



# Università di Genova

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**  
Corso di laurea magistrale in  
**ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA**

Tesi di laurea:  
**“Complicanze della profilassi antibiotica in  
odontoiatria”**

Relatore:

**Chiar.mo Prof. Tullio Florio**

Candidato:

**Serxhio Shehi**

Anno accademico 2021 – 2022



# Indice

<b>Introduzione</b> .....	3
<b>Cap. 1 Farmaci chemioterapici</b> .....	5
1.1 Antibatterici $\beta$ -lattamici .....	6
1.2 Cefalosporine .....	9
1.3 Glicopeptidi .....	11
1.4 Fluorochinoloni .....	12
1.5 Metronidazolo .....	13
1.6 Macrolidi.....	14
1.7 Aminoglicosidi.....	15
1.8 Tetracicline.....	17
1.9 Sulfamidici.....	18
<b>Cap. 2 Endocardite infettiva</b> .....	20
2.1 Epidemiologia .....	20
2.2 Microbiologia .....	20
2.3 Patogenesi .....	22
2.4 Sintomi .....	25
2.5 Esame obiettivo .....	26
2.6 Diagnosi.....	27
2.6.1 Esami ematochimici base .....	28
2.6.2 Altri parametri ematochimici.....	28
2.6.3 Elettrocardiogramma .....	28
2.6.4 Esami diagnostici per l'identificazione delle complicanze.....	29
2.7 Complicanze .....	30
2.7.1 Distruzione valvolare.....	30
2.7.2 Estensione perivalvolare dell'infezione:.....	30
2.7.3 Embolizzazione.....	30
2.8 Terapia antibiotica.....	31
2.9 Indicazioni e tempistiche dell'intervento chirurgico.....	32
2.10 Terapia ambulatoriale e follow-up.....	33

<b>Cap. 3 Profilassi antibiotica</b> .....	34
<i>3.1 Pazienti immunocompromessi</i> .....	39
<i>3.2 Altri protocolli di profilassi antibiotica</i> .....	39
<b>Cap. 4 Complicanze della profilassi antibiotica</b> .....	43
<i>4.1 Fallimento</i> .....	43
<i>4.2 Effetti indesiderati</i> .....	44
<i>4.3 Resistenza ai chemioterapici</i> .....	48
<i>4.4 Responsabilità legali</i> .....	51
<b>Cap. 5 Sondaggio</b> .....	57
<b>Conclusioni</b> .....	81
<b>Appendice</b> .....	82
<b>Ringraziamenti</b> .....	88
<b>Bibliografia</b> .....	89

# Complicanze della profilassi antibiotica in odontoiatria.

## **Introduzione e scopo della tesi.**

Nel mondo odontoiatrico, protocolli di profilassi antibiotica sono giustificati quando si effettuano interventi chirurgici che causino soluzione del continuo della mucosa orale. Queste raccomandazioni sono state emanate per la prima volta dall' American Heart Association (AHA) e nel corso del tempo si sono diffuse a livello globale. Oggigiorno protocolli di profilassi antibiotica sono considerati come una procedura potenzialmente salvavita da parte degli odontoiatri.

Il prototipo di questi protocolli, risalente addirittura agli anni '50 del secolo scorso, venne studiato in particolare come procedura per la prevenzione dell'endocardite batterica. Infatti, nella primissima versione del 1955 si prevedeva la somministrazione di penicillina in soluzione acquosa alla dose di 600000 U, oppure alla stessa dose ma in sospensione oleosa contenente 2% alluminio monostearato. La somministrazione veniva effettuata 30 min. prima dell'inizio dell'intervento odontoiatrico. Nel 1957, una seconda revisione, indicava la somministrazione dell'antibiotico, a partire dai 2 giorni precedenti la procedura odontoiatrica, 4 volte al giorno, con dosi di penicillina comprese tra 200000 a 250000 U; la terapia antibiotica era quindi proseguita il giorno dell'intervento (dai 30 ai 60 min prima dell'inizio dello stesso) per iniezione intramuscolo di procaina-penicillina a 600000U.<sup>50</sup> Infine, continuata per altri 2 giorni con lo stesso regime dei giorni precedenti. Infine, questo protocollo è stato perfezionato fino alla fine degli anni '90 introducendo modifiche e variazioni che hanno riguardato il dosaggio ed i tempi di somministrazione dell'antibiotico.

Alla luce degli sviluppi e delle nuove conoscenze acquisite in campo microbiologico e farmacologico, e specialmente con lo svilupparsi del problema, ancora irrisolto, delle resistenze agli antibiotici da parte di specie batteriche sempre più numerose, negli anni 2006 e 2007 sono state pubblicate nuove linee guida per quanto riguarda l'applicazione della profilassi antibiotica da parte di numerose società scientifiche come la British Society for Antimicrobial Chemotherapy e l'AHA<sup>8</sup>. Le nuove linee guida hanno rivoluzionato le precedenti indicazioni, in particolare restringendo le tipologie di pazienti ai quali applicare i protocolli di profilassi e soprattutto classificando, in base all'evidenza scientifica, come "Classe IIb" (trial diagnostici o studi di esito di media qualità o numero insufficiente di pazienti) e Level Of Evidence C" (non supportati da adeguati studi di livello I o II: semplici "indicazioni") le precedenti indicazioni.

Queste problematiche hanno coinvolto anche il campo dell'odontoiatria e l'applicazione di profilassi antibiotica contro l'endocardite è diventata una prassi sempre più diffusa essendo estesa anche a nuovi campi come ad esempio l'implantologia.

Ad oggi le linee guida adottate anche dal Ministero della Salute italiano, prevedono la somministrazione di amoxicillina oppure azitromicina, a dosaggi basati in relazione sia al principio attivo sia all'età dei pazienti (adulti e pediatrici) dai 30 ai 60 min. prima dell'intervento odontoiatrico che lede la mucosa per i soli pazienti a rischio di sviluppo dell'endocardite batterica<sup>47,48,49</sup> (per maggiori dettagli si rimanda ai capitoli relativi di questa tesi).

Nel lavoro svolto per la realizzazione di questa tesi, riporto un'analisi dei differenti approcci per la profilassi antibiotica analizzando vantaggi e svantaggi e soprattutto le possibili complicanze che

possono derivare da questa procedura. Per questo scopo ho esaminato, in ordine cronologico, gli aggiornamenti delle linee guida nel corso degli anni e in particolare per quanto riguarda la selezione dei pazienti cui riservare la profilassi antibiotica. Inoltre, sono state considerate le basi farmacologiche e farmacocinetiche per la scelta degli specifici antibiotici da utilizzare e le relative posologie.

In dettaglio sono stati analizzati tre protocolli di profilassi utilizzati durante procedure odontoiatriche per la prevenzione dell'endocardite, le infezioni di protesi ortopediche e infine per prevenire il fallimento implantare primario. In particolare, secondo le linee guida più recenti proposte dall'AHA e condivise dal Ministero, le ultime due indicazioni summenzionate non dovrebbero essere più oggetto di profilassi, in quanto il rischio di contaminazione batterica è minimo mentre sono molto più significativi i rischi intrinseci all'uso di antibiotici (effetti indesiderati, interazioni farmacologiche) e i rischi di favorire lo sviluppo di resistenze batteriche.

Ho quindi sviluppato un sondaggio anonimo consistente in 21 domande, in due versioni linguistiche (italiano e inglese), che è stato somministrato in formato elettronico a operatori specifici del campo odontoiatrico per valutare il livello di aggiornamento degli odontoiatri italiani sul tema.

L'intento di questo studio è stato quello di constatare lo stato dell'adeguatezza dell'applicazione della profilassi antibiotica in campo odontoiatrico in Italia e di valutare e proporre possibili migliorie, uniformandosi alle linee guida nazionali e internazionali.

La compilazione è stata resa disponibile dal 30/05/2022 al 30/09/2022 ed ha compreso: studenti di Odontoiatria e Protesi dentaria, Odontoiatri abilitati, Chirurghi maxillo-facciali e Farmacisti. Il campione analizzato, comprendente 150 questionari compilati, è sufficientemente ampio per fornire un quadro significativo dello stato delle conoscenze, ha mostrato che ha mostrato un livello di aggiornamento sulle procedure da applicare per la profilassi antibiotica molto eterogeneo e in taluni casi insufficiente, evidenziando in taluni casi un'applicazione incoerente delle linee guida ministeriali.

Alla luce di questi risultati sono state considerate le possibili complicanze derivanti dall'applicazione dei protocolli proposti che vanno dallo sviluppo di possibili allergie ai farmaci alle interazioni farmacologiche, alla tossicità e infine alle responsabilità legali.

# Capitolo 1.

## Farmaci chemioterapici

Gli agenti antimicrobici costituiscono uno degli esempi più significativi del progresso della medicina moderna. Molte patologie infettive una volta incurabili e letali nella maggior parte dei casi, sono ora facilmente trattabili con poche pillole. La potente e specifica attività dei farmaci antimicrobici è dovuta alla loro selettività verso bersagli espressi unicamente dai microrganismi, o molto più rilevanti per la loro sopravvivenza che per le cellule eucariotiche.

I farmaci antibatterici possono essere classificati seguendo diversi criteri in taluni casi anche parzialmente sovrapposti.

In primo luogo, gli antibiotici possono essere classificati per loro effetto sulla sopravvivenza batterica, potendo agire come composti batteriostatici o battericidi. Questa distinzione dipende molto dalla concentrazione di farmaco che può essere raggiunta nel plasma senza causare una significativa tossicità nella persona trattata.

Gli **antibiotici batteriostatici** inibiscono la crescita batterica, ma non distruggono i batteri a concentrazioni plasmatiche che sono sicure per l'uomo; dopo l'inibizione della crescita, i microrganismi sono eliminati grazie all'intervento dei meccanismi immunologici naturali dell'organismo. Per questo motivo tali farmaci risultano meno efficaci in pazienti immunocompromessi oppure quando i batteri sono quiescenti e non in attiva duplicazione. Gli **antibiotici battericidi** hanno un effetto citotossico verso i batteri, a concentrazioni plasmatiche che non causano tossicità elevate per l'uomo, e anche in questo caso i meccanismi immuni hanno un ruolo favorente la definitiva eliminazione dei batteri. Alcuni farmaci battericidi sono più efficaci quando le cellule batteriche si dividono attivamente, e quindi possono risultare meno efficaci quando sono assunti con un farmaco batteriostatico. In taluni casi antibiotici batteriostatici possono comportarsi da battericidi, ma sono necessarie concentrazioni particolarmente elevate.

Una seconda classificazione suddivide gli antibiotici in accordo al loro meccanismo d'azione:

- Farmaci in grado di inibire la sintesi del peptidoglicano che forma la parete batterica (per esempio,  $\beta$ -lattamine);
- Farmaci in grado di agire direttamente sulla membrana fosfolipidica cellulare e di influenzarne la permeabilità, portando alla fuoriuscita di componenti intracellulari (per esempio, polimixine);
- Farmaci che alterano la funzione dei ribosomi, producendo un'inibizione reversibile della sintesi proteica batterica (aminoglicosidi, macrolidi, teracicline). Tali farmaci hanno un alto grado di selettività per i ribosomi batterici in quanto sono formati da strutture proteiche 70S che differiscono strutturalmente dai ribosomi umani;
- Farmaci in grado di bloccare vie metaboliche essenziali per la vita dei batteri (per esempio, il trimetoprim che inibisce la via della sintesi dei folati); farmaci che interferiscono con la sintesi del DNA o dell'RNA nei batteri (per esempio, fluorochinoloni).

In terzo luogo, gli antibiotici possono essere classificati in relazione al loro spettro di attività, che può riguardare un numero limitato di ceppi batterici (spettro ristretto) oppure sono in grado di inibire la crescita di un numero elevato di specie batteriche (largo spettro).

Infine, gli antibatterici possono essere classificati in base alla loro struttura chimica.

Nei paragrafi seguenti, i farmaci antimicrobici sono raggruppati in accordo con il loro meccanismo d'azione e poi secondo la loro struttura chimica. Tuttavia, come evidenziato precedentemente, spesso sono necessari riferimenti incrociati con gli altri metodi di classificazione descritti. In questo capitolo non saranno trattati tutti i tipi di antibiotici menzionati ma solo quelli menzionati o utili nella profilassi antibiotica.

## Farmaci che interferiscono con la sintesi della parete cellulare:

### 1.1 Antibatterici $\beta$ -lattamici

Tutti i farmaci di questa classe sono caratterizzati strutturalmente dalla presenza di un anello  $\beta$ -lattamico; tale struttura ad anello è assolutamente necessaria per l'attività antibatterica di questi farmaci. Gli antibatterici  $\beta$ -lattamici (o  $\beta$ -lattamine) includono le penicilline, le cefalosporine e le cefamicine, i monobattami e i carbapenemi.

Alcuni di questi sono suscettibili all'attacco da parte degli enzimi batterici che rompono l'anello  $\beta$ -lattamico ( $\beta$ -lattamasi, ora classificate come penicillinasi, cefalosporinasi e carbapenemasi, in relazione all'attività sulle varie classi di antibiotici); questo è a tutt'oggi il principale meccanismo di resistenza dei batteri a questa classe di antibiotici. Le molecole più recenti, infatti sono state modificate dal punto di vista strutturale per garantirle resistenza all'inattivazione da parte delle  $\beta$ -lattamasi.

Esempi di **penicilline** sono:

benzilpenicillina,  
fenossimetilpenicillina

**Aminopenicilline:**

amoxicillina,  
ampicillina,  
flucloxacillina

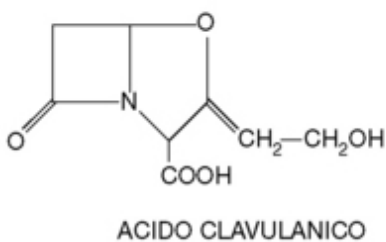
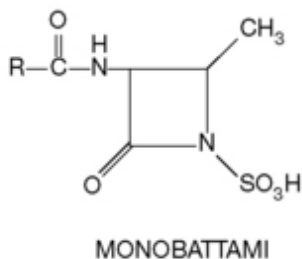
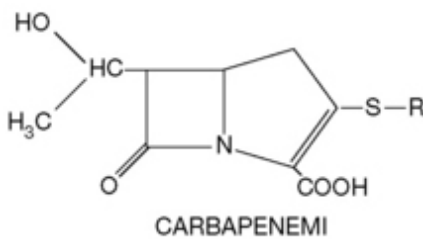
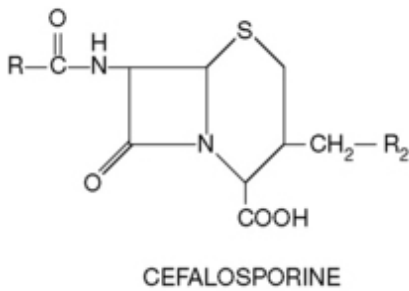
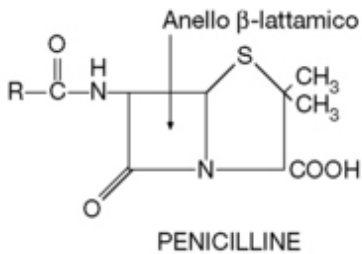
**Ureidopenicilline:** piperacillina

**Amidinopenicillina:** pivmecillinam

**Carbossipenicillina:** ticarcillina

Inoltre, per contrastare l'azione delle  $\beta$ -lattamasi sono stati sviluppati composti (ad esempio l'acido clavulanico) che contengono un anello  $\beta$ -lattamico non idrolizzabile, per cui pur non avendo attività antibiotica sono in grado di legarsi irreversibilmente alle  $\beta$ -lattamasi inibendone in maniera definitiva l'attività e garantendo agli antibiotici cui sono associati la possibilità di mantenere l'attività antibiotica.

Le penicilline sono formate da un anello tiazolidinico connesso a un anello  $\beta$ -lattamico, al quale è attaccata una catena laterale. La





catena laterale determina le caratteristiche di spettro antibatterico e farmacocinetiche delle singole penicilline.

### **Meccanismo d'azione:**

Le  $\beta$ -lattamine svolgono la loro azione antibatterica legandosi ed inibendo l'attività di enzimi denominati penicillin-binding proteins (PBP), che sono necessari per la sintesi dello strato di peptidoglicano che forma la parete cellulare che circonda i batteri ed è essenziale per la loro sopravvivenza. La formazione delle catene di peptidoglicano sono stabilizzate da una serie di legami crociati garantita dall'attività transpeptidasica di alcune PBP che sono inibite dalle  $\beta$ -lattamine. L'effetto antibatterico degli antibiotici  $\beta$ -lattamici è limitato alle cellule che in fase attiva di duplicazione: durante la divisione cellulare i batteri devono distruggere la parete cellulare prima della divisione per poi resintetizzarla quando il processo è completo. In presenza di penicilline questo non può avvenire e i batteri in assenza di parete cellulare non sono in grado di mantenere il loro gradiente osmotico transmembrana. Questo porta al rigonfiamento cellulare, seguito da rottura e morte del batterio.

### **Spettro d'attività**

Le penicilline differiscono considerevolmente el proprio spettro d'azione.

Le penicilline naturali, benzilpenicillina (penicillina G) e fenossimetilpenicillina (penicillina V) sono attive principalmente contro i batteri Gram+ aerobi, mentre hanno uno spettro più limitato contro i batteri Gram- (per esempio gonococchi e meningococchi, e microrganismi anaerobi). I bacilli Gram- non sono sensibili alla benzilpenicillina. Queste penicilline sono efficaci soltanto nei confronti di microrganismi che non producono  $\beta$ -lattamasi.

L'aggiunta di una catena laterale acilica all'anello  $\beta$ -lattamico, per produrre derivati come la flucloxacillina, impedisce l'accesso della  $\beta$ -lattamasi all'anello  $\beta$ -lattamico. Tuttavia, la flucloxacillina è generalmente meno attiva della benzilpenicillina nei confronti dei batteri che non producono  $\beta$ -lattamasi. Di conseguenza la flucloxacillina di solito è riservata al trattamento di stafilococchi produttori di  $\beta$ -lattamasi, che sono microrganismi particolarmente comuni negli ospedali.

L'ampicillina e l'amoxicillina sono aminopenicilline con uno spettro allargato di attività che include molti bacilli Gram-.

Tuttavia, sono meno efficaci della benzilpenicillina contro i cocci Gram+. Entrambi i farmaci sono inattivati dalla  $\beta$ -lattamasi. Altre penicilline a spettro esteso comprendono le ureidopenicilline (per esempio, la piperacillina), che estendono la loro attività contro *Pseudomonas aeruginosa*, e le carbossipenicilline (per esempio, la ticarcillina) non sono oggi di ampio uso, ma hanno attività contro specie di *Pseudomonas* e di *Proteus* e contro il *Bacteroides fragilis*.

L'acido clavulanico è un potente inibitore della  $\beta$ -lattamasi. È strutturalmente correlato agli antibiotici  $\beta$ -lattamici, sebbene possieda scarsa attività antibatterica intrinseca.

Quando somministrato in formulazioni in cui è combinato con penicilline che sono distrutte dalla  $\beta$ -lattamasi, come l'amoxicillina (l'associazione prende il nome di co-amoxiclav) o la ticarcillina, può essere usato per trattare infezioni causate da alcuni organismi produttori di  $\beta$ -lattamasi, i quali altrimenti risulterebbero resistenti. Il sulbactam ed il tazobactam hanno proprietà simili a quelle dell'acido clavulanico e sono usati in combinazione con ampicillina e piperacillina, rispettivamente.

## **Resistenza**

La resistenza alle penicilline è più frequentemente dovuta alla produzione di  $\beta$ -lattamasi che idrolizzano l'anello  $\beta$ -lattamico. Esistono varie tipologie di  $\beta$ -lattamasi, molte delle quali sono strettamente correlate alle penicillin-binding proteins, anche se alcune sono metalloenzimi strutturalmente differenti. Le  $\beta$ -lattamasi prodotte dai vari organismi hanno spettri di attività largamente differenti. Alcuni batteri, in particolare *Staphylococcus aureus*, rilasciano  $\beta$ -lattamasi extracellulari. Nei batteri Gram- le lattamasi sono localizzate tra la membrana cellulare interna e quella esterna nello spazio periplasmico. L'informazione genetica per la produzione di  $\beta$ -lattamasi è spesso codificata in un plasmide e questo può essere trasferito ad altri batteri per coniugazione. Tuttavia, le  $\beta$ -lattamasi a spettro più ampio sono spesso codificate da geni cromosomiali.

Un tipo alternativo di resistenza alla penicillina si ha nei gonococchi e nello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (meticillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA), che sviluppano penicillin-binding proteins mutate che non legano gli antibiotici. La meticillina non è più utilizzata, ma è rimasta in uso come riferimento nell'antibiogramma per identificare i ceppi MRSA.

## **Farmacocinetica**

### **Benzilpenicillina e fenossimetilpenicillina**

Solo circa un terzo di una dose di benzilpenicillina somministrata per via orale è assorbito, il resto è distrutto dall'acido gastrico. La benzilpenicillina è quindi somministrata per via intramuscolare o endovenosa. Il derivato fenossimetilico (penicillina V) è più stabile in ambiente acido ed è meglio assorbito dall'intestino: ha uno spettro di attività simile a quello della benzilpenicillina, ma generalmente è meno attivo, per cui il suo uso è stato discontinuato. Le concentrazioni massime delle penicilline orali sono raggiunte rapidamente nel sangue, dopo 30-60 minuti. Le penicilline sono ampiamente distribuite nell'organismo, sebbene il trasporto attraverso le meningi sia scarso, a meno che queste non siano acutamente infiammate (per esempio, nella meningite), il che garantisce l'uso di questi antibiotici in corso di infezioni meningee.

Come per la maggior parte delle penicilline, l'emivita della benzilpenicillina è molto breve (circa 1 ora), in quanto esse sono eliminate molto rapidamente dal rene, principalmente per secrezione attiva a livello del tubulo prossimale senza il bisogno di metabolismo epatico.

Per questa ragione per mantenere nel tempo concentrazioni plasmatiche efficaci si deve fare ricorso a somministrazioni ripetute.

### **Flucloxacillina, amoxicillina e ampicillina**

La flucloxacillina e l'amoxicillina sono rapidamente e quasi del tutto assorbite a livello intestinale, mentre l'ampicillina è assorbita in maniera incompleta e richiede una somministrazione parenterale. Questi farmaci sono eliminati dal rene in modo simile a quello della benzilpenicillina e hanno emivite relativamente brevi (circa 2 ore), anche se per le concentrazioni raggiunte gli effetti durano fino a 6 ore, consentendo di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere.

Possono essere somministrati anche per via intramuscolare o endovenosa.

## Altre penicilline

L' amidinopenicillina pivmecillinam, un profarmaco per uso orale idrolizzato a mecillinam e la carbossipenicillina ticarcillina usata in combinazione con acido clavulanico per via endovenosa, sono state revocate dall'uso clinico.

L'ureidopenicillina piperacillina è somministrata per via endovenosa in combinazione con l'inibitore della  $\beta$ -lattamasi tazobactam. L'escrezione biliare è responsabile dell'eliminazione di circa un quarto della piperacillina, mentre il rene elimina il resto. Il suo uso è esclusivamente ospedaliero per infezioni gravi in cui si sospetti la presenza di P. Aeuruginosa o altri Gram- "difficili".

## Effetti indesiderati

Normalmente le penicilline sono ben tollerate con un alto indice terapeutico.

Come tutti gli antibiotici possono causare nausea e vomito.

Reazioni di ipersensibilità sono il principale problema clinico dell'uso di penicilline. Sono presenti nell'1-10% dei soggetti esposti. Le manifestazioni di allergia alle penicilline includono rash cutanei, febbre, vasculiti, malattia da siero, dermatite esfoliativa, fino a sindrome di Stevens-Johnson e shock anafilattico. L'allergia crociata è diffusa tra le varie penicilline e in misura minore tra le penicilline e le cefalosporine. Le penicilline e i loro prodotti di decomposizione si legano alle proteine e agiscono come apteni, stimolando la produzione di anticorpi che mediano la risposta allergica.

Le aminopenicilline (per esempio, l'amoxicillina) producono anche rash maculopapulare non allergico in soggetti con mononucleosi infettiva. Ciò non si verifica nuovamente se è somministrata un'altra penicillina.

Si possono avere neutropenia ed eosinofilia reversibili con alti dosaggi prolungati. Encefalopatia con concentrazioni eccessivamente alte di penicillina nel liquor cerebrospinale (cerebrospinal fluid, CSF). Questo si verifica nell'insufficienza renale grave oppure dopo non intenzionale iniezione intratecale (che non dovrebbe essere mai praticata).

Specialmente con le penicilline ad ampio spettro possono verificarsi diarrea o colite da *Clostridium difficile*, come risultato delle alterazioni al microbiota intestinale.

Specialmente con flucloxacillina o acido clavulanico può verificarsi ittero colestatico.

## 1.2 Cefalosporine

"Prima generazione": cefadroxile, cefalexina, cefalotina, ed altri

"Seconda generazione": cefaclor, cefuroxima, ed altri

"Terza generazione": cefotaxima, cefixima, ceftazidima, ceftriaxone, ed altri

"Quarta generazione": cefepime

## Meccanismo d'azione

Le cefalosporine, come le penicilline, hanno un anello  $\beta$ -lattamico, in questo caso fuso con un anello diidrotiazinico, il che le rende lievemente più resistenti all'idrolisi da parte delle  $\beta$ -lattamasi. Esse inibiscono la sintesi della parete cellulare batterica in modo sovrapponibile a quello delle penicilline.

## Spettro d'attività

Le cefalosporine sono classificate per “generazioni”. I membri all'interno di una stessa generazione hanno attività antibatterica simile. Le generazioni subentranti tendono ad avere un' aumentata attività contro i bacilli Gram- perdendo però attività contro i Gram+, e un' aumentata capacità di attraversare la barriera emato-encefalica.

Le cefalosporine orali di **prima generazione** (per esempio, cefadroxile o cefalexina) hanno attività contro gli stafilococchi e la maggior parte degli streptococchi, ma non contro gli enterococchi. La cefazolina è attiva su batteri aerobi ma anche anaerobi del cavo orale. Penetra bene nell'osso, per cui ha indicazioni per osteomieliti mascellari, quadri infettivi da disodontiasi.

Le cefalosporine orali di **seconda generazione** (per esempio, cefuroxima) hanno un'attività aggiuntiva contro alcuni batteri Gram- (*Haemophilus Infuenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*). Le cefalosporine di **terza generazione** hanno una migliore resistenza alle  $\beta$ -lattamasi e sono capaci di penetrare nel liquido cefalorachidiano in quantità farmacologicamente attive. Sono caratterizzate da uno spettro d'azione molto più spostato verso i Gram- rispetto alle altre due generazioni. La cefixima aggiunge al suo spettro anche specie di *Proteus* e *Klebsiella*, ma non è attiva contro gli stafilococchi. La ceftazidima ha buona attività contro specie di *Pseudomonas A*.

Le cefalosporine di **quarta generazione** (di cui il principale componente è il cefepime) hanno attività significativa contro Gram+ e Gram- (inclusi *Proteus* e *Pseudomonas A*.) e una discreta resistenza alle  $\beta$ -lattamasi, pertanto sono utilizzate prevalentemente per infezioni gravi non rispondenti ad altre terapie a livello ospedaliero.

## Resistenza

Le prime generazioni sono più sensibili all'idrolisi enzimatica dell'anello  $\beta$ -lattamico mediata da  $\beta$ -lattamasi rispetto alle generazioni successive. Tuttavia, *Escherichia coli* può acquisire la capacità di produrre una forma di  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (*extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*, ESBL), che conferisce resistenza alle cefalosporine di terza generazione.

## Farmacocinetica

Le cefalosporine orali di prima generazione sono solitamente ben assorbite dall'intestino. Parecchi farmaci di seconda e terza generazione, per esempio cefuroxima e cefotaxima, sono acido-labili e devono essere somministrati per via parenterale. La cefuroxima è stata formulata come un profarmaco (cefuroxima axetile) per uso orale, che ha un buon assorbimento e che è idrolizzata per metabolismo di primo passaggio epatico nel principio attivo cefuroxima. La maggior parte delle cefalosporine è primariamente escreta per via renale e ha emivita breve (la gran parte meno di 3 ore). La cefixima è eliminata principalmente per escrezione biliare e ha un'emivita di 3-4 ore, mentre il ceftriaxone ha un'emivita più lunga (6-9 ore), probabilmente a causa dell'esteso legame alle proteine plasmatiche.

## Effetti indesiderati

Nausea, vomito e malessere addominale.

Cefalea.

Rash cutanei, includendo eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica.

Le cefalosporine possono produrre reazioni di ipersensibilità simili a quelle osservate con le penicilline. Meno del 10% delle persone allergiche alle penicilline mostra allergia crociata alle cefalosporine. Una storia di reazione grave alle penicilline preclude la somministrazione di cefalosporine.

La diarrea o la colite da *Clostridium difficile* possono essere causate da disturbi della normale flora intestinale. Questo succede più comunemente con le cefalosporine orali.

## **Altri farmaci che interferiscono con la sintesi della parete cellulare:**

### **1.3 Glicopeptidi**

teicoplanina, vancomicina

#### **Meccanismo d'azione**

La vancomicina e la teicoplanina sono composti glicopeptidici ad alto peso molecolare che agiscono inibendo la sintesi della parete cellulare batterica. Determinano questo effetto inibendo i legami dei costituenti il peptidoglicano, per cui su una tappa della sua sintesi diversa rispetto alle  $\beta$ -lattamine. Sono battericidi per un meccanismo simile a quello causato da penicilline e cefalosporine.

#### **Spettro d'attività**

La vancomicina e la teicoplanina sono attive solo contro i batteri Gram+, particolarmente gli stafilococchi multiresistenti. Esse non attraversano la membrana cellulare esterna dei batteri Gram-, per cui sono inefficaci contro questi microrganismi. Entrambe sono di solito riservate al trattamento di infezioni stafilococciche gravi o dell'endocardite batterica che non risponde ad altri trattamenti. La vancomicina somministrata per via orale, grazie al fatto che non è assorbita dall'intestino, è efficace anche contro il *Clostridium difficile*, che colonizza il colon quando la flora intestinale normale è disturbata da farmaci antibatterici e che causa diarrea e colite pseudomembranosa. Per tale indicazione è efficace anche il metronidazolo, ma oggi la resistenza al metronidazolo è relativamente comune.

#### **Resistenza**

Si può verificare, anche se non comunemente, resistenza acquisita alla vancomicina. La resistenza alla vancomicina in *Staphylococcus aureus* insorge in seguito all'acquisizione su una base genetica a più passi di una parete cellulare a base di peptidoglicani ispessita.

Questa intrappola il farmaco e impedisce che esso raggiunga il suo bersaglio nella membrana citoplasmatica. Per altri batteri, una resistenza mediata da plasmidi prevede l'incorporazione nella parete batterica di D-lattato in luogo della D-alanina. Questa modificazione impedisce il legame al glicopeptide di raggiungere il suo sito d'azione.

#### **Farmacocinetica**

Sia la vancomicina sia la teicoplanina sono molto poco assorbite per via orale e nelle infezioni sistemiche sono somministrate per infusione endovenosa. La teicoplanina può essere somministrata anche per iniezione intramuscolare. La vancomicina orale è usata solo per il trattamento della colite

da *Clostridium difficile*. Entrambi i farmaci sono escreti per via renale; la vancomicina ha un'emivita più breve (5-11 ore) della teicoplanina (32-176 ore).

### **Effetti indesiderati**

Ototossicità, che spesso inizia con tinnito. Nefrotossicità, che può essere aumentata se la vancomicina o la teicoplanina è usata in combinazione con un aminoglicoside.

Nausea. Flebiti al sito d'infusione. Rash cutanei che possono includere la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica come reazioni idiosincrasiche; la somministrazione endovenosa rapida di vancomicina produce flushing nella parte superiore del corpo, manifestazione denominata "sindrome dell'uomo rosso". Possono anche determinarsi disturbi ematici, tra cui neutropenia e trombocitopenia.

## **Farmaci che inibiscono la sintesi del DNA batterico**

### **1.4 Fluorochinoloni**

ciprofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina

#### **Meccanismo d'azione**

I fluorochinoloni inibiscono la replicazione del DNA batterico, bloccando l'attività della DNA girasi batterica e della DNA topoisomerasi IV, enzimi che convertono il DNA da una forma superavvolta ad una rilassata necessaria per la replicazione e la riparazione del DNA. L'effetto è battericida.

#### **Spettro d'attività**

La ciprofloxacina ha un largo spettro d'attività ed è attiva contro molti microrganismi resistenti alle penicilline, alle cefalosporine e agli aminoglicosidi. Il suo spettro include i batteri Gram+, ma con attività solo moderata contro *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterococcus faecalis*. È attiva contro i batteri Gram-, includendo *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* e specie di *Enterobacter* e *Campylobacter*. Il suo spettro si estende alle clamidie e ad alcuni micobatteri, ma non ai microrganismi anaerobi.

La moxifloxacina ha un largo spettro d'attività contro batteri Gram+ e Gram-, ma è inattiva contro *Pseudomonas aeruginosa*. Rispetto alla ciprofloxacina ha una maggiore attività contro gli pneumococchi. La norfloxacina è principalmente utile per i patogeni del tratto urinario.

#### **Resistenza**

La resistenza ai chinoloni è relativamente non comune, ma può essere prodotta da mutazioni della DNA girasi o della topoisomerasi IV che prevengono l'interazione con l'antibiotico rendendole meno suscettibile all'inibizione indotta dal farmaco, oppure dall'espressione nei batteri di pompe di efflusso che aumentano l'attiva estrusione del farmaco dalla cellula batterica.

#### **Farmacocinetica**

L'assorbimento orale della ciprofloxacina è variabile, ma sufficiente per un uso terapeutico. È disponibile una formulazione endovenosa. La ciprofloxacina è ampiamente distribuita nei tessuti e nei fluidi dell'organismo, ma la penetrazione nel CSF è scarsa, a meno che non vi sia infiammazione meningea. Il farmaco è eliminato in forma immodificata dal rene, prevalentemente

per secrezione tubulare, mentre circa il 20% è escreto nella bile dopo metabolismo epatico. La ciprofloxacina ha breve emivita (3-4 ore). La moxifloxacina è ben assorbita dall'intestino; è metabolizzata nel fegato e in parte escreta in forma imm modificata nelle urine e ha un'emivita più lunga, di 12 ore. La norfloxacina è relativamente ben assorbita dall'intestino, è eliminata tramite una combinazione di metabolismo ed escrezione renale e ha una breve emivita (3 ore).

## **Effetti indesiderati**

Nausea, vomito, dolore addominale e diarrea.

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC): capogiri, cefalea, tremore e convulsioni (specialmente in soggetti con una storia precedente di epilessia). Rash.

Dolore e infiammazione nei tendini, occasionalmente, specialmente in atleti, nell'anziano o con l'uso concomitante di corticosteroidi con rottura tendinea (in particolare del tendine di Achille).

La moxifloxacina prolunga l'intervallo Q-T nell'elettrocardiogramma e predispone ad aritmie ventricolari. Il rischio è maggiore se è usata in combinazione con altri farmaci proaritmogeni.

**Interazioni con altri farmaci:** l'inibizione del citocromo P450 epatico da parte della ciprofloxacina e della norfloxacina aumenta le concentrazioni plasmatiche di teofillina, warfarin e ciclosporina, con possibile tossicità. L'assorbimento intestinale dei fluorochinoloni è ridotto dai sali di ferro per via orale.

## **1.5 Metronidazolo**

### **Meccanismo d'azione**

Il metronidazolo è un antibiotico battericida solo dopo trasformazione in un metabolita attivo (il nitrogruppo in posizione 5 dell'anello imidazolico deve essere ridotto a gruppo amminico), che è tossico per i batteri, inibendo la sintesi di DNA e favorendo la degradazione del DNA preesistente. Soltanto ceppi di batteri anaerobi (cocchi Gram+ anaerobi, bacilli sporigeni, Gram- anaerobi) e alcuni protozoi contengono l'enzima in grado di ridurre il metronidazolo nel suo derivato attivo come antibatterico. Il metabolita intermedio non è prodotto nelle cellule umane o nei batteri aerobi. Il metronidazolo è egualmente efficace contro le cellule che si dividono e che non si dividono.

### **Spettro d'attività**

Il metronidazolo è attivo principalmente contro i batteri anaerobi e i protozoi, includendo *Bacteroides fragilis*, specie di *Clostridium*, *Gardnerella vaginalis* e *Giardia lamblia*. Inoltre è un farmaco importante per trattare la colite da *Clostridium difficile* (colite pseudomembranosa) causata dall'uso di antimicrobici a largo spettro. Il metronidazolo è anche utilizzato nell'ambito della terapia tripla o quadrupla usata per l'eliminazione di *Helicobacter pylori*. Ha anche attività amebicidi, con attività contro *Entamoeba histolytica*.

### **Resistenza**

La resistenza acquisita sta diventando più comune. Per esempio, in alcuni Paesi una significativa percentuale di ceppi di *Helicobacter pylori* è resistente al metronidazolo, come lo sono alcuni ceppi di *Clostridium difficile*. La resistenza può derivare da ossidoriduttasi che non agiscono sul

metronidazolo o dall'induzione di meccanismi correlati con lo stress ossidativo che inibiscono l'azione del farmaco.

### **Farmacocinetica**

Il metronidazolo è ben assorbito per via orale e può essere somministrato anche per via endovenosa o tramite supposte rettali. L'assorbimento rettale è alto e questa via è spesso da preferire a quella endovenosa se il farmaco non può essere assunto per bocca. Il metronidazolo penetra bene nei fluidi corporei, inclusi quello vaginale e pleurico e il CSF, e può attraversare la placenta. Il metronidazolo è eliminato principalmente tramite metabolismo nel fegato e ha emivita di 6-9 ore.

### **Effetti indesiderati**

Nausea, vomito e sapore metallico. Può verificarsi intolleranza all'alcool con un meccanismo simile alla reazione da disulfiram. Rash cutanei.

## **Farmaci che inibiscono la sintesi proteica batterica**

### **1.6 Macrolidi**

Eritromicina, azitromicina, claritromicina,

### **Meccanismo d'azione**

I macrolidi interferiscono con la sintesi proteica batterica legandosi reversibilmente alla subunità 50S del ribosoma batterico. Ciò causa la dissociazione del peptidil-RNA transfer (*transfer RNA*, tRNA) dal suo sito di traslocazione. L'azione è primariamente batteriostatica.

### **Spettro d'attività**

L'eritromicina ha uno spettro d'attività simile a quello delle penicilline a spettro allargato ed è spesso usata per trattare le persone che sono allergiche alle penicilline. È efficace contro i batteri Gram+ e gli aerobi intestinali, ma ha scarsa attività contro *Haemophilus influenzae*. Il suo uso principale riguarda però le infezioni da microorganismi intracellulari ed in particolare da *Legionella*, ma anche da *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Mycobacterium* e *Campylobacter*. Ha inoltre attività contro la *Bordetella pertussis*. Sebbene l'eritromicina sia primariamente batteriostatica, ad alte concentrazioni è battericida per alcune specie di Gram+, come gli streptococchi di gruppo A e gli pneumococchi.

L'azitromicina ha attività inferiore all'eritromicina contro i batteri Gram+, ma ha un'accresciuta attività contro *Haemophilus influenzae* e molti altri batteri Gram- specialmente coinvolti in infezioni delle vie respiratorie alte e basse e del cavo orale. Mantiene un'ottima attività contro i microorganismi intracellulari.

La claritromicina ha un'attività leggermente maggiore dell'eritromicina ed è usata come parte del trattamento con più farmaci di *Helicobacter pylori*.



## Resistenza

I batteri diventano resistenti ai macrolidi tramite attivazione di meccanismi d'efflusso causati dall'espressione di specifiche pompe. Meno frequentemente, alcuni ceppi batterici possono sviluppare mutazioni per il gene che codifica per una metiltransferasi che modifica il sito bersaglio sul ribosoma.

## Farmacocinetica

L'eritromicina è adeguatamente assorbita dall'intestino. È distrutta a pH acido e pertanto è somministrata come compressa gastroprotetta o come un profarmaco in forma di estere (eritromicina etilsuccinato) acido-stabile. L'eritromicina può essere somministrata anche per via endovenosa. La claritromicina è acido-stabile e ben assorbita dall'intestino, ma va incontro a metabolismo di primo passaggio nel fegato. L'eritromicina e la claritromicina sono metabolizzate nel fegato e hanno brevi emivite (1-3 ore).

L'azitromicina è ben assorbita dall'intestino, ma non deve essere somministrata con il cibo. È ampiamente distribuita ed è rilasciata lentamente dai tessuti. L'azitromicina è eliminata immodificata nella bile e ha un'emivita molto lunga, di circa 2 giorni.

## Effetti indesiderati

Con la preparazione orale di eritromicina sono comuni malessere epigastrico, nausea, vomito e diarrea. L'azitromicina e la claritromicina sono meglio tollerate e in genere possono causare solo disturbi gastro intestinali o rash cutanei.

L'eritromicina può causare steatosi epatica fino all'ittero colestatico, specialmente se il trattamento è continuato per più di 2 settimane, che attualmente ne limita l'uso.

Recentemente con i macrolidi è stato riportato un aumentato rischio di aritmie con prolungamento dell'intervallo Q-T nell'ECG.

**Interazioni con altri farmaci:** l'eritromicina e la claritromicina inibiscono gli enzimi farmacometabolici del citocromo P450 (CYP1A2, CYP3A4) e possono elevare i livelli di farmaci che richiedono tali enzimi per il metabolismo, per esempio la carbamazepina e la ciclosporina.

## 1.7 Aminoglicosidi

streptomina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, amikacina

### Meccanismo d'azione

Gli aminoglicosidi condividono proprietà simili, ma presentano alcune importanti differenze che possono essere sfruttate in particolari situazioni cliniche, come illustrato più avanti. Gli aminoglicosidi inibiscono la sintesi proteica nei batteri legandosi irreversibilmente alla subunità ribosomiale 30S. Ciò inibisce la traslazione da RNA messaggero (*messenger RNA*, mRNA) a proteina e aumenta anche la frequenza di alterata lettura del codice genetico e la sintesi di proteine ed enzimi non funzionanti. Per questo motivo gli aminoglicosidi sono battericidi.

### **Spettro d'attività**

Gli aminoglicosidi sono attivi contro molti batteri Gram<sup>-</sup> (incluso specie di *Pseudomonas*) e alcuni batteri Gram<sup>+</sup>. Sono inattivi contro gli anaerobi, che non sono in grado di trasportarli nel loro citoplasma, processo che richiede il consumo di ATP e quindi la presenza di ossigeno. Gli aminoglicosidi sono particolarmente utili per infezioni gravi da Gram<sup>-</sup>, dove hanno azioni complementari e sinergiche con farmaci che impediscono la sintesi della parete batterica (per esempio, le penicilline). La gentamicina è l'aminoglicoside più ampiamente usato. La streptomina è usata raramente, ma fa parte dei regimi di trattamento del *Mycobacterium tuberculosis*.

### **Resistenza**

La resistenza è un problema crescente con gli aminoglicosidi e può verificarsi tramite parecchi meccanismi. È trasferita da plasmidi ed è principalmente causata dalla produzione di enzimi che acetilano, fosforilano o adenilano gli aminoglicosidi nello spazio periplasmico. L'uptake del farmaco da parte dei batteri è così significativamente inibito. La resistenza che risulta dalla ridotta penetrazione del farmaco può essere sormontata dalla co-somministrazione di antibiotici battericidi, come le penicilline, che inibiscono la sintesi della parete cellulare. L'amikacina, avendo meno siti modificabili dagli enzi sopra citati è meno suscettibile agli enzimi di cui sopra ed è efficace contro molti batteri resistenti alla gentamicina. Nei batteri resistenti possono anche verificarsi modificazioni delle proteine ribosomiali; tali modificazioni riducono il legame ai farmaci, ed è un meccanismo di resistenza particolarmente diffuso per la streptomina.

### **Farmacocinetica**

Gli aminoglicosidi sono poco assorbiti dall'intestino, e quindi sono somministrati per via parenterale. Hanno emivita breve (1-4 ore) e sono rapidamente escreti dal rene. Non attraversano la barriera emato-encefalica, ma passano quella fetoplacentare. Per una guida alla scelta delle dosi, si dovrebbero misurare sempre le concentrazioni degli aminoglicosidi nel sangue. Per assicurare l'efficacia battericida e minimizzare il rischio di effetti tossici, sono importanti le concentrazioni di picco (attività concentrazione-dipendente), misurate 1 ora dopo la somministrazione, come anche le concentrazioni al nadir, misurate immediatamente prima della somministrazione successiva. Vi è un uso crescente di regimi che prevedono la somministrazione di aminoglicosidi 1 sola volta al giorno; questi regimi si sono dimostrati egualmente efficaci ma molto meno tossici (in particolare a livello renale) rispetto alle somministrazioni multiple giornaliere. La tobramicina è disponibile anche in una soluzione priva di conservanti per la somministrazione mediante nebulizzatore a pazienti con bronchiectasia (inclusa la fibrosi cistica), in cui le vie respiratorie sono colonizzate da *Pseudomonas aeruginosa*.

### **Effetti indesiderati**

La maggior parte degli effetti indesiderati degli aminoglicosidi è dose-dipendente e molti effetti indesiderati sono reversibili; essi sono soprattutto strettamente correlati ad alte concentrazioni minime di questi farmaci per somministrazioni ripetute. L'ototossicità può portare a disfunzione sia vestibolare sia uditiva. I trattamenti prolungati o le alte concentrazioni plasmatiche possono portare all'accumulo dell'aminoglicoside nell'orecchio interno, determinando disturbi dell'equilibrio o sordità spesso irreversibili. Mutazioni del gene mitocondriale dell'RNA ribosomiale 12S predispongono all'ototossicità. La netilmicina causa meno ototossicità degli altri aminoglicosidi.

Il danno renale è dovuto alla ritenzione degli aminoglicosidi nelle cellule del tubulo prossimale del rene. È di solito reversibile e si manifesta inizialmente come un difetto della capacità di concentrazione del rene, con lieve proteinuria seguita da una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare. La riduzione del numero di somministrazioni giornaliere ha ridotto significativamente l'incidenza di nefrotossicità.

Può verificarsi un blocco neuromuscolare acuto se gli aminoglicosidi sono usati insieme a farmaci anestetici, e gli aminoglicosidi possono aumentare gli effetti di altri farmaci bloccanti la giunzione neuromuscolare. Quest'azione è dovuta all'inibizione del rilascio pregiunzionale di acetilcolina e anche a una ridotta sensibilità postsinaptica. È antagonizzata dalla somministrazione endovenosa di sali di Ca<sup>2+</sup>.

## 1.8 Tetraciline

doxiciclina, minociclina, ossitetraciclina

### Meccanismo d'azione

Le tetraciline penetrano nel citoplasma batterico principalmente per mezzo di meccanismi di trasporto attivo che non presente nelle cellule eucariotiche. Sono batteriostatiche e inibiscono la sintesi proteica batterica legandosi reversibilmente alla subunità 30S dei ribosomi.

### Spettro d'attività

Le tetraciline hanno un largo spettro d'attività contro molti batteri Gram<sup>+</sup> e Gram<sup>-</sup> e nelle infezioni causate da rickettsie, amebe, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetii*, *Vibrio cholerae* e specie di *Mycoplasma*, *Legionella* e *Brucella*. Sono utili nell'acne. A differenza di altre tetraciline, la minociclina è attiva anche contro *Neisseria meningitidis*.

### Resistenza

La resistenza è contro le tetraciline è ormai estremamente diffusa e trasmessa tra batteri tramite plasmidi. Il meccanismo di solito prevede un'attività aumentata dei sistemi di trasporto del farmaco al di fuori del batterio. Un meccanismo alternativo consiste nella riduzione del legame delle tetraciline ai ribosomi batterici. La resistenza alle tetraciline si sviluppa lentamente, ma oggi è diffusa tra molti batteri Gram<sup>+</sup> e Gram<sup>-</sup>. I microrganismi divenuti resistenti a una tetraciclina spesso mostrano resistenza alle altre molecole della classe.

### Farmacocinetica

Le tetraciline sono assorbite in maniera incompleta dall'intestino, particolarmente se assunte insieme al cibo. L'assorbimento dell'ossitetraciclina è ulteriormente compromesso dal latte, dai sali di alluminio, calcio o magnesio (antiacidi), dal ferro e dall'aumento del pH intestinale; le tetraciline si legano ai cationi divalenti e trivalenti, formando chelati inattivi. Le tetraciline si diffondono abbastanza bene nell'espettorato, nelle urine e nei fluidi peritoneali e pleurico. Attraversano la placenta, ma penetrano poco nel CSF, tranne che per la minociclina che per la sua elevata liposolubilità raggiunge concentrazioni elevate nel SNC. Tutte le tetraciline hanno emivita compresa tra 8 e 22 ore. Le tetraciline sono concentrate nel fegato e parte del farmaco è escreto tramite la bile nell'intestino tenue, a partire dal quale si verifica un parziale riassorbimento. Le concentrazioni di farmaco nella bile possono essere da tre a cinque volte più alte di quelle

plasmatiche. Le tetracicline sono principalmente eliminate immodificate nelle urine, con l'eccezione della doxiciclina, che è largamente eliminata nella bile.

### **Effetti indesiderati**

Nausea, vomito, malessere epigastrico e diarrea. Nei bambini le tetracicline producono discolorazioni permanenti giallo-brune dei denti in crescita tramite la chelazione del  $\text{Ca}^{2+}$  e possono causare ipoplasia dentale. Le tetracicline dovrebbero essere evitate durante la seconda metà della gravidanza e nei bambini nei primi dodici anni di età. Nelle cellule umane possono verificarsi effetti antianabolici per inibizione della sintesi proteica (ma non con la minociclina o la doxiciclina). Ciò può portare a uremia se vi è una compromissione preesistente della funzione renale. Ipertensione intracranica benigna, con cefalea e disturbi visivi.

## **Farmaci che influenzano il metabolismo batterico**

### **1.9 Sulfamidici**

sulfadiazina, sulfametossazolo

L'importanza terapeutica globale dei sulfamidici è diminuita a causa della diffusione delle resistenze, e oggi vi sono solo alcune (anche se importanti) condizioni cliniche nelle quali essi rappresentano farmaci di prima scelta. Il sulfametossazolo è usato soltanto in combinazione con il trimetoprim, come cotrimossazolo.

### **Meccanismo d'azione**

Il folato è un cofattore essenziale per la sintesi dei nucleotidi che compongono il DNA ed in particolare per la formazione di purine. A differenza degli eucarioti, i batteri non possono utilizzare il folato preformato e devono sintetizzarlo a partire dall'acido paminobenzoico (p-aminobenzoic acid, PABA). I sulfamidici sono strutturalmente simili al PABA e inibiscono l'enzima diidropteroato sintetasi nella via sintetica dell'acido folico. Quando presente il trimetoprim blocca l'ultima tappa di questa via metabolica inibendo la diidrofolato reductasi e quindi agendo in maniera sinergica con il sulfametossazolo.

### **Spettro d'attività**

I sulfamidici hanno un'azione batteriostatica contro un vasto spettro di batteri Gram<sup>+</sup> e Gram<sup>-</sup>, e sono attivi anche su specie di Toxoplasma, Chlamydia e Nocardia. A causa della frequenza di resistenza in molti di questi microrganismi, i sulfamidici sono usati come unica terapia solo per il trattamento della nocardiosi o della toxoplasmosi.

### **Resistenza**

La resistenza è comune e si verifica tramite la produzione di una diidropteroato sintetasi mutata che ha una ridotta affinità di legame per i sulfamidici. Tra i batteri Gram<sup>-</sup> la resistenza è trasmessa tramite plasmidi. Nello Staphylococcus aureus la resistenza è dovuta a un'eccessiva sintesi di PABA. Alcuni batteri resistenti hanno un ridotto uptake dei sulfamidici.

### **Farmacocinetica**

I sulfamidici sono ben assorbiti per via orale; è disponibile anche una preparazione parenterale di sulfadiazina. I sulfamidici sono ampiamente distribuiti nei liquidi corporei e attraversano la barriera ematoencefalica e la placenta. I sulfamidici sono metabolizzati nel fegato, inizialmente tramite acetilazione. Il prodotto acetilato perde la sua azione antibatterica, ma conserva un

potenziale tossico. Quantità sostanziali del farmaco progenitore e del metabolita N-acetilato sono escrete per via renale. La maggior parte dei sulfamidici ha emivita di circa 12 ore.

### **Effetti indesiderati**

Nausea e vomito. Rash cutanei, incluse la necrolisi epidermica tossica e la sindrome di Stevens-Johnson. Emolisi in soggetti con deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Neutropenia e trombocitopenia. I sulfamidici non devono essere usati nell'ultimo trimestre di gravidanza o nei neonati, in quanto competono con la bilirubina per i siti di legame alle albumine; ciò aumenta la concentrazione di bilirubina non coniugata libera e aumenta il rischio di kernicterus.

## Capitolo 2.

# Endocardite infettiva.

L'endocardite è un'infezione batterica dell'endocardio che tende a causare complicanze sia valvolari che extracardiache con morbilità e mortalità elevate. Infatti, la terapia richiede un team polispecialistico che comprende infettivologi, cardiologi e chirurghi vascolari e un ricovero urgente del paziente.

### 2.1 Epidemiologia<sup>1</sup>:

Il carico globale della malattia è poco noto perché la maggior parte della popolazione vive in paesi poco sviluppati dove la carenza delle infrastrutture ospedaliere rende difficile un possibile ritracciamento. Ulteriore difficoltà viene aggiunta dal fatto che alcuni paesi, per via delle varie normative, non obbligano i medici a segnalare i casi di infezione. Negli studi condotti nell'Europa occidentale, l'incidenza è rimasta stabile ossia <math><10/100000</math> persone/anno. Tuttavia, in Italia, nelle regioni nordoccidentali si è visto un aumento dell'incidenza che, seppur modesto, è statisticamente significativo.

Il rapporto maschi femmine pende principalmente verso il sesso maschile. Questa differenza è dovuta non tanto a qualche fattore intrinseco della malattia bensì al fatto che la maggior parte delle infezioni si riscontra dall'uso di droghe iniettabili e la tossicodipendenza è una problematica che ha afflitto storicamente molto di più il sesso maschile. Inoltre, nella maggior parte degli studi coinvolti il sesso maschile presenta maggiore affluenza e di conseguenza cambia il significato statistico. Si suppone che l'incidenza maschile attualmente sia in calo e che sia aumentata nel sesso femminile legata però alla maggiore esposizione a cure mediche intese anche come degenze.

L'endocardite si presenta come una sindrome eterogenea e nei paesi in via di sviluppo essa è causata spesso da streptococchi del gruppo viridans e porta ad una infezione della valvola mitrale nativa con decorso clinico subacuto. Invece, nei paesi sviluppati è fortemente legata all'esposizione di cure mediche con un decorso clinico acuto e riconosce come ceppo lo stafilococco aureo con focolai diffusi e decorso più grave.

Uno dei fattori di rischio molto importanti per questa malattia sono le valvulopatie pregresse tra cui anche è la valvulopatia reumatica, nonostante nei paesi sviluppati l'incidenza sia molto bassa. Altro fattore di rischio è l'esposizione alle cure mediche nonostante sia di recente acquisizione oltre al rischio di batteriemia legato ai cateteri venosi centrali e all'emodialisi. La corrispondenza delle esposizioni alle cure mediche e le endocarditi ha fatto altresì notare come molti ceppi batterici siano resistenti agli antibiotici. La virulenza di alcuni batteri, soprattutto lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente e si associa ad aumentata mortalità nell'endocardite infettiva. Ovviamente, se non giunge l'exitus del paziente la malattia mostra una serie di complicanze quali quelle polmonari essendo colpito molto più comunemente il cuore destro così come, più raramente, in caso l'infezione coinvolga il cuore bilateralmente, anche quelle sistemiche.

Per quanto riguarda la prognosi, al di là della singola casistica e fattori di rischio, la terapia sembra promettere un buon ricovero.

### 2.2 Microbiologia<sup>1</sup>:

Un grande campionario di batteri e Funghi possono causare endocardite infettiva e, come riporta la letteratura recente, sono sostanzialmente patogeni atipici. Tuttavia, negli anni la distribuzione complessiva è rimasta pressoché invariata e i cocchi gram+ positivi predominano. Quasi tutti i casi dei microrganismi seguenti considerati rappresentano infezioni trasmesse in comunità e spessissimo

sono batteri commensali facenti parte normalmente nel biofilm sia orale che cutaneo o gastroenterico e così via.

Si distinguono 6 macro-gruppi di patogeni ciascuno con le proprie caratteristiche.

**1) Streptococchi.** Tra essi il gruppo *viridans* predomina come causante l'endocardite. L'esordio è "subacuto" con sintomi che persistono per settimane. Questi batteri sono normalmente presenti nel cavo orale dell'uomo e spesso causano infezioni indolenti. Il gruppo *viridans* comprende varie specie soprattutto quelli detti in evoluzione che attualmente sono il *sanguis*, *oralis (mitis)*, *salivarius*, *mutans*, *intermedius*, *anginosus* e *constellatus*. Le ultime 3 in particolare sono capaci di causare ascessi e focolai settici metastatici sia intra- sia extra cardiaci. Altri nomi che appaiono nel gruppo viridans comprendono anche i ceppi come Gemella, Abiotrophia e Granulicatella. L'infezione da questo gruppo, come menzionato prima, sono la causa principale di endocardite delle valvole native.

In particolare, questo gruppo di batteri hanno sviluppato resistenza ad alcuni antibiotici nonostante quella alla penicillina sia rara.

Altri appartenenti di questo gruppo sono gli streptococchi  **$\beta$ -emolitici** che causano un'endocardite acuta. Le complicanze sono frequenti e spesso comprendono la distruzione valvolare e le metastasi settiche a distanza riguardano il sistema locomotore. Tuttavia, le endocarditi causate da esso sono inferiori al 10%. Sono batteri che rimangono sensibili alla penicillina con rarissime eccezioni.

Altro nome è quello dello *S. gallolyticus* detto in passato *S. bovis*. Generalmente è un commensale del tratto g.e. e, in presenza di emocolture positive è utile indagare con l'endoscopia non solo delle possibili lesioni del tratto.

Anche in questo caso, le endocarditi causate da esso sono inferiori al 10%

Infine, L'endocardite da *S. pneumoniae* nonostante sia stata molto studiata, oggi raramente causa tale patologia. Si presenta però con un quadro clinico acuto e con meningite e altre complicanze endocraniche. Gli isolati pneumococcici invasivi sono generalmente sensibili alla penicillina.

**2) Stafilococchi.** L'endocardite da stafilococchi è il secondo gruppo di cocci Grampositivi in ordine di incidenza a causare l'endocardite. Lo *S. aureus* è una causa comune di endocardite di valvole sia native sia protesiche. L'esordio è acuto, con notevole tossicità sistemica.

Nelle forme che colpiscono il cuore sinistro la morbilità e la mortalità sono elevate, nonostante la terapia ottimale, compreso l'intervento chirurgico. L'endocardite del cuore destro ha un tasso di guarigione molto più elevato e una bassa mortalità, a eccezione delle forme bilaterali. Purtroppo, l'EI da *S. aureus* è in aumento, in parte a causa della maggiore esposizione alle cure mediche. Inoltre, anche la maggiore resistenza all'oxacillina e ad altri antibiotici ha reso più difficile la terapia.

Gli stafilococchi coagulasi-negativi sono frequentemente implicati nell'endocardite delle valvole protesiche, ma in rari casi possono causare anche infezione delle valvole native.

La malattia ha generalmente esordio subacuto, ma con morbilità e mortalità elevate. Tra le oltre 30 specie di stafilococchi coagulasi-negativi, due meritano una particolare attenzione: lo *Staphylococcus epidermidis* e lo *Staphylococcus lugdunensis*, che causa endocardite di valvole native e protesiche ed è tendenzialmente più virulento rispetto agli altri stafilococchi coagulasi negativi.

Fatta eccezione per lo *S. lugdunensis* (spesso penicillina-sensibile), gli stafilococchi coagulasi-negativi sono più resistenti ai farmaci dello *S. aureus*; di conseguenza, esistono meno possibilità di terapia.

**3) Enterococchi.** Lo sviluppo di endocardite da enterococchi ha prevalenza negli anziani che è doppia rispetto ai giovani adulti. La maggior parte delle infezioni è dovuta a *Enterococcus faecalis*, secondaria a patologie genito-urinarie. L'EI da enterococchi ha un esordio subacuto e la terapia si

basa sull'associazione di penicillina o ampicillina e aminoglicoside (solitamente gentamicina). I ceppi multiresistenti (soprattutto *Enterococcus faecium*) causano infezioni difficili da curare.

**4) Batteri HACEK.** I batteri **HACEK** sono *bacilli Gram-negativi* esigenti comprendenti *Haemophilus spp.* (vari *Haemophilus influenzae*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus* (in passato *Haemophilus aphrophilus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* e *Kingella denitrificans*. Colonizzano le alte vie aeree e l'orofaringe, causando un'infezione a esordio subacuto. Nella maggior parte dei casi, le emocolture richiedono vari giorni di incubazione. Dato il decorso clinico indolente, la diagnosi è spesso tardiva, con formazione di voluminose vegetazioni visibili all'ecocardiografia; l'embolia cerebrale e sistemica è frequente.

**5) Bacilli aerobi gram - negativi.** Nonostante siano una causa universale di batteriemia, l'endocardite da bacilli aerobi Gram-negativi è rara, a riprova dell'assenza dei fattori di virulenza implicati nella patogenesi dell'endocardite, specifici dei cocchi Gram-positivi.

Il gruppo comprende *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* e altri. L'endocardite ha generalmente un esordio acuto, talora con tossicità sistemica, sepsi e relative complicanze. La malattia può essere acquisita in comunità o in seguito all'esposizione alle cure mediche ed è caratterizzata da morbilità e mortalità elevate.

**6) Miceti.** L'endocardite micotica è estremamente rara. L'isolamento dell'agente eziologico è spesso difficile: tali patogeni, infatti, non crescono bene nei terreni standard e l'isolamento è difficile anche con i terreni selettivi; pertanto, queste forme talora risultano con emocolture negative.

*Candida* è responsabile della maggior parte dei casi, ma può essere implicata una vasta gamma di miceti. L'endocardite micotica generalmente è legata alle cure mediche e colpisce le protesi valvolari, spesso in seguito a infezione dei cateteri venosi centrali. I cateteri a dimora nel cuore destro (ad es. cateteri flottanti) danneggiano l'endotelio valvolare e/o non valvolare, creando i presupposti per l'endocardite micotica (o batterica). Anche l'abuso di stupefacenti iniettabili è un fattore di rischio noto.

Il quadro clinico varia da acuto a subacuto; le complicanze sono frequenti ed è raccomandato l'intervento chirurgico di routine, soprattutto nelle infezioni da lieviti (ad es. *Aspergillus spp.*). Poiché le recidive sono frequenti e possono manifestarsi anche a distanza, molti raccomandano la terapia profilattica a vita dopo la terapia parenterale iniziale, generalmente con azolici orali.

**7) Endocarditi con emocolture negative.** Nella maggior parte delle endocarditi classificate emocoltura-negative, non si riesce a isolare l'agente eziologico a causa della recente esposizione del paziente ad antibiotici battericidi o batteriostatici. Sono inoltre comuni, come si è detto, le forme con emocolture negative causate da patogeni che non crescono nei terreni standard o crescono troppo lentamente per cui non vengono rilevate nell'intervallo di tempo delle emocolture standard. Nel primo caso non c'è soluzione, mentre nel secondo caso si può prolungare il tempo di incubazione fino ad almeno 14 giorni per cercare di ottenere un isolato. Un'altra possibilità per la diagnosi dell'agente eziologico sono le colture selettive e gli esami sierologici. I patogeni che possono causare endocarditi emocoltura-negative sono *miceti, Coxiella burnetii, Bartonella spp., Brucella spp., Tropheryma whipplei e Legionella spp.*

## 2.3 Patogenesi<sup>1</sup>:

Nella patogenesi dell'endocardite sono state identificate due modalità generali.

La prima è correlata alla nota predilezione dell'endocardite per i difetti strutturali, valvolari o cardiaci, che causano turbolenza di flusso, con distruzione endoteliale e piastrinica e deposizione di fibrina. La lesione correlata che in un primo momento si presenta asettica funge da nidus al quale aderiscono batteri o miceti presenti in circolo.



Il modello rispecchia, per molti aspetti, il modello animale di endocardite impiegato da decenni per studiare la patogenesi, il trattamento e la prevenzione dell'endocardite. La seconda modalità è correlata all'infezione delle valvole normali. Sono opportune alcune considerazioni anche su questo modello ipotetico, poiché è impossibile sapere se prima dell'infezione la valvola, compresa la superficie endoteliale, fosse completamente normale. Infatti, i modelli animali non sviluppano endocardite sperimentale in assenza di lesioni endoteliali delle superfici cardiache, anche dopo un inoculo intravasale relativamente grande di patogeni virulenti (*S. aureus*), sebbene le colture in vitro di cellule endoteliali abbiano dimostrato che i patogeni vengono captati dalle cellule endoteliali. I fattori di virulenza dei ceppi di stafilococchi, streptococchi ed enterococchi meglio noti sono le **“adesine”** che promuovono l'aderenza iniziale dei batteri a un nidus o alle cellule endoteliali e anche ai dispositivi medici protesi valvolari e derivazioni dei dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili. Infatti, alcuni patogeni formando un biofilm, hanno un ruolo importante nelle infezioni dei tessuti nativi e dei dispositivi protesici, anzi, sono uno dei fattori responsabili della propagazione dell'endocardite. Ovviamente, il tutto va considerato dopo l'adesione batterica iniziale.

Ciò detto, il rischio di endocardite è molto maggiore nelle valvole insufficienti rispetto a quelle stenotiche. È stato ipotizzato che l'incidenza di endocardite sia direttamente correlata all'impatto della pressione sulla valvola chiusa e che per via dello stress esercitato danneggi l'endotelio valvolare in prossimità della fuoriuscita del getto di rigurgito.

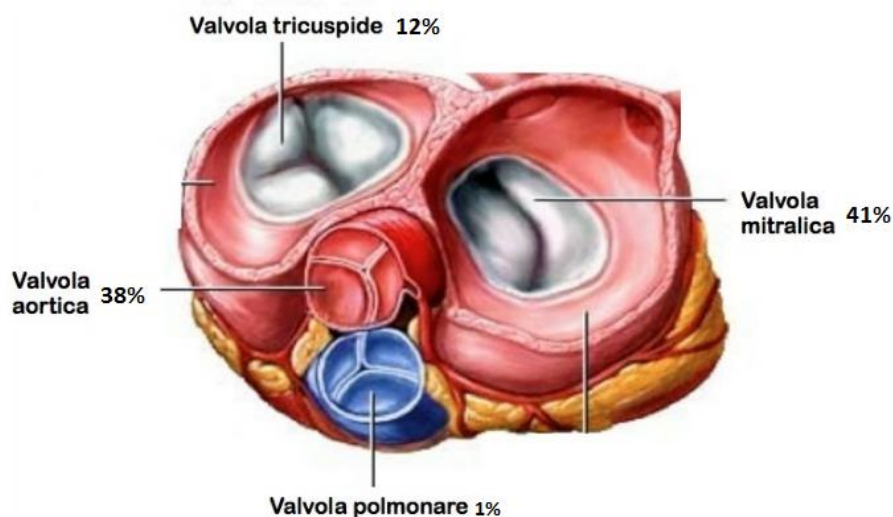
In virtù dell'effetto Venturi, i microrganismi circolanti si depositano nelle aree con flusso veloce e a bassa pressione, prossime all'ostio insufficiente della camera ricevente; di conseguenza, le vegetazioni sono tipicamente localizzate sulla superficie a monte della valvola infetta.

Lo studio International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS) ha descritto il quadro clinico di 2.781 pazienti con diagnosi di EI nei quali la forma predominante era rappresentata dall'endocardite delle **valvole native** (72%), seguita dall'endocardite delle **valvole protesiche** (21%) e dei **dispositivi** (pacemaker o ICD, 7%). Analogamente a vari studi antecedenti, questo studio di coorte internazionale ha mostrato che l'EI con vegetazioni evidenti colpisce soprattutto la **valvola mitrale** (41%), seguita dalla **valvola aortica** (38%) e, molto più raramente, **dalla tricuspide** (12%) e dalla **valvola polmonare** (1%).

La condizione predisponente più comune per l'endocardite, molto di più della valvulopatia reumatica è l'insufficienza mitralica degenerativa con prolasso valvolare, soprattutto nelle forme mixomatose avanzate con ispessimento dei lembi. Anche l'insufficienza mitralica funzionale degli stati a bassa pressione-bassa gittata, secondaria a rimodellamento del VSx con conseguente mal coaptazione dei lembi mitralici peraltro normali, si associa molto raramente a endocardite.

L'insufficienza della valvola aortica è la seconda lesione valvolare nativa predisponente in ordine di incidenza. Nei pazienti con valvola aortica bicuspidale (intesa come variante anatomica) il rischio di endocardite è basso, con un'incidenza di circa il 2% in un follow-up da 9-20 anni. Tuttavia, la valvola aortica bicuspidale è relativamente comune (16-43%) nei pazienti con endocardite della valvola aortica, con elevata incidenza di complicanze perianulari (50-64%), ed è un fattore predittivo indipendente e forte di estensione perivalvolare. Nei pazienti >65 anni di età con endocardite della valvola aortica, la stenosi aortica non reumatica ha un'incidenza quasi tre volte superiore rispetto ai più giovani (28 e 10%, rispettivamente).

In circa il 5-12% dei casi i fattori predisponenti sono le altre cardiopatie congenite (diverse dalla valvola aortica bicuspidale).



I difetti del setto ventricolare non corretti sono le cardiopatie congenite più frequenti associate all'endocardite, seguite dalle lesioni ostruttive del tratto di efflusso (ad es. tetralogia di Fallot). Tutti i difetti con shunt altamente turbolenti sono fattori predisponenti, come pure la presenza di materiale protesico impiegato per shunt palliativi, dotti o correzione di shunt, soprattutto in presenza di shunt residui dopo l'intervento. I difetti con shunt a bassa velocità/bassa turbolenza (ad es. difetto del septum secundum interatriale) hanno una tendenza molto inferiore a causare lesioni endocardiche e hanno una bassa incidenza.

Varie altre patologie aumentano il rischio di endocardite nei soggetti con i difetti cardiaci congeniti sopracitati, quali l'endocardite progressiva, gli accessi venosi cronici (ad es. fistole per dialisi), l'abuso di droghe iniettabili e i dispositivi endocavitari a permanenza.

Le principali patologie internistiche predisponenti sono il diabete mellito, le neoplasie, l'insufficienza renale in terapia dialitica e la terapia immunosoppressiva cronica. Circa il 25% dei pazienti riferisce procedure invasive (interventi chirurgici o esami) o odontoiatriche nei 60 giorni precedenti l'endocardite. Un'anamnesi di cardiopatia è presente in circa il 50-65% dei pazienti. Alle forme di sopra si aggiungono, con incidenza crescente, le endocarditi legate all'esposizione alle cure mediche. In un recente rapporto dello studio ICE-PCS, in una coorte di 1.622 pazienti con endocardite, il 19% dei casi è stato considerato di origine e correlata a degenza ospedaliera >2 giorni prima dell'esordio dell'endocardite. Un ulteriore 16% dei casi era legato a cure mediche non ospedaliere ad es. emodialisi ambulatoriale o chemioterapia endovenosa, cura delle ferite ecc. ricevute entro 30 giorni dall'esordio dell'endocardite.

Ricapitolando quindi possiamo osservare una distinzione in 3 gruppi di patologie pregresse sia organo specifiche che sistemiche che predispongono all'endocardite infettiva e sono, in ordine decrescente di probabilità e riscontro:

A) Problematiche legate alle valvole cardiache quali:

- 1) insufficienza mitralica degenerativa con prolasso valvolare e ispessimento dei lembi
- 2) valvulopatia reumatica
- 3) insufficienza mitralica
- 4) insufficienza aortica

B) Problematiche legate a difetti congeniti del setto o delle camere cardiache quali:

- 1) difetti del setto ventricolare non corretti
- 2) lesioni ostruttive del tratto di efflusso
- 3) tutti i difetti con shunt altamente turbolenti
- 4) la presenza di materiale protesico impiegato per shunt palliativi, dotti o correzione di shunt

5) difetti con shunt a bassa velocità/bassa turbolenza

C) Patologie sistemiche in pazienti già cardiopatici e non, quali:

- 1) l'endocardite pregressa
- 2) gli accessi venosi cronici (ad es. fistole per dialisi)
- 3) l'abuso di droghe iniettabili
- 4) i dispositivi endocavitari a permanenza
- 5) il diabete mellito
- 6) le neoplasie
- 7) l'insufficienza renale in terapia dialitica
- 8) la terapia immunosoppressiva cronica.

### 3.4 Sintomi:

Il quadro clinico dell'endocardite infettiva comprende vari sintomi, che dipendono da molteplici fattori correlati, quali 1) la virulenza del microrganismo e la persistenza della batteriemia, 2) l'entità della distruzione tissutale valvolare, le conseguenze emodinamiche, 3) l'estensione perivalvolare dell'infezione, 4) l'embolizzazione settica sistemica o polmonare (EI del cuore destro) e 5) le conseguenze degli immunocomplessi circolanti e dei fattori immunopatologici sistemici. L'incidenza è stata stimata in base a casistiche della letteratura recente e passata. La febbre (>38 °C) è il sintomo più comune (fino al 95% dei pazienti), ma è assente nel 20% dei casi, soprattutto negli anziani, nei pazienti immunocompromessi, in quelli trattati con terapia antibiotica empirica o con infezioni da dispositivi cardiaci impiantabili. La febbre cessa generalmente entro **5-7 giorni di terapia antibiotica mirata**. La persistenza della febbre indica un'infezione progressiva con estensione perivalvolare, come ad esempio ascessi, embolizzazione settica, infezione extracardiaca (tessuti nativi o protesici), infezione dei cateteri o dei dispositivi, **terapia antibiotica errata di batteri resistenti o reazione avversa all'antibiotico**.

Altri sintomi aspecifici di infezione, come brividi, sudorazione, tosse, mal di testa, malessere, nausea, mialgie e artralgie, sono meno comuni (20-40% dei pazienti). Nelle forme subacute più protratte, nel 5-30% dei pazienti possono verificarsi anche anoressia, calo ponderale, astenia, artralgie e dolori addominali, che possono indurre a diagnosi errate (ad es. neoplasie, connettiviti o altre infezioni croniche o malattie infiammatorie sistemiche).

Incidenza in %	Sintomi
80-95	febbre
40-70	brividi
40-50	astenia
20-40	malessere, sudore, anoressia, cefalea, dispnea
20-30	tosse, perdita di peso
10-30	mialgia, artralgia
10-20	ictus, confusione/delirio, nausea
5-15	edema, dolore toracico / addominale

5-10	emottisi, mal di schiena
------	--------------------------

È importante riconoscere la dispnea, indice di grave compromissione emodinamica (generalmente insufficienza valvolare del cuore di sinistra); l'associazione con ortopnea e dispnea parossistica notturna è indice di scompenso cardiaco. Il riconoscimento precoce dei sintomi di scompenso è essenziale; questa, infatti, è la complicanza più comune, con il maggiore impatto prognostico ed è l'indicazione più frequente all'intervento chirurgico, nonché il principale fattore predittivo di fallimento della terapia chirurgica. Lo scompenso cardiaco si manifesta nel 30-50% dei pazienti con EI e anche con l'intervento chirurgico precoce raddoppia la mortalità ospedaliera a circa il 25%. Nella patologia possono essere presenti varie forme di dolore toracico. Il dolore toracico pleurico può derivare da embolizzazione polmonare settica e infarto. Molto meno comune è l'angina pectoris da embolizzazione delle vegetazioni nel circolo coronarico (1% dei casi). La diagnosi differenziale deve comprendere anche i sintomi muscoloscheletrici toracici da infezioni sistemiche o polmonite sovrapposte.

## 2.5 Esame obiettivo<sup>1</sup>:

Un soffio cardiaco è presente all'esordio, in almeno l'80% dei casi, soprattutto nelle forme che colpiscono il cuore sinistro. Nell'ampia coorte ICE-PCS, il soffio cardiaco era di nuova insorgenza in quasi il 50% dei casi e rappresentava l'aggravamento di un soffio preesistente nel 20%. Un soffio cardiaco di nuova insorgenza è più frequente indicazione di infezione complicata da scompenso cardiaco. Nei pazienti con grave insufficienza acuta, i soffi cardiaci con distruzione valvolare estesa del cuore sinistro possono essere ingannevolmente insignificanti, dato lo scompenso emodinamico di questi pazienti instabili. La grave insufficienza tricuspide, anche come complicanza acuta di EI, è molto meglio tollerata. Una comune complicanza neurologica (10-20%) sono i deficit focali da ictus. Nell'endocardite subacuta indolente, l'ictus è spesso l'evento sentinella. L'ictus è generalmente di tipo cardioembolico, ma in rari casi è una complicanza di aneurismi micotici endocranici (ad es. rottura emorragica). Convulsioni, deficit visivi, deficit dei nervi cranici, emorragia subaracnoidea ed encefalopatia tossica sono altre possibili complicanze neurologiche dell'endocardite e si associa ad aumentata mortalità.

L'addome può mostrare disturbi e dolorabilità aspecifici, soprattutto al quadrante superiore sinistro, suggestivi di embolia e infarto splenico, soprattutto nelle forme complicate da ascesso splenico. La milza può il secondo organo colpito da embolizzazione settica, in ordine di frequenza, dopo il cervello. Tale complicanza generalmente non viene diagnosticata in base a segni e sintomi localizzati, ma è un reperto incidentale alla TC o con altre tecniche di imaging. La splenomegalia generalmente si associa a un decorso più prolungato nell'endocardite subacuta e ha un'incidenza del 10% nelle casistiche più recenti, nelle quali viene diagnosticata più precocemente nel corso della malattia. Grazie ai progressi che hanno portato a diagnosi e terapie più precoci, i segni periferici classici dell'endocardite sono rari. I più comuni sono le petecchie, localizzate a livello congiuntivale, della mucosa orale e delle estremità. Le lesioni di Janeway sono ematomi indolori, con una predilezione per la pianta dei piedi e il palmo delle mani, causati dall'embolizzazione settica periferica, più comuni nelle forme stafilococciche. Le emorragie subungueali e splinter sono lesioni lineari indolenti del letto ungueale prossimale, di colore rosso scuro, che possono andare incontro a coalescenza. I frammenti distali di lesione di Brown delle estremità ungueali sono abbastanza comuni nei pazienti che svolgono lavori manuali e sono causate dai traumi (ripetuti) e non dall'infezione. I noduli di Osler sono lesioni nodulari eritemato dolenti, localizzate ai polpastrelli delle mani e dei piedi, causate da deposizione di immunocomplessi e vasculite focale. Le macchie di Roth sono emorragie retiniche con un nucleo pallido rappresentato da un coagulo e sono anch'esse causate da vasculite da immunocomplessi secondaria a endocardite. In rari casi, questi segni si accompagnano a glomerulonefrite diffusa da immunocomplessi. I noduli di Osler e le

macchie di Roth sono presenti anche in altre patologie ad es. lupus eritematoso sistemico, leucemia e endocardite asettica.

SEGNO	INCIDENZA (%)
Febbre	80-90
Soffio cardiaco	75-85
Soffio di nuova insorgenza	10-50
Modifica di soffi pre-esistenti	5-20
Disturbi neurologici centrali	20-40
Splenomegalia	10-40
Petecchie/emorragie congiuntivali	10-40
Emorragie Splinter	5-15
Lesioni di Janeway	5-10
Noduli di Osler	3-10
Lesione retinica o macchia di Roth	2-10

## 2.6 Diagnosi<sup>1</sup>:

Dato il quadro clinico dell'EI, nei pazienti con febbre senza causa apparente sono possibili varie diagnosi differenziali: cardiomiopatie primitive (ad es. febbre reumatica acuta, mixoma atriale sinistro, sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed endocardite trombotica abatterica o marantica) e connettiviti (ad es. lupus eritematoso sistemico, artrite reattiva, polimialgia reumatica e vasculiti) in pazienti selezionati e sindromi associate a gravi malattie infettive. Il sospetto diagnostico aumenta in modo incrementale in presenza di cardiopatie predisponenti, soffi di nuova insorgenza o modificazione di soffi pre-esistenti, batteriemia, segni clinici di embolismo e scompenso cardiaco o altre alterazioni emodinamiche in evoluzione. Nel 1994, Durack et al. hanno proposto i criteri diagnostici (criteri di Duke) per la diagnosi certa/possibile o l'esclusione dell'endocardite infettiva. I criteri per la diagnosi certa di endocardite prevedono segni diretti istopatologici e criteri clinici maggiori (emocolture positive e segni di coinvolgimento endocardico), più criteri clinici minori. Varie casistiche basate sui criteri di Duke hanno riportato una sensibilità dell'80%, con specificità e predittività negativa >90%. Li et al., riconoscendo la maggiore incidenza di EI da *S. aureus*, la possibilità di endocardite da febbre e il crescente impiego dell'ecocardiografia transesofagea (ETE) nella diagnosi, hanno proposto i criteri di Duke modificati. I criteri clinici maggiori includono: (1) emocolture positive per patogeni tipici o emocolture positive persistenti per patogeni atipici o una emocoltura/sieropositività positiva certa per *C. burnetii* e (2) segni ecografici di interessamento endocardico con vegetazioni e insufficienza valvolare de novo emodinamicamente significativa, deiscenza di protesi valvolari o segni di estensione perivalvolare (ad es. ascesso). I criteri clinici minori comprendono: (1) cardiopatie predisponenti o abuso di droghe iniettabili; (2) febbre persistente >38 °C, senza causa apparente; (3) segni vascolari (embolia sistemica o polmonare, aneurismi micotici o emorragie endocraniche o cutanee); (4) segni immunologici (noduli di Osler, macchie di Roth o glomerulonefrite) e (5) emocolture positive che non soddisfano i criteri principali o sieropositività per patogeni potenzialmente associati a EI. In base ai criteri di Duke modificati, la diagnosi è certa in presenza di: (1) 2 criteri maggiori o (2) 1 criterio maggiore e 3 minori o (3) 5 criteri minori. La diagnosi è possibile in presenza di: (1) 1 criterio maggiore e 1 minore o (2) 3 criteri minori. La diagnosi è esclusa se l'esame clinico: (1) non soddisfa i criteri di EI possibile o (2) mostra completa risoluzione della sospetta endocardite infettiva o l'assenza di segni anatomici di EI durante un ciclo di terapia antibiotica di ≤4 giorni o se (3) conferma una diagnosi alternativa che spieghi il quadro clinico iniziale.

Sin dalla loro pubblicazione nel 2000, i criteri di Duke modificati sono stati convalidati in studi di accuratezza diagnostica (elevata) e di utilità clinico-epidemiologica e sono stati adottati nelle linee

guida diagnostiche e terapeutiche dell'EI. Data la notevole eterogeneità del quadro clinico, l'utilizzo dei criteri di Duke modificati deve sempre basarsi su un giudizio clinico intelligente.

### **2.6.1 Esami ematochimici base:**

**Microbiologia.** Come si è già menzionato, essendo l'eziopatogenesi dell'endocardite causata da un agente infettivo, l'emocoltura rappresenta un parametro fondamentale per la diagnosi. In caso di difficoltà a individuare l'agente patogeno è utile eseguire un controllo del campione sanguigno con la tecnica PCR standard.

### **2.6.2 Altri parametri ematochimici.**

L'emocromo spesso è alterato nell'endocardite; nelle forme subacute è comune l'anemia normocitica normocromica di gravità variabile, spesso con iposideremia e riduzione dei livelli di transferrina. Anche in presenza di sepsi (infezione sistemica), la leucocitosi neutrofila con spostamento a sinistra della formula leucocitaria si osserva solo nel 50-60% dei casi ed è più comune nelle forme acute che subacute. In rari casi si osserva leucopenia, nelle forme subacute generalmente con splenomegalia. La trombocitopenia ha un'incidenza del 10% ed è predittiva di mortalità precoce; all'analisi multivariata, Sy et al. hanno riscontrato un hazard ratio di mortalità a 1-15 giorni dopo l'esordio dell'EI, pari a circa 1,13 per ogni decremento di  $20 \times 10^9/L$  della conta piastrinica. La VES è generalmente elevata nell'endocardite e può riguardare anche il 61% dei pazienti. È un fattore predittivo indipendente di ridotto rischio di morte nosocomiale, verosimilmente perché l'indice di decorso subacuto più indolente. Nella coorte menzionata prima erano presenti anche aumentati livelli di proteina C reattiva (60% circa dei pazienti) e di fattore reumatoide (5%); le endocarditi con reuma test positivo erano generalmente forme subacute protratte e non endocarditi acute.

Nel 10-30% dei casi si osserva un'ipercreatininemia di nuova insorgenza che ha un'origine multifattoriale che comprende dall'ipoperfusione renale secondaria a sepsi grave o scompenso cardiaco all'infarto renale embolico, glomerulonefrite da immunocomplessi e tossicità della terapia antibiotica o dei mezzi di contrasto impiegati per gli esami diagnostici. L'insufficienza renale che insorge nei primi 8 giorni è un fattore predittivo indipendente di mortalità precoce e l'ipercreatininemia persistente  $>2$  mg/dL è predittiva di mortalità a 2 anni. L'esame delle urine generalmente mostra ematuria e proteinuria. Nella glomerulonefrite da immunocomplessi sono presenti cilindruria con ipocomplementemia. Il valore prognostico dei biomarcatori cardiaci è stato valutato in studi limitati in piccole coorti di pazienti. Le troponine cardiache aumentano in seguito a stress parietale ventricolare secondario a scompenso cardiaco, danno miocardico causato da accessi o infarti embolici o alla sola setticemia.

### **2.6.3 Elettrocardiogramma:**

Il tracciato ECG a 12 derivazioni mostra generalmente segni aspecifici. Data la vicinanza della valvola aortica e della radice aortica, l'estensione perivalvolare dell'infezione al nodo AV e al sistema di conduzione ventricolare prossimale è la principale causa di blocco atrioventricolare ex novo di qualsiasi grado e di blocco di branca; l'incidenza di Blocco è del 10-20% e quella del blocco di branca ex novo è di circa il 3%. La steno-occlusione coronarica è la complicanza più rara dell'endocardite della valvola aortica, secondaria a estensione perivalvolare o emboli derivati dalle vegetazioni, con conseguenti segni ischemici all'ECG e talora con sopraslivellamento del tratto ST. Sono possibili anche aritmie atriali e ventricolari secondarie a complicanze che possano essere o strutturali o emodinamiche dell'endocardite, ma non esistono studi sistematici recenti.

#### 2.6.4 Esami diagnostici per l'identificazione delle complicanze:

In base ai criteri di Duke modificati, un importante criterio diagnostico è la dimostrazione di patologia endocardica, con vegetazioni, estensione perivalvolare o distruzione delle valvole native o protesiche.

- Negli ultimi decenni, l'ecocardiografia è diventata l'esame d'elezione. Nei primi studi, effettuati con strumenti di vecchia generazione, l'ecocardiografia transtoracica (ETT) aveva una sensibilità del 40-60% per la diagnosi di vegetazioni delle valvole native e notevolmente inferiore per le valvole protesiche. La sensibilità odierna dell'ETT nella diagnosi di endocardite delle valvole native è salita all'82% (e raggiunge l'89% se le immagini sono di elevata qualità) mentre la specificità si aggira tra il 70 e il 90%.
- L'ETE consente di ovviare a varie limitazioni dell'ETT, come la costituzione fisica, le malattie polmonari e altre fonti di interferenza acustica tra la parete toracica e il cuore. Data la maggiore prossimità del trasduttore al cuore, l'ETE utilizza sonde ad alta frequenza, con una risoluzione spaziale notevolmente superiore. Data la disponibilità di numerose proiezioni, l'ETE multiplanare 2D e 3D consente di caratterizzare le vegetazioni con risoluzione prossima a 2-3 mm e sensibilità del 90-100% e specificità  $\geq 90\%$ . Le valvole native e protesiche possono mostrare propaggini valvolari filamentose. I trombi delle protesi valvolari possono anche non essere infetti. Le vegetazioni dell'endocardite sono tipicamente localizzate sul versante a bassa pressione, a monte della valvola insufficiente, per cui all'ecografia hanno una consistenza tipica dei tessuti molli (soprattutto nelle prime fasi dell'infezione) e spesso sono molteplici e lobulate e si muovono indipendentemente dalle strutture valvolari. Le strutture ecodense, nodulari o filamentose, localizzate sul versante a valle della valvola hanno una probabilità molto inferiore di essere vegetazioni da endocardite. Oltre a confermare la diagnosi di endocardite, l'ecocardiografia fornisce informazioni importanti sulle complicanze e sulle eventuali indicazioni all'intervento chirurgico.
- La TC cardiaca a 64 strati è un esame alternativo accurato per la diagnosi di estensione perivalvolare. Un'eccellente correlazione è stata rilevata tra la TC cardiaca e l'ETE nella misurazione delle dimensioni e della mobilità delle vegetazioni, ma l'ETE era superiore nell'identificazione delle piccole ( $\leq 4$  mm) vegetazioni e perforazioni valvolari. La sensibilità della TC cardiaca per l'estensione perivalvolare (rispetto all'intervento) era del 100 vs 89% dell'ETE, e la TC forniva ulteriori informazioni sul grado di estensione perivalvolare, non rilevabili all'ETE. Risultati analoghi sono stati riportati in una casistica di pazienti con endocardite della valvola aortica protesica, con buona precisione della TC cardiaca a 64 strati nella diagnosi precoce di estensione perivalvolare, accessi perianulari, pseudoaneurismi e deiscenza delle valvole protesiche rispetto all'ETE e all'intervento chirurgico.
- La risonanza magnetica (RM) cerebrale identifica lesioni ischemiche acute nel 52% dei casi, di cui il 12% possono essere sintomatici; la RM inoltre mostra delle microemorragie cerebrali e altre lesioni emorragiche, aneurismi micotici asintomatici e ascessi. Lo screening mediante RM cerebrale ha modificato significativamente la diagnosi o la terapia nel 28% dei casi esaminati nello studio.
- L'embolia periferica, con o senza infezione metastatica, è rilevabile anche mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) combinata con la TC (PET/TC) e, in una piccola casistica, lesioni clinicamente insospettite sono state diagnosticate nel 28% dei pazienti. La PET/TC è utile anche per la diagnosi di estensione perivalvolare (soprattutto della radice aortica) e di endocardite dei dispositivi impiantabili.

## 3.7 Complicanze<sup>1</sup>:

### 3.7.1 Distruzione valvolare

Generalmente causato da lesioni che inducono insufficienza valvolare del cuore sinistro, lo scompenso cardiaco complica circa il 30-40% delle endocarditi; è tre volte più comune nelle valvole native rispetto alle protesiche ed è l'indicazione principale all'intervento chirurgico precoce (50-60% dei casi). Nella coorte ICE-PCS<sup>51</sup>, lo scompenso cardiaco di classe NYHA (New York Heart Association) III o IV aveva il massimo impatto sulla prognosi della terapia medica e chirurgica, con una mortalità ospedaliera del 55 e 25% rispettivamente. Lo scompenso cardiaco è più frequente con l'endocardite della valvola aortica (30%), seguita da quella della valvola mitrale (20%) e della tricuspide (<10%). All'ETT (ma soprattutto all'ETE), i meccanismi responsabili dell'insufficienza valvolare sono la perforazione, il prollasso e il flail delle cuspidi o lembi valvolari colpiti. Le perforazioni si sviluppano nel 10-30% dei pazienti con EI delle valvole native. Le perforazioni sono facilmente visibili al color Doppler, grazie alla convergenza del flusso colorato che attraversa la perforazione, proveniente dalla camera di uscita, e al getto di rigurgito che attraversa il corpo della cuspidi o del lembo valvolare. Gli aneurismi saccolari micotici, più comuni sul versante atriale della valvola mitrale, possono rompersi creando ampi fori nei lembi valvolari. Le vegetazioni voluminose possono impedire la coaptazione delle cuspidi valvolari con conseguente rigurgito o, raramente, stenosi.

La distruzione infettiva delle cuspidi native del cuore sinistro e dell'apparato di supporto valvolare possono causare grave insufficienza, con scompenso cardiaco precipitoso, edema polmonare, e instabilità emodinamica. Tali alterazioni emodinamiche sono dovute a chiusura prematura della mitrale, prima dell'inizio della sistole.

### 3.7.2 Estensione perivalvolare dell'infezione:

L'estensione perivalvolare dell'endocardite comprende l'ascesso perianulare o intramiocardico, lo pseudoaneurisma micotico e la fistolizzazione. L'incidenza dell'estensione perivalvolare varia dal 10-30%, nelle forme che colpiscono le valvole native, al 30-55% in quelle delle valvole protesiche. Le casistiche più vecchie riportano un'incidenza prossima al 100% dell'endocardite della valvola aortica protesica. I fattori predittivi indipendenti di estensione perivalvolare sono le valvole protesiche, il coinvolgimento della valvola aortica e le infezioni stafilococciche (sia coagulasi-negativi sia da *S. aureus*). L'ascesso perianulare è riportato nel 50% delle forme che colpiscono pazienti con valvola aortica bicuspidi nativa rispetto al 20% delle forme con valvola tricuspide. La febbre persistente, la batteriemia continua nonostante la terapia antibiotica mirata, il dolore toracico, i soffi cardiaci ex novo, l'embolia ricorrente e lo scompenso cardiaco devono indurre il sospetto diagnostico di estensione perivalvolare.

Dopo lo scompenso cardiaco, l'estensione perivalvolare è la seconda indicazione all'intervento chirurgico precoce, in ordine di frequenza e, sebbene la chirurgia conferisca un chiaro beneficio di sopravvivenza precoce, l'estensione perivalvolare resta un fattore predittivo indipendente di aumentata mortalità nosocomiale a 1 anno. La sensibilità dell'ETT per l'estensione perivalvolare è al massimo del 50% e anche meno nelle valvole protesiche. L'ETE, invece ha una sensibilità dell'80-90% e specificità >90%, con predittività positiva e negativa compresa tra l'85 e il 90% per l'estensione perivalvolare. L'ETE è abbastanza sensibile per la diagnosi di estensione perivalvolare aortica, ma le piccole aree di estensione perivalvolare mitralica possono essere mascherate dalle calcificazioni dell'anulus, soprattutto se localizzate posteriormente. Ecograficamente, l'ascesso perivalvolare precoce ha l'aspetto di un ispessimento disomogeneo, di consistenza molle, che distorce i margini anatomici dell'anulus. L'EI della valvola aortica ha un'elevata predilezione per l'estensione perivalvolare alla "fibrosa intervalvolare mitro-aortica" (Mitral-Aortic Intervalvular Fibrosa, MAIF; zona fibrosa di continuità tra la cuspidi non coronarica della valvola aortica e l'inserimento del lembo anteriore della mitrale). Trattandosi di una delle strutture più avascolari del



cuore, la MAIF è più suscettibile alle infezioni e alla formazione di pseudoaneurismi micotici. All'ecocardiografia, in questi pseudoaneurismi all'interno della MAIF infetta si osserva l'espansione sistolica di una cavità ecoriflettente generalmente il color-Doppler mostra una comunicazione evidente con il segmento sottovalvolare del tratto di efflusso del VS. Le possibili complicanze degli pseudoaneurismi micotici della MAIF sono la formazione di fistole tra l'AS e l'aorta, l'estensione intorno alla radice aortica, la compressione del tratto prossimale della coronaria sinistra con conseguente ischemia miocardica, l'embolizzazione sistemica e la rottura intrapericardica. Le fistole causate dall'estensione perivalvolare aortica possono raggiungere qualsiasi camera cardiaca e sono identificabili mediante ETE e flussimetria Doppler. L'estensione perivalvolare è meno comune nell'endocardite della mitrale, con un'incidenza molto inferiore di complicanze strutturali e del sistema di conduzione. La deiscenza delle valvole protesiche è indice di estensione perivalvolare e generalmente non dà luogo a voluminose vegetazioni protesiche. L'ETE mostra difetti semilunari adiacenti all'anulus di sutura, oscillazioni variabili della protesi e insufficienza periprotetica.

### **3.7.3 Embolizzazione:**

L'embolizzazione è comune nelle fasi iniziali dell'EI, prima dell'inizio della terapia antibiotica mirata. Negli ultimi due decenni, vari studi hanno riportato un'incidenza complessiva di eventi embolici del 20-50%. Nelle casistiche più recenti, l'incidenza di ictus acuto come complicanza era del 10-23% con tassi del 15-25% per gli altri eventi embolici diversi dall'ictus. L'ictus e gli altri eventi embolici sono più comuni nei pazienti <65 anni e sono predittivi di eventi avversi e aumentata mortalità.

Vari studi hanno esaminato la predittività di rischio embolico di alcune caratteristiche ecocardiografiche delle vegetazioni. Studi recenti confermano che dimensioni >10 mm sono fattori predittivi indipendenti di embolia e il rischio aumenta notevolmente con dimensioni >15 mm. La presenza di vegetazioni voluminose prima dell'inizio della terapia antibiotica mirata aumenta del 40% il rischio di embolia sintomatica o silente. Anche le vegetazioni peduncolate e molto mobili sono fattori predittivi indipendenti di rischio embolico; tanto la mobilità elevata quanto una dimensione >10 mm sono fattori predittivi multivariati di embolia, anche dopo l'inizio della terapia antibiotica. Le vegetazioni mitraliche, soprattutto del lembo anteriore della valvola nativa, hanno un rischio embolico superiore a quelle aortiche; il rischio è equivalente nelle valvole native e protesiche.

Anche l'agente eziologico influisce sul rischio embolico: lo *S. aureus* è un fattore predittivo indipendente di rischio embolico, che è inferiore con gli streptococchi *gallolyticus* e *viridans*. Anche gli ascessi perivalvolari sono fattori predittivi indipendenti del rischio di ictus EI. Negli ultimi decenni, varie casistiche hanno dimostrato che il rischio embolico si riduce drasticamente (<10-15%) nella prima settimana di terapia antibiotica mirata; l'incidenza di ictus scende al 3% dopo la prima settimana di terapia antibiotica e l'incidenza globale di eventi embolici passa da 4,82/1.000 a 1,71/1.000 giorni-paziente nella seconda settimana di terapia. Data la comprovata risposta alla terapia antibiotica, l'intervento chirurgico ablativo delle vegetazioni ad alto rischio non è l'unico mezzo per prevenire l'embolia. Tuttavia, l'embolia recidivante e la crescita delle vegetazioni malgrado la terapia antibiotica mirata, soprattutto in presenza di importante estensione perivalvolare o scompenso cardiaco, sono chiare indicazioni all'intervento precoce.

Ad oggi, non esistono studi randomizzati controllati a supporto della terapia anticoagulante o antiaggregante per ridurre il rischio embolico.

## **3.8 Terapia antibiotica<sup>1</sup>:**

La diagnosi eziologica è fondamentale per la terapia antibiotica mirata nel tentativo di curare la malattia. Data la rarità della malattia, la diagnosi spesso sfugge ai non specialisti e questo si traduce nella somministrazione di terapie empiriche per le sindromi febbrili comuni. La terapia empirica

riduce notevolmente la sensibilità delle emocolture quando infine viene posto il sospetto diagnostico di EI. Pertanto, la terapia empirica iniziale negativizza le emocolture iniziali, divenendo in seguito una scelta obbligata. Questo quadro clinico è pessimo per gli infettivologi specializzati nella terapia dell'endocardite. Una terapia antibiotica empirica, selezionata in base a un'emocoltura negativa, **non può curare la malattia; può però contenere farmaci (ad es. aminoglicosidi) potenzialmente tossici, che potrebbero essere evitati se l'agente eziologico fosse stato**

**identificato.** In definitiva la terapia empirica potrebbe tradursi nel quadro clinico peggiore, in cui non si ottiene la cura microbiologica ma si manifesta una tossicità irreversibile. È quindi importante tenere presenti alcuni principi basilari nella scelta della terapia antibiotica mirata dell'EI. In primo luogo, è necessaria la consulenza di un infettivologo esperto in endocardite infettiva. In secondo luogo, la scelta e il dosaggio della terapia antibiotica dipendono dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei vari farmaci e dall'antibiogramma degli isolati, nei casi con emocoltura e/o campioni di tessuto positivi.

In terzo luogo, la terapia deve essere prolungata (più settimane), ad alte dosi, parenterale e con attività "microbicida" per l'isolato specifico; questo perché all'interno delle vegetazioni infette, che sono strutture avascolari, i batteri presenti riducono il loro metabolismo quando raggiungono concentrazioni tissutali relativamente elevate.

### **3.9 Indicazioni e tempistiche dell'intervento chirurgico<sup>1</sup>:**

Il ricorso alla chirurgia nell'endocardite è aumentato in media del 7% ogni 10 anni tra il 1969 e il 2000 e ha ridotto la mortalità precoce. Ad oggi, la chirurgia è il cardine della terapia nell'endocardite complicata. Le linee guida correnti (basate perlopiù su coorti osservazionali e sull'opinione degli esperti) raccomandano l'intervento chirurgico in presenza di:

1. scompenso cardiaco,
2. segni ad alto rischio di embolia e
3. infezione non controllata.

La chirurgia precoce ha aumentato significativamente la sopravvivenza dei pazienti. Lo scompenso cardiaco è l'indicazione principale all'intervento chirurgico urgente ed è causato da grave insufficienza valvolare (mitralica o aortica), fistole intracardiache o, più raramente, vegetazioni che ostruiscono l'ostio valvolare. Se lo scompenso cardiaco è resistente alla terapia medica, l'intervento urgente è cruciale ed è consigliato anche se il paziente può essere temporaneamente stabilizzato. In assenza di scompenso cardiaco, l'intervento può essere posticipato dopo la guarigione delle lesioni acute, aumentando le probabilità di riparazione della valvola nativa.

L'infezione resistente, è l'altra indicazione all'intervento chirurgico in ordine di frequenza, ed è caratterizzata da aumento di volume delle vegetazioni, formazione di ascessi, falsi aneurismi o fistole, spesso accompagnati da febbre persistente. Nelle infezioni resistenti, con febbre persistente ed emocolture positive nonostante la terapia antibiotica mirata, è indicato l'intervento precoce, idealmente previa esclusione di altre fonti di infezione extracardiache. L'estensione perivalvolare è più frequente nell'endocardite della valvola aortica (10-40% nativa e 56-100% protesica).

Altri segni meno frequenti di estensione sono i difetti del setto interventricolare, il blocco AV di terzo grado e la sindrome coronarica acuta. L'intervento urgente è generalmente raccomandato per trattare l'estensione perivalvolare (tranne in rari casi) e nell'EI micotica, da organismi multiresistenti e batteri Gram-negativi. In genere, nelle forme con estensione perivalvolare o infezione da patogeni aggressivi, in assenza di gravi comorbilità con prognosi infausta, è indicato l'intervento chirurgico precoce.

L'embolia è relativamente frequente (20-50% dei casi) e potenzialmente fatale. L'embolia occulta si verifica in circa il 20% dei casi. Un report del 2007 ha riscontrato un rischio di embolia massimo nella prima settimana dopo l'inizio della terapia antibiotica (4,8/1.000 giornipaziente) e decrescente in seguito (1,7/1.000 giorni-paziente). È stato pertanto suggerito che la prevenzione dell'embolia sistemica sia il fattore che aumenta maggiormente la sopravvivenza, soprattutto durante la prima settimana di terapia antibiotica. La scelta dei tempi dell'intervento chirurgico per prevenire l'embolia deve basarsi su eventuali embolie pregresse, altre complicanze dell'endocardite, dimensione e mobilità delle vegetazioni, probabilità di intervento conservativo (riparazione della valvola) e durata della terapia antibiotica. In definitiva, nell'estrapolazione dei vantaggi della chirurgia si deve tenere conto anche di fattori, quali la vitalità del paziente, comorbidità, possibili conseguenze della terapia conservativa e preferenze del paziente.

Nell'endocardite del cuore destro, la terapia si basa sugli antibiotici e l'intervento chirurgico può generalmente essere differito, in assenza di

- (1) scompenso destro da grave insufficienza tricuspide resistente ai diuretici,
- (2) batteri resistenti agli antibiotici (ad es. fungemia o batteriemia persistente per >7 giorni) o (3) vegetazioni >20 mm con embolia polmonare e possibile scompenso destro.

### **3.10 Terapia ambulatoriale e follow-up<sup>1</sup>:**

Dopo l'eradicazione dell'infezione e il recupero clinico post-intervento chirurgico (o di altro tipo, se necessario), la terapia antibiotica può essere completata ambulatorialmente. La terapia parenterale può essere somministrata in vari modi, anche in funzione della copertura sanitaria del paziente: spesso mediante infusioni endovenose effettuate a domicilio da un familiare opportunamente istruito. Se necessario, occorre ripetere periodicamente gli esami ematologici per valutare la tossicità e i livelli sierici dei farmaci, effettuabili tramite il ricorso alle cure domiciliari, al medico di famiglia e a reparti di malattie infettive. I controlli periodici comprendono anche visite specialistiche per valutare il decorso della malattia ed eventuali effetti avversi del farmaco e del catetere venoso a permanenza.

Come si è detto, i  $\beta$ -lattamici sono comunemente utilizzati nella terapia dell'EI causata da vari ceppi batterici; sono, però, gravati dai ben noti effetti collaterali: diarrea (talora causata da *Clostridium difficile*), eruzioni cutanee, febbre, neutropenia e più raramente, tossicità epatobiliare o renale. Conclusa la terapia antibiotica parenterale, ove possibile, si deve rimuovere il catetere venoso a permanenza, che potrebbe essere un nidus di reinfezione o indurre altre complicanze non infettive. Occorre inoltre eseguire un tracciato ECG che fungerà da nuova linea di base; infatti, il rischio di recidiva è elevato, indipendentemente dalla sostituzione valvolare. È necessario un controllo ecocardiografico, ETT o ETE a discrezione del cardiologo.

È infine opportuno programmare visite odontoiatriche e igiene dentale a intervalli regolari per promuovere la salute dentale.

Pazienti e familiari dovrebbero essere istruiti sulle endocarditi e in particolare sull'importanza, in occasione di qualsiasi episodio febbrile, di effettuare almeno **tre emocolture seriate prima di assumere qualsiasi antibiotico**. È necessario che il paziente comprenda l'importanza chiave delle emocolture ripetute prima di iniziare la terapia antibiotica. In caso di futuri episodi febbrili di origine infettiva, si deve sempre sospettare un'EI ricorrente o recidivante ed effettuare i necessari accertamenti (generalmente ETE, per ricercare la porta di ingresso), in aggiunta alla terapia antibiotica.

## Capitolo 3.

# Profilassi antibiotica

La parola profilassi deriva dal greco antico *prophylaxis* che vuol dire “difesa in anticipo”. La difesa in anticipo quando applicata al campo medico assume un significato ancora più nobile ed essenziale e svolge un ruolo salvavita. Parliamo praticamente di prevenzione in senso ampio, nell’ottica, ormai diffusa anche nel sentire comune, che “prevenire è meglio che curare”.

Logicamente parlando, muoversi in anticipo per prevenire qualcosa implica, inizialmente, un’attenta osservazione di un processo o di azione dannosa, e quindi mettere in atto azioni conseguenti in grado di impedire che l’azione dannosa si verifichi.

Nel mondo medico abbiamo molti esempi di questo tipo di procedure ed hanno un’origine storica ben lontana. Basti pensare alla vaiolizzazione della popolazione nel ‘700, da cui hanno avuto origine i vaccini. In tempi più recenti si può ricordare la profilassi anti-tromboembolica o dell’endocardite batterica stessa.

Tuttavia, non tutti gli strumenti e le tecnologie a nostra disposizione attualmente permettono sempre ed efficacemente un risultato ottimale, anche se apparentemente possa sembrare, da un unto di vista concettuale, semplice da raggiungere. E infatti, quando la profilassi non è così efficace o risulta non praticabile, per il tipo di patologia o le caratteristiche dei pazienti allora si applicano gli approcci terapeutici, per contrastare lo stato patologico quando questo sia già instaurata. È importante però ricordare che i due ambiti, profilattico e terapeutico, apparentemente così distanti in molte situazioni possono avere confini labile ed apparire *borderline*. Ad esempio, la profilassi antitromboembolica si presenta alquanto ambigua in quanto, con modificazioni di dosaggio e somministrazione svolge un ruolo sia di terapia che di profilassi. Similmente, anche la profilassi contro l’infezione da HIV, ad esempio per la prevenzione della trasmissibilità materno-fetale ha la stessa valenza preventiva e terapeutica.

Per quanto riguarda gli antibiotici invece le considerazioni da fare sono diverse. Effettuare profilassi antibiotica è diverso dall’applicare una terapia anche utilizzando gli stessi strumenti farmacologici. In primis si ricorda che i farmaci antibiotici nascono per combattere una malattia già instaurata, ed è grazie al loro uso che siamo riusciti a sconfiggere molte malattie infettive. Ogni uso clinico approvato è stato ben analizzato in tutti i suoi effetti terapeutici e indesiderati e ponderato in termini costo/beneficio e selezionato tra i vari farmaci disponibili. Gli antibiotici usati nella profilassi hanno un indice molto basso nel rapporto costo e beneficio, e infatti tali procedure sono approvate solo in casi selezionati. Per quanto riguarda il campo dell’odontoiatria il loro uso è ancora più ristretto e molti protocolli “candidati” sono ancora in attesa di corretta valutazione sia statistica che dal punto di vista dell’efficacia.

In odontoiatria il protocollo più importante, se non l’unico, che usa la profilassi antibiotica è quello contro l’endocardite batterica.

In particolare, questo protocollo ha una storia ed un’evoluzione procedurale continuamente aggiornata nel corso degli anni. La società scientifica che ha maggiormente contribuito al suo sviluppo è la “American Heart Association” (AHA), anche se anche la “British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) ha pubblicato nel 2006 le sue linee guida che concordano

altamente con gli ultimi aggiornamenti di quelli dall'AHA, che sono stati pubblicati nel 2007. Anche se divergenze persistono, esse non sono radicali, ma solo di natura "tecnica". Le prime indicazioni dell'AHA risalgono al 1955<sup>50</sup>, e prevedevano la somministrazione di 600.000 UI di penicillina in soluzione acquosa, e altrettante unità di penicillina in sospensione oleosa contenente 2% di alluminio monostearato iniettabili per IM 30 min prima della procedura. In questo documento vengono esplicitate preoccupazioni per il rischio di sviluppare una nuova malattia infettiva, potenzialmente mortale, e le procedure per poterla prevenire. Successivamente, a partire dagli anni '60 si è presa coscienza che una profilassi prolungata o, talvolta, la terapia stessa dell'endocardite abbia favorito la selezione di batteri resistenti alle penicilline. Nel 1965 la procedura per la profilassi viene estesa anche agli interventi del tratto urinario e gastrointestinale, ma solo nel 1972 queste linee guida vengono accolte anche dall' "American Dental Association" che enfatizza anche l'importanza di una buona igiene dentale quotidiana. Tuttavia, con cadenza regolare, circa ogni 5 anni, queste linee guida evolvono e nel 1977 viene introdotta la distinzione tra pazienti ad alto e basso o trascurabile rischio. Questa distinzione permane ancora oggi ed è del tipo o tutto o nulla, o quanto meno è lasciata all'attenta anamnesi del clinico e della sua collaborazione con altre figure mediche sui casi "dubbi". Negli anni '80 le procedure vengono modificate correggendo dosi e modalità della somministrazione di antibiotici (vedere avanti) per la profilassi. Negli anni '90 fino al 1997 ulteriori aggiornamenti riguardano la selezione dei pazienti e le procedure da considerare come a rischio infettivo e quindi degne di profilassi.

**Table 1. Summary of 9 Iterations of AHA-Recommended Antibiotic Regimens From 1955 to 1997 for Dental/Respiratory Tract Procedures\***

Year (Reference)	Primary Regimens for Dental Procedures
1955 (6)	Aqueous penicillin 600 000 U and procaine penicillin 600 000 U in oil containing 2% aluminum monostearate administered IM 30 minutes before the operative procedure
1957 (7)	For 2 days before surgery, penicillin 200 000 to 250 000 U by mouth 4 times per day. On day of surgery, penicillin 200 000 to 250 000 U by mouth 4 times per day and aqueous penicillin 600 000 U with procaine penicillin 600 000 U IM 30 to 60 minutes before surgery. For 2 days after, 200 000 to 250 000 U by mouth 4 times per day.
1960 (8)	Step I: prophylaxis 2 days before surgery with procaine penicillin 600 000 U IM on each day Step II: day of surgery: procaine penicillin 600 000 U IM supplemented by crystalline penicillin 600 000 U IM 1 hour before surgical procedure Step III: for 2 days after surgery: procaine penicillin 600 000 U IM each day
1965 (9)	Day of procedure: procaine penicillin 600 000 U, supplemented by crystalline penicillin 600 000 U IM 1 to 2 hours before the procedure For 2 days after procedure: procaine penicillin 600 000 U IM each day
1972 (10)	Procaine penicillin G 600 000 U mixed with crystalline penicillin G 200 000 U IM 1 hour before procedure and once daily for the 2 days after the procedure
1977 (11)	Aqueous crystalline penicillin G (1 000 000 U IM) mixed with procaine penicillin G (600 000 U IM) 30 minutes to 1 hour before procedure and then penicillin V 500 mg orally every 6 hours for 8 doses.
1984 (12)	Penicillin V 2 g orally 1 hour before, then 1 g 6 hours after initial dose
1990 (13)	Amoxicillin 3 g orally 1 hour before procedure, then 1.5 g 6 hours after initial dose
1997 (1)	Amoxicillin 2 g orally 1 hour before procedure

IM Indicates intramuscularly.

\*These regimens were for adults and represented the initial regimen listed in each version of the recommendations. In some versions, >1 regimen was included.

Tabella presa da American Heart Association guidelines 2007

Tuttavia, con l'ultimo aggiornamento del 2007 che è attualmente ancora riconfermato abbiamo un'evoluzione quasi totale delle linee guida e soprattutto perché le linee guida diventano *evidence-based*.

Infatti, come viene reso noto dalla società stessa, la rivalutazione dei trials clinici e studi caso controllo su cui si erano basate le linee guida fino a quel momento erano classificabili come studi di "Classe IIb" (trial diagnostici o studi di esito di media qualità o numero insufficiente di pazienti) e Level Of Evidence "C" (non supportati da adeguati studi di livello I o II: semplici "indicazioni").

Quindi le nuove linee guida si basano su 5 aspetti importanti:

- 1) L'endocardite batterica pur essendo una complicanza rara, può essere mortale ed è certamente meglio prevenirla che curarla.
- 2) Solo alcune condizioni cardiache predispongono allo sviluppo di endocardite batterica durante procedure mediche.
- 3) La batteriemia causante l'endocardite è causata da microrganismi che spesso presenti nel microbiota orale, gastrointestinale e nel tratto urinario,
- 4) In studi su animali, la profilassi antibiotica contro l'endocardite è stata efficace
- 5) pertanto, esistono buone probabilità che sia altrettanto efficace nell'uomo, sottoposto a procedure o interventi sul cavo orale o sui tratti gastrointestinale e urinario.

Come più volte si legge nella circolare emanata dalla AHA, si precisa che le procedure in atto fino ad allora, non prendevano sufficientemente in considerazione i possibili effetti collaterali e tossici degli antibiotici somministrati. Inoltre, semplici operazioni della vita quotidiana, quali mangiare, lavarsi i denti, o altro, manda in circolo molti più batteri e con frequenza maggiore che un semplice intervento odontoiatrico o gastrointestinale. O ancora, mantenere una corretta igiene orale è comunque fondamentale per la riduzione del rischio di endocardite.

Attualmente quindi, l'attenzione è posta sulla selezione di pazienti per le procedure di profilassi identificando la piccola popolazione realmente a rischio, che numericamente rispecchia la percentuale dell'incidenza dell'endocardite. Inoltre, la pratica clinica ha anche sviluppato la consapevolezza che la profilassi stessa non è infallibile bensì prevalentemente una riduzione del rischio.

Infatti, nelle ultime linee guida tra i pazienti selezionabile per la profilassi antibiotica abbiamo:

- 1) Pazienti con protesi valvolari naturali o artificiali che hanno sostituito quelle native;
- 2) pazienti che hanno già avuto un precedente episodio di endocardite;
- 3) Pazienti con problemi congeniti cardiaci, comprendenti gli shunt non corretti, problemi congeniti corretti con materiale protesico, e interventi chirurgici che hanno previsto il posizionamento di un catetere **almeno 6 mesi prima** della procedura interessata. Quest'ultima nota è giustificata dal fatto che la totale endotelizzazione delle protesi cardiache si verifica entro 6 mesi, mentre in periodi successivi i rischi sono molto ridotti.
- 4) Pazienti che hanno subito un trapianto di cuore e che in seguito hanno sviluppato valvulopatie.

La scelta di queste 4 categorie di pazienti è basata non solo in quanto questi pazienti sono a maggior rischio di riscontrare l'endocardite ma anche perché possono avere "outcome" peggiore in caso di

sviluppo di malattia. È chiaro che altre comorbidità come il diabete, l'età avanzata o l'immunodeficienza sono ulteriori fattori di rischio di prognosi negativa, non solo per l'endocardite, ma non sono considerati di per sé elementi sufficienti per selezionare il pool di pazienti.

Il regime antibiotico proposto in queste ultime linee guida invece definisce definitivamente che la somministrazione va effettuata in singola dose, **esclusivamente** prima della procedura. In caso di accidentale slittamento della somministrazione, è anche previsto che essa possa essere effettuata entro massimo 2 ore dalla procedura. Questo ovviamente solo nei rarissimi casi in cui il paziente non riceva il farmaco e, si ribadisce, sia in una categoria ad alto rischio.

La tempistica proposta per la somministrazione dell'antibiotico varia dai 30 ai 60 min prima dell'intervento in considerazione del fatto che il farmaco sia somministrato per via parenterale o orale. Infatti, somministrando un farmaco per via orale è necessario di circa 20 min perché la pillola si dissolva del tutto e circa altri 10 min perché inizi l'assorbimento e altri 20-30 minuti perché raggiunga concentrazioni efficaci nel torrente sanguigno. La somministrazione per via parenterale invece ha tempi di assorbimento e distribuzione più rapidi e quindi è necessario meno tempo tra la somministrazione e il raggiungimento di concentrazioni efficaci nel torrente circolatorio. La maggioranza dei pazienti è perfettamente in grado di assumere farmaci per via orale e la somministrazione per via parenterale deve essere limitata a pazienti che abbiano problemi di deglutizione.

La scelta dei tempi di somministrazione della dose di antibiotico prima dell'intervento è basata sulla necessità specifica per ciascuna via di somministrazione che

1) si raggiunga una concentrazione adeguata del farmaco nel torrente sanguigno tale che l'efficacia sia massima e

2) l'emivita del farmaco possa coprire adeguatamente tutta la durata dell'intervento in corso.

Quindi, bisogna considerare che variazioni dell'orario delle procedure o il loro prolungamento eccessivo rischia di far slittare il periodo di copertura antibiotica. Inoltre, il mantenimento di concentrazioni subottimali rischia di favorire lo sviluppo di resistenze batteriche all'antibiotico, oppure causandone la trasformazione da battericida in batteriostatico; oppure si rischia di dover accelerare il tempo a disposizione per la nostra operazione con tutti i rischi connessi.

Per quanto riguarda i farmaci da utilizzare indipendentemente che il paziente sia adulto o pediatrico, ovviamente con l'accorgimento di adeguare i dosaggi, vi sono innanzitutto 3 considerazioni da fare:

1) paziente che non ha problematiche note riguardo all'assunzione di farmaci appartenenti alla famiglia delle penicilline

2) paziente che ha allergia alle penicilline

3) paziente che appartiene ad una delle categorie menzionate sopra ma che, allo stesso tempo, non può assumere farmaci per via orale.

1) Per la prima categoria si prevede la somministrazione di amoxicillina alla dose di 2 g di per il paziente adulto e 50 mg/kg per quello pediatrico. Nel caso i pazienti non siano in grado di assumere farmaci per os, allora si usa l'ampicillina i.m. con lo stesso dosaggio previsto per l'amoxicillina.

2) In caso di allergia alle penicilline, allora si utilizza la cefalosporina *cefalexina* al dosaggio di 2g per gli adulti e 50 mg/kg per i pazienti pediatrici, o, meglio, clindamicina 600 mg in

pazienti adulti e 20 mg/kg per i bambini. Possibili alternative sono anche l'azitromicina o la claritromicina con dosaggio 500 mg per adulti, e 15 mg/kg per bambini.

- 3) Infine, qualora si tratti di pazienti che mostrano allergia alle penicilline e non possono assumere farmaci per via orale si può somministrare la cefazolina o il ceftriaxone con dosaggio di 1 g per IM o EV per adulti e 50 mg/kg per bambini o ancora la clindamicina nella stessa modalità ma dosaggio di 600 mg per adulti e 20 mg/kg per bambini.

In tutti questi casi il dosaggio da utilizzare riveste importanza primaria: sovradosare, certamente entro alcuni limiti razionali, aumenta la probabilità di riscontro di effetti avversi, mentre un sottodosaggio oltre ad inefficace aumenta i rischi di favorire la resistenza agli antibiotici.

È molto importante considerare anche la potenza dei farmaci. Essa è direttamente legata anche alla dose da somministrare, ossia, la dose da usare deve essere proporzionata alla potenza (maggiore la potenza minore la dose) e che quindi dovrà rispecchiare le caratteristiche del farmaco selezionato. Se in corso di terapia la selezione del farmaco migliore e più adeguato da utilizzare ci potrebbe essere indicata dall'antibiogramma, nel caso della profilassi è necessario utilizzare farmaco ad ampio spettro, in grado di coprire tutti i ceppi batterici che epidemiologicamente siano in grado di determinare lo sviluppo di endocardite.

Un'altra considerazione da fare riguarda la selezione delle procedure odontoiatriche per le quali sia prevista o meno la profilassi antibiotica. Nelle ultime linee guida non si fa più distinzione tra procedure più a rischio e meno pericolose, in quanto l'endocardite si verifica in seguito a batteriemia. Come discusso in precedenza, condizioni favorevoli per la diffusione dei batteri nel torrente sanguigno si possono determinare anche in seguito a procedure minimamente invasive. Infatti, molti studi hanno dimostrato come il semplice mangiare e masticare, due operazioni comuni della vita quotidiana possono causare batteriemie ben più intense delle procedure odontoiatriche. Quindi attualmente non si considerano procedure più a rischio di altre, ma che la profilassi antibiotica per la prevenzione dell'endocardite batterica vada eseguita nei pazienti a rischio che si sottopongano a tutte le procedure dentali che comprendano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale del dente, nonché in cui si determini una soluzione di continuo della mucosa. Sono escluse le procedure che prevedono iniezioni routinarie di anestetici in tessuti non infetti, radiografie, prove di elementi provvisori, applicazione di apparecchi ortodontici, durante il cambio della dentizione decidua, e sanguinamenti traumatici di labbra o mucose. La questione potrebbe sembrare controversa ma nei fatti non lo è. Intanto ricordiamo che non tutti i pazienti presentano lo stesso rischio di sviluppare endocardite batterica e che anche i pazienti a rischio non sempre sviluppano l'endocardite perché la protezione attuata dal sistema immunitario. Inoltre, a parità di condizioni, la probabilità che si verifichino gli effetti avversi ai farmaci, anche se in una singola dose, potrebbe essere superiore a quella del riscontro dell'endocardite. Con questo non si vuole sottovalutare un pericolo serio come quello dell'endocardite. Tuttavia, l'endocardite ha un suo percorso clinico ben preciso che lascia sufficiente tempo ai cardiologi e ai sanitari del pronto soccorso per intervenire. Se invece pensiamo alla possibilità di shock anafilattico dovuto alla somministrazione di amoxicillina, il tempo d'azione è estremamente esiguo con forte rischio di fatalità, se non si è preparati.



Le stesse raccomandazioni valgono altresì per le procedure mirate alla profilassi durante interventi sul tratto gastrointestinale e quello urinario che però sono al di fuori dello scopo di questa trattazione.

Infine, vi sono ancora alcune considerazioni su casi particolare particolari da valutare come ad esempio il caso in cui il paziente a rischio sia già sotto terapia antibiotica e quella in cui assuma farmaci anticoagulanti.

Nel primo caso, al paziente sarà somministrato un antibiotico al dosaggio indicato ma che sia di una classe diversa da quella che stia assumendo in quel momento. Il tutto avendo cura di evitare possibili interazioni crociate tra i farmaci utilizzati (ad esempio antagonismo tra antibiotici battericide e batteriostatici).

Nel secondo caso invece, quando il paziente assuma anticoagulanti è preferibile evitare di effettuare iniezioni intramuscolo ma si consiglia se possibile la via orale che si ribadisce essere la via migliore per la somministrazione (eventuali sospensioni della terapia anticoagulante in base alla tipologia di intervento saranno ovviamente anche considerate, ma al di fuori della trattazione riportata in questa tesi).

Dalla pubblicazione di queste ultime linee guida, nonostante che apparentemente sembrino “datate”, in tutte le successive edizioni non sono state introdotte modifiche significative: non è stato modificato il dosaggio dell’antibiotico, la modalità di somministrazione o il regime antibiotico. Le evidenze analizzate dagli studiosi dell’American Heart Association hanno avuto negli anni successivi ulteriori conferme e nessuna contraddizione fondamentale. Subito dopo l’introduzione di queste linee guida le loro indicazioni hanno scatenato diverse discussioni tra gli operatori sanitari, basti pensare che spesso i cardiologi ancora oggi ritengono che non sia necessaria una profilassi antibiotica contro l’endocardite in campo odontoiatrico. L’*endorsement*” dalla American Dental Association, dall’American Cardiology Association e anche dalla Food and Drugs Administration, ha inoltre rafforzato la diffusione di queste linee guida. Inoltre, come descritto anche all’inizio di questo capitolo, le raccomandazioni della società Americana ed Inglese sono molto concordanti, con la sola differenza tra le due la possibilità di aggiungere o meno una categoria di pazienti a rischio classificati come *borderline* o comunque a basso rischio. In ogni caso entrambe le società concordano sull’efficacia della profilassi, sulla posologia e sul regime antibiotico.

### **3.1 Pazienti immunocompromessi<sup>43, 45</sup>**

Per quanto riguarda i pazienti immunocompromessi, che siano affetti da immunodeficienza primaria o acquisita, non esistono ad oggi indicazioni precise sulla profilassi per la prevenzione dell’endocardite batterica. Essi sono pazienti fragili, e che presentano in tutte le situazioni cliniche un rischio elevato di sviluppare infezioni anche multiple. Ad esempio, nei primi pazienti in cui fu riscontrata immunodepressione in seguito ad infezione da HIV che hanno sviluppato AIDS conclamato, fu “quasi incredibile” l’osservazione della coesistenza di più infezioni in vari distretti del corpo ognuna delle quali con caratteristiche proprie.

Dunque, in questo contesto, i pazienti con immunodeficienza devono seguire un videat odontoiatrico specifico che permetta loro di prevenire sia i problemi relativi alla salute orale che problematiche in altri distretti del corpo. Le linee guida del Ministero della Salute italiano per i pazienti fragili descrivono appunto questo percorso e raccomandano lo stesso protocollo adottato

per i pazienti a rischio per lo sviluppo di endocardite menzionato in precedenza. La letteratura scientifica non fornisce studi clinici sufficientemente validi a riguardo e la soluzione proposta è quella di cercare di azzerare la carica virale o batterica in ogni distretto. Successivamente si propone di classificare il rischio o i rischi maggiori a cui è esposto il paziente ed operare per prevenirlo. Un'ulteriore precauzione è quella di eseguire una conta dei leucociti prima di effettuare un intervento. Quindi l'idea che vige è quella di agire in base all'esigenza del paziente e del suo singolo rischio per la procedura che si compie. Certo è che in questo campo ulteriori studi sono necessari.

### **3.2 Altri protocolli di profilassi antibiotica**

Nel mondo odontoiatrico, oltre a quello per la prevenzione dell'endocardite, esistono ben pochi protocolli di profilassi antibiotica.

In particolare, ricordiamo:

- 1) Profilassi contro l'infezione di dispositivi protesici articolari
- 2) Profilassi antibiotica quando si posizionano degli impianti dentali.

Si nominano solo questi due protocolli in quanto il campo odontoiatrico è solo una componente del mondo medico per cui il distretto in cui si opera è verosimilmente limitato. Da segnalare che questi protocolli non proteggono la vita del paziente come nel caso dell'endocardite, bensì dovrebbero garantire protezione della protesi articolare nel primo caso e il successo implantare nel secondo. In entrambi i casi i protocolli sono quelli che si rifanno alle linee guida dell'AHA. Pressoché non cambiano i dosaggi, o le molecole. Quello che spesso cambia è la modalità di somministrazione e il/i periodi quando il farmaco viene somministrato.

1) Il primo viene rilasciato per la prima volta dall'AHA stessa. Prevede la somministrazione di 2 g di amoxicillina 1 ora prima dell'intervento. Così facendo, nei pazienti con protesi ortopediche si dovrebbe prevenire l'infezione della stessa e le relative complicanze. Tuttavia, ad oggi la letteratura ha dimostrato che tale protocollo ha una bassa evidenza scientifica, non c'è correlazione tra la batteriemia e l'infezione delle protesi ortopediche e pertanto questa procedura non dovrebbe essere più attuata.<sup>34</sup>

2) Quello di prescrivere antibiotici ad un paziente prima di effettuare una chirurgia implantare è un protocollo molto diffuso. In questo secondo caso la letteratura è estremamente vasta sul protocollo da seguire e soprattutto non è concorde. Esistono numerose proposte, con altrettante modalità di somministrazione, dosaggio e tempi nonché molecole. È difficile, pertanto, stilare un protocollo univoco. Quelli che maggiormente si notano sono quelli che prevedono la somministrazione dell'antibiotico sia prima che dopo l'intervento seguiti dai protocolli esclusivamente a priori. Comunque sia, tutti questi protocolli si rifanno alla variante più recente della profilassi contro l'endocardite o, delle volte, a quelle precedenti.

In realtà, le due procedure differiscono dal fatto che nel primo caso il paziente ha già avuto un intervento di inserimento protesico e nel secondo è contestuale.

Nel primo caso la motivazione fornita è quella di una protezione verso la protesi in quanto eviterebbe la possibile infezione di questi manufatti che rappresentano la complicanza più temibile in queste condizioni, spesso costringendo alla sostituzione della protesi.

Nel secondo caso invece la motivazione è quella di diminuire la probabilità di insuccesso implantare e in particolare del cosiddetto fallimento primario<sup>36, 37, 38</sup>.

A prescindere dalla branca, entrambi i protocolli sono stati più volte smentiti dalla letteratura scientifica nel corso degli anni. Questo perché il protocollo post-operatorio e vari follow-up per ciascuna procedura non possono prescindere dal calcolo generale delle probabilità di successo e insuccesso così come per lo sviluppo di complicanze, siano esse prevedibili o meno. Inoltre, per entrambe le procedure, le variabili di successo e di insuccesso sono multifattoriali e come tali aprono la strada a tantissime incertezze e bias statistiche. Basti pensare alla compliance del paziente stesso che è fondamentale per il successo della profilassi.

Inoltre, la valutazione dei costi benefici della somministrazione di antibiotici è sicuramente in negativo. Infine, ma molto importante, in nessuno degli articoli a favore di queste due procedure si menziona un agente patogeno specifico. Se nel caso dell'endocardite vi è un pool di microrganismi ragionevolmente responsabili della possibile infezione, ragione per cui si utilizzano farmaci in grado di coprirne tutto lo spettro, ad ora non c'è un'identificazione concreta e quantificata dei microrganismi coinvolti nei possibili fallimenti e complicanze protesiche. Quindi partendo dal farmaco utilizzato fino al dosaggio e alle modalità di somministrazione abbiamo un impiego di queste risorse senza fondamenti scientifici. In altre parole, la procedura sembra essere diretta contro qualcosa che apparentemente non c'è, e tutte le supposizioni fatte a favore di questi due protocolli di profilassi sembra siano solo teoriche e non abbiano un riscontro clinico/pratico sufficiente. Ben diverso è il concetto di sterilità che vige imperativo nelle sale operatorie per qualsiasi intervento. Qui la storia della medicina ci insegna magistralmente quanto sia pericolosa la mancata sterilità. Ma si ribadisce che il mantenimento della sterilità del campo operatorio e la profilassi sono due procedure assolutamente non correlate.

Infatti, per quanto riguarda la profilassi delle infezioni di protesi ortopediche Martin H. Thornhill e colleghi hanno pubblicato uno studio di coorte che coinvolge un campione di 9427 pazienti ed esprime le stesse perplessità. Egli riconferma la mancata correlazione tra infezione alle protesi ortopediche riscontrata durante procedure odontoiatriche.<sup>34</sup>

Anche per quanto riguarda l'ambito implantologico la preoccupazione rimane la stessa. Sono molto particolari i risultati che ci vengono forniti nelle seguenti tabelle dallo studio di Ahmad N, Saad N. "Effects of antibiotics on dental implants".<sup>48</sup>

#### **Post-op Success Rates**

<b>Prophylactic regimen</b>	<b>Number of implants</b>	<b>Success rate</b>
No antibiotic	2305	2125/2305 = 92 %
Pre-op antibiotic	3363	3238/3363 = 96%
Post-op antibiotic	2236	2177/2236 = 97%
Both pre and post-op antibiotic	3500	3366/3500 = 96%

Come si può vedere al cospetto di questi grandi numeri di questo studio di coorte le percentuali di successo presunto dalla somministrazione di antibiotici è trascurabile rispetto alla controparte che non ha ricevuto antibiotici. Un'altra cosa che sicuramente gli autori hanno già considerato ma che in ogni caso si ribadisce, è una piccola “correzione” del campione numerico finale. Siccome le due popolazioni sono numericamente squilibrate, (2305 < 9101), chiaramente ne risentirà anche le leggi

**The Overall Success Rate of Implants**

	<b>Total case success with antibiotics used</b>	<b>Total case success with no antibiotics used</b>	<b>Average comparison between success rates</b>
Success rate of antibiotic use vs no use	8783/9101	2125/2305	Antibiotics: 96.5% No Antibiotics: 92%

della distribuzione della probabilità. Dunque, logicamente, senza fare calcoli specifici, ci si accorge che i due tassi sono equivalenti. Ancora una volta ci troviamo in accordo con gli autori. Altri studi ancora confermano la non necessità dell’applicazione della profilassi antibiotica prima di inserire degli impianti.

Come disse il Dott. Albertsson in un incontro tenuto presso l'Università di Genova nell'ottobre 2021 dal titolo “Il riassorbimento osseo perimplantare”:

*“Le cause del fallimento primario implantare sono molteplici e non univoche. In base alla branca a cui si appartiene o si opera maggiormente si tende a dare una spiegazione basata sulla routine. Per i parodontologi la colpa è dei batteri. Per i protesisti la colpa è del carico. Questo perché i primi hanno a che fare tutti giorni con delle infezioni batteriche e i secondi con carichi masticatori. Quello che però possiamo dire ad oggi, è che servono ulteriori studi e una visione più globale anziché una mirata.”*

Nonostante molti altri studi siano presenti in letteratura da molto tempo, il trend non sembra essere cambiato. Esistono poche indagini e poche spiegazioni sul perché si insista ancora su queste procedure. Tuttavia, non si può non considerare la possibilità che ciò dipenda dal mancato aggiornamento, con l’ingenua convinzione di essere nel giusto “perché si è sempre fatto così”.

## Capitolo 4.

# Complicanze della profilassi antibiotica.

### 4.1 Fallimento<sup>8</sup>

Esiste la possibilità che il meccanismo preventivo attivato con la profilassi risulti inefficace. Difatti, già al momento della stesura delle linee guida dell'AHA, la stessa società sottolineava: *“Non esistono studi prospettici, randomizzati, controllati con placebo sull'efficacia della profilassi antibiotica per prevenire l'endocardite in pazienti sottoposti a procedura odontoiatrica.”* O ancora: *“Anche se alcuni studi retrospettivi hanno suggerito che esiste un vantaggio dall'attuazione della a profilassi, gli studi sono erano modesti nelle dimensioni e riportano dati clinici insufficienti. Inoltre, in un certo numero di casi, il periodo di incubazione tra l'insorgenza dei sintomi dell'endocardite e le procedure odontoiatriche era molto più lungo”.* E infine: *“Alcuni studi suggeriscono che il lasso di tempo che intercorre tra la batteriemia e l'insorgenza dei sintomi di endocardite è di solito compresa tra 7 e 14 giorni per streptococchi o enterococchi del gruppo viridans. Secondo quanto riferito, il 78% di tali casi di endocardite si verifica entro 7 giorni dalla batteriemia e 85% entro 14 giorni.”<sup>2</sup>*

Tuttavia, se è vero che ogni atto masticatorio possa causare batteriemie e che ogni batteriemia può rivelarsi problematica per ogni paziente a rischio, allora salta subito all'occhio la possibile discordanza tra quanto affermato sopra e la realtà dei fatti.

Sì, perché se è necessario tutto questo tempo tra un'operazione e l'altra, come potremmo essere certi che la problematica sia non correlata alla procedura odontoiatrica?

D'altronde non è possibile affermare con certezza assoluta nemmeno il contrario. Se pur bassi gli indici di correlazione derivati da evidenze scientifiche sono molto utili ugualmente se ci danno la possibilità di salvare la vita di pazienti. Negli anni, molti cardiologi hanno sconsigliato la profilassi contro l'endocardite prima delle procedure odontoiatriche perché ritenuta inutile, pur non sottovalutando la pericolosità della malattia. Dall'altra parte essendo queste linee guida state adottate dai Ministeri della Salute di vari governi mondiali, incluso quello italiano come ci si deve comportare?

Sicuramente seguire le norme di *“eccellenza sanitaria”* è il primo passo per scongiurare l'instaurarsi dell'infezione<sup>46</sup>. Ma, nel caso la profilassi fallisca, bisogna considerare che gli approcci terapeutici sono ormai ben standardizzati. L'endocardite è una malattia sintomi che necessitano dell'interpretazione di un cardiologo esperto al solo sospetto di una possibile infezione. Senza considerare l'approccio le necessarie indagini strumentali dall'emocoltura alla TEE e i 12 criteri di Duke<sup>1</sup>. Al contempo, anche il medico odontoiatra può dare un grande aiuto per una diagnosi tempestiva durante i controlli che devono effettuarsi con cadenza regolare dopo procedure di una certa entità. È importante notare, infatti, che mentre in strutture sanitarie pubbliche dopo interventi di grande portata, è prassi comune tenere il paziente in osservazione per il tempo necessario, anche prima della dimissione, nella libera professione questa prassi è più discreta e molto più difficile da osservare con esattezza. Le variabili possono essere tante. Rispetto ad un ospedale dove, sia per programmazione lavorativa e aziendale, sia per comune buon senso è *“garantito”* l'aiuto di colleghi e altre figure sanitarie presenti nella struttura, nella libera professione questa attenzione può venir

meno perché si è più isolati, i pazienti sono tanti, le procedure sono di livello ambulatoriale o tipo “one day hospital”. Ovviamente, queste considerazioni non possono esonerare i professionisti dalle responsabilità che si assumono intervenendo su un paziente.

Quello che sembra essere consigliabile è monitorare il paziente a rischio al quale è stato applicato il protocollo della profilassi a partire dal giorno stesso della procedura, chiedendo a lui stesso o ai suoi familiari informazioni riguardanti eventuali sintomi sviluppatisi nei giorni successivi.

Chiaramente, restringendo il pool di pazienti sui quali si effettua la profilassi antibiotica (si dà per scontata una scrupolosa anamnesi patologica e farmacologica), è più facile avere un controllo complessivo dei pazienti trattati. Come descritto precedentemente è utile mettersi in contatto con il paziente con cadenza regolare, per il periodo utile per l’osservazione di sintomi fino alla guarigione. È comunque fondamentale ricordare al paziente di informarci tempestivamente in caso si manifestino sintomi.

In caso di sintomatologia positiva in tempi compatibili con uno sviluppo infettivo dopo la procedura odontoiatrica, è consigliabile contattare subito i servizi di emergenza e predisporre il paziente ad accertamenti in Pronto Soccorso. Sarà quindi cura dei colleghi medici e specialisti indagare ulteriormente la situazione e nel caso, di iniziare la terapia adeguata e descritta nei capitoli precedenti.

È fortemente sconsigliato, in questi casi, iniziare autonomamente una terapia antibiotica, in quanto esistono significative problematiche riguardo la loro scelta, i dosaggi, gli effetti collaterali, e, soprattutto, si potrebbe ostacolare indagini successive quali emocolture per l’identificazione del patogeno. È altrettanto sconsigliato intraprendere altri interventi quali accompagnare personalmente il paziente in ospedale senza aver contattato il servizio di emergenza o rivolgersi ad altri professionisti seppur specialisti privatamente, in quanto si potrebbe ricorrere in problematiche legali.

## 4.2 Effetti indesiderati<sup>6,7</sup>.

*“Come tutti i medicinali, anche questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone le manifestino. Se durante il trattamento con \*\*\* dovesse manifestare i seguenti effetti indesiderati, **SOSPENDE IL TRATTAMENTO e INFORMI IMMEDIATAMENTE IL MEDICO** che valuterà se interrompere il trattamento e prescrivere un farmaco alternativo.”*

La frase riportata qui sopra è presente nel foglietto illustrativo di ogni farmaco. Un monito potente e pensato ad hoc per far fronte ad ogni emergenza con la piena consapevolezza che la possibilità di un evento avverso sia una realtà concreta. La raccomandazione prevede come prima azione la sospensione del trattamento e per il clinico la responsabilità di cambiare il farmaco.

Usando il termine trattamento si dà un’indicazione precisa della distinzione tra profilassi e terapia. Si ritorna su questa distinzione in quanto, ancora una volta, i protocolli di profilassi a posteriori sono da considerarsi terapia e non sono privi di rischi per l’esposizione del paziente sufficiente a consentire lo sviluppo di effetti indesiderati. Nei protocolli di profilassi a priori il rischio è più basso ma le conseguenze possono essere più gravi.

Infatti, potremmo distinguere 2 categorie di effetti indesiderati ossia quelli gravi e quelli non gravi.

### **Effetti indesiderati non gravi:**

Sono effetti che per lo più si determinano dopo un'esposizione più prolungata rispetto alla durata della profilassi e scompaiono alla sospensione del farmaco. In base ai farmaci elencati in precedenza e utilizzati nel protocollo della profilassi si rammentano:

- Vomito
- Dolori addominali
- Rash cutanei non allergici
- Diarrea
- Capogiri
- Maculopatie
- Nausea
- Otite transitoria
- Neutropenia lieve e transitoria

La caratteristica di questi effetti indesiderati è la frequenza con cui appaiono che varia da 1 caso ogni 10 pazienti a 1/100 fino 1/1000 pazienti. In alcuni casi vi è una correlazione dose indipendente ma non necessariamente in tutti i casi. Certamente in una singola dose le suddette probabilità sono più basse, tuttavia rimangono frequenti.

### **Effetti indesiderati gravi:**

Gli effetti indesiderati gravi sono tali in quanto quando si manifestano mettono a rischio la vita del paziente. Importante notare che in questo caso non vi è sempre una relazione dose-effetto, come nel caso delle risposte allergiche. La frequenza con cui si verificano questi effetti è considerata rara o rarissima e varia da 1/10000 fino a 1/100000 o ancora meno.

Si può determinare:

- Allergia
- Insufficienza d'organo
- Disturbi circolatori
- Disturbi neurologici

### **Allergia<sup>51</sup>:**

Il riscontro di allergia a farmaci ha un'incidenza che va dal 6% al 10% della popolazione.

Contrariamente alla maggior parte delle reazioni avverse a farmaci, quelle allergiche non sono prevedibili. Teoricamente, qualunque farmaco può indurre una risposta immunologica. Tuttavia, alcuni farmaci sono più di altri in grado di produrre reazioni immunologiche rilevanti. In questo gruppo sono compresi gli antimicrobici, gli anticonvulsivanti, agenti chemioterapici, eparina, insulina, protamina e farmaci biologici.

La maggior parte delle reazioni allergiche (94%) è rappresentata da eruzioni di tipo morbilliforme, mentre il 5% da eruzioni di tipo orticarioide.

Per ognuno dei 51 farmaci chiamati in causa in risposte allergiche è stato calcolato il numero di reazioni ogni 1000 somministrazioni di farmaco, determinando così i seguenti tassi di incidenza:

- amoxicilina 5,1%,
- trimetoprim-sulfametossazolo 3,4%,
- ampicillina 3,3%,
- emoderivati 2,2%,
- cefalosporine 2,1%,
- penicilline semisintetiche, 2,1%,
- eritromicina 2,0%
- penicillina G 1,8 %.

Le reazioni avverse ai farmaci possono essere distinte in reazioni di “tipo A” (“Augmented”) e di tipo B” (“Bizzarre”). Le prime sono prevedibili, dose-dipendenti, hanno alta morbilità e bassa mortalità e sono per lo più correlate all’azione farmacologica del farmaco. Le reazioni di “tipo B” sono imprevedibili, dose-indipendenti, hanno bassa morbilità e alta mortalità e non sono correlate all’azione farmacologica del farmaco ma dipendono prevalentemente da risposte immunologiche al farmaco. Approssimativamente, l’80% delle reazioni avverse, rientrano in quelle di “tipo A”. La tossicità farmaco-indotta, gli effetti collaterali e/o secondari e le interazioni tra farmaci sono esempi tipici di queste reazioni. Le reazioni immunomediata o allergiche rientrano nelle reazioni avverse di “tipo B” e, come altre reazioni incluse in questo gruppo, non sono frequenti, verificandosi in una percentuale variabile dal 6% al 10% di tutte le reazioni. Inoltre, alcune reazioni di “tipo B” sembrano essere in relazione a fattori genetici del paziente (idiosincrasie) e comprendono le cosiddette reazioni da intolleranza al farmaco (effetto indesiderato prodotto dal farmaco a dosaggi terapeutici oppure subterapeutici specifico per un dato paziente e dipendenti dal suo patrimonio genetico).

Reazioni allergiche a composti  $\beta$ -lattamici, in particolare alla penicillina, sono di frequente riscontro e caratterizzate da manifestazioni cliniche diverse, che comprendono eruzioni maculopapulose, morbilliformi ovvero orticarioidi e non ultime, seppur rare, anche anafilattiche.

Nonostante l’anafilassi da penicillina sia una evenienza rara, questo farmaco continua ad essere la causa più comune di anafilassi da farmaci nell’uomo ed è responsabile di circa il 75% di casi fatali negli Stati Uniti ogni anno. Mentre la maggior parte degli altri farmaci che agiscono come apteni, quali ad esempio i sulfamidici, devono essere metabolizzati prima di potersi legare con le proteine per formare complessi immuni, le penicilline sono direttamente reattiva proprio per l’anello  $\beta$ -lattamico. A causa della sua instabilità, la struttura di questo anello si apre prontamente, consentendo al gruppo carbossilico di formare legami ammidici con i residui di lisina sulle proteine vicine. Poiché circa il 95% delle molecole penicilliniche si lega alle proteine in questo modo, il determinante antigenico formato, il benzil-penicilloile, viene considerato il determinante penicillinico maggiore. Altre volte, anche se in percentuali minori la reazione allergica può essere causata dalla catena laterale della molecola e nei soggetti in cui questo si verifica si può verificare una negatività al test allergologico.

Vista l’imprevedibilità delle reazioni allergiche e della loro possibile fatalità, occorre avere sempre a disposizione kit di pronto soccorso e in particolare fiale di adrenalina. Il tutto senza mai sottovalutare l’importanza della comunicazione con il servizio di emergenza per il ricovero e monitoraggio del paziente da parte di uno staff specialistico.

### **Insufficienza d’organo:**

Molti antibiotici prescritti spesso possono causare gravi insufficienze renali o epatiche. Bisogna considerare che molti pazienti possono avere problematiche preesistenti come a livello renale o epatico di natura cronica o acuta. Ancora una volta un’attenta anamnesi è richiesta per salvaguardare al meglio la salute del paziente. Inoltre, anche in caso di insufficienza cronica nota, essa può aggravarsi ulteriormente in seguito al trattamento. Anche qui la correlazione dose, effetto e tempo di esposizione sono correlati. Ad esempio, il foglietto illustrativo dell’azitromicina riporta:

*“sono stati segnalati epatite e ittero colestatico. Sono stati segnalati inoltre rari casi di necrosi morte delle cellule di un tessuto che può essere causata da un mancato afflusso di sangue e insufficienza epatica che hanno raramente portato al decesso del paziente.”*



O ancora: *“Patologie renali e delle vie urinarie: sono stati riportati nefrite interstiziale ed insufficienza renale acuta.”*

Non si soffermerà sulla patogenesi di queste complicanze ma ci si limita a far presente la possibilità della loro occorrenza, anche se l'incidenza è veramente molto bassa. Il problema di queste situazioni è la loro relativamente improvvisa manifestazione. Si ricorda inoltre che il medico odontoiatra non dovrebbe cimentarsi con il trattamento di queste patologie. Ancora meno il paziente.

### **Disturbi circolatori:**

In alcuni casi, ma le cui segnalazioni sono aumentate negli ultimi anni, è stata osservata alla somministrazione di macrolidi la manifestazione di ipertensione, allungamento del tratto QT all'ECG con sviluppo di aritmie ventricolari fino alla torsione di punta.

Così come una leucopenia diffusa, la vasculite, la malattia da siero nel caso delle penicilline,

### **Disturbi neurologici:**

I disturbi principalmente rilevati dall'utilizzo di farmaci  $\beta$ -lattamici sono stati convulsioni ed epilessia. La letteratura a riguardo si basa su evidenze scientifiche con basso indice di validità che comunque non deve far sottovalutare la possibilità della loro insorgenza.

### **Altri eventi:**

Ogni volta che un nuovo farmaco viene messo in commercio deve superare numerosissimi controlli scrupolosi che vanno dalla minima dose necessaria affinché si abbia un effetto benefico fino alla dose massima entro od oltre la quale esso diventa tossico. Tutta la sperimentazione si svolge dapprima su popolazioni animali e successivamente su volontari sani e quindi su pazienti. In ogni caso, la popolazione oggetto di studio è limitata e come tale fornisce delle indicazioni sulla possibile comparsa di effetti indesiderati e la loro frequenza così come sul beneficio dell'uso di tale farmaco. Tuttavia, i dati provenienti da questi studi saranno tanto “universali” quanto relativi. La vera “sperimentazione” inizia dopo che il farmaco è stato messo in commercio, mediante le procedure di farmacovigilanza. Queste si basano sul contributo di tutti gli operatori della sanità e non solo sui medici prescrittori che devono denunciare tutti i casi sospetti di manifestazioni di reazioni avverse impreviste.

Sarà quindi compito delle Agenzie regolatorie (AIFA, EMA) indagare la possibile correlazione causa effetto e aggiornare il database sulla frequenza e la tipologia di reazioni avverse di un farmaco. Ed infatti sul foglietto illustrativo di ogni farmaco troviamo riportata la frase:

*“Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>”*<sup>6,7,43</sup>.

Segnalando gli effetti indesiderati si contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza dei medicinali. Si potranno confermare o aggiornare le probabilità di effetti collaterali noti così come ignoti. Purtroppo, solo negli ultimi 2 anni è aumentata, anche se di poco, la consapevolezza riguardo alla segnalazione di effetti indesiderati. Inoltre, si ricorda che ogni farmaco che viene prescritto ad un paziente, virtualmente, sperimenta ogni condizione possibile nota. Da questo si

deve comprendere l'importanza della segnalazione e si deve cercare di ridurre l'utilizzo dei farmaci quando non siano necessari.

### **Interazione con altri farmaci<sup>6,7</sup>:**

Molti pazienti assumono simultaneamente più di un farmaco. Dunque, è importante considerare che le classi di farmaci che sono prescritti dall'odontoiatra, inclusi quelli menzionati per la profilassi possono interagire con altri farmaci assunti per motivi differenti. In particolare, abbiamo:

- L'amoxicillina e le altre penicilline possono causare allergie crociate con le cefalosporine. La contemporanea assunzione di allopurinolo aumenta la frequenza di rash cutanei da penicilline. L'assunzione di antibiotici in generale riduce l'assorbimento di contraccettivi orali interferendo con il ricircolo enteroepatico. Il probenecid somministrato contemporaneamente prolunga i livelli ematici delle penicilline per competizione con la loro eliminazione renale. L'acido acetilsalicilico, il fenilbutazone o altri farmaci antiinfiammatori a dosi elevate, somministrati in concomitanza con penicilline, ne aumentano i livelli plasmatici e l'emivita.
- L'ampicillina, se assunta contemporaneamente con i beta bloccanti ne causa un rallentamento nel metabolismo.
- L'uso contemporaneo di dosi elevate di cefalosporine e di farmaci nefrotossici come gli aminoglicosidi o diuretici potenti (furosemide, o acido etacrinico) può avere effetti negativi sulla funzionalità renale. L'esperienza clinica ha mostrato che con l'uso di cefalexina ai dosaggi raccomandati tale effetto risulta meno probabile. Anche la cefalexina può avere effetti sulla flora intestinale, causando un minor riassorbimento degli estrogeni ed una ridotta efficacia dei contraccettivi orali combinati.
- I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente. Pazienti che assumono contemporaneamente azitromicina e digossina, dovranno tenere conto del possibile aumento dei livelli di digossina. L'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina è sconsigliato.
- Infine, l'eritromicina e la claritromicina inibiscono gli enzimi farmacometabolici del citocromo P450 (CYP1A2, CYP3A4) e possono elevare i livelli di farmaci che richiedono tali enzimi per il metabolismo, per esempio la carbamazepina e la ciclosporina.

### **4.3 Resistenza ai chemioterapici<sup>5,6,7</sup>.**

Gli agenti antimicrobici costituiscono uno degli esempi più significativi del progresso della medicina moderna. Molte patologie infettive che una volta erano incurabili e letali sono ora sensibili al trattamento farmacologico. La potente e specifica attività dei farmaci antimicrobici è dovuta alla loro selettività verso bersagli espressi unicamente dai microrganismi, o con una valenza metabolica molto superiore nei procarioti rispetto alle cellule eucariotiche. Tra questi bersagli si annoverano gli enzimi specifici deputati alla sintesi della parete cellulare batterica o micotica, il ribosoma batterico, gli enzimi necessari per la sintesi dei nucleotidi e per la replicazione del DNA, e l'apparato biochimico indispensabile alla replicazione virale.

Il principale ostacolo al proseguimento del successo dei farmaci antimicrobici è lo sviluppo di microrganismi resistenti. Quando un antibatterico è inefficace nei confronti di un batterio a

dosi che storicamente si sono sempre dimostrate attive, il microrganismo è definito resistente a quel farmaco. I microrganismi possono adattarsi alla pressione ambientale attraverso una serie di meccanismi molto efficaci, e la loro risposta alla pressione esercitata dai farmaci antibiotici non costituisce un'eccezione.

Una conseguenza inevitabile dell'impiego di farmaci antimicrobici è la selezione di microrganismi resistenti, forse il più evidente segno dell'evoluzione in atto. L'uso esagerato, o non appropriato, degli antibiotici nei pazienti ha provocato un evidente aumento della prevalenza di patogeni multiresistenti. Gli antibiotici sono stati usati male da chi li eroga in diversi modi, che vanno dall'impiego in pazienti che non hanno infezioni batteriche, al protrarre la somministrazione oltre il tempo dovuto ed all'impiego di più antibatterici o di agenti a largo spettro quando non ve n'è necessità. In conseguenza della pressione esercitata dagli antibiotici, vengono segnalati sempre più frequentemente microrganismi che sviluppano nuovi meccanismi di resistenza.

Alcuni di questi ceppi sono ormai diffusi in vaste aree geografiche come risultato di pazienti che chiedono cure mediche in diversi paesi.

Quantità sempre maggiori di antibiotici sono state usate in agricoltura e per prevenire infezioni in animali da cibo, il che ha rappresentato un'aggiunta alla pressione di selezione che esita in microrganismi resistenti.

Sfortunatamente, mentre negli ultimi anni le necessità sono aumentate, lo sviluppo di nuovi chemioantibiotici si è rallentata. Sono stati identificati i bersagli molecolari più vulnerabili dei farmaci antimicrobici e, in molti casi, cristallizzati e caratterizzati. Nell'attesa dell'identificazione di nuovi bersagli e composti, sembra probabile che per il prossimo decennio si potrà solo contare sulle famiglie di chemioantibiotici attualmente disponibili.

È evidente come, di fronte al continuo aumento della resistenza, sia da richiedere uno sforzo considerevole per mantenere l'efficacia di questi gruppi di farmaci.

La resistenza ai farmaci antibatterici può essere intrinseca del batterio (resistenza innata), oppure acquisita tramite una modificazione della sua struttura genetica (resistenza acquisita).

La resistenza costituisce un problema cruciale per le infezioni batteriche e anche per molte di quelle da protozoi (per esempio, malaria) e da virus (per esempio, HIV) ma è meno significativa nelle infezioni fungine (a meno che il soggetto non sia immunodeficiente).

## **Resistenza ai farmaci antibatterici**

Un batterio può acquisire resistenza ai farmaci antibatterici attraverso quattro processi principali:

- modificazione del batterio, così che esso produca enzimi che inattivano il farmaco, come per esempio  $\beta$ -lattamasi, che inattivano alcune penicilline, e acetilasi, che possono inattivare gli aminoglicosidi;
- modificazione del batterio in maniera tale che sia ridotta la penetrazione del farmaco; ne è un esempio l'assenza della proteina di membrana porina D2 in *Pseudomonas aeruginosa* resistente, che impedisce la penetrazione dell'agente carbapenemico  $\beta$ -lattamico imipenem;
- acquisizione di pompe di efflusso che rimuovono il farmaco antibatterico dalla cellula più velocemente di quanto gli sia necessario per interagire con il bersaglio molecolare; un esempio è dato dalle pompe di efflusso dei fluorochinoloni in *Staphylococcus aureus*;

- modificazioni strutturali della molecola bersaglio dell'agente antibatterico; ne sono esempi le penicillin-binding proteins (proteine che legano le penicilline) mutate negli enterococchi resistenti, che hanno una bassa affinità di legame per le cefalosporine, e la diidrofolicolo riduttasi mutata, che non è inibita dal trimetoprim.

I principali meccanismi mediante i quali i batteri possono acquisire resistenza ai farmaci antibatterici sono la mutazione spontanea, la coniugazione, la trasduzione e la trasformazione.

### **Mutazione spontanea**

In questo processo, una mutazione genetica a passo singolo in una popolazione batterica porta a microrganismi resistenti che sopravvivono e crescono selettivamente mentre i batteri sensibili sono eliminati da un farmaco antibatterico. Questo processo è chiamato evoluzione verticale. Altri meccanismi prevedono l'acquisizione da altri organismi resistenti di materiale genetico che conferisce resistenza. Questa è chiamata evoluzione orizzontale. Un transposone può facilitare il trasferimento di parti di DNA da un microrganismo a un altro.

### **Coniugazione**

Il contatto diretto tra cellula e cellula è una maniera per trasmettere materiale genetico che conferisce resistenza agli antibatterici. Di solito prevede il trasferimento di frammenti circolari di DNA, chiamati plasmidi, che si autoreplicano e che contengono geni multipli per la resistenza. Il trasferimento si verifica attraverso una struttura di connessione chiamata pilo. Il plasmide può rimanere esterno al genoma batterico o può esservi incorporato, dove risulta essere più stabile ma meno trasmissibile. La coniugazione è di gran lunga la più importante sorgente di trasferimento di DNA estrinseco tra i batteri.

### **Trasduzione**

I batteri sono suscettibili di essere infettati da virus noti come batteriofagi. Durante la replicazione dei batteriofagi, il DNA della cellula ospite (che contiene geni della resistenza) può essere replicato insieme al DNA virale e incorporato nel virus. Il fago che contiene i geni della resistenza può allora infettare altre cellule batteriche e disseminare la resistenza. Questo è un metodo infrequente di resistenza acquisita. Trasformazione L'uptake da parte di batteri di DNA proveniente da batteri morti può disseminare i geni della resistenza.

Dunque, considerati questi processi di acquisizione della resistenza è importante essere meticolosi nella somministrazione dei chemioterapici. Infatti, partendo dal dosaggio, bisogna prestare attenzione a somministrare la quantità sufficiente a inibire la crescita del batterio senza eccedere. In presenza di antibiogramma spesso le indicazioni sono molto chiare ma, qualora si adotti una terapia empirica, una dose alta ha una forte probabilità di essere tossica e di far comparire effetti collaterali. Altresì una dose bassa o "cautelare" renderà il farmaco, nella migliore delle ipotesi terapeutiche, soltanto batteriostatico. Ma, come detto sopra, quando un farmaco batteriostatico viene somministrato in presenza del batterio "sbagliato", non fa altro che esercitare una pressione selettiva.

È altresì importante selezionare e programmare bene la tempistica così come la necessità di trattamento. Ad esempio, non tutti i pazienti necessitano di un protocollo di profilassi e non tutti i pazienti soffrono a causa di infezioni batteriche per cui l'uso di antibiotici in questi casi è inutile. Tuttavia, nel frattempo, la sua somministrazione potrebbe aver favorito lo sviluppo di specie resistenti, pronte a formare nuove colonie.

Anche l'orario che intercorre tra una somministrazione e l'altra dev'essere meticolosa perché in relazione alle concentrazioni plasmatiche del farmaco e della sua biodisponibilità corrisponderà la sua efficacia che se risulterà in un effetto ridotto potrà far sopravvivere specie parzialmente resistenti. Spesso, con le somministrazioni orali, la terapia viene delegata a livello domiciliare ma è opportuno assicurarsi della sua collaborazione.

Un'altra problematica è quella della tendenza all'“*overtreatment*”. Si tende a prescrivere al paziente delle somministrazioni prolungate nel tempo che spesso vengono semplificate specificando “finché non finisce la scatola”. Questa pratica oltre ad essere scorretta, non fa altro che favorire la selezione di ulteriori specie batteriche resistenti anche dopo che la specie batterica per cui la terapia era iniziata sia stata eradicata. Infatti, ricordiamo che moltissime molecole sono attive ad ampio spettro e sono attivi anche su un'ampia gamma di microrganismi utili nel corpo umano. Basti pensare al microbiota intestinale od orale.

In virtù di questo si ricorda che lo stabilirsi del microbiota in un organismo è possibile anche grazie al concetto del “*Quorum Sensing*”. Questo perché molti microrganismi competono per le stesse risorse e, tutte le specie, potendo, vorrebbero essere le uniche a stabilirsi. Però, grazie al loro metabolismo e ai loro prodotti di scarto si stabiliscono rapporti che vanno dalla simbiosi alla competizione aspra per la sopravvivenza. Il tutto si protrae finché non si raggiunge un equilibrio dinamico detto appunto “*quorum sensing*” grazie al quale si stabilisce un microbiota composta da varie specie nelle relative percentuali di presenza.<sup>5,20</sup> Ovviamente il corpo umano trae benefici dall'esistenza del microbiota anche se, proprio grazie a degli squilibri causati dalla terapia antibiotica, una specie di saprofito prende il sopravvento sulle altre e il suo sviluppo eccessivo (disbiosi) può essere causa di infezione.

Se ad ampio spettro, l'effetto dell'antibiotico potrà essere devastante su tutte le specie componenti con gli eventuali batteri sopravvissuti saranno quelli che hanno acquisito resistenza al farmaco e, il nuovo microbiota che si verrà a formare dopo la terapia sarà completamente diverso da quello precedente e questo si ripercuoterà anche sullo stato di salute dell'ospite stesso.

## **Responsabilità legali.<sup>14,15</sup>**

Per affrontare gli aspetti giuridici, nel nostro sistema delle fonti, non si può che principiare dalla legge fondamentale; l'art. 32 della Costituzione repubblicana sancisce:

*“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge.”*

Per dare completa attuazione al disposto si deve menzionare anche la Legge 23 Dicembre 1978 n.° 833, istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale moderno, la quale è dichiaratamente ispirata ai principi di universalità, eguaglianza ed equità.

Ciò serve a delimitare il diritto alla salute come fondamentale ed individuale.

Altri fonti legislative specificano tale diritto, declinandolo in una sua *species*: l'integrità fisica dei cittadini. Questa, per la Repubblica Italiana, è sacra, sancita all'articolo 5 del codice civile, che, rubricato con "*Atti di disposizione del proprio corpo*", così recita:

*“Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume.”*

Questo articolo merita una riflessione e la sua posizione nel codice civile non deve sorprendere: l'integrità fisica, difatti, è un bene giuridico, proprio in quanto oggetto di diritti. Ed infatti come tanti altri beni/diritti, anch'essa è disponibile: l'individuo può dunque scegliere in autonomia su di questa, ma con dei limiti, fissati proprio dal codice civile.

Ecco che, allora, la “gestione” della propria integrità fisica non può condurre ad una sua diminuzione permanente, nemmeno volontaria, o non può avvenire a favore di un terzo (per poter ad esempio trapiantare tra vivi un organo doppio come il rene -un intervento che tutto sommato non tange pesantemente l'integrità fisica- il legislatore è dovuto intervenire in deroga al suddetto articolo 5 con la Legge n.°458/1967).

Si tratta comunque di un principio generale, che trova proprio nell'ambito medico la sua migliore eccezione: è, infatti, naturale che il clinico debba incidere sull'integrità fisica dei propri pazienti, talvolta anche pesantemente se si immagina ad esempio l'amputazione: qui non sorgono problemi poiché se l'intervento avviene per salvaguardare la salute psicofisica del paziente, il consenso può logicamente essere prestato.

Si può dunque dire che l'articolo 5 c.c. riafferma la libertà sul proprio corpo, nel solco di una tradizione liberale, ma nello stesso sono individuabili, *a contrariis*, dei limiti comprensibili: basti sottolineare che la disposizione dell'integrità fisica, finora, non giunge a tangere un bene ancor più prezioso e tutelato: la vita umana. Essa è indisponibile e presidiata da sanzioni penali che, come sappiamo, impediscono, anche quando sussista il consenso, l'eutanasia etc...

L'aspetto penalistico, se non altro per l'incisività delle sue sanzioni, merita sicuramente una scrupolosa analisi: ad ogni bene giuridico sottende un interesse di tutela, offerta dall'ordinamento; di conseguenza se si subisce una lesione lo Stato offre rimedio in sede civile e penale. Si osservi, dunque, la tendenza e l'attenzione nel preservare l'integrità fisica, come componente del più generico diritto costituzionale alla salute.

Per sua natura, la professione medica -si è anzitutto- finisce fisiologicamente per intervenire sulla integrità fisica: poiché questo astrattamente può apparire come una lesione, il legislatore ha sentito la naturale esigenza di tutelare il comparto medico.

Ecco che quindi una legittimazione della professione medica la si trova nell'articolo 50 codice penale, da leggere in coordinazione col 5 del codice civile.

#### *ARTICOLO 50 (Consenso dell'avente diritto)*

*“Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporne.”*

Approfondendo tecnicamente la disposizione si deve dire che si tratta di una scriminante o causa di giustificazione. Come si può notare esclude la punibilità di un fatto tipico, ossia, astrattamente, una azione che dovrebbe ricondursi proprio nell'illiceità penale per le lesioni. Ad ulteriore tutela, nel nostro caso di un medico, si pensi che la giurisprudenza è consolidata nell'estendere la validità scriminante del consenso anche quando sia presunto o tacito.

D'altro canto, il medico, professione con una funzione sociale che giustifica da sé la propria attività, rimane anche salvaguardato dall'articolo 51 codice penale, in quanto esercita una propria facoltà legittima: del resto per attuare l'articolo 32 Cost., direttamente o indirettamente, s'impone l'esistenza di una professionalità atta a garantirlo efficacemente, e sarebbe illogico sobbarcare di responsabilità il medico-chirurgo agente.

Anche nel caso del medico odontoiatra, che, come abbiamo detto, si caratterizza soprattutto per un rapporto contrattuale di prestazione di servizi stretto con il paziente-cliente, il consenso risulta determinante.

Se con l'articolo 50 si tutela il professionista sanitario nel rapporto contrattuale che si viene a stabilire con i suoi utenti, grazie alla facoltà dell'individuo di prestare consenso, si può dire che il sanitario possa esercitare la propria attività grazie ad esso: questo vale anche quale tutela del paziente, il cui curante non sarà inibito dalle possibili conseguenze legali, sempre che questo non travalichi i confini della diligenza professionale divenendo un abuso.

Un recente intervento legislativo (L. n. °219/2017) ha, però, reso peculiare il consenso medico. Infatti, ogni clinico, nella preparazione di qualsiasi intervento, oggi deve chiedere al paziente il consenso. Esso è definito, inoltre, “informato”, poichè: avverte sul suo svolgimento, riporta le cause che lo rendono necessario, indica le possibili alternative, ma anche ogni prevedibile conseguenza postoperatoria, esplica la possibilità del verificarsi di eventi imprevedibili. Di particolare attenzione anche la prospettazione al paziente, non solo dell'esito sperato (con annessa probabilità di successo ed insuccesso), ma anche l'indicazione, in alcuni casi, del “rating” personali e nazionali per una determinata procedura.

A tutti gli effetti, queste comunicazioni, l'attenzione nell'offrire un chiaro quadro della situazione clinica ed un ventaglio di trattamenti, rendono il relativo consenso una vera e propria condizione preventiva di liceità dell'intervento medico.

Il rapporto medico-paziente risulta così innovato ed esalta la libertà costituzionale di autodeterminazione del singolo individuo.

Si sorvola su altri aspetti, altrettanto importanti dal punto di vista sanitario, ma ultronei rispetto a questa trattazione.

Si fa questa prima introduzione per fare richiamo alla consapevolezza e ponderazione necessaria per le azioni che si compiono quotidianamente nella professione, sottolineando quanto spesso sia facile infrangere, anche se colposamente, i pilastri legislativi che orientano la professione.

Da ultimo, quello offerto dalla Legge n.° 24 del 8 Marzo 2017 in materia di sicurezza delle cure e responsabilità medica (vigente dal 1°Aprile 2018): essa ha avuto il pregio di aggiornare le precedenti visioni deterministiche in favore della natura prettamente stocastica della medicina odierna.

Leggendola, notiamo come essa definisca, nei suoi articoli, alcuni aspetti cruciali dell'operato sanitario.

**Art.1:** Nel primo articolo si sancisce quanto la sicurezza delle cure sia un diritto del cittadino e che vi è obbligo per i professionisti sanitari, della sanità pubblica e della libera professione, di attuare azioni di prevenzione e garantire la sicurezza.

**Art.3:** Istituisce un "Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità" e nel quarto punto specifica quanto segue:

*"L'Osservatorio, nell'esercizio delle sue funzioni, si avvale anche del Sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità (SIMES), istituito con [decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 11 dicembre 2009, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 8 del 12 gennaio 2010](#)."*

**Art.5:** Qui si definiscono quali sono gli enti e le figure preposte alla gestione ed approvazione delle "buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida", nonché indica come e dove reperirle le stesse.

*Infatti: "Le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel sistema nazionale per le linee guida (SNLG), il quale e' disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della salute, da emanare, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, ((...)) entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. L'Istituto superiore di sanità pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonche' della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni."*

**Art.6:** Ribadisce la "responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria" richiamando l'articolo 590sexies c.p., già novellato nel 2012.

Esso stabilisce, facendo seguito all'articolo 589 c.p. (recante l'omicidio colposo), stabilisce:

**Art. 590-sexies** (Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario) - *"Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto."*

Non servono parafrasi della norma.

Inoltre, la Legge 24/'17 definisce altresì gli aspetti amministrativi e l'obbligo assicurativo, nonché identifica le figure riconosciute dalla legge come focali per lo sviluppo di possibili indagini; in particolare si avvale della figura del medico chirurgo -laureato in medicina legale- che



successivamente, tramite la nomina di uno specialista selezionato dagli iscritti all'albo competente, esprime il suo parere.

In caso di contenzioso medico legale, riguardo una procedura medica nella sua totalità o in parte, sarà, come anzidetto, l'osservatorio nazionale ad aprire un'indagine sui cosiddetti "eventi sentinella".

Così, infatti, li definisce il Ministero della Salute:

*“Sono definiti "eventi sentinella" quegli **eventi avversi di particolare gravità, che causano morte o gravi danni al paziente** e che determinano una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del Servizio Sanitario.”*

Nonostante il Ministero, per essere omnicomprensivo, si riferisca al SSN, basti pensare che il SSN spesso comprende come regime di cure alcune procedure odontoiatriche le quali non sono affatto escluse da possibili indagini. Gli "eventi sentinella" sono sedici e la profilassi rientra in ben tre di esse. E infatti si ha:

1. Procedura in paziente sbagliato
2. Errata procedura su paziente corretto
3. Ogni altro evento avverso che causa morte o grave danno al paziente

Le prime due categorie sono state ampiamente valutate in questa trattazione e l'ultima ci fa comprendere come secondo l'osservatorio nazionale ed il Ministero vi sia ampia considerazione di quanto detto prima.

Alla luce di quanto raccolto fino ad ora, nella mai augurata ipotesi del verificarsi di eventi avversi per somministrazione di farmaci, il medico è ritenuto responsabile dell'accaduto, e si troverà nel torto, qualora non abbia rispettato le linee guida. Potrebbe perciò rispondere, in base al caso, perfino delle accuse di lesioni personali (articolo 582 c.p.). Paradossalmente a quanto ci si aspetterebbe, un fallimento della profilassi antibiotica, o la sua mancata applicazione, non comporta il sorgere di un contenzioso medico legale proprio perché prevista dalle stesse linee guida che il Ministero della Salute ha deciso di adottare. In particolare, l'ente ministeriale rilascia due raccolte di raccomandazioni della pratica clinica odontostomatologica. La prima nel Settembre 2017 e la seconda datata a Febbraio 2018.

Si nota che nelle prime linee guida, il comitato redigente è poco chiaro riguardante la profilassi e riporta:

*“Quando necessario, lo schema di profilassi antibiotica più frequentemente adottato è sostituito dalla somministrazione di 2 grammi di amoxicillina (o equivalente) un'ora prima dell'intervento, da proseguire per 2-5 giorni in relazione alle diverse circostanze.”*

Da questa frase è difficile comprendere **quando** la profilassi antibiotica è veramente necessaria. Inoltre, il ricorso alla formula "**più frequentemente adottato**" aggiunge ulteriore confusione al discorso. Infine, raccomandare il proseguimento della profilassi non ha senso in quanto, per definizione, si passa alla terapia.

La relatività di queste affermazioni è pericolosa e lascia spazio a vari fraintendimenti ma, in un primo momento il comitato ministeriale si difende facendo affidamento al buon senso del clinico. Questo

però non è sufficiente in quanto a distanza di cinque mesi, nell'emanare *“le linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio”* scrive:

*“Prima di effettuare cure dentarie invasive, la profilassi antibiotica, come da indicazione del National Cancer Institute (NCI), è raccomandata secondo lo schema terapeutico proposto dall’American Heart Association.”*

Non si comprende chiaramente il motivo di questo pressapochismo clinico tra le due raccolte ministeriali. Nella seconda raccolta vi è un linguaggio più chiaro e specifico che conferiscono un maggior rigore scientifico.

Tra i due pazienti descritti in queste raccolte, la malattia si potrebbe manifestare con intensità varia ma la patogenesi è identica; per cui non si capisce nuovamente il perchè di questa distinzione. Tuttavia, il Ministero, per fronteggiare le proprie mancanze dal punto di vista legale, fa riferimento all'art. 6co.1 alinea, della L. n.° 24/2017 e all'art.590sexies c.p., ossia: “...in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto.”

Perciò, in caso di dubbio si consiglia di rivolgersi a delle linee guida aggiornate e, se necessario, ai colleghi esperti e specialisti. Al contempo si ribadisce la responsabilità legale delle azioni cliniche per cui queste possono, simbolicamente, rivelarsi delle complicazioni della profilassi antibiotica.

## Capitolo 5.

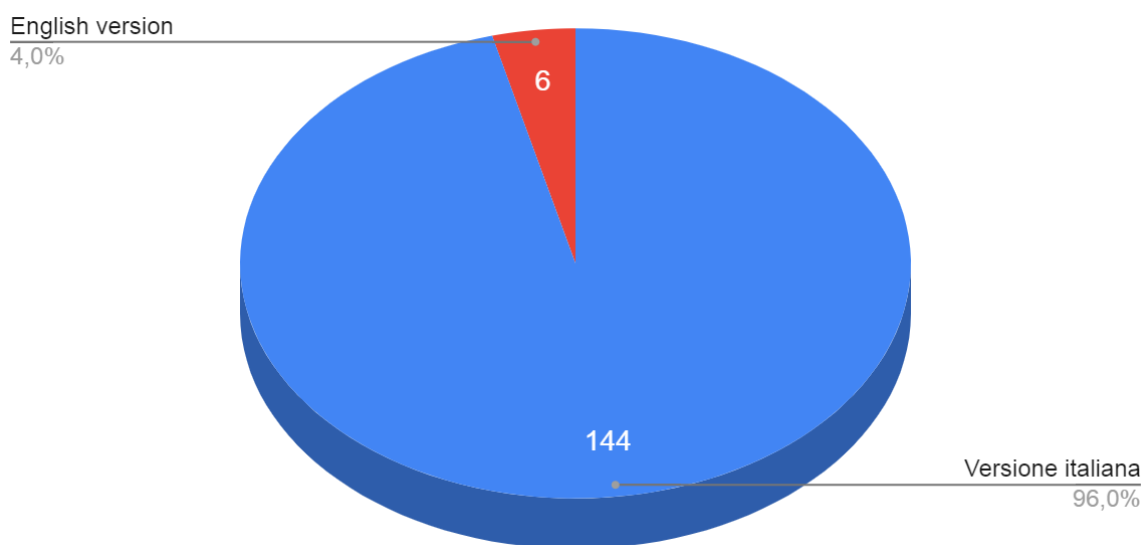
### Sondaggio.

Per indagare al meglio la pratica clinica e i protocolli di profilassi utilizzati nel mondo odontoiatrico si è deciso di formulare un sondaggio anonimo dal titolo “Profilassi antibiotica in odontoiatria:” in forma elettronica tramite la piattaforma “Google Moduli”.

Il questionario consiste in una serie di 22 domande totali di cui 16 a risposta multipla con una sola alternativa corretta e 6 aperte. Tutte le domande erano obbligatorie e 1 facoltativa. Il formulario è stato scritto sia in lingua italiana che in lingua inglese per includere possibili risposte da studenti o professionisti presenti sul territorio italiano o anche nel mondo per avere un miglior confronto sia numerico che opinionistico. Il presente sondaggio è stato pubblicato e distribuito per via telematica ad alcuni target strategici come blog e gruppi vari che trattano di tematiche odontoiatriche, in alcuni ospedali locali come l’IRCCS Ospedale Policlinico “San Martino” e l’ospedale “Galliera” che prestano dei servizi odontoiatrici, inoltre tramite vari canali web tra cui i social network: Newsletter dell’Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI) nonché Facebook, Instagram, Telegram e Whatsapp.

Ringrazio il Dott. Giuseppe Modugno, presidente di ANDI Liguria per avermi permesso di distribuire a tutti gli iscritti alla Newsletter il presente questionario. Il periodo di raccolta delle risposte è stato disponibile dal 20/05/2022 al 30/09/2022 per un totale di 130 giorni e sono state raccolte complessivamente 150 risposte.

1) La prima domanda del questionario richiedeva di selezionare la lingua italiana o l’inglese. 144 soggetti hanno scelto la lingua italiana (96%) e 6 la lingua inglese (4%).

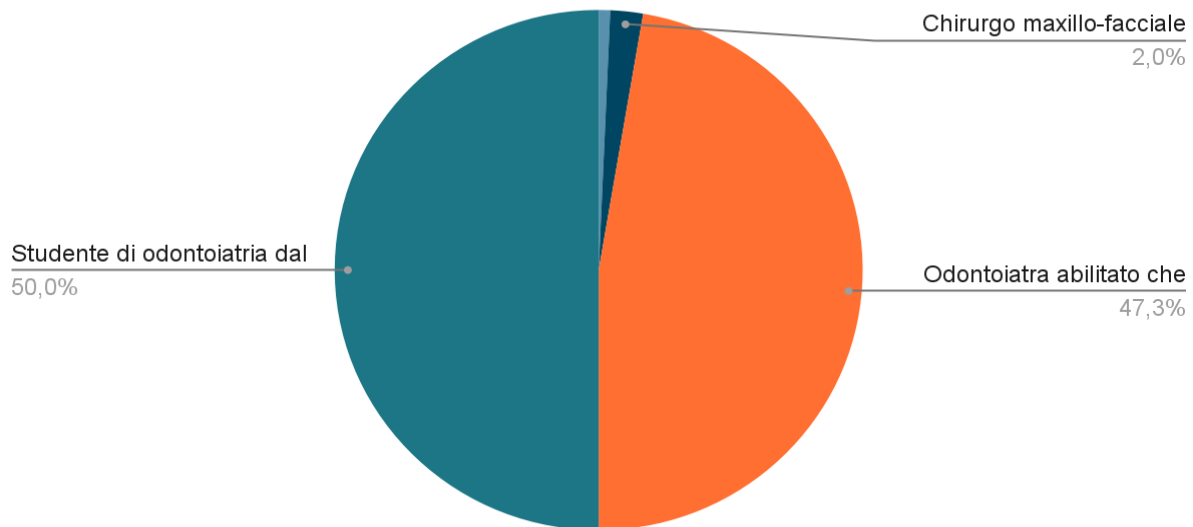


2) La seconda domanda richiedeva di selezionare la categoria di appartenenza tra quelle indicate:

- A. *Studente di odontoiatria dal 3° al 6° anno*
- B. *Odontoiatra abilitato che esercita la professione*
- C. *Chirurgo maxillo-facciale abilitato che esercita la professione*
- D. *Specializzando in chirurgia maxillo-facciale*

*E. Farmacista abilitato che esercita la professione*

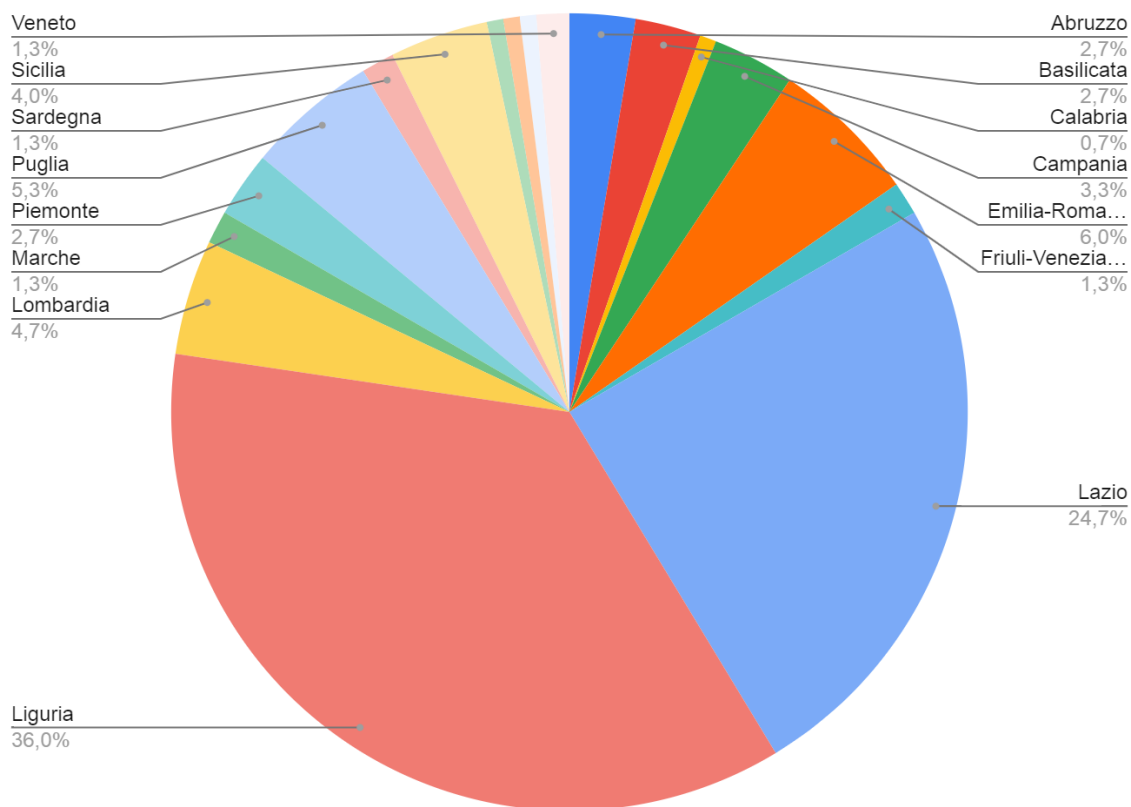
*F. Studente di farmacologia o Chimica e tecnologia farmaceutica dal 3° al 6° anno*



Sono stati inclusi anche gli studenti di Odontoiatria e Protesi dentaria dal 3° al 6° anno in quanto durante il triennio si ha per la prima volta l'insegnamento della farmacologia e la possibilità di poterle mettere in pratica grazie alle ore di tirocinio. Inoltre, le risposte degli studenti, che hanno come principali fonti di apprendimento, oltre ai libri di testo, anche i docenti, possono direttamente rispecchiare l'influenza avuta dagli stessi. La decisione di inserire i chirurghi maxillo-facciali e relativi studenti specializzandi di questa facoltà, è stata fatta grazie alla possibilità che essi hanno nel poter intervenire in alcuni distretti come quello del cavo orale per alcune procedure, come in particolare per quanto riguarda le estrazioni di molari inclusi, ritenute particolarmente complicati da odontoiatri o anche perché autorizzati per particolari prestazioni odontoiatriche dal sistema sanitario di alcune regioni. Infine, la categoria dei farmacisti è stata inclusa per verificare il loro coinvolgimento in materia.

In base alle risposte ricevute i risultati sono stati in equilibrio (50% vs 505) tra professionisti abilitati e studenti. In dettaglio, le risposte sono state ottenute da: 71 *Odontoiatri abilitati che esercita la professione*, pari al 47,3 %; 3 *Chirurghi maxillo-facciale abilitati che esercita la professione* pari al 2%; e 1 singolo *Farmacista abilitato che esercita la professione* (0,7%).

**3)** La terza domanda chiedeva ai partecipanti la regione in cui esercitano o intendono esercitare la loro professione per avere una chiara idea della distribuzione geografica da cui derivano i dati. Nella versione in lingua inglese invece ci si limitava a chiedere lo stato. 146 rispondenti operano in Italia e 4 all'estero: Albania, Egitto, Iraq e Kuwait. In Italia le regioni che hanno contribuito maggiormente sono state la regione Liguria (36%) e Lazio (24,7%), mentre risposte numericamente inferiori sono state ottenute dalle altre regioni, e almeno 1 partecipante si è avuto da quasi tutte le regioni italiane.

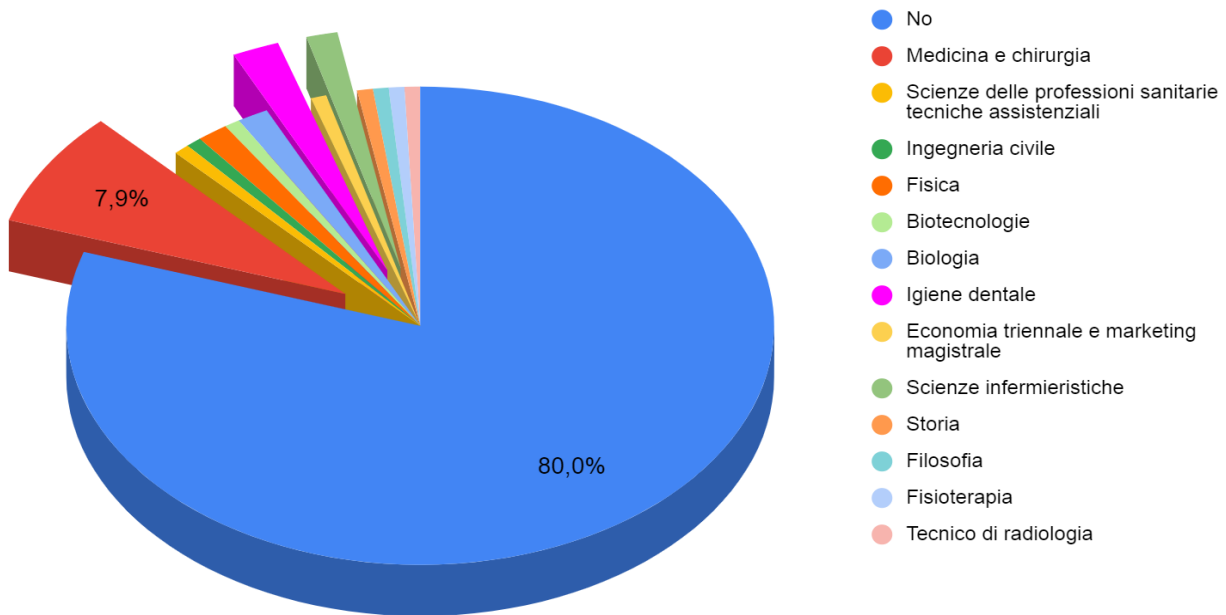


4) La quarta domanda invece chiedeva ai partecipanti dove hanno conseguito la laurea (Italia o estero) per poter indagare se esistessero differenze tra le linee guida seguite in Italia o in altri paesi. I risultati ottenuti però non hanno mostrato, come prevedibile un significativo sbilanciamento in favore dei laureati in Italia che non ha consentito questo tipo di analisi. Le risposte al quesito sono state: 143 laureati/laureandi in Italia e 7 all'estero tra cui Albania, Egitto, Iraq, Kuwait, Portogallo, Paesi Bassi, Spagna.

5) Il quinto quesito era facoltativo ed era rivolto solamente agli odontoiatri e studenti di odontoiatria, chiedeva di indicare se oltre la Laurea in Odontoiatria avessero conseguito altre Lauree.

La domanda aveva lo scopo di verificare possibili influenze derivate da conoscenze acquisite in altre aree mediche per quanto riguarda la modalità di esecuzione della profilassi antibiotica. Tuttavia, il numero di risposte date non è stato sufficiente per verificare questa ipotesi. Infatti, l'80% degli intervistati ha risposto no (hanno solo la laurea in Odontoiatria) mentre tra le altre lauree ottenute l'8 % degli intervistati ha anche quella in Medicina e Chirurgia, il 2,1% quella in Igiene Dentale, e infine l'1,4% quella in Scienze Infermieristiche. Tuttavia, tra tutte le risposte, anche se provenienti da altre aree mediche, solo quella in medicina può abilitare alla prescrizione di antibiotici. In particolare, abbiamo osservato che tutti gli intervistati che avevano la doppia laurea erano comunque Odontoiatri abilitati che esercitano la professione. Esiste dunque la possibilità che una parte del campione abbia avuto influenze da altre branche della medicina. Tuttavia, il tutto non si discosta dai trend nazionali.

Oltre a quella in odontoiatria, hai un'altra laurea?



6) La sesta domanda è un po' più specifica anche se di livello di base e chiedeva:

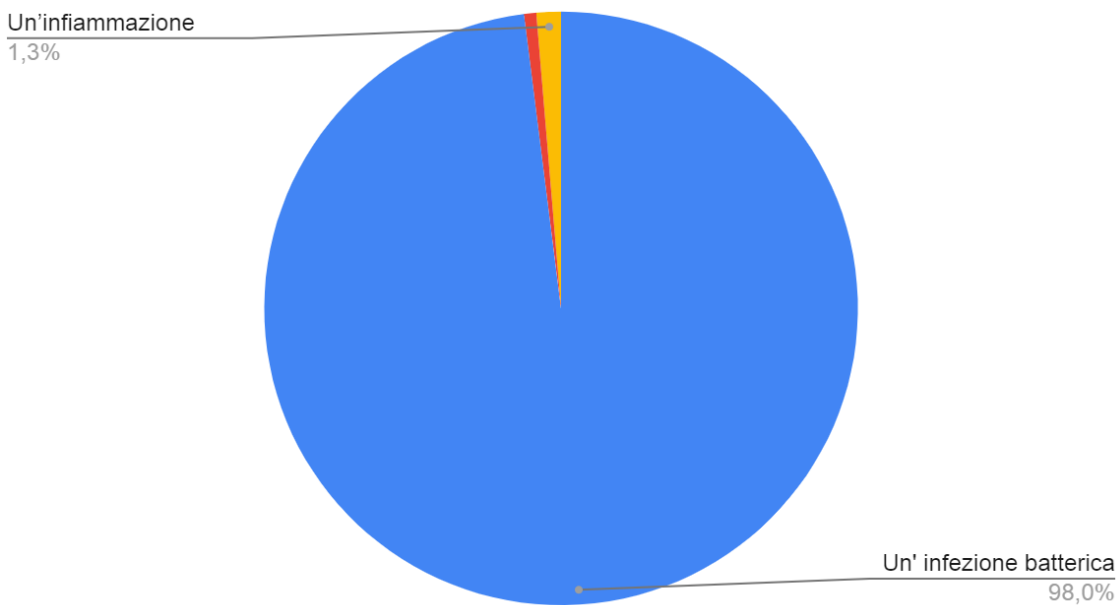
*Eseguendo la profilassi antibiotica, cosa si va a prevenire?*

*A. Un'infezione batterica*

*B. Un'infezione virale*

*C. Un'infezione virale*

Eseguendo la profilassi antibiotica, cosa si va a prevenire?



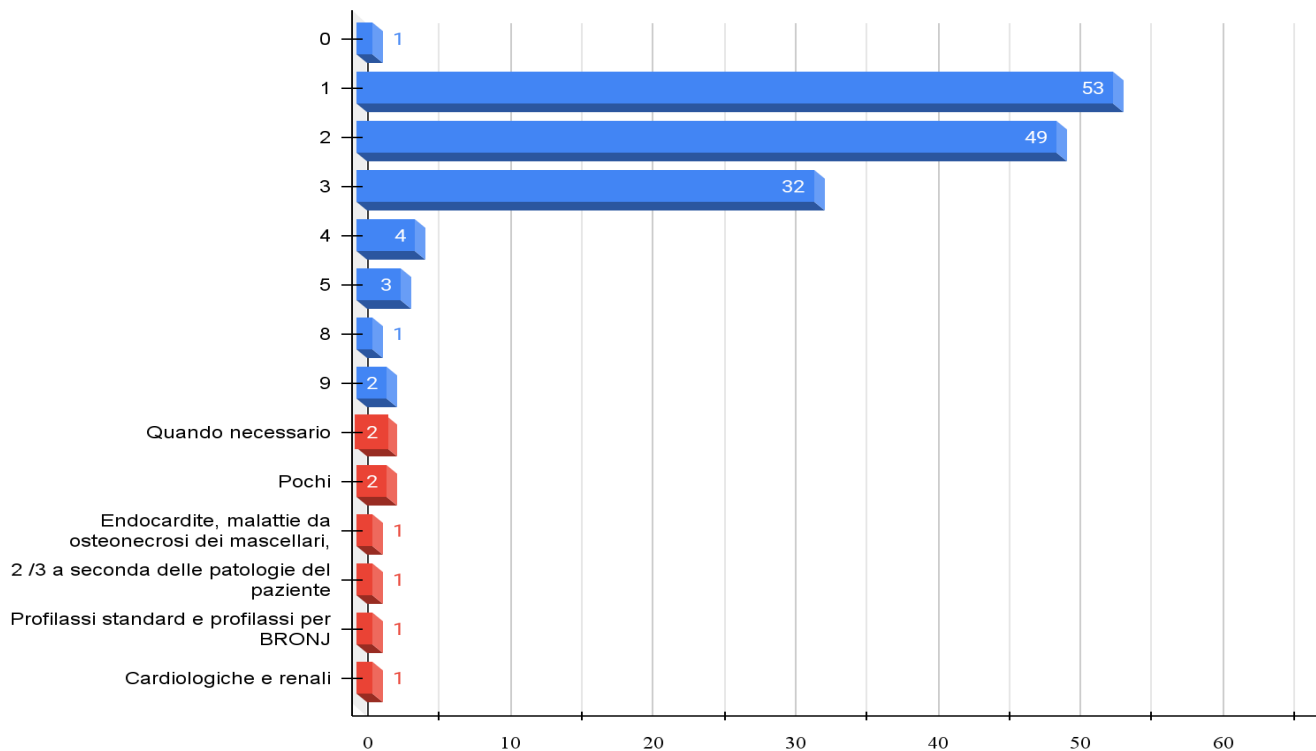
Questa domanda è stata pensata per poter stimare la possibilità di errori di distrazione o evidenziare alcune mal interpretazioni che possono essere presenti nella pratica clinica e compresa quella

odontoiatrica. Infatti, esistono evidenze anche riportate in letteratura per cui l'uso di antibiotici somministrati post-intervento dopo la rimozione dei terzi molari inclusi, ha una valenza "antinfiammatorio"<sup>17, 18, 19, 36, 37, 38</sup>. Chiaramente i farmaci antibiotici non possono fungere da antinfiammatori e l'infiammazione è causata dallo stato infettivo. Pertanto, nella pratica clinica, al di là di evidenze sperimentali ancora controverse, la risoluzione dello stato infiammatorio in corso di terapia antibiotica è fondamentalmente dipendente dalla risoluzione dell'infezione. Come previsto solo 2 degli intervistati ha effettuato questo "short cut" di ragionamento, mentre solo in un caso la risposta data è stata "un'infezione virale". Il restante 98% degli intervistati ha risposto correttamente "un'infezione batterica".

7) Alla domanda: "Quanti protocolli di profilassi antibiotica applichi in campo odontoiatrico? (Rispondere con un numero)", gli intervistati hanno dato risposte discordanti.

Per problematiche tecniche questa domanda è stata indicata come obbligatoria ma è stata lasciata la modalità di risposta libera, da cui la necessità di rispondere con un numero. Questo perché selezionando in partenza un range di valori, si sarebbero potuti escludere delle alternative importanti per lo scopo prefissato di questo sondaggio infatti mirato a confrontare la teoria con la pratica clinica. Come previsto non c'è stata una risposta univoca ma risposte altamente differenziate come riportato nel grafico seguente. Proprio per la questione tecnica appena nominata, alcune risposte sono state segnate in rosso.

Quanti protocolli di profilassi antibiotica applichi in campo odontoiatrico? (Rispondere con un numero)



La moda delle risposte a questo sondaggio è stata "1" (53 risposte), seguito da "2" (49) e infine "3" (32). Un totale di 4 Colleghi ha risposto "Pochi" e "Quando serve" non rispondendo alla domanda principale e dunque non ha fornito un numero preciso.

Si può però osservare che indirettamente, coloro che hanno risposto "quando serve", hanno anticipato le risposte a domande successive. Quattro degli intervistati hanno elencato procedure per

le quali la profilassi può essere effettuata. Alcuni di essi sono stati inseriti nel conteggio finale (nelle barre blu) come se avessero risposto con un singolo numero e sono stati inseriti rispettivamente nella moda del “2” e del “3”. Tuttavia, è bene a precisare che le malattie da osteonecrosi dei mascellari hanno eziopatogenesi precisa e ben caratterizzata, ossia la riduzione dell’irrorazione sanguigna. In quei casi, si previene la manifestazione della patologia con una collaborazione multidisciplinare ed inserendo il paziente in un videat odontoiatrico possibilmente prima dell’inizio della chemio/radioterapia. Somministrare antibiotici a questi pazienti a titolo preventivo può essere clinicamente causa di alcune delle complicanze descritte nei capitoli precedenti.

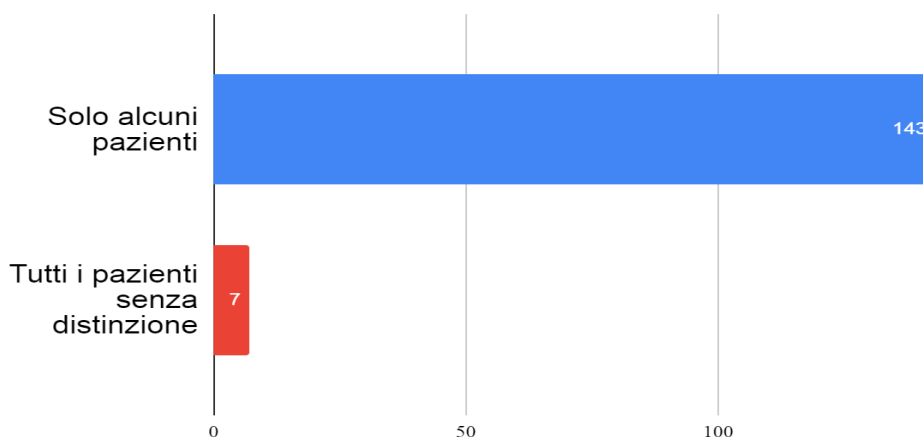
Infine, la risposta “*cardiologiche e renali*” si suppone sia la prova dell’influenza proveniente da un’altra laurea. Infatti, per le indicazioni cardiologiche si può verosimilmente riferirsi alla prevenzione dell’endocardite mentre indicazioni per cause “*renali*” non sono contemplate dalle linee guida rilasciate dal ministero.

È difficile indicare un numero preciso di protocolli di profilassi antibiotica da utilizzare in campo odontoiatrico. Tuttavia, attenendosi alle linee guida ministeriali possiamo ricavare che ne esistono 2 di cui uno è quello riferito alla prevenzione dell’endocardite batterica su pazienti selezionati, mentre l’altro è quella per la prevenzione del tetano da applicare solo nei casi di reimpianto dell’elemento dentale dopo una sua avulsione traumatica. Questa procedura non è molto più utilizzata e non oggetto di questa trattazione, si rimanda per il dettaglio alle relative fonti. Vorrei anche rimarcare che gli intervistati che hanno risposto “1 protocollo”, non sono tuttavia nel torto. Infatti, questa seconda procedura contempla situazioni molto rare e complicate a differenza di quella per l’endocardite è utilizzata molto più frequentemente (basti vedere la storia stessa dell’AHA).

**8)** La domanda successiva chiedeva: “*Con quali pazienti applichi il protocollo di profilassi antibiotica?*”

- A. *Tutti i pazienti senza distinzione*
- B. *Solo alcuni pazienti*

Con quali pazienti applichi il protocollo di profilassi antibiotica?



Secondo le linee guida adottate dal Ministero, che rimandano a quelle compilate dell’AHA, la profilassi va eseguita solo su alcuni pazienti selezionati. Applicare lo stesso protocollo a tutti i pazienti senza alcuna distinzione aumenta vertiginosamente le probabilità di eventi avversi e



complicanze, come già discusso. In questo caso, le 7 risposte “a tutti i pazienti” sono state date da 2 studenti e 5 professionisti abilitati, rispettivamente.

9) La domanda n. 9 è sicuramente una delle più importanti ai fini di questo sondaggio. Essa richiedeva:

“A quali dei seguenti pazienti applicheresti il protocollo di profilassi?”

A. *Pazienti che hanno già avuto un episodio di endocardite*

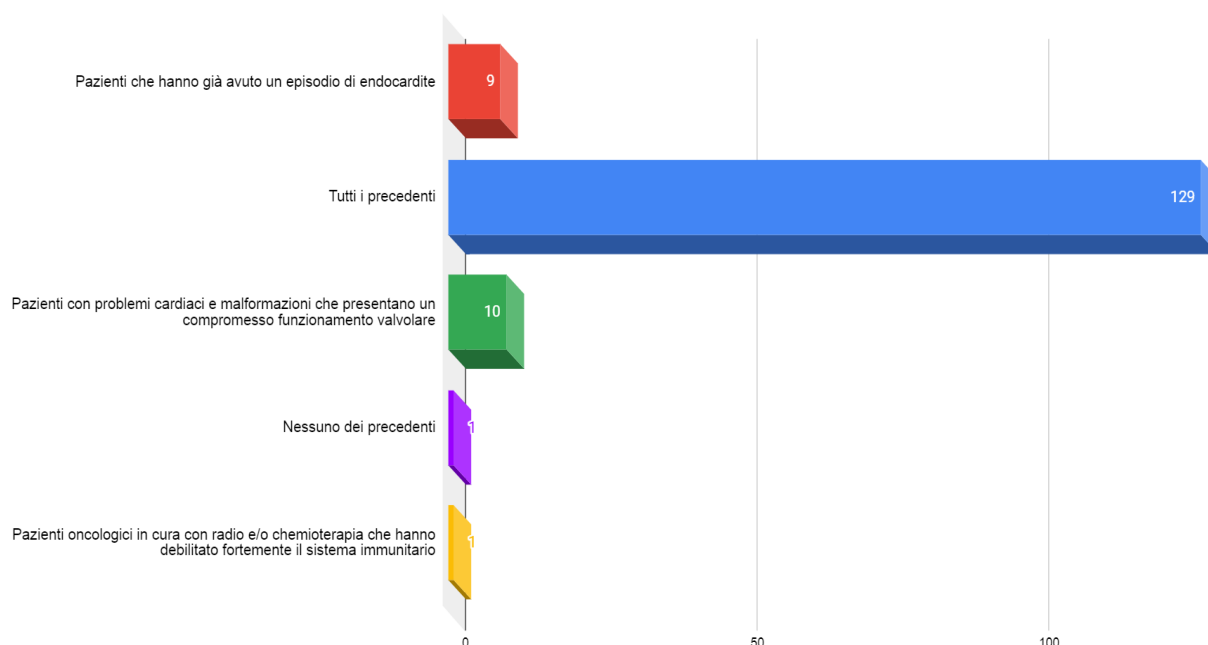
B. *Pazienti con problemi cardiaci e malformazioni che presentano un compromesso funzionamento valvolare*

C. *Pazienti oncologici in cura con radio e/o chemioterapia che hanno debilitato fortemente il sistema immunitario*

D. *Tutti i precedenti*

E. *Nessuno dei precedenti*

A quali dei seguenti pazienti applicheresti il protocollo di profilassi?



Le risposte sono state nella stragrande maggioranza inclusive, ossia hanno scelto l’alternativa corretta che comprendeva tutte le tipologie indicate. Anche se, in realtà, le linee guida dell’American Heart Association non si esprimono per quanto riguarda i pazienti immunocompromessi, l’integrazione effettuata dalle linee guida ministeriali del 2018, lasciano intendere che questa sia la scelta adeguata. Agli intervistati che hanno risposto “*Pazienti che hanno già avuto un episodio di endocardite*” e “*Pazienti con problemi cardiaci e malformazioni che presentano un compromesso funzionamento valvolare*” se pur escludendo alcune classi di pazienti cui la profilassi sarebbe dovuta, potrebbero far pensare che comunque abbiano chiara la prospettiva della necessità di selezionare rigorosamente i pazienti e questo sarebbe in coordinazione con il quesito precedente. Tuttavia, il modo in cui è posta la domanda può influenzare la risposta alla stessa.

Questo tipo di errore è sospettato anche perché la risposta che è stata scelta maggiormente, si mostrerà nettamente in contrasto con i quesiti successivi. Infatti, alla domanda n. 10 si chiede:

10) “In quale manovra odontoiatrica applichi il protocollo di profilassi?”

A. Nessuna

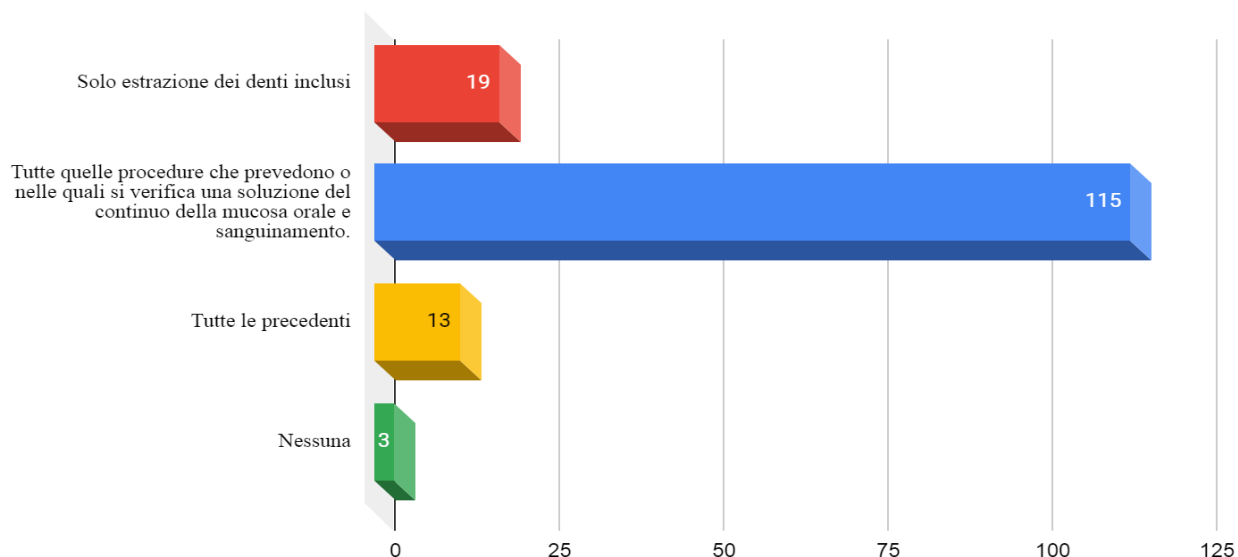
B. Solo estrazione dei denti inclusi

C. Igiene dentale

D. Tutte le precedenti

E. Tutte quelle procedure che prevedono o nelle quali si può verificare una soluzione del continuo della mucosa e sanguinamento

In quale manovra odontoiatrica applichi il protocollo di profilassi?

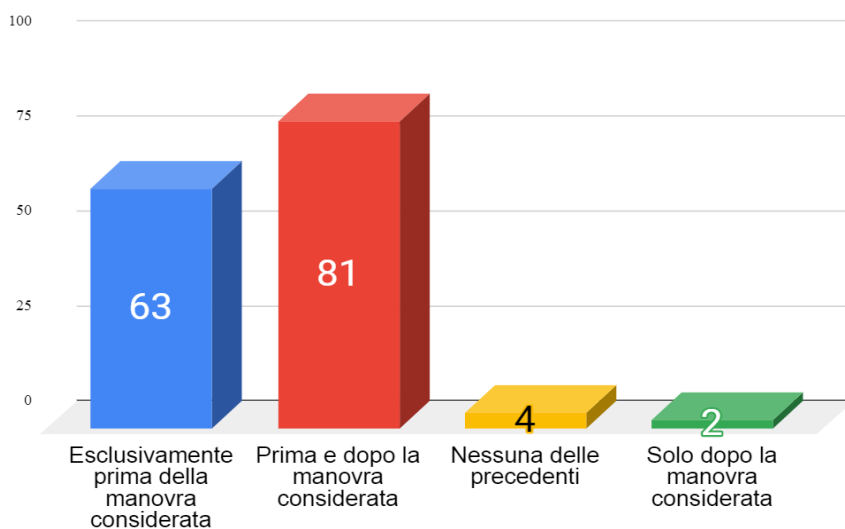


Anche in questo caso, la risposta in accordo con le linee guida correntemente in uso ha avuto il numero maggiore di risposte. L’alternativa, infatti, è stata selezionata proprio dal testo delle linee guida dell’AHA. Ma, anche qui, forse ci potrebbe essere un condizionamento dal modo in cui è posta la domanda che sembra indicare la scelta di questa risposta rispetto alle altre. Comunque, sono degni di nota sia i numeri maggiori ricevuti dalla risposta “Solo estrazione dei denti inclusi” (19 risposte di cui 11 sono professionisti abilitati) ed è altrettanto interessante notare che nessuno degli intervistati ha scelto l’opzione dell’igiene dentale come se gli intervistati avessero eliminato a priori questa possibilità. Infatti, anche se la risposta non è in accordo alle linee guida, questo risultato sembra riflettere una comune convinzione che l’igiene dentale sia esclusa da pericoli o che comunque abbia meno rilevanza rispetto ad altre procedure come l’estrazione dentale. E la conferma di questa ipotesi ancora una volta verrà dalle risposte successive.

11) *Quando applichi la profilassi antibiotica?*

- A. *Esclusivamente prima della manovra considerata*
- B. *Prima e dopo la manovra considerata*
- C. *Solo dopo la manovra considerata*
- D. *Nessuna delle precedenti*

Quando applichi la profilassi antibiotica?



Questo quesito va ad indagare la tempistica che intercorre tra la procedura interventistica e la somministrazione degli antibiotici in profilassi. La risposta conseguente all'applicazioni delle linee guida sarebbe l'alternativa "A" che, però, è stata selezionata solo da 63 intervistati.

Al contrario la maggior parte degli intervistati ha selezionato la risposta "*sia prima che dopo la manovra considerata*" che corrisponde alle vecchie indicazioni, ormai superate. Di 81 intervistati che hanno selezionato questa alternativa 43 sono odontoiatri abilitati e 38 studenti.

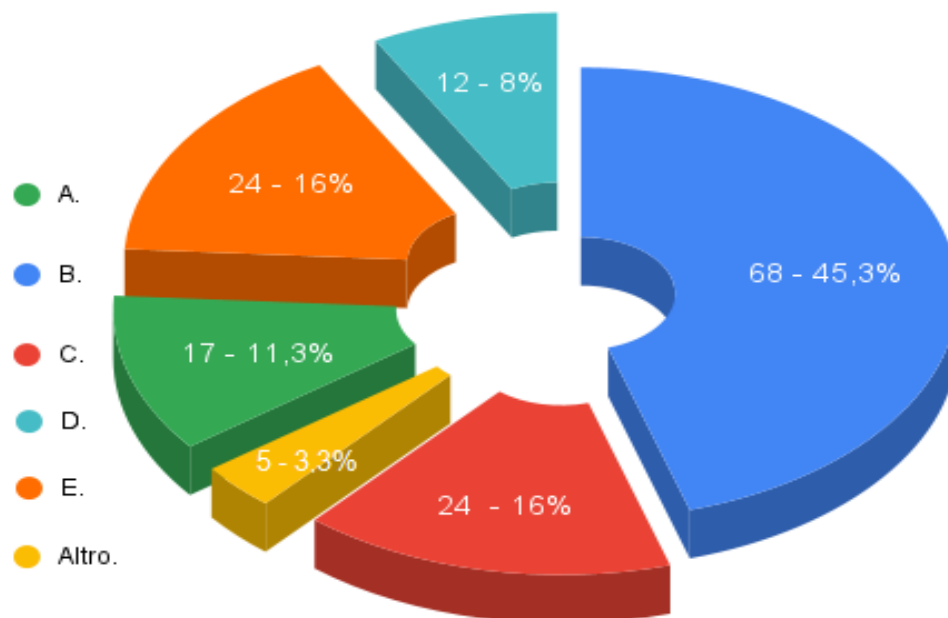
L'elevata percentuale di scelte a questa risposta può sollevare alcune problematiche concernenti aspetti diversi. Infatti, secondo le linee guida previste dal Ministero, somministrare antibiotici dopo una procedura medica, nell'ottica di profilassi, è concesso solo in pochissimi casi nei quali il paziente non ha offerto un'adeguata compliance. La presenza di questo approccio per il quale è facile risalire alle vecchie linee guida, potrebbe indicare una situazione di mancato aggiornamento, che se estesa anche ad altri ambiti sarebbe sicuramente fonte di preoccupazione. I 2 intervistati che hanno selezionato l'alternativa del "*solo dopo la manovra considerata*" pongono ulteriori dubbi sulle conoscenze riguardo la pratica clinica della profilassi antibiotica.

Le domande **12 e 13** entrano nello specifico del protocollo di profilassi, riguardando posologia, modalità e tempistiche della somministrazione degli antibiotici per la profilassi, sia nel paziente adulto in quello in età evolutiva.

**12) Che posologia utilizzi nella somministrazione, per os, della profilassi antibiotica nel paziente adulto?**

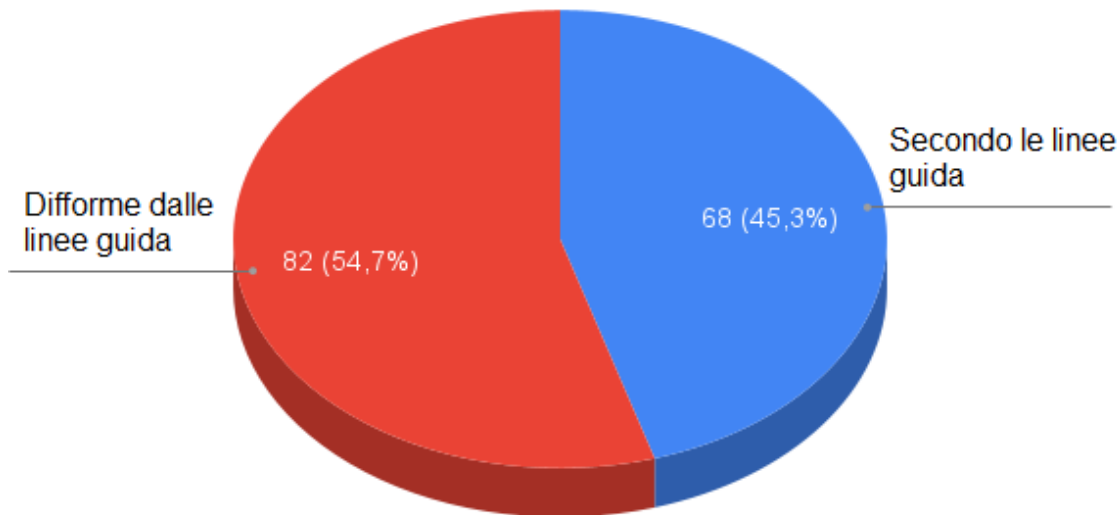
- A. 1 g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 1 g di azitromicina o claritromicina oppure di clindamicina o cefalexina, il tutto dai 30 ai 60 min prima della procedura.
- B. 2 g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 500 mg di claritromicina o azitromicina o ancora, 2g di cefalexina o 600 mg di clindamicina il tutto dai 30 ai 60 min prima della procedura
- C. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui una pillola da 1g la sera prima e un'altra sempre da 1g 60 min prima della procedura.
- D. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui almeno una pillola da 1 g 60 min prima della procedura e l'altra 6 ore dopo.
- E. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui almeno una pillola da 1g 60 min prima della procedura e l'altra 6 ore dopo. Dopodiché 1 pillola ogni 8 ore fino alla fine della scatola
- F. Altro (specificare)

**Che posologia utilizzi nella somministrazione per os della profilassi antibiotica nel paziente adulto?**



In particolare, la domanda 12 mette in alternativa la risposta “B” ed “A” in cui le prescrizioni coincidono con le linee guida attuali, ma l’alternativa “A” presenta un sottodosaggio dell’antibiotico (1g invece dei previsti 2g) per cui ha maggiori probabilità di fallire e/o di favorire lo sviluppo di ceppi batterici resistenti. Le altre alternative proposte sono state ricavate dalle vecchie indicazioni, e perciò risultano non aggiornate. Rappresentano quello che è l’errore di sovradosare gli antibiotici con somministrazioni (anche ripetute) dopo la procedura interventistica. Inoltre, il tempo di esposizione agli antibiotici è comunque eccessivo e aumenta la probabilità del verificarsi di effetti avversi agli stessi e di resistenza batterica. Infine, l’alternativa “E” è forse la peggiore perché oltre a quanto detto sopra, include anche l’unione erronea del concetto di terapia e profilassi.

Come possiamo vedere dal grafico, anche se la maggior parte degli intervistati ha risposto secondo le indicazioni attuali (45,3%) questo numero è minoritario se consideriamo la somma di tutte le risposte non in linea con le linee guida ministeriali. Infatti, come evidenziato nel grafico successivo, se si considera il totale di tutti gli intervistati il dato dovrebbe essere analizzato considerando che “solo” il 45,3% degli intervistati ha risposto in maniera congrua con le indicazioni correnti mentre il 54,7% considera o indicazioni superate o risposte obiettivamente sbagliate e di questi si riscontra una parità di numero (36) tra studenti e professionisti abilitati.



Infatti, nella risposta “F” in cui viene chiesto di specificare un’ulteriore alternativa a quelle proposte ritroviamo le seguenti indicazioni:

- *1 gr dal giorno precedente*
- *Esistono 2 protocolli diversi, dipende se short o ultrashort*
- *2 g amoxicillina 2 ore prima della procedura, in caso di allergia chiedo medico curante*
- *1g amoxicillina ogni 12 ore, cercando di fare capitare la chirurgia al 2/3 giorno di antibiotico*
- *1 g di amoxicillina da 3 giorni prima dell'intervento a 3 giorni dopo a completamento della scatola*

Anche molte di queste risposte non sono corrette. Rientrano comunque nell’analisi generale fatta sopra, anche se, in una queste, possiamo almeno apprezzare il tentativo di consultarsi con un collega di un altro campo.

La domanda successiva, pur presentando delle somiglianze sia nelle percentuali di risposte allineate o in disaccordo con le linee guida con la precedente, pone maggiori elementi di preoccupazione.

13) Che posologia per os utilizzi nel paziente in età evolutiva?

A. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina. Il tutto dai 30 ai 60 min. prima della procedura.

B. 1g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 1g di azitromicina o claritromicina. Il tutto dai 30 ai 60 min. prima della procedura.

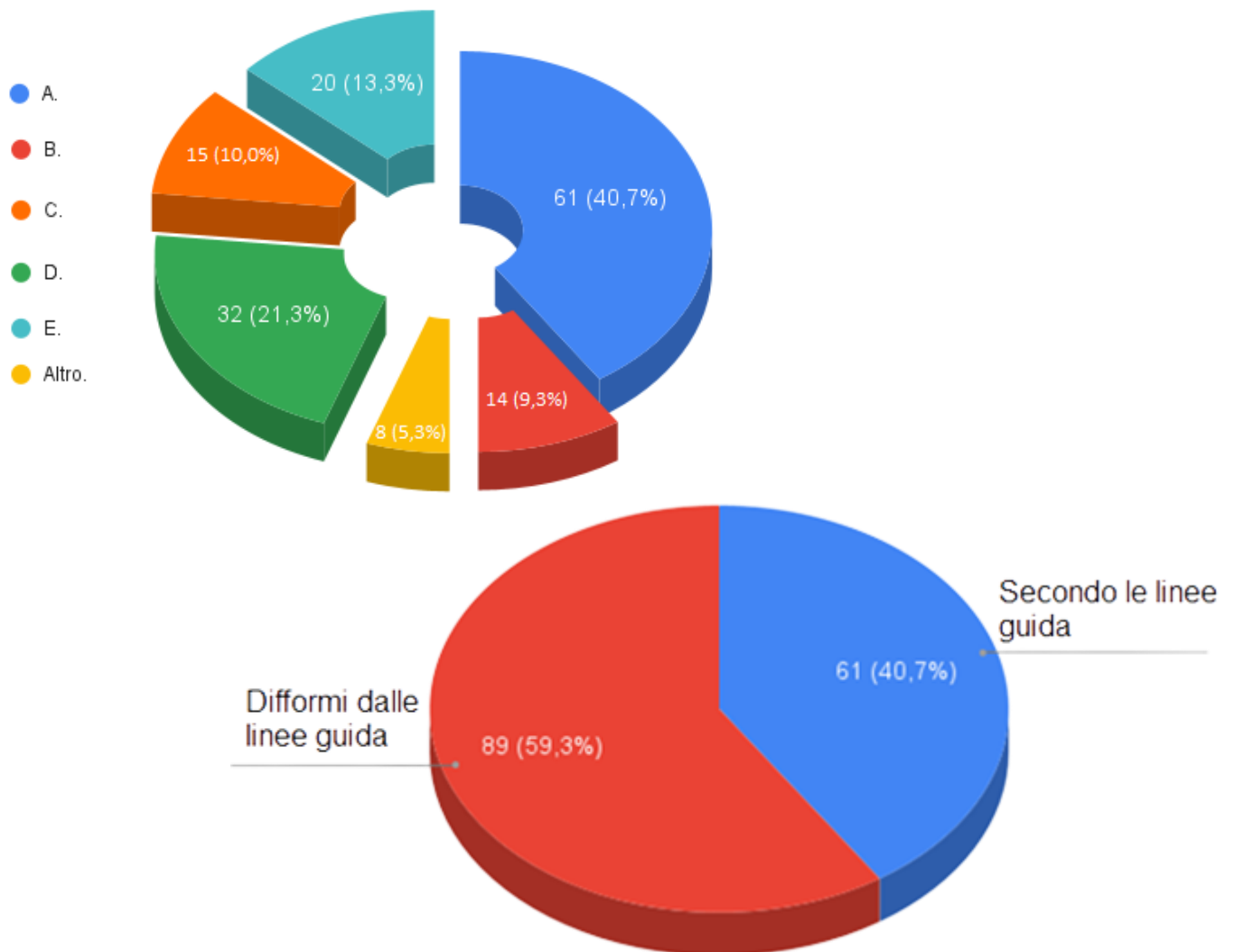
C. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina, il tutto con 1 somministrazione la sera prima ed un'altra 60 min. prima della procedura.

D. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina di cui una somministrazione 60 min. prima della procedura e l'altra dopo 6 ore.

E. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina di cui 1 somministrazione 60 min. prima della procedura e le altre dopo la procedura delle quali una prima somministrazione dopo 6 ore e poi ogni 8 ore fino alla fine della scatola.

F. Altro (specificare)

Che posologia per os utilizzi nel paziente in età evolutiva?



Le percentuali di risposte conformi e difformi alle linee guida in questo caso del 40,7% e 59,3%, rispettivamente. Anche in questo caso, se pur di poco differente, si è ripetuta la situazione riscontrata per il quesito precedente ossia abbiamo 45 professionisti e 34 studenti che dichiarano che applicherebbero protocolli difformi dalle linee guida. Bisogna considerare che indipendentemente dal dosaggio da utilizzare, per il paziente pediatrico il rischio di sviluppo di endocardite non è diverso dal paziente adulto. Dunque, in quest'ottica la domanda ha confermato i risultati della domanda precedente. In questo caso abbiamo cambiato l'ordine ed il dosaggio indicato nelle varie risposte per cui risulta corretta l'alternativa "A", mentre l'alternativa, "B", prevedeva la somministrazione di antibiotici in sovradosaggio anche se la modalità era corretta. Parimenti alla domanda precedente la risposta "F" che è stata scelta da 8 intervistati (5,3%) sono state selezionate le seguenti indicazioni:

- *Sentirei il pediatra (3 risposte)*
- *Non mi sono mai capitati mi rivolgerei al professionista che lo segue*
- *Non so*
- *Non tratto questo tipo di paziente*
- *Adulti 2g amoxicillina 2 ore prima*
- *1g amoxicillina ogni 12 ore iniziando il giorno prima*

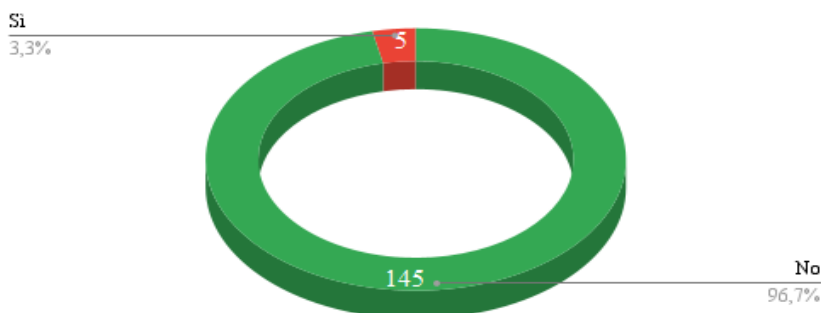
Si apprezza ancora una volta che la comunicazione con un altro collega sia opzionata ma questa procedura non dovrebbe essere rimandata alle conoscenze di altri colleghi quando esistono indicazioni chiare e precise per la sua applicazione, mentre lascia veramente dubbiosi l'intervistato che ammette il non sapere, perché anche se non si è specialisti in pedodonzia, bisognerebbe essere informati su questa tematica importante e di ordine generale per la pratica clinica.

Analizzando quanto risposto a queste ultime domande, lascia davvero perplessi la moltitudine di protocolli spesso non conformi alla buona pratica clinica raccolti in un piccolo campione misto di 150 persone comunque coinvolte nella pratica odontoiatrica.

14) La domanda numero 14 era dicotomica e prevedeva 2 sezioni in caso si fosse risposto "sì" oppure "no". La natura delle domande che seguivano non cambiava, ma ha cercato di confrontare l'ipotesi e la pratica. La domanda era:

*Hai mai riscontrato un paziente che ha sviluppato un'endocardite batterica dopo una procedura odontoiatrica?*

- A. SI  
B. No



Alla vista di questi numeri non sorprende che la stragrande maggioranza risponda no. Infatti, questa è una conferma della rarità di questa complicazione postoperatoria. Si potrebbe obiettare che parte di queste risposte sono state date da studenti in Odontoiatria, ma va

ricordato che anche gli studenti dal 3° fino al 6° anno svolgono attività formative che li mette in contatto con un elevato numero di pazienti. Sul numero di risposte “sì” bisogna considerare che l’incidenza di questa complicanza è molto rara, che studi epidemiologici indicano in almeno di 10 individui ogni 100000 abitanti. Inoltre, come già sottolineato dall’AHA stessa, l’indice di evidenza scientifica sulla possibile correlazione tra cure odontoiatriche ed endocardite è relativamente basso. Ovviamente non mettiamo in discussione l’esperienza degli intervistati che hanno risposto “sì”, considerando comunque che il campione è piccolo e quindi può differire dalle medie generali.

Lo sviluppo delle domande per chi ha risposto “sì” prevedeva:

- *Come si è presentata la problematica?*
  1. *Febbre e disturbi metabolici vari*
  2. *Febbre e difficoltà respiratoria*
  3. *Alcuni giorni dopo*
  4. *Febbre persistente*
  5. *Febbre persistente, infiammazione e dolore*

Anche se non molto esaustive, come già anticipato, le manifestazioni dei sintomi con febbre e difficoltà respiratorie seguono il quadro già descritto dalla patogenesi della malattia. Purtroppo, non si hanno altre informazioni quali età e sesso dei pazienti, tipo di procedura eseguita, quando effettivamente sono iniziati i sintomi, se avessero eseguito o no la profilassi, e seguendo quale protocollo in modo da poter fare un confronto sulla sua efficacia. La domanda successiva chiedeva:

- *Come ti sei comportato?*
  1. *Antibiotico terapia e consulenza internistica*
  2. *Analisi e indagini al più presto*
  3. *Visita specialistica*
  4. *Ospedalizzato*
  5. *Dare antibiotici e drenare l’ascesso se è presente.*

Ancora una volta le informazioni raccolte sono vaghe. Non è chiaro presso quale specialista sia stata effettuata la visita né tanto meno quali analisi e indagini siano state effettuate. Si reputa che l’approccio migliore sia quella dell’ospedalizzazione del paziente essendo l’endocardite una malattia molto grave che necessita della monitorizzazione continua da parte di esperti cardiologi e della collaborazione di altre figure mediche come gli infettivologi poiché la terapia dell’endocardite non rientra tra le competenze dell’odontoiatra.

- *Come pensi si presenterebbe la problematica?*

Le risposte a questa domanda sono state molteplici e riguardano il 97% degli intervistati. Dunque, la seguente analisi sarà focalizzata su alcuni punti salienti. 22 intervistati hanno ammesso di non conoscere la sintomatologia ossia il 15%. È un riscontro preoccupante perché avremmo ipotizzato che la stragrande maggioranza di quelle risposte sia stata data da studenti, eppure, tra questi 22, 9 sono odontoiatri abilitati, ossia il 2%. Si rischia di avere dei professionisti e futuri tali, poco preparati su tematiche cliniche rilevanti. Il numero relativamente alto riscontrato può essere dovuto al fatto che alcuni studenti non abbiano ancora affrontato alcuni argomenti nel loro percorso di studi al momento della compilazione del sondaggio, tuttavia, in quasi tutte le università italiane alcune



materie come farmacologia o medicina clinica sono affrontate proprio al terzo anno della facoltà ed è stato questo il motivo per cui è stato deciso di includere anche gli studenti del terzo anno.

Otto dei candidati ha risposto solo con febbre, che è sicuramente uno dei sintomi ma non il solo e dunque la risposta non è sufficiente.

Vi sono state poi altre 20 risposte molto vaghe e insufficienti che riportano parole quali “male” o “grave” oppure “con la formazione di ascesso” senza specificare bene cosa, o altresì “il paziente riferisce endocardite” oppure “batteriemia” o “segni clinici” o “con i sintomi dell’endocardite”. Queste proposte non rispondono alla domanda, non aggiungono informazioni utili all’analisi essendo tautologiche. Abbiamo anche fatto fare quindi con un totale di 13,6% di risposte insufficienti da parte di clinici o aspiranti tali.

Una risposta che seppur, pessimistica e fatalista, non descrive la sintomatologia riscontrata ma comunque è, in qualche modo è corretta, è stata “con l’exitus del paziente”. È un’evenienza possibile, rara ma importante che è presente nella definizione stessa dell’endocardite batterica ossia “malattia rara e mortale”. Quindi circa il 20% delle risposte agli intervistati è stata insufficiente.

La restante parte delle risposte, ritenuta sufficiente, descriveva la serie di sintomi e il quadro clinico in modo chiaro e preciso. Infatti, le risposte sono state appunto, “febbre, malessere generale, dolori articolari, sudorazione, brividi, scompenso cardiaco in casi più gravi, tachicardia e soffi cardiaci di nuova insorgenza” o “sintomi simil influenzali” e via dicendo. Infatti, la risposta migliore è stata: “Se ricordo bene, i sintomi compariranno in base allo stadio progressivo della malattia. In generale si avrà: febbre, cambiamenti emodinamici, fatica, episodi di embolismo, dolori articolari e muscolari, pallore, tosse e comparsa dei noduli di Osler, petecchie su mucose e membrane nonché cutanee.”

In alcune delle risposte, la laurea in materie di area medica come Medicina e Chirurgia o Infermieristica hanno fatto sì che vi fosse una migliore conoscenza della problematica.

Meritano di essere considerate alcune risposte che possono non aver risposto in maniera completa alla domanda ma che dimostrano una certa maturazione e ponderazione del caso come ad esempio:

- *Non saprei poiché anche il paziente sarebbe all’oscuro della sua problematica valvolare*
- *Faccio di routine la profilassi e comunque credo che un’endocardite batterica da manovre odontoiatriche non dia una sintomatologia acuta eclatante*

Infatti, con queste risposte, è stata messa al centro dell’attenzione proprio la causa principale per cui questa patologia è pericolosa ossia la sua diagnosi differenziale. Anche se bisogna rimarcare che per il secondo collega bisogna eseguire di routine, cioè su tutti i pazienti e su quasi tutte le procedure, la profilassi, ha centrato bene la preoccupazione temporale e di intercettazione. Bisogna però considerare che la sintomatologia potrebbe presentarsi come una banale influenza stagionale, per cui nasce spontanea la domanda: come posso sospettare la manifestazione dell’endocardite nel paziente rispetto ad una semplice influenza?

In primis vanno ricordati i fattori di rischio della malattia e successivamente si richiedono esami approfonditi di emocolture e PCR. Inoltre, molto importante è la coincidenza temporale con la procedura odontoiatrica.

Anche se a quanto detto, v'è un'obiezione che ci arriva da questa risposta:

- *Non c'è una correlazione diretta. L'endocardite può essere multifattoriale. Tuttavia, il paziente in buona salute difficilmente può manifestare l'infezione dell'endocardio in concomitanza con procedure odontoiatriche.*

Si concorda con il collega che ha fornito questa risposta in quanto le linee guida stesse ammettono sia la possibilità di fallimento che quella di mancata correlazione.

La domanda successiva chiede:

- *Come ti comporteresti?*

Le risposte a questa domanda sono state molto più esaustive rispetto a quelle date dai colleghi che hanno dichiarato di aver riscontrato il paziente con endocardite. La stragrande maggioranza ha individuato un percorso preciso e corretto anche se si devono fare alcune valutazioni. Prima di arrivare al nocciolo della situazione però vorrei partire da alcune risposte che sono state escluse oppure particolari.

Dunque, su un totale di 145 intervistati rimanenti, 2 sono stati esclusi per aver sottovalutato la domanda e hanno dato una risposta poco chiara.

Undici hanno risposto di “*non sapere*”, che rappresentano il 7,5% degli intervistati sono per lo più studenti probabilmente ai primi anni di corso (e sarebbe stato grave qualora non fosse stato così).

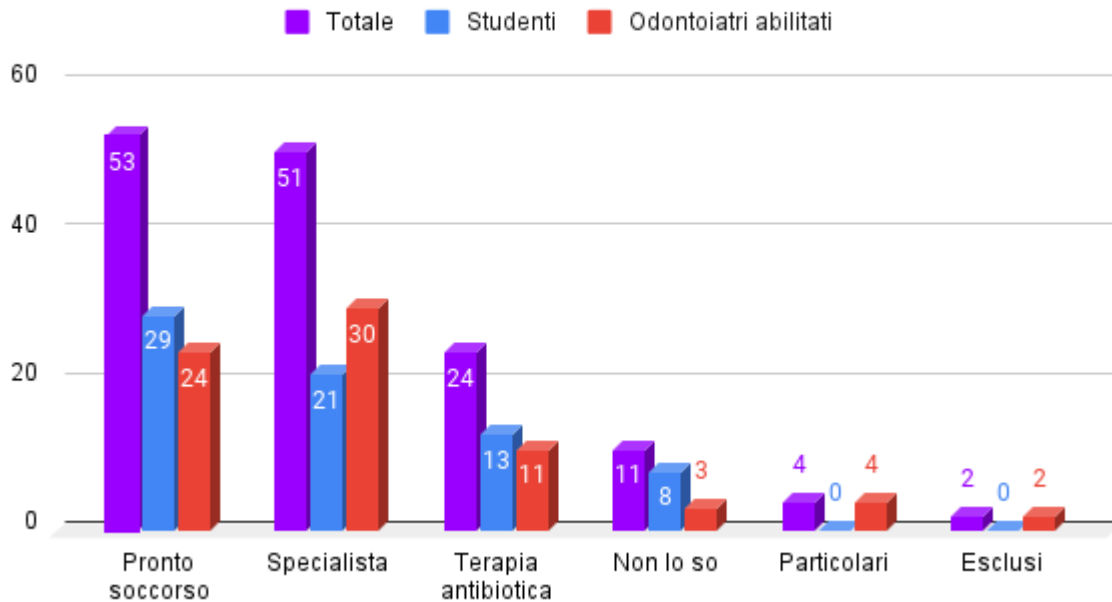
Quattro intervistati invece hanno risposto in modo particolare ed è stato difficile stabilire se si erano del tutto o in parte in grado di affrontare il problema. In particolare, 2 hanno ribadito l'efficacia della profilassi sui pazienti a rischio e così facendo non hanno risposto completamente alla domanda. Altre 2 risposte, invece sono state:

- *“Somministrare adrenalina e chiamo il 118”*
- *“Massaggio cardiaco”*

Queste procedure sono corrette ma in caso di shock anafilattico rispetto a un paziente con endocardite. Questo perché la probabilità del primo di verificarsi è assai più grande rispetto al secondo.

Le risposte ricevute sono state varie e scritte in forme diverse, con lessico diverso ma chiare nell'intendimento. Questo ha permesso di fare distinzioni nelle categorie di risposte mostrate anche nel grafico.

### Come ti comporteresti?



Le risposte corrette sono state selezionate in base alle indicazioni di legge, alle indicazioni scientifiche e al buon senso. Quasi interamente, le risposte date riconoscevano il limite delle proprie capacità e preparazione e dunque chiaramente esprimono l'intenzione di inviare e affidare il paziente presso una figura specialista come il cardiologo, più formato per il trattamento della patologia. Partendo da quella più piccola delle 3 rimaste, denominata "terapia antibiotica" si può dire che gli intervistati che hanno indicato questa opzione hanno dato le risposte peggiori. In primis, prescrivere antibiotici quando non è necessario è un errore grave, a maggior ragione quando non si è nel proprio campo. Infatti, non è per niente corretto per l'odontoiatra prescrivere antibiotici ad un paziente con infezioni polmonari o del tratto urinario solo perché vi può essere la probabilità bassissima che il paziente odontoiatrico e cardiopatico, dopo un possibile fallimento della profilassi, sviluppi un'infezione dell'endocardio. Inoltre, l'utilizzo di antibiotici in caso di endocardite dev'essere stabilito solo dopo emocoltura e inequivoca identificazione del/i patogeni responsabili. Iniziare una terapia empirica è pericolosissimo sia in senso di sviluppo di resistenza agli antibiotici che di identificazione. Sì, perché esiste circa l'1% di probabilità che endocarditi non siano identificate dalle emocolture e percentuali simili che la causa sia un'infezione fungina. Quindi, su 10 pazienti che manifestano l'endocardite infettiva, tra 1 e 2 di loro potrebbero rischiare molto più degli altri in quanto o non si riesce a identificare la causa oppure si potrebbe utilizzare il farmaco sbagliato. Per cui, risposte del tipo seguente sono le più problematiche:

- *Mi accerterei che il danno non sia stato arrecato da me, nel caso contrario, Bhe spero non mi succeda...*
- *Somministrerei antibiotici e monitorerei i sintomi*

- *Ulteriori antibiotici*

Si potrebbe comprendere la paura che traspare nel primo commento ma non è una giustificazione ad agire male. I secondi commenti invece potrebbero far pensare che derivino da degli intervistati con la doppia laurea, sia in Medicina e Chirurgia che in Odontoiatria e Protesi dentaria. Ancora una volta si ribadisce che avere la doppia laurea non autorizza a invadere altri campi medici specialistici. È ben accetta la collaborazione e consultazione reciproca senza scavalcare i colleghi. Altre risposte di queste 24 sono state più moderate e hanno chiaramente rispettato il campo di pertinenza però, l'errore fondamentale è stato quello di continuare a prescrivere antibiotici. In questo caso, informazioni simili sono state date da 11 professionisti e 13 studenti. Ancora una volta si denota la quasi parità tra i 2 campioni e si può dedurre una certa influenza che i primi possono presumibilmente avere sui secondi.

Le rimanenti tipologie di risposta sono molto affini tant'è che è stato difficile discernere tra le due e hanno delle percentuali equiparabili. La distinzione appunto è stata data dal tempismo e prontezza della presa azione. Infatti, entrambe le categorie gli intervistati si dichiarano fuori competenza e affidano ai colleghi specialisti il paziente, ma la prima classe di risposte si rivolge al servizio di emergenza o al pronto soccorso o struttura ospedaliera, mentre la seconda perde tempo contattando a volte il medico di base e altre volte il "cardiologo di fiducia". Il Sistema Sanitario Nazionale, seppur con le proprie imperfezioni, ci ha permesso di non distinguere più tra "ospedali buoni o cattivi" oppure medici "migliori o peggiori". Tuttavia, queste scelte o comportamenti del mondo medico derivano da una tradizione passata che è esistita fino a non molto tempo fa. Infatti, basti pensare che fino all'incirca fine degli anni '60 il concetto di ospedale era alquanto nuovo e fino ad allora si erano incontrati spesso dei modelli molto all'avanguardia ma finanziati come opere di beneficenza e affini. E quindi anche l'espressione "chiamate un medico" in caso di bisogno assumeva un significato diverso. Oggi, grazie a delle normative vigenti e all'evoluzione della tecnologia e del progresso scientifico, il punto di vista è diverso. Infatti, in caso di bisogno si direbbe: "chiamate il 112" anziché chiamate un medico. Questo perché grazie a delle sezioni come quello delle emergenze della sanità nazionale v'è una preparazione e specializzazione tale da ridurre i tempi di intervento e risultare salvavita. Dunque, risposte come *"Rivolgersi al cardiologo di fiducia ed eventualmente un internista per una terapia antibiotica mirata per l'endocardite. Monitorare il paziente."* seppur corrette concettualmente, aggiungono passaggi che rallentano l'approccio terapeutico rispetto alla possibilità di un intervento immediato. Altre volte è stato messo in causa l'intervento del medico di famiglia. Anch'esso, come figura medica, non può garantire la tempestività di intervento in una situazione di emergenza. Anche se la malattia non è fulminante, quando si verifica può essere mortale, quindi è normale considerarla come un'emergenza.

E infine, le risposte migliori a questo quesito sono state:

- *Contatterò con cadenza regolare il paziente sospetto in cerca di sintomi soprannominati. Se vi è uno qualsiasi dei segni di sopra si chiama il 112 e si affida ai colleghi specialisti.*
- *Chiamerei il 112 e aspetterei le indicazioni di un medico interno. In caso di pericolo di vita immediato, provvederei a somministrare manovre salvavita*
- *Se sono sicuro, spiegare al paziente che a causa del trattamento si è verificato questo problema e che necessita di recarsi il prima possibile in ospedale*

- *Segnalando il paziente al centro ospedaliero più vicino per le opportune cure mediche*

V'è da dire che alcuni degli intervistati possono essere delle figure mediche che prestano dei servizi presso degli ospedali e dunque il loro modo di esprimersi è stato influenzato dalla quotidianità della loro professione e questo lo si può supporre da risposte quali: *“Analisi del sangue, analisi colturale, chiedere se ha affanno, fare una buona anamnesi e rimandarlo dal cardiologo”* che se immaginiamo in un percorso ospedaliero è quello che prevede il protocollo gestionale di casi come questo, e dunque è stata considerata corretta e inserita in questa categoria nonostante non si nomini esplicitamente il servizio di emergenza.

**15)** La domanda numero 15 aveva lo scopo di indagare parte della preparazione degli intervistati sui rischi della terapia antibiotica e, indirettamente, di far riflettere su alcune risposte e infatti chiede:

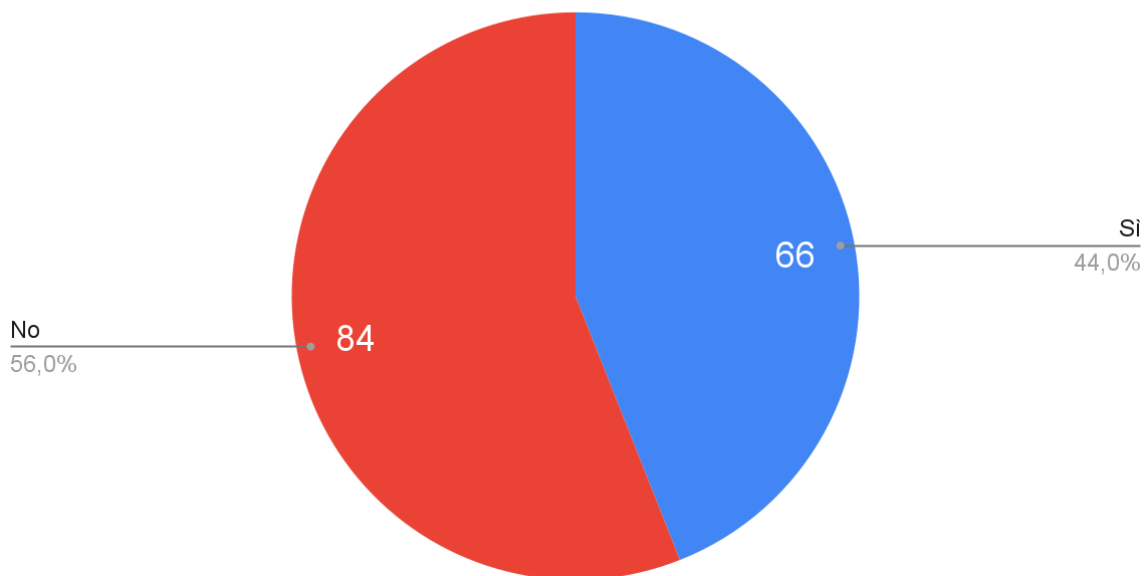
- *Sei a conoscenza di effetti collaterali gravi dovuti alla somministrazione di antibiotici utilizzati per la profilassi antibiotica in odontoiatria?*

A. *Si*

B. *No*

*Se sì, quali? Elencare alcuni.*

**Sei a conoscenza di effetti collaterali gravi dovuti alla somministrazione di antibiotici utilizzati per la profilassi antibiotica in odontoiatria?**



Come si può vedere anche dal grafico, la percentuale delle risposte negative (56%) è stata molto più grande di quelle positive e riguarda 40 odontoiatri abilitati e 44 studenti.

Questo dato è la dimostrazione di quanto sottovalutata per vantaggi e rischi sia ancora la tematica della profilassi antibiotica in odontoiatria da parte dei clinici nella pratica routinaria. Inoltre, le

risposte “sì” che sono state date, molto spesso sono associate con lo sviluppo di resistenza antibiotica.

Infatti, la parola resistenza antibiotica è apparsa 34 volte su 66 risposte, ossia poco più della metà delle risposte ricevute. Bisogna precisare che tale problematica è una complicità dell’uso degli antibiotici sia in terapia che in profilassi, come è stato discusso nel capitolo rispettivo, ma non è dovuta alla molecola di per sé ma al suo uso errato, e non può essere considerata un effetto collaterale effettivo. L’altro effetto collaterale maggiormente citato è stata l’allergia scritta sia come shock anafilattico che come ipersensibilità o anche anafilassi. Il totale delle volte in cui appare questa parola è stato 47 volte su 66 risposte.

Altri effetti collaterali nominati, anche se non, gravi o gravissimi, sono stati:

- Nausea e vomito: 2 volte.
- Diarrea e problematiche legate ad una iniziale disbiosi della flora intestinale: 9 volte.
- Interazione con altri farmaci: 2 volte.

Invece gli effetti collaterali gravi e gravissimi menzionati sono stati:

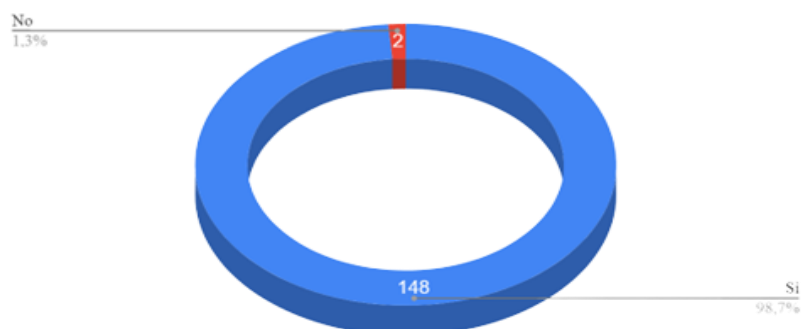
- Insufficienza renale ed epatica: 3 volte.
- Gastrite: 2 volte.
- Emorragia gastrointestinale: 3 volte.
- Colite pseudomembranosa: 2 volte.
- Anticoagulazione: 1 volta.
- Allungamento del tratto Q-T: 1 volta.
- Neurotossicità intesa anche come convulsioni: 3 volte.
- Infiammazione dei legamenti o tendiniti: 1 volta.
- Sindromi cutanee gravi: 1 volta.

**16)** Proprio perché la resistenza agli antibiotici è un argomento molto legato alla pratica clinica è stata pensata una domanda specifica sull’argomento, ossia la n.16 che chiede:

- *Sei a conoscenza della problematica della resistenza agli antibiotici?*

A. *Si*  
B. *No*

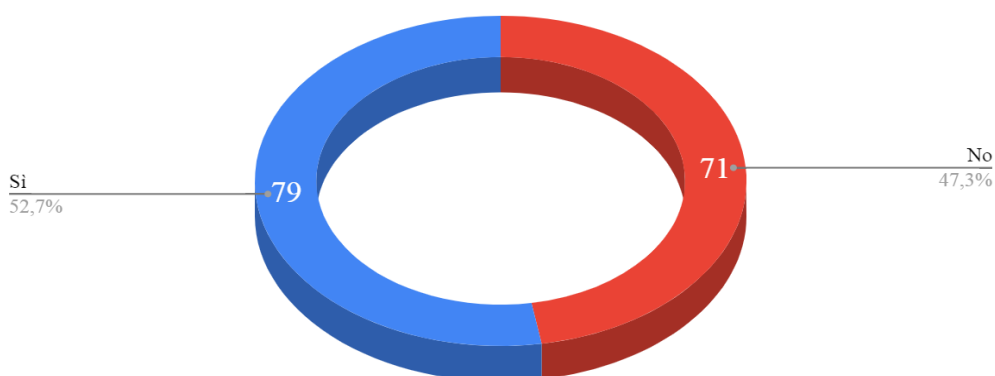
Sei a conoscenza della problematica della resistenza agli antibiotici?



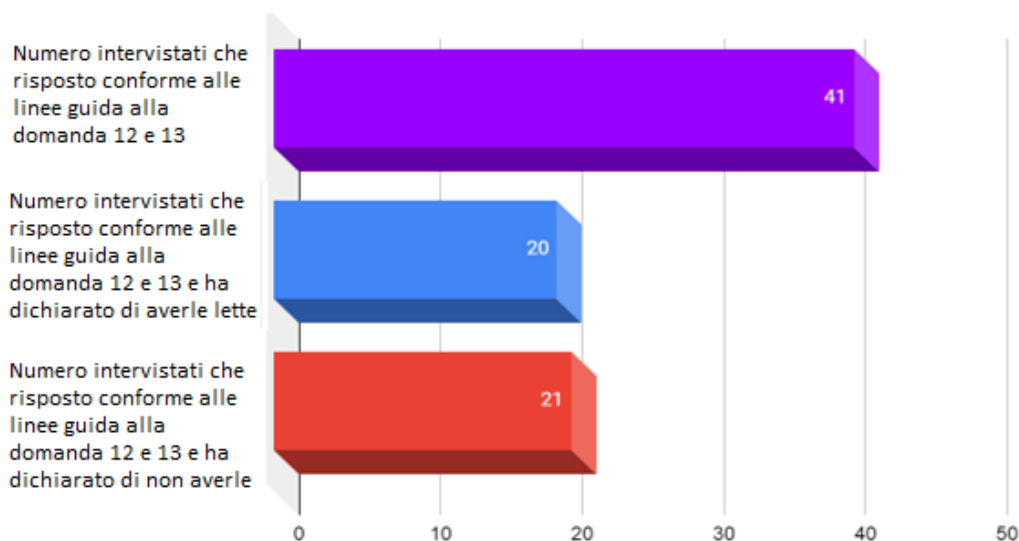
Quasi la totalità degli intervistati ammette di essere a conoscenza della resistenza antibiotica. Tuttavia, questo dato contraddice quelli precedenti sulla posologia e modalità di somministrazione del farmaco (vedere più avanti).

17) Infine, la domanda successiva ha chiesto se sono state lette le ultime linee guida riguardanti la profilassi antibiotica in odontoiatria rilasciate dal Ministero. Anche questa domanda prevedeva una risposta multipla con sì e no. Le risposte si sono distribuite come riportato nel grafico.

Hai letto le ultime linee guida nazionali riguardo la profilassi antibiotica in campo odontoiatrico?



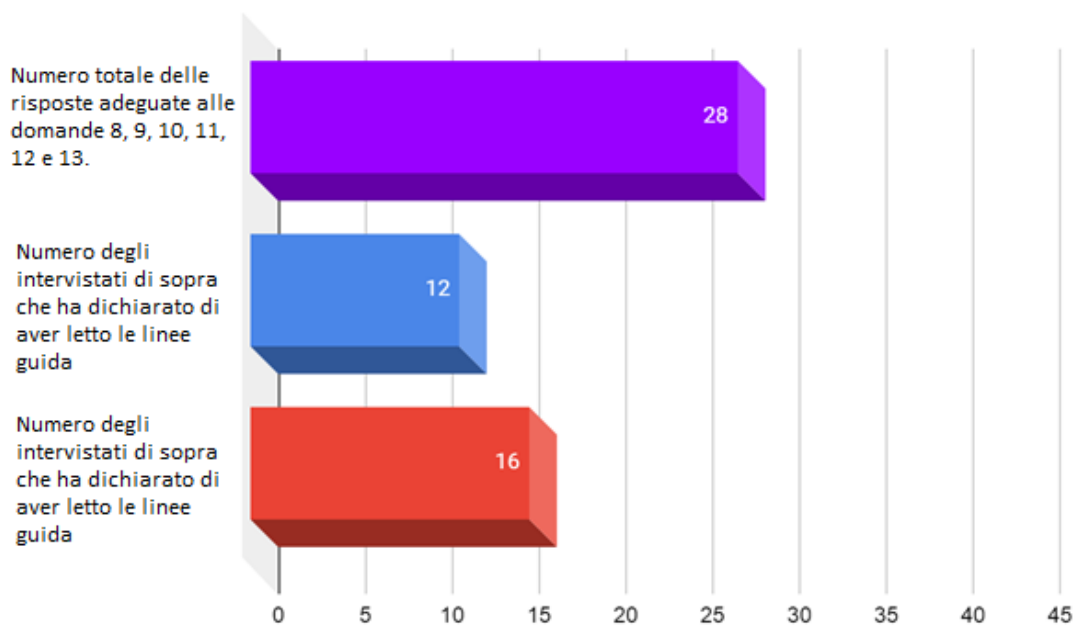
Tuttavia, per com'è stato strutturato il presente sondaggio, si può dire che la conoscenza delle linee guida è meglio evidenziabile dalle domande n. 12 e 13 nelle quali si chiede sia la posologia che la modalità di somministrazione sia per il paziente adulto che per quello in età evolutiva degli antibiotici durante la procedura di profilassi.



Dunque, aver risposto adeguatamente ad entrambe le domande menzionate è una condizione sufficiente per poter affermare che, in tema di profilassi antibiotica, v'è pieno rispetto del protocollo attualmente adottato. Dall'analisi di quelle risposte si può ricavare che solo 41 degli intervistati ha risposto correttamente, ossia il 27,3%. Per agevolare lo studio sono state escluse le possibili varianti in cui si è risposto bene solamente ad una delle 2 domande. In relazione a quanti di questi si

reputano aggiornati rispetto alle linee guida e quanti no ma eseguirebbero bene il protocollo, si può dire che il rapporto è quasi di 50 e 50% ossia di 21 intervistati che ha risposto bene a entrambe le domande e NON (in rosso) ha letto le linee guida e 20 intervistati viceversa come si può notare anche dal grafico annesso.

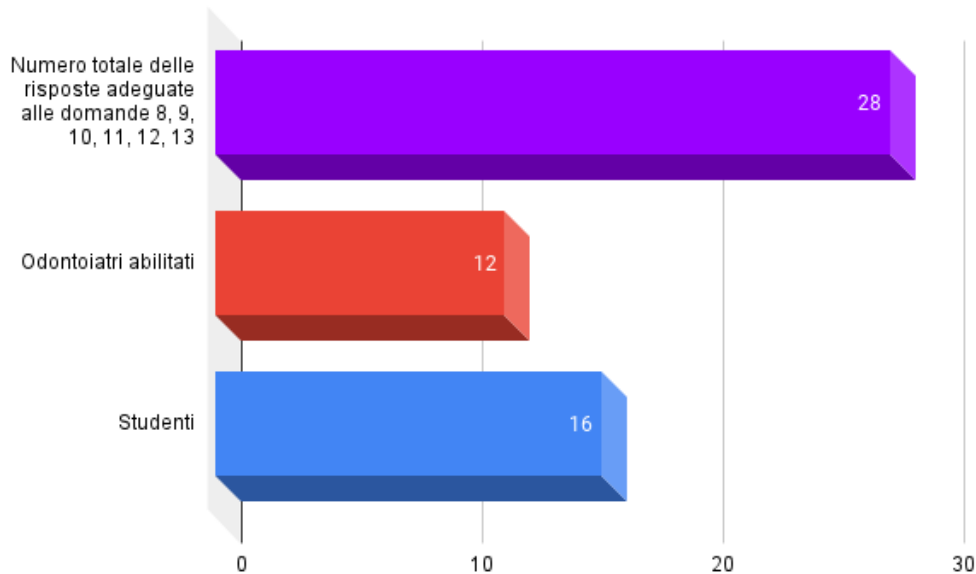
Se consideriamo le domande dalla n.8 e fino alla n.13, queste percentuali cambiano in maniera ancora maggiore. Infatti, queste 6 domande possono essere viste come mutualmente esclusive in quanto, seppure si sia risposto bene alla domanda sul dosaggio rispetto all'età del paziente, se gli intervistati hanno sbagliato periodo di applicazione oppure tipologia del paziente o procedura in cui applicarla, l'ipotesi cade. Dunque, tirando le somme si ha che solo 28 dei questionari sono stati considerati aderenti alle linee guida a pieno titolo, dei quali solo 12 si ritengono aggiornati con le linee guida mentre 16 ammettono di non aver letto le linee guida. Tuttavia, tenendo conto che le linee guida in questione sono risalgono all'anno 2017 e al 2018 quelle sui pazienti che devono sottoporsi a cure oncologiche e immunocompromessi e che, la domanda presentava la parola "ultime" nel testo, potrebbe aver confuso alcuni degli intervistati e dunque le proporzioni sarebbero effettivamente differenti. In conclusione, su 150 intervistati solo 28 pari a circa il 19% hanno risposto correttamente a tutte le domande considerate tecniche.



Alla luce di questi dati, bisogna dire che alla domanda n. 9, che ha escluso 5 intervistati, si apprezzano in parte le loro risposte in quanto, rispetto ad altri hanno mostrato una maggiore coerenza e considerazione del paziente. È curioso osservare che considerando il totale di questi 28 intervistati, le differenze tra professionisti e studenti, si ripetono in maniera identica a quanto osservato nelle domande precedenti. Questo ci fa ipotizzare che nel loro insieme gli studenti siano leggermente più aggiornati sulle linee guida rispetto ai loro futuri colleghi. Tali differenze sono probabilmente dovute alla maggiore apertura alle novità degli studenti essendo ancora in una fase di formazione, mentre gli odontoiatri professionisti sembrano essere più concentrati all'applicazione delle conoscenze acquisite in precedenza nella pratica occupati lavorativa. Tuttavia, considerando tutte le risposte a tutte le domande, che siano state conformi o meno alle linee guida, abbiamo osservato una tendenza generale ad avere risposte simili tra le due categorie. Questo dimostra una



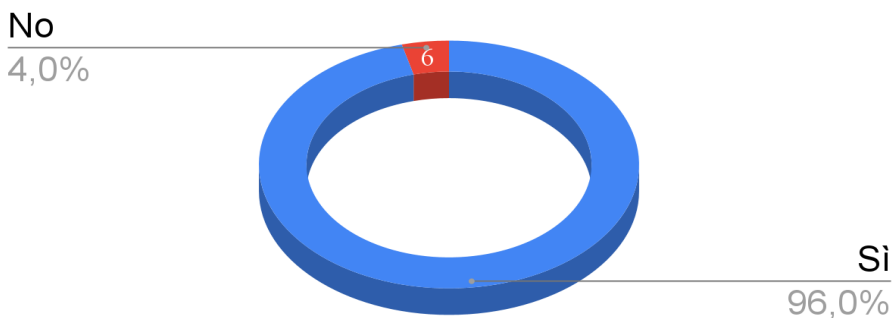
forte influenza che le generazioni più grandi hanno su quelle più giovani. Questa correlazione non è altro che il tramandare di un sapere acquisito, poiché si riesce a risalire ad un'origine comune, anche se in taluni casi, insieme a ciò che utile rischia di essere trasmesso anche qualche concetto superato.



Su questa linea di pensiero, anche le risposte alla domanda n. 16 sulla conoscenza della resistenza antibiotica non sono corrette. O per dirla meglio, si deduce con chiarezza che in realtà questa problematica non è affatto ben compresa. Infatti, si ribadisce quanto già riportato nel capitolo di riferimento ossia, ogni regime farmacologico dev'essere correttamente seguito e applicato. Non si può "giocare" con dosaggi, orari e molecole in maniera empirica, in quanto si rischia di causare problemi seri anziché risolvere quelli già presenti.

**18)** Verso il termine, il sondaggio chiedeva se si fosse predisposti a cambiare comportamento rispetto a quanto fatto fino ad oggi basandosi su nuove evidenze organizzate in nuove linee guida. I dati sono incoraggianti ed il 96% sarebbe predisposto ad accogliere le nuove indicazioni.

Se le linee guida nazionali e la letteratura internazionale dimostrassero delle differenze di approccio per la profilassi antibiotica rispetto alle procedure standard da te utilizzate o previste nella tua struttura,



Al contrario, le 6 risposte negative hanno dato dei punti di riflessione interessanti.

Infatti, si chiede:

*Se le linee guida nazionali e la letteratura internazionale dimostrassero delle differenze di approccio per la profilassi antibiotica rispetto alle procedure standard da te utilizzate o previste nella tua struttura, modifichereste il vostro comportamento clinico?*

- A. Sì
- B. No

*Se no, spiega brevemente perché.*

Abbiamo ottenuto le seguenti risposte:

- *Non avendo mai riscontrato pazienti con danni in seguito a profilassi antibiotica non ci sarebbe il bisogno di cambiare le procedure, bensì di farlo solo con casi altamente specifici su cui è dimostrata la migliore efficacia del nuovo tipo di profilassi.*
- *Perché ho visto che i giudizi penalizzano il medico in maniera peggiore se questo non ha fatto la profilassi anche se non era indicata rispetto ad una eventuale reazione avversa a questo.*
- *Problematica medico-legale e percezione del pz (siccome in altre circostanze gli è stata somministrata la profilassi, non farla espone a perdita di credibilità)*
- *Purtroppo, sono perfettamente cosciente di utilizzare troppi antibiotici, ma sono i pazienti che lo VOGLIONO e piantano grane se non glieli dai.*
- *Perché la vita è troppo breve per stare dietro alle mode del momento.*
  
- *Non ho sufficiente esperienza per esprimermi.*

La prima risposta della lista è abbastanza loquace. Riassume bene quanto sostenuto fino ad ora per cui la sua appartenenza alla sezione dei “No” è dubbia. Comunque sia rimane una risposta valida. Spezza l'entusiasmo leggere che 3 se non 4 colleghi si sentano sotto pressione dalle problematiche medico legali. E la confessione “*Purtroppo sono perfettamente cosciente di utilizzare troppi antibiotici*” lascia spiazzati. Praticamente essi si sentono costretti a dover scegliere tra il rigore scientifico e quello “presunto” legale. È davvero struggente. Tuttavia, si tratta di decisioni portate avanti dalla paura e da una inadeguata formazione legale. Come detto nella sezione delle responsabilità legali, per via della legge n.24 del 08/03/2017 ogni medico è OBBLIGATO a tenere un comportamento scientifico adeguato che si attiene alle linee guida e nel caso di loro assenza ufficiale, a quelle con maggior indice di evidenza scientifica. Per cui si rischia molto di più prescrivendo farmaci che non facendolo e non solo a livello legale. D'altronde, avere una maggioranza di colleghi che utilizza delle linee guida arretrate e non si aggiorna non aiuta. Basti pensare alle risposte di questo sondaggio. Si ricorda anche che non tutti i pazienti possono essere laureati in odontoiatria per cui bisogna essere fermi con fierezza nella conoscenza.

Si coglie del malcontento anche dal collega che considera il cambiamento una moda del momento. Tuttavia, un comportamento del genere non è ben accetto.

Infine, lascia perplessi la correlazione tra la mancata esperienza e l'espressione. Dopo la laurea vi è l'obbligo della formazione continua in medicina per cui si acquisiscono i crediti ECM e dunque, se vi è una novità essa va accolta.

# Conclusioni.

Dallo studio descritto in questa tesi emerge che la profilassi antibiotica in odontoiatria non è ancora così conosciuta ed applicata come dovrebbe essere. Inoltre, non va dimenticato che non si tratta di una procedura infallibile né esente da complicanze. Secondo le linee guida attuali il protocollo di profilassi dovrebbe essere limitato alla prevenzione dell'endocardite batterica che è una malattia potenzialmente mortale, anche se relativamente rara specie come complicanza di procedure odontoiatriche. Protocolli di profilassi per altre condizioni a rischio attualmente non sono considerati sufficientemente motivati dal rapporto costi, rischi e benefici.

Infatti, l'applicazione di un protocollo di profilassi antibiotica può essere causa di vari tipi di complicazioni correlati alla somministrazione degli antibiotici selezionati, fino al rischio di shock anafilattico, effetti negativi causati dall'interazione con altri farmaci, o altri effetti collaterali anche gravi come insufficienza renale, epatica o disturbi circolatori. Inoltre, negli ultimi anni una delle principali limitazioni all'uso di antibiotici, che quindi limita anche l'estensione a tutti i pazienti della profilassi antibiotica, è il rischio sempre più concreto e frequente dell'insorgenza di infezioni sostenute da specie microbiche resistenti agli antibiotici.

Non va inoltre dimenticato che un'esecuzione errata della profilassi antibiotica identificata come causa di queste complicazioni può dare luogo a problematiche legali per l'operatore ritenuto responsabile di queste procedure.

Dai risultati del sondaggio somministrato a 150 intervistati sparsi in tutt'Italia e che ha coinvolto sia studenti di Odontoiatria e Protesi dentaria che Odontoiatri abilitati, ho riscontrato che, in linea generale, non si osserva una buona sintonizzazione tra le risposte selezionate e le raccomandazioni del Ministero della salute, e in molti casi vengono ancora preferite linee guida più datate e non più in accordo con le nuove evidenze scientifiche.

Infatti, un'analisi più dettagliata delle domande nel loro complesso fa risaltare che solo il 18,66% degli intervistati ha risposto in modo conforme a quanto previsto dal Ministero della Salute a tutte le domande tecniche del sondaggio, che riassumono al meglio la tematica.

Nelle domande a risposta libera ho inoltre riscontrato una scarsa attenzione alla problematica della resistenza agli antibiotici e della gestione delle emergenze.

Infine, quasi la totalità degli intervistati ha espresso la volontà di sincronizzarsi con le nuove linee guida, dimostrando una significativa apertura a modificare i propri comportamenti clinici in presenza di adeguate informazioni, per cui ancora una volta diventa determinante l'educazione continua in medicina per migliorare le procedure cliniche normalmente utilizzate.

Abbiamo quindi valutato le risposte fornite dai professionisti rispetto a quelle date dagli studenti, che hanno mostrato un livello di aggiornamento lievemente superiore ai primi.

Alla luce di questi risultati, il richiamo spesso ripetuto all'aggiornamento continuo nella professione diventa imperativo, in particolare considerando le implicazioni cliniche e di gestione delle emergenze, ma anche di natura legale che da queste procedure possono derivare. Diventa altresì fondamentale la collaborazione dell'Odontoiatra con altre figure mediche, il Ministero della salute e l'Agenzia Italiana del Farmaco per la vigilanza del farmaco.

# Appendice.

## Profilassi antibiotica in odontoiatria:

Il seguente sondaggio è totalmente anonimo ed ha lo scopo di indagare e paragonare i protocolli di profilassi conosciuti e applicati nel contesto odontoiatrico.

1. Sei un:

- A. Studente di odontoiatria dal 3° al 6° anno
- B. Odontoiatra abilitato che esercita la professione
- C. Chirurgo maxillo-facciale abilitato che esercita la professione
- D. Specializzando in chirurgia maxillo-facciale
- E. Farmacista abilitato che esercita la professione
- F. Studente di farmacologia o Chimica e tecnologia farmaceutica dal 3° al 5° anno

2. Qual è la regione in cui svolgi o svolgerai la professione?

---

3. Dove si è svolta o si svolgerà la tua laurea?

- A. Italia
- B. Estero (Specificare il paese) \_\_\_\_\_

4. Solo per gli odontoiatri: oltre a quella in odontoiatria, hai un'altra laurea?

- A. Sì (specificare quale) \_\_\_\_\_
- B. No

5. Eseguendo la profilassi antibiotica, cosa si va a prevenire?

- A. Un'infezione
- B. Un'infezione batterica
- C. Un'infezione virale

6. Quanti protocolli di profilassi antibiotica applichi in campo odontoiatrico? (Rispondere con un numero) \_\_\_\_\_

7. Con quali pazienti applichi il protocollo di profilassi antibiotica?

- A. Tutti i pazienti senza distinzione
- B. Solo alcuni pazienti

8. A quali dei seguenti pazienti applicheresti il protocollo di profilassi?

- A. Pazienti che hanno già avuto un episodio di endocardite
- B. Pazienti con problemi cardiaci e malformazioni che presentano un compromesso funzionamento valvolare
- C. Pazienti oncologici in cura con radio e/o chemioterapia che hanno debilitato fortemente il sistema immunitario
- D. Tutti i precedenti
- E. Nessuno dei precedenti

9. In quale manovra odontoiatrica applichi il protocollo di profilassi?

- A. Nessuna
- B. Solo estrazione dei denti inclusi
- C. Igiene dentale
- D. Tutte le precedenti
- E. Tutte quelle procedure che prevedono o nelle quali si può verificare una soluzione del continuo della mucosa e sanguinamento

10. Quando applichi la profilassi antibiotica?

- A. Esclusivamente prima della manovra considerata
- B. Prima e dopo la manovra considerata
- C. Solo Dopo la manovra considerata
- D. Nessuna delle precedenti

11. Che posologia utilizzi nella somministrazione per os della profilassi antibiotica nel paziente adulto?

- A. 1 g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 1 g di azitromicina o claritromicina oppure di clindamicina o cefalexina, il tutto dai 30 ai 60 min prima della procedura.
- B. 2 g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 500 mg di claritromicina o azitromicina o ancora, 2g di cefalexin o 600mg di clindamicina il tutto dai 30 ai 60 min prima della procedura.
- C. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui una pillola da 1g la sera prima e un'altra sempre da 1g 60 min prima della procedura.
- D. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui almeno una pillola da 1 g 60 min prima della procedura e l'altra 6 ore dopo.
- E. 2g di amoxicillina oppure di claritromicina o azitromicina in caso di allergia, di cui almeno una pillola da 1g 60 min prima della procedura e l'altra 6 ore dopo. Dopodiché 1 pillola ogni 8 ore fino alla fine della scatola.
- F. Altro (specificare)

---

---

---

---

12. Che posologia per os utilizzi nel paziente in età evolutiva?

- A. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina. Il tutto dai 30 ai 60 min. prima della procedura.
- B. 1g di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 1g di azitromicina o claritromicina. Il tutto dai 30 ai 60 min. prima della procedura.
- C. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina, il tutto con 1 somministrazione la sera prima ed un'altra 60 min. prima della procedura.
- D. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina di cui una somministrazione 60 min. prima della procedura e l'altra dopo 6 ore.
- E. 50 mg/kg di amoxicillina oppure, in caso di allergia, 15mg/kg di azitromicina o claritromicina o ancora, di 20 mg/kg di clindamicina di cui 1 somministrazione 60 min.

prima della procedura e le altre dopo la procedura delle quali una prima somministrazione dopo 6 ore e poi ogni 8 ore fino alla fine della scatola.

F. Altro (specificare)

---

---

---

---

13. Hai mai riscontrato un paziente che ha sviluppato un'endocardite batterica dopo una procedura odontoiatrica?

A. SI

B. No

- Se sì, Come si è manifestata la problematica?

---

---

---

---

- Come ti sei comportato?

---

---

---

---

- Se no, come pensi si potrebbe presentare tale problematica?

---

---

---

---

- Come ti comporteresti?

---

---

---

---

14. Sei a conoscenza di effetti collaterali gravi dovuti alla somministrazione di antibiotici utilizzati per la profilassi antibiotica in odontoiatria?

A. Si

B. No

Se sì, quali? Elencare alcuni.

---

---

---

---

15. Sei a conoscenza della problematica della resistenza agli antibiotici?

- A. Si
- B. No

16. Hai letto le ultime linee guida nazionali riguardo la profilassi antibiotica in campo odontoiatrico?

- A. Si
- B. No

17. Se le linee guida nazionali e la letteratura internazionale dimostrassero delle differenze di approccio per la profilassi antibiotica rispetto alle procedure standard da te utilizzate o previste nella tua struttura, modificherebbe il vostro comportamento clinico?

- A. Si
- B. No

Se no, spiega brevemente perché.

---

---

---

---





# Ringraziamenti:

Ringrazio profondamente mio padre per tutti i sacrifici che ha fatto per permettermi di arrivare qui e al quale dedico questa tesi.

Mamma e Henri per essermi stati vicino quando pensavo di impazzire e in ogni altro momento.

Al mio relatore, per tutta la sua dedizione nei miei confronti.

Ringrazio il Dott. Giuseppe Modugno per avermi aiutato nella condivisione del sondaggio di sopra ed essere stato un mentore di vita nel mondo del lavoro.

Ad alcuni componenti del corpus docenti dell'“Università degli studi di Roma La Sapienza” e dell'“Università di Genova” per avermi formato non solo come studente ma anche individuo con dei valori profondi.

Ringrazio molto le mie insegnanti di italiano, le Prof.sse Carmosino, Fortunato e Lanzolla, grazie alle quali oggi padroneggio suddetta lingua e per avermi trasmesso rispettivamente la dedizione, perseveranza e passione nello studio nonché l'amore per la letteratura.

Al mio amico fraterno Daniele per essere mia fedele guida sia nello studio che nella pratica clinica. Alla mia mia amica Antonella che con la sua pagina non solo mi ha aiutato alla condivisione del sondaggio ma è stata una compagna di battaglie in ogni esame sostenuto insieme dal primo momento che l'ho conosciuta.

A tutti i miei amici che sono stati con me nel bene e nel male in tutto questo percorso.

# Bibliografia:

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 10e  
© 2015, 2012, 2008, 2005, 2001, 1997, 1992, 1988, 1984, 1980 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved. ISBN 978-1-4557-5134-12.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 169:463, 2009.
3. An introduction to Medical Statistic, 4th edition Martin Bland Copyright © Oxford University Press, 2015 Copyright © 2019 by Maggioli S.p.A ISO 9001:2008
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology. Circulation 111:e394, 2005
5. Michele La Placca, Principi di microbiologia medica decima edizione: gennaio 2005, 2001, 2000, 1995, 1991, 1988, 1985, 1979, 1974, 1971, © Società editrice esculapio s.r.l.- 40131 Bologna -Via Terracini 30 - Tel.0516340113 - Fax 0516341136
6. Farmacologia medica ed elementi di terapia 3ed. Redazione: SEP BaMa Srl - Vaprio d'Adda (MI) © 2011 - Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati ISBN 978-88-214-2920-0
7. **Farmacologia generale e clinica - 9788829926510 di Katzung Bertram G. Preziosi P. (cur.) edito da Piccin-Nuova Libreria, 2014**
8. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
9. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med (Lond). 2020 Jan;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1. PMID: 31941729; PMCID: PMC6964163.
10. Calcaterra G, Crisafulli A, Guccione P, Di Salvo G, Bassareo PP. Infective endocarditis triangle. Is it the time to revisit infective endocarditis susceptibility and indications for its antibiotic prophylaxis? European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(16):1771-1774. doi:10.1177/2047487319856126
11. Debra A Goff, Julie E Mangino, Andrew H Glassman, Douglas Goff, Peter Larsen, Richard Scheetz, Review of Guidelines for Dental Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Endocarditis and Prosthetic Joint Infections and Need for Dental Stewardship, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 2, 15 July 2020, Pages 455–462, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1118>
12. Ahmad N, Saad N. Effects of antibiotics on dental implants: a review. J Clin Med Res. 2012 Feb;4(1):1-6. doi: 10.4021/jocmr658w. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22383920; PMCID: PMC3279494

13. Grosso, Pelissero, Pisa, Petrini "Manuale di diritto penale-parte generale", 2<sup>a</sup> ed., Giuffr  Milano 2017
14. G. Chin , A. Zoppini Manuale di diritto civile (ed. 2022) Nel Diritto
15. Legge n. 24 08/03/2017 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonch  in materia di responsabilit  professionale degli esercenti le professioni sanitarie."
16. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group John Chambers,<sup>1</sup> Jonathan Sandoe,<sup>2</sup> Simon Ray,<sup>3</sup> Bernard Prendergast,<sup>3</sup> David Taggart, 4 Stephen Westaby,<sup>4</sup> Chris Arden,<sup>5</sup> Lucy Grothier, 6 Jo Wilson,<sup>7</sup> Brian Campbell, 8 Christa Gohlke-B rwolf, 9 Carlos A Mestres, 10 Raphael Rosenhek, 11 Philippe Pibarot,<sup>12</sup> Catherine Otto<sup>13</sup>. Heart April 2014 Vol 100 No 7
17. G. Koc,er, E. Yuce, A. Tuzuner Oncul, O. Dereci, O. Koskan: Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2014; 43: 639–643. # 2013 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
18. **Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar** Francesco Sortino and Marco Cicc  PMID: PMC3221082 PMID: 22135686
19. Efficacy of immediate postoperative intramasseteric dexamethasone injection on postoperative swelling after mandibular impacted third molar surgery: A preliminary split-mouth study  m r Dereci,<sup>1</sup> Ayseg l Mine T z ner- nc l,<sup>2</sup> G lperi Kocer,<sup>3</sup> Esra Y ce,<sup>4</sup> Mehmet Askar,<sup>5</sup> Adnan  zt rk<sup>6</sup>
20. A case for antibiotic perturbation of the microbiota leading to allergy development Expert Rev. Clin. Immunol. 9(11), 1019–1030 (2013)
21. **Antibiotic allergy** Kimberly G Blumenthal, Jonny G Peter, Jason A Trubiano, Elizabeth J Phillips [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)
22. **How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial Chemotherapy** Stephanie J Dancer
23. Drug allergy assessment at a university hospital and clinic; JACQUELINE D. PILZER, TIMOTHY G. BURKE, AND ALAN H. MUTNTCK
24. Neurological Adverse Effects Attributable to b-Lactam Antibiotics: A Literature Review Samuel Deshayes<sup>1,5</sup> • Antoine Coquerel<sup>2,3</sup> • Renaud Verdon<sup>4,5</sup> DOI 10.1007/s40264-017-0578-2
25. Seizures as adverse events of antibiotic Drugs A systematic review Raoul Sutter, MD Stephan R egg, MD Sarah Tschudin-Sutter, MD, MSc
26. Side effects of antibiotics during bacterial infection: Mitochondria, the main target in host cell Rochika Singh \*, Lakshmi Sripada, Rajesh Singh
27. The Challenge of Delabelling Penicillin Allergy; Cosby A. Stone, Jr. MD, MPH Jason Trubiano, MBBS David T. Coleman, MD Christine RF. Rukasin, MD Elizabeth J. Phillips, MD Orcid ID : 0000-0002-1888-4188 doi: 10.1111/all.13848

28. Shekhar S and Petersen FC(2020) The Dark Side of Antibiotics: Adverse Effects on the Infant Immune Defense against Infection. *Front. Pediatr.* 8:651. doi:10.3389/fped.2020.544460
29. Benefits of not Prescribing Prophylactic Antibiotics After Third Molar Surgery Anchal Prajapati<sup>1,2</sup> • Aalap Prajapati<sup>1</sup> • Swati Sathaye J. Maxillofac. Oral Surg. DOI 10.1007/s12663-015-0814-1
30. **A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures Amrik Singh Gill, Hana Morrissey and Ayesha Rahman** *Medicina* **2018**, 54, 95; doi:10.3390/medicina54060095
31. Esposito M, Coulthard P, Oliver R, Thomsen P, Worthington HV. Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD004152. DOI: 10.1002/14651858.CD004152.
32. Apparent Failures of Endocarditis Prophylaxis. Analysis of 52 Cases Submitted to a National Registry David T. Durack, MB, DPhil; Edward L. Kaplan, MD; Alan L. Bisno, MD
33. Infective Endocarditis Hospitalizations Before and After the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines Andrew S. Mackie, MD, SM,<sup>a,b</sup> Wei Liu, MSc,<sup>c</sup> Anamaria Savu, PhD,<sup>c</sup> Ariane J. Marelli, MD, MPH,<sup>d</sup> and Padma Kaul, PhD<sup>b,c</sup>  
 a Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada  
 b Department of Public Health Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada  
 c Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada  
 d MAUDE Unit, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.09.021>  
 0828-282X/2016 Canadian Cardiovascular Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
34. Analysis of Prosthetic Joint Infections Following Invasive Dental Procedures in England; Martin H. Thornhill, MBBS, BDS, PhD; Annabel Crum, BSc; Saleema Rex, BA, MSc; Tony Stone, BSc; Richard Campbell, MPH; Mike Bradburn, MSc; Veronica Fibisan, PhD; Peter B. Lockhart, DDS; Bryan Springer, MD; Larry M. Baddour, MD; Jon Nicholl, DSc *JAMA Network Open.* 2022;5(1):e2142987. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.42987
35. **The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice Peter B. Lockhart, DDS; Bridget Loven, MLIS; Michael T. Brennan, DDS, MHS; Philip C. Fox, DDS**
36. **Antibiotic prophylaxis reduces infectious after third-molar extraction in healthy patients complications but increases adverse effects**  
 Abdullah Marghalani *JADA* 2014;145(5):476-478 10.14219/jada.2013.51
37. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- Review

C Ramu\*, TV Padmanabhan

1Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Sciences, Sri Ramachandra University, Porur, Chennai - 600116, Tamil nadu, India 2Professor & Head of Department Of Prosthodontics, Faculty Of Dental Sciences, Sri Ramachandra University, Porur, Chennai - 600116, Tamil nadu, India

38. Sidana S, Mistry Y, Gandevivala A, Motwani N, Evaluation of the need for antibiotic prophylaxis after routine intra-alveolar dental extractions in healthy patients: A randomized double blind controlled trial, *The Journal of Evidence-Based Dental Practice* (2017), doi: 10.1016/j.jebdp.2017.04.007.
- 39. Infective Endocarditis Hospitalizations and Antibiotic Prophylaxis Rates Before and After the 2007 American Heart Association Guideline Revision**
40. *Circulation*. 2019;140:170–180. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657
41. Anti-Staphylococcus aureus immunotherapy: current status and prospects  
Jorge Garcí'a-Lara<sup>1</sup> and Simon J Foster<sup>2</sup>
42. ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN DENTISTRY: A REVIEW AND PRACTICE RECOMMENDATIONS  
**DARRYL C. TONG, B.D.S., M.S.D.; BRUCE R. ROTHWELL, D.M.D., M.S.D.**  
JADA, Vol. 131, March 2000 Copyright ©1998-2001 American Dental Association. All rights reserved.
43. Antibiotic Prophylaxis for Dental Treatment in Patients with Immunodeficiency Jacqueline D. Squire, MD<sup>a,\*</sup>, Pamela J. Gardner, DMD<sup>b,\*</sup>, Niki M. Moutsopoulos, DDS, PhD<sup>b</sup>, and Jennifer W. Leiding, MD<sup>a</sup> St Petersburg, Fla; and Bethesda, Md
44. Ministero della Salute, Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017.
45. Ministero della Salute Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio 2018
46. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures  
Clinical guideline [CG64] Published: 17 March 2008 Last updated: 08 July 2016
47. **Infective endocarditis following invasive dental procedures: IDEA case-crossover study.**  
doi: [10.3310/NEZW6709](https://doi.org/10.3310/NEZW6709) [Martin H Thornhill](#), [Annabel Crum](#), [Saleema Rex](#), [Richard Campbell](#), [Tony Stone](#), [Mike Bradburn](#), [Veronica Fibisan](#), [Mark J Dayer](#), [Bernard D Prendergast](#), [Peter B Lockhart](#), [Larry M Baddour](#), and [Jon Nicholl](#)

48. **Effects of Antibiotics on Dental Implants: A Review** [Nabeel Ahmad](#)<sup>a,c,d,e</sup> and [Najeeb Saad](#)<sup>b</sup>  
doi: [10.4021/jocmr658w](https://doi.org/10.4021/jocmr658w)
  
49. Review of Guidelines for Dental Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Endocarditis and Prosthetic Joint Infections and Need for Dental Stewardship [Debra A Goff](#), [Julie E Mangino](#), [Andrew H Glassman](#), [Douglas Goff](#), [Peter Larsen](#), [Richard Scheetz](#) [Author Notes](#)  
*Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 2, 15 July 2020, Pages 455–462, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1118>
  
50. American Heart Association Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis Through Control of Streptococcal Infections\* By COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS, Charles H. Rammelkamp, Chairman
  
51. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis: The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 30:2369, 2009.
  
52. *Primer on Allergic and Immunologic Diseases The Journal of Allergy and Clinical Immunology* Edizione italiana 2009 Sergio Bonini Floriano Bonifazi