

Az infektív endocarditis epidemiológiája és időbeli változása 2006 és 2018 között egy tercier centrumban

Bence András dr.^{1,2} ■ Dénes Mónika dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.^{3,4}
Borbás Sarolta dr.¹ ■ Andréka Péter dr.¹

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

³Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Biomatika és Alkalmazott Mesterséges Intelligencia Intézet, Budapest

⁴Budapesti Corvinus Egyetem, Adatelemzés és Informatika Intézet, Budapest

Bevezetés: A modern diagnosztika, a célzott antibiotikus terápia és a sebészeti kezelés ellenére az infektív endocarditis mortalitása jelenleg is jelentős. A fejlett országokban a kockázati tényezők és a jellemző kórokozók is megváltoztak. **Célkitűzés és módszer:** Retrospektív vizsgálatunkban elemeztük a klinikai és mikrobiológiai jellemzőket, a rövid és hosszú távú összalózást és az időbeli trendeket 2006 és 2018 között (a COVID-19-pandémia előtt) infektív endocarditis miatt intézetünkben kezelt betegeknél.

Eredmények: Vizsgálatunkba 537 konsekutív esetet vontunk be, átlagéletkoruk 56 év volt (73% férfi). 339 (63%), natív billentyűt érintő infektív endocarditis, 130 (24%), műbillentyűt érintő infektív endocarditis, 62 (12%), intracardialis eszközhez társult infektív endocarditis és 6 (1%), egyéb helyen előforduló esetet vizsgáltunk. A leggyakoribb mikroorganizmusok a *Staphylococcus*ok voltak (n = 175; 33%), amelyek közül 104 esetben meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*, 27 esetben meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* és 44 esetben koaguláznegatív *Staphylococcus* igazolódott. *Streptococcus* fajok 141 esetben (26%), *Enterococcus* fajok 88 esetben (17%) és hemokultúra-negatív infektív endocarditis 72 esetben (13%) fordult elő. A kórházi halálozás 14%, a 6 hónapos halálozás 27%, az 1 éves halálozás 31%, az 5 éves halálozás pedig 44% volt. A meticillinérzékeny *S. aureus* okozta fertőzés a vizsgált időszakban gyakoribbá vált (p<0,05), ezzel szemben a koaguláznegatív *Staphylococcus* (p<0,001) és a *Streptococcus* (p<0,05) okozta endocarditis előfordulása csökkent. A kórházi, 6 hónapos, 1 éves és 5 éves halálozási adatok a vizsgált időszakban nem mutattak szignifikáns változást. A mortalitási prediktorok a multivariáns Cox-regresszió alapján a következők voltak: előrehaladott életkor (HR: 1,37 [1,23–1,51]; p<0,001), károsodott vesefunkció (HR: 1,03 [1,01–1,04]; p<0,001), csökkent felvételi ejekciós frakció (HR: 1,38 [1,25–1,52]; p<0,001), stroke (HR: 1,74 [1,25–2,42]; p = 0,001), meticillinrezisztens *S. aureus* okozta fertőzés (HR: 2,56 [1,39–4,7]; p = 0,002).

Következtetés: A tercier centrumunkban infektív endocarditis miatt kezelt betegeknél a *Staphylococcus* fajok voltak a leggyakoribb kórokozók a vizsgált 13 évben, a meticillinérzékeny *S. aureus* okozta fertőzés előfordulása az idők folyamán nőtt. Az infektív endocarditis mortalitása jelentős, és nem mutatott javuló tendenciát az évek során.

Orv Hetil. 2024; 165(38): 1500–1508.

Kulcsszavak: infektív endocarditis, epidemiológia, *Staphylococcus aureus*

Epidemiology and temporal trends of infective endocarditis between 2006 and 2018 at a tertiary referral center

Introduction: Despite modern diagnostics, targeted antibiotic therapy and surgical treatment, the mortality rate of infective endocarditis remains high. In developed countries, both the risk factors and pathogens have changed.

Objective and method: In our retrospective single-center study, we analyzed the clinical and microbiological characteristics, short- and long-term all-cause mortality, and temporal trends of patients admitted with infective endocarditis before COVID-19 pandemic, between 2006 and 2018.

Results: We included 537 consecutive cases in our study, the mean age was 56 years (73% male). 339 (63%) cases were native valve infective endocarditis, 130 (24%) cases were prosthetic valve infective endocarditis, 62 (12%) cases were intracardiac device-related infective endocarditis and 6 (1%) other cases. The most common microorganisms were *Staphylococci* (n = 175; 33%), including 104 cases of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 27 cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and 44 cases of coagulase-negative *Staphylococci*. *Streptococcus* species were identi-

fied in 141 cases (26%), *Enterococcus* species in 88 cases (17%) and 72 cases (13%) were classified as blood culture-negative infective endocarditis. In-hospital all-cause mortality was 14%, mortality at 6 months was 27%, at 1 year was 31%, and at 5 year was 44%. The incidence of methicillin-sensitive *S. aureus* infections increased over time ($p < 0.05$), while coagulase-negative *Staphylococci* ($p < 0.001$), and *Streptococci* ($p < 0.05$) infections decreased. None of the observed mortality rates showed significant change over the study period. Predictors of mortality were advanced age (HR: 1.37 [1.23–1.51]; $p < 0.001$), impaired renal function (HR: 1.03 [1.01–1.04]; $p < 0.001$), reduced ejection fraction at admission (HR: 1.38 [1.25–1.52]; $p < 0.001$), cerebral embolism (HR: 1.74 [1.25–2.42]; $p = 0.001$), and methicillin-resistant *S. aureus* infection compared to *Streptococcal* infection (HR: 2.56 [1.39–4.7]; $p = 0.002$) based on multivariate Cox-regression.

Conclusion: During the observed 13 years, *Staphylococci* were the most common pathogens with an increasing incidence of methicillin-sensitive *S. aureus* infection in our tertiary center. The mortality rate of infective endocarditis remained high and showed no improvement over time.

Keywords: infective endocarditis, epidemiology, *Staphylococcus aureus*

Bence A, Dénes M, Ferenci T, Borbás S, Andréka P. [Epidemiology and temporal trends of infective endocarditis between 2006 and 2018 at a tertiary referral center]. *Orv Hetil.* 2024; 165(38): 1500–1508.

(Beérkezett: 2024. június 10.; elfogadva: 2024. július 18.)

Rövidítések

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRT-P/CRT-D = cardialis reszinkronizációs terápia pacemakerrel/defibrillátorral; DDD = (dual chamber) kétüregű; HR = (hazard ratio) kockázati arány; ICD = (implantable cardioverter defibrillator) beültethető kardioverter-defibrillátor; IQR = (interquartile range) interkvartilis tartomány; MBIE = műbillentyűt érintő infektív endocarditis; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSSA = (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*; NBIE = natív billentyűt érintő infektív endocarditis; PMIE = pacemakerhez társuló infektív endocarditis; SD = (standard deviáció) standard eltérés; VVI = (single chamber) együregű

Az infektív endocarditis az endocardialis struktúrák és a szívbe ültetett eszközök (például műbillentyű, pacemaker-elektrodák) mikrobás fertőzése által kiváltott gyulladásos kórkép, amely adekvát kezelés ellenére is súlyos szövődményekkel és jelentős halálozással járhat.

A Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors adatai szerint 1990 és 2019 között növekedett az életkorra standardizált incidenciája és az infektív endocarditishez köthető halálozás [1]. Egy 2021-ben publikált átfogó közlemény alapján Európában 2000 és 2020 között az infektív endocarditis incidenciája megduplázódott [2].

Az incidenciája emelkedésének hátterében a növekvő számú invazív beavatkozások, a műbillentyűk és intracardialis eszközök beültetése, az idősödő, multimorbid, hospitalizációt igénylő populáció és az ezek kapcsán kialakuló nosocomialis fertőzések játszhatnak szerepet. Az idősebb életkorban gyakoribb degeneratív billentyűbetegség és a veleszületett szívbetegségek javuló életkilátásai további hajlamosító tényezők [3–9].

Hazánkban az utóbbi 10 évben nem áll rendelkezésre epidemiológiai adat, azt megelőzően is alulreprezentált az irodalomban [10, 11]. Infektív endocarditis témában néhány hazai esettanulmány, összefoglaló közlemény és vizsgálat jelent meg az évtizedek során [12–16]. Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az infektív endocarditisszel kezelt betegek klinikai és mikrobiológiai jellemzőit, halálozásukat és ezen adatok időbeli tendenciáját tercier cardiovascularis központunkban a COVID-19-pandémiát megelőző időszakban. Több oka volt, hogy a COVID-19-járvány előtti időszakot választottuk. Elsődleges célunk, hogy rövid és hosszú távú trendeket vizsgáljunk: ebben a COVID-19-járvány befolyásoló tényező lett volna, ezért a tisztánlátás végett a járvány előtt lezártuk a betegbevonást. Ismert, hogy a járvány során mennyire akadozott az ellátás, a betegek csak megkésve kerültek a megfelelő intézménybe, illetve maga a COVID-19-fertőzéssel szövődött endocarditis is külön entitás, ami ugyancsak torzította volna eredményeinket.

Módszer

Retrospektív vizsgálatunkban a 2006. január 1. és 2018. december 31. közötti időszakban intézetünkben infektív endocarditisszel kezelt betegek eseteit elemeztük. Az adatgyűjtés az intézeti informatikai rendszerben tárolt betegadatok feldolgozásával történt, az esetek azonosítására a BNO-kódrendszert használtuk. A hosszú távú mortalitásra vonatkozó adatokat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) adatbázisából nyertük.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta és nyilvántartásba vette (BM/13306-1/2023). Az infektív endocarditis diagnózisa az Európai Kardiológiai

giai Társaság mindenkori aktuális irányelveinek diagnosztikai kritériumain alapult [17–19]. Az antimikrobiális kezelések és a műtéti indikációk összhangban voltak az adott időszakra vonatkozó szakmai irányelvekkel.

A betegdokumentációból rögzítettük a következőket: demográfiai jellemzők, társbetegségek, hajlamosító tényezők, laboratóriumi és mikrobiológiai leletek, echokardiográfiás eredmények, szövődmények, kezelési stratégiák. A betegeket alcsoportokra osztottuk az érintett cardialis struktúra (natív billentyűt érintő infektív endocarditis [NBIE], műbillentyűt érintő infektív endocardi-

1. táblázat | Demográfiai, klinikai és mikrobiológiai jellemzők

Változók	Összes (n = 537)
Demográfia	
Kor, átlag ± SD, év	56 ± 17
Kor ≥65 év, n (%)	196 (37)
Kor ≥80 év, n (%)	13 (2)
Férfinem, n (%)	394 (73)
Komorbiditások, n (%)	
Hypertonia	273 (51)
Diabetes mellitus	106 (20)
Krónikus veseelégtelenség	66 (12)
Reguláris hemodialízis	26 (5)
Aktív daganatos betegség	15 (3)
Bicuspidalis aortabillentyű az aorta-NBIE-csoportban	17 (14)
Mitralis prolapsus szindróma a mitralis-NBIE-csoportban	35 (26)
Veleszületett szívbetegség (kivéve bicuspidalis aortabillentyű)	17 (3)
Intravénás droghasználat	21 (4)
Transthoracalis echokardiográfia	
Ejekciós frakció (%)	58 ± 13
Laborértékek, átlag ± SD	
CRP (mg/dl)	79 ± 74
Kreatinin (μmol/l)	142 ± 110
Embóliás események, komplikációk, n (%)	
Stroke	86 (16)
Szeptikus tüdőembolia	34 (6)
Lépinfarktus, léptályog	58 (11)
Egyéb embóliás esemény	25 (5)
Reoperáció	51 (12)
Splenectomia	25 (5)
Kezelés, n (%)	
Műtét	431 (80)
Konzervatív (csak antibiotikum)	106 (20)
PMIE esetén pacemaker-eltávolítás	60 (97)

CRP = C-reaktív protein; NBIE = natív billentyűt érintő infektív endocarditis; PMIE = pacemakerhez társuló infektív endocarditis; SD = standard eltérés

tis [MBIE], pacemakerhez társuló infektív endocarditis [PMIE]) és a kórokozók alapján. Vizsgáltuk a kórházi, a 6 hónapos, 1 éves és 5 éves mortalitást.

A folyamatos változókat átlag és standard deviáció (SD), a kategorikus változókat abszolút érték (n) és százalék (%) formájában fejeztük ki. A csoportok közötti egyváltozós összehasonlításokat folyamatos változók esetében a Kruskal–Wallis-tesztel, kategorikus változók esetében khi-négyzet-tesztel végeztük. Az időbeli trendek univariáns elemzésekor 2 éves csoportosítást alkalmaztunk, de csak a leíró adatok bemutatásához; a p-értékeket olyan modellel számoltuk, amely tényleges (napi pontosságú) dátumot használ, és lineáris trendet feltételez. E modell kimeneti változója a vizsgált változó, az egyetlen prediktor pedig a – napi pontosságú – felvételi dátum volt. A modell a folyamatos változók esetében lineáris regressziót, a bináris változók esetében logisztikus regressziót használt. A túlélést többváltozós Cox-regressziós modellel vizsgáltuk, robusztus kovarianciamátrix-bebecsléssel, hogy figyelembe vegye ugyanazon beteg ismételt eseményeit. A p<0,05 értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A számításokat az R statisztikai program 4.1.2-es verziójával végeztük.

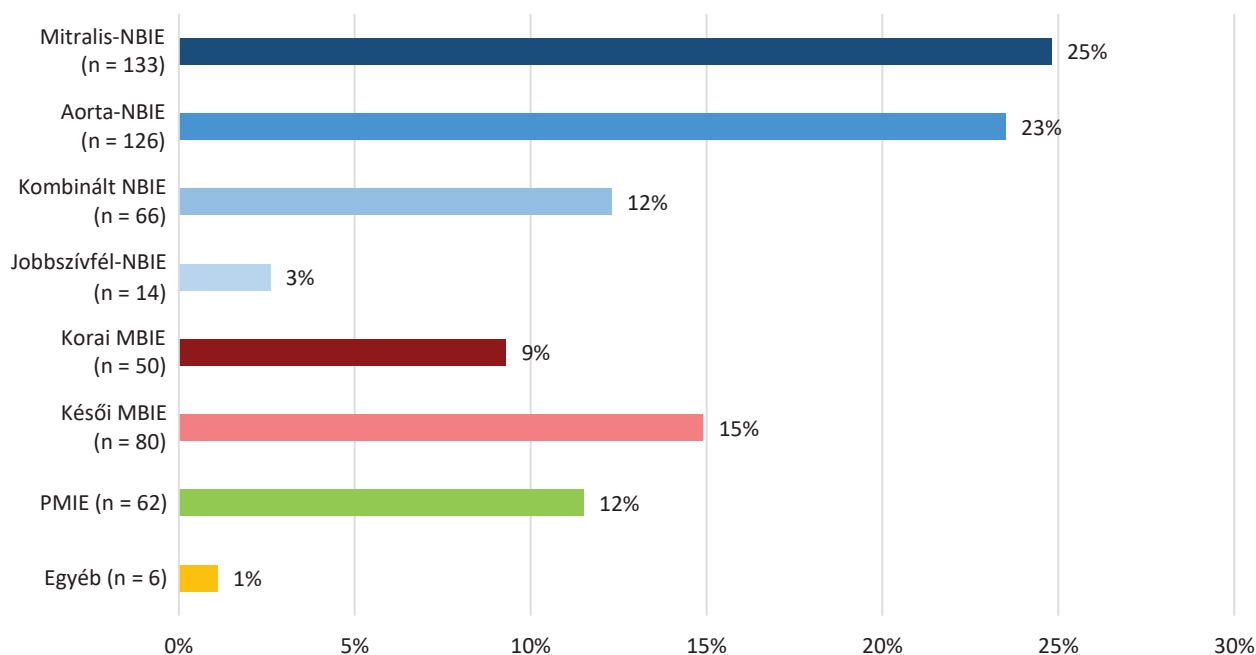
Eredmények

Klinikai jellemzők

516 korszekutív beteg 537 infektív endocarditises esetét elemeztük. A medián követési idő 7,98 év volt (IQR: 1,2–14,16 év). A demográfiai, klinikai és mikrobiológiai jellemzőket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az infektív endocarditis megoszlása az érintett cardialis struktúrák szerint

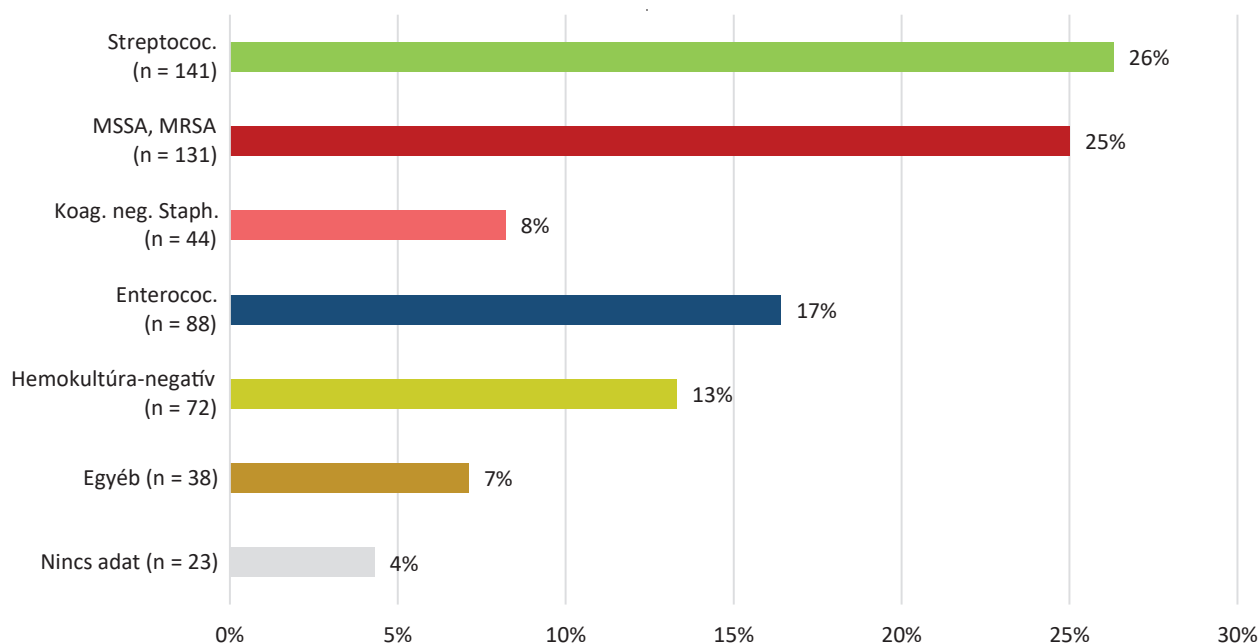
NBIE 339 esetben igazolódott, megoszlása a következők szerint alakult: 133 mitralisbillentyű-, 126 aortabillentyű- és 14 jobbszívfél-endocarditis, melyek a tricuspidalis billentyűt érintették. Több mint egy natív billentyű volt érintett 66 esetben. A 133, natív mitralis billentyűt érintő endocarditisből 35 betegnek volt mitralisbillentyű-prolapsusa. A 126, natív aortabillentyűt érintő infektív endocarditisből 17-nek volt bicuspidalis aortabillentyűje. A bicuspidalis aortabillentyűn kívül veleszületett szívbetegség 17 betegnél fordult elő. A 130, MBIE-ben szenvedő beteg közül 50-nek korai (a műbillentyű-implantáció 1 éven belül történt), 80 betegnek pedig késői endocarditise volt. 62 betegnél diagnosztizáltunk PMIE-t (1. ábra). Az infektálódott eszközök típusai a következők voltak: 25 (40%) VVI/VVI-ICD pacemaker, 24 (39%) DDD pacemaker és 13 (21%) biventricularis eszköz (CRT-P, CRT-D). 6 betegnél egyéb, ritka helyen fordult elő endocarditis (1 a pitvari septumdefektuson, 1 a bal pitvarban, 1 a bal kamrai kiáramlási pályán, 2 az aortaconduiten és 1 a kamrai septumdefektuson).



1. ábra

Az érintett cardialis struktúrák

MBIE = műbillentyűt érintő infektív endocarditis; NBIE = natív billentyűt érintő infektív endocarditis; PMIE = pacemakerhez társuló infektív endocarditis



2. ábra

A kórokozók megoszlása

Enterococ. = *Enterococcus*; Koag. neg. Staph. = koaguláz negatív *Staphylococcus*; MSSA = meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*

Az infektív endocarditis megoszlása a kórokozók szerint

A leggyakoribb kórokozók 175 esetben (33%) a *Staphylococcus* voltak, amelyek közül a *Staphylococcus aureus* 131 esetben fordult elő. 104 meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus* (MSSA), 27 meticillinrezisztens *Staphylo-*

coccus aureus (MRSA) és 44 koaguláznegatív *Staphylococcus* okozta fertőzés igazolódott. *Streptococcus* fajok 141 (26%), *Enterococcus* fajok pedig 88 (17%) esetben fordultak elő. Kevésbé gyakori kórokozók 38 (7%) esetben tenyészték ki. 72 (13%) hemokultúra-negatív eset volt, 23-nál (4%) pedig nem volt elérhető a mikrobiológiai eredmény (2. ábra).

Kezelés

Sebészi beavatkozást 431 (80%) esetben végeztünk. E betegek nagy része definitív diagnózissal vagy erős klinikai gyanúval, az antibiotikus kezelés megkezdése után más kórházakból került átvételre műtét céljából. 176 azonnali (a felvételt követő 24 órán belül) vagy sürgős (a felvételt követő 72 órán belül) műtét történt, amelyek közül 118 NBIE, 39 pedig MBIE miatt volt szükséges. 60 PMIE-es betegnél (97%) a pacemakerrendszer teljes eltávolítását végeztük el: 37 percutan extrakció és 23 sebészi eltávolítás történt (1. táblázat). A konzervatívan kezelt és a műtött betegek mindegyike az aktuális irányelveknek megfelelő antibiotikus kezelésben részesült.

Mortalitás

Vizsgálatunkban a kórházi mortalitás 14%, a 6 hónapos halálozás 27%, az 1 éves halálozás 31%, az 5 éves halálozás 44% volt.

Szignifikáns különbség adódott a kórházi halálozásban a billentyűcsoportokat összehasonlítva. A legnagyobb kórházi mortalitás a korai MBIE-csoportban adódott (aorta-NBIE 10%, mitralis-NBIE 11%, jobbszívfél-NBIE 14%, kombinált NBIE 20%, korai MBIE 24%, késői MBIE 21%, PMIE 8% [$p < 0,05$]). Nem volt különbség az 1 éves halálozásban az érintett billentyűkategóriák között ($p = 0,223$).

A kórokozók tekintetében a legnagyobb arányú kórházi halálozás az MSSA- és az MRSA-csoportban fordult elő [MSSA 22%, MRSA 22%, koaguláznegatív *Staphylococcus* 14%, *Streptococcus* 9%, *Enterococcus* 8%, hemokultúra-negatív infektív endocarditis 12% [$p = 0,013$]]. Az 1 éves legnagyobb arányú halálozás az MRSA-csoportban mutatkozott (MSSA 42%, MRSA 70%, koaguláznegatív *Staphylococcus* 27%, *Streptococcus* 18%, *Enterococcus* 26%, hemokultúra-negatív infektív endocarditis 25% [$p < 0,001$]).

A multivariáns Cox-regresszió alapján a magasabb életkor (HR: 1,37 [1,23–1,51], $p < 0,001$), a csökkent bal kamrai ejekciós frakció (HR: 1,38 [1,25–1,52], $p < 0,001$), a károsodott vesefunkció (HR: 1,03 [1,01–1,04], $p < 0,001$) és az agyi embolia (HR: 1,74 [1,25–2,42], $p = 0,001$) a mortalitás független prediktorai voltak. Az MRSA-fertőzés és a *Streptococcus*-csoportokhoz képest nagyobb halálozási kockázattal járt (HR: 2,56 [1,39–4,7], $p = 0,002$) (2. táblázat).

Időbeli trendek

A vizsgált 13 éves időszak alatt szignifikánsan nőtt az MSSA-fertőzések gyakorisága ($p < 0,05$), miközben a koaguláznegatív *Staphylococcus* ($p < 0,001$) és a *Streptococcus* okozta fertőzések ($p < 0,05$) prevalenciája csökkent. Az *Enterococcus*-fertőzések és a hemokultúra-negatív endocarditis előfordulási gyakorisága az évek során változatlan maradt (3. táblázat és 3. ábra).

2. táblázat | A mortalitási rizikófaktorkok Cox-regresszióval vizsgálva (multivariáns analízis)

Változók	HR	95% CI		p
		Alsó	Felső	
Életkor (+10 év)	1,37	1,23	1,51	<0,001
Ejekciós frakció (–10%)	1,38	1,25	1,52	<0,001
CRP (+10 mg/dl)	1,01	0,99	1,03	0,103
Kreatinin (+10 $\mu\text{mol/l}$)	1,03	1,01	1,04	<0,001
A felvétel időpontja	0,98	0,94	1,02	0,234
Női nem	1,06	0,79	1,42	0,698
MSSA vs <i>Streptococcus</i>	1,48	0,93	2,34	0,097
MRSA vs <i>Streptococcus</i>	2,56	1,39	4,7	0,002
Koag. neg. <i>Staph.</i> vs <i>Streptococcus</i>	1,18	0,7	1,99	0,522
<i>Enterococcus</i> vs <i>Streptococcus</i>	1,18	0,79	1,75	0,402
Hemokultúra-negatív endocarditis vs <i>Streptococcus</i>	1,27	0,82	1,97	0,292
PMIE vs NBIE	0,57	0,35	0,94	0,027
MBIE vs NBIE	1,29	0,96	1,77	0,093
Jobbszívfél-NBIE vs balszívfél-NBIE	1,21	0,51	2,85	0,668
Stroke	1,74	1,25	2,42	0,001
Szeptikus tüdőembolia	1,49	0,75	2,95	0,251

CI = konfidenciaintervallum; CRP = C-reaktív protein; HR = kockázati arány; Koag. neg. *Staph.* = Koaguláznegatív *Staphylococcus*; MBIE = műbillentyűt érintő infektív endocarditis; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSSA = meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*; NBIE = natív billentyűt érintő infektív endocarditis; PMIE = pacemakerhez társuló infektív endocarditis

Az összes eset rövid és középtávú összhálaolozása a vizsgált időszakban változatlan maradt, az 5 éves halálozás javuló tendenciát mutatott ($p = 0,071$) (3. táblázat és 4. ábra).

Megbeszélés

A COVID-19-pandémiát megelőző 13 év során 537 esetet kezeltünk infektív endocarditis miatt tercier centrumunkban. Az átlagéletkor 56 év volt, és többségében férfiakban alakult ki a betegség. A leggyakrabban natív balszívfél-billentyűt érintő endocarditist észleltünk. A mikroorganizmusok a leggyakrabban *Staphylococcusok* voltak; az MSSA előfordulása az évek folyamán szignifikánsan emelkedett, a koaguláznegatív *Staphylococcus* és a *Streptococcus* okozta endocarditis előfordulása csökkent.

Az infektív endocarditis gyakran súlyos szövődémmekkel járó betegség, amely a bővülő és fejlett diagnosztikus eljárások, a modern antibiotikus és sebészi terápiák ellenére továbbra is nagyarányú mortalitással jár, és az elmúlt évtizedekben nem mutatott érdemi javulást [20, 21].

A fejlett országokban csökken az infektív endocarditisre hajlamosító reumás szívbetegségek előfordulása, ezzel

3. táblázat | A demográfiai, klinikai és mikrobiológiai jellemzők időbeli trendje 2006 és 2018 között

Változók	2006–2007 (n = 87)	2008–2009 (n = 87)	2010–2011 (n = 84)	2012–2013 (n = 89)	2014–2015 (n = 77)	2016–2018 (n = 113)	p
Demográfiai adatok							
Kor, átlag ± SD, év	57,8 ± 15,5	54,9 ± 16,6	54,7 ± 17,6	58,3 ± 15,6	54,6 ± 17,9	55,1 ± 16,3	0,630
Női nem, n (%)	22 (25)	26 (30)	18 (29)	34 (38)	21 (27)	20 (22)	0,170
Komorbiditások, n (%)							
Hypertonia	37 (43)	40 (46)	39 (46)	49 (55)	39 (51)	69 (61)	0,006
Diabetes mellitus	20 (24)	14 (16)	22 (26)	19(21)	13 (17)	18 (16)	0,189
Krónikus veseelégtelenség	10 (11)	6 (7)	10 (12)	10 (11)	15 (19)	15 (13)	0,163
Kórokozók, n (%)							
MSSA	12 (14)	15 (7)	12 (14)	18 (20)	19 (25)	28 (25)	0,024
MRSA	3 (3)	2 (2)	5 (6)	7 (8)	3 (4)	7 (6)	0,340
Koaguláznegatív <i>Staphylococcus</i>	13(15)	12 (14)	9 (11)	3 (3)	1 (1)	6 (5)	0,001
<i>Streptococcus</i>	27 (31)	30 (34)	22 (26)	19 (21)	17 (22)	26 (23)	0,047
<i>Enterococcus</i>	11 (13)	13 (15)	11 (13)	17 (19)	16 (21)	20 (18)	0,158
Hemokultúra-negatív endocarditis	12 (14)	8 (9)	10 (12)	17 (19)	11 (14)	14 (12)	0,725
Egyéb kórokozók / nincs adat	9 (10)	7 (8)	15 (18)	8 (9)	10 (13)	12 (11)	0,738
Emboliás események, n (%)							
Stroke	10 (11)	8 (9)	17 (20)	19 (21)	14 (18)	18 (16)	0,156
Szeptikus tüdőembolia	2 (2)	3 (3)	6 (7)	5 (6)	9 (12)	9 (8)	0,017
Halálozás, n (%)							
Kórházi	14 (16)	11 (13)	15 (18)	14 (16)	10 (13)	12 (11)	0,249
6 hónapos	23 (26)	19 (22)	27 (32)	29 (33)	19 (25)	31 (27)	0,576
1 éves	26 (30)	25 (29)	30 (36)	33 (37)	21 (27)	33 (29)	0,687
5 éves	46 (53)	34 (39)	37 (44)	43 (48)	34 (44)	42 (37)	0,071

MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSSA = meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*; SD = standard eltérés

szemben emelkedik a degeneratív billentyűbetegségek, a beültetett műbillentyűk és pacemakerrendszerek száma, növelve ezzel az infektív endocarditis rizikóját. Ezzel összefüggésben a kórokozók közül a klasszikus endocarditis lentát okozó *Streptococcusok* helyét egyre inkább az egészségügyi ellátáshoz köthető *S. aureus* infekciók veszik át [4, 8].

Az Európai Kardiológiai Társaság által 2016 és 2018 között 3116 beteg bevonásával, európai és nem európai centrumok (40 ország) adatai alapján végzett EURO-ENDO vizsgálatban az eredményeinkkel egybevetően hasonló átlagéletkor és férfipredominancia volt jellemző. Az európai országokban szignifikánsan idősebbek voltak a betegek a nem európai országokhoz viszonyítva (60,9 vs. 52,6 év) [4].

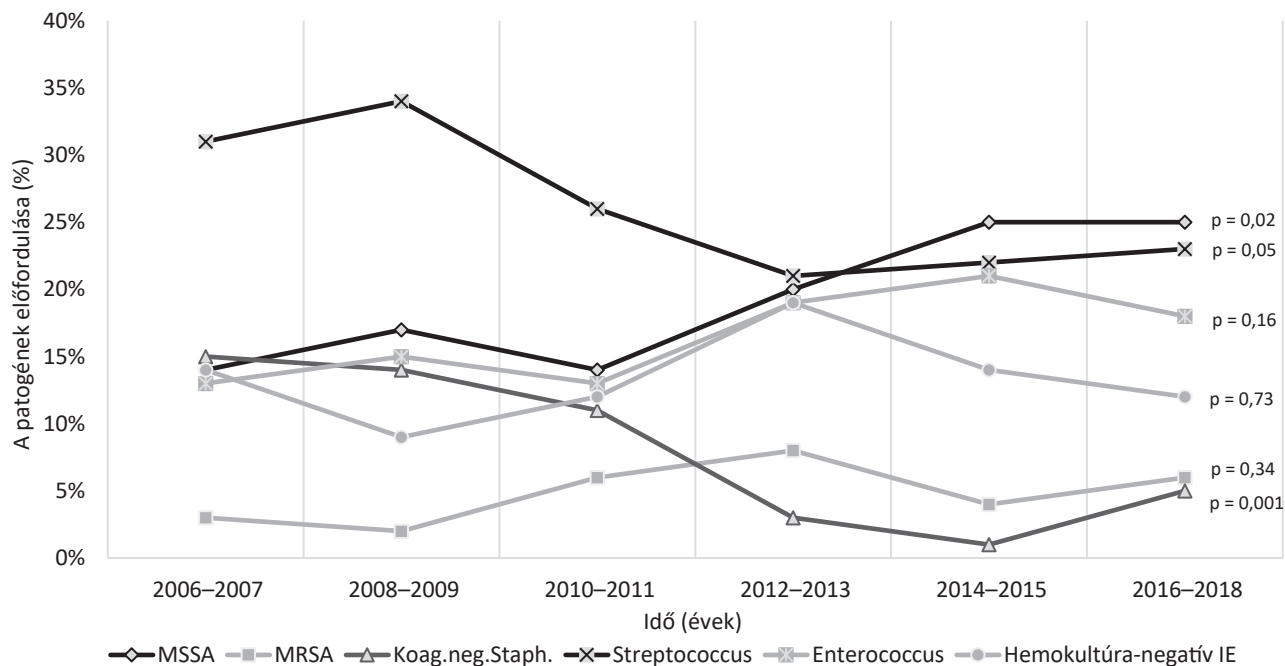
Az infektív endocarditis lokalizációja szerint a nemzetközi irodalomban a növekvő számú műbillentyű-endocarditisek ellenére továbbra is a natív billentyű érintettsége a leggyakoribb. A vizsgált eseteink körében is közel kétharmad arányban a natív billentyűket érintette az endocarditis, ezek között többségében mitralis- és aortabillentyű-endocarditis igazolódott, míg MBIE az eseteink csupán negyedében volt.

A leggyakoribb kórokozócsoportot a *Staphylococcusok* alkották, melyek közül az MSSA előfordulása az évek so-

rán nőtt. A második leggyakoribb a *Streptococcus* volt, ebben a csoportban az évek során csökkenő előfordulási tendencia igazolódott. A *Staphylococcusok* nagyarányú előfordulásáért felelőssé tehető az invazív beavatkozások és az emelkedő számú implantált eszközök, illetve ezzel összefüggésben a nosocomialis fertőzések. Az EURO-ENDO vizsgálat szerint a betegek harmadában az infektív endocarditis az egészségügyi ellátáshoz köthetően alakult ki, a 3116 beteg 44,1%-a *Staphylococcus* okozta endocarditisben szenvedett [4].

Gouriet és mtsai az 1990 és 2018 közti időszakban átfogó epidemiológiai összehasonlító vizsgálatot végeztek a mediterrán országokban. Azt találták, hogy az északi régiókban (például Spanyolország, Franciaország, Olaszország) magasabb volt a betegek átlagéletkora, gyakrabban voltak érintettek a műbillentyűvel vagy pacemakerrel rendelkezők, és az *S. aureus* bizonyult a leggyakoribb kórokozónak. Ezzel szemben a déli részekben (például Marokkó, Algéria, Egyiptom) fiatalabbak voltak a betegek, gyakrabban lépett fel reumás billentyűhiba, és a *Streptococcus viridans* csoport volt a domináns kórokozó [22].

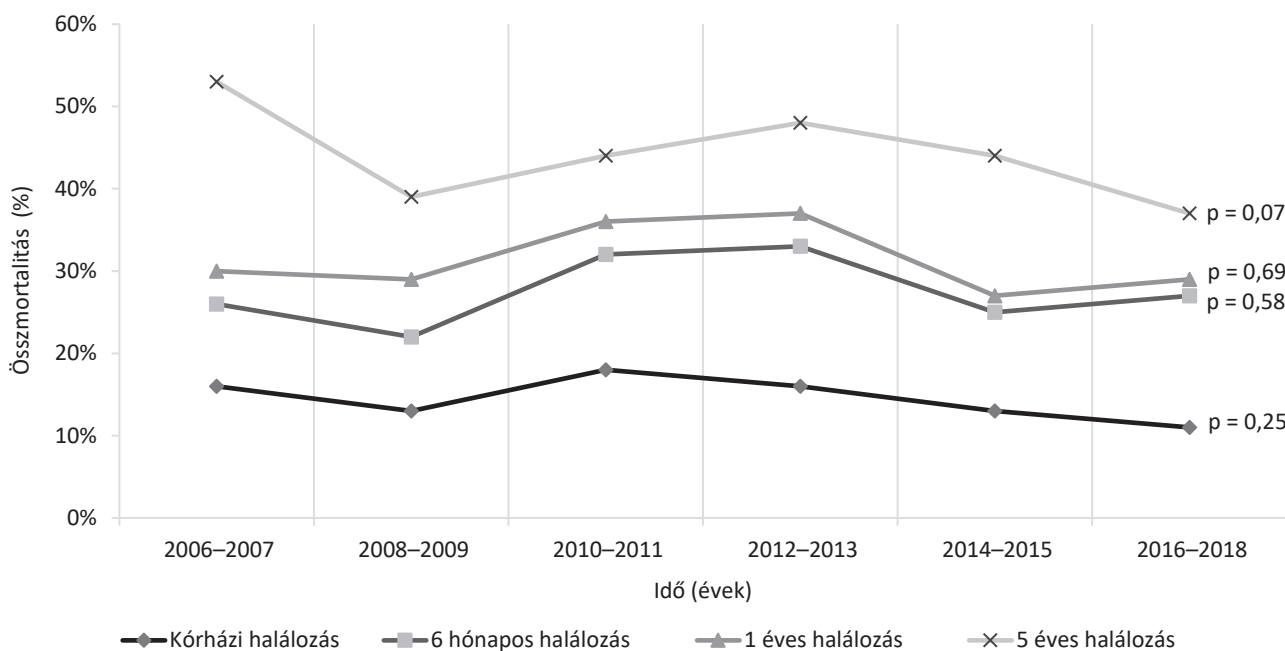
Slipczuk és mtsai közleményükben 160 tanulmányt dolgoztak fel (27 083 beteg, 142 kórházi és 18 populációalapú tanulmány) 2011-től öt évtizedre visszamenőleg. A kórházi alapú vizsgálatok szerint az elmúlt



3. ábra

A kórokozócsoportok időbeli trendjei

IE = infektív endocarditis; Koag. neg. Staph. = koaguláz negatív *Staphylococcus*; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSSA = meticillinérzékeny *Staphylococcus aureus*



4. ábra

A mortalitások időbeli trendjei

öt évtizedben nőtt a koaguláznegatív *Staphylococcus* előfordulása, és a vizsgált utolsó évtizedben – a mi eredményeinkhez hasonlóan – szignifikánsan nőtt az *S. aureus* (21%-ról 30%-ra) és az *Enterococcus* törzsek okozta infekciók aránya, míg szignifikánsan csökkent az *S. viridans* (1960-as évek: 27,4% vs. 2000-es évek: 17,6%) és a hemokultúra-negatív esetek (1980-as évek: 23,1% vs.

2000-es évek: 14,2%) száma. A betegek átlagéletkora a vizsgált időszakban szignifikánsan nőtt (45,3-ról 55,2 évre), és a nemek megoszlása a férfiak felé tolódott (58,6%-ról 66%-ra) [23].

Pant és mtsai 2000 és 2011 között 457 052, endocarditis miatt hospitalizált esetet dolgoztak fel az USA-ban. Azt találták, hogy az endocarditis miatti hospitalizációk

incidenciája az évek során szignifikánsan nőtt. Az infektív endocarditisre vonatkozó, 2007. évi amerikai iránymutatás (és az abban szereplő endocarditisprofilaxis-megszorítás) bevezetése után 2008 és 2011 között nőtt a *Streptococcus*-endocarditis okozta hospitalizációk száma a megelőző időszakhoz képest, továbbá a 'guideline' megjelenésétől függetlenül a *Staphylococcus* előfordulási aránya folyamatos növekedést mutatott a vizsgált időszakban (2000-ben 33%-ról 2011-ben 40%-ra) [24].

DeSimone és mtsai 1999 és 2013 között végeztek populációalapú vizsgálatot az amerikai Olmsted megyében, illetve országos adatbázisban is vizsgálták az *S. viridans* okozta endocarditis esetek előfordulását. Négy időintervallumot vizsgálva azt találták, hogy az *S. viridans* okozta endocarditis incidenciája szignifikáns csökkenést mutatott az évek múlásával [25].

Az idézett vizsgálatokban 25–50%-ra tehető a *Staphylococcusok*, kiváltképp az *S. aureus* aránya, melyek napjainkban a fejlett országokban predomináns endocarditis-kórokozónak számíthatnak.

Az EURO-ENDO vizsgálatban a kórházi halálozás 17,1%-nak bizonyult, melynek legfőbb rizikófaktorai a MBIE, a magasabb életkor, a társbetegségek, a *S. aureus* fertőzés, a szívelégtelenség, a neurológiai szövődmények, a perivalvularis terjedés és a vegetáció nagysága voltak [4].

Meghatároztuk a kórházi (14%), a 6 hónapos (27%), az 1 éves (31%) és az 5 éves (44%) összmortalitást. Vizsgálatunkban a mortalitás független rizikófaktorának bizonyult a magasabb életkor, a csökkent bal kamrai ejekciós frakció, a beszűkült vesefunkció és az endocarditishez köthető stroke. Az MRSA-fertőzés a *Streptococcus*-csoporthoz viszonyítva nagyobb halálozási kockázattal járt.

Toyoda és mtsai Kalifornia és New York államokban 75 829, első infektív endocarditis miatt hospitalizált beteg adatait elemezték retrospektív módon, kötelezően kitöltendő állami adatbázisokból. Vizsgálatunkban 37,1%-os 1 éves és 52,9% 5 éves mortalitást igazoltak, a 90 napos halálozási trend 1998 és 2013 között nem változott [26].

Cresti és mtsai 1998 és 2014 között Grosseto olasz tartományban végzett populációalapú vizsgálatában a kórházi halálozás 24%-nak, az 1 éves halálozás 32%-nak adódott, és az évek múlásával a szignifikancia határán lévő, növekvő mortalitási rátát találtak. Halálozási prediktorként – vizsgálatunkhoz hasonlóan – megemlítették a magasabb életkort és az *S. aureus* infekciót [6].

A *Hammond-Haley és mtsai* által 19 fejlett ország adatait vizsgáló trendanalízis az 1990 és 2019 közötti időszakban a legtöbb országban növekvő, endocarditis okozta mortalitást igazolt. Az emelkedő halálozási adatok hátterében a korábbiakhoz képest nagyobb incidencia, valamint az infektív endocarditist leggyakrabban okozó *S. aureus* infekció állhatott [20].

Következtetés

Tercier cardiovascularis központunkban a vizsgált 13 év alatt infektív endocarditisben a *Staphylococcusok* voltak a leggyakoribb kórokozók, az MRSA-fertőzések előfordulása az évek során növekedett. Az endocarditis okozta rövid és hosszú távú halálozás a 13 éves periódus alatt változatlan maradt. Az MRSA-fertőzések jártak a legnagyobb arányú halálozással. Mortalitási rizikófaktorok bizonyult az előrehaladott életkor, a csökkent bal kamrai funkció, a veseelégtelenség és az endocarditisszel összefüggő stroke.

Korlátok

A vizsgálat retrospektív jellegéből adódóan adatok hiányozhattak, vagy az egészségügyi dokumentációban pontatlanul kerülhettek rögzítésre. 23 esetben nem álltak rendelkezésre adatok a kórokozóról. A retrospektív adatgyűjtés miatt nem tudtuk meghatározni a definitív diagnózis és az intézetünkben történt felvétel között eltelt időtartamot, így a diagnózistól a műtéig eltelt időt sem. A tercier centrumunkba felvett súlyosabb, mielőbbi szívsebészeti beavatkozást igénylő esetekből nyert statisztika szelektív torzulást okozhatott. Vizsgálatunkban a halál okát nem, csak az összmortalitást elemeztük. A következtetések hazai általánosításának, valamint incidencia- és prevalenciaszámításának legfőbb gátja az, hogy tanulmányunk egy centrum adatait tartalmazza.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. A.: Vizsgálat megtervezése, adatok kigyűjtése, az adatok feldolgozása, a kézirat elkészítése. D. M.: A vizsgálat megtervezése, az adatok feldolgozása, a kézirat elkészítése. F. T.: Biostatistikai adatelemzés. B. S., A. P.: A vizsgálat megtervezése, a kézirat elkészítése.

Érdekltségeik: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők hálásan köszönik az akkor még László Kórház Mikrobiológiai Laboratóriumának a nagyszámú mikrobiológiai vizsgálat elvégzését és akkori konziliáriusunknak, dr. Prinz Gyula főorvos úrnak a betegellátás során nyújtott értékes javaslatait.

Irodalom

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 2982–3021. Erratum: *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77: 1958–1959.
- [2] Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart* 2021; 8: e001846.

- [3] Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 325–344.
- [4] Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3222–3232. Erratum: *Eur Heart J.* 2020; 41: 2091.
- [5] Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28: 603–661.
- [6] Cresti A, Chiavarelli M, Scalse M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7: 27–35.
- [7] Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, et al. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 48.
- [8] Cimmino G, Bottino R, Formisano T, et al. Current views on infective endocarditis: changing epidemiology, improving diagnostic tools and centering the patient for up-to-date management. *Life* 2023; 13: 377.
- [9] Karászi É, Onozó B, Kulcsár A, et al. Reducing the risk of infections in hereditary and acquired complement deficiencies. [Infekciók kockázatának csökkentése veleszületett és szerzett komplementdefektusokban.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 971–980. [Hungarian]
- [10] Lengyel M. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis. [Az infektív endocarditis diagnózisa, kezelése és prevenciója.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 613–620. [Hungarian]
- [11] Polgár B, Bányai F, Rókusz L, et al. Infective endocarditis in the context of time – summary of 17 years. [Infektív endocarditis az idő tükrében – 17 év összefoglaló adatai.] *Cardiol Hung.* 2013; 43: 50–54. [Hungarian]
- [12] P. Szabó R, Kertész A, Szerafin T, et al. Infective endocarditis caused by *Chlamydia pneumoniae* after liver transplantation. Case report. [*Chlamydia pneumoniae* okozta infektív endocarditis májtranszplantációt követően.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 896–900. [Hungarian]
- [13] Bálint OH, Temesvári A, Prinz G. Role of transoesophageal echocardiography in bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. [A transoesophagealis echokardiográfia szerepe *Staphylococcus aureus* okozta bacteriaemiákban.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 59–63. [Hungarian]
- [14] Révész K, Czibor S, Dudás I, et al. Role of imaging modalities according to the 2023 European Society of Cardiology Guidelines for the management of endocarditis. [Képkötő vizsgálatok szerepe infektív endocarditisben a 2023-ban megjelent European Society of Cardiology Guideline tükrében.] *Cardiol Hung.* 2023; 53: 585–595. [Hungarian]
- [15] Merkely B, Hajas Á, Apor A. Infective endocarditis. [Infektív endocarditis.] *Magy Orvos* 2013; 21: 14–18. [Hungarian]
- [16] Lengyel M, Jánosi A, Arvay A. The incidence of endocarditis caused by a prosthetic valve and its risk factors. [A műbillentyű endocarditis előfordulása és kockázati tényezői.] *Orv Hetil.* 1989; 130: 765–772. [Hungarian]
- [17] Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25: 267–276.
- [18] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): 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. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2369–2413.
- [19] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075–3128.
- [20] Hammond-Haley M, Hartley A, Al-Khayatt BM, et al. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *Int J Cardiol.* 2023; 371: 441–451.
- [21] Holub L, Szabó BG, Závorszky L, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotic therapy among critically ill adult patients with sepsis. [Kritikus állapotú, szeptikus felnőtt betegek antibiotikumkezelésének farmakokinetikai és farmakodinamikai megfontolásai.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 403–415. [Hungarian]
- [22] Gouriet F, Chaudet H, Gautret P, et al. Endocarditis in the Mediterranean Basin. *New Microbes New Infect.* 2018; 26: S43–S51.
- [23] Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: e82665. Erratum: *PLoS ONE* 2014; 9: e111564.
- [24] Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 2070–2076.
- [25] DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after the 2007 American Heart Association’s prevention guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, population and nationwide inpatient sample. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 874–881.
- [26] Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *JAMA* 2017; 317: 1652–1660.

(Bence András dr.,

Budapest, Pasaréti út 108/B, fszt. 3., 1026

e-mail: andras.bence@gokvi.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)