

La profilassi dell'endocardite infettiva: punto e a capo

BIANCAMARIA D'AGATA¹, EMANUELA BERTON¹, FABRIZIO FUSCO³, ALESSANDRA BENETTONI¹, FEDERICO MARCHETTI²

¹SS Cardiologia; ²Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

³Pediatra di famiglia, Valdagno (Vicenza)

Le nuove linee guida sulla profilassi antibiotica dell'endocardite vanno a modificare una "abitudine" clinica oramai fortemente radicata nella pratica quotidiana dei medici e dei pazienti, indicata ora solo per un piccolo numero di casi e procedure. È opportuno che queste linee guida vengano discusse, approvate e rese operative anche in Italia.

Nella patogenesi dell'endocardite infettiva (EI) gioca un ruolo fondamentale la batteriemia, intesa come presenza in circolo di agenti patogeni che vanno a colonizzare una zona di endocardio dove, in seguito a un precedente danno endoteliale di varia natura, siano esposte proteine della matrice sottoepiteliale, piastrine e fibrina.

Per tale motivo, da anni, si è rivolta grande attenzione alla prevenzione della batteriemia stessa, pensando che questo fenomeno fosse prevalentemente correlato a gesti medici invasivi, e in particolare a procedure odontostomatologiche. Fin dalle linee guida (LG) americane del 1997 si è sentita la necessità di semplificare l'identificazione dei pazienti su cui eseguire la profilassi e gli schemi terapeutici da adottare^{1,2}. In questo documento infatti, distinguendo i pazienti ad alto e moderato rischio di sviluppare EI in base alle patologie cardiache preesistenti, venivano raccomandati determinati regimi antibiotici da attuare in base alla natura della procedura invasiva necessaria (odontostomatologica, respiratoria, gastrointestinale e genitourinaria).

Anche la revisione del 2006, pur restringendo in parte le indicazioni relativamente al tipo di procedura, manteneva la raccomandazione alla profilassi per un ampio gruppo di pazienti³. Questi comprendevano portatori di protesi o anelli valvolari, pazienti con pregressa EI o con cardiopatie congenite com-

PROPHYLAXIS AGAINST INFECTIVE ENDOCARDITIS: TIME FOR CHANGE?

(*Medico e Bambino* 2011;30:444-447)

Key words

Prophylaxis, Infective endocarditis, Guidelines

Summary

Guidelines for the prevention of bacterial endocarditis have been recently revised by American Heart Association and European Society of Cardiology. By now, in contrast to previous indications, prophylaxis is recommended only for high risk patients, and only in case of really invasive dentistry care or procedures of other districts with pre-existing infections. In this way a lot of patients have suddenly lost their indication for the prophylaxis. Of course, this fundamental change has already created a great debate in the scientific community, as it radically changes habits deeply embedded in the daily life of both physicians and patients. Surely stronger evidence is still needed in order to demonstrate the efficacy (or inefficacy) of antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis.

plesse, portatori di condotti sistemico-polmonari, di patologie valvolari congenite (bicuspidia aortica) o acquisite (malattia reumatica), di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, di prollasso mitralico con evidenza auscultatoria di soffio o presenza di lembi ispessiti all'ecocardiogramma³.

LE MOTIVAZIONI DELLA REVISIONE DELLE LINEE GUIDA

Diverse sono state le motivazioni che hanno portato gli esperti americani ed europei alla revisione di tali indicazioni, peraltro basate solo su osservazioni in modelli animali e studi retrospettivi^{4,5}. Innanzitutto, infatti, mancano forti evidenze che correlino direttamente le procedure in questione con lo

sviluppo di EI ed è stato calcolato come l'esposizione totale alla batteriemia derivante da attività quotidiane (masticare, lavarsi i denti) in un anno sia nettamente superiore a una singola estrazione dentaria^{6,8}. Inoltre, è stato sottolineato come il più delle volte i pazienti colpiti da EI abbiano una scarsa salute orale, evidenziando il ruolo protettivo di una buona igiene orale che diminuisce la batteriemia da attività quotidiane rispetto alla profilassi antibiotica per la singola procedura^{6,8}. Appare quindi evidente come la profilassi antibiotica possa prevenire verosimilmente pochi casi di EI rispetto ad altre misure di ordine generale. Infine, non vanno trascurate le considerazioni riguardanti le reazioni avverse agli antibiotici e la crescente farmacoresistenza che l'uso estensivo di tali farmaci sta causando.

**LA PROFILASSI:
A CHI E PER QUALI PROCEDURE**

In virtù di queste considerazioni di ordine osservazionale, le ultime raccomandazioni hanno significativamente ristretto le indicazioni alla profilassi dell'EI^{4,5} sia in termini di pazienti che di procedure.

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni delle varie opzioni di trattamento sono pesati e graduati in accordo con scale predefinite (*Tabella I e II*).

I pazienti da sottoporre a profilassi diventano ora solo quelli considerati ad alto rischio di sviluppare EI e con ipotetico peggiore outcome dalla patologia stessa (*Tabella III*). Si tratta di portatori di protesi o anelli valvolari, pazienti con pregressa endocardite o con cardiopatie congenite complesse cianogene corrette da meno di 6 mesi, non corrette, o con persistenza di shunt residuo in vicinanza di materiale protesico^{4,5}.

Rispetto alle precedenti stesure (e in particolare quella del 1997) viene abbandonato il concetto di moderato ri-

schio, e perdono così il "diritto" alla profilassi i portatori di valvulopatie congenite (bicuspidia aortica, prollasso mitralico) e acquisite (malattia reumatica, sclerosi aortica calcifica), e i pazienti affetti da cardiopatie congenite semplici (difetto interatriale e interventricolare, pervietà del dotto arterioso).

Un'altra fondamentale differenza è inoltre rappresentata dal fatto che la classe di raccomandazione più forte è rappresentata attualmente dalla seconda, con livello di evidenza C, contro la classe prima, livello di evidenza C assegnata nel 2006.

Parallelamente, è stato anche significativamente ridotto il numero delle procedure considerate ad alto rischio di batteriemia associata a sviluppo di EI (*Tabella IV*), che vengono ora limitate alle sole procedure odontostomatologiche con manipolazione della regione periapicale o perforazione della mucosa orale^{4,6}. Il regime antibiotico raccomandato resta la somministrazione di amoxicillina/ampicillina o, in caso di allergia alla penicillina, clindamicina in singola dose prima della procedura stessa (*Tabella V*).

Per quanto riguarda le procedure a carico di altri distretti e apparati (respiratorie, genitourinarie e gastroenterologiche, muscoloscheletriche e cutanee) la profilassi è indicata solo ed esclusivamente in caso di infezione preesistente, qualora peraltro non sia possibile rimandare il gesto medico invasivo a eradicazione avvenuta^{4,5}. In tali casi andrebbero somministrati rispettivamente antibiotici attivi contro stafilococchi (oxacillina o vancomicina in caso di resistenza alla meticillina), enterococchi (ampicillina, amoxicillina o vancomicina), stafilococchi e streptococco beta-emolitico (oxacillina o cefalosporine).

**LA FORZA DELLE EVIDENZE
E LA TRASFERIBILITÀ
NELLA PRATICA CLINICA**

In assenza di forti evidenze che possano giustificare un uso estensivo della profilassi antibiotica per l'EI, il numero di pazienti candidati a tale trattamento è stato significativamente ridotto, così come la tipologia delle procedure invasive interessate.

LIVELLI DI EVIDENZA

Livello di evidenza A	Dati provenienti da più RCT o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati provenienti da un singolo RCT o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consensus di esperti e/o studi con piccoli numeri, studi retrospettivi, registri

Tabella I

CLASSI DELLE RACCOMANDAZIONI

Classe I	Evidenza e/o accordo generale che un trattamento o una procedura adottati siano di beneficio, utili ed efficaci
Classe II	Evidenze contraddittorie e/o divergenze di opinioni circa l'utilità/efficacia dei trattamenti o delle procedure adottati
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia è meno ben stabilita dall'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o accordo generale che il trattamento o le procedure adottate non sono utili/efficaci e in alcuni casi possono essere dannosi

Tabella II

PAZIENTI DA SOTTOPORRE A PROFILASSI ANTIBIOTICA

	Classe	Livello
Pazienti ad alto rischio di endocardite, in cui appare utile la profilassi	IIa	C
1. Pazienti con valvola artificiale o materiale artificiale usato per la riparazione della valvola cardiaca		
2. Pazienti con precedente endocardite batterica		
3. Pazienti con cardiopatia congenita:		
a. cardiopatia congenita cianogena, senza riparazione chirurgica o con difetti residui, shunt o dotti palliativi		
b. cardiopatie congenite riparate completamente con protesi sintetica, posizionata chirurgicamente o con tecnica percutanea, fino a 6 mesi dopo l'intervento		
c. quando persiste un difetto residuo nel punto di impianto della protesi sintetica o altro dispositivo inseriti per via cardiocirurgica o percutanea		
La profilassi antibiotica non è più raccomandata nelle altre forme di cardiopatia o di difetto valvolare acquisito o congenito	III	C

Tabella III

Questo drastico cambiamento è già argomento di controversie ed è destinato a generare ancora non pochi interrogativi e perplessità sia nella comunità scientifica che tra i pazienti, ormai abituati da anni a una prescrizione estensiva della profilassi.

Basti pensare quanto possa essere difficile rispondere alla comprensibile perplessità che possono manifestare, ad esempio, i genitori di un bambino portatore di valvola aortica bicuspid, abituati a somministrare antibiotici prima di ogni minimo intervento odontoiatrico, e che da un giorno all'altro si sentono esclusi da questa pratica con la motivazione che il loro bambino "improvvisamente" non è più considerato a rischio. Di questo problema sono ben coscienti gli esperti della *task force* europea, che peraltro hanno sottolineato

la natura delle loro LG che, in assenza di trial clinici prospettici e randomizzati (RCT), si presentano ancora come consenso degli esperti. Per il rispetto dell'etica professionale, essi consigliano a ogni professionista che si trovi in difficoltà nel mettere in atto le nuove indicazioni di discutere con i pazienti i pro e i contro della profilassi antibiotica, scegliendo di volta in volta insieme la strategia più adeguata.

Infine, gli esperti sottolineano ancora una volta l'importanza di alcuni interventi sulla popolazione generale, come armi più importanti contro l'EI:

- una corretta educazione a mantenere un'adeguata salute orale, secondo quanto indicato dalle LG nazionali e internazionali^{9,10};
- scoraggiare il ricorso a piercing e tatuaggi. Per entrambe queste azioni è

importante il ruolo di informazione sugli eventuali rischi di tali pratiche da parte del pediatra di famiglia nei confronti dei pazienti e della famiglia, in occasione dei numerosi bilanci di salute;

- in ambiente ospedaliero garantire un'attenta manipolazione in asepsi di cateteri vascolari e altri dispositivi in corso di procedure invasive.

GLI STUDI DI POPOLAZIONE A SOSTEGNO DELLE RACCOMANDAZIONI

Nel Regno Unito, a marzo 2008, anche la NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ha pubblicato le LG sulla profilassi dell'EI¹¹, con raccomandazioni ancora più restrittive. In pratica le LG della NICE raccomandano la completa sospensione della profilassi antibiotica sia per le procedure odontoiatriche che per procedure invasive, indipendentemente dalle condizioni raccomandate dall'*American Heart Association* e dalla *European Society of Cardiology* (Tabella III). Queste LG della NICE sono state oggetto di molte discussioni e controversie¹², con il richiamo ragionevole a tenere un registro dei pazienti con EI, al fine di stimare, a livello nazionale, i casi prima e dopo l'introduzione delle nuove LG¹³. Il registro è stato puntualmente compilato e ha riguardato sia le prescrizioni di antibiotici per la profilassi dell'EI, sia l'incidenza dei casi di EI e la mortalità a essa associata, per un periodo di 25 mesi dopo l'introduzione delle LG della NICE (sino ad aprile 2010)¹⁴. A fronte di una riduzione della prescrizione di antibiotici per la profilassi del 78,6% (da una media di 10.277 prescrizioni per mese, SD 1068, a una media di 2292 per mese,

RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI DELL'ENDOCARDITE BATTERICA NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO IN ACCORDO CON IL TIPO DI PROCEDURA A RISCHIO

	Classe	Livello
A. Procedure odontoiatriche La profilassi antibiotica dovrebbe essere considerata solo nei casi di manipolazione della regione gengivale o di quella periapicale o di perforazione della mucosa orale La profilassi antibiotica NON è raccomandata in caso di iniezioni di anestetico locale in tessuti non infetti, rimozione di suture, Rx dentali, posizionamento o di regolazione di protesi rimovibili o apparecchi ortodontici, perdita di denti decidui, traumi di labbra o mucosa orale	IIa	C
B. Procedure sul tratto respiratorio La profilassi NON è raccomandata in nessuna procedura sull'albero respiratorio, compresa broncoscopia, laringoscopia, intubazione trans-nasale o endotracheale	III	C
C. Procedure sul tratto gastrointestinale e urinario La profilassi NON è raccomandata in caso di gastroscopia, colonscopia, cistoscopia ed ecocardiografia trans-esofagea	III	C
D. Pelle e tessuti molli La profilassi NON è raccomandata in nessun tipo di procedura	III	C

Nota: Per procedure su distretti infetti si rimanda al testo.

Tabella IV

REGIMI ANTIBIOTICI PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA NEI PAZIENTI A RISCHIO

Dose singola di antibiotico 30-60 min prima della procedura

Situazione	Antibiotico	Adulti	Bambini
Nessuna allergia a penicillina o ampicillina	Amoxicillina o ampicillina*	2 g per os o ev	50 mg/kg per os o ev
Allergia a penicillina o ampicillina	Clindamicina	600 mg per os o ev	20 mg/kg per os o ev

*In alternativa cefalexina 2 g ev negli adulti o 50 mg/kg ev nei bambini o ceftriaxone 1 g ev negli adulti o 50 mg/kg ev nei bambini. Le cefalosporine non dovrebbero essere usate nei pazienti che hanno presentato anafilassi, angioedema o orticaria dopo assunzione di penicillina o ampicillina.

Tabella V

MESSAGGI CHIAVE

- Le LG per la prevenzione dell'endocardite infettiva (EI) sono state recentemente riviste dall'*American Heart Association*, dalla *European Society of Cardiology* e dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE).
- Le LG sono state riviste perché non esistono studi formali che abbiano dimostrato la sicura efficacia della profilassi antibiotica (PA) nel prevenire l'EI nelle categorie (molto estese) definite in precedenza come a rischio.
- L'indicazione alla PA dell'EI è stata formalmente ristretta. Vengono indicati come soggetti alla PA i pazienti: con valvola artificiale, con precedente endocardite batterica, con cardiopatia congenita cianogena senza riparazione chirurgica oppure operati con posizionamento di protesi sintetica fino a 6 mesi dopo l'intervento o portatori di protesi in cui residui un difetto nel punto d'impianto della protesi.
- È stato ridotto il numero delle procedure considerate ad alto rischio di batteriemia (limitate in particolare alle procedure odontostomatologiche con manipolazione della regione periapicale o perforazione della mucosa orale).
- Nei soggetti senza storia di allergia alla penicillina la PA consiste in un'unica somministrazione di 2 g di amoxicillina per adolescenti e adulti e di 50 mg/kg dello stesso farmaco per i bambini.
- Le LG suggeriscono una valutazione prospettica (e parallelamente RCT nelle categorie ad alto rischio) per verificare l'eventuale cambiamento di incidenza dell'EI con la riduzione dei pazienti esposti alla PA. I primi dati disponibili a riguardo sono confortanti.

SD 176) non si è osservato un aumento dei casi di EI, di morti di EI o casi di EI con una possibile eziologia da streptococco. Gli Autori concludono che, sebbene questi primi dati siano a sostegno delle nuove LG che non prevedono l'utilizzo della profilassi antibiotica, sono necessari ulteriori studi di popolazione (in corso) a conferma di queste osservazioni e di RCT riguardanti categorie di pazienti ad alto rischio.

CONCLUSIONI

La prevenzione dell'EI rappresenta sicuramente ancora una priorità a causa dell'elevata morbilità e mortalità associate alla patologia stessa. Le nuove LG dell'*American Heart Association* e della *European Society of Cardiology* e della stessa NICE vanno a modificare una "abitudine" clinica ormai fortemente radicata nella pratica quotidiana di medici e pazienti quale l'antibiotico-profilassi che, indicata ora solo per un piccolo numero di pazienti e procedure, lascia più ampio spazio alle norme generali comportamentali, in particolare una corretta igiene orale.

In questo campo mancano peraltro robusti livelli di evidenza, e anche le nuove LG scaturiscono dal consenso tra le opinioni degli esperti. Ovviamente nemmeno le precedenti LG erano basate su alti livelli di evidenze. La stessa *task force* delle LG suggerisce un'attenta valutazione prospettica per verificare l'eventuale cambiamento di incidenza dell'EI associata alla riduzione dell'utilizzo della profilassi. In Inghilterra la sorveglianza su tutti i casi di EI registrati prima e dopo l'applicazione della nuova LG non ha evidenziato a un anno di distanza un aumento della prevalenza dei casi di infezione, a fronte della drastica riduzione dei casi che hanno eseguito la profilassi antibiotica.

Al momento l'indicazione prudente che ci sentiamo di condividere, in attesa di ulteriori studi prospettici su popolazioni ad alto rischio di infezione, è quella di adottare nella pratica, anche pediatrica, le raccomandazioni molto restrittive per la profilassi, sintetizzate nelle *Tabelle III e IV*.

Conflitto di interesse: nessuno.

Indirizzo per corrispondenza:
Federico Marchetti
e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1997;96:358-66.
2. Marchetti F. La profilassi dell'endocardite batterica. *Medico e Bambino* 1998;17:185-7.
3. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
4. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:887-96.
5. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Europ Heart J* 2009;30:2369-413.
6. 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 Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2008;139:3S-24S.
7. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, et al. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 2006;92:1274-7.
8. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteraemia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
9. Prevention and management of dental decay in the pre-school child, SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2005.
10. Prevenzione delle gengiviti. Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva - Parte seconda. *Medico e Bambino* 2010;29:155-60.
11. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770-1.
12. Connaughton M. Commentary: Controversies in NICE guidance on infective endocarditis. *BMJ* 2008;336:771.
13. Stern SR. Infective endocarditis. Time to monitor incidence after NICE guidance. *BMJ* 2011;342:d121.
14. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392.