

La clinica e la gestione del malato con endocardite: il punto di vista dell'infettivologo

Dr.ssa Ottavia Viganò, Clinica Malattie Infettive e Tropicali
Dipartimento di Scienze della Salute
Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)

- Incidenza 3-10 casi per 100 000 soggetti/anno nella popolazione generale
- Incidenza 14.5 casi per 100 000 soggetti/anno con età > 70

Classificazione delle endocarditi infettive (EI)

EI in base alla localizzazione dell'infezione e alla presenza o assenza di materiale intracardiaco

- EI su valvola nativa del cuore sinistro
- EI su valvola protesica del cuore sinistro (PVE)
 - PVE precoce: entro 1 anno dalla chirurgia valvolare
 - PVE tardiva: dopo 1 anno dalla chirurgia valvolare
- EI del cuore destro
- EI correlata a dispositivi (pacemaker permanenti o defibrillatori)

EI in base alla modalità di acquisizione²²

- EI associata alle cure sanitarie
 - Nosocomiale
 - Non nosocomiale
- EI acquisita in comunità
- EI associata ad abuso di stupefacenti per via endovenosa

EI attiva

- EI con febbre persistente ed emocolture positive *oppure*
- Morfologia infiammatoria attiva durante l'intervento *oppure*
- Paziente ancora in terapia antibiotica *oppure*
- Evidenza istopatologica di EI attiva

Recrudescenza

- Recidive
- Reinfezioni

EI insorta in paziente ospedalizzato >48h prima della comparsa di segni e/o sintomi suggestivi di EI

Segni e/o sintomi di EI insorti <48h dopo il ricovero in paziente che ha ricevuto cure sanitarie così definite:

- 1) assistenza infermieristica o terapia endovenosa a domicilio, emodialisi, o chemioterapia nei 30 giorni antecedenti l'insorgenza di EI; oppure
- 2) ricovero in struttura assistenziale per acuti nei 90 giorni antecedenti l'insorgenza di EI; oppure
- 3) residente in casa di cura o in struttura per l'assistenza a lungo termine

Segni e/o sintomi di EI insorti <48h dopo il ricovero in paziente che non rientra fra i criteri di infezione associata alle cure sanitarie

EI in soggetto che fa uso attivo di stupefacenti per via endovenosa in assenza di altra origine dell'infezione

Episodi ripetuti di EI causati dal medesimo microrganismo che si verificano <6 mesi dopo l'episodio iniziale

Infezioni causate da un microrganismo differente

Recidive di EI causate dal medesimo microrganismo che si verificano >6 mesi dopo l'episodio iniziale

Presentazione clinica delle EI

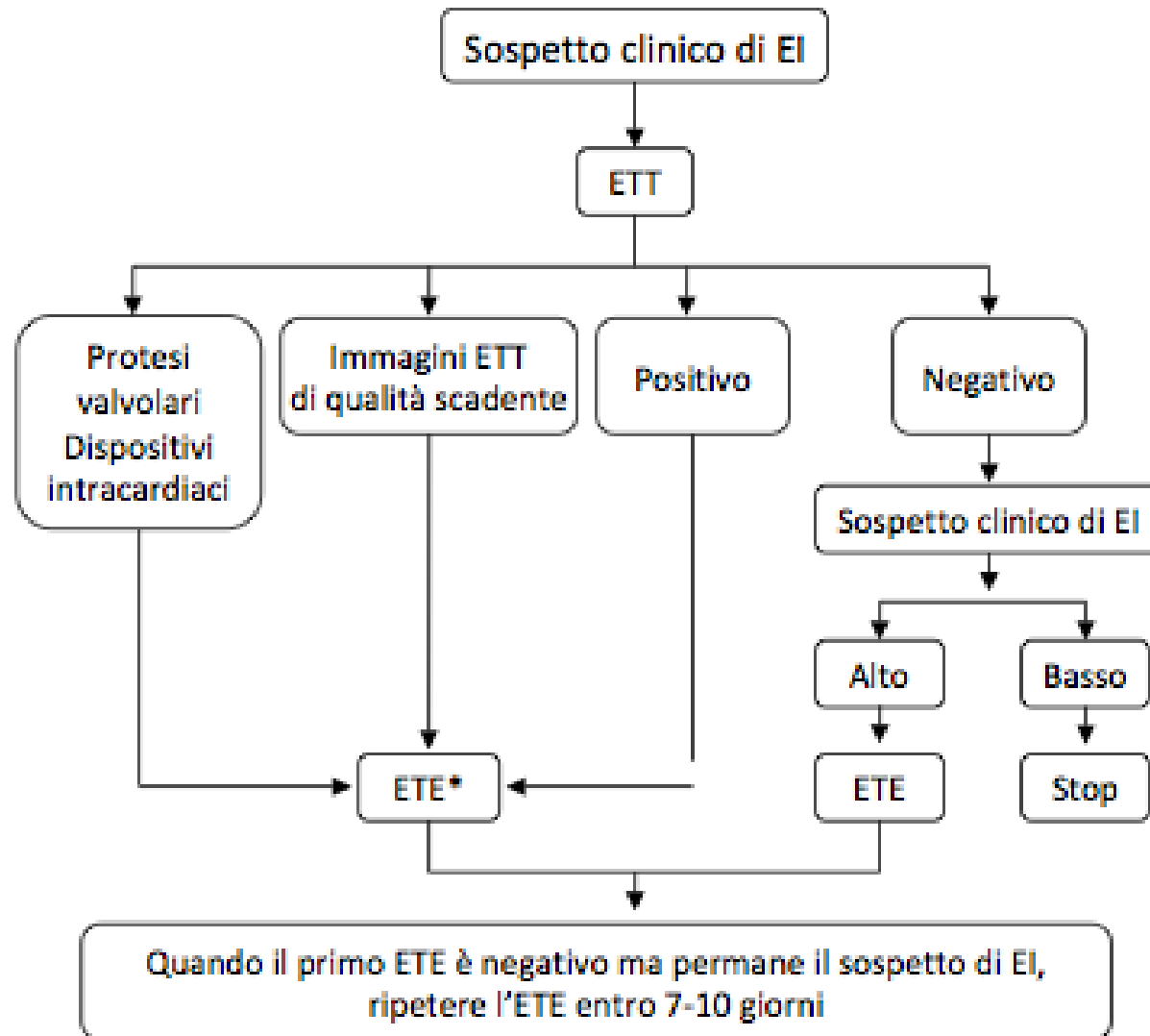
Il sospetto di EI deve essere posto nelle seguenti situazioni

1. Soffio da rigurgito di nuova insorgenza
2. Eventi embolici di origine sconosciuta
3. Sepsis di origine sconosciuta (specie se associata all'organismo causale di EI)
4. Febbre, il segno di presentazione più frequente di EI*.

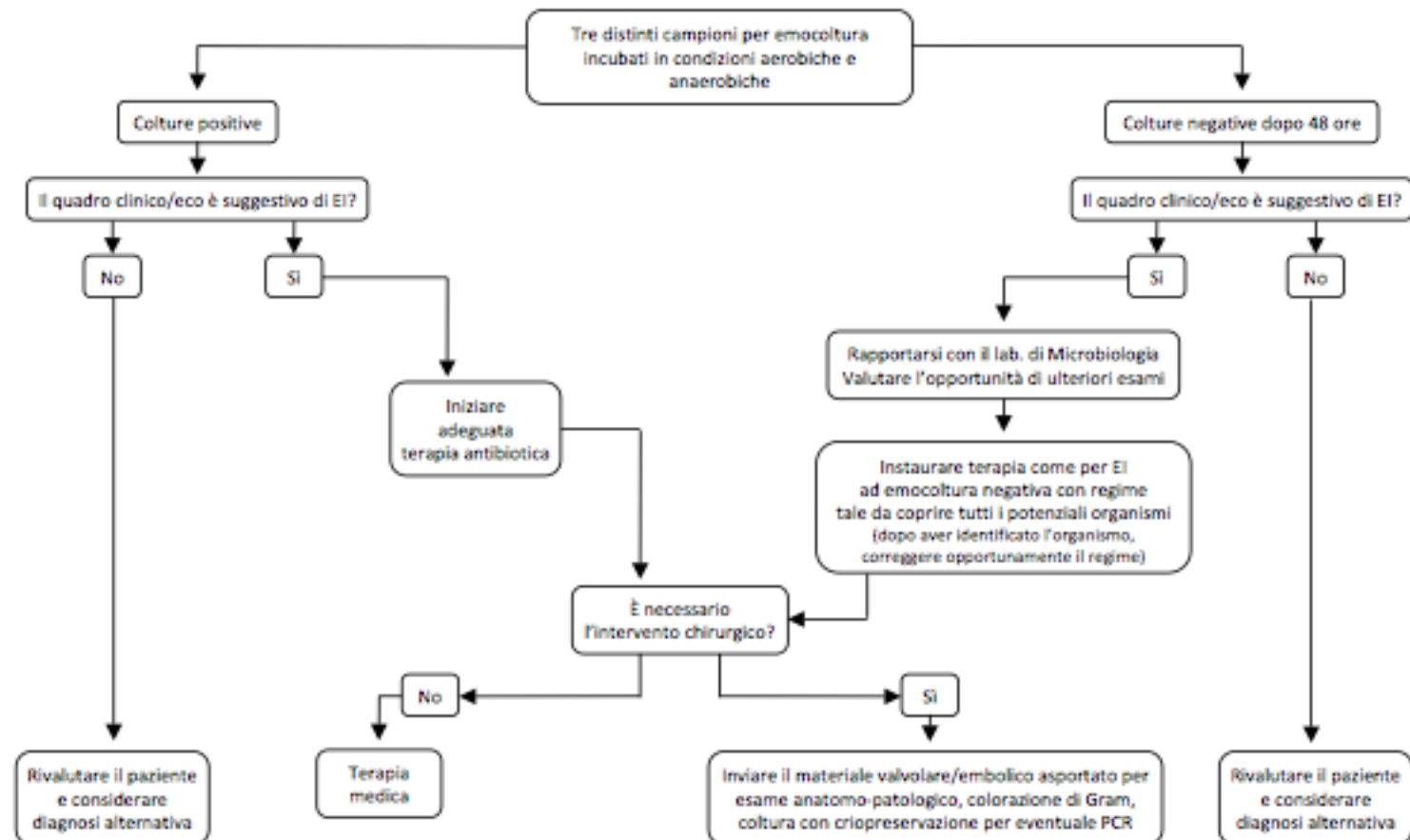
Il sospetto di EI deve essere posto quando la febbre è associata a:

- a. Presenza di materiale protesico all'interno delle cavità cardiache (ad es. protesi valvolare, pacemaker, defibrillatore impiantabile, pareti/condotti costruiti chirurgicamente)
 - b. Storia di pregressa EI
 - c. Pregressa valvulopatia o cardiopatia congenita
 - d. Altra predisposizione all'EI (ad es. condizioni di immunocompromissione, IVDA)
 - e. Predisposizione e recente intervento con sviluppo di batteriemia
 - f. Evidenza di scompenso cardiaco congestizio
 - g. Disturbi della conduzione di nuova insorgenza
 - h. Emocolture positive con organismi causali tipici per EI o sierologia positiva per febbre Q cronica (i reperti microbiologici possono precedere le manifestazioni cardiache)
 - i. Fenomeni vascolari o immunologici: eventi embolici, macchie di Roth, emorragie a scheggia, lesioni di Janeway, noduli di Osler
 - j. Sintomi e segni focali o neurologici specifici
 - k. Evidenza di embolia polmonare o di infiltrati polmonari (EI del cuore destro)
 - l. Accessi periferici (renali, splenici, cerebrali, spinali) di origine sconosciuta
-

Indicazioni all'esame ecocardiografico



Diagnosi microbiologica



Agente patogeno

Procedura diagnostica

Brucella spp.

Emocoltura; sierologia; coltura, immunohistologia e PCR su materiale chirurgico

Coxiella burnetii

Sierologia (titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800); coltura tissutale, immunohistologia e PCR su materiale chirurgico

Bartonella spp.

Emocoltura; sierologia; coltura, immunohistologia e PCR su materiale chirurgico

Tropheryma whippelii

Istologia e PCR su materiale chirurgico

Mycoplasma spp.

Sierologia; coltura, immunohistologia e PCR su materiale chirurgico

Legionella spp.

Emocoltura; sierologia; coltura, immunohistologia e PCR su materiale chirurgico

Criteri di Duke modificati per la diagnosi di EI

CRITERI MAGGIORI

Emocolture positive per EI

- Microrganismi tipici compatibili con EI isolati da due emocolture separate:
 - streptococchi viridans, *Streptococcus bovis*, microrganismi del gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus*; oppure
 - enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario;

oppure
- Microrganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive:
 - almeno due emocolture positive ottenute a distanza di 12h l'una dall'altra; oppure
 - tre emocolture o la maggioranza di quattro o più emocolture separate (la prima e l'ultima distanziate da almeno 1h)

oppure
- singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase 1 >1:800

Evidenza di interessamento endocardico

- Risultati ecocardiografici positivi per EI
 - Vegetazioni – ascessi – nuova deiscenza parziale di protesi valvolare
- Nuova insufficienza valvolare

CRITERI MINORI

- Condizione cardiaca predisponente, uso di droghe per via endovenosa
- Febbre: temperatura corporea >38°C
- Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurisma micotico, emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway
- Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide
- Evidenza microbiologica: emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI

La diagnosi di EI è certa in presenza di

2 criteri maggiori, oppure

1 criterio maggiore e 3 criteri minori, oppure

5 criteri minori

La diagnosi di EI è possibile in presenza di

1 criterio maggiore e 1 criterio minore, oppure

3 criteri minori

Terapia antimicrobica: il successo terapeutico si basa sull'eradicazione del microrganismo

Principi e metodi:

- iniziare tempestivamente dopo la raccolta di campioni per esami colturali
- in empirico considerare l'epidemiologia locale e coprire stafilococchi, streptococchi, enterococchi, HACEK e gram negativi non HACEK (1.8% EI)
- durata superiore nelle EI su valvola protesica (PVE, almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per le EI su valvola nativa (NVE, 2-6 settimane)

Indicazioni e timing per il trattamento chirurgico nelle NVE del cuore sinistro

Raccomandazioni per le indicazioni alla chirurgia	Timing*	Classe ^a	Livello ^b
A - SCOMPENSO CARDIACO			
El della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa od ostruzione valvolare che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno	In emergenza	I	B
El della valvola aortica o mitrale con fistole intracardiache o intrapericardiche che causano edema polmonare refrattario o shock	In emergenza	I	B
El della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa od ostruzione valvolare e scompenso cardiaco persistente o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica (chiusura precoce della valvola o ipertensione polmonare)	In urgenza	I	B
El della valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare severa in assenza di scompenso cardiaco	In elezione	IIa	B
B - INFEZIONE NON CONTROLLATA			
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B
Febbre persistente ed emocolture positive per oltre 7-10 giorni	In urgenza	I	B
Infezione micotica o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	B
C - PREVENZIONE DELL'EMBOLIA			
El della valvola aortica o mitrale con estese vegetazioni (>10 mm) dopo uno o più episodi embolici malgrado appropriata terapia antibiotica	In urgenza	I	B
El della valvola aortica o mitrale con estese vegetazioni (>10 mm) e altri fattori predittivi di complicanze (scompenso cardiaco, infezione persistente, ascessi)	In urgenza	I	C
Vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm)**	In urgenza	IIb	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

*chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica; **può essere preferibile la chirurgia se l'intervento consente di preservare la valvola nativa.

Indicazioni e timing per il trattamento chirurgico nelle PVE del cuore sinistro

Raccomandazioni per le indicazioni alla chirurgia	Timing*	Classe ^a	Livello ^b
A - SCOMPENSO CARDIACO			
PVE con severa disfunzione valvolare protesica (deiscenza od ostruzione) che causa edema polmonare refrattario o shock cardiogeno	In emergenza	I	B
PVE con fistole intracardiache o intrapericardiche che causano edema polmonare refrattario o shock	In emergenza	I	B
PVE con severa disfunzione valvolare protesica e scompenso cardiaco persistente	In urgenza	I	B
Severa deiscenza di valvola protesica in assenza di scompenso cardiaco	In elezione	I	B
B - INFEZIONE NON CONTROLLATA			
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B
PVE da miceti o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	B
PVE con febbre persistente ed emocolture positive per oltre 7-10 giorni	In urgenza	I	B
PVE da stafilococchi o causata da batteri Gram-negativi (la maggior parte dei casi di PVE precoce)	In urgenza/elezione	IIa	C
C - PREVENZIONE DELL'EMBOLIA			
PVE con episodi embolici ricorrenti malgrado appropriata terapia antibiotica	In urgenza	I	B
PVE con estese vegetazioni (>10 mm) e altri fattori predittivi di complicanze (scompenso cardiaco, infezione persistente, ascessi)	In urgenza	I	C
PVE con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm)	In urgenza	IIb	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

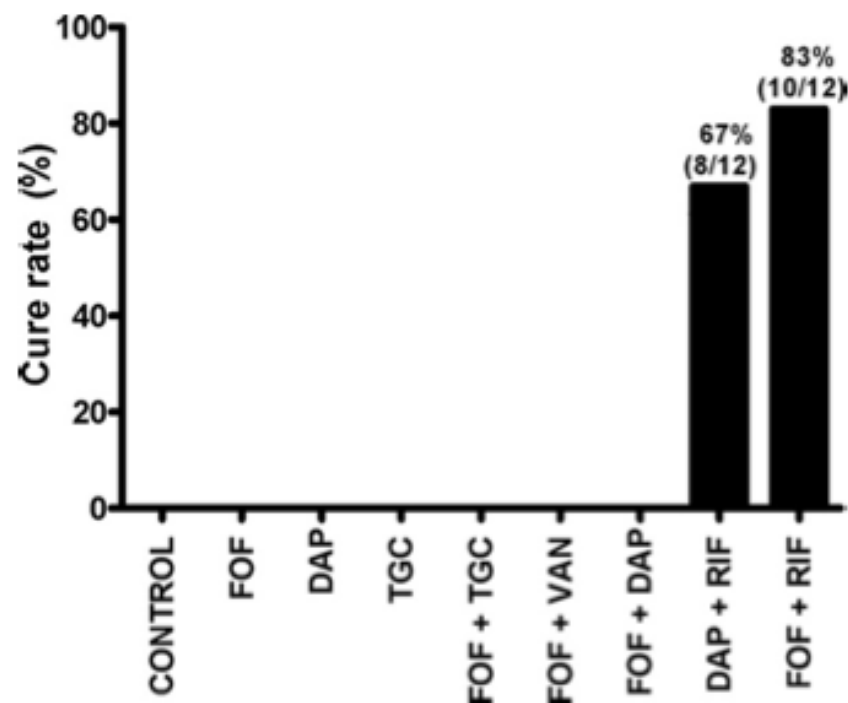
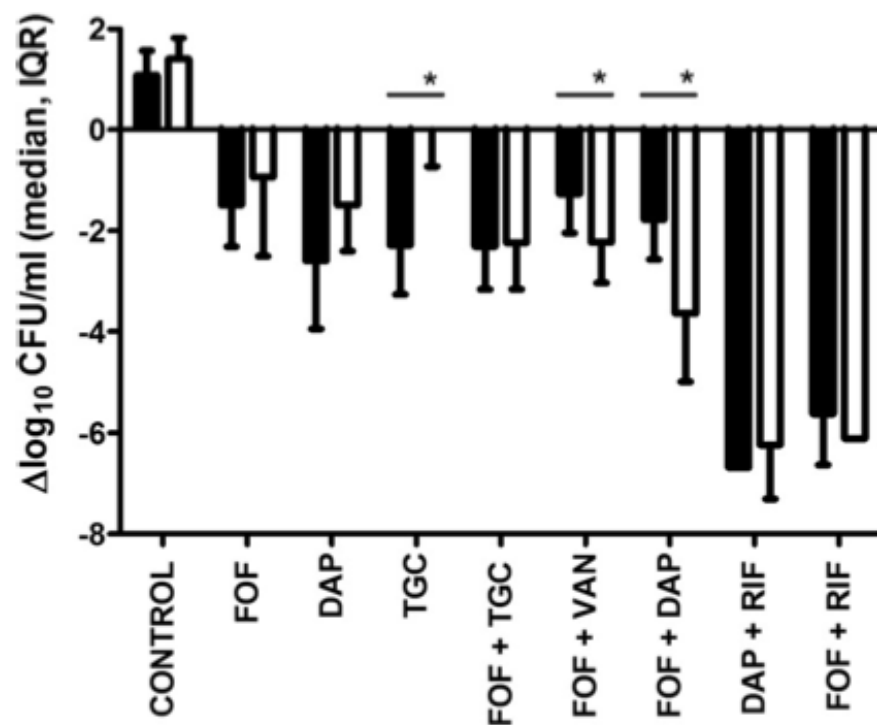
*chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica.

Biofilm Formation: A Clinically Relevant Microbiological Process

La resistenza agli agenti antimicrobici dipende:

- diffusione delle molecole attraverso la matrice
- presenza di varianti batteriche a crescita ed attività metabolica ridotte
- trasmissione facilitata di plasmidi MDR

High Activity of Fosfomycin and Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm *In Vitro* and in an Experimental Foreign-Body Infection Model



High-Dose Daptomycin Therapy for Left-Sided Infective Endocarditis: a Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis

In this study, in-hospital and 6-month mortality rates were similar among patients treated with daptomycin and SOC antibiotics in the setting of *S. aureus* (both MSSA and MRSA), CoNS, and *E. faecalis* IE. The outcomes observed with the use of daptomycin are also notable because patients in cohort A (daptomycin cohort) were characterized by higher rates of comorbidities (i.e., diabetes), and daptomycin was the second-line treatment for two-thirds of the subjects in cohort A. Furthermore, over 20% of the patients receiving daptomycin had discontinued a previous antibiotic regimen because of either clinical or microbiological failure. In contrast, no patients discontinued daptomycin because of persistently positive blood cultures or other evidence of clinical or microbiological failure.

Evaluation of ceftaroline, vancomycin, daptomycin or ceftaroline plus daptomycin against daptomycin non-susceptible (DNS) methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an *in vitro* PK/PD model of simulated endocardial vegetations (SEV)

- Ceftarolina (CPT): elevata attività battericida nei confronti di ceppi DNS e hVISA MRSA
- Vancomicina (VAN): parziale efficacia anche a dosi elevate
- Daptomicina (DAP): attività battericida ad alte dosi (10 mg/Kg) non sostenuta all'interruzione del trattamento
- Sinergismo CPT/DAP: più rapida attività battericida rispetto alla mono terapia con CPT, risposta sostenuta rispetto alla sola DAP

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

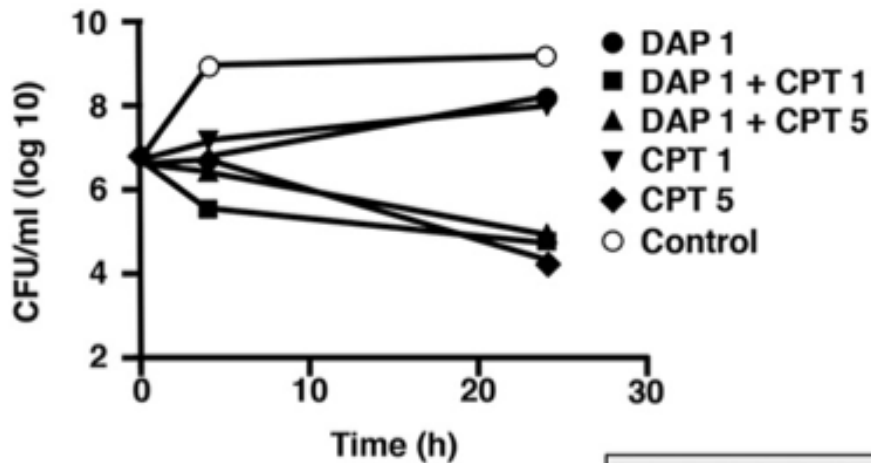
Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Combination Therapy with Ampicillin and Daptomycin for Treatment of *Enterococcus faecalis* Endocarditis

Treatment of High-Level Gentamicin-Resistant *Enterococcus faecalis* Endocarditis with Daptomycin plus Ceftaroline

A

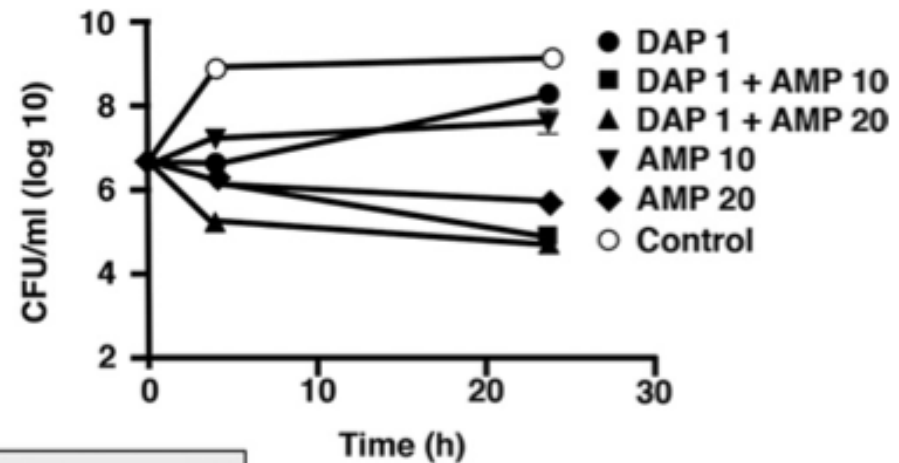
Daptomycin + Ceftaroline
Enterococcus faecalis



All antibiotic dosage values = mg/L

B

Daptomycin + Ampicillin
Enterococcus faecalis



Ceftaroline Restores Daptomycin Activity against Daptomycin-Nonsusceptible Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*

Characteristic	Result ^a	
	DAP-susceptible VRE	DAP-nonsusceptible VRE
Synergy with DAP		
AMP	+	-
CPT	+	+
Effect on cell wall thickness		
AMP	↓ ↓	↑
CPT	↓	↑
Effect on membrane fluidity		
AMP	-	-
CPT	-	↑
Poly-L-lysine binding		
AMP	-	↑
CPT	↑	↑
Bodipy-DAP binding		
AMP	-	↑
CPT	↑	↑
LL37 binding and activity		
AMP	↑	↑
CPT	↑ ↑	↑ ↑



Fungal endocarditis

Candida spp EI: echinocandine o L-AMB per 6-8 settimane

- NVE: intervento chirurgico entro 7 gg dall'inizio del trattamento
- PVE: intervento chirurgico in urgenza

Se chirurgia non attuabile, considerare trattamento soppressivo permanente con fluconazolo



Fungal endocarditis

Aspergillus spp EI: voriconazolo o L-AMB per 6-8 settimane

- Intervento chirurgico in urgenza per il rischio aumentato di SC e complicanze emboliche

Profilassi con triazoli orali fortemente raccomandata per l'incidenza di infezioni ricorrenti

Hampered by historical paradigms – echinocandins and the treatment of *Candida* endocarditis

- Attività fungicida concentrazione dipendente
- Profilo di sicurezza e PK/PD favorevoli

In *Candida* endocarditis, the historical paradigm has always been that ‘cure is almost impossible without surgical intervention’.³² This paradigm may be outdated given new antifungal agents and accumulating evidence. Further research is required in the role of echinocandins and the optimal therapy of *Candida* endocarditis.