

PROFILASSI DELLA ENDOCARDITE INFETTIVA

DOCUMENTO CONGIUNTO DELLA FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA E DELLA SOCIETA' ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE.

E.Cecchi^a, FG. De Rosa^b, F.Chirillo^c, E. Petrelli^d, G. Oretod^e, F. Suter^f, R. La gioia^g, P. Viale^h, F. Eniaⁱ, M. Bassetti^l, M. Venditti^m, N. Petrosilloⁿ, R.Utili^o, R. Trincherò^a.

Rita Trincherò^a Coordinatore del Gruppo di studio

^aDivisione di Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria di Torino. ^bClinica Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia di Torino. ^cDipartimento di Cardiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso. ^dU.O. Malattie Infettive, Azienda ospedaliera San Salvatore, Pesaro ^eCattedra di Cardiologia, Università degli studi di Messina. ^fUSC di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo. ^gFondazione S. Maugeri, Clinica del Lavoro, UO Cardiologia e Riabilitazione cardiologia, Cassano delle Murge. ^hClinica di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Università degli studi di Udine. ⁱDipartimento di Cardiologia, Ospedale Cervello di Palermo. ^lClinica Malattie Infettive, A:O.U. San Martino, Genova. ^mDipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università 'La Sapienza', Roma. ⁿSeconda Divisione di Malattie Infettive, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive 'Lazzaro Spallanzani', Roma. ^oSeconda Università di Napoli, AORN 'V. Monaldi', Napoli.

Negli ultimi anni è tornata di grande attualità la profilassi della endocardite infettiva (EI), in quanto, dopo essere stata adottata dalla comunità medico-scientifica per più di cinquant'anni ed essere diventata una consuetudine insegnata ai medici fin dall'università (1-4), attualmente è stata notevolmente ridimensionata dalle più recenti linee_guida, che peraltro non sono sempre in accordo tra loro. (5-9) Questo cambiamento rivoluzionario è stato fonte di polemiche da parte di chi è cresciuto con la consuetudine della profilassi e di confusione da parte di chi ha cercato di capire, ma si è trovato a leggere raccomandazioni spesso contraddittorie.

Per questo motivo a livello italiano si è cercato di fare chiarezza affrontando l'argomento con un gruppo di lavoro che ha letto e confrontato le diverse linee_guida fin qui pubblicate e la letteratura correlata, ben sapendo che il problema non sarà risolto definitivamente finchè non ci saranno studi prospettici randomizzati, molto difficili da realizzare anche in futuro. Le raccomandazioni delle

società scientifiche internazionali si basano su una debole evidenza limitata a pochi studi caso-controllo, opinione di esperti, esperienza clinica, studi descrittivi. Questa piccola rivoluzione è quindi frutto principalmente di un cambiamento culturale e di un atteggiamento più critico sui dati disponibili.

In un'epoca in cui si pretende che le linee_guida siano fondate sull'evidence-based medicine, le linee_guida sulla profilassi della EI appaiono piuttosto anacronistiche, perchè più simili ad un Consensus e non appagano le nostre attese; per questo secondo alcuni sarebbe opportuno considerarle non più delle Linee_guida, ma delle semplici raccomandazioni, con ricadute pratiche e legali meno impegnative. (10)

Di fatto attualmente non è così. Scopo di questo documento è cercare di fare chiarezza mettendo in evidenza le basi della profilassi, il loro percorso storico, le ragioni del cambiamento, per finire presentando alcune conclusioni pratiche e le zone di attuale persistente incertezza (zone grigie).

PERCORSO STORICO.

L'EI è una malattia rara con morbilità e mortalità elevate. Il razionale storico su cui si è basata la profilassi è stato quello di individuare i pazienti a rischio e di proteggerli durante episodi di presunto aumento del rischio; infatti si è ritenuto che le batteriemie transitorie possano determinare EI; dopo procedure odontoiatriche e non odontoiatriche molti pazienti con cardiopatia hanno batteriemie transitorie con microrganismi che causano frequentemente EI; antibiotici dati preventivamente sono risultati efficaci negli animali e si pensava che questo fosse vero anche negli uomini.

Sebbene l'efficacia della profilassi antibiotica non fosse stata mai effettivamente dimostrata nell'uomo, nel 1955 uscirono le prime linee_guida dell'American Heart Association (AHA), che la raccomandavano nei soggetti con cardiopatia predisponente (1). Il razionale delle linee_guida per 50 anni fu basato su opinione di esperti, e va inteso come un ragionevole tentativo di evitare una malattia pericolosa. Così tali linee_guida sono diventate una consuetudine che ha impegnato milioni di persone nella loro applicazione pratica; nel tempo sono diventate sempre più complesse con aumento progressivo delle procedure e con dettagli, che ne aumentarono notevolmente la complessità. (2,3) Tuttavia fin dagli anni novanta si è verificato un cambiamento culturale, che ha portato a mettere in dubbio 'i miti' della profilassi (11,12) e già nelle linee_guida del 1998 era contenuto il messaggio che ripetute batteriemie transitorie, dovute all'attività quotidiana

(masticare, lavarsi i denti) potrebbero determinare un rischio di EI molto maggiore del rischio dovuto a procedure. (3)

Anche nelle linee_guida della European Society of Cardiology del 2004 si metteva bene in evidenza che le raccomandazioni erano più frutto della consuetudine che dell'evidenza, ma non ci fu il coraggio di intraprendere una strada più restrittiva.(4)

Subito dopo il processo critico di restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica diede i suoi primi frutti nelle linee_guida francesi del 2002 (vedi figura 1), in realtà pubblicate nel 2005, in cui la profilassi veniva raccomandata in molte procedure odontoiatriche, respiratorie, gastrointestinali e genitourinarie solo per i pazienti ad alto rischio, mentre era lasciata opzionale per quelli a rischio intermedio (5). Nel 2006 le linee_guida della British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) raccomandarono la profilassi antibiotica per tutte le procedure odontoiatriche solo nei gruppi ad alto rischio, mentre la profilassi era estesa a tutti i pazienti a rischio per le procedure non odontoiatriche (6). Nel 2007 infine c'è stata la presa di posizione dell'AHA, la prestigiosa società che per prima le emanò, con un cambiamento radicale rispetto al passato: la profilassi viene raccomandata solo nei soggetti in cui l'eventuale insorgenza di EI sarebbe associata ad un rischio prognostico molto alto di prognosi severa, mentre non viene più raccomandata nei gruppi a rischio moderato di EI; in sostanza viene data più importanza al rischio dovuto alla eventuale EI che non al rischio di contrarre la malattia, sebbene nella realtà le cardiopatie con prognosi peggiore in caso di EI siano le stesse considerate a rischio alto di contrarre EI; inoltre la profilassi è consigliata solo nelle procedure odontoiatriche con manipolazioni della mucosa orale, in alcune procedure respiratorie con incisione della mucosa, prima di cardiocirurgia ed in presenza di infezioni di tessuti cutanei o muscolo-scheletrici.(7)

Infine le recenti linee_guida del National Institute for Health and Clinical Excellence of London (NICE) non raccomandano più la profilassi antibiotica prima di procedure odontoiatriche e non odontoiatriche, in assenza di infezione preesistente; viene raccomandato per tutti i pazienti a rischio di EI un lavoro educativo per evitare i rischi con la corretta igiene orale, ponendo attenzione alla possibile batteriemia nel pesare il rischio- beneficio delle procedure, e insegnando a riconoscere i sintomi e le situazioni che necessitano di una visita specialistica, dopo l'esposizione ad una procedura. (8) (Le linee_guida complete possono essere visionate al sito www.nice.org.uk/CG064)

Nel corso del 2008 sono infine uscite numerose linee_guida di settore e l'aggiornamento delle linee_guida AHA sulle valvulopatie, che sostanzialmente abbracciano le raccomandazioni dell'AHA del 2007. (9)

MOTIVI DELLA REVISIONE

Attualmente si pensa che rimangano sostanzialmente valide le affermazioni storiche: è meglio prevenire che trattare la EI; certe cardiopatie predispongono ad EI; batteriemie da microrganismi tipici della EI sono frequenti dopo procedure odontoiatriche, respiratorie, genito-urinarie, gastrointestinali; la profilassi antimicrobica è efficace sperimentalmente in animali. Non è accettato che nell'uomo la profilassi antibiotica sia efficace nel prevenire la EI, in quanto in tutta la letteratura pubblicata finora non ne esiste prova, data l'assenza di studi prospettici randomizzati, difficili da realizzare anche in futuro per il numero elevato di casi necessari.

Inoltre la EI è probabilmente più la conseguenza di batteriemie casuali dovute ad attività quotidiane che di procedure, ma non si può escludere che la profilassi possa prevenire un piccolo numero di EI dovute alle procedure. Tenendo tuttavia presente che gli antibiotici possono dare effetti collaterali anche gravi e che la frequenza di questi potrebbe essere dello stesso ordine di grandezza del numero di EI prevenute, l'utilità della profilassi antibiotica resta incerta.

Una corretta igiene orale non presenta effetti collaterali e potrebbe risultare molto più efficace, contribuendo a ridurre le batteriemie dovute ad attività quotidiane.

Affinché la profilassi antibiotica possa essere efficace, è necessario considerare come vero che la EI sia conseguenza di batteriemia post procedurale; inoltre bisogna correttamente identificare i pazienti a rischio e le procedure legate a batteriemia, e scegliere un regime terapeutico efficace. Ci deve inoltre essere un bilancio favorevole tra effetti collaterali dei farmaci e sviluppo della malattia.

SOGGETTI A RISCHIO.

Un punto importante è decidere a chi applicare la profilassi. E' importante considerare il rischio di EI o il rischio da EI?

Su questo argomento c'è notevole discordanza di vedute tra le linee_guida più recenti, anche se tutte concordano nel dire che i numeri dei singoli gruppi di cardiopatia sono piccoli per stabilire il rischio relativo di EI e che ulteriori incertezze derivano dal fatto che in singole cardiopatie l'anatomia, la fisiopatologia e la severità possono essere molto diverse. Le linee_guida del 2007 (7), come le precedenti (3,4) continuano a considerare gruppi a alto, medio e basso rischio di EI, ma ritengono di dover proteggere dalla EI principalmente i gruppi a prognosi peggiore in caso di EI; tra questi individuano quattro gruppi particolarmente esposti al rischio da EI, che casualmente coincidono con i gruppi a rischio maggiore di EI, ma consigliano di considerare criticamente anche i soggetti con importanti patologie associate (ad esempio diabetici, immunodepressi, anziani, soggetti in dialisi), introducendo così il concetto di individualizzazione; sostanzialmente escludono dalla profilassi antibiotica tutti i soggetti a rischio moderato delle precedenti linee_guida, tra cui le patologie valvolari su valvola nativa, la miocardiopatia ipertrofica ed le cardiopatie congenite non complesse, tra cui la bicuspidia aortica ed i difetti del setto interventricolare non operati. (Tabella 1)

I tre gruppi di rischio lieve, moderato e severo, sono anche presenti nelle linee_guida francesi del 2002 (5) ed in quelle British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) del 2006 (6), mentre quelle inglesi del NICE 2008 (8) stabiliscono che per questioni di chiarezza sia meglio considerare un gruppo a rischio in cui fare la profilassi educativa (non quella antibiotica) ed un gruppo non a rischio a cui non fare la profilassi. Nel gruppo a rischio sostanzialmente confluisce il vecchio gruppo cosiddetto a rischio moderato; viene anche deciso di non dare particolare rilievo ai gruppi con prognosi potenzialmente peggiore in caso di EI.

PROCEDURE, BATTERIEMIE E RISCHIO DI ENDOCARDITE INFETTIVA

Tutte le linee_guida concordano nell'affermare che non c'è evidenza certa di causalità diretta tra procedure interventistiche ed insorgenza di EI. E' anche vero che non c'è evidenza neanche dell'assenza di causalità e che anzi molti studi registrano un numero non elevato ma non trascurabile di EI in pazienti con cardiopatia nota insorta anamnesticamente dopo procedure

mediche, odontoiatriche o non odontoiatriche. Valgono per tutti i dati non ancora pubblicati dei Registri Italiani attualmente in corso; nel registro Italiano dell'Endocardite Infettiva (RIEI) (13) un'anamnesi positiva per procedure mediche si ritrova nel 23% di tutte le EI, ma solo nel 25% di quelle con cardiopatia nota, che renderebbero conto del 9% delle EI totali; nell'altro Registro 'Italian Study on Endocarditis (SEI)' procedure invasive risultano nel 30.5% di tutti gli 852 pazienti e nel 32% di quelli con cardiopatia predisponente, costituendo il 17% delle EI totali. Va anche sottolineato che la presenza anamnestica di procedura non significa con certezza che questa sia stata responsabile della EI, per cui questi dati vanno probabilmente interpretati con attenzione: i casi apparentemente dovuti a procedure potrebbero essere sovrastimati.

In assenza di dati certi sul rischio assoluto di EI dopo procedure, la letteratura si è soffermata estensivamente sulle batteriemie transitorie, che vanno tuttavia considerate solo come un surrogato della EI. In modelli sperimentali una batteriemia può causare EI quando associata a lesioni endocardiche, ma con entità di batteriemia molto alta (10 alla 6-8 unità formanti colonie per ml) e comunque maggiore rispetto a quelli riscontrati nell'uomo (< 10 alla 4 unità formanti colonie per ml). Perciò sarebbe importante sapere se c'è un livello soglia di entità o di durata della batteriemia oltre il quale si verifica il rischio di EI. Sfortunatamente ci sono pochi dati convincenti sulla quantificazione del fenomeno batteriemia e di conseguenza la dose minima di batteri richiesta per causare EI è sconosciuta. (7,8)

Questo ha portato ad un grosso equivoco. Infatti nelle vecchie linee_guida veniva argomentato che le batteriemie da attività quotidiane erano di entità minore, rispetto a quelle associate a determinate procedure, e quindi non potevano per lo più essere responsabili di EI. Attualmente prevale un atteggiamento culturale più critico; il ruolo della durata è incerto, anche se intuitivamente si può assumere che quanto più dura la batteriemia, tanto maggiore è la probabilità di EI. La entità della batteriemia dopo procedure odontoiatriche è relativamente bassa (<10 alla 4 colonie/ml), simile a quella delle attività quotidiane, ma < di quella indotta sperimentalmente (10 alla 6-8); in base ai dati pubblicati non vi sono differenze tra frequenza, natura, grandezza e durata di batteriemie associate a procedure o spontanee quotidiane. Di conseguenza il rischio di EI dipenderebbe principalmente dalla frequenza delle batteriemie, per cui il rischio cumulativo, ad esempio per le procedure odontoiatriche, in un anno è circa 6 milioni di volte minore di quello calcolabile per l'esposizione a batteriemie spontanee quotidiane. Probabilmente molti casi di EI sono in relazione a batteriemie di modesta entità ma ripetute durante l'anno, come messo in evidenza dal fatto che nella maggior parte dei casi non c'è anamnesi positiva per alcuna procedura odontoiatrica precedente. (7,8)

Un altro punto non bene chiarito che ha contribuito ad accrescere e rendere complesse le precedenti linee_guida riguarda i tipi di procedure odontoiatriche eventualmente da considerare nella profilassi. I dati pubblicati dicono che la maggior parte delle manipolazioni determinano qualche grado di batteriemia, ma abbiamo già visto che non ci sono dati basati sull'evidenza che dimostrino che incidenza, entità e durata di batteriemia dopo procedura odontoiatrica aumentino il rischio di EI; così non è possibile stabilire quale procedura è più a rischio di EI ed anche quali procedure siano più a rischio di EI delle attività quotidiane. Questo porta ad un atteggiamento molto critico nei confronti di quelle linee_guida, che distinguono con grande dettaglio le procedure a rischio da quelle non a rischio.

Un altro problema è che le procedure non odontoiatriche sono state poco studiate. Infatti non ci sono validi studi epidemiologici sull'impatto della batteriemia da procedure non odontoiatriche sulla EI. (6-8). Tuttavia è stata descritta batteriemia transitoria in alcune procedure respiratorie (3). Così sono state descritte infezioni polimicrobiche intraddominali, dove gli enterococchi hanno un ruolo importante: un grande numero di procedure gastrointestinali, genitourinarie o del tratto epatobiliare possono essere associate a batteriemia transitoria da enterococco.

EFFICACIA. EFFETTI COLLATERALI E SCELTA DEL REGIME TERAPEUTICO

L'efficacia della terapia antibiotica è stata dimostrata in modelli animali, ma ci sono dubbi che tali dimostrazioni siano valide *in vivo*, condizione in cui anche l'insorgenza di resistenze può talvolta avere un ruolo rilevante. Infatti esistono in letteratura solo pochi studi favorevoli sull'efficacia della profilassi antibiotica in soggetti a rischio. I sette studi sull'argomento (14-19) forniscono nel complesso un'evidenza insufficiente a stabilire se la profilassi antibiotica riduca il rischio di EI, qualora somministrata prima di una procedura.

Alcuni problemi hanno contribuito al mancato chiarimento di questo aspetto. Essendo la EI un evento raro, spesso è stata studiata la batteriemia post-procedurale come surrogato di efficacia. In questo senso la profilassi antibiotica spesso non elimina la batteriemia postprocedurale, ma ne riduce la frequenza.

Un altro problema è quello degli effetti collaterali degli antibiotici, tra cui il più temibile è l'anafilassi, perchè potenzialmente fatale. Anche questo punto è molto dibattuto e tuttora non ben chiarito, nonostante sia fondamentale nella considerazione del rapporto rischio/beneficio della profilassi antibiotica. Contribuisce all'incertezza il fatto che in generale i lavori sulla profilassi non

studiano bene gli eventi avversi degli antibiotici; certo è che in tanti anni non è stato mai riportato un caso di anafilassi dovuto alla profilassi alle dosi consigliate.

Se invece consideriamo gli eventi avversi riportati in pazienti trattati con antibiotici il quadro risulta almeno quantificabile. Studi retrospettivi hanno stimato la frequenza di anafilassi dopo una dose di penicillina in 15-25 per milione, con il 64% di fatalità nei soggetti senza precedente storia di allergia. Una singola dose di amoxicillina o ampicillina *per os* è considerata sicura in soggetti non allergici. Anafilassi da singola dose di cefalosporine è circa 1 per milione, mentre quella da macrolidi o da clindamicina è da ritenersi evento eccezionale. (7, 20)

Abbiamo già visto che il rischio assoluto di EI non è conosciuto, ma esistono delle stime di rischio. Se le procedure odontoiatriche causassero 1% di tutte le EI da streptococchi viridanti, negli USA il rischio di EI nella popolazione generale sarebbe di un caso su 14 milioni di procedure, mentre sarebbe di 1 /1.1 milione di procedure per il prolasso mitralico, scendendo gradualmente fino a 1/114000 per le protesi valvolari e ad uno su 95 mila per i casi con pregressa EI. (21)

Volendo dare peso a questo tipo di calcolo, pur largamente impreciso, sui numeri sia riguardanti l'anafilassi che quelli sul rischio di EI, si può notare che il numero di pazienti da trattare per evitare una EI sia dello stesso ordine del numero di casi potenzialmente associati ad anafilassi.

Purtroppo tuttavia anche in questo caso domina una certa approssimazione dei dati disponibili, che porta come conseguenza l'incertezza delle conclusioni.

COMMENTI DEL GRUPPO DI LAVORO.

Per quanto riguarda la profilassi della EI, le linee_guida finora pubblicate non sono il frutto dell'evidenza, ma riflettono un cambiamento culturale del mondo scientifico, iniziato già negli anni novanta, quando si sono messi in evidenza i paradossi del mito della profilassi e si è avviata una revisione critica culminata negli ultimi anni. La linea tracciata è quella di una netta riduzione delle indicazioni alla profilassi antibiotica, dalla quale non si tornerà indietro facilmente, se non verranno prodotti studi decisivi nei prossimi anni.

Infatti non ci sono dati certi che *in vivo* la profilassi antibiotica sia efficace nel prevenire l'EI nei soggetti a rischio prima di procedure odontoiatriche e non odontoiatriche; tuttavia non c'è neanche evidenza che essa non possa prevenire dei casi, né ci sono dati consolidati che indichino una maggior probabilità di anafilassi rispetto a quella di una EI evitata. Inducono ad una limitazione della profilassi anche la presenza di batteriemie transitorie non 'profilassabili' in quanto spontanee durante attività della vita quotidiana, le incertezze riguardanti le varie procedure da sottoporre a

profilassi ed in particolare la pochezza dei dati sulle procedure non odontoiatriche, i dubbi riguardanti l'entità e la durata delle batteriemie, il rischio di insorgenza di pericolose resistenze con un uso eccessivo degli antibiotici, nonché l'assenza di dati certi sui rischi relativi di EI nelle varie cardiopatie.

Trattandosi tuttavia di una malattia potenzialmente molto pericolosa, sembra ragionevole ricorrere alla profilassi antibiotica almeno nei gruppi in cui la prognosi sarebbe peggiore in caso di malattia, come enunciato dalle linee_guida dell'AHA. (7) Tra i numerosi spunti contenuti nelle altre linee_guida recenti, pensiamo che sia degno di essere adottato quello educativo enunciato nelle linee_guida del NICE: in tutti i pazienti a rischio di EI (i gruppi a rischio moderato e alto della Tabella 1) è necessario svolgere una profilassi educativa dell'EI consistente in una spiegazione dei cambiamenti in tema di profilassi ed in una corretta descrizione del rischio-beneficio della procedura invasiva comprensiva anche del rischio eventuale di EI o di batteriemia transitoria; si deve inoltre insegnare a riconoscere precocemente i sintomi sospetti di EI che devono indirizzare dal medico specialista; va infine enfatizzata la necessità di una attenta igiene orale. (Tabella 2)

Considerando anche i cambiamenti epidemiologici degli ultimi decenni, il gruppo di lavoro considerare che il concetto di attenta igiene vada esteso alla cute, alle mucose ed all'apparato gastrointestinale e genitourinario; così si pensa che debba essere un obiettivo irrinunciabile della profilassi quello di consigliare la massima attenzione al riconoscimento di patologie intestinali, epato-biliari e genitourinarie responsabili di batteriemie transitorie, attraverso campagne di sensibilizzazione all'uso dei test diagnostici disponibili e della colonscopia quando necessario. Analoga attenzione deve essere posta all'igiene ambientale in generale da parte di tutti gli addetti alla sanità; particolare cura va posta dal personale medico ed infermieristico nelle pratiche di asepsi e disinfezione della cute e delle mucose nel corso di cure mediche e pratiche diagnostiche, che si pensa abbiano avuto un ruolo rilevante nel recente cambiamento epidemiologico della EI, con il netto prevalere delle forme stafilococciche nel mondo occidentale industrializzato (22)

ZONE GRIGIE.

Trattandosi di linee_guida ridimensionate perché basate su un basso livello di evidenza, occorre ricordare come una individualizzazione sia opportuna lasciando uno spazio al medico per una valutazione globale del rischio di e da EI, che possa tenere conto non solo delle cardiopatie predisponenti, ma anche dell'età avanzata e di comorbilità frequenti e prognosticamente negative, quali la presenza di immunodepressione locale o sistemica, il diabete, la dialisi, la presenza di vegetazioni trombotiche non batteriche, la presenza di infezioni concomitanti con microrganismi

potenzialmente responsabili di EI. E' nostra opinione che in presenza di questi o altri fattori, che rendano l'eventuale EI a rischio molto alto di prognosi infausta, la profilassi antibiotica possa essere applicata anche nei gruppi con rischio moderato di EI (Tabella 2), prima delle procedure mediche considerate a rischio (vedi anche tabelle 3-6).

Gli schemi terapeutici non sono particolarmente variati nel tempo e sono riportati nelle Tabelle 3-6.

CONCLUSIONI

Le attuali linee-guida sulla profilassi mettono in discussione le precedenti perché basate su di un basso livello di evidenza. La prima raccomandazione del gruppo è di sottolineare come la profilassi possa essere basata su interventi educazionali, senza somministrazione di antibiotici, che invece rimane consigliata, secondo le modalità consuete, solo nei cardiopatici in cui il rischio di una prognosi infausta sia elevato in caso di EI.

In attesa anche delle linee_guida della ESC, si consiglia di seguire quelle dell'AHA 2007, con un importante spazio individuale di ampliamento attraverso la valutazione del rischio globale da EI, in base all'età ed alle patologie associate. Dal punto di vista pratico e medico-legale, questo documento di un gruppo di esperti in cardiologia e malattie infettive dovrebbe offrire uno strumento per sottolineare in ambito nazionale come la profilassi antibiotica dell'EI sia un argomento destinato a sollevare discussioni tra esperti e non, in assenza di validi e congrui studi prospettici e randomizzati sull'argomento. Rimane una zona grigia che deve essere sempre affrontata secondo lo spirito decisionale che caratterizza un atto medico.

Bibliografia

1. American Heart Association. Committee report on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11:317-20
2. American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *J Am Dent Assoc* 1972; 85:1377-9.
3. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-801.

4. Task Force Members, Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:267-96
5. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis : French recommendations 2002. *Heart* 2005 ; 91:715-8.
6. Gould FK, Elliot TSJ, Foweraker J, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemotherapy* 2006; 57:1035-42.
7. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, Council on cardiovascular surgery and Anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.
8. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE Guidance. *BMJ* 2008; 336: 770-1.
9. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon Dp, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines update on valvular heart disease: Focused Update on Infective Endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologist, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 676-85.
10. Weaver WD, Nishimura RA, Wames CA. President's Page: Antimicrobial Prophylaxis to prevent infective endocarditis: Why did the recommendations change? *JACC* 2008; 52: 495-7.
11. Wahl MJ. Myths of dental-induced endocarditis. *Arch Intern Med* 1994; 154:137-44.
12. Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: time to scale back? *Ann Intern Med* 1998; 129:829-31.
13. Cecchi E, Imazio M, De Rosa FG, et al. Infective endocarditis in the real world. The Italian Registry of Infective Endocarditis (Registro Italiano Endocardite Infettiva, RIEI). *J Cardiovasc Med* 2008; 9:508-14.

14. Oliver R, Roberts GJ, Hooper R, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane database Syst Rev* 2008 oct 8; (4):CD003813.
15. van der Mer JT, Thomson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II Antecedent procedures and prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1869-73.
16. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-74.
17. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Risk Factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102:2842-8.
18. Horstkotte D, Rosin H, Friedics W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8: 379-81.
19. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 102-7.
20. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345-801-9.
21. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003; 47:665-79.
22. Fowler WG, Miro JM, Hoen B, for the ICE investigators, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of clinical progress. *JAMA* 2005; 293:312-21.

Figura 1.

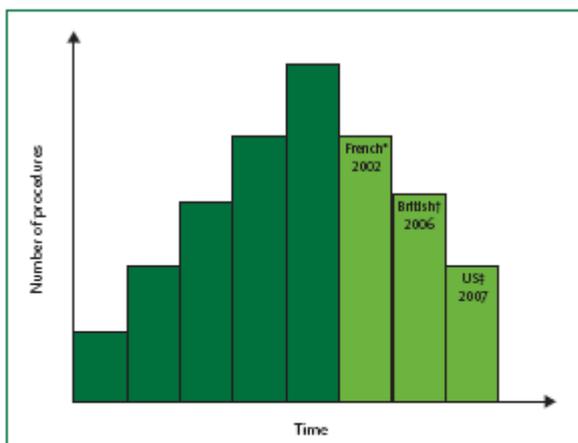


Figure 2: Diagrammatic representation of the number of procedures recommended for prophylaxis: evolution of guidelines during recent years. Dark green columns indicate the regular increase in the recommended number of procedures in the different guidelines until 2002 (see table 2). *2002 French guidelines.²¹ †2006 British Society for Antimicrobial chemotherapy guidelines.^{2*} ‡2007 American Heart Association guidelines.⁶

TABELLA 1. CARDIOPATIE E RISCHIO DI ENDOCARDITE INFETTIVA

RISCHIO ALTO*	<ul style="list-style-type: none"> - PROTESI VALVOLARI - PREGRESSA ENDOCARDITE INFETTIVA - CARDIOPATIE CONGENITE (CIANOGENE NON RIPARATE, COMPRESI SHUNT PALLIATIVI E CONDOTTI; DIFETTI COMPLETAMENTE RIPARATI CON MATERIALE PROTESICO O DEVICE, ANCHE PER VIA PERCUTANEA, NEI PRIMI SEI MESI; DIFETTI RIPARATI CON PATCH O CON MATERIALE PROTESICO E SHUNT RESIDUO ADIACENTE; SHUNT SISTEMICI O POLMONARI COSTRUITI CHIRURGICAMENTE) - INSUFFICIENZE VALVOLARI MODERATE-SEVERE DOPO TRAPIANTO CARDIACO
RISCHIO MODERATO	<ul style="list-style-type: none"> - VALVULOPATIE ACQUISITE SU VALVOLA NATIVA - QUASI TUTTE LE ALTRE CARDIOPATIE CONGENITE NON CIANOGENE - CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA - PROLASSO VALVOLARE MITRALICO CON VALVOLA ISPESSITA E/O INSUFFICIENZA VALVOLARE

RISCHIO LIEVE	<ul style="list-style-type: none"> - DIA, EBSTEIN, STENOSI POLMONARE ISOLATA - CONGENITI CORRETTI CHIRURGICAMENTE O PER VIA PERCUTANEA, SENZA DIFETTI RESIDUI, DOPO 6 MESI - CARDIOPATIA ISCHEMICA SENZA VALVULOPATIA, COMPRESI QUELLI SOTTOPOSTI A RIVASCOLARIZZAZIONE CHIRURGICA O PERCUTANEA - PACE MAKER E ICD (SALVO PERIODO PERIOPERATORIO) - SOFFIO SENZA ANOMALIE STRUTTURALI - PROLASSO MITRALICO CON VALVOLA NON ISPESSITA E SENZA RIGURGITO.
---------------	---

TABELLA 2.

CARDIOPATIE (Vedi Tabela1)	PROFILASSI EDUCAZIONALE	PROFILASSI ANTIBIOTICA
RISCHIO ALTO	SI	SI
RISCHIO MODERATO	SI	NO*
RISCHIO BASSO	NO	NO

*Profilassi antibiotica consigliata anche nei casi con rischio elevato di complicazioni in caso di EI, dovuto a patologie associate.

TABELLA 3.

PROFILASSI ANTIBIOTICA. SCHEMI TERAPEUTICI PER PROCEDURE ODONTOIATRICHE

SITUAZIONE	ANTIBIOTICO	ADULTI*	BAMBINI*
ORALE	AMOXICILLINA	2 g	50 mg/kg

SOMMINISTRAZIONE ORALE NON POSSIBILE	NON	AMPICILLINA	2 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV
		O CEFAZOLINA	1 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV
		O CEFTRIAZONE	1 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV
ALLERGIA PENICILLINE AMPICILLINA- ORALE	A O	CEFALESSINA° §	2 g	50 mg/kg
		O CLINDAMICINA	600 mg	20 mg/kg
		O AZITROMICINA- CLARITRONICINA	500 mg	15 mg/kg
ALLERGIA PENICILLINE AMPICILLINA- ORALE SOOMINISTRAZIONE ORALE NON POSSIBILE	A O E NON	CEFAZOLINA§	1 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV
		O CEFTRIAZONE§	1 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV
		O CLINDAMICINA	600 mg IM O EV	20 mg/kg IM O EV

IM= intramuscolare EV= endovenoso

*Dose singola 30-60 minuti prima della procedura

°O altre cefalosporine di prima o seconda generazione in dosaggi equivalenti per os per adulti o bambini.

§ Le cefalosporine non dovrebbero essere usate in soggetti con precedenti di anafilassi, angioedema, orticaria con penicilline o ampicillina

TABELLA 4.

PROFILASSI ANTIBIOTICA. SCHEMI TERAPEUTICI PER PROCEDURE DELL'APPARATO RESPIRATORIO CON INCISIONE O BIOPSIA DELLA MUCOSA RESPIRATORIA.

SITUAZIONE	ANTIBIOTICO	ADULTI*	BAMBINI*
ORALE	AMOXICILLINA	2 g	50 mg/kg
SOMMINISTRAZIONE ORALE NON POSSIBILE	AMPICILLINA O CEFAZOLINA O CEFTRIAZONE	2 g IM O EV 1 g IM O EV 1 g IM O EV	50 mg/kg IM O EV 50 mg/kg IM O EV 50 mg/kg IM O EV
ALLERGIA A PENICILLINE O AMPICILLINA- ORALE	CEFALESSINA° § O CLINDAMICINA O AZITROMICINA- CLARITRONICINA	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
ALLERGIA A PENICILLINE O AMPICILLINA- ORALE E SOMMINISTRAZIONE ORALE NON POSSIBILE	CEFAZOLINA§ O CEFTRIAZONE§ O CLINDAMICINA	1 g IM O EV 1 g IM O EV 600 mg IM O EV	50 mg/kg IM O EV 50 mg/kg IM O EV 20 mg/kg IM O EV

IM= intramuscolare EV= endovenoso

*Dose singola 30-60 minuti prima della procedura

°O altre cefalosporine di prima o seconda generazione in dosaggi equivalenti per os per adulti o bambini.

§ Le cefalosporine non dovrebbero essere usate in soggetti con precedenti di anafilassi, angioedema, orticaria con penicilline o ampicillina

NB. Per drenaggio di ascessi o empieva è raccomandato antibiotico attivo contro lo streptococco viridans; se invece è nota o sospetta la presenza di Stafilocco aureo, si raccomanda una penicillina antistafilococcia o cefalosporina o vancomicina nei casi resistenti.

TABELLA 5

PROFILASSI ANTIBIOTICA. SCHEMI TERAPEUTICI PER PROCEDURE GENITOURINARIE E GASTROINTESTINALI

SITUAZIONE	PROFILASSI
PROCEDURE SENZA INFEZIONE NOTA	NON INDICATA
PROCEDURE CON INFEZIONE NOTA GENITOURINARIA O GASTROINTESTINALE	NELLA TERAPIA AGENTE ATTIVO CONTRO ENTEROCOCCO (penicillina, ampicillina, piperacillina, vancomicina)
CISTOSCOPIA ELETTIVA O ALTRA MANIPOLAZIONE GENITOURINARIA CON INFEZIONE URINARIA O COLONIZZAZIONE DA ENTEROCOCCO	TERAPIA ANTIBIOTICA CON AGENTE ATTIVO CONTRO L'ENTEROCOCCO

TABELLA 6

PROFILASSI ANTIBIOTICA. SCHEMI TERAPEUTICI PER CARDIOCHIRURGIA

CLASSE I,A	CEFALOSPORINA DI PRIMA GENERAZIONE
CLASSE II B (in centri con alta prevalenza di stafilococchi epidermidis meticillino-resistenti)	VANCOMICINA EV
	ATTENTA VALUTAZIONE DENTARIA PREOPERATORIA