

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Le endocarditi infettive

L'endocardite infettiva (EI) è una malattia ad alto impatto clinico e sociale, con circa 43.000 casi all'anno solo negli Stati Uniti, e con significativa mortalità intra-ospedaliera, compresa tra il 15 e il 20%. Ciò è dovuto a una moltitudine di fattori, tra cui comorbidità pre-esistenti, grado di acuzie, ritardi diagnostici, mancanza e/o ritardi nell'intervento chirurgico, necessità di coordinamento tra molteplici specialità mediche e chirurgiche e mancanza di *follow-up* a lungo termine. Oltre alla significativa morbilità, l'EI comporta anche costi significativi per i sistemi sanitari, a causa dei lunghi periodi di ricovero e dei costosi test diagnostici.

Il numero crescente di pazienti che si iniettano droghe per via endovenosa e successivamente sviluppano l'endocardite crea nuovi dilemmi etici per gli operatori sanitari.

Per questi motivi, il percorso terapeutico di un paziente con endocardite, dal ricovero alla dimissione, è tra i compiti più impegnativi che devono essere affrontati.

Questo documento vuole aggiornare le linee guida dell'*American Heart Association* (AHA), includendo una documentazione più recente su diagnosi, stratificazione del rischio e trattamento.

#### DIAGNOSI

La diagnosi di EI può essere particolarmente difficile, specialmente nei pazienti con emocolture negative (2-71% di tutti i casi).

I **criteri di Duke** modificati (tab 1), in vigore dal 2000, hanno una sensibilità solo dal 70 al 79%, quindi insufficiente, soprattutto perché le emocolture vengono spesso effettuate a trattamento antibiotico iniziato: la sensibilità, infatti, aumenta notevolmente con tre colture effettuate prima dell'intervento terapeutico.

**Batteri più comunemente implicati:** Gram-positivi come *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Faecalis*, Streptococco alfa-emolitico e HACEK (*Haemophilus spp*, *Aggregatibacter spp*, *Cardiobacterium spp*, *Eikenella Corrodens* e *Kingella kingae*).

Nei pazienti sottoposti a riparazione/sostituzione chirurgica della valvola per endocardite con coltura negativa, può essere utile l'uso del sequenziamento dell'RNA ribosomiale 16S. Questo test relativamente nuovo utilizza le PCR (*polymerase chain reactions*) per identificare l'RNA batterico dal tessuto valvolare nativo o dal materiale protesico asportato: sensibilità 80%, falsa positività 3%.

**Ecocardiogramma trans-toracico:** criterio maggiore di Duke, la cui sensibilità è del 70% nelle valvole native ed intorno al 50% nelle valvole protesiche.

L'**ecocardiografia trans-esofagea** rimane lo strumento preferito di diagnostica per immagini, con una sensibilità compresa tra il 90-92%. Si tratta però di un metodo più invasivo, che richiede una pur minima sedazione e in alcuni casi l'anestesia generale, che può comportare rischi significativi per pazienti già clinicamente deboli.

Le linee guida sull'endocardite sia dell'AHA che della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano di eseguire ecocardiogrammi sia trans-toracici che trans-esofagei nei pazienti con rischio medio-alto di endocardite, valvole protesiche e per tutti i pazienti con endocardite diagnosticata su solo ecocardiogramma trans-toracico, per cercare complicanze della malattia come ascesso, pseudo-aneurisma o fistola.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

La **tomografia a emissione di positroni (PET)** è una nuova modalità diagnostica: la sensibilità dei criteri di Duke aumenta a ~90% se viene incorporata tra i criteri principali per l'endocardite della valvola protesica. Di conseguenza, nel 2015 l'ESC ha raccomandato di includere la PET cardiaca come componente del suo algoritmo diagnostico. I limiti sono che si tratta di un esame scarsamente disponibile, che richiede 1-2 giorni per l'esecuzione e che sono possibili falsi positivi se l'EI è su valvola protesica impiantata meno di 3 mesi prima. La decisione di utilizzare la PET cardiaca dovrebbe quindi essere presa in collaborazione tra infettivologo, cardiologo e/o cardio-chirurgo.

I **criteri minori di Duke** si focalizzano principalmente sulle caratteristiche cliniche dell'endocardite, come febbre associata a fenomeni auto-immuni, presenza di emboli settici, nonché fattori di rischio per EI ed esami microbiologici che non soddisfano un criterio principale.

Tabella 1 Criteri di Duke modificati per endocardite infettiva		
Criteri maggiori	<b>Evidenze di laboratorio:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• microrganismo tipico per EI da due emocolture separate: <i>Streptococcus Viridans</i>, <i>Staphylococcus Aureus</i>, <i>Streptococcus Bovis</i>, gruppo HACEK (<i>Haemophilus</i> spp, <i>Actinobacillus Actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium Hominis</i>, <i>Eikenella</i> spp, <i>Kingella Kingae</i>) o Enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario;</li> <li>• emocoltura singola positiva per <i>Coxiella Burnetii</i> o titolo anticorpale di fase I &gt; 1: 800.</li> </ul>	
Criteri minori	<b>Evidenza ecocardiografica di coinvolgimento endocarditico:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massa intra-cardiaca oscillante, su valvola o strutture di supporto, o nel percorso di getti di rigurgito, o su materiale impiantato, in assenza di un'alternativa spiegazione anatomica, o ascesso miocardico o nuova deiscenza parziale della valvola protesica;</li> <li>• nuovo rigurgito valvolare (non sufficienti aumento o modifica di un soffio pre-esistente).</li> </ul>	
Diagnosi di endocardite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposizione di patologie cardiache o consumo di droghe per via endovenosa.</li> <li>• Febbre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>.</li> <li>• Fenomeni vascolari: emboli arteriosi maggiori, infarti polmonari settici, aneurisma micotico, emorragia intra-cranica, emorragia congiuntivale, lesioni di Janeway.</li> <li>• Fenomeni immunologici: glomerulo-nefrite, nodi di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide.</li> <li>• Emocoltura positiva che non soddisfa i criteri principali sovra-riportati (escluse singole colture positive per Stafilococchi coagulasi-negativi e organismi che non causano EI) o evidenza sierologica di infezione attiva con micro-organismo compatibile con EI.</li> </ul>	
	Definita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criteri maggiori</li> <li>• 1 criterio maggiore e <math>\geq 3</math> criteri minori</li> <li>• 5 criteri minori</li> </ul>
	Possibile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 criterio maggiore e 1-2 minori</li> <li>• 3-4 criteri minori</li> </ul>
Assente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 criteri maggiore e 1-2 criteri minori</li> <li>• 1 criterio maggiore e 0 criteri minori</li> </ul>	

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

I progressi delle tecniche non invasive di diagnostica per immagini (come tomografia computerizzata con angiografia e risonanza magnetica) potrebbero indurre gli operatori sanitari a sottoporre a *screening* con questi test tutti i pazienti con sospetta endocardite, ma queste procedure non sono raccomandate routinariamente dalle principali linee guida.

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO

I più comuni **fattori di rischio** clinico sono: precedente endocardite, età > 60 anni, genere maschile, emodialisi, presenza di valvole protesiche, cardiopatia congenita, dispositivi intra-cardiaci, cateteri venosi centrali, valvulopatie (in particolare, aortica bicuspidale, prolasso della mitrale con rigurgito moderato/grave). Nel 22% dei casi di endocardite è riportata glomerulo-nefrite.

### Stratificazione del rischio

Nel 2016 la *International Collaboration on Endocarditis* ha pubblicato 22 punti per prevedere la mortalità a 6 mesi per EI.

La *Society of Thoracic Surgeons* ha costruito un calcolatore di rischio ben validato, che può essere utilizzato per valutare morbilità e mortalità chirurgiche in pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica e riparazione o sostituzione della valvola mitrale specificamente per EI, ma non per sostituzioni multiple o delle valvole destre. Un gruppo francese ha creato un calcolatore per valutare il rischio di embolia settica in base a:

- età, presenza di diabete, fibrillazione atriale;
- precedenti embolie;
- batteriemia e positività per *Stafilococco Aureo*;
- dimensione della vegetazione > 10 mm e posizione sulla parte anteriore della mitrale (fattore di rischio indipendente per futura embolia settica).

L'inizio di una terapia antibiotica ev appropriata riduce in modo significativo il rischio di **embolia settica**. L'intervento chirurgico eseguito entro 14 giorni (in modo ottimale entro 7 giorni) dalla diagnosi previene l'embolia settica. Un equivoco comune tra i medici è che la presenza di emboli settici cerebrali costituisca una contro-indicazione alla chirurgia valvolare, per la possibile conversione emorragica durante *by-pass* cardio-polmonare. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che in assenza di *ictus* di grandi dimensioni con disabilità, deficit neurologici o emorragie pre-esistenti, i pazienti con emboli cerebrali settici possono essere sottoposti in tutta sicurezza a intervento chirurgico precoce per EI. Naturalmente vanno effettuate valutazioni neurologiche oltre che cardio-chirurgiche.

Nell'*ictus* emorragico sia le linee guida AHA che ESC raccomandano di attendere almeno 4 settimane dal momento del danno prima dell'intervento chirurgico, perché le operazioni più precoci sono state associate ad un aumento di mortalità per eventi trombo-embolici.

### GESTIONE

#### Intervento chirurgico

Il trattamento dell'EI richiede un'adeguata terapia anti-microbica e/o cardio-chirurgia.

Le decisioni in merito a indicazione e tempistica dell'intervento chirurgico sono multi-fattoriali e richiedono il contributo non solo di cardio-chirurghi ma anche di infettivologi e cardiologi (tab 2).

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

**Tabella 2**

**Raccomandazioni AHA 2015 per la gestione chirurgica precoce** (durante la fase iniziale del ricovero e prima del completamento di un ciclo completo di antibiotici) **dell'endocardite della valvola nativa di sinistra**

La chirurgia precoce è indicata nei pazienti che presentano sintomi di disfunzione valvolare o segni di insufficienza cardiaca.

La chirurgia precoce deve essere considerata in particolare nei pazienti con EI causata da funghi o organismi altamente resistenti (p.e., Enterococco resistente alla vancomicina, bacilli Gram negativi multi-resistenti).

La chirurgia precoce è indicata in pazienti con EI complicata da blocco cardiaco, ascesso anulare o aortico o lesioni penetranti distruttive.

La chirurgia precoce è indicata per l'evidenza di infezione persistente dopo l'inizio di appropriata terapia antimicrobica (batteriemia persistente o febbre di durata > 5-7 giorni, purché siano state escluse altre infezioni).

La chirurgia precoce è ragionevole nei pazienti che presentano emboli recidivanti e persistenti o ingrandimento delle vegetazioni nonostante adeguata terapia antibiotica.

La chirurgia precoce è ragionevole nei pazienti con rigurgito valvolare grave e vegetazioni mobili > 10 mm.

La chirurgia precoce può essere presa in considerazione in pazienti con vegetazioni mobili > 10 mm, in particolare quando coinvolgono il lembo anteriore della valvola mitrale e sono associate ad altre indicazioni relative per un intervento chirurgico

### Tossico-dipendenti

Il paziente che si inietta droghe rappresenta un problema etico significativo per gli operatori sanitari e l'incidenza della malattia in questa popolazione, che è in aumento, rappresenta l'11-22% di tutti i casi di EI.

Queste persone hanno una dipendenza, che se non trattata fa diventare particolarmente problematico il trattamento dell'EI. Sebbene endocardite e dipendenza siano irrevocabilmente legate, vengono spesso trattate come entità separate e indipendenti e questo tipo di pazienti viene spesso escluso dalla chirurgia, in particolare per la recidiva di episodi di EI dopo un precedente intervento chirurgico. Tuttavia, dati recenti indicano che la mortalità a 6 mesi dall'intervento è paragonabile a quella dei pazienti che non si iniettano droghe. Questa scoperta suggerisce che un trattamento rivolto alla dipendenza è potenzialmente in grado di aumentare i tassi di intervento chirurgico e di migliorare i risultati in questa popolazione.

### Terapia antibiotica

Attualmente le linee guida AHA e ESC sull'endocardite raccomandano l'uso di antibiotici per via ev, in genere per 4-6 settimane. Questa durata può rappresentare una sfida per gli operatori sanitari che cercano di coordinare il posizionamento di cateteri centrali inseriti perifericamente con la terapia antibiotica ambulatoriale. La durata prolungata degli antibiotici per via ev espone i pazienti ai rischi associati ai cateteri venosi, come infezione e trombo-embolie.

Alcuni studi mettono attualmente in discussione la durata prolungata della terapia ev. In particolare, un importante studio danese indica che una durata minore può essere sicura ed efficace in pazienti accuratamente selezionati che hanno completato un ciclo preliminare per via endovenosa e hanno continuato con antibiotici per via orale. Vi è anche un numero crescente di prove a sostegno dell'uso di antibiotici per periodi più brevi dopo l'intervento (2 settimane).

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

I nuovi antibiotici lipoglicopeptidici iniettabili a lunga durata d'azione, come la dalbavancina e l'oritavancina, possono offrire una modalità alternativa di terapia per i pazienti che richiedono cicli più lunghi ma sono impossibilitati a completare la terapia endovenosa o orale. Questi agenti possono essere dati anche una volta la settimana e possono essere somministrati per via intra-muscolare. Tuttavia, è ancora limitata l'esperienza sul loro utilizzo nel trattamento dell'EI.

### I *team* dedicati

Data la natura complessa del processo decisionale medico e chirurgico, l'elevata mortalità della malattia, così come il coinvolgimento di numerose specialità mediche e chirurgiche, i casi di endocardite possono essere meglio gestiti da un *team* multi-disciplinare, che si riunisce regolarmente per discutere i casi, sull'esempio del *tumor board*. La composizione ideale di un *team* multi-disciplinare di endocardite include cardio-chirurgo, cardiologo, infettivologo, neurologo, radiologo, specialista in tossico-dipendenze e farmacista.

### CONCLUSIONE

Sebbene l'endocardite infettiva sia ancora associata a significativa morbilità, c'è un aumentato numero di strumenti disponibili per la stratificazione del rischio, la diagnosi e la gestione.

Nuovi dati della letteratura sono a sostegno dell'uso post-operatorio di terapia antibiotica per periodi più brevi, per via endovenosa o orale in alcuni sotto-gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda i tossico-dipendenti, bisogna riconoscere che oltre alla terapia per l'endocardite (già più difficile in questi soggetti), le loro esigenze di trattamento della dipendenza non vengono attualmente soddisfatte.

Data la complessità del paziente, l'ampio volume della letteratura su questo argomento e il coinvolgimento di diverse specialità mediche, i casi di endocardite vengono meglio gestiti da *team* multi-disciplinari che si incontrano a intervalli regolari: una discussione settimanale sui casi clinici può aiutare a ridurre la mortalità per questa infezione potenzialmente letale.

### BIBLIOGRAFIA

1. El-Dalati S, et al. Clinical practice update on infectious endocarditis. *Amer J Med* [2020, 133: 44-9](#).