

Dieci quesiti in tema di endocardite infettiva

Federico Fortuni¹, Giuseppe Ciliberti², Nina Ajmone Marsan³, Victoria Delgado⁴, Luca Franchin⁵, Michele Magnesa⁶, Antonella Spinelli⁷, Enrica Vitale⁸, Stefano Cangemi⁹, Stefano Cornara¹⁰, Domenico Gabrielli^{11,12}, Furio Colivicchi⁷, Massimo Grimaldi¹³, Fabrizio Oliva¹⁴

¹S.C. Cardiologia ed UTIC, Ospedale San Giovanni Battista, Foligno (PG)

²S.O.D. Clinica di Cardiologia e Aritmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona

³Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Paesi Bassi

⁴Heart Institute, Department of Cardiology, Hospital University Germans Trias i Pujol, Barcellona, Spagna

⁵Dipartimento Cardiotoracico, Ospedale "Santa Maria della Misericordia",

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine

⁶U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale "Monsignor R. Dimiccoli", Barletta (BAT)

⁷U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

⁸U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

⁹U.O.S. Emodinamica, U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Antonio Abate, Erice (TP)

¹⁰S.C. Cardiologia Levante, P.O. Levante - Ospedale San Paolo, Savona

¹¹U.O.C. Cardiologia-UTIC, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

¹²Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

¹³U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)

¹⁴Unità di Cure Intensive Cardiologiche, Cardiologia I-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Infective endocarditis (IE) is an infective process involving the endocardium and, more frequently, the native heart valves, valvular prostheses and cardiac implantable electronic devices. IE can manifest with various non-specific symptoms making the diagnosis challenging. This condition is associated with high in-hospital and long-term mortality. Therefore, it is particularly important to prevent it by implementing an adequate antibiotic prophylaxis especially in patients at high risk undergoing invasive procedures. Moreover, it is pivotal to promptly diagnose IE, detect the presence of local and systemic complications, establish appropriate antibiotic therapy and identify the indication and timing for surgical treatment. In this focused review, we will provide answers to the most common questions regarding the epidemiology, causes, prophylaxis, diagnosis and antibiotic and surgical treatment of IE.

Key words. Antibiotic therapy; Cardiovascular imaging; Diagnosis; Infective endocarditis; Prognosis; Prophylaxis; Therapy.

G Ital Cardiol 2024;25(10):699-710

PREMESSA

L'endocardite infettiva (EI) è un'infezione che interessa l'endocardio e con maggior frequenza le valvole cardiache native, le protesi valvolari e i dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED). L'EI rappresenta una sfida per la cardiologia moderna con un'incidenza in rapida crescita probabilmente dovuta ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche ed una mortalità che rimane elevata nonostante gli sviluppi terapeutici e diagnosi sempre più precoci. Nel 2019, l'incidenza di EI si attestava intorno ai 14 casi per 100 000 abitanti/anno e rappresentava la causa di circa 66 000 morti a livello mondiale¹ con una mortalità di circa il 20% dei casi nei primi 3 mesi

dopo la diagnosi². Inoltre, il problema dei batteri multiresistenti e dell'impostazione di terapie profilattiche in pazienti a rischio per EI che vanno incontro a procedure invasive può creare diversi interrogativi sia per il cardiologo clinico che per il cardiologo che si occupa di imaging cardiovascolare ed anche per il cardiologo interventista.

In questa rassegna tenteremo di dare risposta ai quesiti più comuni in relazione all'EI che possono interessare il cardiologo nella sua pratica clinica, suggerendo dei percorsi diagnostico-terapeutici basati sulle evidenze scientifiche disponibili.

QUESITO N. 1

Quali sono gli attuali criteri diagnostici di endocardite infettiva?

Gli attuali criteri diagnostici per EI della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2023 proposti dalla Task Force delle linee guida³ sono il risultato dei criteri modificati di Duke del 2000 evoluti a seguire nei criteri ESC 2015.

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 30.05.2024; nuova stesura 14.07.2024; accettato 18.07.2024.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Ciliberti S.O.D. Clinica di Cardiologia e Aritmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Via Conca 71, 60126 Ancona

e-mail: giuseppe.ciliberti@ospedaliriuniti.marche.it

I criteri maggiori sono rappresentati da:

- Emocolture positive per EI: microrganismi tipici isolati da due emocolture separate (*Staphylococcus aureus*, streptococchi orali del gruppo *Viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, *Enterococcus faecalis*, microrganismi del gruppo HACEK [*Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*]); microrganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive (≥ 2 emocolture positive ottenute a distanza di 12 h l'una dall'altra oppure tre emocolture o la maggioranza di ≥ 4 emocolture separate ottenute la prima e l'ultima a distanza di almeno 1 h); oppure singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale per la stessa elevato (IgG di fase I $>1:800$).
- Lesioni anatomiche e metaboliche valvolari, perivalvolari o periprotetichesche e da materiale esogeno caratteristiche di EI identificate mediante una delle seguenti metodiche di imaging: ecocardiografia transtoracica o transesofagea, tomografia computerizzata (TC) cardiaca, tomografia ad emissione di positroni (PET) in combinazione con TC con ^{18}F -fluorodesossiglucosio (FDG) oppure scintigrafia combinata con TC con leucociti radio-marcati.

I criteri minori, invece, includono:

- Condizioni predisponenti come abuso di stupefacenti per via endovenosa o condizioni cardiache predisponenti a rischio alto o intermedio per EI (pregressa EI, protesi valvolari impiantate per via chirurgica o transcatetere o presenza di qualsiasi materiale protesico intracardiaco, cardiopatie congenite cianogene non trattate o riparate con materiale protesico, dispositivi di assistenza ventricolare sinistra, malattia cardiaca reumatica, malattia valvolare degenerativa non reumatica, bicuspidia aortica, dispositivi intracardiaci, cardiopatia ipertrofica).
- Febbre (temperatura corporea $>38^\circ\text{C}$).
- Disseminazione vascolare embolica (inclusa quella asintomatica) come embolia polmonare e sistemica maggiore/infarti e ascessi, complicanze settiche osteoarticolari ematogene (spondilodiscite), aneurisma micotico, lesioni ischemiche/emorragiche intracraniche, emorragie congiuntivali e lesioni di Janeway (ovvero, papule cutanee eritematose non dolenti).
- Fenomeni immunologici come glomerulonefrite, noduli di Osler (noduli cutanei dolenti ed eritematosi), macchie di Roth (emorragie retiniche) e positività del fattore reumatoide.
- Evidenza microbiologica con emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori oppure mediante evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI.

Al momento del ricovero e durante il follow-up, l'EI viene definita:

- Certa, se sono presenti 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore e almeno 3 criteri minori oppure 5 criteri minori.
- Possibile, se sono presenti 1 criterio maggiore e 1 o 2 criteri minori oppure 3-4 criteri minori.

Si può escludere invece l'EI quando non vengono soddisfatti i criteri di EI certa o possibile al momento del ricovero con o senza una diagnosi alternativa certa.

QUESITO N. 2

Qual è la prevalenza di endocardite infettiva?

L'EI rappresenta un importante problema di salute pubblica. Basti pensare che nel 2019 è stata stimata un'incidenza annuale di 14 casi per 100 000 soggetti con circa 66 000 decessi in tutto il mondo³. Secondo studi basati su dati ospedalieri, l'incidenza annuale di EI sta aumentando in misura modesta, ma significativa. Si sta inoltre assistendo ad un cambiamento della sua epidemiologia determinato prevalentemente dall'incremento dell'età media della popolazione mondiale e dagli avanzamenti in campo di medicina cardiovascolare con il trattamento delle valvulopatie cardiache per via percutanea anche in soggetti fragili in età avanzata e con l'utilizzo, nella medesima popolazione, di dispositivi intracardiaci per il trattamento dello scompenso cardiaco. Secondo i dati del registro europeo sulle endocarditi (EURO-ENDO), l'EI coinvolge valvole native nel 57% dei casi, protesi valvolari nel 30% e dispositivi intracardiaci (CIED) nel 10% dei casi⁴. Secondo studi longitudinali su larga scala negli ultimi 50 anni sono aumentati i casi di EI stafilococcica ed enterococcica, mentre, con l'eccezione dell'Olanda, non sono aumentati i casi di endocardite da *Streptococcus viridans*⁵. Sempre secondo gli ultimi dati forniti dal registro EURO-ENDO, il 66% delle EI sono acquisite in comunità e il 44% circa sono causate da stafilococchi, il 16% da enterococchi, il 12% da streptococchi orali del gruppo *Viridans*, mentre lo *Streptococcus gallolyticus* sarebbe responsabile del 7% circa delle EI⁴. Le infezioni correlate all'ambiente ospedaliero rappresenterebbero, invece, il 25-30% dei nuovi casi riportati di EI⁶. La prevalenza di EI relata all'uso di droghe per via endovenosa sta aumentando in maniera preoccupante soprattutto tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 35 anni, portando ad un tasso di ospedalizzazione che nella decade tra il 2005 e il 2015 è quasi raddoppiato⁷.

QUESITO N. 3

Quali sono le cause di endocardite infettiva?

Nel XXI secolo si è assistito, a livello globale, ad un cambiamento importante dal punto di vista epidemiologico dell'EI^{8,9}. In primis, l'incidenza globale della malattia reumatica è diminuita in maniera drastica. Questa rappresentava in passato uno dei principali fattori predisponenti per l'insorgenza di EI. Nel frattempo, le tecniche per il trattamento percutaneo delle valvulopatie¹⁰ ed inoltre anche l'utilizzo dei dispositivi intracardiaci nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (come defibrillatori impiantabili e dispositivi per la resincronizzazione) si è espanso¹¹, estendendosi in maniera importante nella popolazione più anziana. Questo ha determinato l'incremento dell'età media dei pazienti affetti da EI con una complessità più elevata rispetto al passato ed ha reso necessario un approccio multidisciplinare garantito dal team dell'endocardite³ composto in genere da cardiologi, cardiocirurghi, radiologi, infettivologi, medici di medicina nucleare, geriatri e specialisti in medicina interna. Le figure del geriatra e dell'internista non sono sempre presenti, ma auspicabili, al fine di fornire una valutazione completa e multidisciplinare della fragilità e complessità del paziente. Il cambiamento della popolazione a rischio ha determinato una concomitante variazione anche dei patogeni maggiormente implicati nell'insorgenza di EI¹². In passato, l'EI subacuta da *Streptococcus viridans* era la forma di EI più comune. Ad oggi, invece, l'EI acuta da *Staphylococcus aureus* rappresenta la forma di EI più comu-

ne con i tossicodipendenti da droghe ad utilizzo endovenoso ed i pazienti portatori di dispositivi intracardiaci a rappresentare i soggetti a più alto rischio. Lo *Staphylococcus aureus* è il batterio gram-positivo che causa più frequentemente EI e spesso presenta multiple resistenze alla terapia antibiotica (ad es. nella sua variante meticillino-resistente) incrementando il grado di complessità terapeutica. Altra causa in incremento di EI, sono gli enterococchi, dei batteri anch'essi gram-positivi, associati solitamente ad infezioni di comunità soprattutto in soggetti con anomalie dell'apparato genito-urinario e gastrointestinale. L'incidenza di EI da enterococchi è aumentata interessando in particolare i pazienti che vanno incontro a sostituzione valvolare aortica per via transcateretere¹³ con importanti implicazioni anche dal punto di vista della terapia antibiotica, sia a scopo profilattico che terapeutico, con ceppi resistenti all'ampicillina e alla vancomicina.

Come mostrato in Figura 1, in ordine di frequenza, quindi l'EI è causata per circa il 40% da stafilococchi (il più comune, lo *Staphylococcus aureus*), per il 35% da streptococchi (in genere del gruppo *Viridans*), per il 10% da enterococchi (i più comuni, *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium*) e per il restante 15% circa da batteri del gruppo HACEK, funghi (in genere *Candida* spp. o *Aspergillus* spp.), infezioni polimicrobiche e, molto più raramente, da bacilli aerobi gram-negativi¹⁴. I batteri gram-negativi del gruppo HACEK interessano in particolare i pazienti portatori di protesi valvolari cardiache ed hanno la caratteristica di essere difficili da isolare agli esami colturali. Un altro patogeno, difficile da isolare alle emocolture e che sta emergendo come causa di EI, soprattutto dopo chirurgia valvolare cardiaca, è il *Mycobacterium chimaera* per la cui diagnosi risulta fondamentale il sospetto clinico e l'i-

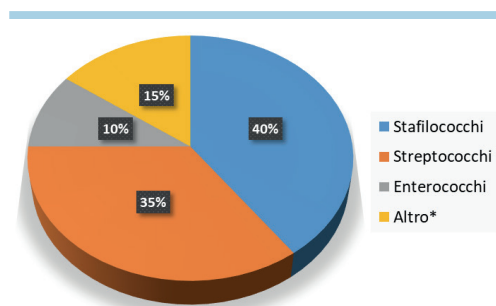


Figura 1. I patogeni maggiormente associati all'insorgenza di endocardite infettiva.

*In ordine di frequenza batteri del gruppo HACEK, funghi, infezioni polimicrobiche e, molto raramente, bacilli gram-negativi.

maging multimodale¹⁵. L'EI fungina è molto rara ed interessa anch'essa in particolare soggetti defedati, immunodepressi e portatori di dispositivi impiantabili e protesi valvolari cardiache. Quest'ultima ha una mortalità molto elevata (circa il 70%)¹⁶, può essere molto difficile da diagnosticare e va sospettata in pazienti a rischio (ad es. immunodepressi) con vegetazioni particolarmente voluminose.

QUESITO N. 4

Come fare diagnosi di endocardite infettiva?

La diagnosi di EI si basa, prima di tutto, sul sospetto clinico che deve essere supportato dagli esami microbiologici e dal riscontro di lesioni congrue a livello cardiaco mediante metodiche di imaging³.

Dal punto di vista clinico, l'EI può manifestarsi in diverse forme con segni e sintomi aspecifici e questo, in alcuni casi, può rendere molto difficoltosa la diagnosi. Quindi risulta particolarmente importante avere un elevato sospetto clinico soprattutto nei pazienti ad elevato rischio sia per motivi cardiologici che non cardiologici (Tabella 1)³. Il registro EURO-ENDO ha mostrato come la febbre (78%), la presenza di soffi cardiaci (64%), l'insorgenza di segni e sintomi di insufficienza cardiaca (27%), complicanze emboliche (25%) e l'insorgenza di disturbi della conduzione cardiaca (11%) rappresentino le manifestazioni cliniche di più frequente riscontro nei pazienti affetti da EI⁴.

Dal punto di vista degli esami ematici, non esistono marker con una specificità e sensibilità adeguata per la diagnosi di EI¹⁷. Ad ogni modo, i biomarker dell'infiammazione (quali proteina C-reattiva ed anche procalcitonina) risultano in genere elevati ed insieme ai marcatori di danno d'organo possono essere utilizzati per stimare la severità dell'infezione, per la stratificazione del rischio e per valutare la risposta alla terapia antibiotica.

Dal punto di vista microbiologico, tre set di emocolture, preferibilmente da una vena periferica rispetto all'utilizzo di un accesso venoso centrale, devono essere prelevati a distanza di mezz'ora l'uno dall'altro, prima dell'inizio della terapia antibiotica¹⁸. Dato che la batteriemia è sempre presente nell'EI, questa ha un ruolo importantissimo per la diagnosi ed anche per l'impostazione della terapia antibiotica adeguata. La positività di un unico set di emocolture deve essere considerata come verosimilmente un falso-positivo, fino a prova contraria. In alcuni casi, comunque, si può avere un'EI con emocolture negative e questo può essere dovuto all'avvio di una terapia antibiotica prima del prelievo delle emocolture oppure alla presenza di patogeni difficili da far crescere in colture standard (come funghi

Tabella 1. Fattori predisponenti l'insorgenza di endocardite infettiva che devono incrementare il sospetto clinico.

Fattori di rischio cardiaci	Fattori di rischio extracardiaci
Precedente endocardite infettiva	Catetere venoso centrale
Valvulopatia preesistente	Tossicodipendenti da droghe endovenose
Protesi valvolari cardiache	Immunodepressione
Catetere venoso o arterioso centrale	Recenti procedure dentali o chirurgiche
Dispositivi intracardiaci	Recente ospedalizzazione
Cardiopatie congenite	Emodialisi

o patogeni intracellulari)¹⁹. In tal caso, il patogeno potrà essere identificato utilizzando particolari terreni di coltura per tempi lunghi, tecniche di diagnosi sierologica o dall'esame patologico di frammenti embolici, vegetazione o materiale biologico infetto asportato durante intervento chirurgico³.

Dal punto di vista dell'imaging, l'ecocardiografia sia transtoracica che transtoracica rappresenta la prima linea di azione per la diagnosi di EI³. L'ecocardiografia non permette soltanto l'identificazione della vegetazione, ma rende possibile anche la valutazione delle dimensioni della stessa e del rischio di embolizzazione; valutazioni che comunque possono risultare operatorie-dipendente ed anche fortemente legate all'esperienza di chi esegue la valutazione²⁰. Inoltre, l'ecocardiografia rende possibile anche la valutazione di complicanze locali come insorgenza di valvulopatie legate alla presenza della vegetazione, perforazioni del lembo valvolare, formazioni di fistole ed ascessi. Altre metodiche di imaging, come la TC, la risonanza magnetica ed indagini di medicina nucleare (come la PET e la scintigrafia con leucociti radio-marcati) possono essere utili per la valutazione di lesioni periferiche dovute ad embolizzazioni settiche oppure quando l'esame ecocardiografico è non conclusivo e rimane il sospetto dell'effettiva presenza di una vegetazione oppure della

presenza di un'altra fonte di batteriemia extracardiaca³. In ultimo, altre metodiche di imaging come la TC cardiaca cardio-sincronizzata, possono essere utili anche per una caratterizzazione più accurata delle complicanze locali in pazienti con protesi valvolari o dispositivi intracardiaci che possono rendere impossibile la visualizzazione di alcune strutture tramite metodica ecocardiografica²¹ (ad esempio per artefatti da "shadowing").

QUESITO N. 5

Qual è il ruolo dell'imaging nell'endocardite infettiva?

L'imaging cardiovascolare riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi di EI. La rilevazione di vegetazioni endocarditiche, infatti, costituisce uno dei criteri diagnostici più importanti per la diagnosi di EI. Inoltre, l'imaging, soprattutto nell'approccio multimodale, permette non solo la diagnosi ma anche l'identificazione di complicanze sia cardiache che extracardiache EI-correlate. L'ecocardiografia bi- e tridimensionale sia transtoracica che transtoracica ha un ruolo fondamentale nei pazienti con EI (Figura 2). Ad ogni modo, ogni modalità di imaging presenta dei vantaggi e svantaggi che sono illustrati in dettaglio nella Tabella 2.

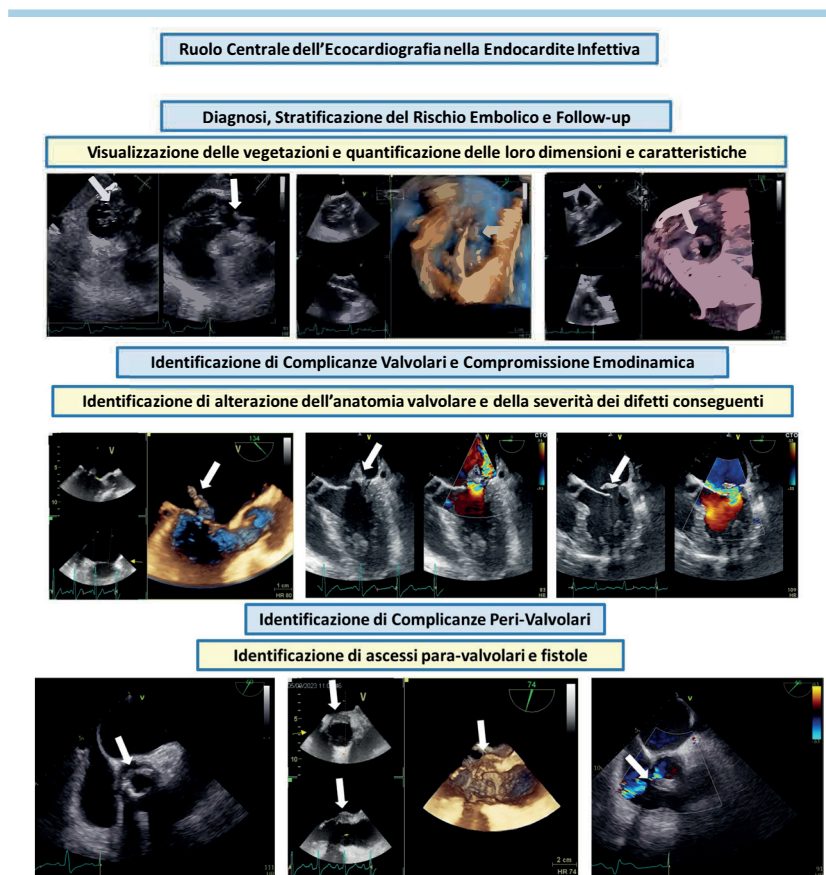


Figura 2. Il ruolo fondamentale dell'ecocardiografia nei pazienti con endocardite infettiva. Sono riportati alcuni esempi di immagini ecocardiografiche sia bi- che tridimensionali in cui gli elementi diagnostici peculiari sono indicati da una freccia bianca. Le frecce bianche nel primo set di immagini partendo dall'alto indicano la presenza di vegetazioni a livello della valvola tricuspide, della porzione atriale di un elettrocatteter e a livello della valvola polmonare (da sinistra a destra, rispettivamente). Le frecce bianche nel secondo set di immagini indicano la presenza di vegetazioni a livello della valvola mitrale che in tutte le immagini riportate presenta un'insufficienza di grado severo. Le frecce bianche nel terzo set di immagini indicano la presenza di ascessi paraprotesici aortici e nell'ultima immagine viene mostrato un tramite fistoloso tra l'ascesso e l'atrio destro.

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi delle varie modalità di imaging nel paziente con endocardite infettiva.

Modalità di imaging	Vantaggi	Svantaggi
ETE ed ETT	<ul style="list-style-type: none"> – Elevata accuratezza diagnostica nella diagnosi di EI nei pazienti con valvole native. – Buona accuratezza diagnostica nei pazienti con protesi valvolari cardiache (ETE>ETT). – Buona accuratezza diagnostica nella diagnosi di EI nei soggetti con dispositivi intracardiaci (ETE>ETT). – Valutazione emodinamica non invasiva. – Valutazione della funzionalità delle valvole cardiache. – Valutazione del rischio embolico. – Possibilità di valutazione al letto del malato ed in pazienti instabili. – Possibilità di eseguire valutazioni ripetute. – Assenza di radiazioni ionizzanti. 	<ul style="list-style-type: none"> – Potenziali difficoltà nella visualizzazione di strutture anteriori (come le valvole delle sezioni destre). – Sensibilità limitata per la valutazione di complicanze periprotesi. – Limitazioni nella differenziazione di masse adese a dispositivi intracardiaci (diagnostica differenziale tra trombi, vegetazioni e tralci di fibrina). – Impossibilità di indagare eventuali embolizzazioni settiche.
TC cardiaca cardio-sincronizzata	<ul style="list-style-type: none"> – Elevata accuratezza diagnostica nell'identificazione di complicanze perivalvolari (ascessi/pseudoaneurismi) sia in portatori di protesi che non. – Nei pazienti con dispositivi intracardiaci permette di valutare la pervietà degli accessi venosi (per un eventuale successivo impianto). – Valutazione coronarica che può essere determinante per un eventuale successivo intervento. 	<ul style="list-style-type: none"> – Sensibilità limitata per vegetazioni di piccole dimensioni (<10 mm). – Informazioni limitate sulla funzionalità valvolare. – Informazioni limitate su eventuali infezioni della tasca in impianti eseguiti di recente. – Informazioni limitate su eventuali vegetazioni adese a dispositivi intracardiaci (soprattutto se vegetazioni di piccole dimensioni e in presenza di artefatti). – Utilizzo di radiazioni ionizzanti. – Eventuali rischi e limitazioni correlati al mezzo di contrasto iodato.
Tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸ F-FDG combinata con TC	<ul style="list-style-type: none"> – Elevata sensibilità nell'identificazione di EI su protesi valvolari. – Elevata sensibilità nella diagnosi di complicanze perivalvolari o periprotesi. – Valutazione dell'estensione locale dell'infezione. – Valutazione di materiale protesico. – Valutazione di dispositivi intracardiaci e dell'estensione dell'infezione al sistema vascolare extracardiaco e alla tasca. – Valutazione sia anatomica che metabolica. 	<ul style="list-style-type: none"> – Bassa sensibilità nella valutazione di valvole native. – Sensibilità limitata per vegetazioni di piccole dimensioni (<5 mm). – Impossibilità di valutare la funzionalità valvolare. – Utilizzo di radiazioni ionizzanti. – Difficoltà tecniche di esecuzione in pazienti instabili. – Potenziale influenza della terapia antibiotica sull'attività metabolica delle lesioni. – Necessità di elevate competenze tecniche per l'acquisizione e interpretazione delle immagini.
Scintigrafia con leucociti marcati	<ul style="list-style-type: none"> – Elevata specificità per lesioni da EI. – Buona sensibilità per la valutazione della localizzazione di infezioni a livello extracardiaco. 	<ul style="list-style-type: none"> – Sensibilità limitata per piccole vegetazioni e per la valutazione di valvole native (bassa risoluzione spaziale). – Esposizione a radiazioni ionizzanti. – Necessità di elevate competenze tecniche per l'acquisizione e interpretazione delle immagini.
TC o RM applicate a particolari distretti o total-body	<ul style="list-style-type: none"> – Rilevazione di lesione emboliche. – Rilevazione di fonti di infezione alternative all'EI oppure ad essa correlate. – Diagnosi di spondilodiscite (RM). – Analisi di lesioni a livello del sistema nervoso (RM). – Diagnosi di aneurisma/pseudoaneurisma micotico/infettivo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Potenziali complicanze correlate all'utilizzo del mezzo di contrasto iodato o al gadolinio. – Potenziali restrizioni per l'utilizzo della RM in pazienti portatori di defibrillatore impiantabile o pacemaker con dispositivi o cateteri non compatibili.

EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FDG, fluorodesossiglucosio; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

L'esame di primo livello da eseguire nei pazienti con sospetta endocardite è l'ecocardiografia transtoracica (classe di raccomandazione [CDR] IB), data l'ampia fruibilità, la rapidità di esecuzione, la bassa invasività, il basso costo e l'assenza di utilizzo di radiazioni ionizzanti²².

L'ecocardiografia transtoracica permette di valutare la presenza di vegetazioni endocarditiche e di eventuali complicanze locali, quali: pseudoaneurismi, ascessi, deiscenze di valvole protesiche, perforazione dei lembi valvolari e fistole intracardiache²³. Uno dei parametri più significativi rilevabili

all'ecocardiogramma è la grandezza della vegetazione endocarditica, ovvero la sua massima lunghezza, che risulta significativa se >10 mm. La presenza di una vegetazione di più di 10 mm di grandezza aumenta il rischio di eventi embolici ed è in genere considerata tra i criteri per propendere verso un intervento cardiocirurgico di bonifica³.

Qualora ci sia un elevato sospetto clinico e l'ecocardiogramma transtoracico risulti negativo o non diagnostico, è raccomandata l'esecuzione di un esame ecocardiografico transesofageo (CDR IB). L'ecocardiografia transesofagea è do-

tata di una sensibilità più alta per la diagnosi di EI, per rilevare complicanze perivalvolari, piccole vegetazioni, vegetazioni su valvole protesiche e vegetazioni adese a dispositivi intracardiaci²⁴. L'ecocardiografia transtoracica e/o transesofagea va ripetuta dopo 5-7 giorni nel caso in cui non sia risultata diagnostica e resti un elevato sospetto clinico di EI.

Oltre all'ecocardiografia, altre metodiche di imaging trovano spazio nell'algoritmo diagnostico dell'EI e l'approccio multimodale risulta di fondamentale importanza nei pazienti portatori di dispositivi intracardiaci e di protesi valvolari.

La TC cardiaca cardio-sincronizzata è molto accurata nella valutazione di complicanze perivalvolari e periprotetische, viste le difficoltà che possono derivare dagli artefatti forniti dal materiale protesico all'imaging ecocardiografico. Inoltre, la TC total-body può essere utile per identificare eventuali complicanze emboliche asintomatiche ed anche sorgenti extracardiache di batteriemia²⁵.

La risonanza magnetica cardiaca può essere utile per valutare le complicanze cardiache dell'EI, pur con una risoluzione spaziale più bassa rispetto alla TC. Inoltre questa metodica di imaging, se applicata allo studio dell'encefalo, ha un'elevata sensibilità nell'identificare lesioni neurologiche emboligene²⁶.

Invece, la PET/TC con ¹⁸F-FDG è raccomandata nei pazienti con ecocardiografia non diagnostica ed elevato sospetto clinico (CDR IB) e ad elevato rischio come i pazienti portatori di protesi cardiache²⁷. Questa permette di fare una valutazione sia qualitativa che semiquantitativa metabolica, mediante stime dello "standardized uptake value" (SUV) massimo (significativo se >5) e medio. Combinando le acquisizioni PET/TC con un'angio-TC si ha inoltre la possibilità di valutare nello

stesso momento non solo l'aspetto metabolico ma anche i diversi elementi anatomici e vascolari²⁸.

Infine, qualora il paziente presenti segni oppure lamenti dei sintomi suggestivi di complicanze extracardiache, è raccomandata l'esecuzione di un imaging cerebrale e/o total-body (TC e/o PET/TC e/o risonanza magnetica) per approfondire la presenza di eventuali complicanze correlate ad eventi embolici (CDR IB)³.

QUESITO N. 6

Endocardite infettiva: quando pensare all'intervento chirurgico?

Le recenti linee guida ESC 2023³ pongono particolare attenzione al livello di indicazione al trattamento chirurgico dell'EI e alle tempistiche con cui questo dovrebbe essere eseguito (Tabella 3) con importanti novità rispetto alle precedenti versioni e revisioni²⁹.

Dal punto di vista delle indicazioni di per sé, le recenti linee guida identificano tre principali indicazioni per l'intervento: lo scompenso cardiaco acuto, l'infezione non controllata e la prevenzione dell'embolizzazione settica³. Per quanto riguarda le tempistiche di intervento, si identificano tre principali priorità: emergente (entro 24h), urgente (entro 3-5 giorni) e non urgente (durante la stessa ospedalizzazione).

Le complicanze meccaniche dell'endocardite sono la principale causa di scompenso cardiaco acuto. La chirurgia in emergenza è raccomandata in classe I (livello di evidenza B) in caso di insufficienza valvolare acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock

Tabella 3. Indicazioni all'intervento cardiocirurgico nei pazienti con endocardite infettiva.

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Scompenso cardiaco		
Chirurgia emergente nel caso di EI su valvola aortica o mitrale determinante insufficienza valvolare acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno.	I	B
Chirurgia urgente nel caso di EI su valvola aortica o mitrale determinante insufficienza valvolare acuta severa od ostruzione in presenza di scompenso cardiaco non refrattario (classe NYHA II-III) o con parametri ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica.	I	B
Infezione non controllata		
Chirurgia urgente nel caso di infezione locale non controllata con comparsa di ascessi, aneurismi, fistole, aumento di dimensioni delle vegetazioni, nuovi blocchi atrioventricolari.	I	B
Chirurgia urgente o non (in base allo stato emodinamico del paziente) nel caso di identificazione di batteri multiresistenti (<i>Staphylococcus aureus</i> , enterococco vancomicina-resistente) o funghi.	I	C
Chirurgia urgente nel caso di infezione persistente (sepsi protratta od emocolture positive per più di 1 settimana nonostante la terapia antibiotica in assenza di foci extracardiaci).	IIa	B
Chirurgia urgente nel caso di EI su valvola protesica da microrganismi quali <i>Staphylococcus aureus</i> o gram-negativi non-HACEK.	IIa	C
Prevenzione dell'embolizzazione settica		
Chirurgia urgente nel caso di vegetazioni >10 mm, su valvola nativa o protesica (aortica o mitrale) dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica.	I	B
Chirurgia urgente nel caso di vegetazioni >10 mm e altra indicazione chirurgica.	I	C
La chirurgia urgente può essere presa in considerazione nel caso di vegetazioni >10 mm, su valvola nativa o protesica in assenza di disfunzione valvolare o segni di embolismo ma con basso rischio chirurgico.	IIb	B

EI, endocardite infettiva; HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

^aClasse di raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

cardiogeno. Diversamente, eccetto che in presenza di fistola, un timing urgente è consigliato (CDR IB) se si è in presenza di scompenso cardiaco non refrattario (classe NYHA II-III) o con parametri ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica (pressione telediastolica ventricolare sinistra elevata, pressione atriale sinistra elevata o ipertensione polmonare moderata-grave)^{30,31}.

Nel caso di infezione non controllata dalla sola terapia antibiotica, le linee guida consigliano principalmente un timing d'urgenza per l'intervento. Questo si verifica nel caso di peggioramento con comparsa di ascessi, aneurismi, fistole, aumento di dimensioni delle vegetazioni o comparsa di blocchi atrioventricolari (CDR IB)³. Una chirurgia urgente o anche non urgente (in base allo stato emodinamico del paziente) viene raccomandata anche nel caso di identificazione di batteri multiresistenti (*Staphylococcus aureus*, enterococco vancomicina-resistente) o funghi³⁰. Per quanto riguarda l'infezione persistente (sepsi protratta o emocolture positive per più di 1 settimana nonostante la terapia antibiotica in assenza di foci extracardiaci), rappresenta una CDR IIaB con timing urgente³². Infine, l'urgenza dovrebbe essere presa in considerazione anche nel caso di endocardite su valvola protesica da microrganismi quali *Staphylococcus aureus* o gram-negativi non-HACEK (CDR IIaC)^{33,34}.

In caso di prevenzione dell'embolizzazione settica, si è di fronte ad un timing d'urgenza per l'intervento, soprattutto in presenza di lesioni più grandi di 30 mm che sono state chiaramente associate ad elevato rischio embolico. Per vegetazioni di dimensioni minori ma più grandi di 10 mm, su valvola nativa o protesica (aortica o mitrale), l'indicazione ad intervenire è in classe IB dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica. Allo stesso modo si raccomanda di intervenire in urgenza (CDR IC) in caso sussista un'altra indicazione cardiocirurgica concomitante (per es. disfunzione valvolare). Infine, la chirurgia urgente può essere presa in considerazione anche in assenza di disfunzione valvolare o segni di embolismo ma con basso rischio chirurgico (CDR IIbB).

QUESITO N. 7

Come orientarsi nella scelta della terapia antibiotica nell'endocardite infettiva?

La gestione dell'EI include la diagnosi tempestiva e l'istituzione di una terapia antibiotica efficace per ridurre il rischio di complicanze e il ricorso all'intervento chirurgico. In linea generale la terapia antibiotica dovrebbe essere mirata all'organismo isolato dalle emocolture, ad eccezione dei casi di EI ad emocolture negative che richiedono valutazioni diagnostiche supplementari per l'isolamento dell'agente eziologico³. La terapia antibiotica empirica non è sempre necessaria se i pazienti con sospetta EI si presentano senza sintomi acuti e può essere differita fino a quando i risultati delle emocolture sono disponibili. Al contrario, può essere utile per i pazienti affetti da instabilità emodinamica o che presentano segni e sintomi suggestivi (febbre e nuovo soffio) con contestuali fattori di rischio cardiaci (pregressa EI, valvulopatia, cardiopatia congenita), o condizioni predisponenti l'insorgenza di EI (farmaci per via endovenosa e immunosoppressione)^{3,35}. Tale terapia dovrebbe essere somministrata solo dopo almeno due (preferibilmente tre) set di emocolture e dovrebbe coprire gli

agenti patogeni più diffusi quali gli stafilococchi, gli streptococchi e gli enterococchi^{3,35}. In generale, il regime antibiotico appropriato varia a seconda della natura della valvola coinvolta (nativa vs protesica) e la durata della terapia deve essere calcolata a partire dal primo giorno di emocolture negative.

Per le valvole native, la durata varia tipicamente da 4 a 6 settimane. Fattori potenzialmente in grado di prolungarne la durata della terapia antibiotica includono le vegetazioni delle camere cardiache sinistre (tendenzialmente a più alta densità batterica), la presenza di organismi resistenti ai farmaci e l'uso di antibiotici battericidi ad azione lenta come la vancomicina^{3,36}. Il trattamento delle valvole protesiche è più complesso, la durata della terapia, in questo caso, è di almeno 6 settimane^{3,35}. Questo approccio si basa su studi osservazionali e pareri di esperti che hanno evidenziato una relativa inattività metabolica degli organismi all'interno delle vegetazioni rispetto a quelli in prossimità della superficie, e di conseguenza una minore sensibilità agli antibiotici³⁷. Inoltre, in questo caso, la terapia antibiotica da sola spesso fallisce e richiede l'intervento chirurgico soprattutto se l'infezione si verifica entro i primi 6 mesi dall'intervento chirurgico valvolare, è causata da un organismo virulento, o è complicata da estensione paravalvolare o da disfunzione valvolare. La principale novità delle ultime linee guida è l'introduzione della terapia antibiotica parenterale o orale ambulatoriale (OPAT). Tale opzione è prevista nei casi di stabilizzazione clinica dopo 10 giorni di terapia antibiotica endovenosa in regime ospedaliero e in assenza di complicanze attestate all'ecocardiografia transesofagea^{3,29}. L'OPAT offre vantaggi sia nella riduzione della degenza ospedaliera media che nella riduzione della mortalità per tutte le cause a lungo termine²⁹. Tale innovazione è dovuta principalmente ai risultati del trial randomizzato POET (Partial Oral Treatment of Endocarditis) che ha dimostrato che il trattamento antibiotico orale non è inferiore in termini di risultati alla terapia antibiotica endovenosa nei pazienti con EI provocata da streptococchi, stafilococchi ed enterococchi³⁸. È importante comunque ricordare che l'OPAT può essere presa in considerazione soltanto in casi stabili, con ottima risposta alla terapia antibiotica iniziale e di conseguenza questo ne limita l'applicazione in pazienti con infezioni da batteri multiresistenti o funghi che necessitano un monitoraggio maggiormente intensivo.

QUESITO N. 8

Quando è indicata la profilassi antibiotica per l'endocardite infettiva?

La profilassi antibiotica è indicata nei pazienti ad alto rischio di contrarre EI nel momento in cui vengano sottoposti a procedure considerate a rischio di EI (Tabella 4), sebbene l'adozione di misure preventive generali sia comunque indicata in CDR IC in tutti i pazienti a rischio alto e intermedio^{3,19}. Nei pazienti considerati a rischio intermedio (Tabella 4) non è raccomandato l'utilizzo routinario della profilassi antibiotica, la quale tuttavia può essere comunque presa in considerazione caso per caso. Inoltre, i pazienti che non rientrano nelle categorie a rischio alto o intermedio sono da considerare a basso rischio e pertanto la profilassi antibiotica non è raccomandata, tranne che per le procedure cardiovascolari³.

Tabella 4. Profilassi antibiotica per la prevenzione dell'endocardite infettiva secondo le linee guida europee³.

Categoria di rischio	Procedure/scenario clinico	Classe ^a e Livello ^b	Antibiotico
Rischio alto	Procedure oro-dentali		
	1. Progredita endocardite 2. Sostituzione o riparazione valvolare chirurgica o transcaterete (aortica o polmonare); nei primi 6 mesi dopo impianto di dispositivi per la chiusura di difetti settali o dell'auricola sinistra, condotti vascolari, filtri cavali o shunt ventricolo-atriali 3. Cardiopatie congenite cianogene non operate, o trattate con utilizzo di materiale protesico, o per i primi 6 mesi dopo l'intervento in assenza di difetti residui o utilizzo di materiale protesico 4. Dispositivi di assistenza ventricolare come "destination therapy" Pazienti sottoposti a riparazione valvolare transcaterete a carico di valvola mitrale o tricuspide Pazienti sottoposti a trapianto cardiaco	I B I C I C I C IIa C IIb C	Singola dose 30-60 min prima della procedura <u>Soggetti non allergici ai beta-lattamici</u> <ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina 2 g negli adulti o 50 mg/kg nei bambini (PO) Ampicillina 2 g o nei bambini 50 mg/kg (EV o IM) Cefazolina o ceftriaxone 1 g o nei bambini 50 mg/kg (EV o IM) <u>Soggetti allergici ai beta-lattamici</u> <ul style="list-style-type: none"> Cefalexina 2 g o nei bambini 50 mg/kg (PO) Azitromicina o claritromicina 500 mg o nei bambini 15 mg/kg (PO) Doxiciclina 100 mg o nei bambini <45 kg 2.2 mg/kg (PO) Clindamicina 600 mg (PO o IV) o nei bambini 20 mg/kg (PO o EV) Cefazolina o ceftriaxone 1 g o nei bambini 50 mg/kg (EV o IM)
	Procedure non oro-dentali		
	Nei pazienti ad alto rischio (gruppi 1-2-3-4) sottoposti a procedure invasive a carico del tratto respiratorio, gastrointestinale o genito-urinario, della pelle o dell'apparato muscolo-scheletrico	IIb C	Come sopra o in base alla comune flora batterica del sito di accesso
Rischio intermedio	Malattia reumatica, malattia valvolare degenerativa non reumatica incluso il prolasso valvolare mitralico; anomalie valvolari congenite inclusa la malattia della valvola aortica bicuspide; CIED, cardiomiopatia ipertrofica	ND	Non è raccomandato un utilizzo routinario della profilassi antibiotica, che tuttavia può essere considerata caso per caso
Rischio basso	Tutte le condizioni che non rientrano nelle precedenti	III C	ND
Procedure cardiovascolari	Impianto di CIED	I A	Singola dose 30-60 min prima della procedura <ul style="list-style-type: none"> Cefazolina o flucloxacillina 1-2 g (EV) Vancomicina 15 mg/kg (EV) (90-120 min prima della procedura)
	Impianto di protesi valvolari, o qualsiasi intervento con utilizzo di materiale protesico (es. occlusori per chiusura DIA, DIV, auricola sinistra, seno coronarico)	I A	Screening pre-impianto di protesi valvolari e trattamento dei portatori nasali di <i>Staphylococcus aureus</i> tramite applicazione locale di mupirocina o clorexidina
		I B	Singola dose 60-120 min prima della procedura <u>Soggetti non allergici ai beta-lattamici</u> <ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina/clavulanato 2.2 g (EV) Ampicillina 3 g (EV) <u>Soggetti allergici ai beta-lattamici</u> <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15 mg/kg (EV) Teicoplanina 9-12 mg/kg (EV)

CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; DIA, difetto interatriale; DIV, difetto interventricolare; EV, per via endovenosa; IM, per via intramuscolare; ND, non disponibile; PO, per via orale.

^aClasse di raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Misure preventive generali (I C): effettuare la pulizia dei denti almeno 2 volte al giorno e igiene oro-dentale professionale almeno 1 volta l'anno o almeno 2 volte l'anno per i pazienti ad alto rischio; igiene cutanea rigorosa, compreso l'adeguato trattamento delle dermatopatie croniche; accurata disinfezione delle ferite; terapia antibiotica in caso di infezioni batteriche; evitare l'"automedicazione" con antibiotici; adottare misure rigorose di controllo delle infezioni in caso di procedure a rischio; evitare piercing e tatuaggi; limitare, per quanto possibile, l'utilizzo di cateteri per infusione e le procedure invasive; aderenza rigorosa ai protocolli di gestione delle cannule centrali e periferiche.

Secondo le linee guida ESC 2023, i pazienti considerati ad alto rischio di EI sono i seguenti:

- Pazienti con progredita endocardite³⁹.
- Pazienti sottoposti a sostituzione o riparazione valvolare

per via chirurgica o transcaterete; o nei primi 6 mesi dopo impianto di dispositivi per la chiusura di difetti settali o dell'auricola sinistra, condotti vascolari, filtri cavali o shunt ventricolo-atriali⁸.

- Pazienti con cardiopatie congenite cianogene non operate, o trattate con utilizzo di materiale protesico⁴⁰ o per i primi 6 mesi dopo l'intervento in assenza di materiale protesico o difetti residui⁴¹.
- Pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare come "destination therapy"⁴².

Rientrano invece nella categoria a rischio intermedio per EI, per i quali la profilassi antibiotica non è raccomandata di routine ma può essere presa in considerazione caso per caso, le seguenti categorie di pazienti³:

- Pazienti con cardiopatia reumatica.
- Pazienti con valvulopatie cardiache su base degenerativa.
- Pazienti con valvulopatie congenite come la bicuspidia aortica e il prolasso valvolare mitralico.
- Pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili.
- Pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

Le procedure considerate a rischio si suddividono nelle seguenti categorie:

- Procedure oro-dentali a rischio: estrazioni dentarie, chirurgia orale e procedure odontoiatriche che implicano la manipolazione della gengiva o della regione periapicale dei denti (compresa la detartrasi dentale).
- Procedure non oro-dentali: procedure invasive a carico del tratto respiratorio, gastrointestinale o genito-urinario, della pelle o dell'apparato muscolo-scheletrico.
- Procedure cardiovascolari: impianto di protesi valvolari, dispositivi protesici non valvolari, impianto di defibrillatori o pacemaker.

Inoltre, la profilassi antibiotica può essere considerata in CDR IIbC prima di procedure oro-dentali nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco⁴³.

Va sottolineato che i regimi di profilassi antibiotica per le procedure oro-dentali sono fondamentalmente mirati ad evitare la batteriemia da streptococchi orali (Tabella 4), mentre prima di procedure transcateretere il target dovrebbe essere rappresentato dalla flora batterica che con maggiore probabilità colonizza il sito di accesso vascolare utilizzato, come ad esempio gli enterococchi per la regione inguinale (Tabella 4).

Infine, prima dell'impianto elettivo di protesi valvolari per via chirurgica o transcateretere, viene raccomandato in CDR IA il trattamento dei portatori nasali di *Staphylococcus aureus* tramite antibioticotierapia locale⁴⁴.

Si rimanda alla Tabella 4 per i dettagli dei regimi di antibioticotierapia in base alle procedure e alle diverse categorie di rischio.

QUESITO N. 9

Quando è indicata l'estrazione di dispositivi intracardiaci?

L'infezione è una delle complicanze più preoccupanti dei CIED, causando significativa morbilità, mortalità ed elevati costi sanitari^{45,46}. La probabilità di infezione è maggiore dopo procedure di sostituzione o upgrade di CIED, così come con impianti di defibrillatori impiantabili (ICD) e dispositivi di resincronizzazione rispetto all'impianto semplice di pacemaker⁴⁷. Un interessante studio di Olsen et al.⁴⁸ ha stimato un rischio a vita crescente di infezione nei pazienti portatori di pacema-

ker (1.2%), defibrillatore impiantabile (1.9%) e dispositivi di resincronizzazione (2.2-3.3%).

L'estrazione completa del CIED è raccomandata³:

- In tutti i pazienti con infezione confermata del CIED (CDR IB). In questi casi il trattamento conservativo è associato ad un aumento della mortalità^{49,50}.
- In caso di endocardite valvolare senza coinvolgimento certo del CIED, tenendo conto dei patogeni identificati (le infezioni da *Staphylococcus* spp. possono avere una maggiore propensione a diffondersi al CIED), del rischio procedurale e dell'indicazione per la chirurgia valvolare (CDR IIaC).
- Anche in assenza di vegetazioni nel contesto di una batteriemia o fungemia persistente o recidivante dopo terapia antibiotica appropriata, qualora non ci sia un'altra fonte identificata, in caso di batteri gram-positivi (CDR IIaC) e gram-negativi (CDR IIbC).

Una volta posta indicazione all'estrazione, dopo aver attentamente valutato rischi e benefici, in base alle condizioni cliniche del paziente, la procedura deve essere eseguita appena possibile, anche nei primi giorni di degenza, dato associato ad un aumento della sopravvivenza⁵¹.

La procedura raccomandata è l'estrazione percutanea piuttosto che chirurgica (se non è indicata una chirurgia valvolare a prescindere), ma deve essere eseguita in centri esperti e con disponibilità di un supporto cardiocirurgico "on site" a causa del rischio di tamponamento potenzialmente letale e lacerazione delle strutture venose³.

Le vegetazioni di grandi dimensioni possono essere aspirate per via percutanea prima dell'estrazione del CIED per ridurre il rischio di embolia sistemica⁵². L'estrazione chirurgica del CIED dovrebbe essere presa in considerazione in caso di vegetazioni di grandi dimensioni (>20 mm) e se l'aspirazione non è disponibile o non ha avuto successo. L'estrazione chirurgica è, altresì, la tecnica di scelta in caso vi sia un'indicazione a chirurgia valvolare. Infine, sia in caso di estrazione chirurgica che per via percutanea, la punta del catetere estratta dovrebbe essere sempre sottoposta ad esame colturale. Nella Figura 3 sono indicate la durata del trattamento antibiotico e le tempistiche di reimpianto consigliate dalle più recenti linee guida ESC³.

QUESITO N. 10

Qual è la prognosi di un paziente con endocardite infettiva?

Nonostante gli importanti avanzamenti riguardanti sia le metodiche diagnostiche con diagnosi sempre più precoci, sia il trattamento farmacologico e chirurgico dell'EI, la sua mortalità rimane elevata. L'attuale tasso di mortalità dell'EI a livello intraospedaliero è di circa il 20%^{53,54}, mentre la sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi di EI è compresa tra il 60% e l'80%⁵³ ed è di circa il 50% a 10 anni⁵⁵.

Tra i principali predittori di mortalità intraospedaliera o di intervento chirurgico urgente rientrano: lo stato di shock settico⁵⁵, lo shock cardiogeno⁵⁴, la necessità di utilizzo di farmaci inotropi/vasopressori⁵⁴, il ricorso alla ventilazione meccanica prima dell'intervento⁵⁴, una classe funzionale NYHA avanzata (>III)⁵⁴, l'età avanzata⁵⁴, l'insufficienza renale avanzata⁵⁴, il diabete mellito⁵³, la trombocitopenia⁵⁴, la presenza di una complicanza perianulare⁵⁵ o ascesso⁵⁴,



Figura 3. Tempistiche della terapia antibiotica dopo estrazione di dispositivo intracardiaco e prima del reimpianto secondo le più recenti linee guida europee³.

l'infezione da *Staphylococcus aureus*⁵³, gli eventi embolici⁵³, il coinvolgimento multivalvolare⁵⁴ e lo stato clinico critico preoperatorio (APACHE [Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation] score elevato⁵³). L'essere operati d'urgenza è associato ad un incremento della mortalità^{54,56}. Nonostante il tasso di complicanze in fase acuta sia sovrapponibile tra i due sessi, va sottolineato il minor ricorso alla chirurgia nelle donne⁵⁷. Inoltre, nel trattamento chirurgico dell'EI, tempi prolungati di clampaggio e quindi di intervento sono associati ad un incremento della mortalità⁵⁶. Di contro, a differenza dell'infezione da *Staphylococcus aureus*, l'infezione da *Streptococcus viridans* è associata ad una minore mortalità intraospedaliera⁵⁸. Inoltre, l'EI delle sezioni sinistre è associata ad un più alto tasso di mortalità rispetto a quella delle sezioni destre⁵⁸. Tale differenza dipende soprattutto dalle EI destre dei pazienti dipendenti da droghe ad utilizzo endovenoso che, in genere, si associano ad una prognosi più benigna. Infatti, a differenza di queste, le EI destre non secondarie all'utilizzo di sostanze d'abuso hanno una mortalità altissima (27% vs 3%)⁵⁹.

I predittori di mortalità a lungo termine, cardiovascolare e non, sono: lo scompenso cardiaco⁶⁰, le malattie del collagene⁶⁰, l'abuso alcolico⁶⁰, l'età avanzata⁵⁵, l'insufficienza renale cronica⁵⁵ e l'EI da patogeno multiresistente⁵⁵. La chirurgia precoce, invece, rappresenta un fattore protettivo verso la mortalità per tutte le cause a lungo termine⁶⁰. Gli eventi embolici cerebrali possono determinare complicanze devastanti dal punto di vista neurologico con un importante impatto non solo sulla mortalità ma anche sulla qualità di vita a medio e lungo termine ed anche sull'eventuale rischio chirurgico e sulla valutazione rischio-beneficio di eventuali procedure interventistiche. Infine, tra i predittori di EI ricorrenti ritroviamo: la dialisi cronica, l'abuso di droghe per via endovenosa e il diabete mellito⁶⁰.

PUNTI CHIAVE

- L'EI è gravata da un'elevata mortalità e bassa sopravvivenza a lungo termine.
- Pazienti ad alto rischio che vanno incontro a procedure invasive ad elevato rischio per EI (quali procedure odontostomatologiche) devono ricevere un'adeguata profilassi antibiotica.
- La diagnosi e la cura dell'EI devono essere condotte da un team multidisciplinare specializzato (team dell'endocardite).

- La diagnosi di EI comprende dei criteri maggiori, quali la positività dell'emocolture e la rilevazione di vegetazioni all'imaging multimodale, e dei criteri minori che includono la presenza di lesioni emboliche anche asintomatiche.
- Il trattamento dell'EI si fonda sulla terapia antibiotica/antifungina e sulla chirurgia per la rimozione del materiale infetto ed il trattamento delle complicanze dell'EI.
- Il trattamento dell'EI si divide in due fasi, la prima, della durata di 2 settimane che comprende la terapia antibiotica specifica per via endovenosa e l'eventuale terapia chirurgica, e la seconda fase (della durata fino a 6 settimane) che prevede il completamento della terapia antibiotica che, in pazienti selezionati, può essere effettuato per via orale o endovenosa a domicilio.
- Le tre principali indicazioni chirurgiche nei pazienti con EI sono: lo scompenso cardiaco dipendente da lesioni valvolari o complicanze dell'EI, l'infezione non controllata e la prevenzione dell'embolia settica.

PRINCIPALI LACUNE NELLE EVIDENZE

- Non esistono evidenze a supporto della profilassi antibiotica nei pazienti a rischio intermedio per EI.
- Non esistono dati in merito alla profilassi antibiotica nei pazienti che vanno incontro a chiusura di auricola mediante dispositivi impiantati per via percutanea.
- Non esistono evidenze riguardanti la standardizzazione nella misurazione delle vegetazioni endocarditiche mediante metodiche di imaging.
- Non esistono studi sull'uso sistematico dell'imaging per identificare la presenza di emboli settici asintomatici.
- Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato l'utilizzo di diverse terapie antibiotiche per diverso tempo in pazienti con EI.
- Le indicazioni e il timing chirurgico nei pazienti con EI si basano principalmente su studi osservazionali ed opinioni di esperti.
- I dati sull'EI di protesi valvolari impiantate per via transcateretere e su dispositivi intracardiaci utilizzati per il trattamento di cardiopatie strutturali sono molto limitati.
- Mancano dei dati per spiegare la più bassa incidenza e i peggiori outcome nelle donne con EI rispetto agli uomini.

RIASSUNTO

L'endocardite infettiva (EI) è un processo infettivo che interessa l'endocardio e con maggior frequenza le valvole cardiache native, le protesi valvolari e i dispositivi cardiaci impiantabili. L'EI è gravata da un'elevata mortalità intraospedaliera e da una bassa sopravvivenza a lungo termine. Per questi motivi è molto importante prevenire l'EI, instaurando in pazienti a rischio, sottoposti a procedure invasive, un'adeguata profilassi antibiotica. Inoltre, è di fondamentale importanza diagnosticare l'EI precocemente, identificare la

presenza di eventuali complicanze, instaurare una terapia antibiotica mirata ed identificare i pazienti da sottoporre ad intervento cardiocirurgico con le adeguate tempistiche e mediante percorsi diagnostici appropriati. In questa rassegna, cercheremo di fornire le risposte alle domande più comuni riguardanti l'epidemiologia, le cause, la profilassi, la diagnosi, la terapia antibiotica, le indicazioni e le tempistiche per la cardiocirurgia e per l'eventuale estrazione di dispositivi cardiaci impiantabili.

Parole chiave. Antibiototerapia; Diagnosi; Endocardite infettiva; Imaging cardiovascolare; Profilassi; Prognosi; Terapia.

BIBLIOGRAFIA

- Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the Global Burden of Disease Study 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1287-97.
- lung B, Duval X. Infective endocarditis: Innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:623-35.
- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023;44:3948-4042.
- Habib G, Erba PA, lung B, et al.; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-32.
- Crociani P, Schivazappa L. La profilassi dell'endocardite infettiva nelle procedure odontoiatriche: problemi, certezze e prospettive. *G Ital Cardiol* 2018;19:170-7.
- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287-97.
- Wurcel AG, Anderson JE, Chui KK, et al. Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw157.
- Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018;39:586-95.
- Ostergaard L, Valeur N, Wang A, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. *Eur Heart J* 2019;40:1355-61.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
- Rennert-May E, Chew D, Lu S, Chu A, Kuriachan V, Somayaji R. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: a population-based cohort study. *Heart Rhythm* 2020;17:1125-31.
- Ostovar R, Schroeter F, Erb M, Kuehnel RU, Hartrumpf M, Albes JM. Endocarditis: who is particularly at risk and why? Ten years analysis of risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2022;71:12-21.
- Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA* 2016;316:1083-92.
- Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, et al. Incidence, microbiology, and outcomes in patients hospitalized with infective endocarditis. *Circulation* 2020;141:2067-77.
- Sanchez-Nadales A, Diaz-Sierra A, Mocadie M, Asher C, Gordon S, Xu B. Advanced cardiovascular imaging for the diagnosis of Mycobacterium chimaera prosthetic valve infective endocarditis after open-heart surgery: a contemporary systematic review. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:101392.
- Thompson GR 3rd, Jenks JD, Baddley JW, et al. Fungal endocarditis: pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* 2023;36:e0001923.
- Snipsoy MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honore B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2016;202:564-70.
- Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the-art. *Front Microbiol* 2016;7:697.
- Pecoraro AJK, Herbst PG, Pienaar C, et al. Modified Duke/European Society of Cardiology 2015 clinical criteria for infective endocarditis: time for an update? *Open Heart* 2022;9:e001856.
- Schmidt L, Østergaard L, Grund FF, et al. Importance of experience in transesophageal echocardiographic evaluation of vegetation size in patients with infective endocarditis: a reliability study. *Eur Heart J Imaging Methods Pract* 2024;2:qyae024.
- Sifaoui I, Oliver L, Tacher V, et al. Diagnostic performance of transesophageal echocardiography and cardiac computed tomography in infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1442-53.
- Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for infective endocarditis findings using transesophageal echocardiography as the reference standard: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:639-46.e8.
- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202-19.
- Young WJ, Jeffery DA, Hua A, et al. Echocardiography in patients with infective endocarditis and the impact of diagnostic delays on clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2018;122:650-5.
- Jain V, Wang TKM, Bansal A, et al. Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a contemporary comparative meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;15:313-21.
- Duval X, lung B, Klein I, et al.; IM-AGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
- Kestler M, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1093-8.
- Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015;132:1113-26.
- Imazio M, Milli M. Focus sulle linee guida ESC dell'endocardite infettiva 2023: alla luce delle nuove evidenze. *G Ital Cardiol* 2023;24:941-4.
- Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239-47.
- Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, et al. Characteristics and outcome of acute heart failure in infective

endocarditis: focus on cardiogenic shock. *Clin Infect Dis* 2021;73:765-74.

32. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, et al. Outcomes and risk factors of septic shock in patients with infective endocarditis: a prospective cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab119.

33. Calderón Parra J, De Castro-Campos D, Muñoz García P, et al. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med* 2021;92:71-8.

34. Remadi JP, Habib G, Nadji G, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295-302.

35. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA* 2018;320:72-83.

36. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.

37. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:35-50.

38. Pries-Heje MM, Wiingard C, Ihlemann N, et al. Five-year outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) trial. *N Engl J Med* 2022;386:601-2.

39. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Vilacosta I, et al. Contemporary epidemiology and outcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart* 2020;106:596-602.

40. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;38:2048-56.

41. Ly R, Compain F, Gaye B, et al. Predictive factors of death associated with infective endocarditis in adult patients with

congenital heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;10:320-8.

42. Patel S, Rizvi SSA, Choi JH, et al. Management and outcomes of left ventricular assist device-associated endocarditis: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:600-9.

43. Martínez-Selles M, Valerio-Minero M, Farinas MC, et al. Infective endocarditis in patients with solid organ transplantation. A nationwide descriptive study. *Eur J Intern Med* 2021;87:59-65.

44. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.

45. Clementy N, Carion PL, Leotoing L, et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace* 2018;20:1974-80.

46. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427-520.

47. Rattanawong P, Kewcharoen J, Mekraksakit P, et al. Device infections in implantable cardioverter defibrillators versus permanent pacemakers: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1053-65.

48. Olsen T, Jorgensen OD, Nielsen JC, Thogersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort. *Eur Heart J* 2019;40:1862-9.

49. Mateos Gaitan R, Boix-Palop L, Muñoz García P, et al. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *Europace* 2020;22:1062-70.

50. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm* 2011;8:1678-85.

51. Lin AY, Saul T, Aldaas OM, et al. Early versus delayed lead extraction in patients

with infected cardiovascular implantable electronic devices. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:755-63.

52. Gill GS, Chakrala T, Kanmanthareddy A, Alla VM. Transcatheter vacuum aspiration of valvular and lead related infective endocarditis. *Cardiovasc Revasc Med* 2023;57:8-15.

53. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.

54. Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2019;37:435-40.

55. Apolinário P, Campos I, Oliveira C, et al. Infective endocarditis: epidemiology and prognosis. *Rev Port Cardiol* 2022;41:283-94.

56. Nasso G, Santarpino G, Moscarelli M, et al. Surgical treatment of valve endocarditis in high-risk patients and predictors of long-term outcomes. *Sci Rep* 2021;11:24223.

57. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, et al. Clinical characteristics and prognosis of infective endocarditis in women. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:36-40.

58. Sevilla T, López J, Gómez I, et al. Evolution of prognosis in left-sided infective endocarditis: a propensity score analysis of 2 decades. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:111-2.

59. Rigau PV, Moral S, Bosch D, et al. Clinical prognosis of right-sided infective endocarditis not associated with cardiac devices or intravenous drug use: a cohort study and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:7179.

60. Heiro M, Helenius H, Hurme S, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;8:49.