Articolo originale

Original article

Aspetti epidemiologici e clinici delle endocarditi infettive in un Ospedale Universitario di medie dimensioni dell'Italia centrale: analisi di 232 casi

Trends in infective endocarditis in a medium-sized University Hospital in Italy: analysis of 232 cases

Carlo Pallotto[1], Laura Martinelli[2], Franco Baldelli[1], Gianpaolo Bucaneve[3], Enisia Cecchini[1], Lisa Malincarne[1], Maria Bruna Pasticci[1]

[1]Clinica delle Malattie Infettive, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy;
[2]Medicina Generale, Presidio Ospedaliero di Città di Castello, Azienda USL n. 1 dell'Umbria, Città di Castello, Perugia, Italy;
[3]Medicina Interna e Scienze Oncologiche, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, Italy

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni, l'incidenza e la mortalità delle endocarditi infettive (EI) non hanno subito significative riduzioni nonostante i miglioramenti in ambito clinico diagnostico e terapeutico. Inoltre, i tradizionali fattori di rischio come la malattia reumatica sono diventati secondari, a fronte di un ruolo crescente delle patologie valvolari degenerative e di fattori iatrogeni come la presenza di *devices* protesici. L'età media dei pazienti è notevolmente aumentata e, con essa, le comorbilità. Anche da un punto di vista eziologico sembrano emergere cambiamenti rilevanti: alcune importanti casistiche hanno evidenziato *Staphylococcus aureus* invece degli streptococchi viridanti come agente eziologico più frequente e da alcuni autori è stato ipotizzato che queste variazioni potrebbero essere espressione di bias dovuti alla selezione dei pazienti [1-6].
La Clinica delle Malattie Infettive dell'Ospedale Universitario di Perugia è il centro di riferimento per il trattamento delle EI della provincia di Perugia e, dal punto di vista del numero di pazienti ricoverati, di quelli ricoverati per endocardite e dei servizi clinico-diagnostici disponibili, presenta caratteristiche definibili come intermedie. Lo studio condotto si pone l'obiettivo di esaminare l'epidemiologia e gli aspetti clinici delle EI a livello locale nel corso di un periodo di 40 anni e di identificare possibili strumenti per una migliore comprensione del percorso clinico, diagnostico, terapeutico ed epidemiologico di questa patologia.

Corresponding author
Carlo Pallotto
E-mail: carlop85@hotmail.it

PAZIENTI E METODI

Complessivamente, sono stati analizzati 232 casi di EI certa e probabile ricoverati presso la Clinica delle Malattie Infettive dell'Ospedale Universitario di Perugia dal 1973 al 2012. L'analisi è stata compiuta retrospettivamente per i casi diagnosticati fino al 2004 che sono stati selezionati mediante ricerca nel registro dei ricoveri e, successivamente, i pazienti sono stati inclusi in modo prospettico secondo il protocollo osservazionale condiviso dai centri ospedalieri dello Studio Italiano delle Endocarditi (SEI) cui ha partecipato anche il nostro centro [5].

Per ogni paziente, quando disponibili, sono stati raccolti dati demografici, condizioni predisponenti, comorbilità, classificazione secondo i criteri di Duke modificati, relazione con ricovero in ospedale o trattamenti per altre condizioni, presenza di *devices*, valvola colpita, trattamento chirurgico, complicanze, studi ecocardiografici ed *outcome* alla dimissione [7]. I dati sono stati registrati su un data base informatizzato creato *ad hoc*.

Definizioni:

1) *Condizioni predisponenti*: (i) condizioni in grado di provocare una batteriemia, quali interventi di chirurgia di qualsiasi natura, procedure invasive (colonscopia, esofagogastroduodenoscopia, cistoscopia, procedure dentali, et al.), presenza di cateteri intravascolari e patologie dentali; (ii) condizioni in grado di creare a livello cardiaco siti favorevoli per l'adesione e la colonizzazione batterica, come valvole protesiche, *devices* intracardiaci, valvulopatie e cardiopatie congenite, valvulopatia reumatica e un pregresso episodio di EI.
2) *EI healthcare associated*: casi di EI verificatisi in pazienti che accedevano a cure mediche per altre patologie e/o erano stati sottoposti ad interventi chirurgici o procedure invasive nei 180 giorni precedenti l'esordio clinico della EI stessa. In questo gruppo sono state comprese anche le EI nosocomiali [5].
3) *Scompenso cardiaco* è stato considerato quando diagnosticato *de novo* e/o quando progredito di almeno un grado nella classificazione funzionale della *New York Heart Association* (NYHA).
4) *Aritmie* sono state considerate qualsiasi anomalie del ritmo cardiaco di nuova insorgenza.
5) *Eventi embolici e metastatici* sono stati considerati come unica categoria.

Dopo una analisi preliminare, la popolazione è stata suddivisa in due sotto-popolazioni omogenee, denominate "gruppo 1-primi tre decenni" e "gruppo 2-ultimo decennio", sulla base del parametro età, significativamente differente tra i primi 3 decenni e l'ultimo, e del fatto che nell'ultimo decennio è stato seguito un protocollo clinico-diagnostico che prevedeva l'esecuzione dell'ecocardiografia trans-esofagea e l'applicazione dei criteri di Duke modificati in tutti i pazienti [7]. Il gruppo 1 è costituito da 69 casi e il gruppo 2 da 163 casi.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test del chi quadrato corretto per omogeneità e il test esatto di Fisher quando richiesti per le variabili categoriali, mentre il test t di Student è stato applicato per lo studio della variabili continue. La significatività statistica è stata considerata per valori di $p<0,05$ per un test a due code. Tutte le valutazioni statistiche sono state effettuare con il software statistico SPSS per Windows, versione 6.3 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Le attività dello studio sono state condotte in accordo con il protocollo di Helsinki e con le indicazioni del comitato etico locale.

RISULTATI

Nel periodo considerato, 1973-2012, sono stati diagnosticati 232 casi di EI in 228 pazienti (4 pazienti hanno presentato 2 episodi) (Tabella 1): 69 (29,7%) tra il 1973 ed il 2002 (gruppo 1), corrispondenti allo 0,48% del totale dei ricoveri dello stesso periodo, e 163 (70,3%) nel periodo 2003-2012 (gruppo 2), pari al 3,78% dei ricoveri ($p<0.01$). L'età media dei pazienti era rispettivamente di 53,8 e di 65,7 anni nel gruppo 1 e nel gruppo 2 ($p<0.01$); erano di sesso maschile 50 pazienti del gruppo 1, pari al 72,5%, e 109 nel gruppo 2, pari al 66,9% (differenza statisticamente non significativa). Complessivamente sono risultati 200 casi di EI certa (86,2%), 54 nel gruppo 1 e 146 nel gruppo 2 ($p=0.022$); 64 (28%) EI *healthcare associated*, 13 nel gruppo 1 e 51 nel gruppo 2; 75 (32,3%) EI su protesi, 14 nel gruppo 1 e 61 nel gruppo 2 ($p<0.01$). Delle 75 EI protesiche, il 47,1% era classificabile come *early prosthetic infection* e il 52,9% come *late prosthetic infection* [3]. Per quanto riguarda la localizzazione, globalmente nel 38,1% dei casi è stato documentato l'interessamento della valvola aortica e nel 46% di quella mitralica nel gruppo 1 senza differenze significative con il gruppo 2 ($p>0.1$). La valvola aortica è risultata più frequentemente interessata della mitrale nelle EI protesiche (69,6% vs 24,6%). L'interessamento mitralico è risultato più frequente nelle EI su valvola nativa (51,7% vs 33,6%).

L'ecocardiografia trans-esofagea (ETE) ha mostrato una sensibilità superiore rispetto alla ecocardiografia trans-toracica (ETT), senza differenze significative nei due periodi (Tabella 1).

Il ricorso all'intervento chirurgico durante il ricovero (Tabella 1) è stato praticato nel 26,1% dei casi del gruppo 1 e nel 30,7% di quelli del gruppo 2 (differenza statisticamente non significativa).

La mortalità intraospedaliera è risultata complessivamente del 18,9%, 14,8% (9/61) nel periodo 1973-2002 e 20,5% (32/136) in quello

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche di 232 casi di EI.

	Totale 1973-2012 N=232; n° (%)	*Gruppo 1 1973-2002 N=69; n° (%)*	*Gruppo 2 2003-2012 N=163; n° (%)*	*P Value*
Età (anni):				
- media ± SD	62,1±17,6	53,8±17,4	65,7±16,5	<0.01
- mediana (IQR)	65,5 (51-75)	56 (40-66)	71 (56,5-77,5)	
Sesso maschile	159/232 (68,5)	50/69 (72,5)	109/163 (66,9)	>0.1
Casi di EI/totale ricoveri	232/18770 (1,24)	69/14456 (0,48)	163/4314 (3,78)	<0.01
EI certa	200/232 (86,2)	54/69 (78,3)	146/163 (89,6)	0.022
EI Healthcare associated[a]	64/229 (28)	13/66 (19,7)	51/163 (31,3)	0.077
EI acquisite in comunità	165/229 (72)	53/66 (80,3)	112/163 (68,7)	>0.05
Comorbilità:				>0.1
- diabete mellito	43/232 (18,5)	7/69 (10,1)	36/163 (22,1)	
- neoplasie	33/232 (8,2)	6/69 (8,7)	27/163 (16,6)	
- epatopatie croniche	29/232 (12,5)	16/69 (23,2)	13/163 (8)	
- fibrillazione atriale	19/232 (8,2)	4/69 (5,8)	15/163 (9,2)	
- emodialisi	9/232 (3,9)	0/69 (0)	9/163 (5,5)	
- immunosoppressione	9/232 (3,9)	2/69 (2,9)	7/163 (4,3)	
- HIV	3/232 (1,3)	2/69 (2,9)	1/163 (0,6)	
- altro[b]	17/232 (7,3)	13/69 (18,8)	4/163 (2,5)	
- una comorbidità	78/232 (33,6)	27/69 (39,1)	84/163 (51,5)	
- comorbidità multiple	39/232 (16,8)	11/69 (15,9)	28/163 (17,2)	
Condizioni predisponenti:				>0.1
- valvola protesica	75/232 (32,3)	14/69 (20,3)	61/163 (37,4)	
- valvulopatie congenite[c]	22/232 (9,5)	7/69 (10,1)	15/163 (9,2)	
- valvulopatia reumatica	8/232 (3,5)	8/69 (11,6)	0/163 (0)	
- pregressa EI	10/232 (4,3)	2/69 (2,9)	8/163 (4,9)	
- cardiopatia congenita	6/232 (2,6)	3/69 (4,6)	3/163 (1,8)	
- procedure invasive[d]	75/232 (32,3)	17/69 (24,6)	58/163 (35,6)	
- dispositivi invasivie	37/232 (16)	5/69 (7,3)	32/163 (19,6)	
- patologie dentali	10/232 (4,3)	8/69 (11,6)	2/163 (1,2)	
- IVDU	12/232 (5,2)	7/69 (10,1)	5/163 (3,1)	
- altro	3/232 (1,3)	3/69 (4,4)	0/163 (0)	
- una condizione predisponente	101/232 (43,5)	39/69 (56,5)	62/163 (38)	
- condizioni predisponenti multiple	83/232 (35,8)	24/69 (34,8)	59/163 (36,2)	
EI su protesi[f]	75/232 (32,3)	14/69 (20,3)	61/163 (37,4)	0.007
EI su CIED[f]	3/232 (1,3)	0/69 (0)	3/163 (1,8)	>0.1
Localizzazione:				>0.1
- valvola aortica	96/217 (44,2)	24/63 (38,1)	72/154 (46,8)	
- valvola mitralica	91/217 (41,9)	29/63 (46)	62/154 (40,3)	
- valvola tricuspide	12/217 (5,5)	5/63 (7,9)	7/154 (4,5)	
- plurivalvolare[g]	13/217 (6)	4/63 (6,3)	9/154 (5,8)	
- murale	5/217 (2,3)	1/63 (1,6)	4/154 (2,6)	
Ecocardiografia:				≥0.1
- ETT positivi/ETT totali	101/180 (56,1)	33/50 (66)	68/130 (52,3)	
- ETE positivi/ETE totali	145/157 (92,4)	20/21 (95,2)	125/136 (91,9)	
Mortalità intra-ospedaliera	41/217 (18,9)	9/61 (14,8)	32/156 (20,5)	>0.1
Chirurgia	68/232 (29,3)	18/69 (26,1)	50/163 (30,7)	>0.1

Abbreviazioni: EI, endocardite infettiva; SD, deviazione standard; IQR, range interquartile; CIED, devices elettronici cardiovascolari impiantabili; IVDU, tossicodipendenza per via endovenosa. Note: [a]= casi in pazienti che accedono cronicamente a cure mediche per altre patologie; [b]= incluse broncopneumopatia cronica ostruttiva e diverticolosi; [c]= incluso il prolasso mitralico con qualsiasi grado di insufficienza valvolare; [d]= qualsiasi procedura nei 180 giorni precedenti l'esordio clinico inclusi interventi di cardiochirurgia, chirurgia generale, manovre invasive e procedure dentali; [e]= qualsiasi dispositivo invasivo incluso cateteri venosi centrali, cateteri arteriosi, cateteri da dialisi, pace-makers e defibrillatori intracardiaci; [f]= 1 paziente presentava interessamento sia del defibrillatore intracardiaco sia della valvola protesica aortica. [g]= gruppo 1: 4 EI su valvola aortica e mitralica, gruppo 2: 1 EI con coinvolgimento delle 4 valvole, 8 EI su valvola aortica e mitralica.

Tabella 2 - Eziologia dei 232 casi di EI, Clinica delle Malattie Infettive, Università di Perugia.

Eziologia	*Gruppo 1[a] (1973-2002) N=69, n° (%)*	*Gruppo 2[a] (2003-2012) N=163, n° (%)*	*Totale (1973-2012) N=232, n° (%)*
Staphylococcus aureus	17 (24,6)	38 (23,3)	55 (23,7)
Stafilococchi coagulasi-negativi[b]	8 (11,6)	16 (9,8)	24 (10,3)
Enterococchi	5 (7,3)	19 (11,7)	24 (10,3)
Streptococchi viridanti	10 (14,5)	25 (15,3)	35 (15,1)
Streptococcus gallolyticus	5 (7,3)	13 (8)	18(7,8)
Altri streptococchi[c]	1 (1,5)	7 (4,3)	8 (3,5)
Funghi	3 (4,4)	3 (1,8)	6 (2,6)
Forme polimicrobiche	3 (4,4)	3 (1,8)	6 (2,6)
Altro[d]	6 (8,7)	16 (9,8)	22 (9,5)
Emocolture e sierologie negative	11 (15,9)	23 (14,1)	34 (14,7)

[a]= P>0.1; [b]= gruppo 1: 5 *S. epidermidis*, 1 *S. saprophiticus*, 1 *S. capitis*, 1 stafilococco coagulasi-negativo non altrimenti specificato, gruppo 2: 11 *S. epidermidis*, 2 *S. hominis*, 2 *S. lugdunensis*, 1 *S. capitis*; [c]= gruppo 1: streptococco non viridante non specificato, gruppo 2: 6 *S. agalactiae*, 1 *S. pyogenes*; [d]= gruppo 1: 3 batteri Gram-negativi, 3 batteri Gram-positivi non inclusi nelle specie specificate, gruppo 2: 11 batteri Gram-negativi, 4 batteri Gram-positivi non inclusi nelle specie specificate, 1 *Coxiella burnetii*.

Tabella 3 - Complicanze di 232 casi di EI.

	Totale (1973-2012) N=232, n° (%)	*Gruppo 1[a] (1973-2002) N=69, n° (%)*	*Gruppo 2[a] (2003-2012) N=163, n° (%)*
Scompenso cardiaco	74 (31,9)	12 (17,4)	62 (38)
Insufficienza valvolare	30 (12,9)	11 (15,9)	19 (11,7)
Rottura di corde tendinee	17 (7,3)	2 (2,9)	15 (9,2)
Perforazione o rottura valvolare	14 (6)	3 (4,4)	11 (6,8)
Deiscenza della protesi	11 (14,7)[b]	0 (0)[b]	11 (18)[b]
Aritmie	17 (7,3)	3 (4,4)	14 (8,6)
Ascesso valvolare	30 (12,9)	1 (1,5)	29 (17,8)
Ascesso miocardico	4 (1,7)	0 (0)	4 (2,5)
Infarto del miocardio	3 (1,3)	0 (0)	3 (1,8)
Rottura di cuore	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,6)
Shock	7 (3)	4 (5,8)	3 (1,8)
Eventi embolici/metastatici totali	107 (46,1)	38 (55,1)	69 (42,3)
Eventi embolici/metastatici SNC	45 (19,4)	16 (23,2)	29 (17,8)
Altro	1 (0,4)	1 (1,5)	0 (0)
Una complicanza	86 (37,1)	33 (47,8)	53 (32,5)
Complicanze multiple	91 (39,2)	20 (29)	71 (43,6)

Abbreviazioni: EI, endocardite infettiva; SNC, sistema nervoso centrale. Note: [a]= p>0.1; [b]= deiscenza protesi/totale EI su protesi.

2003-2012, con differenza statisticamente non significativa. Relativamente alle patologie concomitanti (Tabella 1), il diabete mellito è stata la patologia più frequentemente riscontrata (18,5%), seguita dalle neoplasie (14,2%) e dalle epatopatie croniche (12,5%).
Oltre alla presenza di una valvola protesica, l'esecuzione di una procedura invasiva nei 180 giorni precedenti l'esordio della EI è stata la condizione predisponente osservata maggiormente (Tabella 1).
I dati sull'eziologia sono riportati in Tabella 2. Globalmente, gli stafilococchi hanno rappresentato il 34% dei microorganismi identificati (*Staphylococcus aureus* 23,7%) mentre gli streptococchi il 26,4%.
La Tabella 3 riporta le complicanze. In particolare, lo scompenso cardiaco è stato riscontrato nel 31,9% dei casi e le complicanze valvolari nel 26,3%. Eventi embolici e/o metastatici sono stati identificati nel 46,1% dei casi di cui il 19,4% (45/232) con interessamento del sistema nervoso centrale.

DISCUSSIONE

Questo studio ha esaminato i dati relativi ai casi di EI ricoverati nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Ospedale Universitario di Perugia (Perugia, Italia) tra il 1973 e il 2012 con l'obbiettivo di identificare possibili strumenti per una migliore comprensione del percorso clinico, diagnostico, terapeutico e epidemiologico di questa patologia. Dall'analisi dei dati emerge un aumento dei ricoveri per EI, dallo 0,48% dei primi 30 anni al 3,78% dell'ultimo decennio. Tuttavia, non è possibile definire se l'incremento corrisponde ad un'aumentata incidenza della patologia nella popolazione di riferimento. In letteratura non risultano dati definitivi in merito, ma è possibile affermare che l'incidenza non è diminuita [1-3]. Infatti, anche se alcuni studi, come il nostro, hanno esaminato i dati relativi al numero di ricoveri, altri hanno valutato l'incidenza di EI per 100000 persone/anno segnalando un aumento dei casi [8-10]. Correa de Sa et al. e Duval et al. non hanno evidenziato variazioni temporali [4, 11]. Relativamente alla nostra casistica, è possibile che l'incremento dei ricoveri per EI, soprattutto negli ultimi 10 anni, non sia imputabile esclusivamente alle migliorate capacità diagnostiche e ad una crescente attenzione per questa patologia ma, probabilmente, corrisponda ad un reale aumento di incidenza della patologia nella popolazione di riferimento. Inoltre, alcuni aspetti epidemiologici della casistica esaminata, comuni ad altri studi, come l'aumento dell'età media dei pazienti, dei casi di EI *healthcare associated* e di quelle su valvola protesica, insieme al fatto che il diabete mellito è risultato in assoluto la più frequente patologia concomitante, probabilmente rappresentano le possibili cause di questo trend [1-5].
Per quanto riguarda l'eziologia, in questo studio la percentuale di EI da *S. aureus* e di quelle ad altra eziologia non ha mostrato variazioni, contrariamente a quanto emerge in altre pubblicazioni [1-5]. Da notare, però, che il nostro studio manca di un esame che metta in relazione l'eziologia da *S. aureus* rispetto alla origine comunitaria o *healthcare associated*. Anche altri autori non hanno rilevano incrementi significative delle infezioni da *S. aureus* [4]. In uno studio americano del 2005 e in uno giapponese del 2012, è stata indicata la persistente predominanza delle infezioni streptococciche [12, 13]. A tale proposito, gli autori giapponesi ipotizzano che il dato possa essere riferito all'assenza nella loro casistica di casi di EI in pazienti tossicodipendenti per via endovenosa [13]. Contemporaneamente, altri autori riportano gli enterococchi come agenti eziologici di EI più frequentemente isolati, correlando tale dato all'età avanzata dei loro pazienti e al fatto che più difficilmente le EI da enterococchi vengono ricoverate nei centri di riferimento perché caratterizzate da un decorso più favorevole oppure talmente grave da rendere non praticabile la terapia chirurgica [14]. Ferme restando le possibili variazioni su base geografica, è possibile che alcune differenze possano essere riconducibili a *referral bias* intrinseci degli studi *non population based*, effettuati in centri specializzati dove i pazienti giungono "filtrati" e dove sono più frequentemente inclusi pazienti con condizioni predisponenti e comorbilità che possono aumentare il rischio di infezioni stafilococciche gravi [3, 5, 6, 15].
Nella nostra casistica la sensibilità della ETT e della ETE non ha presentato variazioni significative tra i due periodi. L'incremento delle EI su valvola protesica e delle valvulopatie degenerative potrebbe avere influenzato negativamente la sensibilità dell'ETT [3, 16]. E, proprio in relazione alle problematiche strumentali delle EI su valvola protesica, Saby et al. hanno proposto l'introduzione, nei criteri di Duke, di un nuovo criterio diagnostico maggiore basato sull'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio [7, 17].

Tuttavia, i reali vantaggi di questa indagine necessitano di ulteriori approfondimenti anche in un'ottica di contenimento dei costi.
La prognosi delle EI è condizionata dalla frequenza con cui si manifestano complicanze di natura embolica, soprattutto se a carico del sistema nervoso centrale [18, 19]. Nella casistica esaminata gli eventi neurologici embolici e/o metastatici si sono verificati nel 19,4% dei casi, una percentuale inferiore rispetto a quanto descritto in letteratura. Infatti, in alcuni studi sono evidenziate complicanze neurologiche in percentuali fino al 65-80% dei casi quando tutti i pazienti venivano sottoposti a risonanza magnetica cerebrale [20-22]. Le ragioni della più bassa incidenza di complicanze neurologiche da noi riscontrate possono essere la minore frequenza di forme da *S. aureus* oltre al fatto che il nostro lavoro è in parte di tipo retrospettivo e, anche nei casi arruolati in modo prospettico, non sono state eseguite in maniera sistematica indagini di *neuroimaging* per cui eventi clinicamente silenti, che costituiscono una quota molto significativa delle complicanze ischemiche a carico del sistema nervoso centrale, potrebbero essere stati misconosciuti [20-23].
La terapia chirurgica è di fondamentale importanza nel trattamento delle EI ma, ad oggi, le "evidenze scientifiche" a supporto del trattamento chirurgico e del suo *timing* non sono ancora sufficientemente forti e spesso la decisione deve essere valutata caso per caso [3-6]. Nella nostra casistica il 29,3% dei casi di EI è stato sottoposto a intervento chirurgico, senza variazioni significative tra i due periodi di osservazione. In altri studi sia italiani sia internazionali sono indicate percentuali superiori [1, 3, 5, 24]. Dai dati disponibili non è possibile definire le ragioni di queste differenze. È ipotizzabile che la più bassa incidenza di EI da *S. aureus* nella casistica studiata possa avere un ruolo.
I dati esaminati evidenziano una mortalità alla fine del trattamento del 18,9%, in linea con quanto riportato in letteratura [3, 5]. Tuttavia, a questo proposito, Bothelo-Nevers et al. indicano nell'applicazione di un protocollo di trattamento medico e chirurgico condiviso e standardizzato un possibile strumento per ridurre ulteriormente la mortalità [25].
In conclusione, il *trend* epidemiologico, clinico e prognostico della nostra casistica è in linea con quanto riportato in letteratura. Le differenze relative alla frequenza delle infezioni da *S. aureus*, delle complicanze neurologiche e il minore ricorso alla chirurgia sono probabilmente da attribuire alle caratteristiche dello studio monocentrico, e, per un periodo, retrospettivo. È auspicabile l'elaborazione di un protocollo di trattamento condiviso e multidisciplinare che potrebbe essere utile nel miglioramento della prognosi e dell'outcome dei pazienti affetti da EI oltre che della migliore conoscenza epidemiologica di questa patologia.

Keywords: infective endocarditis, epidemiology, *Staphylococcus aureus*.

RIASSUNTO

L'obiettivo di questo lavoro è di esaminare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche di 232 casi di endocardite infettiva (EI), diagnosticati nel periodo 1973-2012 presso la Clinica delle Malattie Infettive di Perugia, Perugia, Italia. L'analisi dei dati è stata retrospettiva fino al 2004. Successivamente, tutti i pazienti con diagnosi di endocardite sono stati arruolati seguendo il protocollo osservazionale prospettico condiviso dai centri dello Studio Italiano delle Endocarditi (SEI). Dei 232 casi di endocardite, 200 (86,2%) erano certi. Complessivamente, nei 40 anni di osservazione, risulta un aumento statisticamente significativo dei casi di EI rispetto ai ricoveri totali, dell'età media dei pazienti e delle EI su *devices* protesici. Le EI *healthcare associated* sono anche aumentate negli ultimi 10 anni con una differenza non significativa. Il diabete è risultata la comorbilità più frequente. Le percentuali di EI da *Staphylococcus aureus* e da streptococchi sono rimaste stabili. Globalmente, le percentuali di complicanze a carico del sistema nervoso centrale e di ricorso al trattamento chirurgico sono state rispettivamente pari al 19,4% e al 29,3%. La mortalità intraospedaliera è risultata del 18,9%. In conclusione, il *trend* epidemiologico, clinico e prognostico della nostra casistica è in linea con quanto riportato in letteratura. Le differenze relative alla frequenza delle infezioni da *S. aureus*, delle complicanze neurologiche e il minore ricorso alla chirurgia sono probabilmente da attribuire alle caratteristiche dello studio monocentrico, e, per un periodo, retrospettivo. É auspicabile l'elaborazione di un protocollo di trattamento condiviso e multidisciplinare che potrebbe essere utile nel miglioramento della prognosi e dell'*outcome* dei pazienti affetti da EI oltre che nella migliore conoscenza epidemiologica di questa patologia.

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the epidemiological and clinical characteristics of 232 cases of infective endocarditis (IE), admitted to the Clinica delle Malattie Infettive of Perugia Italy from 1973 to 2012. The analysis was retrospective until 2004. After this year, all the consecutive IE cases were included by utilizing the same prospective observational protocol of the Italian Study on Endocarditis (SEI).
Out of 232 EI cases, 200 (86.2%) were definite. Over the 40-year period, a statistically significant increase was observed in the patients' age, the rate of IE admissions and prosthetic device IEs. The rate of healthcare-associated IEs also increased in the last 10 years (p=NS). Diabetes mellitus was the most frequent comorbidity. There were no variations in the rate of S. aureus *and streptococcal IEs. Central nervous system complications and surgery were reported in 19.4% and 29.3% of the cases, respectively. The in-hospital mortality was 18.9%. In conclusion, the epidemiological and clinical trends of this study are in agreement with the literature. The difference in S. aureus endocarditis, neurological complications and surgery rates may be due to the fact that this was a single centre and, for its first part, a retrospective study. A shared, multidisciplinary protocol may be useful to improve the outcome of patients with IE and its epidemiology*

BIBLIOGRAFIA

[1] Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al. International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Arch. Intern Med*. 169, 463-473, 2009.
[2] Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet*. 363, 139-149, 2004.
[3] Habib G., Hoen B., Tornos P., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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 endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease and by the International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer. *Eur. Heart J*. 30, 2369-2413, 2009.
[4] Correa de Sa D.D., Tleyjeh I.M., Anavekar N.S., et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Omlsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc*. 855, 422-426, 2010.
[5] Leone S., Ravasio V., Durante-Mangoni E., et al. Epidemiology, characteristics and outcome of infective endocarditis in Italy: The Italian Study of Endocarditis. *Infection* 40, 5, 527-535, 2012.
[6] Enia F. Treatment of infective endocarditis. Initial conservative strategy is the best approach. *G. Ital. Cardiol*. 14, 6, 466-470, 2013.
[7] Li J.S., Sexton D.J., Mick N., et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis*. 30, 633-638, 2000.
[8] Federspiel J.J., Stearns S.C., Peppercorn A.F., Chu V.H., Fowler V.G. Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch. Intern. Med*. 172, 363-365, 2012.
[9] Hogevik H., Olaison L., Andersson R., Lindberg J., Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-years prospective study. *Medicine* (Baltimore). 74, 324-339, 1995.
[10] Ternhag A., Cederström A., Törner A., Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PloS One* 8, 7, e67519, 2013.
[11] Duval X., Delahaye F., Alla F., et al., AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J. Am. Coll. Cardiol*. 59, 1968-1976, 2012.
[12] Tleyjeh I.M., Steckelberg J.M., Murad H.S., et al. Temporal trends in infective endocarditis. A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 293 (24), 3022-3028, 2005.
[13] Nakagawa T., Wada H., Sakakura K., et al. Clinical featureas of infective endocarditis: comparison between the 1990s and 2000s. *J. Cardiol*. 63, 2, 145-148, 2013.
[14] Scudeller L., Badano L., Crapis M., Pagotto A., Viale P. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Arch. Intern. Med*. 169, 18, 1720-1723, 2009.
[15] Leone S., Suter F. Severe bacterial infections in haemodialysis patients. *Infez. Med*. 18, 2, 79-85, 2010.
[16] Cecchi E., Chirillo F., Faggiano P., et al. for the Italian Registry on Infective Endocarditis (RIEI) Investigators. The diagnostic utility of transthoracic echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis in the real world of the Italian Registry on Infective Endocarditis. *Echocardiography* 30, 8, 871-879, 2013.
[17] Saby L., Laas O., Habib G., et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J. Am. Coll. Cardiol*. 61, 23, 2374-2382, 2013.
[18] Hubert S., Thuny F., Resseguier N., et al. Predic-

tion of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J. Am. Coll. Cardiol*. 62, 15, 1384-1392, 2013.
[19] Thuny F., Avierinos J. F., Tribouilloy C., et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur. Heart J.* 28, 1155-1161, 2007.
[20] Sonneville R., Mirabel M., Hajage D., et al. Neurologic complications and outcome of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit. Care Med*. 39, 6, 1474-1481, 2011.
[21] Snygg-Martin U., Gustafsson L., Rosengren L., et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin. Infect. Dis*. 47, 1, 23-30, 2008.
[22] Cooper H. A., Thompson E. C., Laureno R., et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation.* 120, 7, 585-591, 2009.
[23] Heiro M., Nikoskelainen J., Engblom E., Kotilainen E., Marttila R., Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-years experience in a teaching hospital in Finland. *Arch. Intern. Med*. 160, 18, 2781-2787, 2009.
[24] Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complication: 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, Stroke and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Disease Society of America. *Circulation.* 111, e394-e434, 2005.
[25] Bothelo-Nevers E., Thuny F., Casalta J.P., et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch. Intern. Med*. 169, 14, 1290-1298, 2009.