

Even de Lanlay

Infeksiøs endokarditt ved St. Olavs hospital 2010-2020 - Bruk av kardiale bildemodaliteter og karakteristika ved klaffeaffeksjon

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Espen Holte, Håvard Dalen, Katrine Hordnes Slagsvold

Juni 2021

Even de Lanlay

Infeksiøs endokarditt ved St. Olavs hospital 2010-2020 - Bruk av kardiale bildemodaliteter og karakteristika ved klaffeaffeksjon

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i medisin
Veileder: Espen Holte, Håvard Dalen, Katrine Hordnes Slagsvold
Juni 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Jeg vil takke mine veiledere Espen Holte (overlege PhD, Klinikk for hjertemedisin, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk og Centre for Innovative Ultrasound Solutions), Håvard Dalen (overlege PhD, Klinikk for hjertemedisin, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk og Centre for Innovative Ultrasound Solutions) og biveileder Katrine Hordnes Slagsvold (MD PhD, Klinikk for thoraxkirurgi, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk) for tett oppfølging gjennom hele hovedoppgaven. I tillegg vil jeg takke min medstudent Milja Granild for hennes arbeid i forbindelse med datainnsamlingen og det gode samarbeidet på tvers av våre hovedoppgaver.

Innhold

1 Sammendrag	4
2 Forkortelser	6
3 Introduksjon	7
4 Formål med oppgaven	9
4.1 Utvalgte forskningsspørsmål	9
5 Materiale og metode	10
5.1 Populasjon	10
5.2 Variabler og endepunkter	11
5.3 Statistiske metoder	11
5.4 Etiske hensyn.....	12
6 Resultater	13
6.1 Kardiale bildemodaliteter.....	13
6.2 Affeksjon av hjerteklaffer	17
6.3 Embolirisiko.....	22
6.4 Patogene mikrober.....	24
7 Diskusjon	27
7.1 Kardiale bildemodaliteter.....	27
7.2 Affeksjon av hjerteklaffer	29
7.3 Embolirisiko.....	30
7.4 Patogene mikrober.....	31
7.5 Svakheter ved studien.....	31
8 Konklusjon	33
9 Liste over tabeller og figurer	34
9.1 Tabeller.....	34
9.2 Figurer	34

10 Referanser.....	35
---------------------------	-----------

1 Sammendrag

Infeksiøs endokarditt er en alvorlig tilstand som karakteriseres blant annet av endokardiell bakteriekolonisering og systemisk infeksjon. Sykdommen rammer oftest hjertets klaffer, men kan også føre til mikro- eller septiske embolier. I denne oppgaven ønsket vi å undersøke bruken og utvikling i bruken av forskjellige diagnostiske bildemodaliteter ved endokarditt på St. Olavs hospital i perioden 2010-2020, og å sammenligne data fra St. Olavs hospital med data fra andre nasjonale og internasjonale publikasjoner. Vi ville også se på affeksjon av hjerteklaffer som følge av endokarditt og embolirisikoen knyttet til det.

Alle pasienter med diagnosekode I33.x «Endokarditt» med ulike undergrupper fra 2010 til 2020 ble identifisert i pasientadministrativt system ved St. Olavs hospital, totalt 514 innleggelser. Av disse 514 ble 98 innleggelser ekskludert. Totalt ble 391 pasienter inkludert i datagrunnlaget, fordelt på 416 opphold. Det ble gjort deskriptive presentasjoner av data og sammenligning av proporsjoner ved kji-kvadrat statistikk.

Transthorakal ekkokardiografi (TTE) ble utført i 96,4% av alle innleggelser på St. Olavs hospital i perioden 2010-2020, transøsofageal ekkokardiografi (TØE) i 88% og 18F-fluorodeoxyglukose positron emisjons tomografi (PET-CT) i 10,8%. Sensitiviteten til TØE ved endokarditt på klaffepoteser var 69% og ved endokarditt på native klaffer 84%. Av alle affiserte klaffer var 73% native og 27% proteser. Hyppigst affiserte hjerteklaffer var native aorta- og mitralklaffer og aortaklaffproteser, med en relativt jevn fordeling over 10-års perioden. Den totale embolirisikoen (for alle organ samlet) syntes å være like stor når det forelå vegetasjoner på aorta-, mitral- og trikuspidalklaffen, hhv. 39%, 42% og 40%. MR var den bildemodaliteten som hyppigst ble brukt for å avdekke cerebrale embolier, og det var en signifikant økning i bruken av MR gjennom perioden. Stafylokokker og streptokokker var mikrobene som hyppigst affiserte hjerteklaffer ved endokarditt og var hver for seg det patogene agens i 30-50% av de årlige tilfellene.

Bruken av kardiale bildemodaliteter har økt på St. Olavs hospital i løpet av 10-års perioden. Bruken av ekkokardiografi var høyere sammenlignet med internasjonale publikasjoner, mens bruken av PET-CT var lavere. Sensitiviteten til TØE var lavere enn angitt i internasjonale publikasjoner, men bruken var høyere og dataene er derfor ikke direkte sammenlignbare.

Fordelingen mellom affeksjon av native klaffer og klaffeproteser, type hjerteklaffer og patogene mikrober var som forventet.

2 Forkortelser

CT: Computer røntgen («Computed tomography»)

ESC: European Society of Cardiology

MR: Magnetisk resonans bildefremstilling («Magnetic resonance imaging»)

PET: 18F-fluorodeoxyglukose positron emisjons tomografi

REK: Regional etisk komité

SAVR: Kirurgisk aortaklaffimplantasjon («Surgical aortic valve replacement»)

SPSS: «*Statistical Package for the Social Sciences*», endret navn til «*Predictive Analytics SoftWare*» i 2009. Det er en programvarepakke for statistiske beregninger

TAVI: Kateterbasert aortaklaffimplantasjon («Transcatheter aortic valve implantation»)

TTE: Transthorakal ekkokardiografi

TØE: Transøsofageal ekkokardiografi

3 Introduksjon

Endokarditt er en betennelse i endokardiet. Endokardiet er en glatt hinne som kler hjertets indre og beskytter hjertemuskulaturen og hjerteklaffene mot slitasje ved å minske glidningsmotstanden mellom hjertet og blodstrømmen.

Infeksiøs endokarditt er en alvorlig tilstand som karakteriseres blant annet av endokardiell bakteriekolonisering og systemisk infeksjon. Sykdommen rammer oftest hjertets klaffer, men mikro- eller septiske embolier til hud, hjerne, nyrer, tarm og andre organer er ikke uvanlig. Hos noen kan også sirkulerende immunkomplekser gi manifestasjoner i huden og i nyrene. EURO-ENDO er en større europeisk registerstudie på endokarditt (1). De fant at total mortalitet var på 17% for pasienter med diagnosen endokarditt under sykehusoppholdet (in-hospital mortality).

Bruk av kardiale bildemodaliteter er en sentral del av diagnostikken ved infeksiøs endokarditt. Bruken har endret seg det siste tiåret, spesielt bruken av nukleærmedisinske metoder, herunder ¹⁸F-fluorodeoxyglukose positron emisjons tomografi (PET), og computer røntgen (CT) (2). Disse diagnostiske bildemodalitetene viser seg å kunne være et viktig supplement til mer tradisjonelle kardiale bildemodaliteter som transthorakal ekkokardiografi (TTE) og transøsofageal ekkokardiografi (TØE). I litteraturen er det foreslått å bruke PET-CT som et sekundært hjelpemiddel til TTE og TØE ved diagnostiske tvilstilfeller (3).

Det er også en utvidet bruk av diagnostiske bildemodaliteter når det foreligger spørsmål om emboliske hendelser som følge av endokarditt. Bruken avhenger av hvilket organ man mistenker er affisert. MR (magnetisk resonans) har høyere sensitivitet enn CT for å avdekke cerebrale embolier ved endokarditt (4). For å avdekke embolier i andre organ er derimot CT anbefalt (4, 5). Den kliniske undersøkelsen er også en viktig del av diagnostikken. Man ser spesielt etter manifestasjoner i huden i form vaskulære fenomener (f.eks. Janeway lesjoner) og immunologiske fenomener (f.eks. Oslers knuter). Nyoppståtte bilyder ved auskultasjon kan være veiledende for videre utredning med spørsmål om endokarditt.

Endokarditt fører ofte til destruksjon og dysfunksjon av hjerteklaffen, vanligvis i form av lekkasje på klaffen. I perioden 1999-2008 fikk 133 pasienter endokardittdiagnose ved St. Olavs hospital (6). Aortaklaffen var rammet hos 65%, mitralklaffen var rammet hos 40%, og

15% hadde endokarditt i tilknytning til kunstig klaffeprotese. I EURO-ENDO var hemodynamiske konsekvenser den vanligste indikasjonen for kirurgi blant pasienter med endokarditt (1). De hyppigst affiserte klaffene var aorta- og mitralklaffen, dernest trikuspidalklaffen. Pulmonalklaffen var sjeldent affisert. Endokarditt på klaffeprotoser stod for 30% av tilfellene, noe som vil si at den prosentmessige andelen av endokarditt på klaffeprotoser er klart høyere enn på native klaffer.

Videre ble det registrert emboliske hendelser i 20,6 % av de inkluderte pasientene i EURO-ENDO. De emboliske hendelsene var signifikant assosiert med trikuspid- eller pulmonal endokarditt, tilstedeværelse av vegetasjoner på klaffene og *Staphylococcus aureus* endokarditt.

4 Formål med oppgaven

Formålet med oppgaven var å undersøke bruken og utvikling i bruken av forskjellige diagnostiske bildemodaliteter ved endokarditt på St. Olavs hospital i perioden 2010-2020, og å sammenligne data fra St. Olavs hospital med data fra andre nasjonale og internasjonale publikasjoner.

Vi ønsket å evaluere hvordan PET-CT ble brukt i sammenheng med TØE og TTE. Vi ønsket også å evaluere hvordan bildediagnostikk ble brukt for å avdekke emboliske hendelser som følge av endokarditt og om denne bruken har endret seg over tid.

Videre ønsket vi å undersøke graden av klaffeaffeksjon som følge av endokarditt i vår pasientpopulasjonen. Vi ville evaluere hvilke hjerteklaffer som ble affisert ved både native og proteseendokarditter. Vi ønsket i tillegg å undersøke sammenhengen mellom type hjerteklaff, vegetasjonsstørrelse og embolirisiko. Til sist ville vi studere forekomsten av ulike typer mikrober hos pasienter med påvist klaffeaffeksjon som følge av endokarditt og evaluere om dette hadde endret seg over tid.

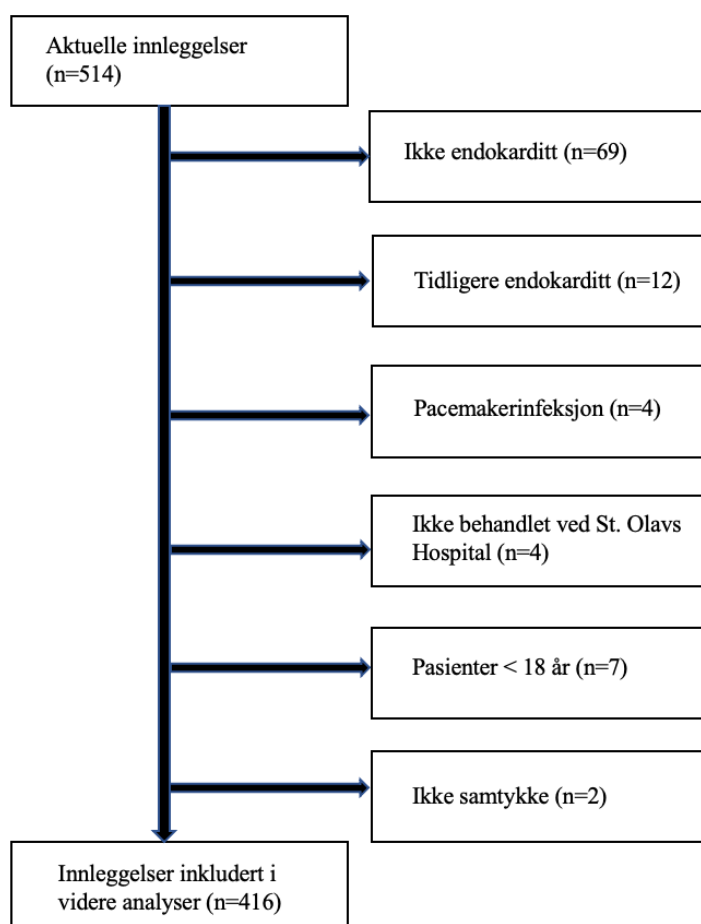
4.1 Utvalgte forskningsspørsmål

- I hvilken grad ble TTE og TØE brukt på St. Olavs hospital?
- I hvilken grad ble PET-CT brukt på St. Olavs hospital?
- Hva var den diagnostiske sensitiviteten av TØE?
- Hvilke typer hjerteklaffer ble hyppigst affisert av endokarditt?
- Hva var embolirisikoen som følge av vegetasjoner på de ulike hjerteklaffene?
- Hvilke typer mikrober affiserte hjerteklaffene hyppigst?

5 Materiale og metode

5.1 Populasjon

Alle pasienter med diagnosekode I33.x «Endokarditt» med ulike undergrupper fra 2010 til 2020 ble identifisert i pasientadministrativt system ved St. Olavs hospital, totalt 514 innleggelser. Det ble utført oppslag i elektroniske journaler for å hente ut pasientrelaterte data. Av disse 514 ble 98 innleggelser ekskludert (Figur 1). Totalt ble 391 pasienter inkludert i datagrunnlaget, fordelt på 416 opphold. All data ble samlet inn av undertegnede og en medstudent. Vi gikk igjennom ca. halvparten av datagrunnlaget hver og samlet inn relevant informasjon i en datafil med aidentifiserte pasientdata utviklet av to erfarne hjerteleger. Denne ble lagret på et sikkert og tilgangsbegrenset filområde ved St. Olavs hospital. Det ble sendt ut passivt samtykke til samtlige pasienter som var i live.



Figur 1. Flytskjema for inklusjon.

5.2 Variabler og endepunkter

Diagnosen endokarditt stilles på basis av de modifiserte DUKE-kriteriene. Disse deles inn i 2 majorkriterier og 5 minorkriterier. Generelt kan man si at majorkriteriene omfatter typiske bakteriefunn i minst 2 uavhengige blodkulturer eller positiv bildediagnostikk for endokarditt. Videre omfatter minorkriteriene predisponerende hjertetilstand, feber over 38°C, vaskulære fenomener, immunologiske fenomener, positive blodkulturer eller serologiske holdepunkter for aktiv infeksjon uten at det fyller majorkriteriene.

Sentrale endepunkter brukt for å definere ulike begrep og aspekt:

- Endokarditt: Diagnosen stilles på basis av DUKE-kriteriene, jmf. avsnitt ovenfor. For å kunne stille diagnosen må enten 2 majorkriterier, 1 majorkriterie og 3 minorkriterier eller 5 minorkriterier være oppfylt.
- Nativ endokarditt: Endokarditt på en nativ (medfødt) hjerteklaff.
- Proteseendokarditt: Endokarditt på en innsatt ventil, det vil si en innsatt kunstig hjerteklaff.
- Positiv ekkokardiografi for klaffeaffeksjon: Ny større insuffisiens, vegetasjoner, periannulære infeksiose forandringer eller klaffeløsning påvist ved TTE eller TØE.
- Embolier utenfor CNS: Påviste embolier utenfor CNS omfatter spondylodiskitt, hud, koronarkar, lever, milt, lunge og «andre» (samlekategori som inkluderer embolier til andre organ enn de nevnte).
- Tidsaspekt: Dato for innleggelse, utskrivelse, symptomdebut, første legekontakt og diagnosedato ble registrert under datainnsamling. Ved tvil om nøyaktig dato ble midtre dato i aktuelle tidsrom benyttet.
- Mikrobe: Om fullstendig artsnavn (for eksempel *Staphylococcus aureus*) ikke er oppgitt, vil slektsnavn som «stafylokokker», «streptokokker» og «enterokokker» omfavne alle aktuelle arter funnet ved dataregistrering.

5.3 Statistiske metoder

Datamaterialet i denne oppgaven dannet grunnlaget for en retrospektiv observasjonsstudie. Den aktuelle datafilen inneholdt 246 ulike variabler som kjønn, alder, tidligere sykdommer, type operasjoner og implantat, rusmisbruk, diagnostiske metoder, blodprøver, komplikasjoner og mortalitet.

Et utvalg av disse variablene ble brukt til å utføre en deskriptiv presentasjon av data i form av figurer og tabeller. Figurene ble fremstilt som enten linjediagram eller søylediagram.

Figurfremstilling og tabellutforming ble utført i Microsoft Excel og PowerPoint.

Det ble utført sammenligning av proporsjoner ved kji-kvadrat statistikk for noen utvalgte variabler. Det valgte signifikansnivået var $\alpha = 0,05$. Dersom p-verdien lå under signifikansnivået, ble utfallet av testen definert som statistisk signifikant.

Statiske analyser ble utført med SPSS (Mac, versjon 27, IBM).

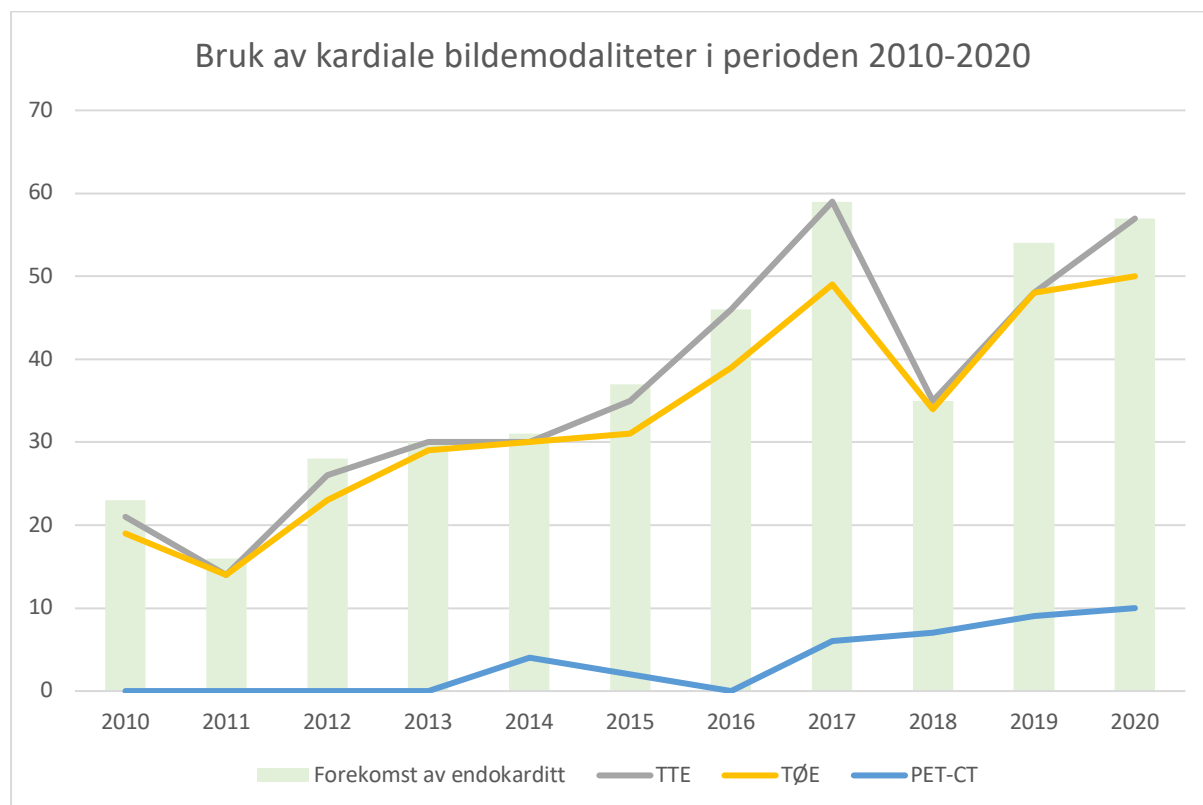
5.4 Etske hensyn

Prosjektet ble av prosjektledere meldt inn til «Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk» (REK) og til forskningsutvalget ved klinikk for hjertemedisin på St. Olavs hospital. Videre ble det foretatt en personvernvrdering (DPIA).

Forskningsutvalget ved klinikk for hjertemedisin på St. Olavs godkjente bruken av kliniske sykehusdata for dette prosjektet. Personvernvrderingen ble godkjent av St. Olavs hospital sin juridisk ansvarlige person. REK godkjente prosjektet med passivt samtykke (REK id 135346).

6 Resultater

6.1 Kardiale bildemodaliteter



Figur 2. Bruk av kardiale bildemodaliteter ved diagnostikk av endokarditt.

Figur 2 viser antall billedundersøkelser per år blant de med verifisert endokarditt. Søylene representerer forekomsten av endokarditt. Andelen ekkokardiografier var høy gjennom hele perioden. Det ble gjort 36 flere TTE-undersøkelser og 31 flere TØE-undersøkelser i 2020 enn i 2010. Andelen som fikk utført PET-CT har økt sakte, men sikkert siden det først ble tatt i bruk i 2013 på St. Olavs hospital. I 2020 ble det utført 10 PET-CT-undersøkelser som ledd i diagnostikken av endokarditt.

	EURO-ENDO	Helse Midt-Norge 2010-2020
Transthorakal ekkokardiografi (TTE)	2793/3116 (89,8%)	401/416 (96,4%)
Transøsofageal ekkokardiografi (TØE)	1808/3116 (58,1%)	366/416 (88,0%)
18F-fluorodeoxyglukose positron emisjons tomografi (PET-CT)	518/3116 (16,6%)	38/349 (10,8%)

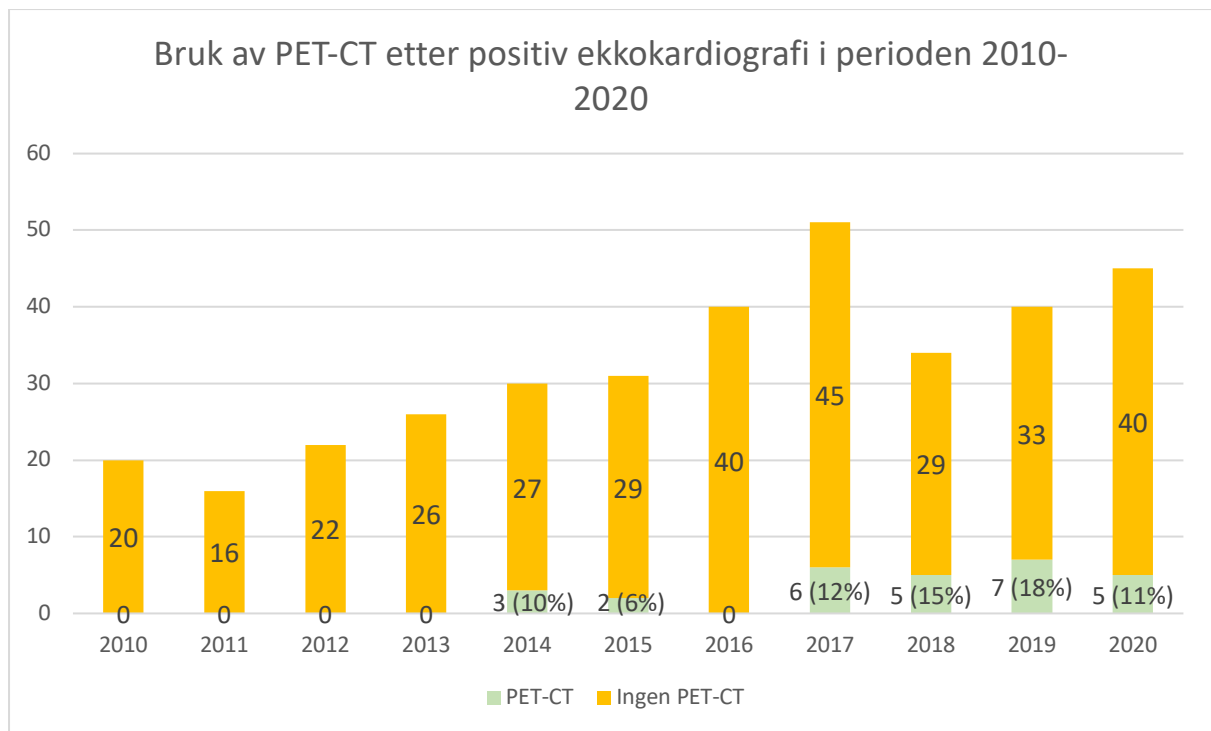
Tabell 1. Bruk av kardiale bildemodaliteter i Helse Midt-Norge sammenlignet med EURO-ENDO (1).

Antall undersøkelser er delt på antall opphold. Siden PET-CT først ble tatt i bruk i 2013 på St. Olavs hospital ble ikke sykehusopphold før 2013 tatt med ved beregning av andelen gjennomførte PET-CT. Bruken av ekkokardiografi var høyere ved St. Olavs hospital enn ved institusjonene i EURO-ENDO. Bruken av PET-CT lå på et noe lavere nivå.

	Nativ klaff	Proteseclaff	Total
Antall utførte TØE	236	130	366
Antall der TØE ikke ble utført	36	14	50
<i>Total</i>	<i>272</i>	<i>144</i>	<i>416</i>
Antall negative TØE	37	40	77
Antall positive TØE	199	90	289
<i>Total</i>	<i>236</i>	<i>130</i>	<i>366</i>

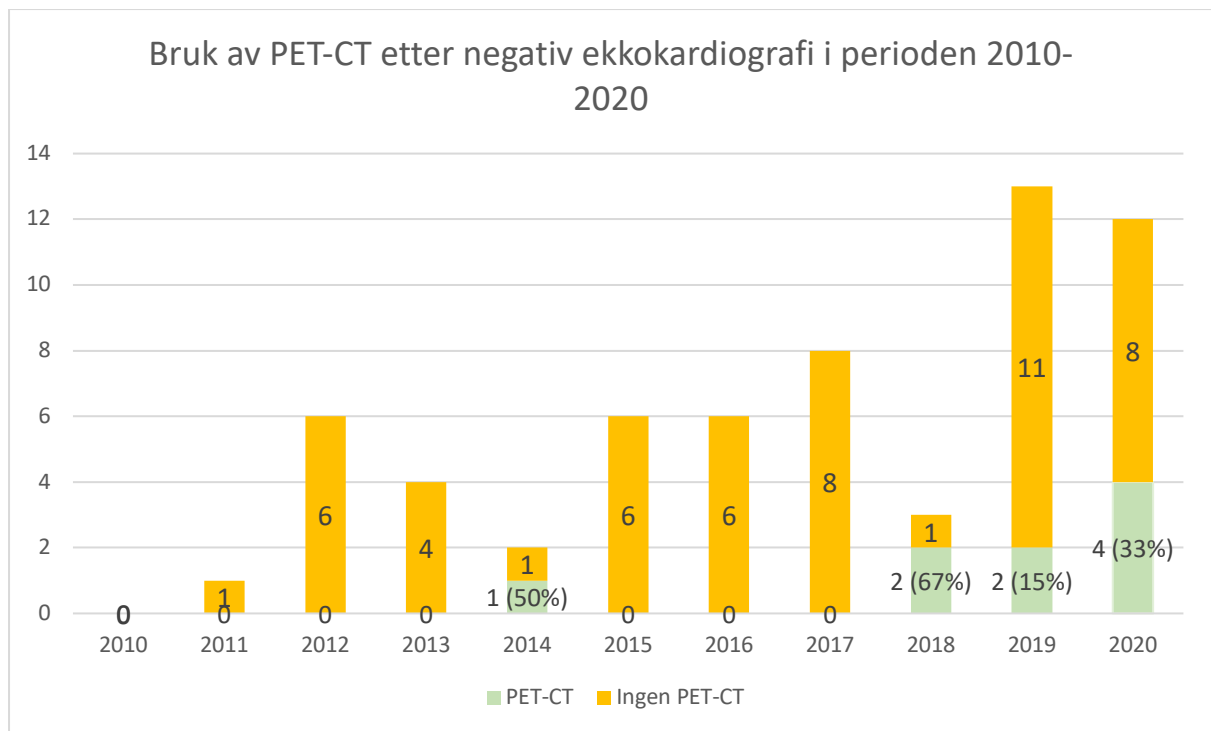
Tabell 2. Oversikt over antall TØE med utfall fordelt på native og proteseclaffer.

Sensitiviteten til TØE ved endokarditt på klaffepoteser var $90/130 = 69\%$ og ved endokarditt på native klaffer $199/236 = 84\%$. Denne forskjellen er statistisk signifikant ($p < 0.001$).



Figur 3. Bruk av PET-CT når det foreligger positiv ekkokardiografi ved diagnostikk av endokarditt.

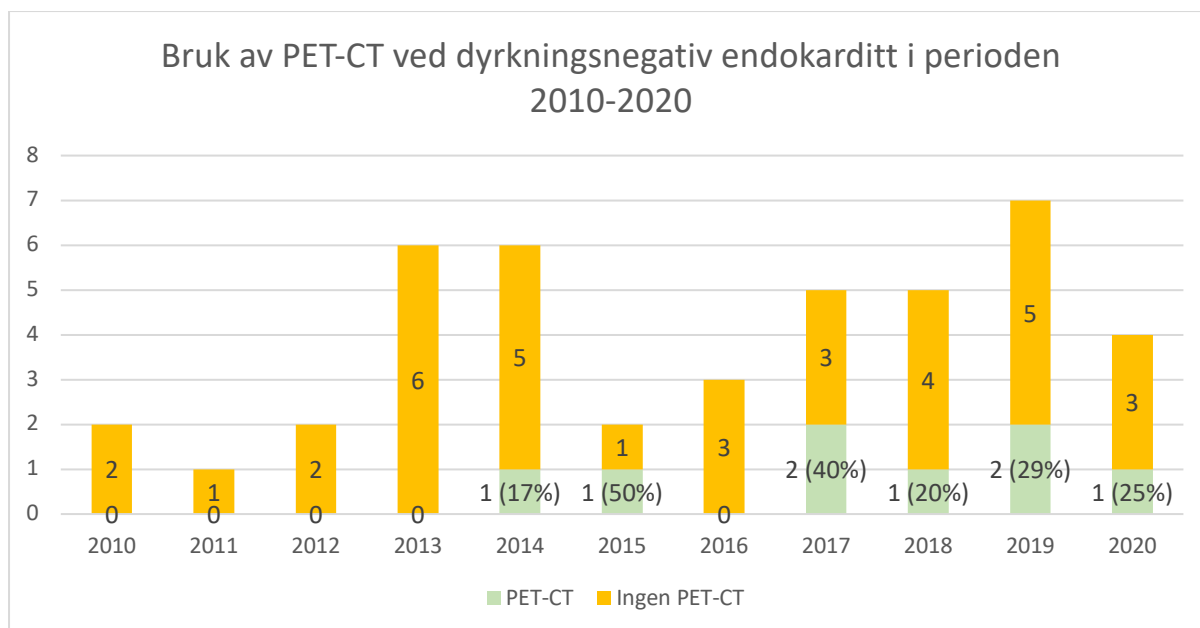
Figur 3 viser antall positive ekkokardiografiske undersøkelser per år. Det grønne feltet markerer tilfeller der positive undersøkelser ble supplert med PET-CT (andel er angitt i parentes). Andelen har ligget på et stabilt lavt nivå etter en lett numerisk økning de 4 første årene.



Figur 4. Bruk av PET-CT når det foreligger negativ ekkokardiografi ved diagnostikk av endokarditt.

Figur 4 viser antall pasienter med endokarditt med negative ekkokardiografiske undersøkelser per år. Det grønne feltet markerer tilfeller der negative undersøkelser ble supplert med PET-CT (andel er angitt i parentes). Selv om det forelå negativ ekkokardiografi, fikk pasienten diagnosen endokarditt basert på PET-CT eller andre DUKE-kriterier. Dette ble ikke nærmere undersøkt i denne oppgaven. Andelen der negative ekkokardiografiske undersøkelser ble supplert med PET-CT har økt, men antallet ligger fortsatt på et relativt lavt nivå.

I 2020 ble det supplert med PET-CT i 33% av tilfeller ved negativ ekkokardiografi mot 11% ved positiv ekkokardiografi.



Figur 5. Bruk av PET-CT ved dyrkningsnegativ endokarditt.

Figur 5 viser antall tilfeller av dyrkningsnegativ endokarditt per år. Andel av utførte PET-CT er angitt i parentes. Andelen tilfeller der PET-CT ble brukt som hjelpemiddel i diagnostikken ligger på et relativt høyt nivå, men det er basert på et lavt antall tilfeller av dyrkningsnegativ endokarditt.

PET-CT ble fra 2014 til 2020 i snitt brukt i 26% av tilfeller med dyrkningsnegativ endokarditt. Det bør tas til etterretning at det kun var 32 tilfeller av dyrkningsnegativ endokarditt i perioden der PET-CT var i bruk (fra 2014 til 2020).

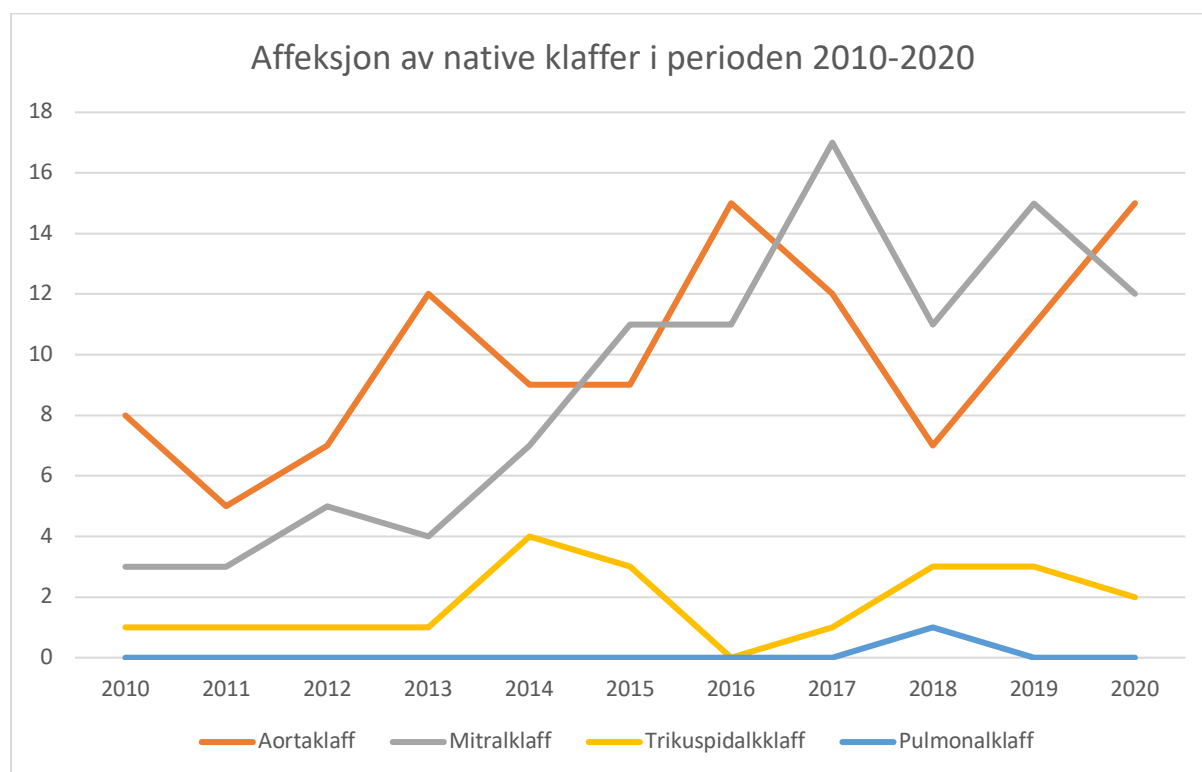
6.2 Affeksjon av hjerteklaffer

Totalt antall affiserte klaffer i datagrunnlaget vårt var 365 i perioden 2010-2020. Dette tallet ble generert i SPSS uten noen form for tilleggskrav. Vi var i denne oppgaven interessert i klaffeaffeksjon påvist ved ekkokardiografi, som angitt i avsnitt «5.2 Variabler og endepunkter». Tallet for totalt antall affiserte klaffer med funn på ekkokardiografi ble følgelig lavere enn det totale antallet endokarditter basert på DUKE-kriteriene.

I materialet vårt hadde 309 klaffer funn på ekkokardiografi forenlig med endokarditt i perioden 2010-2020. Aortaklaffen var affisert i 181 tilfeller (59%), mitralklaffen i 108 (35%), trikuspidalklaffen i 18 (6%) og pulmonalklaffen i 2 (1%).

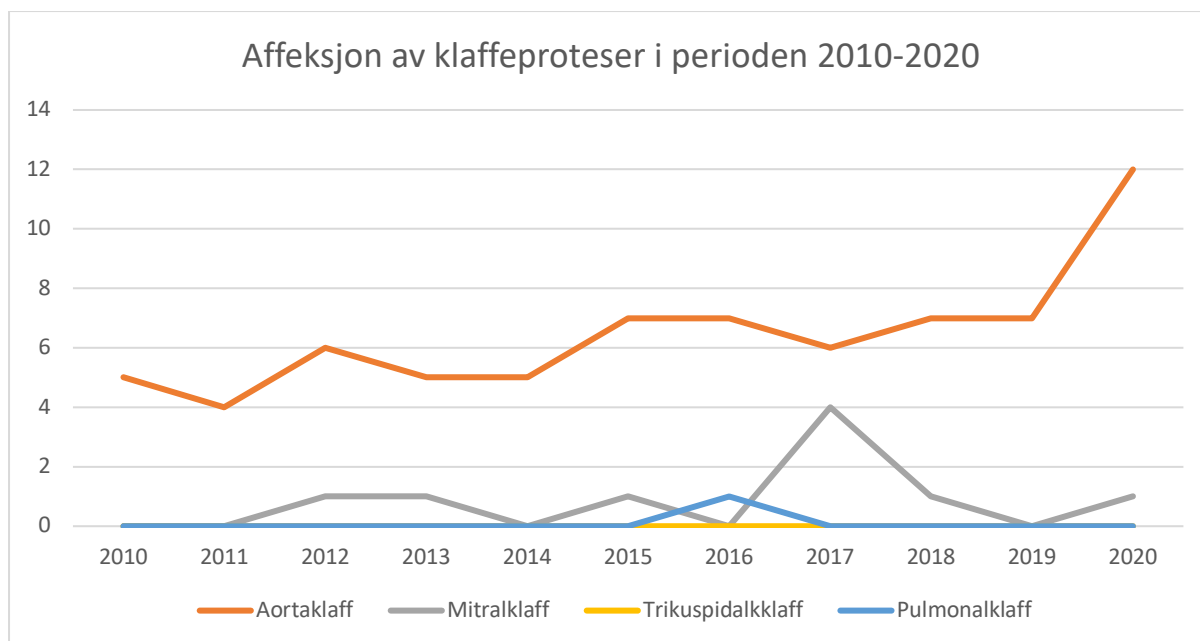
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Native klaffer</i>	12 (71%)	9 (69%)	13 (65%)	17 (74%)	20 (80%)	23 (74%)	26 (76%)	30 (75%)	22 (73%)	29 (81%)	29 (69%)
<i>Klaffepoteser</i>	5 (29%)	4 (31%)	7 (35%)	6 (26%)	5 (20%)	8 (26%)	8 (24%)	10 (25%)	8 (27%)	7 (19%)	13 (31%)

Tabell 3. Forekomst av affiserte native klaffer og klaffepoteser i perioden 2010-2020.



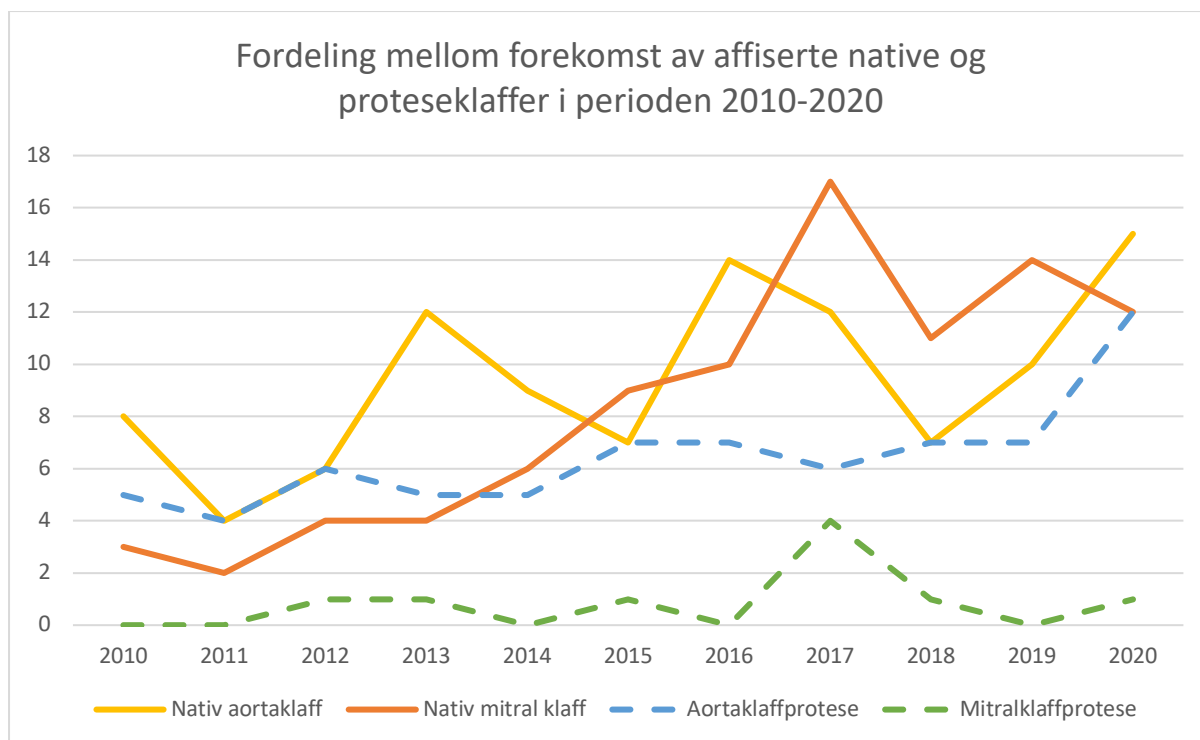
Figur 6. Forekomst av affeksjon av native klaffer som følge av endokarditt.

Aorta- og mitralklaffen var de hjerteklaffene som oftest var affisert ved endokarditt på native klaffer, dernest trikuspidalklaffen. Det var en økende trend av affiserte aorta- og mitralklaffer, og i 2020 var antallet relativt likt.



Figur 7. Forekomst av affeksjon av klaffeprotoser som følge av endokarditt.

Aortaklaffprotoser var den type klaffeprotese som klart hyppigst ble affisert av endokarditt. Samtidig må det tas hensyn til at det har blitt innsatt mest aortaklaffventiler i løpet av 10-års perioden (Tabell 4). Det var en tydelig økende trend med hensyn til antall affiserte aortaklaffprotoser. Det var ikke tilfellet for de tre andre typene klaffeprotoser, men samtidig er det implantert betraktelig færre klaffeprotoser i øvrige klaffeposisjoner slik at det er vanskeligere å trekke ut tydelige tendenser for disse.



Figur 8. Forekomst av endokarditt i henhold til klaffetype.

Figur 8 er en sammensetting av Figur 6 og Figur 7. Den viser at de tre typene hjerteklaffer ved endokarditt var native aorta- og mitralklaffer, og aortaklaffproteser. I 2020 var forskjellen i forekomst mellom de tre typene klaffer liten.

Når det gjelder tallene i Tabell 4, inkluderte vi alle pasienter med klaffepoteser som fikk diagnosen endokarditt, uten å sette krav til at det må være påvist klaffeaffeksjon med tidligere nevnte ekkokardiografiske funn. Dette fordi vi i denne sammenheng var mest interessert i forekomsten av proteseendokarditt relatert til totalt antall implanterte aorta- og mitralklaffer, og ikke klaffeaffeksjon i seg selv.

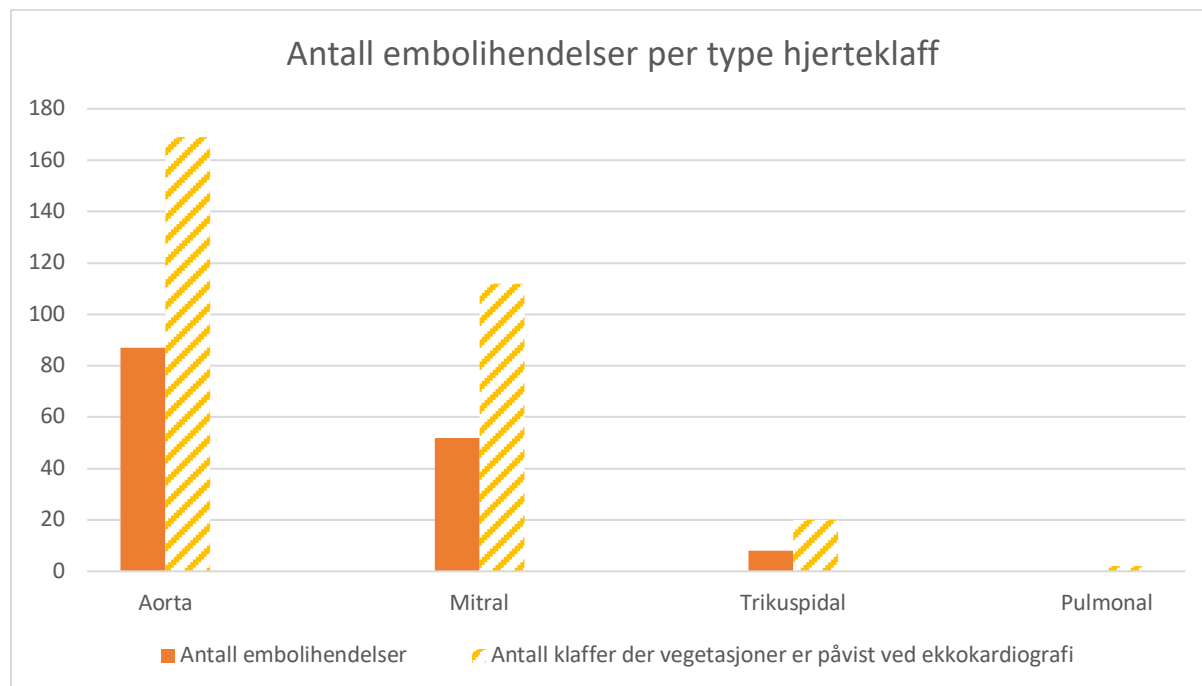
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Andel aortaprotoser	7/134 (5%)	7/143 (5%)	9/180 (5%)	9/198 (5%)	9/178 (5%)	15/235 (6%)	11/244 (5%)	17/234 (7%)	9/249 (4%)	12/269 (4%)	23/291 (8%)
Andel SAVR klaffer	7/122 (6%)	7/130 (5%)	8/160 (5%)	9/167 (5%)	9/144 (6%)	15/182 (8%)	9/182 (5%)	15/169 (9%)	8/166 (5%)	11/170 (6%)	20/164 (12%)
Andel TAVI klaffer	0/12 (0%)	0/13 (0%)	1/20 (5%)	0/31 (0%)	0/34 (0%)	0/53 (0%)	2/62 (3%)	2/65 (3%)	1/83 (1%)	1/99 (1%)	3/127 (2%)
Andel mitralprotoser/ plastikker	0/22 (0%)	0/27 (0%)	2/23 (9%)	1/27 (4%)	0/28 (0%)	1/25 (4%)	1/44 (2%)	5/52 (10%)	2/48 (4%)	0/27 (0%)	2/29 (7%)

Tabell 4. Andel med proteseendokarditt relatert til totalt implanterte aorta- og mitralklaffer (inkludert klaffeplastikk).

For aortaklaffprotoser er både SAVR og TAVI inkludert i tallet for totalt antall innsatte ventiler. Antall henholdsvis TAVI og SAVR er spesifisert i raden nedenfor. Generelt var det en mindre prosentandel endokarditter hos TAVI-pasienter sammenlignet med SAVR-pasienter. Benevnelsen mitralklaffprotese brukes i denne sammenheng om antall som tidligere har gjennomgått mitralkirurgi, hvor både ventilinnsetting og klaffeplastikk med eller uten innsetting av mitralring er inkludert.

Fordelingen mellom antall infiserte aortaklaffprotoser og totalt innsatte aortaventiler var relativt stabil på ca. 5% i 10-års perioden. Forholdet mellom antall affiserte mitralklaffprotoser og antall som gjennomgikk mitralkirurgi varierte mer, men samtidig var det gjeldende antallet lavere og dermed vanskeligere å tolke.

6.3 Embolirisiko



Figur 9. Antall embolihendelser per type infisert hjerteklaff som følge av endokarditt.

De solide søylene representerer det totale antallet emboliske hendelser per type hjerteklaff samlet sett, det vil si både native klaffer og klaffepoteser. Til sammenligning representerer de skraverete søylene det totale antallet hjerteklaffer der vegetasjoner ble påvist ved ekkokardiografi. Vegetasjoner på aortaklaffen forårsaket oftest embolier, men samtidig var det også den hyppigst affiserte klaffen. Det forholdsmessige antallet emboliske hendelser spesifiseres i Tabell 5.

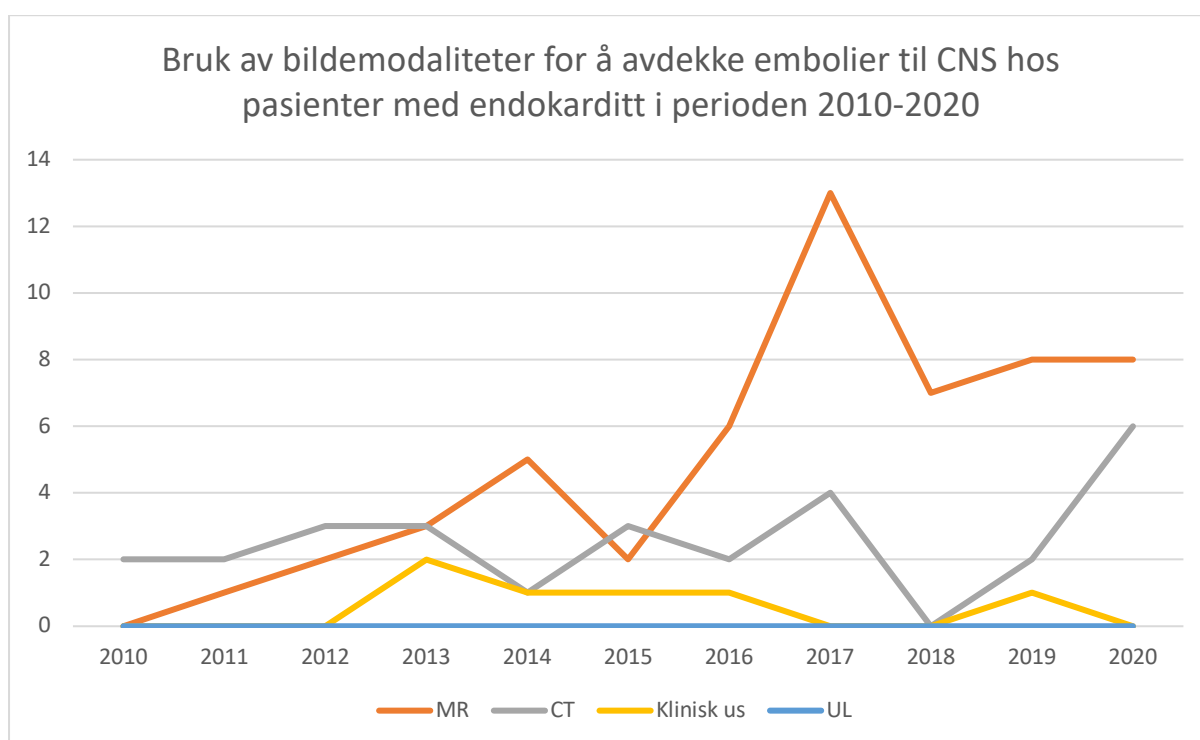
	Størrelse > 10 mm	Størrelse ≤ 10 mm	Størrelse ikke målt ved undersøkelse	Total andel uavhengig av størrelse
Aortaklaff	20/40 (50%)	23/52 (44%)	23/77 (30%)	66/169 (39%)
Mitralklaff	28/48 (58%)	17/31 (55%)	2/33 (6%)	47/112 (42%)
Trikuspidalklaff	6/11 (55%)	2/3 (67%)	0/6 (0%)	8/20 (40%)

Pulmonalklaff	0	0	0/2 (0%)	0
---------------	---	---	----------	---

Tabell 5. Andel pasienter med emboliske hendelser i henhold til klaffetype og vegetasjonsstørrelse.

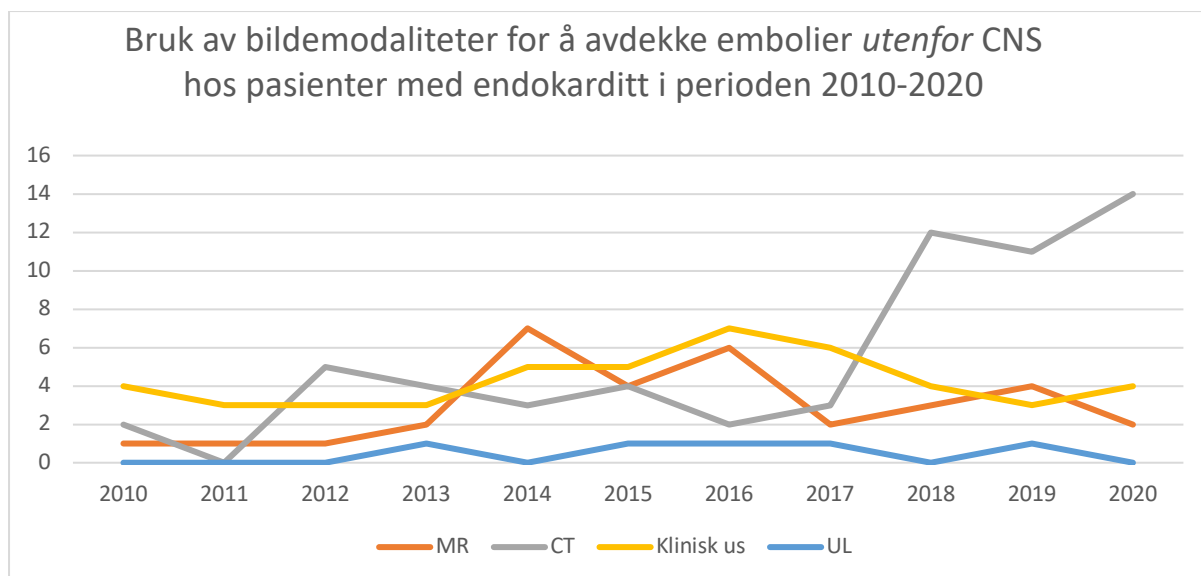
Antall klaffer der vegetasjoner førte til emboliske hendelser er delt på antall klaffer der vegetasjoner er påvist ved ekkokardiografi. Andelene er sortert med hensyn til vegetasjonsstørrelse.

Andelen emboliske hendelser var noe større for vegetasjoner over 10 mm når aorta- og mitralklaffen var involvert. For trikuspidalklaffen var prosentandelen emboliske hendelser større ved vegetasjoner under 10 mm, men her er tallene små. Den totale prosentandelen, uavhengig av størrelse, var relativt lik for alle de tre forskjellige klaffer (ca. 40%).



Figur 10. Bruk av bildemodaliteter for å avdekke embolier til CNS som følge av endokarditt (antall undersøkelser per år).

Bruk av bildediagnostikk for å avdekke embolier til CNS økte i løpet av 10-års perioden, spesielt bruken av MR. Det ble gjort en sammenligning av proporsjoner ved kji-kvadrat statistikk i forhold til bruken av MR for å avdekke embolier i CNS. Proporsjonene ble angitt som 2 tidshalvdeler, den første fra 2010 til og med 2015 og den andre fra 2016 til 2020. Det var en statistisk signifikant økt bruk av MR i perioden fra 2016 til 2020 ($p=0.035$).

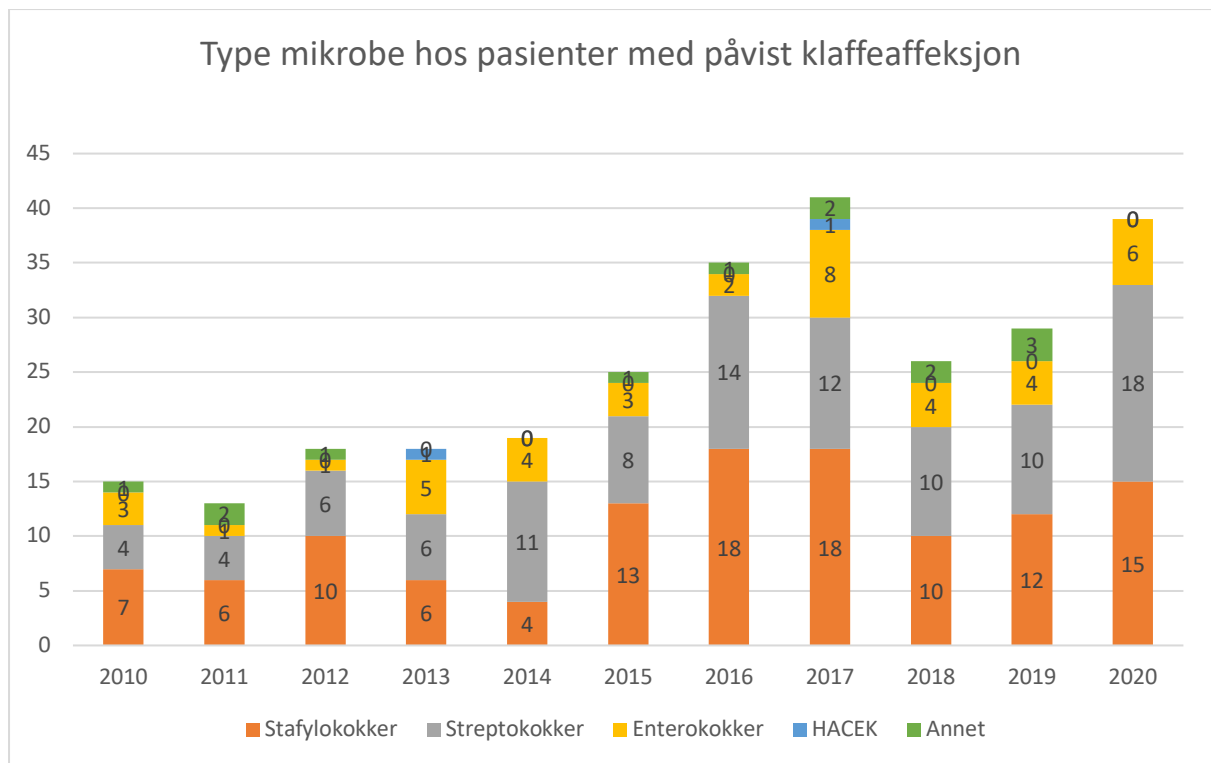


Figur 11. Bruk av bildemodaliteter for å avdekke embolier til organ utenfor CNS som følge av endokarditt (antall undersøkelser per år).

Bruk av bildediagnostikk i form av antall gjennomførte undersøkelser for å avdekke embolier utenfor CNS var stabil i løpet av 10-års perioden til tross for økt forekomst av endokarditt. Unntaket var bruken av CT, som økte betraktelig de siste 4 årene. Den økte bruken av CT fra 2016 til 2020 var ikke statistisk signifikant ved kji-kvadrat statistikk ($p=0.260$).

6.4 Patogene mikrober

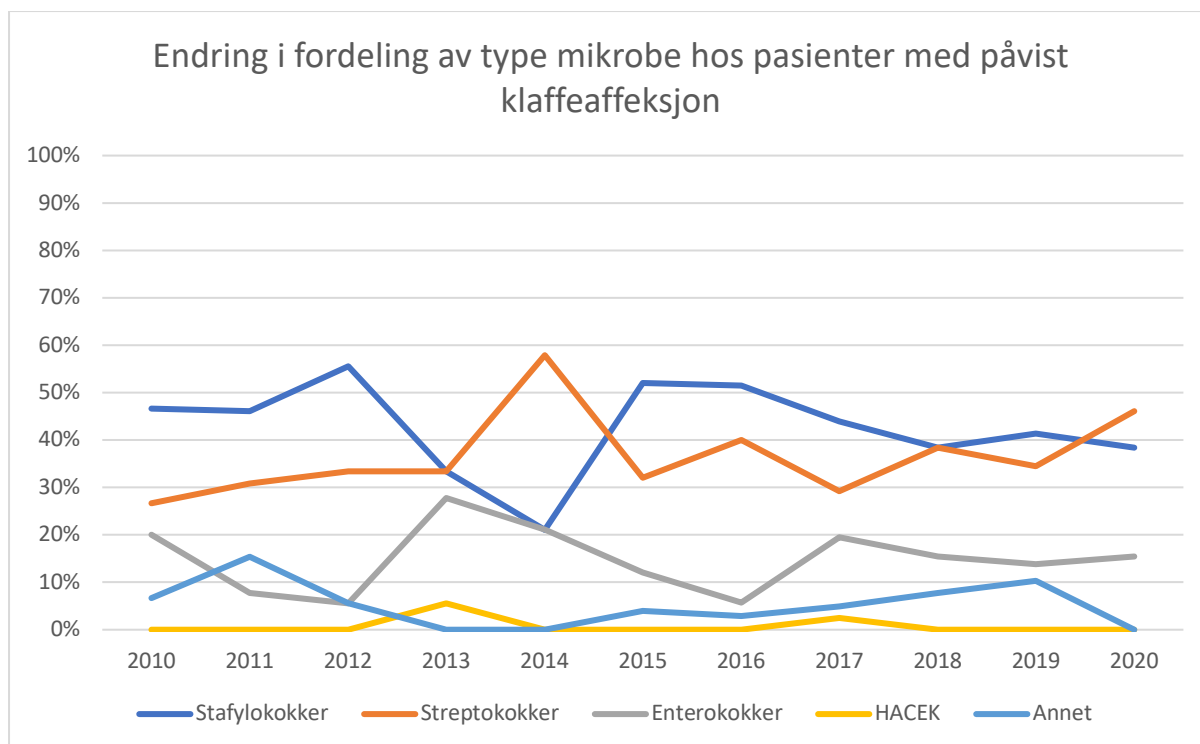
Som i avsnitt 6.2 «Affeksjon av hjerteklaffer», var vi i dette avsnittet interesserte i klaffeaffeksjon påvist ved ekkokardiografi, med kriterier som angitt i avsnitt «5.2 Variabler og endepunkter».



Figur 12. Forekomst av type mikrobe hos pasienter med påvist klaffeaffeksjon ved endokarditt.

Over 10-års perioden affiserte stafylokokker 108 hjerteklaffer (44%), streptokokker 85 (36%), enterokokker 35 (15%), HACEK 2 (1%) og andre mikrober 13 (5%). Fordelingen mellom stafylokokker og streptokokker varierte en del i løpet av 10-års perioden, men var relativt jevn de siste 3 årene.

For hele pasientpopulasjonen (inkludert pasienter som fikk diagnosen endokarditt uten påvist klaffeaffeksjon ved ekkokardiografi), stod stafylokokker for 36% av endokarditter, streptokokker for 31%, enterokokker for 13%, HACEK for 2% og andre mikrober for 4%.



Figur 13. Fordeling av ulike mikrober hos pasienter med endokarditt fra 2010-2020.

Fordelingen var stabil, der stafylokokker og streptokokker var det patogene agens ved 30-50% av tilfellene hver så godt som hvert eneste år. Enterokokker stod årlig for 10-20% av påviste affiserte klaffer ved endokarditt.

7 Diskusjon

Diagnostisk bruk av alle typer kardiale bildemodaliteter ved endokarditt økte i takt med forekomsten gjennom perioden 2010-2020. Sensitiviteten til TØE var utregnet til å være henholdsvis 84% og 69% for endokarditt på native klaffer og endokarditt på klaffepoteser. PET-CT ble innført på St. Olavs hospital i 2013 og ble siden brukt ved 11% av alle innleggelser. Aorta- og mitralklaffen var de hyppigst affiserte native hjerteklaffene, mens aortaklaffen var den hyppigst affiserte ved proteseendokarditt. Embolirisikoen som følge av endokarditt syntes å være like stor for vegetasjoner på aorta-, mitral- og trikuspidalklaffen. Det var signifikant økt bruk av MR for å avdekke embolier i CNS ved endokarditt. Stafylokokker og streptokokker var de type patogene mikrober som oftest affiserte hjerteklaffer ved endokarditt i vårt materiale.

7.1 Kardiale bildemodaliteter

Bruken av kardiale bildemodaliteter ved endokarditt økte i takt med den økte forekomsten av endokarditt og trendene fulgte hverandre tilnærmet likt. Bruken av TTE og TØE var høyere sammenlignet med EURO-ENDO (1), mens bruken av PET-CT var lavere. Det var igjennom hele 10-års perioden en høy bruk av TØE på St. Olavs hospital sammenlignet med EURO-ENDO. I en annen artikkel som undersøkte bruken av kardiale bildemodaliteter ved diagnostikk av endokarditt i Europa, rapporterte 90% av institusjonene at de ved ukompliserte native endokarditter påvist ved TTE gikk videre med TØE (7). Man går ut ifra at TØE stort sett er tilgjengelig ved de fleste sykehus som behandler pasienter med endokarditt. Andelen utførte TØE i EURO-ENDO ble ansett som overraskende lav sammenholdt med gjeldende retningslinjer (4). Det kan dermed virke som det var lavere terskel for å gå videre med TØE på vårt sykehus enn på institusjonene inkludert i EURO-ENDO.

Sensitiviteten til TØE var 84% for endokarditt på native klaffer og 69% for endokarditt på klaffepoteser i vårt datagrunnlag ($p < 0.001$). Funnet reflekterer at det kan være mer utfordrende å stille en sikker diagnose ved proteseendokarditt. Det er vanskeligere å vurdere

klaffen og mulige positive funn grunnet ventilskygger. I tillegg kan post-operative forandringer være vanskelige å skille fra infeksjose forandringer.

I ESC sine guidelines fra 2015 blir sensitiviteten til TØE oppgitt å være henholdsvis 96% og 92% for endokarditt på native og klaffeproteser. Referansene til disse tallene er en oppsummeringsartikkel fra 2010 (8) og en retrospektiv studie fra 1989 (9). EURO-ENDO undersøkte ikke de diagnostiske verdiene til TTE og TØE. Sensitivitet kan være et vanskelig mål å sammenligne på tvers av studier. Kriteriene for en positiv TØE kan variere både på institusjonsnivå og på individnivå grunnet ulik mengde erfaring og subjektive fortolkninger. Det er flere ulike personer som utfører undersøkelsene og ikke alle har samme terskel for å beskrive denne som positiv. Dessuten er ikke alle beskrivelsene kvalitetssikret, og det kan derfor forekomme feil i materialet. I tillegg vil fortolkningen av ekkokardiografiske beskrivelser være avhengig av leseren, noe som kan medføre til klassifikasjonsfeil i studien. Vi hadde heller ikke oversikt over den kronologiske rekkefølgen på undersøkelsene i vårt materiale, eller antall utførte undersøkelser per pasient, det kan for eksempel ha blitt gjort flere undersøkelser på samme pasient under oppholdet.

PET-CT ble introdusert som diagnostisk bildeundersøkelse i 2013 på St. Olavs hospital. Bruken har ligget på et stabilt lavt nivå med en numerisk lett økning de 4 første årene. Bruken av PET-CT oppgis å være høyere i EURO-ENDO. Den lave andelen PET-CT på St. Olavs hospital kan skyldes flere årsaker. I starten var det et relativt nytt diagnostisk hjelpemiddel med ikke helt entydige kriterier. Noen av pasientene hadde kun et kortere opphold, da de i utgangspunktet lå på lokalsykehus. Som tidligere nevnt, fikk også en høy andel pasienter utført ekkokardiografi på vår institusjon. PET-CT er anbefalt, og brukes helst, når diagnosen er usikker (5). Uten å kunne belegge det med tall, kan man spekulere på om den lave andelen PET-CT indikerer at sensitiviteten av ekkokardiografi på vår institusjon er høy sammenlignet med institusjoner som har en høyere andel PET-CT.

Videre finner vi at det er en høyere andel bruk av PET-CT på St. Olavs hospital når det foreligger negativ ekkokardiografi eller dyrkningsnegative endokarditt. Dette er to diagnostisk utfordrende tilstander og følgelig er bruken som forventet, samt i tråd med anbefalinger (5).

Ved oppdatering av retningslinjene for ESC i 2015 ble positiv PET-CT med økt FDG-opptak i relasjon til hjerteklaffer lagt til som hovedkriterium for å stille diagnosen proteseendokarditt. En prospektiv studie sammenlignet verdien av disse retningslinjene med de konvensjonelle Duke kriteriene og fant at PET-CT økte sensitiviteten betydelig for å stille diagnosen proteseendokarditt. På den andre siden understrekes det i samme studie at PET-CT medførte redusert spesifisitet og at man er avhengig av erfarne fagpersoner som kan tolke resultatet av undersøkelsene, samt at grensen mellom patologisk og normalt FDG-opptak kan være vanskelig i en del tilfeller. Redusert spesifisitet kan medføre at pasienter ved falsk positiv undersøkelse kan bli utsatt for unødig behandling som for eksempel langvarig antibiotikabehandling med de følger det kan ha. Man kan tenke seg at ved økt bruk av PET-CT i utredning av endokarditt vil erfaringsgrunnlaget også bli bedre for å utvikle gode metoder for å tolke funnene, da det per i dag ikke finnes en definert «gullstandard» for hva som skal tolkes som en positiv PET-CT ved infeksøs endokarditt (10).

7.2 Affeksjon av hjerteklaffer

I absolutte tall var native klaffer hyppigst affisert av endokarditt. I snitt over 10-årsperioden var 73% av alle affiserte klaffer native, følgelig var 27 % klaffeprotoser. EURO-ENDO rapporterer om lignende tall; klaffeprotoser stod for 30 % av alle affiserte klaffer (1). Dette er et forholdsmessig høyt tall. Justert for antall var naturligvis klaffeprotoser klart hyppigst affisert.

Sammenlignet med EURO-ENDO fant vi større andel med affeksjon av aortaklaffen (59% vs. 50%) og noe tilsvarende mindre andel med affeksjon av mitralklaffen (35% vs. 42%). En annen studie finner at mitralklaffen er hyppigst affisert (49%), deretter aortaklaffen (25%) etterfulgt av kombinert mitral- og aortaklaffaffeksjon (6%) (11). Som vi ser, varierer tallene en del mellom studier. En sannsynlig forklaring er at studiene baserer seg på forskjellige pasientpopulasjoner. En annen, mulig forklaring er at definisjonen av en affisert klaff vil være forskjellig fra studie til studie, og at inklusjonskriteriene dermed vil variere. I vår studie forutsatte vi at det må ha vært påvist ny større insuffisiens, vegetasjoner, periannulære infeksiose forandringer eller klaffeløsning på ekkokardiografi for at klaffen skal kunne kategoriseres som affisert. Det viser seg at våre resultater er mest sammenlignbare med EURO-ENDO, som også er den største og mest solide studien.

Videre ser vi at forekomsten av aortaventilendokarditt er tilsynelatende høyere etter SAVR enn TAVI. Denne forskjellen skyldes mest sannsynligvis et etterslep i antall tilfeller (TAVI ble først utført på St. Olavs Hospital i 2009). Forekomsten av endokarditt etter TAVI er dermed mest sannsynlig underestimert. Nyere, større studier rapporterer om relativt lik forekomst av endokarditt etter TAVI og SAVR (12) (13). Dødeligheten er derimot mye høyere etter endokarditt i TAVI-klaff. Dette er ikke uventet, siden pasienter som får utført TAVI er eldre og mer multimorbide, noe som igjen gjør at de behandles konservativt. Generelt kan man si at økningen i antall prosedyrer, der TAVI utgjør hoveddelen av økningen, er med på å forklare økningen av proteseendokarditter da prevalensen av personer med klaffepoteser er blitt høyere.

Forholdet mellom mitralventilendokarditter og totalt antall mitralkirurgiske inngrep (ventilinnsetting og klaffeplastikk) varierte i større grad (0% til 8%), men samtidig var datagrunnlaget vesentlig mindre, noe som naturligvis førte til større variasjoner. Det kan se ut som om infeksjonsraten i snitt var lavere for mitralproteser enn aortapoteser. En mulig forklaring er at både reparasjon ved mitralplastikk og ventilinnsetting er inkludert i datagrunnlaget, og ved mitralplastikk vil det være mindre mengde fremmedmateriale og mindre sårflate etter inngrepet. En artikkel som viser 20 års oppfølging av pasienter etter mitralreparasjon med plastikk vs. mitralprotese viser at det er lavere forekomst av endokarditt i plastikk-gruppen (dette resultatet holder seg over hele oppfølgingsperioden)(14).

7.3 Embolirisiko

Embolirisikoen syntes å være like stor når det forelå vegetasjoner på henholdsvis aorta-, mitral- eller trikuspidalklaffen. Det var knyttet usikkerhet rundt dette funnet med hensyn til aortaklaffen, der hele 30% av vegetasjoner som ikke ble målt ved undersøkelse førte til en embolisk hendelse. EURO-ENDO rapporterte at endokarditt på trikuspidal-, pulmonal- og aortaklaffen var assosiert med den høyeste risikoen for emboliske hendelser (1). Når det kom til å undersøke sammenhengen mellom embolirisiko og endokarditt på pulmonalklaffen i vår studie, var datagrunnlaget for lite (kun 2 pasienter med endokarditt på pulmonalklaffen er inkludert).

I vår pasientpopulasjon kunne vi ikke se at vegetasjonsstørrelsen påvirket embolirisikoen i nevneverdig grad. Dette stod i motsetning til ESC sine guidelines fra 2015, der det ble slått fast at pasienter med store vegetasjoner (>10 mm) har en høyere embolirisiko (4). En svakhet ved disse tallene var at vi ikke hadde den kronologiske rekkefølgen på hendelsene, og at vi ikke vet om alle vegetasjoner har blitt målt. Vegetasjonen kan for eksempel ha embolisert før den ekkokardiografiske undersøkelsen. Vi hadde ikke data på motiliteten til vegetasjonene, noe som ESC sine guidelines fra 2015 også listet opp som en risikofaktor for emboli.

Bruk av MR for å avdekke embolier i CNS økte i perioden 2010-2020. Vi vet at MR har høy sensitivitet for å avdekke cerebrale embolier (2). Tilgjengeligheten og bevisstheten rundt MR på St. Olavs hospital har trolig økt i løpet av 10-års perioden. For embolier utenfor CNS var derimot CT den foretrukne bildemodaliteten. Bruken har økt spesielt mye i perioden 2016-2020, men trenden var ikke statistisk signifikant ($p=0.260$). En mulig forklaring er at trenden ikke har pågått over lang nok tid.

7.4 Patogene mikrober

Når vi sammenlignet resultater for hele pasientpopulasjonen med EURO-ENDO, fant vi at stafylokokker stod for en lavere andel av endokarditter (36% vs. 44%), streptokokker en tilsvarende høyere andel (31% vs. 20%) og enterokokker en relativt lik andel (13% vs. 16%).

I gruppen pasienter som fikk påvist klaffeaffeksjon ved ekkokardiografi var stafylokokker den patogene mikroben hos 44% av pasientene. Som nevnt ovenfor, var andelen 36% for hele pasientpopulasjonen, som også inkluderte pasienter uten påvist klaffeaffeksjon ved ekkokardiografi. Forskjellen var mindre når vi sammenlignet disse andelenes for streptokokker (36% vs. 31%). Stafylokokker som patogene agens fører ofte til en mer aggressiv form for endokarditt (15). Ut ifra våre tall, kan man spekulere på om den relativt høye forekomsten av klaffeaffeksjon er et ledd i denne presentasjonen av sykdommen.

7.5 Svakheter ved studien

Dette var en retrospektiv studie basert på data registrert i pasientjournaler. Det var dermed ingen mulighet til å finne mer informasjon utover det som var beskrevet i pasientens journal.

En annen svakhet ved slike typer studie er tilfeldige feil («random errors»). En måte å unngå dette på er å øke datagrunnlaget. Da får vi et mindre konfidensintervall og sannsynligheten for tilfeldige feil minker (16). Vårt datagrunnlag er 391 pasienter fordelt på 416 opphold. Til sammenligning inkluderte EURO-ENDO (1) 3116 pasienter i sitt datagrunnlag. Dette gjør at vår studie vil kunne ha større risiko for tilfeldige feil, men pasientgrunnlaget er likevel så stort at vi oppfatter dataene som representative for endokardittbehandling ved St. Olavs hospital.

En retrospektive studier er også utsatt for informasjonsskjevhet («information bias») (16), (17). Datainnsamlingen ble utført av to medisinstudenter som gikk igjennom ca. 250 pasientjournaler hver. Det vil derfor, naturlig nok, forekomme feil i datainnsamlingen som f.eks. trykkfeil, overseelser eller forglemmelser. I tillegg vil to studenter på samme datasett føre til ulike tolkninger, noe som igjen fører til ulike data i noen tilfeller.

Videre er dokumentasjonen av emboliske hendelser ikke konsistent. For eksempel, vil en embolus som manifesterer seg i huden kanskje ikke være nevnt i journalen eller observert i det hele tatt. I tillegg vil det oppstå andre tilfeller av «missing data», som for eksempel mangel på kurveføring eller mangel på tilgang til kurver fra sykehus utenfor Helse-Midt-Norge.

8 Konklusjon

Bruken av kardiale bildemodaliteter økte på St. Olavs hospital i løpet av perioden 2010-2020. Bruken av ekkokardiografi var høyere, mens bruken av PET-CT var lavere ved St. Olavs hospital, sammenlignet med internasjonale publikasjoner. Sensitiviteten til TØE var i vårt datagrunnlag noe lavere enn det som er angitt i internasjonale publikasjoner, men bruken var høyere og dataene er derfor ikke direkte sammenlignbare. De hyppigst affiserte hjerteklaffer var native aorta- og mitralklaffer og aortaklaffepoteser. Disse resultatene er vanskelige å sammenligne med andre publikasjoner grunnet forskjellige pasientpopulasjoner og uvisshet rundt kriterier for klaffeaffeksjon. Embolirisikoen syntes å være omtrent like stor når det forelå vegetasjoner på aorta-, mitral- eller trikuspidalklaffen, noe som korrelerer til en viss grad med internasjonale publikasjoner.

9 Liste over tabeller og figurer

9.1 Tabeller

Tabell 1. Bruk av kardiaale bildemodaliteter i Helse Midt-Norge sammenlignet med EURO-ENDO (1).....	14
Tabell 2. Oversikt over antall TØE med utfall fordelt på native og proteseklaffer.	14
Tabell 3. Forekomst av affiserte native klaffer og klaffepoteser i perioden 2010-2020.	18
Tabell 4. Andel med proteseendokarditt relatert til totalt implanterte aorta- og mitralklaffer (inkludert klaffeplastikk).	21
Tabell 5. Andel pasienter med emboliske hendelser i henhold til klaffetype og vegetasjonsstørrelse.	23

9.2 Figurer

Figur 1. Flytskjema for inklusjon.....	10
Figur 2. Bruk av kardiaale bildemodaliteter ved diagnostikk av endokarditt.....	13
Figur 3. Bruk av PET-CT når det foreligger positiv ekkokardiografi ved diagnostikk av endokarditt.	15
Figur 4. Bruk av PET-CT når det foreligger negativ ekkokardiografi ved diagnostikk av endokarditt.	16
Figur 5. Bruk av PET-CT ved dyrkningsnegativ endokarditt.....	17
Figur 6. Forekomst av affeksjon av native klaffer som følge av endokarditt.....	18
Figur 7. Forekomst av affeksjon av klaffepoteser som følge av endokarditt.	19
Figur 8. Forekomst av endokarditt i henhold til klaffetype.	20
Figur 9. Antall embolihendelser per type infisert hjerteklaff som følge av endokarditt.....	22
Figur 10. Bruk av bildemodaliteter for å avdekke embolier til CNS som følge av endokarditt (antall undersøkelser per år).....	23
Figur 11. Bruk av bildemodaliteter for å avdekke embolier til organ utenfor CNS som følge av endokarditt (antall undersøkelser per år).....	24
Figur 12. Forekomst av type mikrobe hos pasienter med påvist klaffeaffeksjon ved endokarditt.	25
Figur 13. Fordeling av ulike mikrober hos pasienter med endokarditt fra 2010-2020.....	26

10 Referanser

1. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, 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. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3222-32.
2. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *European Heart Journal*. 2013;35(10):624-32.
3. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2374-82.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, 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). *European Heart Journal*. 2015;36(44):3075-128.
5. Millar BC, Habib G, Moore JE. New diagnostic approaches in infective endocarditis. *Heart*. 2016;102(10):796.
6. Wahba A, Hordnes K, Winnerkvist A, Nordhaug DO, Karevold A. Infeksiøs endokarditt ved St. Olavs Hospital gjennom 10 år- betydning av utløsende mikroorganismer. Studentoppgave 2010.
7. Holte E, Dweck MR, Marsan NA, D'Andrea A, Manka R, Stankovic I, et al. EACVI survey on the evaluation of infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):828-32.
8. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(2):202-19.
9. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(3):631-8.

10. Philip M, Tessonier L, Mancini J, Mainardi J-L, Fernandez-Gerlinger M-P, Lussato D, et al. Comparison Between ESC and Duke Criteria for the Diagnosis of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(12):2605-15.
11. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2014;35(18):1195-204.
12. Summers MR, Leon MB, Smith CR, Kodali SK, Thourani VH, Herrmann HC, et al. Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR. *Circulation*. 2019;140(24):1984-94.
13. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Götberg M, Olaison L, Rück A, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3263-9.
14. Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos J-F, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2017;135(5):410-22.
15. Cahill Thomas J, Baddour Larry M, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson Gosta B, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(3):325-44.
16. Ahrens W, Pigeot I. *Handbook of Epidemiology*. New York, NY: New York, NY: Springer New York; 2013.
17. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clinical Practice*. 2010;115(2):c94-c9.

