

# Un'endocardite infettiva complicata trattata con successo con linezolid

Caso clinico

Graziano Antonio Minafra<sup>1</sup>, Donatella Concetta Cibelli<sup>1</sup>, Maria Pipino<sup>1</sup>,  
Vincenzo Dargenio<sup>1</sup>, Francesco Ventrella<sup>1</sup>

## Abstract

*Despite significant improvements in surgical and medical therapy, prosthetic valve endocarditis (PVE) is a diagnostic and therapeutic challenge and is often associated with a severe prognosis. We report a case of a 59-year-old woman, with PVE and bacterial endocarditis (Streptococcus bovis) successfully treated with linezolid. Linezolid is a bacteriostatic oxazolidinone antibiotic that has been proven to be effective for the treatment of patients with pneumonia, skin and soft tissue infections, and infections due to Gram-positive cocci. Linezolid is not yet recognised as a standard therapy for infective endocarditis, but its use becomes a necessity when infection is due to multidrug-resistant microorganisms.*

**Keywords:** *Streptococcus bovis, prosthetic valve endocarditis, infective endocarditis, linezolid*  
*A severe infective endocarditis successfully treated with linezolid*  
*CMI 2010; 4(1): 39-48*

<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna -  
Ospedale "G. Tatarella"  
- Cerignola - ASL FG  
(direttore Dott. Francesco  
Ventrella)

## CASO CLINICO

Una donna di 59 anni, con diabete mellito di tipo 2 insulino-trattato, portatrice da alcuni anni di protesi valvolare mitralica meccanica in terapia anticoagulante orale (TAO), viene ricoverata per comparsa da dieci giorni di ipertensione (temperatura corporea massima = 38,5 °C) continuo-remittente, astenia marcata e dispnea a riposo. A domicilio è stata trattata con paracetamolo e claritromicina per os (250 mg x 2/die per 7 giorni).

Un mese prima del ricovero si era sottoposta ad avulsione dentaria, profilassata con amoxicillina (1 g x 2/die per os per 14 giorni).

Dati di laboratorio significativi all'ingresso:

- anemia: Hb = 10,8 g/dl;
- leucocitosi neutrofila: GB = 14.700/m<sup>3</sup>; neutrofili = 84%;
- incremento degli indici di flogosi: PCR = 35 mg/dl (vn = 0-0,5); VES = 68 mm/h.

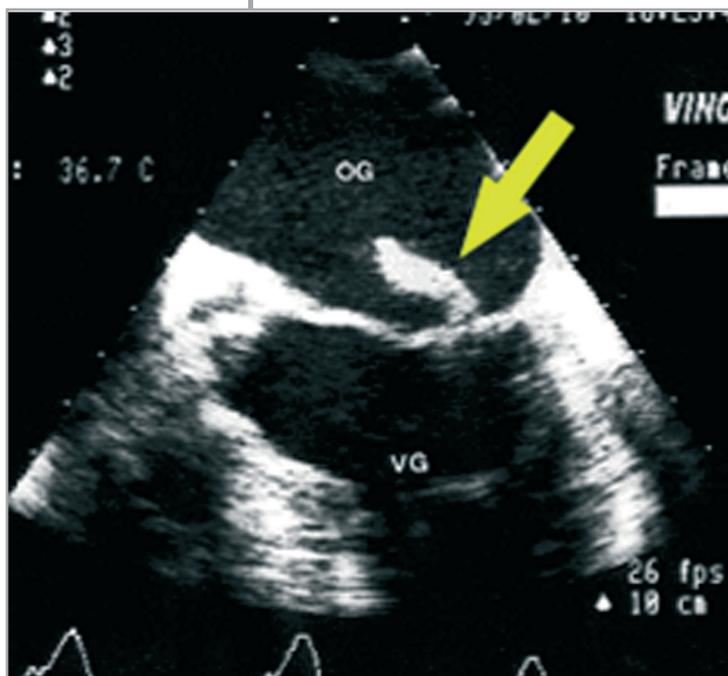
Vengono eseguite emocolture seriate e quindi si prescrive terapia antibiotica con cefalosporina di III generazione (cefotaxime 2 g x 2 ev), dimostratasi inefficace in quanto, dopo tre giorni di trattamento, vi era ancora persistenza della febbre.

La lunga durata della febbre, l'assenza di sintomi specifici e l'anamnesi positiva per procedure odontoiatriche in portatrice di

### Perché descriviamo questo articolo

*Per ricordare che nello studio diagnostico delle FUO (febbre di origine sconosciuta) bisogna sempre considerare in diagnosi differenziale le endocarditi (valutare sempre l'opportunità di eseguire ecocardiogramma transesofageo). Inoltre la terapia antibiotica dell'endocardite a volte può richiedere diversi cicli con farmaci differenti per riuscire a eradicare l'infezione*

**Corresponding author**  
Dott. Francesco Ventrella  
f.ventrella@tiscali.it



**Figura 1**  
Ecocardiogramma  
transesofageo  
della paziente:  
valvola mitralica  
con vegetazioni  
endocarditiche

protesi valvolare meccanica ci ha portato a sospettare un'endocardite batterica.

#### Domande da porre alla paziente

- Quali sono le caratteristiche della febbre (è di tipo continuo o continuo-remittente? È associata a brividi scuotenti?)
- Ha notato l'insorgenza di esantemi e/o macchie cutanee (tipo noduli)?
- A domicilio ha assunto antibiotici, e se sì quale antibiotico e per quanti giorni?

Per tale sospetto clinico sostituiamo la cefalosporina con ampicillina + sulbactam 3 g x 4/die ev. Tale antibiotico a tali dosaggi è considerato un'opzione terapeutica nelle endocarditi, in cui non si dispone ancora del risultato dell'emocoltura [1,2].

In sesta giornata il laboratorio comunica la positività dell'emocoltura con isolamento dello *Streptococcus bovis*. Contestualmente la paziente viene sottoposta a un ecocardiogramma transesofageo (ETE), che evidenzia la presenza di tre vegetazioni isoecogene sub-centimetriche, adese alla valvola meccanica e aggettanti in atrio sinistro, ad elevata mobilità e alto rischio embolico (Figura 1).

Viene quindi formulata la diagnosi di «endocardite batterica tardiva da *Streptococcus bovis* su protesi valvolare mitralica meccanica» e viene impostata terapia antimicrobica endovenosa associando rifampicina (600 mg/

die) ad ampicillina/sulbactam (3 g x 4/die), già in corso.

Tale scelta terapeutica è stata guidata dalle seguenti considerazioni:

- i suddetti antibiotici avevano le MIC più basse all'antibiogramma;
- ampicillina/sulbactam, già in corso, aveva mostrato una buona efficacia clinica (scomparsa della febbre), per cui non vi erano ragioni per interromperla;
- rifampicina è contemplata tra i farmaci di scelta nell'endocardite su valvola artificiale [2];
- sia ampicillina, sia rifampicina sono contemplate come valida opzione terapeutica per il trattamento delle endocarditi batteriche nel documento "Orientamenti terapeutici per il trattamento delle sepsi e delle endocarditi in Medicina Interna", redatto a cura della FADOI (Federazione della Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) [3].

Nei giorni successivi la paziente continua a rimanere apiretica e presenta un sensibile miglioramento delle condizioni generali e un progressivo decremento degli indici di flogosi.

Le linee guida sul management dell'endocardite batterica, sia su valvola nativa che su protesi valvolare [3-9], prevedono la necessità della valutazione del trattamento chirurgico. Se infatti nella fase di esordio dell'infezione la terapia è essenzialmente medica (antibiotici), allorché il quadro clinico, il monitoraggio ecocardiografico transesofageo o i risultati microbiologici facciano sospettare la persistenza dell'infezione oppure la possibile insorgenza di complicazioni, la terapia chirurgica diventa indispensabile e urgente. Da ciò emerge la necessità di una valutazione multidisciplinare del paziente, che contempli lo specialista cardiocirurgo. Il nostro ospedale non è dotato di U.O. di Cardiocirurgia, per cui è stato necessario contattare un altro ospedale. L'attesa della disponibilità del posto letto, associata all'opportunità di stabilizzare la paziente prima del viaggio, hanno comportato l'esecuzione del trasferimento presso una struttura ospedaliera plurispecialistica di II livello, dotata di Cardiocirurgia, dopo 14 giorni di trattamento presso il nostro reparto. I colleghi cardiocirurghi, dopo lo studio delle condizioni cliniche generali della paziente e delle caratteristiche delle vegetazioni, considerando anche il miglioramento dei parametri clinici e biomorali, hanno escluso l'indicazione all'intervento

chirurgico, in quanto la paziente non presentava le condizioni che rendono necessaria la sostituzione valvolare (Tabella I).

In particolare è significativa l'assenza di malfunzionamento valvolare, di segni di scompenso cardiaco e di estensione dell'infezione alle regioni perivalvolari all'ETE. Infine il germe isolato all'antibiogramma risultava responsivo alla terapia antibiotica.

All'atto della dimissione, dopo sei settimane di degenza, considerato che le vegetazioni endocarditiche, sebbene ridotte di volume, erano ancora presenti, e quindi la terapia antibiotica da noi impostata con ampicillina/sulbactam + rifampicina (effettuata per un totale di 8 settimane) si era rivelata solo parzialmente efficace, i colleghi cardiologi e cardiocirurghi decidono la prosecuzione della terapia antibiotica a domicilio mediante *switch* terapeutico con gentamicina (80 mg x 3 /die) + ceftriaxone (2 g/die), protocollo terapeutico previsto dalle linee guida dell'*American Heart Association* [5].

Dopo circa due settimane dall'inizio del nuovo regime terapeutico, la paziente giunge di nuovo alla nostra attenzione, in quanto, da esami di laboratorio eseguiti per monitorare la terapia, è stato evidenziato un aumento dell'azotemia (120 mg%) e della creatinina (1,9 mg%), associato a malessere generale e astenia.

La diagnosi più probabile è subito apparsa quella di danno renale acuto da aminoglicosidi. Provvediamo a sospendere la terapia antimicrobica (*wash-out* terapeutico di 48 ore), provvedimento a cui fa effettivamente seguito il miglioramento degli indici di funzionalità renale. Tuttavia, durante la degenza, la paziente manifesta improvvisa cefalea temporo-parietale sinistra associata a emianopsia; viene eseguita d'urgenza una TC *cerebri*, che evidenzia «ischemia cerebrale con infarcimento emorragico occipito parippocampale sinistro», completata da TC *total-body*, che non documenta altre lesioni. Contestualmente viene eseguito un nuovo controllo ecocardiografico, che documenta la persistenza delle vegetazioni endocarditiche sulla protesi valvolare mitralica: viene pertanto posta la diagnosi di «ictus ischemico cardioembolico con infarcimento emorragico secondario in corso di endocardite batterica».

Per l'insorgenza di tale complicanza, sono nuovamente interpellati i colleghi cardiocirurghi, i quali non ritengono, per il momento, di porre l'indicazione all'intervento di sostituzione valvolare, in quanto viene

<b>Endocardite infettiva su valvola nativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza aortica e mitralica acuta, insufficienza cardiaca</li> <li>• Evidenza di estensione perivalvolare (infezione localmente non controllata)</li> <li>• Infezione persistente dopo 7-10 giorni di antibioticoterapia adeguata</li> <li>• Infezione dovuta a microrganismi con scarsa risposta alla terapia antibiotica (funghi, <i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella</i> spp., <i>Staphylococcus lugdunensis</i>, <i>Enterococcus</i> spp., con alto grado di resistenza a gentamicina, microrganismi Gram-negativi)</li> <li>• Vegetazione mobile di dimensione &gt; 10 mm prima o durante la prima settimana di terapia antibiotica</li> <li>• Embolie ricorrenti nonostante adeguata terapia</li> <li>• Vegetazioni ostruenti</li> </ul>
<b>Endocardite infettiva su protesi valvolare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PVE (endocardite su valvola protesica) precoce</li> <li>• Disfunzione di una valvola protesica emodinamicamente significativa</li> <li>• Evidenza di estensione perivalvolare</li> <li>• Infezione persistente dopo 7-10 giorni di antibioticoterapia adeguata</li> <li>• Embolie ricorrenti nonostante adeguata terapia</li> <li>• Infezioni causate da microrganismi con scarsa risposta alla terapia antibiotica</li> <li>• Vegetazioni ostruenti</li> </ul>

ritenuta prioritaria la stabilizzazione delle condizioni cerebro-vascolari. Inoltre la paziente ha presentato un solo episodio embolico e la TC *total body* ha escluso che altri distretti siano sede di foci settici, legati alle vegetazioni valvolari. Viene pertanto concordata una rivalutazione cardiocirurgica dopo breve periodo.

Contestualmente i colleghi ci comunicano i risultati di due emocolture effettuate durante la degenza che confermano l'isolamento di *S. bovis* con maggiore sensibilità a vancomicina, ceftriaxone, linezolid e acido fusidico. Valutati opportunamente i trattamenti antibiotici fino ad allora già effettuati e il pregresso episodio di insufficienza renale acuta iatrogena (che rendeva inopportuno l'utilizzo di vancomicina, altrimenti consigliata dalle linee guida), si decide di avviare un trattamento con ceftriaxone 2 g/die ev (proseguito per 14 giorni) + linezolid 600 mg x 2/die ev per 5 giorni, proseguito poi a domicilio altri 9 giorni a 600 mg x 2/die per os.

La scelta di linezolid è stata motivata dalla comprovata efficacia della molecola in numerosi studi clinici in infezioni gravi da batteri Gram-positivi, comprese le endocarditi [10-18]. È anche citato nelle linee guida americane (AHA) sulle endocarditi per l'utilizzo nelle forme da Gram-positivi multiresistenti [5].

#### Tabella I

*Condizioni in cui deve essere considerato il trattamento cardiocirurgico in corso di endocardite infettiva, su valvola nativa e/o su protesi valvolare [4]*

Inoltre, in questo caso, è stata giudicata particolarmente vantaggiosa la disponibilità di linezolid in formulazione sia ev sia orale, caratteristica che rende possibile, dopo un ciclo iniziale di trattamento ev, lo *switch* alla terapia domiciliare per os. Un nuovo ETE, al termine del ciclo di 14 giorni, documenta l'assenza delle vegetazioni endocarditiche precedentemente visualizzate. Nel contempo si è ottenuto un pieno recupero delle condizioni neurologiche. Viene pertanto sospesa la terapia antibiotica in corso con indicazione a un follow-up clinico ed ecocardiografico a distanza, che ha dimostrato la completa

**Tabella II**  
Criteri clinici per il sospetto di endocardite infettiva (EI) [7]

<b>Sospetto clinico elevato (indicazione urgente per screening ecocardiografico ed eventuale ricovero ospedaliero)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuova lesione valvolare/soffio (da rigurgito)</li> <li>• Fenomeno/i embolico/i di causa non nota</li> <li>• Sepsi di origine indeterminata</li> <li>• Ematuria, glomerulonefrite e sospetto infarto renale</li> <li>• Febbre più:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiale protesico all'interno delle valvole cardiache</li> <li>• Altre cause predisponenti per EI</li> <li>• Aritmie ventricolari o disturbi di conduzione di nuova comparsa</li> <li>• Prima manifestazione di scompenso cardiaco congestizio</li> <li>• Emocolture positive (se il microrganismo identificato è tipico)</li> <li>• Manifestazioni cutanee (Osler, Janeway) od oftalmiche (Roth)</li> <li>• Infiltrati polmonare multifocali a rapida modificazione (EI delle sezioni destre)</li> <li>• Ascessi periferici (renali, splenici, rachidei) di origine sconosciuta</li> <li>• Predisposizione e recenti procedure diagnostiche/terapeutiche notoriamente associate a batteriemia significativa</li> </ul> </li> </ul>
<b>Sospetto clinico basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre più nessuno dei precedenti</li> </ul>

**Tabella III**  
Criteri di Duke modificati per la diagnosi di endocardite infettiva (EI) [21]

<b>Criteri maggiori</b>	<p><b>Emocolture positive per EI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microrganismi tipici compatibili con EI isolati da 2 emocolture separate:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, o gruppo HACEK</li> <li>• Enterococchi acquisiti in comunità in assenza di un focus primario</li> </ul> </li> </ul> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microrganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive, definite come:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• almeno 2 emocolture positive ottenute distanziate da più di 12 ore</li> <li>• tutte e 3 o la maggior parte di 4 emocolture separate, la prima e l'ultima distanziate da più di 1 ora</li> </ul> </li> </ul> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Singola emocoltura positiva per <i>Coxiella burnetii</i> o titolo anticorpale IgG fase I &gt; 1/800</li> </ul> <p><b>Evidenza di interessamento endocardico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risultati ecocardiografici (ETE) positivi per EI (vegetazioni, ascessi, nuova parziale deiscenza di protesi valvolare)</li> </ul> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuova insufficienza valvolare</li> </ul>
<b>Criteri minori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condizioni predisponenti: cardiopatie predisponenti o uso di droghe per via endovenosa</li> <li>• Temperatura &gt; 38 °C</li> <li>• Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragie intracraniche o congiuntivali, lesioni di Janeway</li> <li>• Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide</li> <li>• Evidenza microbiologica: emocoltura positiva non costituente criterio maggiore (come definito sopra) o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI</li> </ul>
<p><b>Endocardite certa</b> se sono presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criteri maggiori o</li> <li>• 1 criterio maggiore e 3 criteri minori o</li> <li>• 5 criteri minori</li> </ul> <p><b>Endocardite possibile</b> se sono presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 criterio maggiore e 1 criterio minore o</li> <li>• 3 criteri minori</li> </ul>	

guarigione dell'infezione. Pertanto non è stato più necessario procedere all'intervento di sostituzione della protesi valvolare.

## DISCUSSIONE

Le endocarditi infettive (EI) rappresentano ancora oggi un evento grave, con tassi di mortalità del 20-25% a un anno se non trattate, specie se causate da germi farmacoresistenti [19,20].

Nei soggetti con febbri di origine sconosciuta (FUO) bisogna sempre considerare nella diagnosi differenziale la presenza di un'endocardite. Nella Tabella II sono elencati i criteri clinici che devono far sospettare la presenza di una vegetazione valvolare infetta e nella Tabella III i criteri per la diagnosi di certezza.

L'insorgenza di un'EI è generalmente la conseguenza di una batteriemia (altrimenti transitoria) in un soggetto portatore di condizioni predisponenti la colonizzazione batterica delle valvole cardiache.

Numerose procedure mediche, soprattutto quelle odontoiatriche (Tabella IV), determinano una batteriemia transitoria in una percentuale significativa di pazienti, che

nel caso delle manovre odontoiatriche può oscillare dal 50% al 90% [22]. La frequente batteriemia, che insorge nella maggior parte dei pazienti dopo un'estrazione dentale, si estingue di solito nel giro di 15 minuti, sebbene in alcuni casi siano state osservate delle emocolture positive dopo oltre un'ora dalla procedura dentale invasiva. Oltre ai trattamenti odontoiatrici, altre procedure diagnostico-terapeutiche invasive possono causare batteriemia transitoria (broncoscopia, sclerosi delle varici esofagee, colangiopancreatografia retrograda perendoscopica, posizionamento di stent uretrali, cistoscopia, interventi sulla prostata). Se il paziente è portatore di condizioni cardiologiche predisponenti (Tabella V), la fugace batteriemia, che consegue alle suddette procedure, può causare un'endocardite batterica. Da ciò la necessità di effettuare un'idonea profilassi antibiotica nei pazienti a rischio, in particolare nei pazienti con malattia valvolare cardiaca [3, 4,6-9,23,24].

La nostra paziente, circa 30 giorni prima del ricovero, si era sottoposta ad avulsione dentaria in occasione della quale era stata eseguita una profilassi antibiotica con amoxicillina, che, pur essendo uno degli antibiotici consigliati allo scopo, si è dimo-

Profilassi antibiotica raccomandata	AHA	BSAC
Estrazioni dentali	Sì	Sì*
Procedure parodontali inclusa la chirurgia, lo <i>scaling</i> , la levigatura, il sondaggio delle tasche parodontali e i richiami periodici di mantenimento	Sì	ns
Posizionamento di un impianto o il reimpianto di un dente avulso	Sì	ns
Strumentazione endodontica solamente oltre apice e chirurgia endodontica	Sì	ns
Posizionamento sottogengivale di fibre antibiotiche o di retrazione	Sì	ns
Posizionamento iniziale di bande ortodontiche	Sì	ns
Anestesia intraligamentosa	Sì	ns
Igiene o profilassi di denti naturali o di impianti quando ci si aspetta un sanguinamento gengivale	Sì	ns
Incisione o drenaggio di tessuti infetti	Sì	ns

Raccomandazioni di profilassi	AHA	BSAC
Valvole cardiache artificiali	Sì	Sì
Endocardite pregressa	Sì	Sì
Malattie cardiache congenite con cianosi	Sì	Sì
Ricostruzione chirurgica di shunt polmonari	Sì	Sì
Disfunzioni valvolari acquisite	Sì	Sì
Cardiomiopatie ipertrofiche	Sì	Sì
Prolasso della valvola mitrale con rigurgito	Sì	Sì
Difetti del setto atriale riparati chirurgicamente	ns	Sì
Sindrome di Marfan	ns	Sì

### Tabella IV

*Procedure dentali che richiedono una profilassi antibiotica nei pazienti a rischio alto o moderato secondo le indicazioni dell'American Heart Association e della British Society for Antimicrobial Chemotherapy [25]*

AHA = American Heart Association; BSAC = British Society for Antimicrobial Chemotherapy; ns = non specificato

\* Solo chirurgia parodontale o *scaling* con o senza anestesia

### Tabella V

*Patologie che possono predisporre allo sviluppo di endocardite infettiva [25]*

AHA = American Heart Association; BSAC = British Society for Antimicrobial Chemotherapy; ns = non specificato

Agente	EI su valvola nativa	EI su valvola nativa protesica, forma precoce (< 2 mesi)	EI su valvola nativa protesica, forma semitardiva (2-12 mesi)	EI su valvola nativa protesica, forma tardiva (> 12 mesi)	EI del tossicodipendente
<i>Staphylococcus aureus</i>	25-40%	22%	12%	18%	74%
Stafilococchi coagulasi-negativi	3-8%	32%	32%	11%	3%
Streptococchi	30-65%	3%	9%	31%	8%
Enterococchi	5-17%	8%	12%	11%	1,5%
Difteroidi	-	5%	0	3%	-
Bacilli Gram-negativi	4-10%	11%	3%	6%	< 1%
Cocco bacilli Gram-negativi	-	0	0	11%	-
Miceti	1-3%	7%	12%	1%	1,5%
Polimicrobica	1-3%	2%	6%	5%	3%
Colture negative	3-10%	7%	6%	8%	7%

**Tabella VI**

Principali agenti patogeni responsabili di EI nei soggetti adulti [26]

strata stranamente inefficace a prevenire l'endocardite.

I batteri più comunemente coinvolti nell'eziologia delle EI (Tabella VI) sono gli Streptococchi soprattutto del gruppo *viridans*, sebbene negli ultimi decenni siano notevolmente aumentate le endocarditi causate dagli Stafilococchi, soprattutto dallo *S. aureus*, e da bacilli Gram-negativi, cosiddetto gruppo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*) [26].

Nei pazienti portatori di protesi valvolare, come nel caso della nostra paziente, l'endocardite viene classificata in due gruppi: precoce (entro 2 mesi dall'impianto della valvola) e tardiva (a distanza di più di 2 mesi dall'impianto, generalmente oltre 6-12 mesi). La distinzione è importante, perché diversa è l'eziologia batterica delle due forme. L'EI precoce è conseguenza di un'infezione verificatasi al momento dell'intervento: i punti di attacco del germe sono generalmente i punti di sutura della valvola. È quindi un'infezione ospedaliera: i batteri coinvolti sono spesso multiresistenti (Stafilococchi, Gram-negativi).

L'EI tardiva è un'infezione acquisita in comunità, quindi ha un'eziologia simile a quella dell'EI su valvole native, con minore probabilità di batteri multiresistenti.

Per quanto riguarda il management dell'endocardite batterica, va ricordato che è opportuno effettuare almeno tre emocolture (in 24 ore) possibilmente da due siti diversi (ad esempio alternando le due braccia) prima di iniziare una qualsiasi terapia empirica antibiotica. La resistenza agli antibiotici rappresenta infatti un limite per le opzioni terapeutiche e può condizionare l'outcome dell'infezione [27,28].

Per quanto riguarda il caso della nostra paziente, l'infezione è risultata solo parzialmente responsiva alla prima terapia antimicrobica (ampicillina/sulbactam + rifampicina), eseguita nel corso dei primi due ricoveri ordinari (in totale 8 settimane), e anche alla terapia con gentamicina + ceftriaxone, sospesa dopo due settimane per tossicità renale da gentamicina. Il ceppo di *S. bovis* si è dimostrato *in vivo* "relativamente resistente", rispetto a quanto documentato *in vitro* dall'antibiogramma.

La guarigione definitiva è stata invece conseguita con l'impiego dell'associazione ceftriaxone + linezolid per due settimane.

Linezolid è un farmaco che appartiene alla classe degli oxazolidinoni e il suo spettro d'azione risulta efficace verso diversi organismi Gram-positivi multifarmaco-resistenti, inclusi Stafilococchi coagulasi-negativi (CNS), *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Staphylococcus aureus* con resistenza intermedia ai glicopeptidi (GISA) ed Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) [11,13]. Gli oxazolidinoni agiscono tramite inibizione della sintesi proteica dei batteri (Figura 2) e sono inibitori reversibili non selettivi delle monoaminossidasi. Per tale ragione linezolid può provocare interazione con agenti adrenergici e serotonergici [6,10].

Linezolid è dotato di una buona penetrazione tissutale ed è stato utilizzato con successo in casi di sepsi, infezioni della cute e dei tessuti molli, osteomieliti e infezioni protesiche, polmoniti comunitarie e nosocomiali, meningiti ed endocarditi. In letteratura sono stati infatti pubblicati dati interessanti di EI trattate con linezolid [14-16]. Linezolid offre un ottimo profilo farmacocinetico e una biodisponibilità qua-

si del 100% dopo somministrazione orale, il che consente di ovviare alla necessità della somministrazione ev.

In Italia linezolid ha indicazione per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità, delle polmoniti nosocomiali e delle infezioni della cute e dei tessuti molli, quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili.

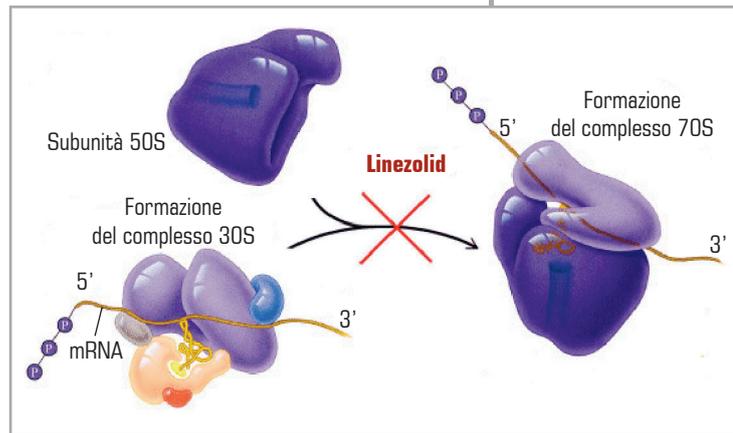
Questo antibiotico non è ancora contemplato nella terapia standard delle EI, ma sia le linee guida americane [5], sia le recentissime (2009) linee guida europee sul management delle endocarditi, elaborate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) [7], prevedono il suo utilizzo nelle forme da Gram-positivi multiresistenti.

Nel nostro caso la durata del ciclo di terapia con linezolid in associazione a ceftriaxone è stata di 14 giorni, periodo che potrebbe apparire molto contenuto. In genere la durata del trattamento con linezolid, per avere un outcome positivo, va da un minimo di 14 sino a solitamente 28 giorni, con prolungamento massimo fino a 48 giorni [12,29]. Nel nostro caso, linezolid è stato utilizzato in una paziente che aveva già effettuato circa 10 settimane di terapia antibiotica che, se non era stata in grado di eradicare l'infezione, aveva comunque comportato la parziale riduzione volumetrica delle vegetazioni endocarditiche. Questo ci ha consentito di programmare tempi minori di utilizzo di linezolid stesso, anche in considerazione del rischio di gravi effetti collaterali, quali neurite ottica, neuriti periferiche e mielotossicità, associati all'uso di linezolid, particolarmente se prolungato per più di due settimane [30-32]. In particolare il rischio di neurotossicità da linezolid nella nostra paziente poteva essere aumentato per due ragioni:

- presenza di diabete mellito di tipo 2, che già predispone alle neuropatie periferiche;
- anamnesi di recente danno cerebrale con emianopsia sinistra da complicanza cardio-embolica.

### Trattamento domiciliare e ambulatoriale

Trattandosi di un'infezione che necessita di trattamento antibiotico per diverse settimane, si pone spesso il problema della lunga durata della degenza in ospedale. Alcuni studi hanno affrontato l'argomento, proponendo uno schema che contempli una prima fase di trattamento ospedaliero, seguita da un successivo trattamento domiciliare [33,34]. Tutti i pazienti con EI devono essere ricove-



rati per una valutazione multidisciplinare e devono essere trattati in ospedale per almeno 1-2 settimane, monitorando le possibili complicanze cardiache e non cardiache, in particolare gli eventi embolici. L'incidenza delle complicanze emboliche si riduce rapidamente durante la prima settimana di terapia antimicrobica. Successivamente il paziente può essere gestito a domicilio con frequenti visite ambulatoriali. Infatti, col termine *ambulatory treatment* ci si riferisce a un ambiente di cura (solitamente l'ospedale), cui il paziente afferrisce per ricevere infusioni ev di antibiotico (trattamento *out-patient*) e poi torna a casa. Tale situazione si distingue da quella del paziente cosiddetto *non-inpatient*, il quale riceve le cure in ambiente domiciliare in seguito a visita domiciliare o nello studio del medico di base. L'espressione *Outpatient and Home Parenteral Antibiotic Therapy* (OHPAT) comprende entrambi i concetti sopra descritti: si esegue terapia antibiotica di valenza ospedaliera (e

### Figura 2

*Linezolid inibisce una fase precoce della sintesi proteica ribosomiale dei batteri; blocca infatti la formazione del complesso 70S, attraverso il legame con la subunità ribosomiale 50S*

- Isolati Streptococchi (non Enterococchi) con sensibilità piena alla penicillina (MIC  $\leq 0,1$  mg/l) con infezione di valvole originarie, rapida (< 7 giorni) risposta alla terapia antibiotica
- Vegetazioni < 10 mm all'ecocardiogramma transesofageo
- Assenza di complicanze cardiovascolari quali insufficienza valvolare di grado non trascurabile, insufficienza cardiaca, anomalie nella conduzione, sepsi, eventi embolici
- La situazione familiare del paziente è compatibile con una terapia ambulatoriale

controllata da personale ospedaliero), ma a domicilio del paziente.

L'uso della terapia antibiotica parenterale al di fuori dell'ambiente ospedaliero è stato istituito negli Stati Uniti più di 20 anni fa, ma è una pratica relativamente nuova in Italia. Tale gestione, tuttavia, si porrà con

### Tabella VII

*Criteri in cui si può considerare il trattamento antibiotico domiciliare in corso di EI, dopo un regime di ricovero di almeno due settimane [4]*

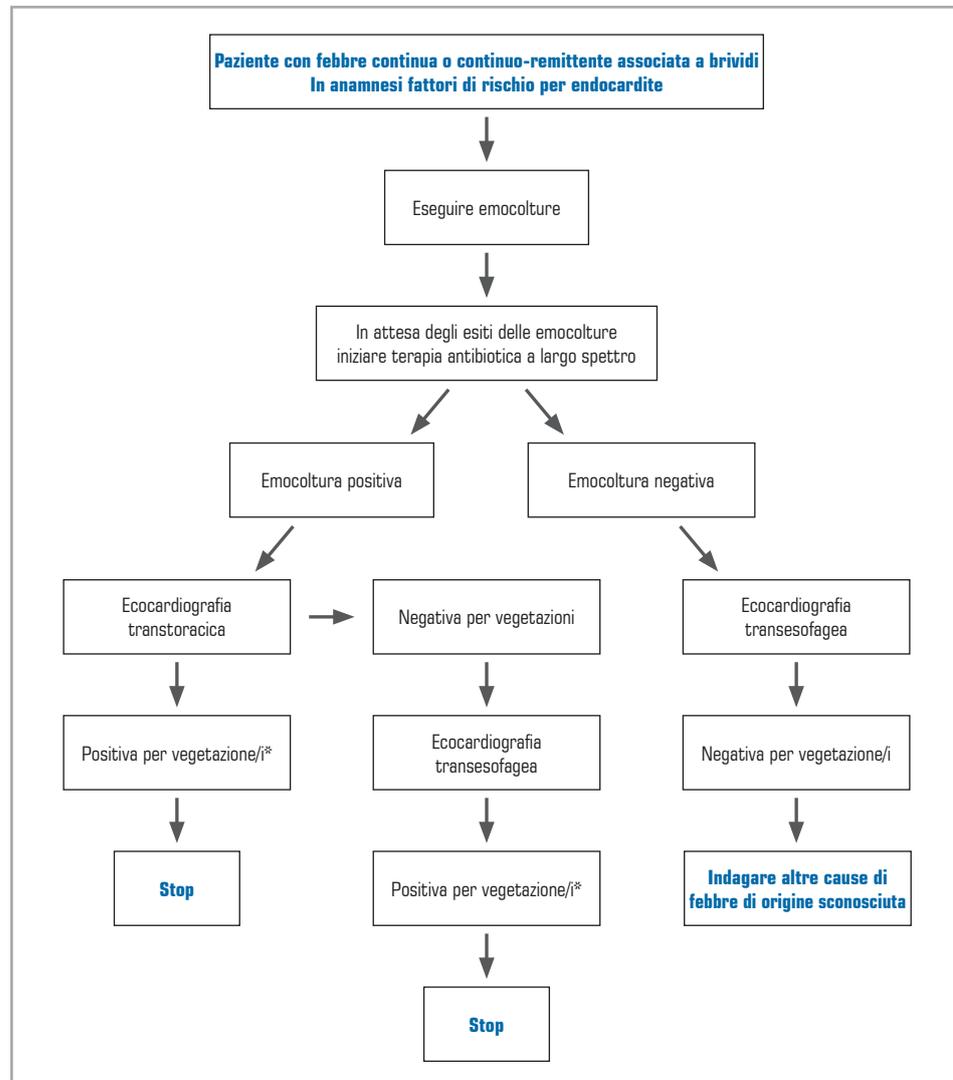
sempre maggiore diffusione nel nostro Paese, in considerazione degli attuali orientamenti di politica sanitaria tendenti a ridurre sempre più il ricorso al ricovero ordinario, potenziando regimi assistenziali alternativi, quali il Day Hospital, l'ospedalizzazione domiciliare e i trattamenti ambulatoriali. Ciò ovviamente nei casi in cui le condizioni di stabilità del paziente e la garanzia di una sufficiente *compliance* dello stesso e dei suoi familiari forniscano le necessarie garanzie di sicurezza (Tabella VII). Nel nostro caso indubbiamente la situazione clinica della paziente era piuttosto impegnativa, veramente ai limiti per un trattamento domiciliare. Tuttavia l'alta *compliance* della paziente e dei suoi familiari ci ha consentito ugualmente di eseguire senza problemi una parte del

trattamento antibiotico in regime di ospedalizzazione domiciliare.

### CONCLUSIONI

Linezolid viene considerato una valida alternativa terapeutica nei casi di endocardite da MRSA o cocchi multiresistenti. Sebbene l'esperienza clinica in tal senso sia ancora limitata e non siano disponibili ampi studi comparativi, un numero crescente di casi di EI trattati con successo è stato descritto in letteratura. I lavori pubblicati suggeriscono che linezolid possa essere preso in considerazione come terapia dell'endocardite infettiva quando non sono disponibili o utilizzabili altre opzioni terapeutiche (es. vancomicina)

### ALGORITMO DECISIONALE



\* Dopo la diagnosi di vegetazione endocarditica, lo specialista cardiocirurgo dovrà valutare nel singolo caso, sulla base di parametri clinici (segni di iniziale scompenso cardiaco) ed ecocardiografici (dimensioni e caratteristiche della vegetazione/i), se vi è indicazione o meno all'intervento chirurgico: nei casi in cui l'intervento non è indicato il paziente necessiterà solo di terapia antibiotica per un tempo compreso solitamente tra le 4 e le 6 settimane

[12], come si è appunto verificato nel caso da noi descritto.

Particolarmente interessante è la possibilità, dopo un periodo di terapia ev in regime di ricovero, di proseguire la terapia a domicilio grazie alla formulazione orale dell'antibiotico.

In conclusione, nel caso da noi descritto, la paziente, grazie a una prolungata terapia antibiotica, ha evitato un intervento cardiocirurgico altamente rischioso per le comorbilità presenti, malgrado il quadro

clinico sia stato complicato dalla nefrotossicità iatrogena (indotta da aminoglicosidi) e da un ictus cardioembolico, complicazioni che sono state favorevolmente superate, con pieno recupero delle condizioni preesistenti.

## DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cunha BA (a cura di). Antibiotic essentials 2007. Royal Oak: Physician's press, 2007
2. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2005. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc., 2005
3. Bulfoni A, Concia E, Costantino S, Di Rosa S, Iori I, Mathieu G et al. Orientamenti terapeutici per il trattamento delle sepsi e delle endocarditi in Medicina Interna. Gruppo multidisciplinare FADOI. *Giornale Italiano di Medicina Interna* 2004; 3(1/2): 32-75
4. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A et al. Linee guida sulla prevenzione, diagnosi e terapia dell'endocardite infettiva. Task Force sull'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J* 2004; 5: 548-90
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer A, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-e434
6. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: focused update on infective endocarditis. *Circulation* 2008; 118: 887-96
7. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-413
8. Ramsdale DR, Turner-Stokes L. Prophylaxis and treatment of infective endocarditis in adults: concise guidelines. Royal College of Physicians of London. Disponibile su: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/endocarditis>
9. Gopalakrishnan PP, Shukla SK, Tak T. Infective endocarditis: rationale for revised guidelines for antibiotic prophylaxis. *Clin Med Res* 2009; 7: 63-8
10. Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 455-64
11. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis treated with linezolid: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 202-4
12. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 273-80
13. Leung KT, Tong MK, Siu YP, Lam CS, Ng HL, Lee HK. Treatment of vancomycin intermediate Staphylococcus aureus endocarditis with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 483-5
14. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E and the GAME Study Group. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 211-5
15. de Feiter PW, Jacobs JA, Jacobs MJ, Vink C, van der Geest S. Successful treatment of Staphylococcus epidermidis prosthetic valve endocarditis with linezolid after failure of treatment with oxacillin, gentamicin, rifampicin, vancomycin, and fusidic acid regimens. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 173-6
16. Nathani N, Iles P, Elliott TS. Successful treatment of MRSA native valve endocarditis with oral linezolid therapy: a case report. *J Infect* 2005; 51: e213-e215

17. Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram positive bacteria with linezolid. *J Infect* 2006; 52: 300-4
18. Bassetti M, Di Biagio A, Del Bono V, Cenderello G, Bassetti D. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with linezolid. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 83-4
19. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267: 264-7
20. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; 76: 933-6
21. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8
22. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19
23. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-801
24. Fitzgerald RH Jr, Jacobson JJ, Luck JV Jr, Nelson CL, Nelson JP, Osmon DR et al. Advisory statement. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. American Dental Association and American Academy of Orthopaedic Surgeons. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 1004-8
25. Carmona IT, Dios PD, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 660-70
26. Boumis E, Alba L, Cicalini S, De Marco M, Festa A, Macri G et al. Endocarditi infettive. Protocollo per la diagnosi e la terapia. *Recenti Prog Med* 2004; 95: 591-603
27. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-8
28. Woods CW, Cheng AC, Fowler VG Jr, Moorefield M, Frederick J, Sakoulas G et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1188-91
29. Ng KH, Lee S, Yip SF, Que TL. A case of streptococcus mitis endocarditis successfully treated by linezolid. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 411-3
30. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM; IDSA Emerging Infections Network. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 407-10
31. Linam WM, Wesselkamper K, Gerber MA. Peripheral neuropathy in an adolescent treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 149-51
32. Chao CC, Sun HY, Chang YC, Hsieh ST. Painful neuropathy with skin denervation after prolonged use of linezolid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 97-9
33. Nathwani D, Conlon C, on behalf of the OHPAT UK Workshop. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensus statement by a working party. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 537-51
34. Francioli PB, Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 3): S47-S55