltura, sierologia e PCR su materiale chirurgico.

Ig, immunoglobulina; PCR, reazione polimerasica a catena.

#### 5.4.3 Diagnosi istologica di endocardite infettiva

Il *gold standard* per la diagnosi di EI rimane l'esame anatomicopatologico del tessuto valvolare resecato o di frammenti embolici. I campioni di tessuto prelevati durante l'intervento chirurgico di rimozione della valvola cardiaca, da raccogliere in contenitori sterili senza fissativo né terreno di coltura, devono essere inviati al laboratorio di microbiologia ai fini dell'ottimale isolamento e identificazione dei microrganismi.

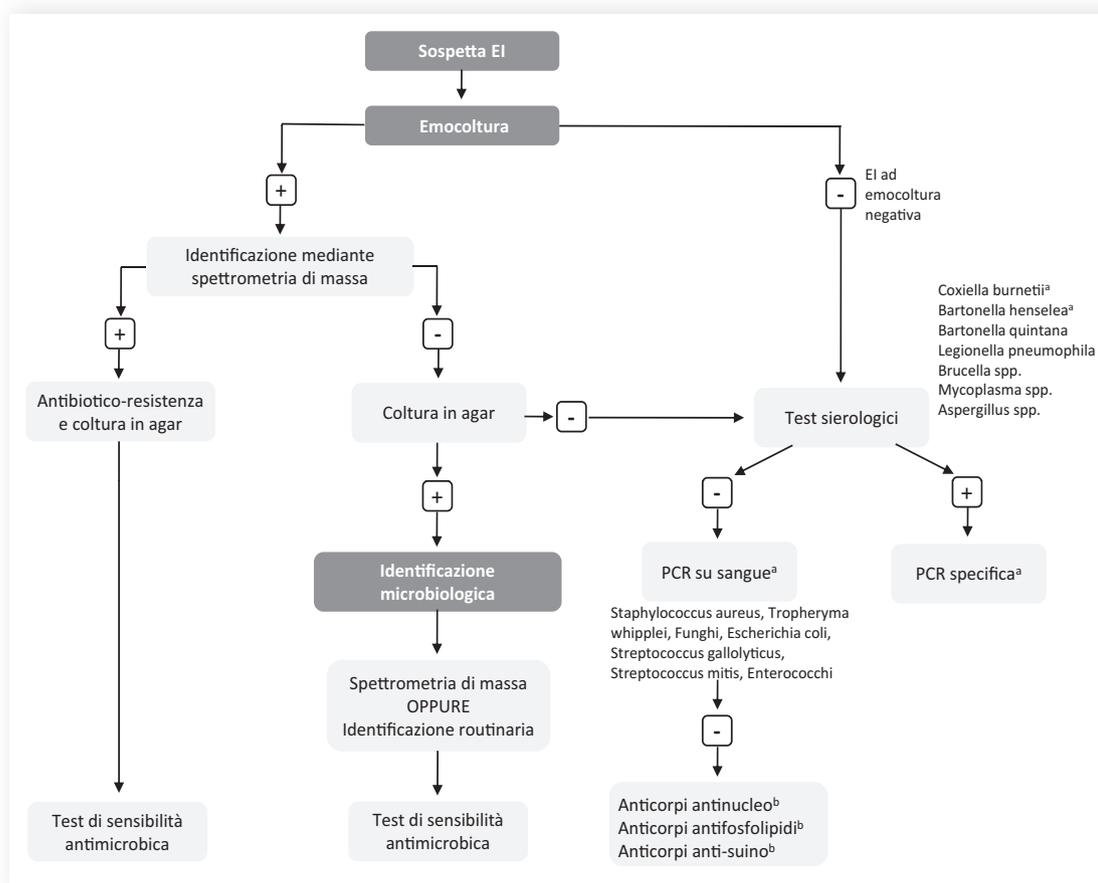
#### 5.4.4 Proposta di algoritmo per la diagnosi microbiologica nel sospetto di endocardite infettiva

Nella Figura 2 viene proposto un algoritmo diagnostico. In caso di sospetto clinico di EI ed emocolture persistentemente negative dopo 48h è necessario relazionarsi con un microbiologo. Una strategia suggerita consiste nell'utilizzare un kit diagnostico che comprenda le emocolture e la sierologia sistematica per *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Brucella* spp., *M. pneumoniae*, nonché il test per il dosaggio del fattore reumatoide e i test sierologici per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina [IgG] e anti-β<sub>2</sub>-glicoproteina 1 [IgG e IgM]), anticorpi antinucleo e anticorpi anti-suino. Inoltre, il materiale valvolare asportato in fase intraoperatoria deve essere sottoposto a coltura sistematica, esame istologico e PCR allo scopo di rilevare la presenza di fastidiosi patogeni.

#### 5.5 Criteri diagnostici

Oltre ai reperti anatomicopatologici ottenuti durante l'intervento di chirurgia valvolare, nella pratica clinica la diagnosi di EI viene posta quando in concomitanza di una sindrome infettiva viene dimostrato il coinvolgimento dell'endocardio. Questo connubio costituisce la pietra miliare dei vari criteri che sono stati proposti per superare le difficoltà nel diagnosticare questa patologia. Così, nel 2000, per la classificazione diagnostica sono stati raccomandati i criteri di Duke modificati (Tabella 13), che si basano su reperti clinici, ecocardiografici e biologici, nonché sui risultati delle emocolture e dei test sierologici<sup>87</sup>. In studi epidemiologici, tale classificazione ha dimostrato una sensibilità complessiva di circa l'80% dopo valutazione dei criteri al termine del follow-up<sup>100</sup>. Nella pratica clinica, tuttavia, i criteri modificati di Duke hanno una minore accuratezza per la diagnosi precoce, in particolar modo nei casi

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA



**Figura 2.** Algoritmo per la diagnosi microbiologica dell'endocardite infettiva ad emocoltura positiva o negativa. EI, endocardite infettiva; PCR, reazione polimerasica a catena. <sup>a</sup>laboratorio di microbiologia qualificato. <sup>b</sup>laboratorio di immunologia.

di endocardite su valvola protesica (*prosthetic valve endocarditis*, PVE) e di EI su elettrocattetero di pacemaker o defibrillatore, dove i rilievi ecocardiografici sono normali o non dirimenti nel 30% dei casi<sup>101,102</sup>. I recenti progressi nelle tecniche di imaging hanno aumentato la capacità di identificare la presenza di interessamento endocardico e le complicanze extracardiache dell'EI<sup>10,103</sup> e studi recenti hanno dimostrato come la TC cardiaca/total body, la RM cerebrale, la <sup>18</sup>F-FDG PET/TC e la SPECT con leucociti marcati/TC possano essere di ausilio nell'individuare fenomeni vascolari silenti (eventi embolici o aneurismi infettivi) e lesioni dell'endocardio<sup>79,80,83-85,93,94,104-108</sup>. Nei casi più complessi, il complemento dei risultati ottenuti con le metodiche di imaging può migliorare la sensibilità dei criteri modificati di Duke.

In considerazione dei dati recentemente pubblicati, la Task Force suggerisce di integrare i criteri diagnostici con i seguenti tre elementi (Tabella 14):

1. il riscontro alla TC di lesioni paravalvolari deve essere considerato un criterio maggiore;
2. nel contesto di sospetta PVE, la presenza di un'attività anomala nell'area circostante la sede di impianto di una protesi valvolare rilevata all'esame con <sup>18</sup>F-FDG PET/TC (solo nel caso di protesi impiantate da oltre 3 mesi) o SPECT con leucociti marcati/TC deve essere considerata un criterio maggiore;

3. l'identificazione di recenti eventi embolici o aneurismi infettivi ai soli test di imaging (eventi silenti) deve essere considerata un criterio minore.

La Figura 3 illustra l'algoritmo diagnostico proposto dall'ESC, che tiene conto dei criteri modificati ESC 2015. La diagnosi di EI resta basata sui criteri di Duke, dove l'esame ecocardiografico e le emocolture rivestono un ruolo dominante, ma qualora la diagnosi di EI risulti solo "possibile" o anche "esclusa" e persista un elevato indice di sospetto clinico, l'esame ecocardiografico e le emocolture devono essere ripetute e occorre utilizzare altre metodiche di imaging, sia per documentare l'interessamento cardiaco (TC cardiaca, <sup>18</sup>F-FDG PET/TC o SPECT con leucociti marcati/TC) sia per visualizzare la presenza di eventi embolici (RM cerebrale, TC total body e/o PET/TC). I risultati di queste nuove indagini devono poi essere integrati con i criteri diagnostici modificati ESC 2015.

Infine, la <sup>18</sup>F-FDG PET/TC e la SPECT con leucociti marcati/TC hanno dimostrato di avere un ruolo nel diagnosticare le infezioni dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili<sup>108</sup>, ma i dati sono ancora insufficienti per incorporare tali metodiche nei criteri diagnostici che riguardano specificatamente l'EI che si sviluppa sugli elettrocatteteri di pacemaker o defibrillatori.

**In sintesi, l'ecocardiografia (ETT ed ETE), la positività delle emocolture e le caratteristiche cliniche rimangono il caposaldo della diagnosi di EI. Qualora l'esito delle emocolture**

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 13.** Definizione dell'endocardite infettiva secondi i criteri di Duke modificati (adattata da Li et al.<sup>87</sup>).**Endocardite certa***Criteri anatomo-patologici*

- Microrganismi dimostrati dalla coltura o istologicamente in una vegetazione, o in una vegetazione che è embolizzata o in un ascesso intracardiaco, oppure
- Lesioni anatomo-patologiche; vegetazione o ascesso intracardiaco confermato dal quadro istologico di endocardite attiva

*Criteri clinici*

- 2 criteri maggiori, oppure
- 1 criterio maggiore e 3 criteri minori, oppure
- 5 criteri minori

**El possibile**

- 1 criterio maggiore e 1 criterio minore, oppure
- 3 criteri maggiori

**El esclusa**

- Solida diagnosi alternativa, oppure
- Risoluzione dei sintomi suggestivi di El dopo terapia antibiotica di durata  $\leq 4$  giorni, oppure
- Nessuna evidenza anatomo-patologica di El all'intervento chirurgico o all'esame autoptico dopo terapia antibiotica di durata  $\leq 4$  giorni
- Assenza di criteri per El possibile, come definito sopra

*sia negativo, sono necessari ulteriori indagini microbiologiche. La sensibilità dei criteri di Duke può essere aumentata utilizzando le nuove metodiche di imaging (RM, TC, PET/TC) che consentono di diagnosticare la presenza di complicanze emboliche e di interessamento cardiaco quando i reperti ETT/ETE sono negativi o dubbi. Per quanto utili, questi criteri non possono comunque essere considerati sostitutivi del giudizio clinico dell'Endocarditis Team.*

**6. VALUTAZIONE PROGNOSTICA AL MOMENTO DEL RICOVERO**

La mortalità intraospedaliera dei pazienti con El mostra valori che oscillano dal 15% al 30%<sup>109-114</sup>. La rapida identificazione dei pazienti a rischio più elevato di mortalità può permettere di modificare il decorso della malattia (es. chirurgia d'emergenza o urgente) e di migliorare la prognosi<sup>115</sup>. I principali fattori che condizionano la prognosi sono quattro: le caratteristiche del paziente, la presenza o assenza di complicanze cardiache o extra-cardiache, la tipologia del microrganismo responsabile ed i reperti ecocardiografici (Tabella 15). Il rischio dei pazienti con El del cuore sinistro è stato valutato in maniera formale sulla base di queste variabili<sup>116,117</sup>. Nella fase attiva della malattia, i pazienti con SC, complicanze perianulari e/o infezione da *S. aureus* mostrano il rischio più elevato di mortalità e devono necessariamente essere sottoposti ad intervento chirurgico<sup>117</sup>. La presenza di tre di questi fattori comporta un aumento del rischio fino al 79%<sup>117</sup>. Ne deriva che questi pazienti con El complicata devono essere tempestivamente indirizzati e trattati presso centri dotati di cardiocirurgia e preferibilmente da un Endocarditis Team. Ulteriori fattori predittivi di mortalità intraospedaliera sono un elevato grado di comorbidità, la presenza di diabete, shock settico, ictus ischemico moderato-severo, emorragia cerebrale o la necessità di emodialisi<sup>111-115,119-122</sup>. Emocolture persistentemente positive dopo 48-72h dall'inizio dell'antibiototerapia indicano il mancato controllo dell'infezione e costituiscono un fattore di rischio indipendente per mortalità intraospedaliera<sup>123</sup>.

**Tabella 14.** Definizione dei termini utilizzati nei criteri modificati 2015 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di endocardite infettiva.**Criteri maggiori**1. *Emocolture positive per El*

- a. Microrganismi tipici compatibili con El isolati da due emocolture separate:
  - Streptococchi viridans, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), microrganismi del gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus*; oppure
  - enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario; oppure
- b. Microrganismi compatibili con El isolati da emocolture persistentemente positive:
  - $\geq 2$  emocolture positive ottenute a distanza di 12h l'una dall'altra; oppure
  - 3 emocolture o la maggioranza di  $\geq 4$  emocolture separate (la prima e l'ultima distanziate da almeno 1h); oppure
- c. Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase 1  $> 1:800$ .

2. *Imaging positivo per El*

- a. Risultati ecocardiografici positivi per El:
  - vegetazioni,
  - ascessi, pseudoaneurismi, fistole intracardiache,
  - perforazioni valvolari o aneurismi,
  - nuova deiscenza parziale di protesi valvolare.
- b. Anomala attività nell'area circostante la sede di impianto di una protesi valvolare rilevata con <sup>18</sup>F-FDG PET/TC (solo nel caso di protesi impiantate da oltre 3 mesi) o SPECT con leucociti marcati/TC.
- c. Lesioni paravalvolari identificata alla TC cardiaca.

**Criteri minori**

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

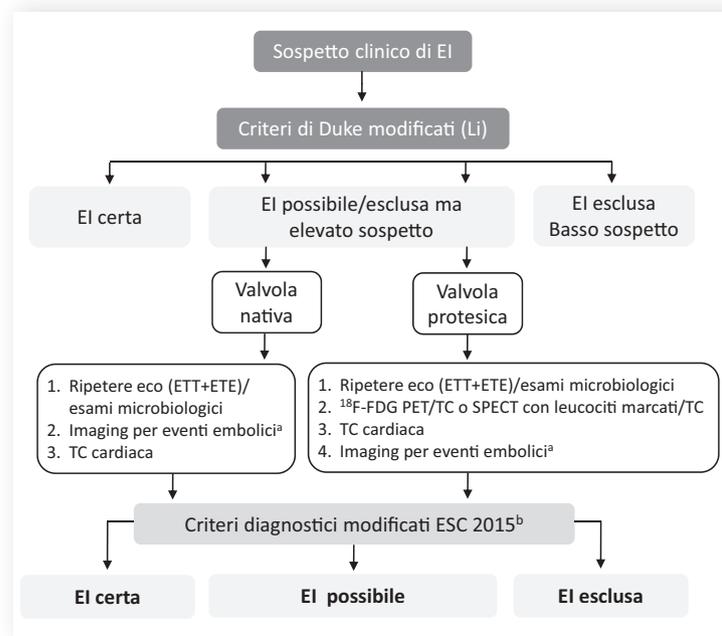
El, endocardite infettiva; FDG, fluorodesossiglucosio; HACEK, *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* e *K. denitrificans*; Ig, immunoglobulina; PET, tomografia ad emissione di positroni; SPECT, tomografia ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.

Adattata da Li et al.<sup>87</sup>.

Attualmente, il 40-50% dei pazienti viene sottoposto ad intervento chirurgico nel corso dell'ospedalizzazione<sup>37,109-114</sup>. La mortalità operatoria è strettamente legata alle indicazioni all'intervento; fra i pazienti che necessitano di terapia chirurgica d'emergenza o d'urgenza le condizioni di shock settico, infezione persistente e insufficienza renale rappresentano dei fattori predittivi di mortalità<sup>112,120,124</sup>. I pazienti con indicazione al trattamento chirurgico che non possono essere sottoposti all'intervento a causa del rischio proibitivo ad esso correlato sono ovviamente quelli che presentano la prognosi peggiore<sup>125</sup>.

***In sintesi, la valutazione prognostica al momento del ricovero può essere eseguita avvalendosi dei semplici parametri clinici, microbiologici ed ecocardiografici e deve mirare a selezionare l'approccio iniziale più appropriato. I pazienti con emocolture persistentemente positive dopo 48-72h di antibiototerapia hanno una prognosi peggiore.***

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA



**Figura 3.** Algoritmo diagnostico per l'endocardite infettiva della Società Europea di Cardiologia (2015).  
 EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FDG, fluorodesossiglucosio; PET, tomografia ad emissione di positroni; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.  
<sup>a</sup>può comprendere risonanza magnetica, TC total body e/o PET/TC.  
<sup>b</sup>vedere Tabella 14.

**Tabella 15.** Fattori predittivi di outcome sfavorevole nei pazienti con endocardite infettiva.

**Caratteristiche del paziente**

- Età avanzata
- El su protesi valvolare
- Diabete mellito
- Comorbilità (ad es. fragilità, immunosoppressione, patologia renale o polmonare)

**Complicanze cliniche dell'EI**

- Scopenso cardiaco
- Insufficienza renale
- Ictus ischemico moderato-severo
- Emorragia cerebrale
- Shock settico

**Microrganismo**

- *Staphylococcus aureus*
- Miceti
- Batteri Gram-negativi non HACEK

**Reperti ecocardiografici**

- Complicanze perianulari
- Severa insufficienza valvolare del cuore sinistro
- Ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra
- Ipertensione polmonare
- Grosse vegetazioni
- Severa disfunzione valvolare protesica
- Chiusura precoce della valvola mitrale o altri segni di elevata pressione di riempimento

EI, endocardite infettiva; HACEK, *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* e *K. denitrificans*.

**7. TERAPIA ANTIMICROBICA: PRINCIPI E METODI**

**7.1 Principi generali**

Il successo terapeutico si basa sull'eradicazione del microrganismo mediante farmaci antimicrobici. La chirurgia può essere di supporto nella rimozione del materiale infetto e nel drenaggio degli ascessi, mentre le difese dell'ospite sono di scarso aiuto. Questo spiega perché, sia in modelli animali che nell'uomo, i regimi battericidi si sono dimostrati più efficaci della terapia batteriostatica<sup>126,127</sup>. L'associazione di aminoglicosidi con inibitori della parete cellulare (ad es. beta-lattamici e glicopeptidi) determina un effetto battericida sinergico che può consentire di ridurre la durata della terapia (ad es. streptococchi orali) e di eradicare gli organismi problematici (ad es. *Enterococcus* spp.).

Lo sviluppo di tolleranza del patogeno agli antibiotici rappresenta uno dei maggiori ostacoli al suo annientamento da parte dei farmaci. Questi batteri sono tolleranti ma non resistenti, vale a dire sono sensibili all'inibizione della crescita determinata dal farmaco ma sfuggono alla sua azione soppressiva, tornando così a riprodursi dopo l'interruzione del trattamento. I batteri a crescita lenta o dormienti mostrano una tolleranza fenotipica verso la maggior parte degli antimicrobici (ad eccezione in una certa qual misura della rifampicina) e sono situati all'interno delle vegetazioni e dei biofilm (come nel caso della PVE), giustificando la necessità di una terapia prolungata (6 settimane) per la completa sterilizzazione delle valvole cardiache infette. Alcuni batteri sono portatori di mutazioni che li rendono tolleranti tanto in fase di crescita attiva quanto in quella stazionaria (dormiente). Per combattere la tolleranza batterica sono da preferire le associazioni di farmaci battericidi alla monoterapia.

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Il trattamento farmacologico della PVE deve essere di durata superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per l'endocardite su valvola nativa (*native valve endocarditis*, NVE) (dalle 2 alle 6 settimane), ma è sostanzialmente simile, ad esclusione della PVE stafilococcica il cui regime terapeutico deve prevedere la rifampicina ogniqualvolta il ceppo sia sensibile all'azione di questo farmaco.

Nei pazienti con NVE che necessitano di sostituzione valvolare con una protesi durante antibiotico-terapia, il regime antibiotico postoperatorio deve essere quello raccomandato per la NVE e non per la PVE. Sia nella NVE che nella PVE, la durata del trattamento decorre dal primo giorno di terapia antibiotica efficace (emocultura negativa nel caso di risultato iniziale positivo) e non dal giorno dell'intervento. Dopo chirurgia deve essere eseguito un altro ciclo antibiotico completo solo nell'evenienza di colture valvolari positive, scegliendo l'antibiotico sulla base della sensibilità degli ultimi isolati batterici.

Infine, le attuali raccomandazioni derivano dalla considerazione di sei aspetti principali:

1. le indicazioni e le modalità di impiego degli aminoglicosidi hanno subito delle variazioni; questi battericidi non sono più raccomandati per la NVE da stafilococchi per l'assenza di provati benefici clinici e per il rischio di aumentata nefrotossicità<sup>128</sup>; se indicati per il trattamento di altre condizioni, devono essere assunti in monosomministrazione giornaliera per ridurre gli effetti nefrotossici<sup>129</sup>;
2. la rifampicina deve essere utilizzata unicamente per il trattamento delle infezioni da corpo estraneo, come la PVE, 3-5 giorni dopo che la terapia antibiotica abbia efficacemente eradicato la batteriemia. Il razionale che sottende questa raccomandazione risiede nella possibilità di un effetto antagonista delle associazioni antibiotiche con rifampicina contro cellule batteriche planctoniche/replicanti<sup>130</sup>, nella sinergia osservata contro batteri dormienti all'interno dei biofilm e nella prevenzione di varianti resistenti alla rifampicina<sup>131</sup>;
3. la daptomicina e la fosfomicina sono state raccomandate per il trattamento dell'endocardite da stafilococchi, così come la netilmicina è raccomandata per il trattamento dell'endocardite da streptococchi orali o del tratto digerente sensibili alla penicillina, ma in queste linee guida sono considerate opzioni terapeutiche alternative in quanto non ancora disponibili in alcuni paesi dell'Europa. Quando indicata, la daptomicina deve essere somministrata a dosaggi elevati ( $\geq 10$  mg/kg/die<sup>132</sup>) e in associazione ad un altro antibiotico al fine di potenziarne gli effetti ed evitare lo sviluppo di fenomeni di resistenza<sup>133,134</sup>;
4. queste linee guida hanno preso in considerazione unicamente i dati sull'efficacia dell'antibiotico-terapia derivati da trial clinici e da studi di coorte su pazienti affetti da endocardite (o con batteriemia in assenza di dati sull'endocardite), escludendo quasi sempre i dati ottenuti su modelli sperimentali di endocardite;
5. per la concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) sono impiegati i valori soglia definiti dal Clinical and Laboratory Standards Institute e non quelli stabiliti dallo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, in quanto la maggior parte dei dati sull'endocardite sono derivati da studi che hanno utilizzato il primo sistema;
6. è stato raggiunto un consenso sulla maggior parte delle antibiotico-terapie, fatta eccezione per il trattamento ottimale

dell'EI da stafilococchi e per la terapia antimicrobica empirica, per i quali rimangono punti controversi.

## 7.2 Streptococchi orali sensibili alla penicillina e gruppo *Streptococcus bovis*

I regimi terapeutici raccomandati contro gli streptococchi sensibili alla penicillina (MIC  $\leq 0.125$  mg/l) sono riportati nella Tabella 16<sup>6,8,135,136</sup>. Il tasso di guarigione è stimato essere  $>95\%$ . Nei casi privi di complicanze, è possibile somministrare una terapia a breve termine della durata di 2 settimane che preveda l'associazione di penicillina o ceftriaxone con gentamicina o netilmicina<sup>137,138</sup>. Nei pazienti con EI causate da streptococchi sensibili e con normale funzionalità renale è sufficiente una sola somministrazione giornaliera di gentamicina o netilmicina. Il ceftriaxone da solo o associato a gentamicina o netilmicina in dose singola giornaliera è particolarmente vantaggioso ai fini del trattamento ambulatoriale<sup>137-139</sup>. Quando non sia possibile effettuare procedure di desensibilizzazione, in caso di allergia ai beta-lattamici deve essere somministrata la vancomicina. In alternativa è stata proposta la teicoplanina<sup>8</sup>, ma richiede dosi di carico di 6 mg/kg/12h per 3 giorni seguite da una dose di 6-10 mg/kg/die. La somministrazione delle dosi di carico costituisce un momento cruciale, giacché questo farmaco presenta un legame proteico plasmatico estremamente elevato ( $\geq 98\%$ ), penetrando molto lentamente all'interno delle vegetazioni<sup>140</sup>. Ad ogni modo, solo pochi studi retrospettivi ne hanno valutato l'efficacia nell'EI da streptococchi<sup>141</sup> e da enterococchi<sup>142</sup>.

## 7.3 Streptococchi orali resistenti alla penicillina e gruppo *Streptococcus bovis*

Gli streptococchi orali penicillino-resistenti vengono classificati in relativamente resistenti (MIC 0.25-2 mg/l) e totalmente resistenti (MIC  $\geq 4$  mg/l), ma alcune linee guida ritengono valori di MIC  $>0.5$  mg/l già indicativi di totale resistenza<sup>6,8,135</sup>. Questi tipi di streptococchi sono sempre più numerosi. Recenti raccolte di numerosi ceppi hanno riportato un tasso di relativa e totale resistenza di oltre il 30% da parte di *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*<sup>142,143</sup>, mentre oltre il 99% degli streptococchi ad origine dall'apparato digerente rimangono sensibili alla penicillina.

Le linee guida per il trattamento dell'EI da streptococchi penicillino-resistenti si basano su studi retrospettivi. In quattro di questi, 47/60 pazienti (78%) sono stati trattati con penicillina o ceftriaxone generalmente associati ad aminoglicosidi, mentre in altri è stata somministrata clindamicina o aminoglicosidi da soli<sup>144-147</sup>. La maggior parte dei valori di MIC per la penicillina sono risultati  $\geq 1$  mg/l. Cinquanta pazienti (83%) sono guariti, mentre 10 (17%) sono deceduti, anche se per cause non correlate alla resistenza batterica ma dovute alle condizioni cliniche sottostanti<sup>146</sup>. L'esito terapeutico è risultato simile per la PVE e la NVE<sup>145</sup>. La terapia antibiotica diretta contro gli streptococchi orali resistenti o sensibili alla penicillina è quindi qualitativamente simile (Tabella 16), ma nel caso di ceppi penicillino-resistenti il trattamento con aminoglicosidi non deve essere inferiore alle 2 settimane, mentre non è raccomandato un regime terapeutico a breve termine. Negli isolati altamente resistenti (MIC  $\geq 4$  mg/l) potrebbe essere preferibile utilizzare la vancomicina (in associazione agli aminoglicosidi), ma esistono pochi dati a riguardo. Anche per quanto riguarda la daptomicina, ci sono esperienze limitate.

## TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 16.** Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da streptococchi orali o di gruppo *Streptococcus bovis*<sup>a</sup>.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Classe <sup>b</sup>	Livello <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Commenti
<b>Ceppi sensibili alla penicillina (MIC ≤0.125 mg/l) di streptococchi ad origine dal cavo orale e dall'apparato digerente</b>						
<b>Trattamento standard di 4 settimane</b>						
Penicillina G	12-18 milioni U/die e.v. in 4-6 dosi o in infusione continua	4	I	B	6,8, 135-139	Preferibile nei pazienti di età >65 anni o con disfunzione renale o alterata funzione dell'VIII nervo cranico (vestiboloccleare).
oppure						
Amoxicillina <sup>e</sup>	100-200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4	I	B		Nei pazienti con PVE sono raccomandate 6 settimane di terapia.
oppure						
Ceftriaxone <sup>f</sup>	2 g/die e.v. o i.m. in monodose	4	I	B		
	<u>Dosaggio pediatrico<sup>g</sup>:</u> Penicillina G 200 000 U/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi Amoxicillina 300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali Ceftriaxone 100 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose					
<b>Trattamento standard di 2 settimane</b>						
Penicillina G	12-18 milioni U/die e.v. in 4-6 dosi o in infusione continua	2	I	B	6,8,127, 135-138	Unicamente raccomandato nei pazienti con NVE non complicata e normale funzione renale.
oppure						
Amoxicillina <sup>e</sup>	100-200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	2	I	B		
oppure						
Ceftriaxone <sup>f</sup>	2 g/die e.v. o i.m. in monodose	2	I	B		
associato a						
Gentamicina <sup>h</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose	2	I	B		
oppure						
Netilmicina	4-5 mg/kg/die e.v. in monodose	2	I	B		La netilmicina non è disponibile in alcuni paesi dell'Europa.
	<u>Dosaggio pediatrico<sup>g</sup>:</u> Penicillina G, amoxicillina e ceftriaxone come sopra Gentamicina 3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose o suddivisi in 3 dosi uguali					
<b>In pazienti allergici ai beta-lattamici<sup>i</sup></b>						
Vancomicina <sup>j</sup>	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4	I	C		Nei pazienti con PVE sono raccomandate 6 settimane di terapia.
	<u>Dosaggio pediatrico<sup>g</sup>:</u> Vancomicina 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali					
<b>Ceppi relativamente resistenti alla penicillina (MIC 0.250-2 mg/l)<sup>k</sup></b>						
<b>Trattamento standard</b>						
Penicillina G	24 milioni U/die e.v. in 4-6 dosi o in infusione continua	4	I	B	6,8, 135,136	Nei pazienti con PVE sono raccomandate 6 settimane di terapia.
oppure						
Amoxicillina <sup>e</sup>	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4	I	B		
oppure						
Ceftriaxone <sup>f</sup>	2 g/die e.v. o i.m. in monodose	4	I	B		
associato a						
Gentamicina <sup>h</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose	2	I	B		
<b>In pazienti allergici ai beta-lattamici<sup>i</sup></b>						
Vancomicina <sup>j</sup>	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	4	I	C		Nei pazienti con PVE sono raccomandate 6 settimane di terapia.
associata a						
Gentamicina <sup>k</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose	2	I	C		
	<u>Dosaggio pediatrico<sup>g</sup>:</u> Come sopra					

C<sub>min</sub>, concentrazione minima; e.v., per via endovenosa; i.m., per via intramuscolare; MIC, concentrazione minima inibente; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica; U, unità.

<sup>a</sup>vedi testo per le altre specie streptococciche; <sup>b</sup>classe della raccomandazione; <sup>c</sup>livello di evidenza; <sup>d</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni; <sup>e</sup>oppure ampicillina allo stesso dosaggio dell'amoxicillina; <sup>f</sup>preferibile in caso di terapia ambulatoriale; <sup>g</sup>il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello previsto per i pazienti adulti; <sup>h</sup>la funzionalità renale e i livelli sierici di gentamicina devono essere monitorati una volta alla settimana. Quando somministrata in monodose giornaliera, la concentrazione sierica pre-dose (a valle) deve essere <1 mg/l e quella post-dose (di picco; 1h dopo l'infusione) ~10-12 mg/l<sup>148</sup>; <sup>i</sup>nei pazienti stabili deve essere tentata la desensibilizzazione alla penicillina; <sup>j</sup>la concentrazione sierica di vancomicina pre-dose (a valle) deve raggiungere i 10-15 mg/l, anche se alcuni esperti raccomandano di incrementare il dosaggio a 45-60 mg/kg/die e.v. in 2-3 dosi per raggiungere livelli di valle (C<sub>min</sub>) di 15-20 mg/l come nell'endocardite da stafilococchi. Il dosaggio della vancomicina non deve comunque superare i 2 g/die a meno che i livelli sierici non vengano monitorati e non possano essere aggiustati per raggiungere una concentrazione plasmatica di picco pari a 30-45 µg/ml entro 1h dalla fine dell'infusione e.v. dell'antibiotico; <sup>k</sup>i pazienti con ceppi resistenti alla penicillina (MIC >2 mg/dl) devono essere trattati alla stregua di quelli con endocardite da enterococchi (vedere Tabella 18).

#### 7.4 *Streptococcus pneumoniae*, streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C e G)

Con l'avvento degli antibiotici, l'EI da *S. pneumoniae* è diventata rara. Associata a meningite nel 30% dei casi<sup>149</sup>, necessita di particolare attenzione quando sono presenti fenomeni di resistenza alla penicillina. Il trattamento dei ceppi sensibili alla penicillina (MIC  $\leq 0.06$  mg/l) è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 16), ad eccezione del ricorso ad una terapia a breve termine della durata di 2 settimane, che non è stata ancora formalmente valutata. Lo stesso dicasi per i ceppi relativamente (MIC 0.125-2 mg/l) e totalmente penicillino-resistenti (MIC  $\geq 4$  mg/dl) in assenza di meningite, anche se nel caso di ceppi resistenti alcuni autori raccomandano l'impiego di cefalosporine (es. cefotaxima o ceftriaxone) ad alte dosi o di vancomicina. Quando, invece, l'endocardite è accompagnata dalla comparsa di meningite, deve essere evitato l'uso della penicillina a causa della sua limitata penetrazione nel liquido cerebrospinale, utilizzando in sostituzione il ceftriaxone o la cefotaxima da sola o in associazione alla vancomicina<sup>150</sup> a seconda del profilo di sensibilità agli antibiotici.

L'EI da streptococchi di gruppo A, B, C e G, che comprendono il gruppo *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus* e *S. intermedius*), è piuttosto rara<sup>151</sup>. Gli streptococchi di gruppo A sono tutti sensibili ai beta-lattamici (MIC  $\leq 0.12$  mg/dl), mentre altri sierogruppi possono manifestare una certa resistenza. In passato l'EI da streptococchi di gruppo B era associata al periodo peripartum, ma oggi si riscontra anche in altri soggetti adulti, in particolar modo negli anziani. Gli streptococchi di gruppo B, C e G e *S. anginosus* possono provocare la formazione di ascessi che richiedono il trattamento chirurgico<sup>151</sup>. La PVE causata da streptococchi di gruppo B è gravata da una mortalità molto elevata e viene raccomandato di intervenire chirurgicamente<sup>152</sup>. Il trattamento antibiotico è simile a quello previsto per gli streptococchi orali (Tabella 16), tranne che non è raccomandata una terapia di breve durata. La gentamicina deve essere somministrata 2 settimane.

#### 7.5 *Granulicatella* e *Abiotrophia* (precedentemente note come varianti nutrizionali degli streptococchi)

Le specie *Granulicatella* e *Abiotrophia* possono determinare un decorso prolungato dell'EI, che si associa alla presenza di grosse vegetazioni (>10 mm) e ad un'elevata incidenza di complicanze e di interventi di sostituzione valvolare (~50%)<sup>153,154</sup>, spesso a causa del ritardo nel formulare la diagnosi e nell'instaurare il trattamento. Le raccomandazioni relative all'antibiototerapia comprendono l'uso di penicillina G, ceftriaxone o vancomicina per 6 settimane in associazione ad aminoglicosidi almeno durante le prime 2 settimane<sup>153,154</sup>.

#### 7.6 *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi

Il patogeno più frequentemente responsabile di EI acuta a carattere distruttivo è lo *S. aureus*, mentre i ceppi CoNS sono causa più comune di prolungate infezioni valvolari (fatta eccezione per *S. lugdunensis*<sup>155</sup> e in alcuni casi per *S. capitis*)<sup>156,157</sup>. La Tabella 17 riassume le raccomandazioni per il trattamento di *S. aureus* e CoNS meticillino-sensibili e meticillino-resistenti nei pazienti con NVE o PVE. È importante sottolineare che nella NVE da stafilococchi non è più raccomandata l'aggiunta di un aminoglicoside in quanto si associa ad un aumento della ne-

frotossicità<sup>128,158</sup>. Nei casi di NVE del cuore destro da *S. aureus* meticillino-sensibile (*methicillin-susceptible S. aureus*, MSSA) non accompagnata da complicanze è stato proposto un trattamento a breve termine della durata di 2 settimane (vedi anche sezione 12.4.2), ma tale regime terapeutico non è applicabile all'EI del cuore sinistro. Nei pazienti stabili con EI da MSSA allergici alla penicillina può essere tentata una procedura di desensibilizzazione, in quanto la vancomicina è meno efficace dei beta-lattamici<sup>159</sup> e pertanto non deve essere somministrata. Qualora gli antibiotici beta-lattamici non possano essere somministrati, occorre optare possibilmente per la daptomicina in associazione ad un altro farmaco antistafilococcico efficace allo scopo di incrementarne gli effetti e prevenire lo sviluppo di resistenza. In alternativa, per il trattamento dell'EI da *S. aureus* alcuni esperti raccomandano la combinazione di cotrimossazolo ad alte dosi e clindamicina<sup>160</sup>. Il batterio *S. lugdunensis* è sempre meticillino-sensibile e deve essere instaurato il trattamento con cloxacillina<sup>155</sup>.

La PVE da *S. aureus* comporta un rischio di mortalità molto elevato (>45%)<sup>161</sup>, determinando spesso la necessità di un intervento di sostituzione valvolare. Rispetto alla NVE, questa forma di endocardite si differenzia per la durata complessiva della terapia, l'uso di aminoglicosidi e l'aggiunta della rifampicina 3-5 giorni dopo che la terapia antibiotica abbia efficacemente eradicato la batteriemia. Il razionale che sottende questa raccomandazione risiede nell'effetto antagonista delle associazioni antibiotiche con rifampicina contro cellule batteriche planctoniche/replicanti e nella sinergia osservata contro batteri dormienti all'interno dei biofilm, come dimostrato in modelli sperimentali di infezioni da corpo estraneo e in clinica nelle infezioni di protesi ortopediche e vascolari. Nei casi di PVE stafilococcica l'aggiunta di rifampicina è pratica comune, ma supportata da un basso livello di evidenza e potenzialmente associata a resistenza batterica, epatotossicità ed interazioni farmacologiche<sup>164</sup>.

#### 7.7 Stafilococchi meticillino- e vancomicino-resistenti

I ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) producono una proteina legante la penicillina di tipo 2a (*penicillin binding protein*, PBP2a), caratterizzata da bassa affinità, da cui dipende la resistenza alla maggior parte dei beta-lattamici. Inoltre, sono generalmente resistenti ad una moltitudine di antibiotici al punto che la vancomicina e la daptomicina rimangono le uniche opzioni terapeutiche contro le infezioni severe. Tuttavia, si sono diffusi ceppi di *S. aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina (MIC 4-8 mg/l) o eteroresistenza intermedia alla vancomicina (MIC  $\leq 2$  mg/l, con crescita batterica di alcune sottospecie a concentrazioni più elevate) che hanno portato a numerosi insuccessi terapeutici<sup>165,166</sup>. Inoltre, negli ultimi anni sono stati isolati da pazienti infetti alcuni ceppi di *S. aureus* altamente resistenti alla vancomicina, che hanno comportato la necessità di sviluppare nuovi approcci terapeutici. Una rassegna sistematica di studi pubblicati tra il 1996 e il 2011, condotti in pazienti con batteriemia MRSA sensibile alla vancomicina (MIC  $\leq 2$  mg/l)<sup>167</sup>, ha dimostrato che elevati valori di MIC per la vancomicina ( $\geq 1.5$  mg/l) si associano ad un aumento della mortalità. La daptomicina è un antibiotico lipopeptidico approvato per il trattamento dei pazienti con batteriemia da *S. aureus* ed EI del cuore destro<sup>168</sup>. In alcuni studi di coorte in pazienti con EI da *S. aureus* e CoNS<sup>132,168-170</sup>, la daptomicina ha dimostrato un'efficacia pari a quella della van-

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Tabella 17. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Staphylococcus* spp.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Classe <sup>i</sup>	Livello <sup>j</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Commenti
<b>Valvola nativa</b>						
<b>Stafilococchi meticillino-sensibili</b>						
(Flu)cloxacillina oppure oxacillina	12 g/die e.v. in 4-6 dosi	4-6	I	B	6,8, 128,135, 136,158	Non è raccomandata l'aggiunta di gentamicina per l'assenza di provati benefici e per il rischio di aumentata nefrotossicità.
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : 200-300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali					
<b>Terapia alternativa*</b>						
Cotrimossazolo <sup>a</sup> associato a Clindamicina	Sulfametossazolo 4800 mg/die e Trimetoprim 960 mg/die (e.v. in 4-6 dosi) 1800 mg/die e.v. in 3 dosi	1 e.v. + 5 per os 1	IIb IIb	C C		*per <i>Staphylococcus aureus</i> .
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : Sulfametossazolo 60 mg/die e Trimetoprim 12 mg/kg/die (e.v. in 2 dosi) Clindamicina 40 mg/kg/die (e.v. in 3 dosi)					
<b>Pazienti allergici alla penicillina<sup>b</sup> o stafilococchi meticillino-resistenti</b>						
Vancomicina <sup>b**</sup>	30-60 mg/kg/die e.v. in 2-3 dosi	4-6	I	B	6,8, 135,136	Le <b>cefalosporine</b> (cefazolina 6 g/die o cefotaxima 6 g/die e.v. in 3 dosi) sono raccomandate per i pazienti con allergia alla penicillina di natura non anafilattica ed endocardite meticillino-sensibile.
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali					
<b>Terapia alternativa**</b>						
Daptomicina <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/die e.v. in monodose	4-6	IIa	C		La <b>daptomicina</b> è più efficace della vancomicina contro la batteriemia MSSA e MRSA con MIC per la vancomicina >1 mg/l.
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : 10 mg/kg/die e.v. in monodose					
<b>Terapia alternativa*</b>						
Cotrimossazolo <sup>a</sup> associato a Clindamicina	Sulfametossazolo 4800 mg/die e Trimetoprim 960 mg/die (e.v. in 4-6 dosi) 1800 mg/die e.v. in 3 dosi	1 e.v. + 5 per os 1	IIb IIb	C C		*per <i>Staphylococcus aureus</i> .
<b>Valvola protesica</b>						
<b>Stafilococchi meticillino-sensibili</b>						
(Flu)cloxacillina oppure Oxacillina associata a Rifampicina <sup>e</sup>	12 g/die e.v. in 4-6 dosi	≥6	I	B	6,8, 135,136	
e Gentamicina <sup>f</sup>	900-1200 mg e.v. o per os in 2-3 dosi 3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1-2 dosi	≥6 2	I I	B B		Alcuni esperti hanno suggerito di iniziare la rifampicina 3-5 giorni più tardi rispetto alla vancomicina e alla gentamicina. La gentamicina può essere somministrata in monodose giornaliera per ridurre gli effetti nefrotossici.
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : Oxacillina e (flu)cloxacillina come sopra Rifampicina 20 mg/kg/die e.v. o per os suddivisi in 3 dosi uguali					
<b>Pazienti allergici alla penicillina<sup>b</sup> e stafilococchi meticillino-resistenti</b>						
Vancomicina <sup>b</sup>	30-60 mg/kg/die e.v. in 2-3 dosi	≥6	I	B	6,8, 135,136	Le <b>cefalosporine</b> (cefazolina 6 g/die o cefotaxima 6 g/die e.v. in 3 dosi) sono raccomandate per i pazienti con allergia alla penicillina di natura non anafilattica ed endocardite meticillino-sensibile.
associata a Rifampicina <sup>e</sup>	900-1200 mg e.v. o per os in 2-3 dosi	≥6	I	B		Alcuni esperti hanno suggerito di iniziare la rifampicina 3-5 giorni più tardi rispetto alla vancomicina e alla gentamicina.
e Gentamicina <sup>f</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in 1-2 dosi	2	I	B		La gentamicina può essere somministrata in monodose giornaliera per ridurre gli effetti nefrotossici.
	Dosaggio pediatrico <sup>9</sup> : Come sopra					

AUC, area sotto la curva; C<sub>min</sub>, concentrazione minima; CPK, creatinfosfochinasi; e.v., per via endovenosa; i.m., per via intramuscolare; MIC, concentrazione minima inibente; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; MSSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile.

(continua)

(segue) **Tabella 17.**

<sup>a</sup>la funzione renale e le concentrazioni sieriche di cotrimossazolo devono essere monitorate una volta alla settimana (o 2 volte alla settimana nei pazienti con insufficienza renale); <sup>b</sup>i livelli sierici di valle della vancomicina ( $C_{min}$ ) devono essere  $\geq 20$  mg/l. Per le infezioni MRSA è raccomandato un'AUC/MIC >400; <sup>c</sup>monitorare i livelli plasmatici CPK con cadenza almeno settimanale. Alcuni esperti raccomandano di aggiungere la cloxacillina (2 g/4h e.v.) o la fosfomicina (2 g/6h e.v.) alla daptomicina per aumentarne gli effetti e prevenire lo sviluppo di resistenza alla daptomicina; <sup>d</sup>la daptomicina e la fosfomicina non sono disponibili in alcuni paesi dell'Europa; <sup>e</sup>si ritiene che la rifampicina rivesta un ruolo particolare nell'infezione di dispositivi valvolari in quanto contribuisce ad eradicare i batteri adesi a materiale esogeno<sup>157</sup>. L'uso della rifampicina da sola è associato ad una frequenza elevata di resistenze microbiche e non è pertanto raccomandato. La rifampicina determina un incremento del metabolismo epatico del warfarin così come di altri farmaci; <sup>f</sup>la funzione renale e le concentrazioni sieriche di gentamicina devono essere monitorate una volta alla settimana (o 2 volte alla settimana nei pazienti con insufficienza renale); <sup>g</sup>il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello previsto per i pazienti adulti; <sup>h</sup>nei pazienti stabili deve essere tentata la desensibilizzazione alla penicillina; <sup>i</sup>classe della raccomandazione; <sup>j</sup>livello di evidenza; <sup>k</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.  
\*<sup>\*</sup>L'aggiunta di rifampicina o gentamicina non determina alcun beneficio clinico.

comincia e, in due studi di coorte in pazienti con batteriemia MRSA ed elevati valori di MIC per la vancomicina ( $\geq 1$  mg/l)<sup>171,172</sup>, ha determinato un outcome migliore rispetto alla vancomicina (in termini anche di sopravvivenza). Occorre sottolineare che nei pazienti con EI la daptomicina deve essere somministrata a dosaggi appropriati e in combinazione con altri antibiotici al fine di prevenire l'ulteriore sviluppo di resistenza<sup>168,173</sup>. Per tale motivo, devono essere utilizzate alte dosi ( $\geq 10$  mg/kg) e la maggior parte degli esperti raccomandano di somministrare la daptomicina in associazione a beta-lattamici<sup>133</sup> o fosfomicina<sup>134</sup> (i beta-lattamici [e verosimilmente la fosfomicina] aumentano il legame della daptomicina alla membrana batterica contribuendo a diminuire la carica positiva della superficie) nei pazienti con NVE e in associazione a gentamicina e rifampicina in quelli affetti da PVE<sup>168,173,174</sup>.

Altre opzioni comprendono la combinazione di fosfomicina con imipenem<sup>175</sup>, le nuove classi di beta-lattamici con una discreta affinità per le PBP2a come la ceftarolina<sup>176</sup>, l'associazione quinupristin-dalfopristin in combinazione o meno con i beta-lattamici<sup>177,178</sup>, i beta-lattamici associati alla vancomicina<sup>180</sup> e alte dosi di trimetoprim/sulfametossazolo e clindamicina<sup>160</sup>. Tali opzioni richiedono una gestione integrata con la collaborazione di un infettivologo.

## 7.8 Enterococcus spp.

*Enterococcus faecalis* è la specie più frequentemente coinvolta nell'eziologia delle EI enterococciche (90% dei casi), seguito da *Enterococcus faecium* (5% dei casi) e da altre specie<sup>181</sup>. Questi batteri pongono due ordini di problemi: primo, sono altamente tolleranti all'effetto *killing* degli antibiotici e la loro eradicazione quindi comporta la somministrazione prolungata (fino a 6 settimane) di combinazioni ad azione battericida e sinergica di due inibitori della parete cellulare (ampicillina e ceftriaxone che agiscono in maniera sinergica nell'inibire le PBP complementari) o di un singolo inibitore della parete cellulare in associazione agli aminoglicosidi (Tabella 18); secondo, possono risultare resistenti ad un'ampia gamma di farmaci, compresi gli aminoglicosidi (elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi [*high-level aminoglycoside resistance*, HLAR]), i beta-lattamici (mediante la produzione di PBP5 alterata e talvolta di beta-lattamasi) e la vancomicina<sup>182</sup>.

I ceppi totalmente sensibili alla penicillina (MIC  $\leq 8$  mg/l) sono trattati con penicillina G o ampicillina/amoxicillina in associazione a gentamicina, con una preferenza per l'ampicillina/amoxicillina che hanno una MIC 2-4 volte più bassa. *E. faecalis* ed *E. faecium* sono entrambi resistenti alla gentamicina<sup>182</sup>. Una MIC per un aminoglicoside di oltre 500 mg/l è associata alla perdita dell'azione battericida e sinergica con gli inibitori del-

la parete cellulare, e in queste situazioni tali antibiotici non devono essere usati. In alternativa, è possibile utilizzare la streptomina che in questi casi si mantiene attiva.

Negli ultimi anni sono stati compiuti due importanti avanzamenti. Primo, diversi studi di coorte su centinaia di casi di EI da *E. faecalis* hanno dimostrato che la combinazione ampicillina + ceftriaxone è altrettanto efficace dell'associazione ampicillina + gentamicina nel trattamento dell'EI da *E. faecalis* non HLAR, oltre ad essere più sicura e priva di effetti nefrotossici<sup>183-185</sup>. Inoltre, tale combinazione costituisce l'opzione terapeutica preferenziale nei casi di EI da *E. faecalis* HLAR. Secondo, la dose complessiva giornaliera di gentamicina può essere assunta in monosomministrazione giornaliera anziché in 2-3 dosi separate come raccomandato finora, cosicché la durata del trattamento dell'EI da *E. faecalis* non HLAR può essere ridotta con sicurezza da 4-6 a 2 settimane, portando di conseguenza l'incidenza di nefrotossicità a livelli estremamente bassi<sup>129,186,187</sup>.

La resistenza ai beta-lattamici e alla vancomicina viene riscontrata quasi esclusivamente in presenza di *E. faecium*, ma tenuto conto della rarità di una duplice resistenza i beta-lattamici possono essere impiegati per combattere i ceppi vancomicina-resistenti e viceversa. Risultati non univoci sono stati riportati con l'associazione quinupristin + dalfopristin (non attiva contro *E. faecalis*), il linezolid, la daptomicina (in associazione ad ampicillina, ertapenem o ceftarolina) e la tigeciclina. Nuovamente, queste opzioni richiedono la consulenza specialistica dell'infettivologo.

## 7.9 Batteri Gram-negativi

### 7.9.1 Microrganismi del gruppo HACEK

I batteri Gram-negativi del gruppo HACEK sono dei microrganismi inusuali che necessitano di sistemi di valutazione particolari (v. anche la sezione 5), motivo per il quale il laboratorio deve essere informato dello specifico sospetto diagnostico. Inoltre, essendo caratterizzati da crescita lenta, i test standard utilizzati per determinare la MIC possono risultare di difficile interpretazione. Alcuni patogeni del gruppo HACEK producono beta-lattamasi e, quindi, l'ampicillina non è più considerata l'opzione terapeutica di prima scelta. Diversamente, questi batteri sono sensibili al ceftriaxone, ad altre cefalosporine di terza generazione ed ai chinoloni; il trattamento standard prevede ceftriaxone 2 g/die per 4 settimane in presenza di NVE e per 6 settimane in presenza di PVE. Nel caso di patogeni che non producono beta-lattamasi, può essere somministrata ampicillina e.v. (12 g/die in 4-6 dosi) in associazione a gentamicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi) per 4-6 settimane. L'uso della ciprofloxacina (400 mg/8-12h e.v. o 750 mg/12h *per os*) non è stato ancora pienamente validato<sup>188,189</sup>.

## TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Tabella 18. Trattamento antibiotico dell'endocardite infettiva da *Enterococcus* spp.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Durata (settimane)	Classe <sup>g</sup>	Livello <sup>h</sup>	Ref. <sup>i</sup>	Commenti
<b>Ceppi sensibili ai beta-lattamici e alla gentamicina (per gli isolati resistenti vedi<sup>a,b,c</sup>)</b>						
Amoxicillina* associata a	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	4-6	I	B	6,8, 129,135, 136,186	Nei pazienti con sintomatologia insorta da oltre 3 mesi o con PVE è raccomandata una terapia di 6 settimane.
Gentamicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose <u>Dosaggio pediatrico<sup>e</sup>:</u> Ampicillina 300 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4-6 dosi uguali Gentamicina 3 mg/kg/die e.v. o i.m. suddivisi in 3 dosi uguali	2-6**	I	B		
Ampicillina associata a	200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi	6	I	B	183-185	Questa combinazione è attiva contro i ceppi di <i>Enterococcus faecalis</i> in presenza o assenza di HLAR ed è da preferire nei pazienti con endocardite da <i>E. faecalis</i> con HLAR.
Ceftriaxone	4 g/kg/die e.v. o i.m. in 2 dosi <u>Dosaggio pediatrico<sup>e</sup>:</u> Amoxicillina come sopra Ceftriaxone 100 mg/kg/12h e.v. o i.m.	6	I	B		Questa combinazione non è attiva contro <i>E. faecium</i> .
Vancomicina <sup>f</sup> associata a	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	6	I	C		
Gentamicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose <u>Dosaggio pediatrico<sup>e</sup>:</u> Vancomicina 40 mg/kg/die e.v. suddivisi in 2-3 dosi uguali Gentamicina come sopra	6	I	C		

C<sub>min</sub>, concentrazione minima; e.v., per via endovenosa; HLAR, elevati livelli di resistenza agli aminoglicosidi; i.m., per via intramuscolare; MIC, concentrazione minima inibente; PBP, proteina legante la penicillina; PVE, endocardite su valvola protesica.

<sup>a</sup>elevati livelli di resistenza alla gentamicina (MIC >500 mg/l): se sensibile alla streptomina, sostituire la gentamicina con streptomina 15 mg/kg/die suddivisi in due dosi uguali.

<sup>b</sup>resistenza ai beta-lattamici: (a) quando provocata dalla produzione di beta-lattamasi, sostituire l'ampicillina con l'associazione ampicillina-sulbactam o l'amoxicillina con l'associazione amoxicillina-clavulanato; (b) quando causata da PBP5 alterata, utilizzare un regime a base di vancomicina.

<sup>c</sup>multiresistenza ad aminoglicosidi, beta-lattamici e vancomicina: le alternative suggerite comprendono: (a) daptomicina 10 mg/kg/die + ampicillina 200 mg/kg/die e.v. in 4-6 dosi; (b) linezolid 2 x 600 mg/die e.v. o per os per almeno 8 settimane (IIa, C) (monitorare la tossicità ematologica); (c) quinupristin-dalfopristin 3 x 7.5 mg/kg/die per almeno 8 settimane (questa associazione non è attiva contro *E. faecalis*); (d) per altre combinazioni (daptomicina + ertapenem o ceftarolina) consultare l'infettivologo.

<sup>d</sup>monitorare i livelli sierici degli aminoglicosidi e la funzione renale come indicato in Tabella 16.

<sup>e</sup>il dosaggio pediatrico non deve essere superiore a quello previsto per i pazienti adulti.

<sup>f</sup>monitorare i livelli sierici della vancomicina come indicato in Tabella 16.

<sup>g</sup>classe della raccomandazione.

<sup>h</sup>livello di evidenza.

<sup>i</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

\*oppure ampicillina allo stesso dosaggio dell'amoxicillina.

\*\*alcuni esperti raccomandano di somministrare la gentamicina per sole 2 settimane (IIa, B).

### 7.9.2 Microrganismi non appartenenti al gruppo HACEK

In una analisi dell'International Collaboration on Endocarditis (ICE) è stata riscontrata la presenza di batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK in 49 su 2761 casi di EI (1.8%)<sup>190</sup>. Il trattamento raccomandato consiste nell'intervenire quanto prima chirurgicamente e nell'instaurare una terapia antibatterica di combinazione a lungo termine (≥6 settimane) con beta-lattamici e aminoglicosidi, con l'aggiunta in alcuni casi di chinoloni o cotrimossazolo. La determinazione *in vitro* dell'attività battericida e il monitoraggio dei livelli sierici degli antibiotici possono rivelarsi utili. Queste condizioni, in ragione della loro rarità e gravità, devono essere discusse dall'Endocarditis Team o con uno specialista infettivologo.

### 7.10 Endocardite infettiva ad emocoltura negativa

Le principali cause di EI ad emocoltura negativa sono riassunte nella sezione 5.4.2<sup>191,192</sup>, mentre le opzioni terapeutiche sono riportate nella Tabella 19<sup>192,193</sup>. Si raccomanda il consulto con lo specialista infettivologo dell'Endocarditis Team.

### 7.11 Miceti

I funghi si riscontrano prevalentemente nella PVE, nell'EI associata ad abuso di stupefacenti per via endovenosa (*intravenous drug abuse*, IVDA) e nei pazienti immunocompromessi<sup>198</sup>. La maggior parte delle endocarditi micotiche è determinata da *Candida* e *Aspergillus* spp., con esito negativo dell'emocoltura nel caso di *Aspergillus* spp.<sup>199,200</sup>. La mortalità è elevata (>50%) e il trattamento consiste nella doppia somministrazione di antifungini o nella sostituzione valvolare<sup>135,198-200</sup>. Per il trattamento dell'EI da *Candida* la terapia antimicotica per amfotericina B liposomiale (o altre formulazioni lipidiche) associata o meno a flucitosina o echinocandine ad alte dosi, mentre per il trattamento dell'EI da *Aspergillus* l'antifungino di scelta è il voriconazolo anche se alcuni esperti ne raccomandano l'associazione con echinocandine o amfotericina B<sup>135,198,200,201</sup>. È raccomandato il trattamento soppressivo a lungo termine con azoli per via orale (fluconazolo per l'EI da *Candida* e voriconazolo per l'EI da *Aspergillus*), talvolta da mantenere anche indefinitamente<sup>135,198,201</sup>. Si raccomanda il consulto con lo specialista infettivologo dell'Endocarditis Team.

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 19.** Terapia antibiotica dell'endocardite infettiva ad emocoltura negativa (adattata da Brouqui et al.<sup>193</sup>).

Agente patogeno	Terapia consigliata <sup>a</sup>	Outcome terapeutico
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24h) + Cotrimossazolo (960 mg/12h) + Rifampicina (300-600 mg/24h) per os per ≥3-6 mesi <sup>b</sup>	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale <1:60. Alcuni autori raccomandano di aggiungere gentamicina per le prime 3 settimane.
<i>C. burnetii</i> (agente eziologico della febbre Q)	Doxiciclina (200 mg/24h) + Idrossiclorochina (200-600 mg/24h) <sup>c</sup> per os (per >18 mesi)	Successo terapeutico definito da un titolo anticorpale IgG antifase 1 <1:1200 e da titoli anticorpali IgA e IgM <1:50.
<i>Bartonella</i> spp.	Doxiciclina (100 mg/24h) per os per 4 settimane + Gentamicina (3 mg/24h) e.v. per 2 settimane	Successo terapeutico atteso in almeno il 90% dei casi.
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacina (500 mg/12h) e.v. o per os per ≥6 settimane o Claritromicina (500 mg/12h) e.v. per 2 settimane, poi per os per 4 settimane + Rifampicina (300-1200 mg/24h)	La terapia ottimale non è nota.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacina (500 mg/12h) e.v. o per os per ≥6 mesi <sup>e</sup>	La terapia ottimale non è nota.
<i>T. whipplei</i> (agente eziologico della malattia di Whipple) <sup>f</sup>	Doxiciclina (220 mg/24h) + Idrossiclorochina (200-600 mg/24h) <sup>c</sup> per os per ≥18 mesi	La terapia a lungo termine e la durata ottimale non sono note.

e.v., per via endovenosa; EI, endocardite infettiva; Ig, immunoglobulina; U, unità.

<sup>a</sup>la durata ottimale della terapia dell'EI causata da questi agenti patogeni non è nota, in quanto mancano dati su ampie casistiche. La durata indicata è basata sui dati di casi clinici selezionati. Si raccomanda di consultare uno specialista infettivologo.

<sup>b</sup>durante le prime settimane, l'aggiunta di streptomina (15 mg/kg/24h in 2 dosi) è facoltativa.

<sup>c</sup>la combinazione di doxiciclina con idrossiclorochina (unitamente al monitoraggio dei livelli sierici di idrossiclorochina) è significativamente superiore alla doxiciclina da sola<sup>194</sup>.

<sup>d</sup>sono stati riportati diversi regimi terapeutici che comprendono le aminopenicilline (ampicillina o amoxicillina, 12 g/24h e.v.) e le cefalosporine (ceftriaxone, 2 g/24h e.v.) in combinazione con aminoglicosidi (gentamicina o netilmicina)<sup>195</sup>. I dosaggi sono gli stessi previsti per l'EI streptococcica ed enterococcica (Tabelle 16 e 18)<sup>196,197</sup>.

<sup>e</sup>i fluorochinoloni di nuova generazione (levofloxacina, moxifloxacina) sono più potenti della ciprofloxacina contro i patogeni intracellulari come *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. e *Chlamydia* spp..

<sup>f</sup>la terapia per l'EI causata dalla malattia di Whipple è ancora del tutto empirica. In caso di interessamento del sistema nervoso centrale, alla doxiciclina deve essere aggiunta la sulfadiazina (1.5 g/6h per os). In alternativa, può essere previsto il trattamento con ceftriaxone (2 g/24h e.v.) per 2-4 settimane o con penicillina G (2 milioni U/4h) e streptomina (1 g/24h e.v.) per 2-4 settimane, seguita da cotrimossazolo (800 mg/12h per os). Il trimetoprim non è attivo contro *T. whipplei*. Successi terapeutici sono stati riportati con la somministrazione a lungo termine (>1 anno).

## 7.12 Terapia empirica

La terapia antibiotica per l'EI deve essere iniziata tempestivamente, dopo aver effettuato tre prelievi colturali a distanza di 30 min l'uno dall'altro<sup>202</sup>. La scelta iniziale del trattamento empirico dipende da una serie di considerazioni:

1. se il paziente abbia già ricevuto o meno cicli di terapia antibiotica,
2. se l'infezione coinvolga una valvola nativa o una protesi (e, in quest'ultimo caso, quando è stato eseguito l'intervento chirurgico – PVE precoce vs tardiva),
3. il luogo dell'infezione (EI acquisita in comunità, nosocomiale o associata alle cure sanitarie) e la conoscenza dell'epidemiologia locale, specie in riferimento ai livelli di antibiotico-resistenza e a quei particolari agenti patogeni che non vengono isolati dalle emocolture (Tabella 19);
4. la somministrazione di cloxacillina/cefazolina è associata ad una minore mortalità rispetto ad altri antibiotici beta-lattamici, comprese le combinazioni di amoxicillina-acido clavulanico e ampicillina-sulbactam<sup>203</sup>, e alla vancomicina per la terapia empirica della batteriemia e dell'endocardite da MSSA.

I regimi terapeutici consigliati per il trattamento empirico dei pazienti acuti sono riassunti nella Tabella 20. Per la NVE e la PVE tardiva, il regime di terapia antibiotica deve essere adeguato a coprire gli stafilococchi, gli streptococchi e gli enterococchi, mentre quello per la PVE precoce o l'EI correlata alle cure sanitarie deve essere attivo contro gli stafilococchi meticillino-resistenti, gli enterococchi e, possibilmente, i patogeni Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK. Una volta che è stato identificato il patogeno (generalmente nell'arco di

48h), la terapia antibiotica deve essere adattata al relativo profilo di sensibilità antimicrobica.

## 7.13 Terapia antibiotica parenterale per il trattamento ambulatoriale dell'endocardite infettiva

La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (*outpatient parenteral antibiotic therapy*, OPAT) viene utilizzata per consolidare la terapia antimicrobica una volta che sia stata raggiunta la stabilizzazione delle complicanze correlate all'infezione (ascessi perivalvolari, SC acuto, emboli settici e ictus)<sup>204-207</sup>. In corso di terapia antibiotica si possono distinguere due fasi: una fase iniziale critica (prime 2 settimane di terapia) in cui la OPAT trova indicazioni limitate, ed una fase di continuazione (>2 settimane di terapia) in cui la OPAT può essere perseguibile. La Tabella 21 riassume gli aspetti più significativi che devono essere valutati per porre l'indicazione alla OPAT nei pazienti con EI<sup>205</sup>.

## 8. PRINCIPALI COMPLICANZE DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA SU VALVOLA DEL CUORE SINISTRO E LORO GESTIONE

Circa la metà dei pazienti con EI vengono sottoposti a trattamento chirurgico per l'insorgenza di complicanze<sup>54</sup>. Le motivazioni che inducono a valutare l'opportunità dell'intervento chirurgico nella fase attiva della malattia, vale a dire quando il paziente è ancora in terapia antibiotica, derivano dal rischio di SC progressivo e di danno strutturale irreversibile per il grado di severità dell'infezione e dall'esigenza di prevenire gli eventi embolici sistemici<sup>6,54,115,208-210</sup>. Di contro, però, il trattamento chi-

TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 20.** Regimi terapeutici consigliati per la terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva nel paziente acuto (prima dell'identificazione dell'agente patogeno)<sup>a</sup>.

Antibiotico	Dosaggio e via di somministrazione	Classe <sup>b</sup>	Livello <sup>c</sup>	Commenti
<b>NVE o PVE tardiva (≥12 mesi post-intervento) acquisita in comunità</b>				
Ampicillina associata a (Flu)cloxacillina oppure Oxacillina	12 g/die e.v. in 4-6 dosi	IIa	C	Il trattamento dei pazienti con EI ad emocoltura negativa deve essere concordato con uno specialista infettivologo.
Gentamicina <sup>d</sup> associata a Vancomicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose	IIb	C	Nei pazienti allergici alla penicillina.
Gentamicina <sup>d</sup>	30-60 mg/kg/die e.v. in 2-3 dosi			
Gentamicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/die e.v. o i.m. in monodose			
<b>PVE precoce (&lt;12 mesi post-intervento) e EI nosocomiale o associata alle cure sanitarie non nosocomiale</b>				
Vancomicina <sup>d</sup> associata a Gentamicina <sup>d</sup>	30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi	IIb	C	La rifampicina è raccomandata unicamente per la PVE e deve essere somministrata 3-5 giorni più tardi rispetto alla vancomicina; alcuni esperti hanno suggerito l'uso della gentamicina. Per la NVE associata alle cure sanitarie, nei contesti con una prevalenza di infezioni da MRSA >5% alcuni esperti raccomandano la combinazione di cloxacillina e vancomicina fino all'identificazione definitiva dello <i>S. aureus</i> .
Rifampicina	900-1200 mg e.v. o per os			

e.v., per via endovenosa; i.m., per via intramuscolare; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica.

<sup>a</sup>se l'emocoltura iniziale è negativa, in assenza di risposta clinica prendere in considerazione la forma di EI ad emocoltura negativa (v. sezione 7.10) ed eventualmente l'intervento chirurgico per la diagnosi molecolare e il trattamento, prevedendo un ampliamento dello spettro antibiotico che copra i patogeni che non vengono isolati dalle emocolture (doxiciclina, chinoloni).

<sup>b</sup>classe della raccomandazione.

<sup>c</sup>livello di evidenza.

<sup>d</sup>per il monitoraggio delle concentrazioni di gentamicina e vancomicina fare riferimento alle Tabelle 16 e 17.

**Tabella 21.** Criteri per definire l'opportunità della terapia antibiotica parenterale ambulatoriale per il trattamento dell'endocardite infettiva (adattata da Andrews et al.<sup>205</sup>).

Fase di trattamento	Linee guida per l'utilizzo
Fase acuta (0-2 settimane)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante questa fase si verificano complicanze.</li> <li>• Durante questa fase è preferibile il trattamento intraospedaliero.</li> <li>• Prendere in considerazione la OPAT quando: i patogeni coinvolti sono streptococchi orali o <i>Streptococcus bovis</i><sup>a</sup>, è coinvolta una valvola nativa<sup>b</sup>, il paziente è stabile e non sussistono complicanze.</li> </ul>
Fase di continuazione (oltre le 2 settimane)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendere in considerazione la OPAT quando il paziente è stabile.</li> <li>• Non prendere in considerazione la OPAT in presenza di: SC, rilievi tipici ecocardiografici, segni neurologici e disfunzione renale.</li> </ul>
Fondamentale per la OPAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educare il paziente e lo staff.</li> <li>• Eseguire valutazione periodica post-dimissione (da parte di un infermiere 1 volta al giorno, da parte del medico di turno<sup>c</sup> 1-2 volte alla settimana)<sup>d</sup>.</li> <li>• Privilegiare un programma gestito dal medico e non un modello di infusione domiciliare.</li> </ul>

OPAT, terapia antibiotica parenterale ambulatoriale; PVE, endocardite su valvola protesica; SC, scompenso cardiaco.

<sup>a</sup>per altri patogeni si raccomanda di consultare l'infettivologo.

<sup>b</sup>per i pazienti con PVE tardiva si raccomanda di consultare l'infettivologo.

<sup>c</sup>preferibilmente da parte dell'Endocarditis Team.

<sup>d</sup>se necessario, il medico di medicina generale può visitare il paziente una volta alla settimana.

chirurgico eseguito nella fase attiva dell'infezione è associato ad un rischio significativo. L'indicazione alla chirurgia è giustificata nei pazienti con profilo di rischio elevato nei quali verosimil-

mente la terapia antibiotica può rivelarsi inefficace e in quelli che non presentano comorbidità o complicanze tali da rendere remota la possibilità di guarigione. L'età di per sé non costituisce una controindicazione al trattamento chirurgico<sup>211</sup>.

Al fine di stabilire l'approccio terapeutico più idoneo, è raccomandato di consultare tempestivamente il cardiocirurgo. Spesso risulta difficile identificare quei pazienti che devono essere sottoposti precocemente ad intervento chirurgico e questo è uno dei compiti più importanti dell' "Heart Team". Ogni singolo caso deve quindi essere valutato con un approccio individualizzato, rilevando tutti i fattori associati ad aumentato rischio al momento della diagnosi. Solitamente, la necessità di un trattamento chirurgico scaturisce dalla combinazione di diverse caratteristiche ad alto rischio<sup>211</sup>.

In alcuni casi, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in regime d'emergenza (entro 24h) o d'urgenza (entro pochi giorni, <7 giorni), a prescindere da quando è iniziata la terapia antibiotica; in altri, può essere rinviato per consentire la somministrazione della terapia antibiotica per 1-2 settimane sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico in attesa di eseguire l'intervento in elezione<sup>63,115</sup>. Lo SC, i processi infettivi non adeguatamente controllati e la prevenzione degli eventi embolici costituiscono le tre indicazioni principali alla chirurgia precoce nell'EI (Tabella 22).

## 8.1 Scompenso cardiaco

### 8.1.1 Lo scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva

Lo SC rappresenta la complicanza più frequente dell'EI ed è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico<sup>54</sup>. Complessivamente, viene riscontrato nel 42-60% dei casi di NVE, con una predominanza nell'EI della valvola aortica rispetto all'EI della valvola mitrale<sup>111,208,212</sup>. Lo SC è causato prevalentemente

## LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

**Tabella 22.** Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico nell'endocardite infettiva su valvola del cuore sinistro (endocardite su valvola nativa o valvola protesica).

Indicazioni alla chirurgia	Timing <sup>a</sup>	Classe <sup>b</sup>	Livello <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>
<b>1. Scompenso cardiaco</b>				
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno.	In emergenza	I	B	111,115, 213,216
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare severa od ostruzione valvolare che causano sintomi di SC o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica.	In urgenza	I	B	37,115, 209,216, 220,221
<b>2. Infezione non controllata</b>				
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B	37,209, 216
Infezione micotica o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	C	
Emocolture persistentemente positive nonostante appropriata terapia antibiotica ed adeguato controllo dei foci settici metastatici.	In urgenza	Ila	B	123
PVE da stafilococchi o da batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK.	In urgenza/elezione	Ila	C	
<b>3. Prevenzione dell'embolia</b>				
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con persistenti vegetazioni >10 mm dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica.	In urgenza	I	B	9,58,72, 113,222
NVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni >10 mm, associata a stenosi o insufficienza valvolare severa e basso rischio chirurgico.	In urgenza	Ila	B	9
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grossissime dimensioni (>30 mm).	In urgenza	Ila	B	113
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm) e nessun'altra indicazione al trattamento chirurgico <sup>e</sup> .	In urgenza	Ilb	C	

HACEK, *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* e *K. denitrificans*; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica; SC, scompenso cardiaco.

<sup>a</sup>chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica.

<sup>b</sup>classe della raccomandazione.

<sup>c</sup>livello di evidenza.

<sup>d</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

<sup>e</sup>può essere preferibile la chirurgia se l'intervento consente di preservare la valvola nativa.

mente da grave insufficienza aortica o mitralica di nuova insorgenza o in stato di progressione, ma talvolta anche dalla presenza di fistole intracardiache<sup>213</sup> o, più raramente, da ostruzione valvolare.

Nella NVE l'insufficienza valvolare può verificarsi per rottura delle corde tendinee della valvola mitrale, per rottura o lacerazione dei lembi o per la presenza di vegetazioni che interferiscono con il movimento di chiusura dei lembi valvolari. Una particolare situazione è data dall'infezione del lembo anteriore mitralico in conseguenza di un jet rigurgitante infetto di un'El primaria della valvola aortica<sup>214</sup>. La susseguente formazione di aneurismi sul versante atriale del lembo mitralico può indurre successivamente perforazione valvolare<sup>215</sup>.

Le manifestazioni cliniche dello SC possono comprendere dispnea, edema polmonare e shock cardiogeno<sup>111,120</sup>. Fra i pazienti con SC ed El dello studio di coorte prospettico ICE, il 66% era in classe NYHA III/IV<sup>216</sup>. Ai fini della valutazione iniziale e del follow-up, oltre ai rilievi clinici anche l'ETT riveste un ruolo estremamente importante<sup>64</sup>. L'ETE offre una migliore valutazione delle lacerazioni valvolari, delle lesioni mitraliche secondarie e degli aneurismi<sup>64,65,214</sup>. La metodica ecocardiografica è anche utile per la valutazione delle condizioni emodinamiche in presenza di disfunzione valvolare, per la determinazione della pressione arteriosa polmonare e l'identificazione di versamento pericardico, nonché per la valutazione e il monitoraggio della funzione sistolica ventricolare sinistra e delle pressioni di riempimento cardiache<sup>64</sup>. In linea di massima, è possibile utilizzare il peptide natriuretico cerebrale per la diagnosi e il monitoraggio dello SC nell'El<sup>217</sup>. Elevati livelli sia di troponina cardiaca che di peptide natriuretico cerebrale sono associati ad un outcome sfavorevole nell'El<sup>218,219</sup>. Lo SC di grado moderato-severo rap-

presenta il fattore predittivo più importante di mortalità intraospedaliera e a 6 e 12 mesi<sup>52,109,111,117,208</sup>.

### 8.1.2 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di scompenso cardiaco nell'endocardite infettiva (Tabella 22)

L'identificazione dei pazienti da candidare a trattamento chirurgico, così come la definizione del timing chirurgico, deve preferibilmente essere effettuata dall'Endocarditis Team<sup>118</sup>. Nella maggior parte dei pazienti con El la presenza di SC induce ad intervenire chirurgicamente e costituisce la principale indicazione alla chirurgia in urgenza<sup>115,124</sup>. L'intervento chirurgico è indicato nei pazienti con SC causato da insufficienza aortica o mitralica severa, fistole intracardiache od ostruzione valvolare secondaria alla formazione di vegetazioni, nonché nei pazienti con insufficienza aortica o mitralica acuta severa in assenza di documentazione clinica di SC ma con segni ecocardiografici di elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra (chiusura precoce della valvola mitrale), elevata pressione atriale sinistra o ipertensione polmonare moderata-severa. Queste indicazioni si intendono valide sia in caso di NVE che di PVE<sup>37,220,221</sup>.

Indipendentemente dallo stato infettivo, l'intervento chirurgico deve assolutamente essere eseguito in emergenza in quei pazienti che manifestano edema polmonare persistente o shock cardiogeno malgrado terapia medica<sup>63</sup>, mentre deve essere eseguito in urgenza nelle forme meno severe di SC e nei pazienti con insufficienza aortica o mitralica severa associata ad estese vegetazioni, anche in assenza di SC<sup>9</sup>.

Quando l'insufficienza valvolare severa è ben tollerata (classe NYHA I/II) e il paziente non presenta altre indicazioni alla chi-

rurgia, una valida opzione di trattamento consiste nella terapia medica con antibiotici sotto stretto controllo clinico ed ecocardiografico, riservando eventualmente la chirurgia precoce a pazienti selezionati con un profilo di basso rischio. L'opportunità dell'intervento chirurgico elettivo deve essere valutata tenendo conto del livello di tolleranza della lesione valvolare e delle raccomandazioni riportate nelle linee guida ESC sul trattamento delle valvulopatie<sup>55</sup>.

***In sintesi, lo SC rappresenta la complicanza più comune e fra le più severe dell'EI. In assenza di comorbidità severe, nei pazienti con NVE e PVE la presenza di SC costituisce indicazione al trattamento chirurgico precoce, anche nel contesto di shock cardiogeno.***

## 8.2 Infezioni non controllate

Le infezioni non controllate sono una delle complicanze più temibili dell'EI e rappresentano la seconda causa di indicazione chirurgica<sup>54</sup>. Un'infezione viene definita "non controllata" in caso di persistenza o in presenza di segni di infezione localmente non controllata. Le infezioni causate da microrganismi resistenti o particolarmente virulenti esitano spesso in infezioni non controllate.

### 8.2.1 Infezioni persistenti

La definizione di infezione persistente è arbitraria e consiste nella comparsa di febbre e nel riscontro di emocolture persistentemente positive a distanza di 7-10 giorni dall'inizio dell'antibiototerapia. In corso di trattamento è frequente osservare la comparsa di febbre persistente ma, solitamente, sotto specifica terapia antibiotica, la temperatura ritorna a valori di normalità nell'arco di 7-10 giorni. La persistenza della febbre può avere diverse cause, come una terapia antibiotica inadeguata o la presenza di microrganismi resistenti, linee infette, infezioni localmente non controllate, nonché lo sviluppo di complicanze emboliche, sorgenti infettive extracardiache e reazioni avverse agli antibiotici<sup>3</sup>. Il trattamento della febbre persistente prevede la sostituzione delle linee endovenose, la misurazione seriata degli indici laboratoristici di infezione, l'emocoltura, l'esame ecocardiografico e la ricerca di eventuali siti di infezione intra- o extracardiaci.

### 8.2.2 Estensione perivalvolare dell'endocardite infettiva

L'estensione perivalvolare dell'EI rappresenta la causa più comune di infezione non controllata ed è associata ad una prognosi sfavorevole e ad un'elevata probabilità che il paziente necessiti di intervento chirurgico. Le complicanze perivalvolari comprendono la formazione di ascessi, pseudoaneurismi e fistole (definiti in Tabella 11)<sup>177,178</sup>.

La formazione di ascessi perivalvolari è più comune nell'EI della valvola aortica (10-40% dei casi di NVE)<sup>3,225-227</sup> ma è frequente anche nella PVE (56-100%)<sup>3,6</sup>. Nell'EI della valvola mitrale gli ascessi perivalvolari sono generalmente localizzati in sede postero-laterale<sup>228</sup>, mentre nell'EI della valvola aortica l'estensione perivalvolare si verifica più frequentemente attraverso la continuità fibrosa intervalvolare mitro-aortica<sup>229</sup>. Studi ecocardiografici seriati hanno evidenziato che la formazione di ascessi avviene mediante un processo dinamico, che da un iniziale ispessimento della radice aortica evolve fino allo sviluppo di fistole<sup>229</sup>. In uno studio i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di complicanze perivalvolari sono risultati la presenza di protesi valvolare, la localizzazione dell'infezione in sede aortica e l'infezione da CoNS<sup>230</sup>.

Sia gli pseudoaneurismi che le fistole sono delle gravi complicanze dell'EI, spesso associati a danno valvolare o perivalvolare molto severo<sup>213,231-233</sup>. La formazione di fistole nell'EI è stata riportata con una frequenza dell'1.6%, in associazione a *S. aureus* quale microrganismo più comunemente coinvolto (46%)<sup>233</sup>.

Nonostante i tassi di ricorso alla chirurgia in questa popolazione siano elevati (87%), la mortalità intraospedaliera rimane alta (41%)<sup>213,233,234</sup>. Altre complicanze correlate ad una significativa estensione dell'infezione sono la formazione di difetti del setto interventricolare, blocchi atrioventricolari di terzo grado e sindromi coronariche acute, anche se si verificano più di rado<sup>223,224,234</sup>.

La persistenza di febbre di origine sconosciuta e lo sviluppo di blocco atrioventricolare devono indurre a sospettare un'estensione perivalvolare dell'infezione. È importante quindi eseguire ripetuti controlli elettrocardiografici in corso di trattamento, specialmente nei casi di EI su valvola aortica. L'ETE, la TCMD e la PET/TC<sup>103</sup> si rivelano particolarmente utili per la diagnosi delle complicanze perivalvolari, laddove la sensibilità dell'ETT è <50%<sup>225-228</sup> (v. sezione 5). Di fatto, l'estensione perivalvolare dell'infezione viene spesso evidenziata in seguito a controlli sistematici mediante ETE, sebbene gli ascessi di piccole dimensioni possono sfuggire anche utilizzando questa metodica, in particolar modo quelli in sede mitralica con coesistente calcificazione dell'anulus<sup>101</sup>.

### 8.2.3 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico in presenza di infezione non controllata nell'endocardite infettiva (Tabella 22)

L'outcome chirurgico per il trattamento delle infezioni non controllate è meno favorevole rispetto a quando l'intervento viene eseguito per altre ragioni<sup>124,235</sup>.

#### 8.2.3.1 Infezione persistente

In alcuni casi di EI, la sola terapia antibiotica non è in grado di eradicare l'infezione. La chirurgia è indicata qualora, nonostante appropriato regime antibiotico, persistano febbre ed emocolture positive per diversi giorni (>7-10) e dopo aver escluso la presenza di ascessi extracardiaci (splenici, spinali, cerebrali o renali) ed eventuali altre cause della febbre. Tuttavia, in queste circostanze resta ancora da definire quale sia il timing chirurgico ottimale. Di recente, è stato dimostrato che la persistenza di emocolture positive a distanza di 48-72h dall'inizio dell'antibiototerapia costituisce fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera<sup>123</sup>, il che implica la necessità di valutare l'opportunità del trattamento chirurgico quando dopo 3 giorni di terapia antibiotica, e dopo aver escluso eventuali altre cause (aggiustamento del regime antibiotico), le emocolture siano ancora positive.

#### 8.2.3.2 Segni di infezione localmente non controllata

Un aumento delle dimensioni delle vegetazioni, nonché la formazione di ascessi, falsi aneurismi e fistole rappresentano i segni di infezione localmente non controllata<sup>213,236,237</sup>, generalmente accompagnata da febbre persistente e per la quale è raccomandato l'intervento chirurgico nel più breve tempo possibile. In alcuni rari casi, quando non sussistano altre indicazioni alla chirurgia e la febbre possa essere facilmente controllata mediante terapia antibiotica, gli ascessi di piccole dimensioni e i falsi aneurismi possono essere trattati con approccio conservativo sotto stretto follow-up clinico ed ecocardiografico.

### 8.2.3.3 Infezioni causate da microrganismi difficilmente controllabili mediante terapia antimicrobica

La chirurgia è indicata nelle EI micotiche<sup>238,239</sup> e nelle EI causate da microrganismi multiresistenti, come gli MRSA o gli enterococchi vancomicina-resistenti, nonché nelle infezioni rare provocate da batteri Gram-negativi. Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione anche nei casi di PVE da stafilococchi o da batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK. Nella NVE da *S. aureus* la chirurgia è indicata solo quando non si ottenga una rapida risposta alla terapia antibiotica<sup>161,240,241</sup> (Tabella 22). Infine, l'intervento chirurgico è indicato anche nei pazienti con PVE da *S. aureus*.

**In sintesi, le infezioni non controllate sono per lo più correlate all'estensione perivalvolare e a microrganismi "difficili da trattare". In assenza di comorbilità severe, nei pazienti con EI il riscontro di infezione localmente non controllata costituisce indicazione al trattamento chirurgico precoce.**

## 8.3 Prevenzione dell'embolia sistemica

### 8.3.1 Eventi embolici nell'endocardite infettiva

Gli eventi embolici rappresentano una complicanza frequente e potenzialmente fatale dell'EI, che si correla alla dislocazione delle vegetazioni cardiache. Nell'EI del cuore sinistro le sedi in cui più frequentemente si formano gli emboli sono il cervello e la milza, mentre nell'EI del cuore destro su valvola nativa o nell'EI su elettrocaterteri di PM si riscontra più spesso embolia polmonare. L'ictus è una complicanza severa associata ad aumentata morbilità e mortalità<sup>105</sup>; al contrario, gli eventi embolici possono essere del tutto silenti nel 20-50% dei pazienti con EI, soprattutto se colpiscono il circolo cerebrale e il distretto splenico, e possono essere diagnosticati mediante test di imaging non invasivi<sup>83,85,242</sup>. Pertanto, una TC cerebrale o dell'addome può rivelarsi utile, ma il mezzo di contrasto deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale o instabilità emodinamica per il rischio di un aggravamento della disfunzione renale in relazione alla nefrotossicità degli antibiotici.

Nell'EI il rischio embolico è estremamente elevato e gli eventi embolici si verificano nel 20-50% dei pazienti<sup>72,242-249</sup>. Ciononostante, il rischio di nuovi eventi (vale a dire quelli che insorgono dopo l'inizio della terapia antibiotica) è solo del 6-21%<sup>72,115,243</sup>. Uno studio del gruppo ICE<sup>250</sup>, condotto in pazienti che assumevano adeguata terapia antimicrobica, ha documentato un'incidenza di ictus pari a 4.8/1000 giorni-paziente nella prima settimana di terapia, scesa a 1.7/1000 giorni-paziente nella seconda settimana e ancora di più successivamente.

### 8.3.2 Predire il rischio embolico

L'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale nel predire il rischio di eventi embolici<sup>72,115,246-252</sup>, che rimane comunque difficile da definire nel singolo paziente. Diversi sono i fattori che si associano ad un aumento del rischio embolico, come le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni<sup>72,242,246-253</sup>, la localizzazione delle vegetazioni sulla valvola mitrale<sup>72,246-249</sup>, la variabilità nelle dimensioni delle vegetazioni in corso di antibiotico-terapia<sup>72,253</sup>, alcuni particolari microrganismi (*S. aureus*<sup>72</sup>, *S. bovis*<sup>254</sup>, *Candida* spp.), i pregressi episodi di embolia<sup>72</sup>, l'EI multivalvolare<sup>246</sup> e i marker biologici<sup>255</sup>. Fra questi, le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni rappresentano i fattori predittivi indipendenti più potenti di nuovi eventi embolici<sup>253</sup>. I pazienti che presentano vegetazioni di dimensioni >10 mm sono a più

elevato rischio di fenomeni embolici<sup>58,253</sup> e tale rischio aumenta ulteriormente nei pazienti con vegetazioni estese (>15 mm) e mobili, specie nell'EI stafilococcica su valvola mitrale<sup>219</sup>. In un recente studio<sup>113</sup>, il rischio di complicanze neurologiche è risultato particolarmente elevato nei pazienti che presentavano vegetazioni voluminose (>30 mm).

Nel valutare il rischio embolico devono essere tenuti in considerazione diversi fattori. In un recente studio su 847 pazienti con EI è stata documentata un'incidenza di nuovi eventi embolici dell'8.5% a 6 mesi<sup>222</sup>. Sei fattori in particolare sono risultati associati ad un aumento del rischio embolico (età, diabete, fibrillazione atriale, pregresso episodio embolico, dimensioni delle vegetazioni e infezione da *S. aureus*) e sono stati utilizzati per generare un "calcolatore del rischio embolico"<sup>222</sup>.

Indipendentemente dai fattori di rischio di ciascun paziente, occorre ribadire che il rischio di nuovi eventi embolici è massimo durante i primi giorni di antibiotico-terapia e decresce poi rapidamente, soprattutto a partire dalla seconda settimana<sup>58,72,243,250</sup>, sebbene permanga comunque un certo rischio fin tanto che sono presenti le vegetazioni, specie se di grandi dimensioni<sup>113</sup>. Per questo motivo, i benefici derivanti dalla chirurgia ai fini della prevenzione delle complicanze emboliche sono maggiori durante le prime 2 settimane di terapia antibiotica, vale a dire quando il rischio embolico è in assoluto più elevato.

### 8.3.3 Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico per la prevenzione degli eventi embolici nell'endocardite infettiva (Tabella 22)

È difficile prevenire l'occorrenza di eventi embolici perché nella maggior parte dei casi si verificano prima del ricovero<sup>222</sup>. Il modo migliore per ridurre il rischio di fenomeni embolici consiste nell'instaurare tempestivamente un'adeguata terapia antibiotica<sup>38</sup>. Per quanto promettente<sup>256,257</sup>, nell'unico studio randomizzato pubblicato l'aggiunta di una terapia antiplastrinica non si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio embolico<sup>258</sup>.

Il preciso ruolo di un intervento chirurgico precoce nel prevenire gli eventi embolici rimane dibattuto. Nella Euro Heart Survey, le dimensioni delle vegetazioni erano fra le ragioni che hanno portato all'indicazione alla chirurgia nel 54% dei pazienti con NVE e nel 25% di quelli con PVE<sup>54</sup>, ma solo in rari casi hanno rappresentato l'unica motivazione. Il valore di un trattamento chirurgico tempestivo in presenza di grosse vegetazioni isolate è controverso. In un recente studio randomizzato condotto in pazienti con estese vegetazioni, l'esecuzione tempestiva dell'intervento chirurgico ha determinato una riduzione significativa della mortalità e del rischio di eventi embolici rispetto al trattamento convenzionale, ma i pazienti valutati mostravano un profilo di basso rischio e a 6 mesi non si rilevavano differenze significative tra i due gruppi in termini di mortalità per tutte le cause.

La decisione di avviare il paziente a chirurgia precoce al fine di prevenire lo sviluppo di complicanze emboliche deve basarsi sulla presenza di pregressi eventi embolici e di altre complicanze dell'EI, sulle dimensioni e mobilità delle vegetazioni, sulla possibilità di un intervento di chirurgia conservativa e sulla durata della terapia antibiotica<sup>115</sup>. I benefici complessivi della chirurgia devono essere soppesati in rapporto al rischio operatorio e devono tenere conto delle condizioni cliniche del paziente e della presenza di eventuali comorbilità.

Le indicazioni principali e il timing chirurgico per prevenire la comparsa di complicanze emboliche sono riportati nella Tabella 22. La chirurgia è indicata nei pazienti con persistenti vegetazioni di dimensioni >10 mm che siano andati incontro ad

## TASK FORCE PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

uno o più eventi embolici clinici o silenti malgrado adeguata terapia antibiotica<sup>58</sup>. Il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti con vegetazioni isolate molto voluminose (>15 mm) localizzate sulla valvola aortica o mitrale, ma tale soluzione risulta complessa e deve essere attentamente valutata singolarmente in ciascun paziente a fronte della possibilità di un approccio chirurgico di tipo conservativo<sup>58</sup>.

L'intervento chirurgico programmato allo scopo di prevenire lo sviluppo di eventi embolici deve essere eseguito in tempi molto rapidi durante i primi giorni di antibioticotera (chirurgia in urgenza), cioè quando il rischio di complicanze emboliche è in assoluto più elevato<sup>58,72</sup>.

**In sintesi, nell'EI gli eventi embolici sono molto frequenti, complicando il 20-50% dei casi di EI, con percentuali che scendono al 6-21% una volta iniziata la terapia antibiotica. Il rischio di complicanze emboliche è massimo durante le prime 2 settimane di antibioticotera ed è inequivocabilmente correlato alle dimensioni e alla mobilità delle vegetazioni, anche se esistono altri fattori di rischio. La decisione di intervenire chirurgicamente in tempi rapidi al fine di prevenire lo sviluppo di eventi embolici è sempre difficile e deve essere ponderata in ciascun paziente, tenendo conto di una serie di fattori quali le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni, i progressi episodi di embolia, il tipo di microrganismo coinvolto e la durata della terapia antibiotica.**

## 9. ALTRE COMPLICANZE DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

### 9.1 Complicanze neurologiche

Gli eventi neurologici sintomatici si sviluppano nel 15-30% dei pazienti con EI e sono prevalentemente dovuti ad embolizzazione come conseguenza del distacco di frammenti di vegetazioni<sup>110,113,259</sup>. Nella maggior parte dei casi queste complicanze si verificano prima o contestualmente alla diagnosi di EI, ma talvolta possono insorgere anche successivamente. Le manifestazioni cliniche sono variabili e nello stesso paziente possono coesistere una molteplicità di segni e sintomi, sebbene prevalgano i segni focali e l'ictus ischemico sia la diagnosi più frequente, così come possono osservarsi attacchi ischemici transitori, embolia intracerebrale o subaracnoidea, ascessi cerebrali, meningite ed encefalopatia tossica, oltre che embolia clinicamente silente documentata nel 35-60% dei pazienti con EI<sup>83,85,90</sup>. L'EI da *S. aureus* si associa più frequentemente a complicanze neurologiche rispetto all'EI causata da altri batteri. Anche le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni tendono ad essere correlate allo sviluppo di eventi embolici<sup>88,242</sup>. Le complicanze neurologiche risultano associate ad un eccesso di mortalità, nonché a sequele, in particolar modo nell'evenienza di ictus<sup>113,259</sup>. Al fine di prevenire l'insorgenza o la recidiva di complicanze neurologiche è di estrema importanza una diagnosi tempestiva e l'avvio di un'appropriate terapia antibiotica<sup>250</sup>. Nei pazienti ad alto rischio la chirurgia precoce rappresenta l'opzione alternativa fondamentale, mentre la terapia antitrombotica non è di alcuna utilità (v. sezione 12.7).

In buona parte dei pazienti si rende necessario un approccio integrato medico-chirurgico affinché il trattamento dell'EI abbia successo. Dopo un primo episodio neurologico, spesso sussiste almeno una indicazione al trattamento cardiocirurgico, ma questa deve essere soppesata a fronte del rischio perioperatorio e dell'outcome postoperatorio. I trial randomizzati non sono fattibili e gli studi di coorte sono gravati da bias che possono essere corretti solo parzialmente mediante l'applicazione di me-

todi statistici<sup>115,260-262</sup>. Tuttavia, il rischio di deterioramento neurologico postoperatorio è basso dopo embolia cerebrale silente o attacco ischemico transitorio ed è quindi raccomandato di eseguire l'intervento chirurgico senza ulteriori ritardi se questo rimane indicato<sup>105</sup>. Dopo un episodio di ictus ischemico, la cardiocirurgia non è controindicata a meno che la prognosi neurologica non sia ritenuta troppo sfavorevole<sup>263</sup>. Le evidenze disponibili circa l'intervallo di tempo ottimale tra l'evento ictale e la procedura cardiocirurgica sono controverse, ma dati recenti depongono a favore del trattamento chirurgico precoce<sup>9,115</sup>. Una volta esclusa la presenza di emorragia cerebrale mediante indagine tomografica e in assenza di danno neurologico severo (coma), il trattamento chirurgico non deve essere rimandato quando ne sussiste l'indicazione per la presenza di SC, infezione non controllata, ascessi e persistente rischio embolico elevato, essendo associato ad un rischio neurologico basso (3-6%) con buona probabilità di completo ristabilimento neurologico<sup>105,263</sup>. Viceversa, nel caso di emorragie intracraniche, la prognosi neurologica è peggiore e la chirurgia deve essere rinviata di almeno 1 mese<sup>264,265</sup>, anche se un recente studio ha riportato un rischio relativamente basso di deterioramento neurologico in pazienti con EI operati entro le prime 2 settimane da un evento emorragico intracranico<sup>266</sup>. Pertanto, la Task Force ha deciso di adeguare il livello di evidenza con una raccomandazione di classe IIa. Qualora debba essere eseguito un intervento di chirurgia in urgenza, è tassativa la stretta collaborazione con l'equipe dei neurochirurghi e con l'Endocarditis Team. Le raccomandazioni per la gestione delle complicanze neurologiche nell'EI sono riassunte nella Tabella 23 e nella Figura 4.

**Tabella 23.** Gestione delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Dopo un evento embolico silente o un attacco ischemico transitorio, è raccomandata l'immediata chirurgia quando ne sussista l'indicazione.	I	B	105,263
La neurochirurgia e il trattamento endovascolare sono raccomandati in caso di aneurismi intracranici infettivi di grandi dimensioni, che sono andati incontro a rottura o che si stanno estendendo.	I	C	
Dopo emorragia intracranica, in linea generale la chirurgia deve essere posticipata di almeno 1 mese.	IIa	B	264-266
Dopo un episodio di ictus, la chirurgia non deve essere rimandata quando ne sussista l'indicazione per la presenza di SC, infezione non controllata, ascessi e persistente rischio embolico elevato, a condizione che il paziente non sia in stato comatoso e sia stata esclusa la presenza di emorragia cerebrale alla TC/RM.	IIa	B	9,263
Nei pazienti con EI e sintomi neurologici deve essere verificata l'eventuale presenza di aneurismi intracranici infettivi. Per la diagnosi possono essere prese in considerazione la TC o l'angio-RM. Nei casi in cui i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma intracranico deve essere presa in considerazione l'angiografia convenzionale.	IIa	B	267,268

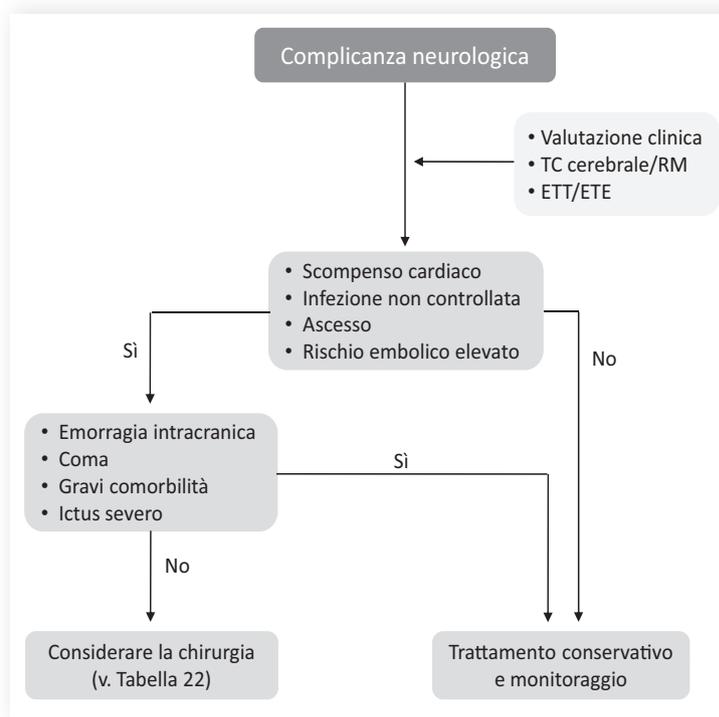
EI, endocardite infettiva; RM, risonanza magnetica; SC, scompenso cardiaco; TC, tomografia computerizzata.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA



**Figura 4.** Strategia terapeutica per i pazienti con endocardite infettiva che presentano complicanze neurologiche. ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RM; risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

Quando si sospettino complicanze neurologiche correlate all'EI è d'obbligo ricorrere all'imaging cerebrale; il più delle volte viene eseguita la TC, con o senza mezzo di contrasto, ma la maggiore sensibilità della RM, con o senza *gadolinium enhancement*, consente una migliore identificazione e valutazione delle lesioni cerebrali nei pazienti con sintomi neurologici, potendo influire quindi sulla tempistica dell'intervento chirurgico<sup>89</sup> (v. sezione 5). Nei pazienti che non manifestano sintomi neurologici, la RM cerebrale può evidenziare la presenza di lesioni che possono portare a modificare la strategia terapeutica, in particolare per quanto riguarda le indicazioni alla chirurgia e il timing chirurgico<sup>85,90</sup>, e spesso, in presenza di EI, permette di rilevare la presenza di microsanguinamenti (aree ipointense in T2\* di diametro ≤10 mm). Nei pazienti con microsanguinamenti, l'assenza di una correlazione con le emorragie parenchimali unitamente all'assenza di complicanze neurologiche postoperatorie stanno ad indicare che i microsanguinamenti non devono essere interpretati come un'emorragia attiva e, di conseguenza, non devono indurre a procrastinare l'intervento chirurgico quando ne sussista l'indicazione<sup>89,90</sup>.

**In sintesi, gli eventi neurologici sintomatici si sviluppano nel 15-30% di tutti i pazienti con EI, ma anche gli eventi silenti sono frequenti. L'ictus (ischemico od emorragico) è associato ad un eccesso di mortalità. Al fine di prevenire l'insorgenza o la recidiva di complicanze neurologiche è di estrema importanza una diagnosi precoce e l'avvio di un'appropriata terapia antibiotica. Dopo un primo evento neurologico, in linea generale la chirurgia non è controindicata, tranne che in presenza di danno cerebrale esteso o emorragia intracranica.**

## 9.2 Aneurismi infettivi

Gli aneurismi infettivi (o micotici) sono il risultato di embolizzazioni settiche a livello dello spazio intraluminale dell'arteria o dei vasa vasorum, oppure derivano dalla conseguente diffusione dell'infezione attraverso l'intima vasale. Tipicamente, sono caratterizzati da una parete assottigliata e friabile e, quindi, hanno un'elevata tendenza alla rottura con conseguente emorragia. A tutt'oggi non sono stati ancora identificati i fattori predittivi di tale complicanza e, a differenza degli aneurismi non infettivi, le dimensioni non sembrano essere un predittore affidabile del rischio di rottura<sup>268,269</sup>.

Generalmente localizzati a livello dei vasi intracranici, gli aneurismi intracranici sono riportati avere una frequenza del 2-4%, che è probabilmente sottostimata in considerazione del fatto che alcuni restano clinicamente silenti<sup>267,270</sup>. Tenuto conto dell'elevata morbilità e mortalità associata ai fenomeni di rottura, la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo rivestono un ruolo cruciale. La presentazione clinica è estremamente variabile (deficit neurologici focali, emicranie, confusione mentale, attacchi epilettici) e per la loro identificazione occorre eseguire in maniera sistematica i test di imaging in tutti i casi di EI associata a sintomi neurologici<sup>268</sup>.

Sia la TC che la RM sono in grado di diagnosticare un aneurisma infettivo in maniera affidabile, mostrando entrambe una buona sensibilità e specificità<sup>271</sup>. Tuttavia, il *gold standard* rimane l'angiografia convenzionale, che deve essere eseguita ogniqualvolta i test non invasivi risultino negativi ma persista il sospetto di aneurisma infettivo<sup>267</sup>.

Non essendo disponibili studi randomizzati, non esistono standard gestionali comunemente accettati per il trattamento degli aneurismi infettivi e, quindi, la strategia terapeutica deve es-

sere definita dall'Endocarditis Team sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente. Alcuni aneurismi infettivi possono risolversi durante trattamento antibiotico, mentre per altri è necessario l'approccio chirurgico o endovascolare a seconda se si sia verificata rottura e in funzione della loro localizzazione nel letto arterioso, nonché delle condizioni cliniche del paziente<sup>268,269</sup>.

Per gli aneurismi intracranici infettivi che sono andati incontro a rottura è indicato l'immediato trattamento chirurgico o endovascolare, mentre in assenza di rottura bisogna procedere ad un controllo seriato mediante tecniche di imaging in corso di antibioticoterapia. Quando l'aneurisma regredisce di dimensioni o si risolve completamente, generalmente non è necessario l'intervento chirurgico o endovascolare; viceversa, se le dimensioni aumentano o restano invariate il paziente dovrà verosimilmente essere sottoposto all'intervento. Nel caso di aneurismi voluminosi e sintomatici è raccomandata la terapia neurochirurgica o endovascolare<sup>272</sup>. Infine, nei casi in cui si renda opportuno intervenire chirurgicamente, in fase preoperatoria potrebbe essere preso in considerazione il trattamento endovascolare, da valutare in base alle lesioni cerebrali associate, alle condizioni emodinamiche del paziente e al rischio correlato alla procedura.

### 9.3 Complicanze spleniche

Gli infarti in sede splenica sono un'evenienza frequente e nella maggior parte dei casi sono asintomatici. La presenza di febbre persistente o ricorrente, dolore addominale e batteriemia è indicativa dello sviluppo di complicanze (ascesso splenico o rottura splenica). Se da un lato gli emboli splenici sono di frequente riscontro, dall'altro gli ascessi splenici sono invece rari. La presenza di febbre persistente o ricorrente e di batteriemia è suggestiva della diagnosi ed i pazienti devono essere valutati mediante TC dell'addome, RM ed ecografia. Di recente, la PET si è dimostrata utile nella diagnosi di infezione metastatica a livello splenico in pazienti affetti da EI<sup>273</sup>. Il trattamento consiste nell'instaurare un adeguato regime antibiotico. L'intervento di splenectomia, da eseguire eventualmente prima della chirurgia valvolare a meno che questa non abbia un'indicazione di urgenza, può essere preso in considerazione in caso di rottura splenica o di ascessi di grosse dimensioni che rispondono in maniera insoddisfacente alla sola terapia antibiotica. Gli interventi di splenectomia e chirurgia valvolare raramente vengono eseguiti contestualmente nella stessa sessione operatoria. Il drenaggio percutaneo rappresenta un'alternativa per i candidati alla chirurgia ad alto rischio<sup>274,275</sup>.

### 9.4 Miocardite, pericardite

L'insufficienza cardiaca può essere determinata da una miocardite, frequentemente associata alla formazione di ascessi o a reazione immune. L'insorgenza di aritmie ventricolari può essere suggestiva di un coinvolgimento miocardico, che può essere accuratamente valutato mediante ETT e RM cardiaca, e comporta una prognosi sfavorevole.

La risposta infiammatoria, lo SC, le complicanze perianulari o l'infezione di per sé possono provocare la comparsa di un versamento pericardico, che può essere un indice di EI di grado più severo. Eccezionalmente, gli pseudoaneurismi che sono andati incontro a rottura o le fistole possono determinare la comunicazione con il pericardio, con conseguenze drammatiche e spesso fatali. Il drenaggio chirurgico può essere necessario nei rari casi di pericardite purulenta<sup>276,277</sup>.

### 9.5 Ritmo cardiaco e disturbi della conduzione

I disturbi della conduzione sono una complicanza rara nel contesto dell'EI, verificandosi nell'1-15% dei pazienti stante ai dati dei registri, la cui presenza tuttavia si associa ad una prognosi avversa e ad una elevata mortalità<sup>278</sup>.

Le alterazioni della conduzione, riconducibili prevalentemente a blocco atrioventricolare di primo, secondo o terzo grado e più raramente a blocco di branca, sono dovute all'espansione del processo infettivo oltre l'endocardio, dall'apparato valvolare alle vie di conduzione, e si associano generalmente a complicanze perivalvolari. L'occorrenza di blocco atrioventricolare completo si osserva più frequentemente in seguito al coinvolgimento delle valvole del cuore sinistro (nel 36% delle EI su valvola aortica e nel 33% delle EI su valvola mitrale)<sup>278</sup>, in ragione della relazione anatomica con il nodo atrioventricolare situato in prossimità della cuspidè aortica non coronarica e del lembo anteriore della mitrale. In uno studio condotto in pazienti con EI andati incontro a blocco atrioventricolare completo, il work-up anatomico-patologico ha documentato la presenza di un'infezione, spesso accompagnata da ascessi e fistolizzazioni, che interessava le vie di conduzione; nei casi di blocco atrioventricolare parossistico l'infiammazione era osservata a livello del sistema di conduzione e questo spiegava la reversibilità dell'evento<sup>279</sup>.

Nei pazienti affetti da endocardite, pertanto, il riscontro di anomalie della conduzione al monitoraggio elettrocardiografico deve allertare il medico sul rischio di complicanze perivalvolari.

In casi di embolizzazione dei frammenti di vegetazioni all'interno di un'arteria coronaria, l'ischemia miocardica che ne deriva può costituire il substrato per l'insorgenza di tachiaritmie<sup>280</sup>.

I pazienti con EI, più frequentemente di età avanzata, possono presentare fibrillazione atriale, la cui insorgenza può essere antecedente allo sviluppo dell'infezione o una sua conseguenza, e in questi casi la prognosi è sfavorevole<sup>281</sup>. Di recente, in un ampio studio prospettico, la fibrillazione atriale è risultata correlata ad un aumentato rischio embolico al pari di altri fattori, come l'età, la presenza di diabete, una storia di pregresso evento embolico, le dimensioni delle vegetazioni e l'infezione da *S. aureus*<sup>222</sup>. Pertanto, tale aritmia, quando associata ad EI, può teoricamente aumentare il rischio sia di SC congestizio sia di embolia, anche se non esistono al momento studi specifici che abbiano valutato questa situazione, né vi è accordo unanime sulle modalità di cura di questi pazienti, per i quali la terapia anticoagulante deve essere definita su base individuale dall'Endocarditis Team.

### 9.6 Manifestazioni muscolo-scheletriche

Nell'EI è frequente la comparsa di sintomi che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico (artralgia, mialgia, mal di schiena)<sup>282,283</sup>, tanto che le complicanze reumatiche possono rappresentare la prima manifestazione della malattia, portando ad un ritardo nel porre la diagnosi, in particolar modo quando le manifestazioni classiche sono meno evidenti o si riscontra una varietà di anticorpi diversi (positività del test per la ricerca degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili)<sup>284,285</sup>. L'EI si accompagna ad artralgia nel 10% circa dei pazienti e a mialgia nel 12-15% dei casi<sup>282,286</sup>, mentre circa il 13% soffre di mal di schiena, con dolore che tipicamente si irradia alla regione lombare nei pazienti con osteomielite vertebrale<sup>282,283,287,288</sup>. L'artrite periferica si sviluppa nel 14% circa dei casi<sup>282</sup> e la prevalenza di

spondilodiscite è dell'1.8-15% circa<sup>282</sup>. Il 4.6-19% dei pazienti con EI presenta osteomielite piogenica vertebrale, con una maggiore incidenza nei casi di batteriemia da streptococchi e stafilococchi<sup>283,287</sup>. L'EI può determinare complicanze piogeniche o può essere, a sua volta, complicata da una condizione di osteomielite piogenica. L'EI da *Streptococcus viridans* si associa ad una prevalenza di EI più elevata in presenza di osteomielite vertebrale<sup>288,289</sup>. I pazienti con EI che soffrono di mal di schiena o con dolore alle ossa devono essere sottoposti a TC, ma preferibilmente RM, della colonna vertebrale o a <sup>18</sup>F-FDG PET/TC total body<sup>290</sup>, mentre i pazienti con diagnosi certa di spondilodiscite piogenica/osteomielite e sottostanti condizioni cardiache predisponenti devono essere sottoposti ad esame ecocardiografico.

In generale, nei casi di spondilodiscite o osteomielite accertata è necessaria una terapia antibiotica a lungo termine fino alla completa risoluzione dei segni di attività infiammatoria alla <sup>18</sup>FDG PET/TC o RM. Altre manifestazioni muscolo-scheletriche di meno frequente riscontro comprendono la sacroileite (~1% dei casi), una condizione che può simulare una polimialgia reumatica i cui sintomi predominanti sono dolore e rigidità mattutina a livello di spalla e anca e debolezza dei muscoli prossimali (~0.9%), e la vasculite leucocitoclastica caratterizzata da lesioni cutanee purpuree (3.6%)<sup>282,289</sup>.

## 9.7 Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta è una complicanza piuttosto frequente dell'EI, che può comportare un peggioramento della prognosi, e costituisce un fattore predittivo indipendente di aumentata mortalità intraospedaliera<sup>291,292</sup> e di eventi avversi postoperatori<sup>293</sup>.

L'insufficienza renale acuta si verifica nel 6-30% circa dei pazienti<sup>291,292,294,295</sup> e le cause sono spesso di tipo multifattoriale<sup>296,297</sup>: (a) glomerulonefrite da vasculiti e immunocomplessi; (b) infarto renale, dovuto quasi sempre a embolia settica, che può svilupparsi in qualsiasi fase della malattia; (c) compromissione emodinamica nei casi di SC o sepsi severa o dopo procedura di chirurgia cardiaca; (d) tossicità da antibiotici (nefrite interstiziale acuta), primariamente determinata dalla somministrazione di aminoglicosidi, vancomicina (tossicità sinergica in combinazione con gli aminoglicosidi) e persino di penicillina ad alte dosi; (e) nefrotossicità da mezzo di contrasto utilizzato a scopo diagnostico.

In alcuni pazienti con insufficienza renale acuta di grado avanzato può rendersi necessaria l'emodialisi che si associa ad un'elevata mortalità<sup>295</sup>, mentre nelle forme più lievi l'insufficienza renale acuta è spesso reversibile<sup>295</sup>. Allo scopo di prevenire questa complicanza, il dosaggio degli antibiotici deve essere aggiustato basandosi sulla clearance della creatinina, monitorando attentamente i livelli sierici (di aminoglicosidi e vancomicina). Nei pazienti che presentano compromissione emodinamica o pregressa disfunzione renale devono essere evitati gli esami di imaging con mezzo di contrasto che possono indurre nefrotossicità.

## 10. TERAPIA CHIRURGICA: PRINCIPI E METODI

### 10.1 Valutazione del rischio operatorio

Pochi studi hanno valutato l'utilità degli score di rischio operatorio nel contesto dell'EI. Pur essendo stato sviluppato e vali-

dato prevalentemente per gli interventi di bypass aortocoronario e di chirurgia valvolare, spesso viene utilizzato lo EuroSCORE II<sup>298</sup>. Per la valutazione del rischio operatorio specificamente dei pazienti affetti da EI sono stati elaborati due score: il primo è stato derivato dai dati di 13 617 pazienti inclusi nel database della Society of Thoracic Surgeons<sup>299</sup>, mentre il secondo è stato sviluppato da De Feo et al.<sup>300</sup> in base ai risultati di un'esperienza monocentrica su 440 pazienti con NVE. L'utilità di questi due score moderni nel predire la morbilità e la mortalità postoperatoria è stata messa a confronto in uno studio che ha coinvolto 146 pazienti<sup>301</sup>, dove lo EuroSCORE II, sebbene si sia dimostrato in grado di discriminare i pazienti a rischio più elevato di morte e morbilità postoperatoria (in particolare l'ictus), è risultato inferiore agli score per l'endocardite della Society of Thoracic Surgeons e di De Feo et al.<sup>300</sup> nel predire la mortalità operatoria dopo chirurgia per EI attiva. Tuttavia, in considerazione del ristretto numero di pazienti valutati, la rilevanza di questi risultati resta limitata. Analogamente a quanto riportato in precedenti studi, l'utilizzo preoperatorio di inotropi o contropulsatore aortico, un pregresso intervento di bypass aortocoronario e la presenza di insufficienza renale con necessità di trattamento dialitico sono risultati fattori predittivi indipendenti di mortalità operatoria e a lungo termine.

Infine, anche se nessuno score di rischio operatorio è perfetto, la valutazione preoperatoria del rischio chirurgico è comunque della massima importanza. Per quanto, in linea teorica, le indicazioni alla chirurgia nei pazienti con EI siano state definite chiaramente (Tabella 22), la loro applicazione clinica dipende sostanzialmente dalle condizioni cliniche, le comorbilità e il rischio operatorio di ciascun paziente.

## 10.2 Gestione pre- e perioperatoria

### 10.2.1 Angiografia coronarica

In accordo con le linee guida ESC sul trattamento delle valvulopatie<sup>55</sup>, l'angiografia coronarica è raccomandata negli uomini di età >40 anni, nelle donne in postmenopausa e nei pazienti che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare o storia di malattia coronarica, a meno che non si riscontrino grosse vegetazioni localizzate sulla valvola aortica suscettibili di dislocazione durante procedura di cateterismo cardiaco e non sia necessario un intervento di chirurgia in emergenza. In questi casi, è possibile eseguire una TC ad alta risoluzione per escludere l'esistenza di coronaropatia significativa nei pazienti emodinamicamente stabili<sup>176</sup>.

### 10.2.2 Infezioni extracardiache

Dopo aver identificato un focolaio infettivo primario potenzialmente responsabile dell'EI, questo deve essere eradicato prima dell'intervento cardiocirurgico, salvo che la chirurgia valvolare non debba essere eseguita in urgenza, ma in ogni caso prima che sia stata completata l'antibiototerapia.

### 10.2.3 Ecocardiografia intraoperatoria

L'ETE intraoperatoria è utile soprattutto per determinare la localizzazione e l'estensione esatte dell'infezione, per guidare l'atto chirurgico e valutarne i risultati, e per agevolare il follow-up postoperatorio precoce<sup>73</sup>.

## 10.3 Approccio chirurgico e relative tecniche

I due obiettivi primari della chirurgia sono rappresentati dalla rimozione completa del tessuto infetto e dalla ricostruzione del-

la morfologia cardiaca tramite la riparazione o la sostituzione della valvola malata.

Quando l'infezione è confinata alle cuspidi e ai lembi valvolari, può essere utilizzato qualsiasi metodo per ricostruire o riparare la valvola. Tuttavia, quando possibile, è preferibile la riparazione valvolare, in particolare nei casi di EI tricuspide o mitralica senza distruzione significativa del tessuto valvolare<sup>302</sup>. Le perforazioni di una cuspidi o di un lembo valvolare possono essere riparate con patch di pericardio autologo stabilizzato con glutaraldeide o con patch di pericardio bovino. In caso di rottura di una o più corde tendinee possono essere impiantate delle neo-corde in politetrafluoroetilene.

La distruzione più estesa di un lembo valvolare o la presenza di un ascesso non costituiscono necessariamente una controindicazione all'intervento di riparazione<sup>302</sup> ma, in questi casi, è fondamentale la valutazione intraoperatoria della valvola dopo la rimozione dei segmenti valvolari rotti (*debridement*) al fine di verificare se la qualità del tessuto residuo sia tale da consentire una riparazione duratura. L'impianto di un patch per ripristinare la continenza valvolare, sia pericardico, sia con autograft in sede tricuspide o con tecnica "flip-over" in sede mitralica, non è risultato associato ad un outcome peggiore in termini di EI ricorrente o insufficienza mitralica quando eseguito da chirurghi esperti<sup>303</sup>.

Per prevenire lo sviluppo di leak paravalvolare nei casi complessi di infezione localmente non controllata, l'escissione completa dei tessuti infetti e devitalizzati deve essere seguita dalla sostituzione valvolare o dalla riparazione di tutte le strutture circostanti danneggiate al fine di assicurare la fissità dei mezzi valvolari<sup>304</sup>.

Le protesi meccaniche hanno un'incidenza di mortalità operatoria comparabile a quella delle valvole biologiche<sup>305</sup>. Pertanto, la Task Force non esprime alcuna preferenza verso un sostituto valvolare specifico, ma raccomanda un approccio personalizzato che tenga conto delle condizioni cliniche di ciascun paziente. L'utilizzo di materiale esogeno deve essere ridotto al minimo. È possibile chiudere direttamente i piccoli ascessi, mentre le cavità di dimensioni più ampie devono essere drenate in pericardio o in circolo.

Nell'EI della valvola mitrale, la riparazione valvolare può essere risolutiva nell'80% dei casi quando eseguita da un'equipe esperta, mentre è probabile che percentuali di successo così elevate non possano essere raggiunte in centri non specialistici<sup>306</sup>. Inoltre, quando l'infezione è ben controllata dalla terapia antibiotica e non ci sono segni di insufficienza cardiaca, l'intervento chirurgico può essere differito, anche se alcune recenti esperienze hanno riportato percentuali di successo procedurale con la chirurgia precoce del 61-80%, associata ad un miglioramento della sopravvivenza intraospedaliera e a lungo termine<sup>209,210,302,303,307</sup>. L'eventuale presenza di insufficienza valvolare residua deve essere valutata mediante ETE intraoperatoria. Danni tissutali sotto-anulari, anulari e sopra-anulari della valvola mitrale sono preferibilmente da riparare con pericardio autologo o bovino, fissando eventualmente la protesi valvolare sull'anulus mitralico ricostruito/rinforzato. La scelta della tecnica dipende dall'estensione verticale della lesione o del difetto tissutale<sup>308-310</sup>. È stato proposto l'uso di homograft o di autograft polmonari (intervento di Ross)<sup>311,312</sup>, ma la loro applicazione rimane limitata in ragione della scarsa disponibilità e delle difficoltà connesse alla tecnica chirurgica, oltre ad essere stati riportati risultati non univoci.

Nell'EI della valvola aortica, la tecnica di scelta è la sostitu-

zione valvolare mediante protesi meccanica o biologica. Nei centri di grande esperienza l'intervento di riparazione della valvola aortica è stato eseguito con successo nel 33% dei pazienti con EI, ma l'esperienza in questo contesto è ancora troppo limitata e non esistono evidenze che tale intervento determini un miglioramento dell'outcome rispetto alla sostituzione valvolare<sup>313,314</sup>. Grazie alle loro proprietà di biocompatibilità, è stato suggerito l'uso di homograft criopreservati o sterilizzati allo scopo di ridurre il rischio di infezione persistente o ricorrente, specie in presenza di ascesso anulare<sup>315,316</sup>. L'opinione degli esperti e la strategia standard adottata in molti centri depongono a favore dell'impianto di valvole homograft rispetto alle protesi valvolari, in particolar modo quando si riscontrano ascessi che interessano la radice aortica<sup>316,317</sup>. Di contro, le protesi meccaniche risultano comparabili alle valvole xenograft in termini di infezione ricorrente o persistente e di sopravvivenza dopo completo *debridement* dell'ascesso anulare<sup>313,318</sup>. Nei casi di PVE o in presenza di esteso coinvolgimento della radice aortica con discontinuità aorto-ventricolare è preferibile l'impianto di valvole homograft o xenograft stentless<sup>315,319</sup>. Il lembo anteriore mitralico dell'homograft aortico può essere utilizzato efficacemente per la ricostruzione anatomica del tratto di efflusso. Nell'EI con esteso coinvolgimento bivalvolare è stato proposto l'uso di homograft monoblocco mitro-aortico<sup>320</sup>. L'intervento di Ross, quando eseguito da mani esperte, può essere indicato sia nei bambini e negli adolescenti per favorire il processo della crescita, sia in giovani adulti per aumentare la durata della valvola<sup>321,322</sup>.

In casi estremi, dopo che ripetute procedure operatorie non siano riuscite ad eradicare PVE persistenti e ricorrenti, può essere preso in considerazione il trapianto cardiaco<sup>323</sup>.

#### 10.4 Complicanze postoperatorie

La gestione postoperatoria, oltre a seguire le raccomandazioni standard previste per qualsiasi intervento di chirurgia valvolare<sup>324</sup>, deve tenere conto delle specificità dell'EI. In particolare, è necessario un follow-up postoperatorio particolarmente vigile in considerazione sia della mortalità intraospedaliera dei pazienti operati per EI acuta in regime d'emergenza o urgenza, che nella maggior parte delle casistiche si attesta al 10-20%<sup>1</sup>, sia dell'aumentato rischio di complicanze postoperatorie.

Le complicanze di più frequente riscontro comprendono: coagulopatia severa con necessità di trattamento con fattori della coagulazione, riesplorazione chirurgica del torace per sanguinamento o tamponamento, insufficienza renale acuta con necessità di emodialisi, ictus, sindrome da bassa portata, polmonite e blocco atrioventricolare secondario a resezione radicale di ascessi della radice aortica con necessità di impianto di pacemaker<sup>325</sup>. La presenza di blocco di branca sinistra all'ECG preoperatorio è predittivo della necessità di procedere ad impianto di pacemaker permanente nel postoperatorio<sup>23</sup>. Le cause di mortalità postoperatoria sono spesso di natura multifattoriale<sup>325</sup>.

#### 11. OUTCOME POST-DIMISSIONE E PROGNOSI A LUNGO TERMINE

Successivamente al trattamento intraospedaliero, le complicanze principali sono rappresentate dalle recidive dell'infezione, dallo SC, dalla necessità di intervento di chirurgia valvolare e dalla mortalità<sup>57,326,327</sup>.

### 11.1 Recrudescenza: recidive e reinfezioni

Il rischio effettivo di recidiva tra i pazienti sopravvissuti ad un episodio di EI varia tra il 2% e il 6%<sup>57,326-332</sup>. Si possono distinguere due tipi di recrudescenza: le recidive e le reinfezioni. Sebbene in letteratura non esista una differenziazione sistematica, il termine "recidiva" si riferisce ad episodi ripetuti di EI causati dal medesimo microrganismo, mentre il termine "reinfezione" viene impiegato per definire un'infezione provocata da un microrganismo differente<sup>38</sup>. Quando, durante un successivo episodio di EI, viene isolato lo stesso ceppo batterico, non è sempre chiaro se il ripetersi dell'infezione sia da considerarsi una recidiva dell'infezione iniziale o, viceversa, un nuovo processo infettivo (reinfezione). In questi casi, devono essere utilizzate metodiche di biologia molecolare che includano la tipizzazione delle varie specie batteriche<sup>8,38</sup>. Qualora queste metodiche non siano disponibili e non sia possibile risalire all'identità di entrambi gli isolati, per differenziare una recidiva da una reinfezione può essere preso come riferimento il timing del secondo episodio di EI, perché le recidive si verificano generalmente ad intervalli di tempo più brevi, seppur variabili, rispetto alle reinfezioni. In linea generale, un episodio di EI provocato dallo stesso ceppo batterico entro 6 mesi dal primo episodio costituisce una recidiva, mentre gli eventi che si verificano più tardivamente sono indicativi di una reinfezione<sup>38</sup>. Proprio per questo motivo è raccomandata la conservazione dei materiali isolati per almeno 1 anno<sup>8,38</sup>.

I fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive sono elencati nella Tabella 24. Le recidive sono determinate più frequentemente da un'insufficiente durata del trattamento, da una scelta subottimale degli antibiotici e dalla persistenza del focolaio infettivo. L'endocardite recidivante causata da un'insufficiente durata della terapia o da una scelta inappropriata dell'antibiotico deve essere trattata nuovamente per 4-6 settimane in base all'agente eziologico e alla sua sensibilità (rammentarsi che nel frattempo può essersi sviluppata resistenza).

I pazienti con progressiva EI sono a rischio di reinfezione<sup>332</sup> e devono quindi essere adottate delle rigide misure profilattiche. Le reinfezioni si verificano più frequentemente nell'EI da IVDA (soprattutto nell'anno successivo all'episodio iniziale)<sup>332,333</sup>, nella PVE<sup>334</sup>, nei pazienti in trattamento dialitico cronico<sup>326,332</sup> e in quelli che presentano fattori di rischio multipli per EI<sup>8</sup>. I pazienti con reinfezione sono a più elevato rischio di morte e di essere sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare<sup>325,332</sup>. La distruzione del tessuto paravalvolare si associa ad una incidenza

più elevata di recidive e di mortalità operatoria<sup>331</sup>. In un'ampia casistica di pazienti con NVE (n = 358) sottoposti a trattamento chirurgico, il 21% presentava distruzione paravalvolare e la libertà da PVE ricorrente a 15 anni è risultata pari a 78.9%<sup>331</sup>.

Il tipo di valvola impiantata non influisce sul rischio di recidiva<sup>325,331</sup>. La sostituzione della valvola o della radice aortica mediante l'apposizione di condotti protesici offre risultati analoghi a quelli ottenibili con l'uso di homograft<sup>335,336</sup>.

### 11.2 Follow-up a breve termine

Un primo episodio di EI non deve ritenersi concluso una volta che il paziente è stato dimesso, in quanto talvolta la presenza di insufficienza valvolare severa residua può compromettere la funzione ventricolare sinistra, così come si può assistere a progressivo deterioramento della funzione valvolare nonostante terapia antibatterica, che generalmente esitano in SC acuto. Una volta terminato il trattamento, le raccomandazioni per la chirurgia seguono le indicazioni delle linee guida convenzionali<sup>55</sup>. Per effetto dei tassi di intervento sempre più elevati nella fase attiva della malattia, la necessità di chirurgia valvolare tardiva è limitata, risultando del 3-8% nella casistiche più recenti<sup>326-328</sup>.

Alla dimissione, i pazienti devono essere informati sui segni e sintomi dell'EI, in quanto devono essere consapevoli che si possono verificare episodi recidivanti e che la ricomparsa di febbre, brividi o altri segni di infezione impone una valutazione immediata, comprensiva degli esami delle emocolture, prima dell'uso empirico degli antibiotici. Al fine di monitorare lo sviluppo di SC secondario, al termine della terapia antimicrobica deve essere eseguita una prima valutazione clinica ed un'ETT, da ripetersi successivamente in maniera seriata soprattutto durante il primo anno di follow-up.

Il follow-up clinico deve essere effettuato da parte dell'Endocarditis Team o da uno specialista del Centro per le valvulopatie<sup>11,337</sup> e deve prevedere la valutazione clinica e l'esame ecocardiografico da eseguirsi periodicamente nel corso del primo anno dopo aver terminato il trattamento<sup>8,12</sup>. La Task Force raccomanda inoltre di procedere in maniera sistematica al prelievo dei campioni ematici (per la determinazione dei globuli bianchi e della proteina C-reattiva) e alla raccolta delle emocolture al momento della prima visita od ogni qual volta sussista il sospetto clinico.

È assolutamente necessario che il paziente mantenga una buona salute del cavo orale, si sottoponga a visite di controllo dentale e riceva consigli sull'igiene della cute e sull'importanza di astenersi dalla pratica del piercing o del tatuaggio. In considerazione del fatto che la mancanza di controlli odontoiatrici periodici contribuisce al progressivo aumento dell'incidenza di EI<sup>30,337</sup>, ad ogni visita di follow-up devono essere ribaditi i principi che attengono alla prevenzione dell'EI.

### 11.3 Outcome a lungo termine

Secondo le evidenze derivate da recenti casistiche, il tasso grezzo di sopravvivenza a lungo termine dopo il completamento del trattamento è dell'80-90% a 1 anno, del 70-80% a 2 anni e del 60-70% a 5 anni<sup>57,326-332</sup>. I principali fattori predittivi della mortalità a lungo termine sono l'età avanzata, le comorbilità, le recidive e lo SC, specie quando non può essere eseguito il trattamento chirurgico<sup>57,327,330</sup>.

I pazienti sopravvissuti ad un primo episodio di EI hanno una prognosi significativamente peggiore rispetto alla popolazione generale di pari sesso ed età<sup>57</sup>. L'eccesso di mortalità è

**Tabella 24.** Fattori associati ad un'aumentata incidenza di recidive.

- Trattamento antibiotico inadeguato (farmaco, dosaggio, durata)
- Microrganismi resistenti come *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, miceti
- Infezione polimicrobica nei casi di IVDA
- Terapia antimicrobica empirica per EI ad emocoltura negativa
- Estensione perianulare
- EI su valvola protesica
- Focolai metastatici di infezione persistenti (ascessi)
- Resistenza ai regimi antibiotici convenzionali
- Coltura valvolare positiva
- Persistenza della febbre a 7 giorni post-intervento
- Trattamento dialitico cronico

EI, endocardite infettiva; IVDA, abuso di stupefacenti per via endovenosa.

particolarmente elevato nei primi anni dopo la dimissione ospedaliera a causa dell'insorgenza di complicanze tardive come lo SC, del rischio più elevato di recidive e della maggiore vulnerabilità del paziente<sup>57,329</sup>, come dimostrato dall'incidenza più elevata di recidive e di chirurgia cardiaca tardiva che si osserva in questa fascia temporale<sup>57,328,329</sup>.

***In sintesi, le recidive si verificano di rado dopo il primo episodio di EI, ma possono essere causate da una iniziale terapia antibiotica inadeguata, da microrganismi resistenti, dalla persistenza di focolai infettivi, da IVDA o dal trattamento dialitico cronico. I pazienti con EI devono essere informati sul rischio di recidiva ed istruiti su come diagnosticare e prevenire un nuovo episodio di EI. La necessità di chirurgia valvolare tardiva è infrequente.***

## 12. GESTIONE DI SITUAZIONI PARTICOLARI

### 12.1 Endocardite su valvola protesica

La PVE rappresenta la forma più severa di EI e si verifica nell'1-6% dei pazienti con protesi valvolare<sup>338</sup>, con un'incidenza dello 0.3-1.2% per paziente-anno<sup>216,233,339,340</sup>. È responsabile del 10-30% di tutti i casi di EI<sup>341</sup> e colpisce indistintamente sia le valvole meccaniche che le bioprotesi. È stata riscontrata nel 16% dei casi nella French Survey<sup>122</sup>, nel 26% dei casi nella Euro Heart Survey<sup>54</sup> e nel 20% di 2670 pazienti con EI accertata nell'ICE Prospective Cohort Study<sup>340</sup>. A tutt'oggi, è difficile da diagnosticare, presenta delle complessità in termini di definizione della strategia terapeutica ottimale ed è associata a prognosi sfavorevole.

#### 12.1.1 Definizione e fisiopatologia

La PVE viene definita, in maniera artificiosa, precoce quando si sviluppa entro 1 anno dalla chirurgia valvolare e tardiva quando compare successivamente, in ragione delle significative differenze nel profilo microbiologico che si osservano prima e dopo tale limite temporale<sup>3,342</sup>. Tuttavia, ciò che ha più importanza non è tanto il tempo intercorso tra la procedura di sostituzione valvolare e l'insorgenza di EI, quanto piuttosto se l'infezione sia stata acquisita nel periodo perioperatorio e quale sia il microrganismo coinvolto. Dai dati di un recente registro internazionale multicentrico prospettico di ampie dimensioni è emerso che nei pazienti ambulatoriali che frequentavano assiduamente un ambiente assistenziale il 37% delle PVE erano associate ad infezioni nosocomiali o ad infezioni correlate alle cure sanitarie ma di origine non nosocomiale<sup>340</sup>.

La patogenesi della PVE varia a seconda del tipo di contaminazione e di protesi valvolare. Nei casi di contaminazione perioperatoria, in genere l'infezione interessa la giunzione tra l'anello di sutura e l'anulus con conseguente formazione di ascessi perivalvolari, discesa, pseudoaneurismi e fistole<sup>339,343,344</sup>. Nella PVE tardiva possono manifestarsi anche altri meccanismi. Ad esempio, nelle endocarditi tardive su protesi biologiche l'infezione è solitamente localizzata sui lembi valvolari, determinando la successiva formazione di vegetazioni, rottura delle cuspidi e perforazione. Di recente è stata riportata l'insorgenza di PVE dopo impianto transcateretere di valvola aortica biologica, il cui trattamento è analogo a quello previsto per le altre protesi valvolari<sup>345,346</sup>. Il rischio di endocardite in seguito all'impianto di una valvola protesica è più elevato quando viene utilizzata l'intubazione oro-tracheale o una protesi autoperforabile.

Generalmente la PVE induce la comparsa di insufficienza protesica, mentre la presenza di grosse vegetazioni può portare in alcuni casi all'ostruzione della valvola protesica, diagnosticabile mediante ETE e talvolta ETT o fluoroscopia.

#### 12.1.2 Diagnosi

La diagnosi è più difficoltosa per la PVE rispetto alla NVE, perché la presentazione clinica è spesso atipica, specie nel primo periodo postoperatorio quando è frequente che insorgano febbre e stati infiammatori in assenza di EI. Nel caso di febbre persistente deve comunque essere sospettata la presenza di PVE. Come per la NVE, la diagnosi di PVE si basa fondamentalmente sui rilievi ecocardiografici e sull'esito delle emocolture, anche se spesso risultano entrambi negativi<sup>100</sup>. In caso di sospetta PVE, se da un lato è imperativo eseguire l'ETE (Figura 3), dall'altro la resa diagnostica di questa metodica è più limitata rispetto a quando utilizzata per porre diagnosi di NVE. Infatti, nei pazienti con PVE l'esame ecocardiografico risulta molte volte negativo<sup>2</sup>, non consentendo di escludere la diagnosi, mentre l'identificazione di un leak periprotetico di nuova insorgenza costituisce un criterio maggiore che impone l'esecuzione di un test di imaging aggiuntivo (come la TC o l'imaging nucleare).

A differenza della NVE, nella PVE l'infezione è prevalentemente di eziologia stafilococcica e micotica e solo occasionalmente streptococcica. Gli agenti patogeni più spesso responsabili della PVE precoce sono gli stafilococchi, i miceti ed i batteri Gram-negativi, mentre la microbiologia della PVE tardiva, simile a quella della NVE, vede coinvolti più frequentemente stafilococchi, streptococchi orali, *S. bovis* ed enterococchi, verosimilmente come conseguenza di infezioni acquisite in comunità. Nella maggior parte dei casi la PVE è causata da stafilococchi e streptococchi<sup>345,346</sup>.

I criteri di Duke, che si sono dimostrati utili per porre diagnosi di NVE con una sensibilità del 70-80%<sup>100,347</sup>, risultano invece meno adeguati nella PVE a causa della loro ridotta sensibilità in questo contesto<sup>348,349</sup>. Recentemente, le tecniche di imaging nucleare, in particolar modo la <sup>18</sup>F-FDG PET/TC, si sono rivelate utili ai fini diagnostici, evidenziando come un'anomala captazione dell'FGD possa costituire un ulteriore criterio maggiore per PVE. Per la valutazione dei pazienti con sospetta PVE è stato proposto un nuovo algoritmo, che comprende l'esecuzione dell'esame ecocardiografico e della PET/TC (Figura 3).

#### 12.1.3 Prognosi e trattamento

Nella PVE è stata riportata una mortalità intraospedaliera estremamente elevata pari al 20-40%<sup>338,341</sup>. Come per la NVE, anche nella PVE la valutazione prognostica riveste un'importanza decisiva, consentendo di identificare quelle categorie di pazienti ad alto rischio che potrebbero necessitare di una strategia aggressiva. I fattori che nella PVE sono risultati associati ad una prognosi sfavorevole sono l'età avanzata, il diabete mellito, le infezioni associate alle cure sanitarie, l'infezione stafilococcica o micotica, la PVE precoce, lo SC, l'ictus e gli ascessi intracardiaci e, fra questi, i marker più potenti sono rappresentati dalle PVE complicate e dalle infezioni da stafilococchi, che identificano quei pazienti da sottoporre a trattamento aggressivo con antibioticoterapia o chirurgia radicale precoce.

La terapia antimicrobica per la PVE è analoga a quella prevista per la NVE, ad eccezione delle PVE da *S. aureus* che richiedono un regime antibiotico (in particolar modo con aminoglicosidi) più prolungato (≥6 mesi) e l'utilizzo frequente di rifampicina.

Per quanto riguarda le indicazioni alla chirurgia nella PVE valgono gli stessi principi generali descritti per la NVE. In questo contesto, il *debridement* radicale sta ad indicare la rimozione di tutto il materiale esogeno, compresa la valvola protesica originaria ed eventuali calcificazioni residue. Nella PVE della valvola aortica può essere preso in considerazione l'uso di homograft, xenograft stentless o autograft, mentre in presenza di alterazioni a carico della radice aortica che determinano una distorsione dei seni aortici è indicata la sostituzione della radice aortica con homograft o xenograft o, in alternativa, l'apposizione di un condotto valvolato in Dacron<sup>336</sup>.

Nei casi di PVE l'opzione terapeutica ottimale rimane controversa<sup>221,354-359</sup>. Nelle PVE complicate da severa disfunzione valvolare protesica o da SC, in genere la migliore opzione è rappresentata dalla chirurgia<sup>220</sup>, ma nella Euro Heart Survey<sup>54</sup> solamente il 50% dei pazienti con PVE è stato sottoposto a procedura chirurgica, una percentuale analoga a quella dei pazienti con NVE. Dati simili sono stati riportati anche in altri studi<sup>221,340</sup>. In un'ampia coorte di 4166 pazienti con PVE o NVE complicata da SC, la chirurgia precoce è risultata associata ad una minore mortalità intraospedaliera e a 12 mesi<sup>216</sup>; viceversa, in un'altra ampia coorte internazionale, l'intervento precoce di sostituzione valvolare non è risultato associato ad una più bassa mortalità rispetto alla terapia medica dopo aggiustamento per le caratteristiche cliniche e il bias di sopravvivenza<sup>37</sup>. Tuttavia, in queste casistiche, i benefici della chirurgia sono stati riscontrati in quelle categorie di pazienti che necessitavano in assoluto del trattamento chirurgico, vale a dire che presentavano insufficienza valvolare, vegetazioni e deiscenza o ascessi/fistole paravalvolari<sup>37</sup>.

Pertanto, la strategia chirurgica è raccomandata in tutte le categorie di pazienti con PVE classificati ad alto rischio sulla base della valutazione prognostica, che presentano cioè PVE complicata da SC, severa disfunzione valvolare protesica, ascessi o febbre persistente (Tabella 22). La chirurgia d'emergenza è indicata unicamente in caso di SC congestizio con conseguente edema polmonare o shock, analogamente a quanto previsto per la NVE. Al contrario, nei pazienti con PVE tardiva non complicata e ad eziologia non stafilococcica o micotica può essere adottato un approccio conservativo<sup>350,357,358</sup>. Tuttavia, i pazienti che inizialmente ricevono un trattamento medico devono essere sottoposti a stretto follow-up per il rischio di eventi tardivi.

***In sintesi, la PVE rappresenta il 20% di tutti i casi di EI con un'incidenza in continuo aumento. La diagnosi è più difficoltosa rispetto alla NVE. Quando non trattata chirurgicamente, la PVE complicata o da stafilococchi è associata ad una prognosi peggiore e deve essere attuata una strategia aggressiva. Nei pazienti con PVE tardiva non complicata e ad eziologia non stafilococcica o micotica può essere adottato un approccio conservativo sotto stretto follow-up.***

## 12.2 Endocardite infettiva su dispositivi cardiaci elettronici impiantabili

### 12.2.1 Introduzione

Le infezioni di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (*cardiac implantable electronic devices*, CIED) costituiscono delle gravi malattie che si associano ad un'elevata mortalità<sup>360</sup>. Il crescente tasso di impianti di CIED unitamente al numero sempre più elevato di impianti effettuati in pazienti anziani con multi-

ple comorbilità rende ragione dell'aumentata incidenza di infezioni su CIED e dell'aumentata frequenza di EI in questa categoria di pazienti<sup>361</sup>. L'incidenza delle infezioni che coinvolgono i pacemaker permanenti è estremamente variabile fra i vari studi<sup>362,363</sup>. Uno studio di popolazione ha riportato un'incidenza di infezioni su CD dell'1.9 per 1000 dispositivi-anno ed una probabilità più elevata di infezione dopo impianto di defibrillatore che di pacemaker permanente<sup>364</sup>. In questi pazienti, tanto la diagnosi quanto la strategia terapeutica sono particolarmente complesse<sup>365</sup>.

### 12.2.2 Definizione delle infezioni dei dispositivi cardiaci

Occorre distinguere le infezioni dei dispositivi con diffusione locale dall'EI correlata ai dispositivi cardiaci (*cardiac device-related infective endocarditis*, CDRIE). Più precisamente, per infezioni con diffusione locale si intendono quelle infezioni circoscritte alla tasca del dispositivo cardiaco il cui sospetto clinico viene posto in presenza di segni locali di infiammazione a livello della tasca del generatore, quali eritema, calore, ispessimento dei margini, deiscenza della ferita, erosione, tumefazione o secrezione purulenta<sup>366</sup>, mentre per CDRIE si intendono quelle infezioni che si estendono agli elettrocaterteri, ai lembi valvolari e alla superficie dell'endocardio. Tuttavia, non è sempre facile distinguere le infezioni con diffusione locale dalle CDRIE. In uno studio<sup>367</sup> la coltura di un tratto di catetere intravascolare è risultata positiva nel 72% di 50 pazienti che presentavano processi infettivi circoscritti alla sede di impianto. Tuttavia, in questi pazienti non può essere esclusa l'eventuale contaminazione intraoperatoria della punta dell'elettrodo.

### 12.2.3 Fisiopatologia

Le infezioni a livello della tasca possono verificarsi per contaminazione batterica in fase d'impianto, durante la successiva manipolazione chirurgica o in seguito ad erosione cutanea da parte del generatore o degli elettrodi sottocutanei, e possono estendersi alla porzione intravascolare degli elettrodi fino a coinvolgere la porzione intracardiaca del pacemaker o del defibrillatore. In alcuni casi, le infezioni della tasca e della porzione intracardiaca degli elettrodi possono derivare dalla disseminazione ematogena da sedi remote di focolai infettivi. Tale processo dà origine alla formazione di vegetazioni che possono riscontrarsi ovunque, dal sito di inserzione alla vena cava superiore, sull'elettrodo, sulla valvola tricuspide così come sull'endocardio parietale dell'atrio o del ventricolo destro. Una frequente complicanza delle CDRIE è rappresentata dall'embolia polmonare settica.

### 12.2.4 Fattori di rischio

Diversi fattori sono stati associati all'insorgenza di infezioni dei CIED<sup>366,367</sup>, e quelli correlati al paziente comprendono l'insufficienza renale, l'uso di corticosteroidi, lo SC congestizio, la formazione di ematomi, il diabete mellito e la terapia anticoagulante<sup>368-370</sup>. Anche le caratteristiche procedurali possono avere un ruolo importante nello sviluppo di infezioni dei CIED ed i fattori associati ad un rischio più elevato di infezione includono la tipologia di intervento<sup>371,372</sup>, le revisioni del dispositivo, il sito di intervento, il numero di componenti hardware installati, l'uso della stimolazione temporanea prima dell'impianto, la mancata somministrazione della profilassi antimicrobica in fase perioperatoria<sup>373</sup>, la comparsa di febbre nelle 24h antecedenti l'impianto e l'esperienza dell'operatore<sup>374</sup>.

### 12.2.5 Microbiologia

Nella maggior parte delle casistiche<sup>375,376</sup>, gli stafilococchi, in particolar modo diverse specie di CoNS<sup>366,377</sup>, sono risultati responsabili del 60-80% dei casi di infezione dei CIED. Nei diversi studi è stata riportata una prevalenza variabile di infezione da stafilococchi meticillino-resistenti<sup>376,378</sup>, mentre la frequenza di CoNS meticillino-resistenti era limitata nei soggetti con infezione non associata alle cure sanitarie ma molto più elevata in quelli venuti a contatto con strutture sanitarie<sup>379</sup>. In alcuni casi, le infezioni polimicrobiche coinvolgono più di una specie di CoNS<sup>376,380,381</sup>. *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, batteri Gram-negativi e *Candida* spp. sono stati raramente identificati quali patogeni causali dell'infezione dei CIED.

### 12.2.6 Diagnosi

La presentazione clinica è spesso fuorviante, essendo caratterizzata prevalentemente da sintomi respiratori e reumatici ma talvolta anche da segni locali di infezione<sup>382</sup>. Nei pazienti portatori di CIED, il sospetto di CDRIE deve essere posto in presenza di febbre di origine sconosciuta, che si manifesta il più delle volte con temperature non elevate, specialmente nei soggetti anziani. Come per altre forme di EI, l'ecocardiografia e le emocolture rappresentano il caposaldo della diagnosi. La batteriemia da *S. aureus* può essere la sola manifestazione di infezione su dispositivo.

L'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale nelle CDRIE, in quanto si rivela utile nel diagnosticare la presenza di vegetazioni sugli elettrodi, nel rilevare l'eventuale interessamento tricuspide, nel quantificare l'insufficienza tricuspide e le dimensioni delle vegetazioni e nel monitorare il follow-up dopo la rimozione degli elettrodi. L'ETT può fornire maggiori informazioni rispetto all'ETE, utili ai fini prognostici, identificando la presenza di versamento pericardico o di disfunzione ventricolare e permettendo di stimare la pressione arteriosa polmonare. Viceversa, l'ETE è dotata di una maggiore sensibilità e specificità nel diagnosticare l'endocardite su elettrocatteteri<sup>381-385</sup>, consentendo di visualizzare l'elettrocatteteri in sedi atipiche, come il tratto prossimale della vena cava superiore, o regioni difficili da esaminare con l'ETT. L'ETE ha anche una maggiore sensibilità rispetto all'ETT nel rilevare l'interessamento delle sezioni sinistre e l'estensione perivalvolare dell'infezione. In considerazione della complementarità delle due metodiche, nei casi di sospetta CDRIE è raccomandato di eseguire sia l'ETT che l'ETE.

In presenza di materiale infetto lungo l'elettrocatteteri associato alla formazione di vegetazioni atipiche non caratterizzabili dal punto di vista dimensionale, tanto l'ETT quanto l'ETE possono fornire risultati falsi negativi. Di recente, l'ecografia intracardiaca si è rivelata fattibile ed efficace in pazienti portatori di dispositivi<sup>386</sup>, dimostrando una maggiore sensibilità nel fornire il riscontro di vegetazioni adese ai dispositivi cardiaci<sup>386-388</sup>.

Un esame ecografico con reperti di normalità non consente di escludere la presenza di CDRIE e, nei casi complessi, è stato descritto l'impiego della scintigrafica marcata con leucociti<sup>389</sup> e della <sup>18</sup>F-FDG PET/TC<sup>108,390</sup> quali strumenti aggiuntivi utili ai fini della diagnosi e del rilevamento di eventuali complicanze, come l'embolia polmonare settica.

I criteri di Duke sono difficilmente applicabili a questa categoria di pazienti in ragione della loro scarsa sensibilità<sup>347</sup>. Sono state proposte delle modifiche a questi criteri<sup>382,391</sup>, che includono fra i criteri maggiori i segni locali di infezione e la presenza di embolia polmonare<sup>382</sup>.

### 12.2.7 Trattamento

Nella maggior parte dei casi, il trattamento delle CDRIE deve prevedere una terapia antibiotica prolungata oltre che la completa rimozione dell'hardware<sup>360,391</sup>.

### 12.2.8 Terapia antimicrobica

Nelle CDRIE la terapia antimicrobica deve essere personalizzata possibilmente in base ai risultati delle emocolture e dei test di sensibilità (v. sezione 7). In considerazione del fatto che la maggior parte delle CDRIE sono imputabili a batteriemia stafilococcica, per il 50% meticillino-resistente<sup>376,392</sup>, in attesa dei risultati degli esami microbiologici deve essere somministrata la vancomicina come terapia antibiotica empirica iniziale. La daptomicina, approvata per il trattamento dell'EI del cuore destro e della batteriemia da *S. aureus*<sup>168</sup>, si è dimostrata una molecola promettente anche nel contesto delle infezioni a carico dei CIED<sup>393-395</sup>. Una volta eseguita la raccolta delle emocolture, prima di procedere alla rimozione dell'hardware deve essere instaurata la terapia antibiotica e.v. per una durata generalmente di 4-6 settimane<sup>362</sup>, anche se non esistono dati da trial clinici sulla durata ottimale della terapia antimicrobica. Nei pazienti con infezione ematica sottoposti ad estrazione del dispositivo infetto è raccomandata la somministrazione di terapia parenterale per almeno 2 settimane, mentre in caso di positività persistente (>24h) delle emocolture nonostante rimozione del CIED e adeguata terapia antimicrobica, deve essere protratta per almeno 4 settimane<sup>362,366</sup>.

### 12.2.9 Rimozione completa dell'hardware (estrazione del dispositivo e degli elettrocatteteri)

Nei casi di CDRIE accertata la terapia medica da sola è risultata associata ad una mortalità elevata e ad un aumentato rischio di recidiva<sup>360,363,391</sup>. Di conseguenza, la rimozione del CIED viene raccomandata in tutti i casi di CDRIE certa e deve essere presa in considerazione nei casi di CDRIE sospettate sulla base di un'infezione occulta in assenza di altre cause apparenti di infezione ad eccezione di quella derivante dal dispositivo<sup>396</sup>.

Nei pazienti con evidenza di CDRIE è raccomandata la rimozione completa del sistema<sup>363,391,396</sup>. L'estrazione transvenosa degli elettrocatteteri è attualmente la modalità preferita in considerazione dei rischi insiti nella procedura chirurgica a cuore aperto<sup>380</sup>. Al fine di prevenire le recidive dell'infezione, è fondamentale che l'hardware sia rimosso completamente<sup>368,397</sup>. Nei centri qualificati è stata riportata una mortalità strettamente correlata alla procedura dello 0.1-0.6%<sup>396,398</sup>, mentre la mortalità a lungo termine ha tassi variabili a seconda delle categorie di pazienti ma più elevati in presenza di infezione sistemica<sup>399</sup>. L'estrazione degli elettrocatteteri non è priva di rischi e la complessità della procedura può variare in maniera significativa in funzione del tipo e delle caratteristiche dell'elettrocatteteri, ad esempio gli elettrocatteteri di un defibrillatore sono tipicamente più difficili da rimuovere rispetto a quelli posizionati nel seno coronarico che possono essere estratti mediante semplice trazione manuale<sup>400-402</sup>. La procedura di estrazione transvenosa degli elettrocatteteri deve essere eseguita unicamente in centri con un volume di attività tale da garantire un adeguato livello di esperienza del team e dotati di immediato backup cardiocirurgico in sede nel caso si rendesse necessaria una toracotomia o sternotomia d'emergenza<sup>396,403</sup>.

È frequente che si verifichi embolia polmonare per effetto della dislocazione di frammenti di vegetazioni in corso di rimozione, soprattutto quando le vegetazioni sono molto estese<sup>367,404</sup>;

tuttavia, questi episodi sono spesso asintomatici e la rimozione percutanea rimane il metodo raccomandato anche in presenza di grosse vegetazioni<sup>360,391,404</sup>, dato che la rimozione chirurgica comporta un rischio complessivo ancora più elevato<sup>367,380</sup>.

Alcuni autori raccomandano di intervenire chirurgicamente nei pazienti con vegetazioni estremamente voluminose<sup>405</sup>, ma fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, la decisione sulla modalità di intervento (percutanea vs chirurgica) per l'estrazione degli elettrocateri in pazienti con vegetazioni >2 cm dovrà essere presa su base individuale.

La rimozione chirurgica degli elettrocateri è indicata quando è necessario procedere a concomitante sostituzione o riparazione valvolare per EI o quando i tentativi di rimozione percutanea non siano riusciti ad estrarre completamente l'hardware. Tuttavia, la mortalità associata alla rimozione chirurgica è elevata, trattandosi spesso di pazienti anziani con plurime comorbidità<sup>380</sup>.

### 12.2.10 Reimpianto

Prima di eseguire un reimpianto occorre innanzitutto rivalutare le indicazioni alla terapia con CIED<sup>377,403</sup>, in quanto in un numero significativo di casi non si rende più necessaria<sup>366,398</sup>. Il nuovo dispositivo deve essere posizionato controlateralmente, mentre non esistono chiare raccomandazioni riguardo al timing di reimpianto ottimale, che deve quindi essere definito sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto di una serie di fattori quali la presenza persistente di batteriemia e vegetazioni o la dipendenza dal pacemaker o dal cardioverter-defibrillatore. Non è raccomandato l'immediato reimpianto a causa del rischio di nuova infezione<sup>366,377,398,403</sup>. Il posizionamento di un nuovo dispositivo può essere effettuato solo quando le emocolture restano negative per almeno 72h e, nei pazienti che presentano infezione valvolare residua, la procedura deve essere procrastinata di almeno 14 giorni<sup>366,406</sup>.

Quando possibile, deve essere evitata la stimolazione cardiaca temporanea che è stata dimostrata essere un fattore di rischio di reinfezione del dispositivo<sup>367</sup>. Nei pazienti pacemaker-dipendenti è stata descritta una terapia "ponte" mediante l'uso temporaneo di elettrocateri a fissazione attiva collegati ad un dispositivo esterno<sup>407</sup>, che ha avuto un esito positivo in termini di mobilitazione precoce del paziente e riduzione del rischio di eventi avversi.

### 12.2.11 Profilassi

Prima dell'impianto è raccomandata la profilassi antibiotica<sup>367,368,373</sup>, anche se non esistono studi controllati di ampie dimensioni a riguardo. In genere, a scopo profilattico vengono utilizzate le cefalosporine di prima generazione, come la cefazolina (6 g/die per 24-36h post-intervento), da somministrarsi per via parenterale 1h prima della procedura.

Nei centri nei quali sia stata registrata un'elevata prevalenza di batteriemie da stafilococchi resistenti all'oxacillina, così come nei pazienti ad alto rischio o con controindicazioni alle cefalosporine, in sostituzione della cefazolina possono essere prese in considerazione la vancomicina, la teicoplanina o la daptomicina, da iniziare sempre prima della procedura in base alla rispettiva farmacocinetica.

***In sintesi, le CDRIE sono fra le forme di EI più difficili da diagnosticare e devono essere sospettate in presenza di sintomi spesso fuorvianti, soprattutto nei pazienti anziani. La prognosi è sfavorevole, non fosse altro perché tali infezioni si sviluppano più spesso nei pazienti anziani affetti da comorbidità. Nella maggior parte dei casi, il***

***trattamento delle CDRIE deve prevedere una terapia antibiotica prolungata e la rimozione del dispositivo. La Tabella 25 riassume le principali raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione delle CDRIE.***

**Tabella 25.** Diagnosi, trattamento e prevenzione dell'endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>A. Diagnosi</b>			
1. Si raccomanda di raccogliere almeno 3 set di emocolture prima di iniziare la terapia antimicrobica per l'infezione di un CIED.	I	C	
2. Dopo espianto del CIED è raccomandata la coltura della punta dell'elettrocateretere.	I	C	
3. Nei pazienti con sospetta CDRIE ed emocolture sia positive che negative si raccomanda di eseguire l'ETE, a prescindere dai reperti dell'ETT, al fine di valutare l'endocardite su elettrocateretere e l'infezione valvolare.	I	C	
4. Nei pazienti con sospetta CDRIE che presentano emocolture positive e reperti ecocardiografici negativi può essere presa in considerazione l'ecografia intracardiaca.	IIb	C	
5. Nei pazienti con sospetta CDRIE che presentano emocolture positive e reperti ecocardiografici negativi, possono essere prese in considerazione come strumenti diagnostici aggiuntivi la scintigrafia marcata con leucociti e la <sup>18</sup> F-FDG PET/TC.	IIb	C	
<b>B. Principi di trattamento</b>			
1. Nelle CDRIE accertate, così come nelle infezioni della tasca presumibilmente isolate, è raccomandata una terapia antibiotica prolungata (prima e dopo l'estrazione) e la rimozione completa dell'hardware (dispositivo ed elettrocateretere).	I	C	
2. Nelle CDRIE sospettate sulla base di un'infezione occulta in assenza di altre cause apparenti di infezione, deve essere presa in considerazione la rimozione completa dell'hardware.	IIa	C	
3. Nei pazienti con NVE o PVE o portatori di dispositivi intracardiaci, in assenza di concomitante infezione sul dispositivo, può essere presa in considerazione la rimozione dell'hardware.	IIb	C	
<b>C. Modalità di rimozione del dispositivo</b>			
1. Nella maggior parte dei pazienti con CDRIE, compresi quelli con vegetazioni >10 mm, è raccomandata la rimozione del dispositivo per via percutanea	I	B	382,391, 405
2. Quando la rimozione percutanea risulta parziale o non è fattibile o in concomitanza di EI distruttiva severa della valvola tricuspide, deve essere presa in considerazione la rimozione chirurgica.	IIa	C	
3. La rimozione chirurgica può essere presa in considerazione nei pazienti con vegetazioni voluminose (>20 mm).	IIb	C	
<b>D. Reimpianto</b>			
1. In seguito alla rimozione del dispositivo, si raccomanda di riesaminare l'opportunità di procedere a reimpianto.	I	C	
2. Se indicato, il reimpianto deve essere possibilmente rimandato per consentire la somministrazione della terapia antibiotica per alcuni giorni o settimane.	IIa	C	

(continua)

(segue) **Tabella 25.**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
3. Nei pazienti pacemaker-dipendenti che necessitano di adeguata antibiotico-terapia prima del reimpianto, può essere presa in considerazione una strategia "temporanea" con impianto ipsilaterale di elettrocatereteri a fissazione attiva.	IIb	C	
4. Di routine, non è raccomandata la stimolazione cardiaca temporanea.	III	C	
<b>E. Profilassi</b>			
1. Prima dell'impianto del dispositivo è raccomandata la profilassi antibiotica standard.	I	B	367,368,373
2. Ad eccezione delle procedure da eseguire in regime d'urgenza, almeno 2 settimane prima dell'impianto di materiale esogeno cardiaco/intravascolare devono essere eliminati potenziali focolai settici.	IIa	C	

CDRIE, endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FDG, fluorodeossiglucosio; NVE, endocardite su valvola nativa; PET, tomografia ad emissione di positroni; PVE, endocardite su valvola protesica; TC, tomografia computerizzata.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

### 12.3 Endocardite infettiva in terapia intensiva

Il ricovero in unità di terapia intensiva (UTI) fa spesso parte del consueto percorso del paziente sottoposto a trattamento chirurgico per EI o con un quadro di instabilità emodinamica correlata a sepsi severa, SC conclamato e/o valvulopatia severa o insufficienza d'organo secondaria a complicanze correlate all'EI<sup>411,412</sup>. L'incidenza di infezioni nosocomiali è in progressivo aumento e i pazienti possono sviluppare EI a seguito di infezioni associate alle cure sanitarie acquisite durante la degenza in ospedale o in terapia intensiva. Inoltre, la diagnosi di EI può rivelarsi problematica, al punto che in alcuni casi viene posta solo post-mortem<sup>413</sup>. Nonostante i progressi compiuti in ambito diagnostico e terapeutico, la mortalità nei pazienti critici rimane particolarmente elevata, oscillando dal 29% all'84%<sup>411,414,415</sup>.

Non è facile stimare la percentuale di pazienti che necessitano di ricovero in UTI per EI. In uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo, condotto in 4106 pazienti ricoverati in 4 UTI mediche, l'EI è stata identificata nello 0.8% dei casi<sup>416</sup>. Le motivazioni che avevano portato al ricovero in UTI erano rappresentate da insufficienza cardiaca congestizia (64%), shock settico (21%), deterioramento neurologico (15%) e rianimazione cardiopolmonare (9%)<sup>416</sup>. La morbilità in area critica è elevata, tanto che il 79% dei pazienti necessita di ventilazione meccanica, il 73% di supporto inotropo e il 39% sviluppa insufficienza renale.

#### 12.3.1 Agenti patogeni

Esistono solamente pochi dati sugli organismi causali dell'EI in UTI ma, stante ad alcune casistiche, le infezioni da *Staphylococcus* spp. sono le più comuni, essendo responsabili del 74% di tutte le EI di origine nosocomiale, seguite dalle infezioni da streptococchi. Le EI micotiche stanno divenendo un problema sempre più rilevante, con il riscontro di EI da *Candida* sempre più frequente fra i pazienti delle UTI rispetto a quelli ricoverati in al-

tri reparti<sup>417</sup>, il che deve indurre ad un elevato indice di sospetto per EI micotica nel contesto delle UTI, in particolare quando il paziente non risponde alla terapia antimicrobica empirica.

#### 12.3.2 Diagnosi

I criteri diagnostici per l'EI in UTI sono gli stessi previsti per le altre popolazioni di pazienti; le manifestazioni cliniche, tuttavia, possono essere atipiche e le classiche caratteristiche possono essere occultate dalla presenza di patologie concomitanti e dalle cure intensive. Di conseguenza, gli accessi febbrili potrebbero venire imputati ad una coesistente infezione nosocomiale o le manifestazioni neurologiche potrebbero essere mascherate da fattori confondenti correlati alla sedazione o allo stato di delirio, così come la presenza di multiple patologie concomitanti o di danno renale acuto potrebbe essere attribuita a condizioni coesistenti. In ambiente intensivo può rivelarsi problematico eseguire l'esame ecocardiografico e l'ETT ha una ridotta sensibilità nel diagnosticare l'EI, mentre per l'ETE dovrebbe essere prevista una soglia relativamente bassa per i pazienti critici con infezione ematica da *S. aureus* correlata al catetere in considerazione dell'elevata propensione a causare EI, ma che quando anche negativa può giustificare un trattamento antibiotico di breve durata.

#### 12.3.3 Trattamento

La gestione dei pazienti con sepsi severa o shock settico deve seguire i protocolli definiti dalle linee guida internazionali<sup>418</sup>. La terapia antimicrobica e le indicazioni al trattamento chirurgico sono riportate, rispettivamente, nelle sezioni 7 e 10. Tuttavia, in base ai dati derivati dai registri, occorre tenere in considerazione che una situazione di emergenza o di salvataggio si associa alla mortalità più elevata nei pazienti con EI sottoposti a trattamento chirurgico<sup>299</sup>, così come il riscontro di uno score SOFA >15 il giorno dell'intervento è correlato ad un outcome estremamente sfavorevole<sup>125</sup>. In questa popolazione di pazienti altamente critici, dove coesistono indicazioni e controindicazioni alla chirurgia, il processo decisionale è problematico e deve essere elaborato da parte di un Endocarditis Team multidisciplinare con il coinvolgimento di una pluralità di professionisti.

### 12.4 Endocardite infettiva del cuore destro

L'EI del cuore destro è responsabile del 5-10% di tutti i casi di EI<sup>419,420</sup> e viene riscontrata prevalentemente in condizioni di IVDA, in particolar modo nei pazienti sieropositivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o immunosoppressi<sup>420-422</sup>, anche se può verificarsi in pazienti portatori di pacemaker, defibrillatore, cateteri venosi centrali o con CHD. *S. aureus* è l'agente eziologico predominante (60-90% dei casi)<sup>419,423</sup>, con una prevalenza sempre maggiore di ceppi meticillino-resistenti<sup>414</sup>. Si osserva anche un graduale aumento delle infezioni polimicrobiche<sup>424</sup>. La valvola tricuspide rappresenta il sito di infezione più frequente, ma possono essere coinvolte anche altre valvole – incluse quelle della sezione sinistra del cuore<sup>425</sup>. La mortalità intraospedaliera si aggira intorno al 7%<sup>426-429</sup>.

#### 12.4.1 Diagnosi e complicanze

La presentazione clinica usuale dell'EI del cuore destro comprende febbre persistente, batteriemia e ripetute embolie polmonari settiche, che possono esordire con dolore toracico, tosse o emottisi. In caso di embolia sistemica, deve essere presa in considerazione l'evenienza di embolia paradossa o di conco-

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

mitante EI del cuore sinistro. Lo SC destro isolato, seppur raro, può essere causato da ipertensione polmonare e da severa insufficienza od ostruzione valvolare delle sezioni destre<sup>425</sup>. L'ipertensione polmonare può essere dovuta ad EI del cuore sinistro.

Generalmente, l'ETT consente di valutare l'eventuale interessamento tricuspide, data la localizzazione anteriore di questa valvola e la frequente presenza di grosse vegetazioni<sup>430,431</sup>. È necessario valutare sempre le valvole di Eustachio e polmonare. L'ETE ha una maggiore sensibilità nell'identificare le vegetazioni polmonari<sup>432</sup> e l'interessamento delle sezioni sinistre.

**12.4.2 Prognosi e trattamento**

In un ampio studio di coorte retrospettivo condotto in pazienti con EI del cuore destro provocata da IVDA, una dimensione delle vegetazioni >20 mm e l'eziologia micotica sono risultate i due principali fattori predittivi di mortalità<sup>433</sup>. Nei pazienti con infezione da HIV, livelli di CD4 <200 cellule/μl hanno un elevato valore prognostico<sup>420,421</sup>.

**12.4.2.1 Terapia antimicrobica**

La scelta della terapia antibiotica empirica è subordinata al microrganismo sospettato, al tipo di stupefacente o solvente usato dal tossicodipendente e alla sezione cardiaca coinvolta<sup>424</sup>, ma in ogni caso deve sempre assicurare la copertura nei confronti di *S. aureus*. Il trattamento iniziale dovrà comprendere penicilline penicillinasi-resistenti, vancomicina o daptomicina, in relazione alla prevalenza locale di MRSA<sup>424</sup>, in associazione a gentamicina. Se il paziente è dipendente da pentazocina, deve essere aggiunto un antibiotico ad attività antipseudomonas<sup>434</sup>; se invece utilizza eroina disciolta in succo di limone, deve essere presa in considerazione *Candida* spp. (non *C. albicans*) con l'aggiunta di un farmaco antifungino<sup>435</sup>. Una volta isolato l'agente eziologico, la terapia deve essere modificata di conseguenza.

È stato ripetutamente documentato che un trattamento di 2 settimane può essere sufficiente e che l'aggiunta di un aminoglicoside può non essere necessaria<sup>436</sup>. Nella maggior parte dei pazienti con EI isolata della valvola tricuspide il trattamento per 2 settimane con oxacillina (o cloxacillina) non associato a gentamicina si rivela efficace, a condizione che vengano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- MSSA,
- buona risposta al trattamento,
- assenza di infezioni metastatiche o empiema,
- assenza di complicanze cardiache o extracardiache,
- assenza di concomitante infezione di valvola protesica o delle valvole delle sezioni cardiache sinistre,
- presenza di vegetazioni <20 mm,
- assenza di grave immunosoppressione (<200 cellule CD4/μl) in associazione o meno a sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

I glicopeptidi (vancomicina) non devono essere utilizzati per un trattamento di 2 settimane a causa della loro limitata azione battericida, della scarsa penetrazione all'interno delle vegetazioni e dell'aumentata clearance in condizioni di IVDA. Il regime terapeutico standard di 4-6 settimane deve essere applicato nei seguenti casi:

- lenta risposta clinica o microbiologica (>96h) all'antibiotico-terapia<sup>426</sup>;
- EI del cuore destro complicata da SC destro, vegetazioni di dimensioni >20 mm, insufficienza respiratoria acuta, metasta-

- si settiche al di fuori del polmone (incluso l'empiema) o complicanze extracardiache come l'insufficienza renale acuta<sup>426</sup>;
- terapia con antibiotici che non siano penicilline penicillinasi-resistenti<sup>437</sup>;
- IVDA con grave immunosoppressione (livelli di CD4 <200 cellule/μl) con o senza AIDS<sup>438</sup>; oppure
- concomitante EI del cuore sinistro.

In alternativa, quando non può essere utilizzata la via di somministrazione e.v. convenzionale, l'EI del cuore destro causata da *S. aureus* in condizioni di IVDA può essere trattata anche con ciprofloxacina per os (750 mg bid) in associazione a rifampicina (300 mg bid), a condizione che il ceppo batterico sia totalmente sensibile ad entrambi i farmaci, che non sussistano complicanze e che venga monitorata attentamente l'aderenza del paziente alla terapia<sup>439</sup>. In uno studio randomizzato controllato, la daptomicina si è dimostrata non inferiore alla terapia standard nel trattamento delle infezioni da *S. aureus*, inclusa l'EI delle sezioni destre<sup>168</sup>. Nell'adottare il trattamento con daptomicina, la maggior parte degli autori raccomanda di utilizzare un dosaggio elevato (10 mg/kg/24h) e di associare il farmaco alla cloxacillina o alla fosfomicina allo scopo di prevenire fenomeni di resistenza<sup>174</sup>. I glicopeptidi (vancomicina) e la daptomicina sono gli agenti di scelta per il trattamento delle infezioni MRSA, ma la vancomicina può essere meno efficace nelle infezioni provocate da ceppi batterici MRSA con MIC >1 μg/ml<sup>171,172,440</sup>, nel qual caso è preferibile la daptomicina. Per i batteri diversi da *S. aureus*, la terapia nei tossicodipendenti non differisce da quella prevista per chi non fa abuso di sostanze stupefacenti<sup>344,351</sup>.

**12.4.2.2 Chirurgia**

In generale, il trattamento chirurgico deve essere evitato in condizioni di IVDA con EI su valvola nativa del cuore destro a causa dell'elevata incidenza di recidive correlata al continuo abuso di droga, mentre deve essere preso in considerazione nei seguenti casi (Tabella 26):

- SC destro dovuto ad insufficienza tricuspide severa con scarsa risposta alla terapia diuretica;
- EI causata da microrganismi di difficile eradicazione (es. miceti persistenti) o presenza di batteriemia da almeno 7 gior-

**Tabella 26.** Indicazioni per il trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva del cuore destro.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei seguenti casi:	Ila	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in presenza di microrganismi di difficile eradicazione (es. miceti persistenti) o di batteriemia da almeno 7 giorni (es. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) nonostante adeguata terapia antimicrobica, oppure</li> <li>• persistenti vegetazioni &gt;20 mm sulla valvola tricuspide dopo embolia polmonare, ricorrente in associazione o meno a SC destro, oppure</li> <li>• SC destro dovuto ad insufficienza tricuspide severa con scarsa risposta alla terapia diuretica.</li> </ul>		

SC, scompenso cardiaco.  
<sup>a</sup>classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>livello di evidenza.

ni (es. *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) nonostante adeguata terapia antimicrobica<sup>441</sup>;

- persistenti vegetazioni >20 mm sulla valvola tricuspide dopo embolia polmonare ricorrente, in associazione o meno a SC destro<sup>426,433</sup>.

Il trattamento chirurgico nei soggetti tossicodipendenti HIV-positivi con EI non peggiora la prognosi né dell'EI né dell'HIV.

Recenti dati su scala nazionale hanno dimostrato che le tre strategie chirurgiche più frequentemente adottate per il trattamento dell'EI della valvola tricuspide sono la resezione valvolare e la riparazione o sostituzione valvolare<sup>429</sup>. L'intervento di sostituzione della valvola tricuspide con successivo impianto di una bioprotesi è stato l'approccio maggiormente utilizzato, ma alcuni autori sono più favorevoli alla riparazione valvolare (evitando possibilmente l'uso di materiali artificiali) anche se tale procedura non comporta un miglioramento dell'outcome rispetto all'intervento di sostituzione o resezione valvolare<sup>429</sup>. La resezione valvolare senza sostituzione protesica può associarsi a grave SC destro postoperatorio, in particolare nei pazienti con ipertensione polmonare, e può essere quindi presa in considerazione solo in casi estremi, sostituendo la valvola non appena sia guarita l'infezione e sia cessato l'uso di stupefacenti<sup>358</sup>. La sostituzione della valvola polmonare deve essere evitata ma, quando ritenuta necessaria, è preferibile l'uso di homograft polmonari (o, se non disponibili, di valvole xenograft).

***In sintesi, l'EI del cuore destro è prevalentemente riscontrata in condizioni di IVDA e nei pazienti con CHD. Le manifestazioni cliniche tipiche che inducono alla diagnosi comprendono i sintomi respiratori e gli accessi febbrili. L'ETT è di grande valore in questa categoria di pazienti. A fronte di una mortalità intraospedaliera relativamente bassa, l'EI del cuore destro è associata tuttavia ad un elevato rischio di recidiva nei casi di IVDA e il trattamento chirurgico è raccomandato unicamente in presenza di sintomatologia intrattabile, inefficacia della terapia medica, embolia polmonare settica ricorrente o embolia paradossa.***

## 12.5 Endocardite infettiva nei pazienti con cardiopatia congenita

La popolazione pediatrica e adulta affetta da CHD è in aumento e queste affezioni rappresentano il maggior fattore predisponente allo sviluppo di EI nei giovani pazienti. Le informazioni riguardo all'EI in questo contesto sono tuttavia limitate, in quanto gli studi sistematici disponibili sono pochi e spesso retrospettivi e i bias di selezione che accomunano gli studi condotti in centri altamente specialistici ne precludono l'applicazione generalizzata.

L'incidenza riportata di EI nei pazienti con CHD è 15-140 volte più elevata di quella della popolazione generale (la stima più elevata è tratta da una divisione altamente specialistica)<sup>442,443</sup>, ed è inferiore nei bambini (0.04%/anno) rispetto agli adulti (0.1%/anno)<sup>444,445</sup>. La prevalenza di CHD nei pazienti con EI varia (probabilmente per effetto dei bias di selezione) dal 2% al 60%<sup>446-450</sup>, con una predominanza notevolmente superiore nel sesso femminile<sup>443,451,452</sup>.

Le lesioni semplici, quali i difetti del setto interatriale tipo ostium secundum o le valvulopatie polmonari, sono associate ad un basso rischio di EI, mentre altre, come la bicuspidia aortica, sono correlate ad un rischio più elevato, ma di fatto le CHD

sono spesso costituite da lesioni cardiache multiple, ciascuna delle quali contribuisce al rischio globale di EI. Ad esempio, l'incidenza di EI risulta particolarmente elevata nei pazienti con difetto del setto interventricolare e concomitante insufficienza aortica<sup>453</sup>.

La distribuzione degli agenti eziologici non differisce da quella osservata nelle cardiopatie acquisite, ed i ceppi batterici più frequentemente coinvolti sono rappresentati dagli streptococchi e dagli stafilococchi<sup>443,451,452</sup>.

Alla stregua di quanto avviene in altre categorie di pazienti, spesso l'EI viene diagnosticata troppo tardi e questo deve indurre a prendere in considerazione la diagnosi di EI in ogni paziente con CHD che presenta accessi febbrili o altri segni di infezione in atto. La raccolta delle emocolture deve essere effettuata prima di iniziare l'antibiotico terapia. La sintomatologia principale, le complicanze e le basi per porre diagnosi sono le stesse di quelle dell'EI in generale, con un maggior numero di casi di EI del cuore destro nei pazienti con CHD rispetto a quelli affetti da cardiopatie acquisite. In questo contesto, non vi sono studi che abbiano valutato in maniera sistematica la superiorità dell'ETE rispetto all'ETT ma, tenuto conto della complessa anatomia e della presenza di materiali artificiali che possono determinare un ridotto tasso di identificazione delle vegetazioni o di altri elementi peculiari dell'EI, viene favorito il ricorso aggiuntivo all'ETE, in particolar modo nei pazienti adulti<sup>443</sup>. Ciononostante, un esame negativo non esclude la diagnosi.

I centri per le CHD con competenze specialistiche nell'imaging, nella chirurgia e nelle cure intensive sono quelli in grado di offrire il miglior percorso di cura, dalla diagnosi al trattamento, ai pazienti con CHD affetti da EI. Il ricorso alla chirurgia è opportuno in caso di insuccesso della terapia medica, in seguito all'insorgenza di complicanze emodinamiche gravi e in presenza di un elevato rischio di embolia settica devastante.

La comparsa di EI nelle CC comporta una mortalità del 4-10%<sup>5443,451,452,454</sup>. Questa prognosi migliore rispetto alle cardiopatie acquisite riflette probabilmente la preponderanza di EI del cuore destro e la prestazione di cure migliori nei centri per le CHD.

La prevenzione primaria è fondamentale<sup>455</sup>. È stata già sottolineata l'importanza di una corretta igiene orale, dentaria e cutanea e la profilassi antibiotica è indicata nelle categorie ad alto rischio descritte nella sezione 3. Tuttavia, esiste anche un problema di ordine educativo, in particolare nei pazienti non seguiti da centri specialistici, poiché la consapevolezza del rischio di EI e la necessità di adottare misure preventive non risultano adeguatamente diffuse fra la popolazione affetta da CHD<sup>456</sup>. In questa categoria di pazienti deve essere scoraggiato di praticare il piercing e il tatuaggio a fini estetici, quanto meno sulla lingua o sulle membrane mucose.

La riparazione chirurgica delle CHD spesso riduce il rischio di EI in assenza di lesioni residue<sup>447,457</sup>. Di contro, le procedure di chirurgia sostitutiva con impianto di valvole artificiali possono determinare un aumento del rischio globale di EI. Non esistono dati scientifici che giustifichino l'intervento di chirurgia cardiaca o percutaneo (es. chiusura di dotto arterioso pervio) al solo scopo di eliminare il rischio di EI<sup>458</sup>. È stato descritto il ricorso ad intervento di riparazione cardiaca quale misura di prevenzione secondaria per ridurre il rischio di EI recidivante, ma tale opzione non è stata ancora valutata in maniera sistematica.

*In sintesi, nei pazienti con CHD, l'EI è rara e colpisce più frequentemente le sezioni cardiache destre. I centri per le CHD con competenze specialistiche nell'imaging, nella chirurgia e nelle cure intensive sono quelli in grado di offrire il miglior percorso di cura, dalla diagnosi al trattamento, ai pazienti con CHD affetti da EI. La complessa anatomia rende difficoltosa la valutazione ecocardiografica, tuttavia il sospetto diagnostico deve essere posto in tutti i pazienti con CHD che presentano processi infettivi in atto o accessi febbrili. La prognosi è migliore rispetto ad altre forme di EI, con una mortalità <10%. In questa popolazione, le misure preventive e l'educazione del paziente rivestono un'importanza particolare.*

## 12.6 Endocardite infettiva in gravidanza

La mutevole fisiologia cardiovascolare, che può simulare una patologia cardiaca e confondere così il quadro clinico, rappresenta una sfida per il medico che deve valutare una paziente cardiopatica in stato di gravidanza<sup>459,460</sup>. L'incidenza di EI in gravidanza è stata riportata dello 0.006%<sup>195</sup>, mentre nelle pazienti con patologia cardiaca è dello 0-1.2% e più elevata nelle portatrici di protesi valvolare meccanica<sup>461-464</sup>. Pertanto, l'EI è estremamente rara e può essere provocata sia da una complicanza di lesioni cardiache preesistenti sia da una condizione di IVDA. La mortalità materna è quasi del 33% e la maggior parte dei decessi sono correlati a SC o ad eventi embolici, mentre la mortalità fetale è approssimativamente del 29%<sup>196</sup>. Particolare attenzione deve essere posta alle donne in gravidanza che presentano febbre di origine sconosciuta o soffi cardiaci.

Al fine di ridurre il rischio di mortalità materna e fetale, è importante identificare tempestivamente lo stato infettivo ed instaurare un adeguato trattamento<sup>196</sup>. Le donne in gravidanza che presentano SC secondario ad insufficienza valvolare acuta devono essere sottoposte a chirurgia d'urgenza, anche se l'intervento è associato ad un'elevata mortalità fetale.

## 12.7 Terapia antitrombotica nei pazienti con endocardite infettiva

Le indicazioni alla terapia antiplastrica e anticoagulante nei pazienti con EI sono analoghe a quelle previste per le altre categorie di pazienti e non esistono evidenze a supporto della somministrazione di farmaci che interferiscono con il sistema di coagulazione come trattamento aggiuntivo dell'EI<sup>258</sup>. In linea generale, la terapia trombolitica è controindicata e in alcuni casi è risultata associata a gravi emorragie intracraniche<sup>465</sup>, mentre la trombectomia può essere un'alternativa percorribile in pazienti selezionati con ictus ischemico correlato all'EI (v. sezione 9.1).

I pazienti già in trattamento con anticoagulanti orali possono presentare un rischio più elevato di emorragia intracranica al momento della diagnosi di EI, specie nei casi di PVE da *S. aureus*<sup>113,466</sup>, ma di contro durante lo sviluppo dell'infezione può esservi una minore tendenza a sviluppare eventi embolici<sup>467</sup>.

Le raccomandazioni per la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti con EI sono basate su un basso livello di evidenza (Tabella 27) e le decisioni a riguardo devono essere prese dall'Endocarditis Team su base individuale. Non sono disponibili studi che abbiano valutato il ruolo della terapia ponte con eparina non frazionata o a basso peso molecolare nel contesto dell'EI, ma potrebbe rivelarsi ragionevolmente vantaggiosa in particolari situazioni (es. in pazienti instabili) prima che

**Tabella 27.** Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica nell'endocardite infettiva.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
In presenza di sanguinamento maggiore è raccomandata l'interruzione della terapia antiplastrica.	I	B	257
Nei pazienti con emorragia intracranica è raccomandata l'interruzione di qualsiasi farmaco anticoagulante.	I	C	
Nei pazienti con ictus ischemico non accompagnato da emorragia, deve essere presa in considerazione la sostituzione della terapia anticoagulante orale (anti-vitamina K) con eparina non frazionata o a basso peso molecolare per 1-2 settimane sotto stretto monitoraggio <sup>d</sup> .	Ila	C	
Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica e con emorragia intracranica, dopo consulto multidisciplinare deve essere ripresa quanto prima la somministrazione di eparina non frazionata o a basso peso molecolare.	Ila	C	
In assenza di ictus, nei pazienti con EI da <i>S. aureus</i> deve essere presa in considerazione la sostituzione della terapia anticoagulante orale con eparina non frazionata o a basso peso molecolare per 1-2 settimane sotto stretto monitoraggio.	Ila	C	
Nei pazienti con EI non è raccomandata la terapia trombolitica.	III	C	

EI, endocardite infettiva.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

<sup>d</sup>l'esperienza con i nuovi anticoagulanti orali nel contesto dell'EI è estremamente limitata.

venga definita l'opportunità o meno di procedere al trattamento chirurgico o per evitare eventuali interazioni farmacologiche.

Le evidenze disponibili non supportano l'avvio della terapia antiplastrica nei pazienti con EI accertata<sup>258</sup>, anche se alcuni studi sperimentali hanno riportato risultati promettenti<sup>468</sup>. Alcuni studi di coorte hanno evidenziato una possibile riduzione dell'incidenza di complicanze emboliche<sup>257</sup> o di EI in alcune categorie di pazienti già in terapia antiplastrica<sup>469</sup>, ma i dati sono comunque contraddittori<sup>470,471</sup>.

## 12.8 Endocardite trombotica non batterica ed endocardite associata a neoplasie

### 12.8.1 Endocardite trombotica non batterica

L'endocardite trombotica non batterica (*non-bacterial thrombotic endocarditis*, NBTE) (detta anche endocardite marantica, di Libman-Sacks o verrucosa) è caratterizzata dalla presenza di vegetazioni in sede valvolare costituita da aggregati di fibrina e piastrine, che di per sé non contengono agenti patogeni né determinano lesioni destruenti a carico della valvola sottostante<sup>472</sup>. È piuttosto importante differenziare una vera NBTE da un'EI ad emocoltura negativa nei pazienti che hanno ricevuto una precedente terapia antibiotica<sup>473</sup>.

La NBTE è associata a numerose patologie, quali neoplasie, connettiviti (presenza di anticorpi antifosfolipidi nei pazienti con lupus eritematoso sistemico, la cosiddetta endocardite di Libman-Sacks), malattie autoimmuni, stati di ipercoagulabilità, set-

ticemia, gravi ustioni o condizioni croniche come la tubercolosi, l'uremia o l'AIDS. Può dare origine ad eventi tromboembolici potenzialmente fatali, che rappresentano la principale manifestazione clinica.

È fondamentale differenziare la NBTE dall'EI e come procedimento diagnostico iniziale si raccomanda di utilizzare lo stesso previsto per l'EI. La diagnosi di NBTE è difficile e si basa su un elevato indice di sospetto nel contesto di un processo patologico noto per essere associato a questa forma di EI, sul rilievo di un soffio cardiaco, sulla presenza di vegetazioni non responsive all'antibiototerapia e sull'evidenza di multipli emboli sistemici<sup>474</sup>.

La comparsa di un nuovo soffio cardiaco o la variazione di un soffio preesistente, sebbene infrequente, nel contesto di una patologia predisponente deve indurre il medico a prendere in considerazione l'evenienza di NBTE.

In questa particolare forma di EI, le vegetazioni valvolari sono generalmente di piccole dimensioni, ampie alla base e dai margini irregolari; inoltre, non sono accompagnate da una reazione infiammatoria e, di conseguenza, sono friabili e poco adese alla superficie. In seguito ad embolizzazione, le piccole parti di vegetazioni ( $\leq 3$  mm) che residuano sulla valvola affetta possono esitare in reperti ecocardiografici falsamente negativi. Qualora il sospetto di NBTE sia elevato, deve essere posta l'indicazione all'ETE. Il riscontro di vegetazioni nel cuore sinistro (in particolare a carico della valvola mitrale) o in entrambe le sezioni cardiache depone concordemente per la presenza di NBTE piuttosto che di EI<sup>475</sup> e quanto prima viene eseguita l'ETE, tanto più si assiste ad un miglioramento della prognosi correlata alla NBTE<sup>476</sup>.

Per la ricerca delle possibili cause devono essere eseguite le indagini ematologiche e di coagulazione, così come si deve procedere alla raccolta ripetuta delle emocolture al fine di escludere la diagnosi di EI, per quanto anche in presenza di EI il risultato può essere negativo (per effetto di precedente terapia antibiotica, microrganismi del gruppo HACEK, miceti, ecc.). Nei pazienti con embolia sistemica ricorrente o con lupus eritematoso sistemico accertato è necessario eseguire i test immunologici e per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti- $\beta_2$ -glicoproteina 1; per porre la diagnosi deve risultare positivo almeno uno test in due determinazioni effettuate a distanza di 12 settimane)<sup>477</sup>.

La gestione dei pazienti con NBTE prevede inizialmente il trattamento della patologia sottostante e, in assenza di controindicazioni, deve essere instaurata la terapia anticoagulante con eparina non frazionata o a basso peso molecolare o con warfarin, anche se esistono poche evidenze a supporto di tale strategia. Non ci sono studi che abbiano valutato l'uso degli inibitori diretti della trombina o del fattore Xa nel contesto della NBTE, mentre per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è indicata l'anticoagulazione a tempo indeterminato. È attualmente in corso uno studio di confronto tra rivaroxaban (un inibitore del fattore Xa) vs warfarin per il trattamento dei pazienti con eventi trombotici associati alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi<sup>478</sup>. Tuttavia, l'anticoagulazione comporta un rischio di trasformazione emorragica. I pazienti con NBTE e attacco cerebrale devono essere sottoposti a TC prima di iniziare il trattamento anticoagulante allo scopo di escludere la presenza di emorragia intracranica.

L'intervento chirurgico, il *debridement* e/o la ricostruzione valvolare il più delle volte non sono raccomandati, a meno che

il paziente non presenti tromboembolismo ricorrente nonostante terapia anticoagulante ben controllata. Le altre indicazioni alla chirurgia sono analoghe a quelle previste per l'EI. Nei pazienti con associata neoplasia è raccomandato un approccio multidisciplinare (Endocarditis Team).

### 12.8.2 Endocardite infettiva associata a neoplasie

L'EI può essere un potenziale marker di carcinoma occulto. In un ampio studio di popolazione su scala nazionale condotto in Danimarca su 8445 pazienti con EI, 997 sono risultati affetti da neoplasie ad un follow-up mediano di 3.5 anni, con un rischio di neoplasia addominale ed ematologica estremamente elevato a ridosso della diagnosi (nei primi 3 mesi) che si è mantenuto più elevato del previsto anche al follow-up a lungo termine (>12 mesi) nel caso della neoplasia addominale<sup>479</sup>.

Diversi batteri sono stati riportati in associazione al cancro del colon-retto, in particolare è stata ampiamente documentata la correlazione con l'infezione da *S. bovis*, più specificatamente con la sottospecie *S. gallolyticus*; l'infezione da *S. bovis* è stata messa in relazione alla presenza di neoplasia gastrointestinale, che nella maggior parte dei casi era rappresentata dall'adenocarcinoma del colon<sup>480</sup>. Tuttavia, è tuttora oggetto di dibattito se l'associazione tra EI da *S. bovis/S. gallolyticus* e il carcinoma del colon-retto sia prettamente una conseguenza della lesione gastrointestinale o se, viceversa, sia il fattore scatenante o favorente l'insorgenza del carcinoma del colon-retto<sup>481</sup>.

Nel contesto dell'EI da *S. bovis* si rende necessaria un'adeguata classificazione microbiologica. Nel caso dell'EI da *S. bovis/S. gallolyticus* si raccomanda di escludere la presenza di un carcinoma occulto del colon-retto nel corso dell'ospedalizzazione e, in assenza di neoplasia, è fortemente consigliabile eseguire una colonscopia con cadenza annuale<sup>482</sup>.

Per quanto riguarda gli altri test (sangue occulto nelle feci), i marcatori sierologici per l'identificazione del carcinoma del colon retto – le concentrazioni sieriche di IgG contro gli antigeni di *S. bovis* – non sono sensibili (non tutti i tumori del colon-retto sono determinati dalla colonizzazione da *S. bovis*) né specifici<sup>483</sup>.

Nel procedimento diagnostico dell'EI viene sempre più frequentemente utilizzata la FDG PET/TC, che potrebbe rivestire un ruolo non trascurabile nell'individuare una anomala attività gastrointestinale e nel guidare la colonscopia ma, di contro, un eventuale reperto negativo non consente di escludere una patologia significativa del colon-retto. Non sono disponibili studi che abbiano valutato il valore clinico di questa metodica nell'identificazione del carcinoma occulto del colon-retto nei pazienti con EI da *S. bovis/S. gallolyticus*.

## 13. COSA FARE E COSA NON FARE: MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>1. Profilassi/prevenzione</b>		
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nei pazienti a rischio più alto di EI:	Ila	C
1. Pazienti con protesi valvolari, incluse le valvole transcatertere, o quelli con difetti valvolari corretti con materiale protesico		
2. Pazienti con un precedente episodio di EI		
3. Pazienti con CHD (qualsiasi tipo di CHD cianogena o qualsiasi tipo di CHD cianogena riparata con materiale protesico).		

LINEE GUIDA ESC PER IL TRATTAMENTO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

La profilassi antibiotica non è raccomandata nelle altre forme di valvulopatia o CHD.	III	C	Infezioni localmente non controllate (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese) devono essere trattate con chirurgia d'urgenza.	I	B
<i>Procedure odontoiatriche</i>					
La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione unicamente per quelle procedure odontoiatriche che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale.	IIa	C	Infezioni micotiche o causate da microrganismi multiresistenti devono essere trattate con chirurgia d'urgenza.	I	C
La profilassi antibiotica non è raccomandata per iniezioni locali di anestetici nei tessuti non infetti, il trattamento di carie superficiali, la rimozione di suture, la radiografia dentale, il posizionamento o l'adeguamento di supporti rimovibili o apparecchi ortodontici o protesi dentarie, nonché in seguito alla perdita di denti decidui o a lacerazioni delle labbra e della mucosa orale.	III	C	NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con persistenti vegetazioni >10 mm dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica devono essere trattate con chirurgia d'urgenza.	I	B
<b>5. Complicanze neurologiche</b>					
<i>Altre procedure</i>					
La profilassi antibiotica non è raccomandata per le procedure del tratto respiratorio, comprese la broncoscopia o laringoscopia, l'intubazione transnasale o endotracheale, né in caso di gastroscopia, colonscopia, citoscopia, parto vaginale o cesareo, ETE o procedure su cute e tessuti molli.	III	C	Dopo un evento embolico silente o un attacco ischemico transitorio, è raccomandata l'immediata chirurgia quando ne sussista l'indicazione.	I	B
<b>2. Raccomandazioni per l'invio del paziente ad un centro di riferimento</b>					
I pazienti con EI complicata devono essere valutati e gestiti nella fase iniziale presso un centro di riferimento attrezzato per il trattamento chirurgico immediato e nel quale sia presente un "Endocarditis Team" multidisciplinare, che includa la presenza di un infettivologo, microbiologo, cardiologo, specialista nelle metodiche di imaging, cardiocirurgo e, se necessario, specialista in CHD.	IIa	B	La neurochirurgia e il trattamento endovascolare sono raccomandati in caso di aneurismi intracranici infettivi di grandi dimensioni, che sono andati incontro a rottura o che si stanno estendendo.	I	C
Nel caso di pazienti con EI non complicata gestiti in un centro non specialistico, è necessario comunicare periodicamente con il centro di riferimento e, se necessario, effettuare delle visite presso il centro stesso.	IIa	B	Dopo emorragia intracranica, in linea generale la chirurgia deve essere posticipata di almeno 1 mese.	IIa	B
<b>3. Diagnosi</b>					
L'ETT è raccomandata come metodica di imaging di prima scelta nel caso di sospetta EI.	I	B	<b>6. El correlata ai dispositivi cardiaci</b>		
L'ETE è raccomandata in tutti i pazienti con sospetto clinico di EI ed ETT negativa o non diagnostica.	I	B	Nelle CDRIE accertate, così come nelle infezioni della tasca presumibilmente isolate, è raccomandata una terapia antibiotica prolungata (prima e dopo l'estrazione) e la rimozione completa dell'hardware (dispositivo ed elettrocaterteri).	I	C
L'ETE è raccomandata nei pazienti con sospetto clinico di EI che sono portatori di protesi valvolare o dispositivo intracardiaco.	I	B	Nella maggior parte dei pazienti con CDRIE, compresi quelli con vegetazioni >10 mm, è raccomandata la rimozione del dispositivo per via percutanea.	I	B
Si raccomanda di ripetere l'ETT e/o l'ETE entro 5-7 giorni in caso di primo esame negativo quando il sospetto clinico di EI è ancora elevato.	I	C	In seguito alla rimozione del dispositivo, si raccomanda di riesaminare l'opportunità di procedere a reimpianto.	I	C
Si raccomanda di ripetere l'ETT e/o l'ETE non appena si sospetti una nuova complicanza dell'EI (soffio di nuova insorgenza, embolia, febbre persistente, SC, ascesso, blocco atrioventricolare).	I	B	Di routine, non è raccomandata la stimolazione cardiaca temporanea.	III	C
L'ecocardiografia intraoperatoria è raccomandata in tutti i casi di EI che necessitano di trattamento chirurgico.	I	B	Prima dell'impianto del dispositivo è raccomandata la profilassi antibiotica standard.	I	B
<b>4. Trattamento</b>					
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare severa od ostruzione valvolare che causano sintomi di SC o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica devono essere trattate con chirurgia d'urgenza.	I	B	<b>7. Raccomandazioni per l'impiego della terapia antitrombotica</b>		
CDRIE, endocardite infettiva correlata ai dispositivi cardiaci; CHD, cardiopatia congenita; EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; NVE, endocardite su valvola nativa; PVE, endocardite su valvola protesica; SC, scompenso cardiaco.					
<sup>a</sup> classe della raccomandazione.					
<sup>b</sup> livello di evidenza.					
<b>14. APPENDICE</b>					
Per l'appendice si rimanda al documento originale: <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/44/3075.full.pdf">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/44/3075.full.pdf</a> .					
<b>15. BIBLIOGRAFIA</b>					
Per la bibliografia si rimanda al documento originale: <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/44/3075.full.pdf">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/44/3075.full.pdf</a> .					