

doi: 10.3897/bgcardio.29.e108621

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИНФЕКЦИОЗНИЯ ЕНДОКАРДИТ СПОРЕД НАЧИНА НА ПРИДОБИВАНЕ – ЕДНОЦЕНТРОВ, РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ

**Б. Добрева-Яцева¹, Ф. Николов¹, Р. Райчева², И. Манолов¹, П. Николов¹, Н. Иванова³, Д. Йовановска⁴,
И. Кучмов⁴, М. Токмакова¹**

¹Секция кардиология, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив; Кардиологична клиника, УМБАЛ “Свети Георги” – Пловдив

²Катедра по социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив

³Катедра по урология и обща медицина, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Кардиологична клиника, УМБАЛ “Свети Георги” – Пловдив

CHARACTERISTICS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS ACCORDING TO THE MODE OF ACQUISITION – A SINGLE-CENTER, RETROSPECTIVE ANALYSIS

**B. Dobрева - Yatseva¹, F. Nikolov¹, R. Raicheva², I. Manolov¹, P. Nikolov¹, N. Ivanova³, D. Jovanovska⁴,
I. Kuchmov⁴, M. Tokmakova¹**

¹Section of Cardiology, First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv;
Cardiology Clinic, UMHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

²Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

³Department of Urology and General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Cardiology Clinic, UMHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

Резюме.

Според начина на придобиване инфекциозният ендокардит (ИЕ) се класифицира като обществено придобит – САИЕ (Community acquired IE), свързан със здравни грижи – НАИЕ (Health care-associated infective endocarditis) и ИЕ, резултат на интравенозна наркомания – ИДУИЕ (intravenous drug use-related IE). На този етап липсват данни за България за тези три групи пациенти. **Цел:** Поставихме си за цел да изследваме ИЕ според начина на придобиване и да направим клинично-инструментална характеристика на групите. **Материал и методи:** Проучването е едноцентрово, ретроспективно и включва 270 пациенти, лекувани в УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив, за периода 01.2005-12.2021 г. **Резултати:** Пациенти със САИЕ са 64.8% (175), с НАИЕ 26,7% (72) и с ИДУИЕ 8,5% (23). Пациентите с ИДУИЕ са по-млади спрямо останалите две групи – 33 (8) г. ($p = 0.000$), с ниска коморбидност (CCI – 1, IQR 1; $p = 0.000$), с най-често десностранно засягане ($p < 0.001$), с често усложнение септичен шок – 21.7% ($p = 0.017$) и с най-чест причинител *Staphylococcus aureus* ($p < 0.01$). Пациентите с НАИЕ са най-възрастни (69; 18 г.), с най-голяма коморбидност (CCI 4, IQR 3), без сигнификантна разлика със САИЕ (66; 20 г. и CCI 3 IQR 3). Големият дял входна врата при тях са манипулации/процедури (62.5%) и хемодиализа (18.1%), с най-чест причинител *Enterococci* (19.5%, $p = 0.001$). САИЕ се причинява най-често от *Staphylococci* (29.6%) и *Streptococci* (12%). Вътреболничната смъртност и ранната хирургична интервенция са без сигнификантна разлика в трите групи. **Заключение:** Познването на трите групи ИЕ според начина на придобиване – САИЕ, НАИЕ и ИДУИЕ, и техните характеристики, е важно за избора на начално емпирично антибиотично лечение и подобряване на превенцията.

Ключови думи:

инфекциозен ендокардит/обществено придобит ИЕ, свързан със здравни грижи ИЕ, ИЕ в резултат на интравенозна наркомания

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Бистра Добрева-Яцева, Клиника по кардиология, УМБАЛ “Свети Георги”, бул. „Пещерско шосе“ № 66,
4002 Пловдив, e-mail: bistra0806@yahoo.com

Abstract.

According to the mode of acquisition, infective endocarditis (IE) is classified as community-acquired (CAIE), healthcare-associated (HAIE), and injection drug use-related IE (IDUIE). At this stage, there are no data for Bulgaria for these three groups of patients. **Objective:** We set ourselves the goal of investigating IE according to the mode of acquisition

and to make a clinical-instrumental characterization of the groups. **Material and methods:** The study is single-center, retrospective and includes 270 patients treated at the UMHAT "Sveti Georgi" – Plovdiv for the period 01.2005-12. 2021. **Results:** Patients with CAIE were 64.8% (175), with HAIE 26.7% (72) and with IDUIE 8.5% (23). Patients with IDUIE are younger compared to the other two groups (33; 8 years) ($p = 0.000$), with low comorbidity (CCI – 1, IQR – 1; $p = 0.000$), with most frequent right-sided involvement ($p < 0.001$) and with the most common causative agent being *Staphylococcus aureus* ($p < 0.01$). Patients with HAIE were the oldest (69; 18 years;), with the most comorbidity (CCI – 4; IQR – 3), with no significant difference with CAIE (66; 20 years; and CCI – 3; IQR – 3). The large proportion of portal of entry for them were manipulations/ procedures (62.5%) and hemodialysis (18.1%), with *Enterococci* being the most common causative agent (19.5%, $p = 0.001$). In-hospital mortality and early surgical intervention were without significant difference in the three groups. **Conclusion:** Knowledge of the three groups of IE according to the mode of acquisition – CAIE, HAIE and IDUIE and their characteristics is important for the choice of initial empiric antibiotic treatment and for improvement of prevention.

Key words: infective endocarditis/community-acquired IE, healthcare-associated IE, injection drug use-related IE

Address for correspondence: Dr. Bistra Dobрева-Yatseva, Clinic of Cardiology, UMHAT "Sveti Georgi", 66 "Cave Road" Blvd., BG - 4002, Plovdiv, e-mail: bistra0806@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) е заболяване, чийто профил претърпя значителни промени през последните няколко декади. Въпреки въвеждането на иновативни диагностични модалности, нови антибиотични молекули, терапевтични режими и хирургически стратегии на лечение, смъртността остава висока – 16-25% [1, 2]. Рисковият профил на пациентите е променен, като се обособи нова класификация на ИЕ съобразно начина на придобиване. Технологичният и научен напредък в медицината е в основата на все по-често извършване на инвазивни диагностични и терапевтични процедури. Този обширен контакт със здравната система доведе до поява на нов вид ИЕ, свързан със здравни грижи (HAIE). Делът на тези пациенти непрекъснато нараства, особено в страните с висок жизнен стандарт. Този вид ИЕ има своите специфики, като обикновено засяга по-възрастни пациенти, с по-голяма коморбидност, често е резултат на резистентни микроорганизми, с по-тежко протичане и неблагоприятен изход [3, 4]. Останалите два вида ИЕ са обществено придобит (CAIE) и свързан с интравенозна наркомания (IDUIE). Класическият начин на придобиване – CAIE също е с променен профил. Намалели са случаите с ревматичен сърдечен порок като предразполагащо състояние, увеличени са дегенеративните клапни лезии и случаите с интактни клапи [5, 6]. Последните насоки на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2015 г. за поведение при ИЕ, препоръчва класификация според начина на придобиване на инфекцията (CAIE или HAIE), особено при избор на антибиотични схеми за първоначално емпирично лечение [7]. Третият вид ИЕ – IDUIE, също е нов и е резултат от разпространението на интравенозната наркомания. Това е

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is a disease whose profile has undergone significant changes over the past few decades. Despite the introduction of innovative diagnostic modalities, new antibiotic molecules, therapeutic regimens and surgical treatment strategies, mortality remains high – 16-25% [1, 2]. The risk profile of patients has been changed, distinguishing a new classification of IE according to the mode of acquisition. Technological and scientific advances in medicine are the basis for increasingly invasive diagnostic and therapeutic procedures. This extensive contact with the healthcare system has led to the emergence of a new type of healthcare-associated IE (HAIE). The share of these patients is steadily increasing, especially in countries with a high standard of living. This type of IE has its specificities, as it usually affects older patients, with more comorbidity, is often result of resistant microorganisms, with a more severe course and an unfavorable outcome [3, 4]. The other two types of IE are community-acquired (CAIE) and intravenous drug use-related (IDUIE). The classic way of acquisition – CAIE also has a changed profile. Cases with rheumatic heart disease as a predisposing condition have decreased, degenerative valvular lesions and cases with intact valves have increased [5, 6]. The latest 2015 European Society of Cardiology (ESC) guidelines for management of IE recommend classification according to the mode of acquisition of infection (CAIE or HAIE), especially when choosing antibiotic regimens for initial empiric treatment [7]. The third type of IE, IDUIE, is also new and is a result of the spread of intravenous drug addiction. This is a particularly big problem in

особено голям проблем в някои страни като САЩ, Канада, Индия, Иран и др. [8-13]. Тези болни обикновено са по-млади, с ниска коморбидност, с преимуществено засягане на трикуспидалната клапа, с най-чест причинител стафилококи.

В настоящото проучване изследваме тези три групи пациенти с ИЕ, техните клиничко-лабораторни характеристики, усложнения и изход. Липсва актуална характеристика за българската популация, която е важна за терапевтичния процес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Популация

Проучването е ретроспективно, едноцентрово, като включва 270 пациенти, покриващи модифицираните критерии на Duke [14] за диагнозата ИЕ, лекувани в Университетската кардиологична клиника на УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив, за периода 01.2005-12.2021 г. Болницата разполага с 1500 легла и Клиниката е референтен център за лечение на ИЕ за голяма част от Южна България. Използвана е медицинската документация на лекувани пациенти с код I33, I38, и I39 за описания период. Записаните променливи включват демографски данни, наличие на предразполагащо сърдечно заболяване, коморбиден индекс на Чарлсън (CCI), рискови фактори за преходна бактериемия, клинични, ехокардиографски находки, причинители микроорганизми, усложнения, лечения и резултати.

Етични съображения

Проучването е проведено със съгласието на местната Етична комисия (решение № 2/09.03.2023) и в съответствие с принципите на Декларацията от Хелзинки Не е подписано информирано съгласие поради ретроспективния характер на изследването.

Дефиниция и класификация на ИЕ

Диагнозата се определя като сигурен или възможен ИЕ според модифицираните критерии на Дюк. Оперативното лечение на ИЕ се определя като ранно, когато операцията е по време на антибиотично лечение. Местоположението на ИЕ се определя въз основа на находките от ехокардиографията, други образни изследвания, сърдечната хирургия или в някои случаи според клиничната картина. Наличието на септични емболии и извънсърдечно огнище на инфекция се дефинира като огнище на инфекция, открито с образна диагностика или клинично, което е типично за ИЕ. Епизодите на ИЕ са категоризирани според начина на придобиване, както следва: 1) придобит в обществото ИЕ (CAIE), 2) ИЕ, свързан със здравни грижи (HAIE), и 3) ИЕ, свързан с интравенозна употреба на наркотици

some countries, such as the USA, Canada, India, Iran, etc. [8-13]. These patients are usually younger, with low comorbidity, with predominant involvement of the tricuspid valve, with the most common causative agent being staphylococci.

In the present study, we investigate these three groups of patients with IE, their clinic-laboratory characteristics, complications, and outcome. An up-to-date characteristic for the Bulgarian population, which is important for the therapeutic process, is missing.

MATERIAL AND METHODS

Population

The study was retrospective, single-center, including 270 patients meeting the modified Duke criteria [14] for the diagnosis of IE, treated at the University Cardiology Clinic of UMHAT "Sveti Georgi" – Plovdiv for the period 01.2005-12.2021. The hospital has 1500 beds and the clinic is a reference center for the treatment of IE for a large part of southern Bulgaria. The medical records of treated patients with codes I33, I38, and I39 for the described period were used. Variables recorded included demographics, presence of predisposing heart disease, Charlson comorbidity index, risk factors for transient bacteremia, clinical, echocardiographic findings, causative organisms, complications, treatments, and outcomes.

Ethical considerations

The study was conducted with the consent of the Local Ethics Committee (decision № 2/09.03.2023) and in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, no informed consent was signed due to the retrospective nature of the study.

Definition and classification of IE

The diagnosis was defined as definite IE or possible IE according to the modified Duke criteria. Operative treatment of IE was defined as early when the operation was during the antibiotic treatment. The location of IE is determined based on findings from echocardiography, other imaging studies, cardiac surgery, or in some cases according to clinical presentation. The presence of septic emboli and an extracardiac focus of infection was defined as a focus of infection detected by imaging or clinically that was typical of IE. Episodes of IE were categorized by mode of acquisition as follows: 1) community-acquired IE (CAIE), 2) healthcare-associated IE (HAIE),

(IDUIE). Тези категориите се изключват взаимно. ИЕ се определя като HAIE съгласно следните критерии: 1) поява на ИЕ > 48 часа след приемане в болницата или в рамките на 6 месеца след изписване от хоспитализация за ≥ 2 дни; 2) ИЕ се развива в рамките на 6 месеца след значима инвазивна процедура, извършена по време на хоспитализация или в амбулаторни условия; 3) обширни извънболнични контакти със здравни грижи, дефинирано като получаване на грижа за рани или интравенозно лечение в рамките на 1 месец преди началото на ИЕ; или 4) пребиваване в клиника – дом за получаване на подобни грижи [3, 15]. ИЕ, възникващ на клапна протеза в рамките на 12 месеца след операцията, се определя като ранен протезен ендокардит (PVE) и се класифицира като HAIE. Пациентите със скорошна (в рамките на 1 месец) или по-дълга анамнеза за интравенозна употреба на наркотици са класифицирани като IDUIE. Пациентите без здравни грижи като асоциация и без история на инжекционна употреба на наркотици са класифицирани в групата CAIE. ИЕ, възникнал след стоматологични процедури, се счита за CAIE, ако няма друг контакт със здравни грижи [3].

Статистически методи

Количествените данни са представени като средно аритметична \pm стандартно отклонение (mean \pm SD) или медиана и интерквартилен размах (median, IQR) според вида на разпределението на променливите (тест на Shapiro-Wilk). Категорийните променливи са обобщени с помощта на абсолютни (n) и относителни (%) величини. Тестът на Kruskal-Wallis за независими извадки е използван за сравняване на количествени променливи между три групи с корекция на Bonferroni за множествени сравнения. За сравнение на относителните дялове на категориите променливи между изследваните групи е използван z-тест. P-стойност < 0.05 (двустранен тест) се приема за статистически значима за всички тестове. Статистическият анализ е извършен с помощта на SPSS, версия 26.0 (IBM corp., NY, USA).

РЕЗУЛТАТИ

Клиничните характеристики

От всички 270 пациенти, 205 (75.9%) са със сигурен ИЕ, като 133 от тях са с два големи критерия и 72 с един голям и три малки критерии. С диагноза възможен ИЕ са 65 (24.1%) пациенти, като 62 от тях са с един голям и един малък критерий и трима са с три малки критерия. Според начина на придобиване на ИЕ пациентите се разпределят, както следва: CAIE – 175 (64.8%), HAIE – 72 (26.7%), и IDUIE – 23 (8.5%). Средната възраст е най-висока в групата на HAIE – 69 г. (18), без значима разлика със CAIE – 66 г. (20). Групата на IDUIE са

and 3) IE associated with intravenous drug use (IDUIE). These categories are mutually exclusive. IE was defined as HAIE according to the following criteria: 1) occurrence of IE > 48 hours after hospital admission or within 6 months after hospital discharge for ≥ 2 days; 2) IE developed within 6 months of a significant invasive procedure performed during hospitalization or in an outpatient setting; 3) extensive outpatient health care contacts, defined as receiving wound care or IV treatment within 1 month before the onset of IE; or 4) staying in a clinic-home to receive similar care [3, 15]. IE occurring on a prosthetic valve within 12 months after surgery is defined as early prosthetic endocarditis (PVE) and is classified as HAIE. Patients with a recent (within 1 month) or longer history of intravenous drug use were classified as IDUIE. Patients with no health care as an association and no history of injection drug use were classified into the CAIE group. IE occurring after dental procedures is considered a CAIE if there is no other healthcare contact [3].

Statistical analysis

Quantitative data were presented as mean \pm SD or median; IQR (interquartile range), based on the variable distribution (Shapiro-Wilk test). Categorical variables were summarized using frequency (n) and percentages (%). Independent-samples Kruskal-Wallis test was used to compare variables between three groups with significant values adjusted for multiple tests using the Bonferroni correction. Z-test was applied to compare categorical variables between the groups. P-value < 0.05 (2-sided) was considered statistically significant for all tests. Statistical analyses were performed with SPSS software, version 26.0 (IBM corp., NY, USA).

RESULTS

Clinical features

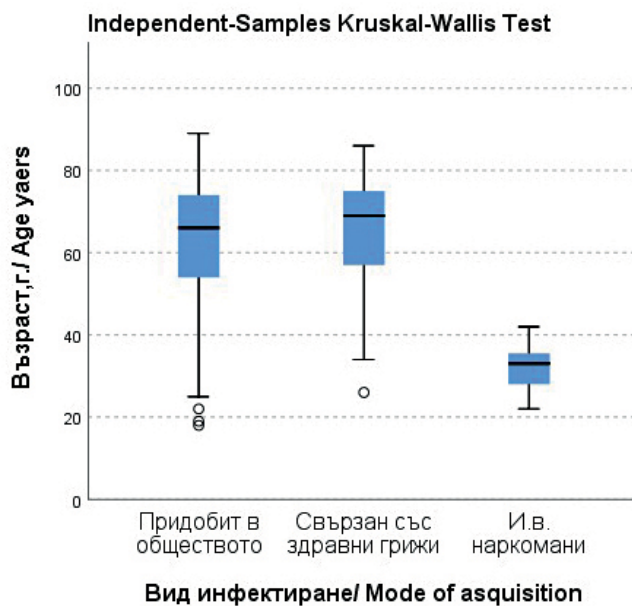
Of all 270 patients, 205 (75.9%) had definite IE, with 133 of them having two major criteria and 72 having one major and three minor criteria. There were 65 (24.1%) patients diagnosed with possible IE, 62 of them with one major and one minor criterion and three with three minor criteria. According to the mode of acquisition, the patients were distributed as follows: CAIE – 175 (64.8%), HAIE – 72 (26.7%) and IDUIE – 23 (8.5%).

сигнификантно по-млади спрямо останалите две групи – 33 г. (8) ($p < 0.05$) (фиг. 1). За показателя време симптоми–хоспитализация наблюдаваме сигнификантна разлика между CAIE и IDUIE ($p = 0.001$), и между HAIE и IDUIE ($p = 0.004$) (фиг. 2). Клиничните характеристики на пациентите са представени в таблица 1. Не се наблюдава сигнификантна разлика между групите по отношение на болничен престой, смъртност до 30-ия ден и осъществена ранна хирургия. Входна врата на инфекцията е най-често неизвестна – 71.4% в групата на CAIE, а когато е известна най-често е свързана с дентални грижи – 16.6%. При HAIE най-честа входна врата са манипулации/процедури – 62.5%, следвани от хемодиализа – 18.1%, гастроинтестинални – 8.3%, и урогенитални – 6.9%. За IDUIE входната врата е i.v. инжектиране – 100%. Charlson index comorbidity (CCI) е сигнификантно по-нисък в IDUIE спрямо CAIE и HAIE, като най-висок е в HAIE – 4 (3). Най-често в IDUIE се срещат хронични чернодробни заболявания (хроничен хепатит), предходна сърдечна хирургия и хронична сърдечна недостатъчност. Сигнификантно по-често представени в HAIE са онкологичните заболявания и хроничната бъбречна недостатъчност. CAIE се представя с широк спектър коморбидности (табл. 1).

Предразполагащите сърдечни състояния са представени в табл. 2. И в трите групи е висок процентът на интактните клапи. Сигнификантно по-често е прекаран ИЕ на нативна клапа при IDUIE, докато прекараният протезен ИЕ е по-често при CAIE. Ревматичната сърдечна болест е слабо застъпена и е по-често при CAIE.

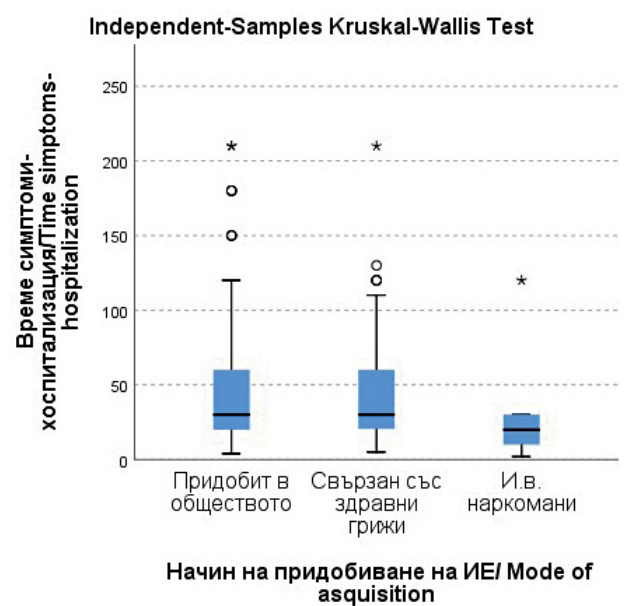
The average age is the highest in the HAIE group - 69 (18) years, without a significant difference with CAIE – 66 (20) years. The IDUIE group is significantly younger than the other two groups – 33 (8) years ($p < 0.05$) (Fig. 1). For the indicator time symptoms – hospitalization we find a significant difference $p = 0.001$ between CAIE – IDUIE and $p = 0.004$ between HAIE – IDUIE (Fig. 2). The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. No significant difference was observed between the groups in terms of hospital stay, 30-day mortality, and early surgery performed. Entrance door of infection is most often unknown – 71.4% in the CAIE group, and when known it is most often dental – 16.6%. For HAIE, the most common gateway is manipulations/procedures – 62.5%, followed by hemodialysis – 18.1%, gastrointestinal – 8.3% and urogenital – 6.9%. For IDUIE, the gateway is i.v. injection – 100%. Charlson comorbidity index (CCI) is significantly lower in IDUIE (CCI – 1; IQR – 1) compared to CAIE and HAIE, being the highest in HAIE (4; IQR 3). Chronic liver disease (chronic hepatitis), previous heart surgery, and chronic heart failure are most common in IDUIE. Significantly more frequently presented in HAIE are oncological diseases and chronic renal failure. CAIE presents with a wide range of comorbidities (Table 1).

Predisposing cardiac conditions are presented in Table 2. The percentage of intact valves was high in all three groups. A previous native valve IE was significantly more frequent in IDUIE, while a previous prosthetic IE was more frequent in CAIE. Rheumatic heart disease is uncommon and more common in CAIE.



Фиг. 1. Средна възраст в групите – CAIE, HAIE, IDUIE

Fig. 1. Mean age in the groups – CAIE, HAIE, IDUIE



Фиг. 2. Време симптоми – хоспитализация

Fig. 2. Time symptoms – hospitalization (groups – CAIE, HAIE, IDUIE)

Таблица 1. Клинични характеристики на пациентите по групи / Table 1. Clinical characteristics of patients by groups

Променлива / Variable	1 ИЕ (n = 175) Обществено придобит/ САИЕ	2 ИЕ (n = 72) Свързан със здравни грижи НАИЕ	3 ИЕ (n = 23) Свързан с и.в. наркомания ИДУИЕ	p-value
Възраст, години / Age, years Медиана, (IQR)† / Mediana, (IQR)†	66 (20)	69 (18)	33 (8)	0.000Y ² 0.000 Y ³
Поп, мъж, н% / Gender, man, n%	110 (62.9)	44 (61.1)	23 (100)	> 0,05Y
Време симпт. до хосп., дни. Медиана, IQR† Time symptoms to hosp. days; Mediana, (IQR)†	30 (40)	30 (40)	20 (20)	0.001Y ² 0.004Y ³
Болничен престой, дни / Hospital stay, days Медиана, (IQR)† / Mediana, (IQR)†	28 (20.3)	28 (21)	13.5 (25.3)	> 0.05Y
Исход (30 дни) починал, н% / Outcome (30 days) died, n%	44 (25.1)	16 (22.2)	7 (30.4)	> 0.05Y
Ранна хирургия – да, н% / Early surgery – yes, n%	37 (21.1)	13 (18.1)	4 (17.4)	> 0.05Y
Входна врата, н% / Portal of entry, n%				
Неясна / Unclear	125 (71.4)	0	0	-
Дентална / Dental	29 (16.6)	1 (1.4)	0	< 0.001* ¹
Хемодиализа / Hemodialysis	0	13 (18.1)	0	-
Гастроинтестинална Gastrointestinal	0	6 (8.3)	0	-
Урогенитална Urogenital	4 (2.3)	5 (6.9)	0	> 0.05*
Манип. / процедури Manipulations/procedures	0	45 (62.5)	0	-
УНГ/Ear Nose Throat	3 (1.7)	1 (1.4)	0	> 0.05*
И.в. наркомания I.v. drug addiction	0	0	23 (100)	-
Кожа / Skin	10 (5.7)	0	0	-
Респираторни / Respiratory	4 (2.3)	1 (1.4)	0	> 0.05*
CCI - Медиана, (IQR)† CCI - Mediana, (IQR)†	3 (3)	4 (3)	1 (1)	0.000Y ^{1, 3}
АХ/ Arterial hypertension, н%	115 (65.7)	54 (75)	2 (8.7)	< 0.000 * ^{1,3}
ИБС, н% Ischemic heart disease, н%	43 (24.6)	21 (29.2)	0	> 0.05*
Предходна сърд. хир., н% Previous cardiac surgery, н%	65 (37.1)	23 (31.9)	7 (30.4)	> 0.05*
ХСН/CHF, н%	78 (44.6)	35 (48.6)	11 (47.8)	> 0.05*
ЗД/ Diabetes mellites, н%	33 (18.9)	18 (25)	0	> 0.05*
Предсърдно мъждене, н% Atrial fibrillation, н%	34 (19.4)	14 (19.4)	1(4.3)	> 0.05*
ХОББ/ COPD, н%,	11 (6.3)	8(11.1)	0	> 0.05*
След Covid-19, н% After Covid-19, н%	3(1.7)	3(4.2)	0	> 0.05*
Гастроинтестинални – други, н% Gastrointestinal – other, н%	19 (10.9)	12 (16.7)	1 (4.3)	> 0.05*
Онкологични заболявания, н% Malignant diseased, н%	10 (5.7)	20 (27.8)	0	< 0.0001* ¹
Системни заболявания, н% Systemic diseases, н%	2 (1.2)	2 (2.8)	0	> 0.05*
ХБН, н% Chronic kidney disease, н%	39 (22.3)	29 (40.3)	2 (8.7)	0.004* ¹ 0.005 * ³
Хемодиализа, н% Hemodialysis, н%	0	13 (18.1)	0	-
Хр. чернодробни заболявания, н% Chronic liver diseases, н%	5 (2.9)	2 (2.8)	6 (26.1)	0.0001* ² 0.0005 * ³
Понесен инсулт, н% Past stroke, н%	29 (16.6)	10 (13.9)	1 (4.3)	> 0.05 *
Прекаран ИЕ, н% Previous IE, н%	9 (5.1)	8 (11.1)	3 (13)	> 0.05 *

*zest test; YKruskal-Wallis; ¹difference between groups 1-2; ²difference between groups 1-3; ³difference between groups 2-3; CCI – Charlson index comorbidity; CHF – chronic heart failure

Таблица 2. Предразполагащи сърдечни състояния / Table 2. Predisposing cardiac conditions

Променлива Variable	1 ИЕ (n=175) Обществено придобит/ CAIE n, %	2 ИЕ (n=72) Свързан със здравни грижи HAIE n, %	3 ИЕ (n=23) Свързан с и.в. наркомания IDUIE n, %	p value *
Клапна протеза / Prosthetic valve	58 (33.1)	20 (27.8)	7 (30.5)	> 0.05
РСП/ Rheumatic Heart Disease	7 (4.0)	2 (2.8)	-	> 0.05
ВСП/ Congenital heart disease	1 (0.6)	1 (1.4)	-	-
Дегенеративен СП/ Degenerative valve disease	10 (5.7)	5 (6.9)	-	> 0.05
ЕКС/сърд. устройства/ Pacemaker/intracardiac devices	-	5 (6.9)	-	-
Прекаран ИЕ – NVE/ Previous IE – NVE	5 (2.9)	4 (5.6)	6 (26.1)	< 0.0001 ²
Прекаран ИЕ – PVE/ Previous IE – PVE	10 (5.7)	3 (4.2)	1 (4.3)	> 0.05
Бикуспидна Ао клапа/ Bicuspid aortic valve	8 (4.6)	1 (1.4)	1 (4.3)	> 0.05
Митрален пролапс/ Mitral valve prolapse	4 (2.3)	1 (1.4)	-	-
Интактни клапи/ / Intact valves	72 (41.1)	30 (41.6)	8 (34.8)	> 0.05

*z-test, ¹difference between groups 1-2; ²difference between groups 1-3, ³difference between groups 2-3; ЕКС – електрокардиостимулатор, РСП – ревматичен сърдечен порок, ВСП – вроден сърдечен порок, NVE – native valve endocarditis, PVE – prosthetic valve endocarditis

Клиничните симптоми са типично представени в трите групи, без сигнификантни различия. Не се установява разлика в усложненията между CAIE и HAIE. При IDUIE сигнификантно по-често се наблюдава септичен шок и белодробни емболии (табл. 3).

Ехокардиографските данни показват по-често използване на TEE при CAIE и HAIE, отколкото при IDUIE. При IDUIE се установяват по-често вегетации над 15 mm и тежкостепенна трикуспидална регургитация (табл. 4).

ИЕ е най-често левостранен при CAIE и HAIE, десностранен при IDUIE, а комбинираното двустранно засягане е най-често при IDUIE. Ранният протезен ИЕ е типичен за HAIE, докато късният протезен ИЕ се среща сигнификантно по-често при CAIE. Аортната и митралната клапа се засягат по-често при CAIE и HAIE, докато трикуспидалната клапа самостоятелно и в комбинация с аортната е по-често засегната при IDUIE (табл. 5).

Микробиологична характеристика

Отрицателни хемокултури има в 43.6% при CAIE, 38.9% при HAIE и 21.7% при IDUIE ($p = 0.045$ спрямо CAIE). Отговорни за CAIE са Staphylococci в 29.6% (почти по равно между Staphylococcus aureus и Staphylococcus Coagulase negative – CoNS) и Streptococci в 12%. Enterococci са водещ причинител при HAIE – 19.5% ($p = 0.001$ спрямо CAIE) и са слабо представени при CAIE (5.8%) и IDUIE (4.3%). Най-чест причинител на IDUIE е Staphylococcus aureus ($p = 0.003$ спрямо CAIE и $p = 0.009$ спрямо HAIE) (табл. 6).

Clinical symptoms were typically presented in the three groups, with no significant differences. No difference in complications was found between CAIE and HAIE. Septic shock and pulmonary embolism were significantly more common in IDUIE (Table 3).

Echocardiographic data show more frequent use of TOE in CAIE and HAIE than in IDUIE. In IDUIE, vegetations over 15 mm and severe tricuspid valve regurgitation are found more often (Table 4).

IE is most often left-sided in CAIE and HAIE, right-sided in IDUIE and combined bilateral involvement is most common in IDUIE. Early prosthetic IE is typical for HAIE, while late prosthetic IE is significantly more common in CAIE. The aortic and mitral valves are more commonly involved in CAIE and HAIE, whereas the tricuspid valve alone and in combination with the aortic valve is more commonly involved in IDUIE (Table 5).

Microbiological characteristic

Negative blood cultures were found in 43.6% in CAIE, 38.9% in HAIE and 21.7% in IDUIE ($p = 0.045$ vs. CAIE). Responsible for CAIE are Staphylococci in 29.6%, (almost equally between Staphylococcus aureus and Staphylococcus Coagulase negative – CoNS) and Streptococci in 12%. Enterococci are the leading causative agent in HAIE – 19.5% ($p = 0.001$ compared to CAIE) and poorly represented in CAIE (5.8%) and IDUIE (4.3%). The most common cause of IDUIE is Staphylococcus aureus ($p = 0.003$ vs. CAIE and $p = 0.009$ vs. HAIE) (Table 6).

Таблица 3. Клинични симптоми и усложнения / Table 3. Clinical symptoms and complications

Променлива Variable	1 ИЕ (n = 175) Обществено придобит/ CAIE, n, %	2 ИЕ (n = 72) Свързан със здравни грижи HAIE, n, %	3 ИЕ (n = 23) Свързан с и.в. наркомания IDUIE, n, %	p-value
Температура / Fever	169 (96.6)	71 (98.6)	23 (100)	> 0.05 Y
Шум на сърцето/ Heart murmur/	114 (65.5)	47 (65.3)	17 (73.9)	> 0.05 Y
Спленомегалия/ Splenomegaly	35 (20)	13 (18.1)	1 (4.3)	> 0.05 Y
Анемия/ Anemia	156 (89.1)	70 (97.2)	21 (91.3)	> 0.05 Y
Кожни промени / Skin changes	10 (5.7)	2 (2.8)	2 (8.7)	> 0.05 Y
ОСН/ Acute heart failure	87 (49.7)	33 (45.8)	8 (34.8)	> 0.05 Y
Септичен шок / Septic shock	12 (6.9)	6 (8.3)	5 (21.7)	< 0.017 Y ²
ОБН/ Acute kidney failure	76 (43.4)	27 (37.5)	8 (34.8)	> 0.05Y
Остър мозъчен инсулт/ Acute cerebral stroke	21 (12)	6 (8.3)	3 (13)	> 0.05Y
Емболични усложнения/ Embolic complications	33 (19.1)	15 (20.8)	8 (32)	> 0.05Y
Мозък/ Brain	21 (12)	5 (6.9)	3 (13)	> 0.05*
Бял дроб/ Lung	1 (0.6)	2 (2.8)	3 (13)	< 0.0001* ²
Слезка/ Spleen	7 (4)	3 (4.2)	0	> 0.05*
Кожа/ Skin	7 (3.5)	1 (1.4)	2 (8.7)	> 0.05*
Мускулоскелетни/ Musculoskeletal	1 (0.6)	1 (1.4)	0	> 0.05*
Комбинирани/ Combined	2 (1.2)	1 (1.4)	0	> 0.05*

*z-test, YKruskal-Wallis; ¹difference between groups 1-2, ²difference between groups 1-3, ³difference between groups 2-3, ОСН – остра сърдечна недостатъчност, ОБН – остра бъбречна недостатъчност

Таблица 4. Ехокардиографски показатели / Table 4. Echocardiographic parameters

Променлива Variable	1 ИЕ (n = 175) Обществено придобит/ CAIE	2 ИЕ (n = 72) Свързан със здравни грижи/ HAIE	3 ИЕ (n = 23) Свързан с и.в. наркомания IDUIE	p-value
TTE / TTE, n (%)	173 (100)	72 (100)	25 (100)	-
TEE / TOE, n (%)	70 (40)	25 (34.7)	2 (8.7)	0.003* ² / 0.016* ³
Веgetации / Vegetations n (%)	151 (86.2)	58 (80.5)	19 (82)	
размер < 10 mm, n (%) size < 10 mm, n (%)	110 (72.9)	37 (63.8)	6 (31.6)	0.0001* ² 0.007* ³
размер 10-15 mm, n (%) size 10-15 mm, n (%)	23 (15.2)	10 (17.2)	5 (26.3)	> 0.05
размер > 15 mm, n (%) size > 15 mm, n (%)	18 (11.9)	11 (19)	8 (42.1)	0.0002* ² 0.025* ³
Периануларен абсцес, n (%) Perianular abscess, n (%)	7 (4)	1 (1.4)	0	> 0.05*
Руптура на хорда, n (%) Chordal rupture, n (%)	3 (3)	1 (2.3)	1 (10)	> 0.05*
Клапна обструкция, n (%) Valve obstruction, n (%)	19 (10.9)	121 (15.3)	2 (8.7)	> 0.05*
Аортна регург., n (%) Aortic regurgitation n, %				
Лека-умерена, n (%) Mild-moderate, n (%)	51 (29.1)	23 (31.9)	5 (21.7)	> 0.05*
Тежкостепенна, n (%) / Severe, n (%)	45 (25.7)	18 (25)	4 (17.4)	> 0.05*
Митрална регург., n (%) Mitral regurgitation, n (%)				
Лека-умерена / Mild-moderate	39 (22.3)	21 (29.2)	4 (17.3)	> 0.05*
Тежкостепенна / Severe, n (%)	40 (22.9)	10 (13.9)	4.3 (16)	> 0.05*
Трикусп. регург., n (%) Tricuspid regurg., n (%)				
Лека-умерена / Mild-moderate	8 (4.6)	4 (5.6)	4 (17.3)	0.017* ¹
Тежкостепенна / Severe	10 (5.7)	4 (5.6)	6 (26)	0.0008* ¹ 0.0055* ³
ФИ%, Медиана, (IQR)† EF%, Mediana, (IQR)†	60 (15)	60 (12)	63(14)	> 0.05Y

*z-test, YKruskal-Wallis, ¹difference between groups 1-2, ²difference between groups 1-3, ³difference between groups 2-3

Таблица 5. Разпределение на ИЕ според вида клапа и клапното засягане

Table 5. Distribution of IE according to valve type and valve involvement

Променлива Variable	1 ИЕ (n = 175) Обществено придобит/ CAIE, n, %	2 ИЕ (n = 72) Свързан със здравни грижи/ HAIE, n, %	3 ИЕ (n = 23) Свързан с и.в. наркомания IDUIE, n, %	p value*
Левостранен // Left side IE	165 (94.3)	61 (84.7)	6 (26.1)	0.014 ¹ 0.00 ² < 0.0001 ³
Десностранен // Right side IE	7 (4.0)	4 (5.6)	15 (65.2)	< 0.001 ² < 0.0001 ³
Комбиниран // Combined	3 (1.7)	4 (5.6)	2 (8.7)	0.044 ²
Нативна клапа // Native valve	115 (65.7)	48 (66.7)	16 (69.6)	> 0.05
Ранен протезен / Early PVE	0	8 (11.1)	1 (4.3)	> 0.05
Късен протезен / Late PVE	60 (34.3)	13 (18.1)	6 (26.1)	0.011 ¹
Дивайс асоцииран Device associated	0	3 (4.2)	0	–
АК/ Aortic valve	87 (49.7)	29 (40.3)	5 (21.7)	0.011 ²
МК/ Mitral valve	52 (29.7)	22 (30.6)	1 (4.3)	0.001 ² / 0.01 ³
ТК // Tricuspid valve	7 (4)	4 (5.6)	15 (65.2)	< 0.0001 ^{2,3}
АК и МК // AV and MV	26 (14.9)	11 (15.3)	0	> 0,05
АК и ТК // AV and TV	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (8.7)	0.003 ²
МК и ТК // MV and TV	2 (1.1)	2 (2.8)	0	> 0.05
Вътресърдечен катетър Intracardiac catheter	0	3 (4.2)	0	–

*z-test, ¹difference between groups 1-2, ²difference between groups 1-3, ³difference between groups 2-3

Таблица 6. Микробиологичен причинител / Table 6. Microbiological causative organism

Променлива Variable	1 ИЕ (n = 175) Обществено придобит/ CAIE, n (%)	2 ИЕ (n = 72) Свързан със здравни грижи/ HAIE, n (%)	3 ИЕ (n = 23) Свързан с и.в. наркомания IDUIE, n (%)	p value*
Отрицателни хемокултури Negative blood cultures	75 (43.6)	28 (38.9)	5 (21.7)	0.045 ²
Staphylococci	51 (29.6)	19 (16.4)	12 (52.1)	0.03 ¹ 0.03 ² 0.0006 ³
Staphylococcus aureus	25 (14.5)	10 (13.9)	9 (39.1)	0.003 ² 0.009 ³
Staphylococcus CoNS	26 (15.1)	9 (12.5)	3 (13)	> 0.05
Streptococci	21 (12)	0	0	–
Streptococcus viridans	9 (5.1)	0	0	–
Streptococcus beta-hemolyticus	2 (1.2)	0	0	–
Streptococcus alfa hemolyticus	6 (3.4)	0	0	–
Streptococci – други	4 (2.3)	0	0	–
Enterococci	10 (5.8)	14 (19.5)	1 (4.3)	0.001 ¹
Enterococcus species	0	1 (1.4)	0	–
Enterococcus faecalis	9 (5.2)	13 (18.1)	1 (4.3)	0.001 ¹
Enterococcus durans	1 (0.6)	0	0	–
Gram negativni (non HASEK)	9 (5.2)	2 (2.8)	5 (20)	0.008 ¹ 0.005 ³
Pseudomonas aeruginosa	2 (1.2)	0	0	–
Escherichia coli	5 (2.9)	3 (4.2)	1 (4.3)	> 0.05
Enterobacter cloacae	0	1(1.4)	0	–
Klebsiella pneumoniae	1 (0.6)	1 (1.4)	1 (4.3)	> 0.05
Serratia marcescens	1 (0.6)	0	3 (13)	0.0002 ²
Други/Others	3(1.8)	2 (2.8)	0	> 0.05
Candida spp	1 (0.6)	2 (2.8)	0	> 0.05
Erysipelothrix rhusiopathiae	0	1 (1.4)	0	–
Brevibacterium casei	1(0.6)	0	0	–

*z-test, ¹difference between groups 1-2, ²difference between groups 1-3, ³difference between groups 2-3.

ОБСЪЖДАНЕ

В нашето проучване най-голям е дялът на CAIE, следван от HAIE в над една четвърт от всички случаи. Честотата на HAIE се увеличава през последните 2 декади, като съставлява около 25-30%. Нашите данни съответстват на описаните от други автори. [3, 16-18]. Случаите на IDUIE застрашително нарастват в някои региони по света, като достигат до 30% (Финландия, САЩ, Индия, Иран и др.) [18, 19]. За разлика от тях проучванията от Испания и Франция съобщават за честота на IDUIE < 10%, която е съизмерима с нашите резултати за IDUIE – 8.5% [20, 21].

Въпреки че групата на HAIE по наши данни се характеризира с по-висока възраст и по-висок Charlson comorbidity index (CCI) от CAIE, не намираме сигнификантна разлика между тях. Подобни са данните на Halavaara et al. [18], докато други автори съобщават за значимо по-висока възраст за HAIE [22]. Установи се статистически значимо по-висок дял на онкологичните заболявания и хроничната бъбречна недостатъчност в групата на HAIE спрямо CAIE. Това би следвало да изостри вниманието към пациентите, подложени на химиотерапия и провеждащи хемодиализа, като група с висок риск за ИЕ. Най-честа входна врата при HAIE са манипулации/процедури, следвани от хемодиализа, гастроинтестинална и урогенитална, което обяснява и най-честите микробиологични причинители – ентерококи и стафилококи. Големият дял манипулации/процедури като входна врата се свързват основно с постоянен съдов достъп, като венозният достъп е водещ. Това обяснява високия процент на инфекция, причинена от стафилококи и ентерококи. Тези констатации не са изненадващи, тъй като рискът от ендокардит, свързан с катетър-свързана бактериемия, дължаща се на видовете *S. aureus* и *Enterococcus*, е добре позната [23, 24]. Въпреки това тези данни са причина за безпокойство и показват необходимостта от подобряване на грижите за пациентите с всички видове съдови достъпи, защото HAIE потенциално може да се избегне и има значителна свързана смъртност. По наши данни ентерококите са водещ причинител в групата HAIE, при почти една пета от пациентите, следвани от стафилококи (*aureus* и коагулазонегативни по равно). Пропорцията на ентерококите като причинител на HAIE се съобщава между 11% и 23% [3, 25]. При CAIE най-често входната врата е неизвестна, следвана от дентална в нисък процент и най-чести причинители стафилококи, следвани от стрептококи. И при трите групи дялът на отрицателни хемокултури е висок, което е свързано с предхождащо антибиотично лечение.

DISCUSSION

In our study, CAIE accounted for the most, followed by HAIE in over a quarter of all cases. The incidence of HAIE has increased over the past 2 decades, accounting for about 25-30%. Our data are consistent with those described by other authors [3, 16-18]. IDUIE cases are alarmingly increasing in some regions of the world, reaching up to 30% (Finland, USA, India, Iran, etc.) [18, 19]. In contrast, studies from Spain and France reported an incidence of IDUIE < 10% which is comparable to our results for IDUIE of 8.5% [20, 21].

Although, according to our data, the HAIE group was characterized by a higher age and a higher Charlson comorbidity index (CCI) than CAIE, we did not find a significant difference between them. Similar are the data of Halavaara et al. [18], while other authors reported a significantly higher age for HAIE [22]. A statistically significantly higher proportion of oncological diseases and chronic renal failure was found in the HAIE group compared to CAIE. This should sharpen attention to chemotherapy and hemodialysis patients as a group at high risk for IE. The most common gateway to HAIE is manipulations/procedures, followed by hemodialysis, gastrointestinal and urogenital, which also explains the most common microbiological agents – enterococci and staphylococci. The large proportion of manipulations/procedures such as portal access is mainly associated with permanent vascular access, with venous access being the leading one. This explains the high rate of infection caused by staphylococci and enterococci. These findings are not surprising because the risk of endocarditis associated with catheter-related bacteremia due to *S. aureus* and *Enterococcus* species is well known [23, 24]. However, these data are cause for concern and indicate the need to improve the care of patients with all types of vascular access because HAIE is potentially avoidable and has a significant associated mortality. In our data, Enterococci were the leading causative agent in the HAIE group, in almost one-fifth of patients, followed by Staphylococci (*aureus* and CoNS equally). The proportion of Enterococci as the causative agent of HAIE is reported to be between 11% and 23% [3, 25]. In CAIE, the most common portal of entry is unknown, followed by dental in a low percentage and the most common causative agents are staphylococci, followed by streptococci. In all three groups, the proportion of negative blood cultures was high, related to previous antibiotic treatment.

По отношение на предразполагащите сърдечни състояния не се установи разлика между групите CAIE и HAIE. Интересно е, че наличието на клапна протеза е представено еднакво често и в трите групи. Подобни данни намират и Halavaara et al. [18]. Единствено прекараният ИЕ на нативна клапа е статистически по-често при IDUIE. И при трите групи дялът на интактни клапи е висок, без разлика между тях.

Нашето проучване потвърждава повечето клинични характеристики на IDUIE, описани от други автори [19, 20]. Пациентите с IDUIE са сигнификантно по-млади и с по-нисък CCI, в над половината от случаите със засягане на трикуспидалната клапа и водещ причинител *Staphylococcus aureus*. Останалите най-чести причинители при тях са Non HASEK Gram negative bacteria и *Serratia marcescens*, които се срещат статистически по-често спрямо другите две групи. Ние установихме сигнификантно по-голям дял на двуклапно инфектиране, с ангажиране на аортна и трикуспидална клапи в сравнение с останалите две групи. Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) е проведена по-рядко при IDUIE в сравнение с другите две групи. Подобни данни съобщават и други автори [18]. При IDUIE се установяват значимо по-големи вегетации с размер над 15 mm, които заедно с тези между 10-15 mm съставляват 66,5% от вегетациите. Диагностицирането на големи вегетации с трансторакална ехокардиография вероятно е причина да не се налага извършването на ТЕЕ. Сигнификантно по-често се наблюдава септичен шок при IDUIE (21.7%), което е резултат на по-остро протичане на заболяването, намален имунитет и кореспондира с по-краткото време на симптоми до хоспитализация. Saydain et al. съобщават за 36% случаи на сепсис и септичен шок и 36% на белодробни емболии при IDUIE [26].

Не намираме статистическа разлика между трите групи по отношение на 30-дневната смъртност и извършената ранна хирургична интервенция, за разлика от други съобщения [16-18, 22]. Този резултат корелира с липсата на статистическа разлика във възрастта, CCI и усложненията между CAIE и HAIE, от една страна, и по-честата изява на септичен шок при IDUIE – от друга страна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Познаването на трите групи ИЕ според начина на придобиване – CAIE, HAIE и IDUIE, и техните характеристики е важно за избора на начално емпирично антибиотично лечение и за подобряване на превенцията. Основните стратегии за ограничаване на HAIE трябва да се свържат с усилия за намаляване на катетър-свързаната бактериемия при съдов достъп с всички възможни начини.

Не е деклариран конфликт на интереси

Regarding predisposing cardiac conditions, no difference was found between the CAIE and HAIE groups. Interestingly, the presence of valve prosthesis was presented equally frequently in all three groups. Halavaara et al. [18] found similar data. Only previous native valve IE was statistically more common in IDUIE. In all three groups, the proportion of intact valves was high, with no difference between them.

Our study confirms most of the clinical features of IDUIE described by other authors [19, 20]. Patients with IDUIE were significantly younger and with a lower CCI, in over half of the cases with tricuspid valve involvement and *Staphylococcus aureus* as the leading causative agent. The remaining most common causative agents in them are Non HASEK Gram negative bacteria and *Serratia marcescens*, which occur statistically more often compared to the other two groups. We found a significantly higher proportion of bivalve infection, with aortic and tricuspid valve involvement compared to the other two groups. Transesophageal echocardiography (TOE) was performed less frequently in IDUIE compared to the other two groups. Other authors reported similar data [18]. Significantly larger vegetations over 15 mm in size were found at IDUIE, which together with those between 10-15 mm constituted 66.5% of the vegetations. The diagnosis of large vegetations by transthoracic echocardiography is a reason TEE should not be performed. Septic shock was significantly more common in IDUIE (21.7%), which is a result of a more acute course of the disease, reduced immunity and corresponds to a shorter time from symptoms to hospitalization. Saydain et al. reported a 36% incidence of sepsis and septic shock and a 36% incidence of pulmonary emboli in IDUIE [26].

We found no statistical difference between the three groups in terms of 30-day mortality and early surgical intervention performed, in contrast to other reports [16-18, 22]. This result correlates with the lack of statistical difference in age, CCI and complications between CAIE and HAIE on the one hand, and the more frequent occurrence of septic shock in IDUIE on the other hand.

CONCLUSION

Knowledge of the three groups of IE – CAIE, HAIE and IDUIE, and their characteristics is important for the choice of initial empiric antibiotic treatment and improvement of prevention. The main strategies for the prevention of HAIE should be linked to efforts to reduce catheter-related bacteremia in vascular access by all means.

No conflict of interest was declared

Библиография / References

1. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):463.
2. 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 Oct 14;40(39):3222-32.
3. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care – Associated Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2008 Nov 15;47(10):1287-97.
4. Benito N. Health Care – Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Non-nosocomial Acquisition. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):586.
5. Song JK. Infective endocarditis involving an apparently structurally normal valve: new epidemiological trend? *Korean J Intern Med.* 2015;30(4):434.
6. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul 19;32(7):1383-1388.
7. 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(44):3075-3128.
8. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 12;73(5):559-570.
9. Meisner JA, Anesi J, Chen X, Grande D. Changes in Infective Endocarditis Admissions in Pennsylvania During the Opioid Epidemic. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(7):1664-1670.
10. Kadri AN, Wilner B, Hernandez AV, et al. Geographic trends, patient characteristics, and outcomes of infective endocarditis associated with drug abuse in the United States from 2002 to 2016. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e012969.
11. Arora N, Panda PK, CR P, Uppal L, et al. Changing spectrum of infective endocarditis in India: An 11-year experience from an academic hospital in North India. *Indian Heart J.* 2021 Nov;73(6):711-7.
12. Poorzand H, Hamidi F, Sheybani F, Ghaderi F, Fazlinezhad A, Alimi H, et al. Infective Endocarditis: Clinical Characteristics and Echocardiographic Findings. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 4;9.
13. Maguire DJ, Arora RC, Hiebert BM, et al. The Epidemiology of Endocarditis in Manitoba: A Retrospective Study. *CJC Open.* 2021;3(12):1471-1481.
14. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30(4):633-638.
15. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, et al. Hospital-Acquired Infective Endocarditis: Should the Definition be Broadened? *Clinical Infectious Diseases.* 2004 Mar 15;38(6):843–50.
16. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J.* 2010 Aug 1;31(15):1890-7.
17. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A et al. Health care-associated infective endocarditis. an undesirable effect of health care universalization. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009 Sep;
18. Halavaara M, Martelius T, Anttila VJ, Järvinen A. Three Separate Clinical Entities of Infective Endocarditis – A Population-Based Study From Southern Finland 2013-2017. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 1;7(9).
19. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb;73(5):559-570.
20. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2795–804.
21. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1968-1976.
22. Kiriya H, Daimon M, Nakanishi K, et al. Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan. *Circulation.* 2020;84(4):670-676.
23. Fernandez-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, et al. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med.* 2002 Dec;252(6):510-515.
24. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, et al. Management of catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(12):713-719.
25. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clinical Infectious Diseases.* 2012 May 1;54(9):1230–9.
26. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care.* 2010 Jun;25(2):248–53.