

# Sağlık Bakımıyla İlişkili *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Karşılaştırılması

## Comparison of Health Care-Associated *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections

Sevil Alkan-Çeviker<sup>1</sup> , Özgür Günal<sup>2</sup> , Eda Köksal<sup>2</sup> , Cemanur Aygün<sup>2</sup> , Süleyman Sırrı Kılıç<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Son yıllarda, invazif girişimlerin ve immünoşüpresif tedavilerin yaygınlaşması sonucunda sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon (SBİ) sıklığı artmıştır. Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDI), SBİ'ler arasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır ve enterokoklar bu enfeksiyonlarda en sık saptanan bakteriler arasındadır. Enterokoklara bağlı KDI'lere neden olan en sık türler ise *Enterococcus faecium* ve *E. faecalis*'tir. Bu çalışmada Ocak 2014-Kasım 2018 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde gelişen *E. faecium* ve *E. faecalis* KDI'lerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Çalışma döneminde gelişen KDI'ler retrospektif olarak incelendi. Enterokoklara bağlı KDI'ler kaydedildi ve kıyaslamalar yapıldı. Verilerin toplanmasında hastanemizin surveilyans verilerinden ve otomasyon sisteminden yararlanıldı.

**Bulgular:** Çalışma döneminde enterokoklara bağlı toplam 138 KDI tespit edildi. En sık yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda olmak üzere bu KDI'lerin %76.7'sinde *E. faecium* saptandı. Enterokoklara bağlı KDI'ler arasında en sık tanımlananlar, santral venöz kateterle ilişkili olanlardı. *E. faecium* KDI'leri erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sayıdaydı. İki türe ait KDI'ler arasında 30 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Üç *E. faecium* ve dört *E. faecalis* suşu teikoplanin ve vankomisine dirençliydi. Ampisilin direncine *E. faecium* suşlarında daha sık rastlansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eşlik eden infektif endokardit (İE) varlığı *E. faecium* grubunda 3 (%9.1), *E. faecalis* grubunda 8 (%8.3) hastada tes-

### Abstract

**Objective:** In recent years, the prevalence of health care-associated infections (HAIs) has increased as a result of the spread of invasive procedures and immunosuppressive therapies. Bloodstream infections (BSIs) are important causes of mortality and morbidity among HAIs and enterococci are among the most common organisms responsible for these infections. The most frequent two species are *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* causing BSIs due to enterococci. The aim of this study was to retrospectively investigate *E. faecium* and *E. faecalis* BSIs that developed in various clinics of Samsun Training and Research Hospital between January 2014 and November 2018.

**Methods:** BSIs developed during the study period were analyzed retrospectively. Enterococcal BSIs were recorded, and comparisons were made. Surveillance data and automation system of our hospital were used for data collection.

**Results:** A total of 138 enterococcal BSIs were detected during the study period. 76.7% of them were due to *E. faecium* and they were most frequently detected in the intensive care unit (ICU) patients. Most commonly defined ones among enterococcal BSIs were related to central venous catheters (CVCs). *E. faecium* BSIs were found to be higher in males in a statistically significant level. The 30-day mortality showed no statistically significant difference between BSIs due to both species. Three *E. faecium* and four *E. faecalis* strains were resistant to teicoplanin and vancomycin. Although ampicillin resistance is higher in *E. faecium*, difference between two species was not statistically significant. Infective endocarditis (IE) was detected in 3 (9.1%) patients in the *E. fae-*

**ORCID iDs of the authors:** S.A.Ç. 0000-0003-1944-2477; Ö.G. 0000-0002-7744-4123; E.K. 0000-0003-3388-0043; C.A. 0000-0001-5295-746X; S.S.K. 0000-0002-0238-8008

**Cite this article as:** Alkan-Çeviker S, Günal Ö, Köksal E, Aygün C, Kılıç SS. [Comparison of health care-associated *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bloodstream infections]. *Klinik Derg.* 2020; 33(1): 87-90. Turkish.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Sevil Alkan-Çeviker, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

E-posta / E-mail: s-ewil@hotmail.com

(Geliş / Received: 15 Ekim / September 2019; Kabul / Accepted: 2 Mart / March 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.17

pit edildi. IE'si olan tüm hastalarda eşlik eden santral venöz kateterle ilişkili KDİ mevcuttu.

**Sonuçlar:** *E. faecalis* ve *E. faecium*'da antibiyotik direncinin artması, özellikle YBÜ'de gelişen santral venöz kateterle ilişkili KDİ'lerde önemli bir problem yaratmaktadır. Ayrıca bu infeksiyonlara IE de eşlik edebileceğinden hastaları ayrıntılı olarak değerlendirmek gerekmektedir.

*Klimik Dergisi 2020; 33(1): 87-90.*

**Anahtar Sözcükler:** *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, kan dolaşımı infeksiyonları, sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlar.

## Giriş

Son yıllarda, invazif girişimlerin ve immünoşüpresif tedavilerin yaygınlaşması sonucunda sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon (SBİ) sıklığı artmıştır. Kan dolaşımı infeksiyonu (KDİ), SBİ'ler arasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır. Dış ortam koşullarına ve bazı antibiyotiklere doğal dirençli olmaları nedeniyle enterokoklar bu infeksiyonlarda en sık saptanan bakteriler arasındadır. Enterokoklara bağlı KDİ'lere neden olan en sık türler ise *Enterococcus faecium* ve *E. faecalis*'tir (1,2). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)'ün 2017 yılında on beş ülkenin katılımıyla oluşturulan raporunda, KDİ'lerde en sık izole edilen Gram-pozitif etkenlerin koagülaz-negatif stafilokoklar, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus aureus* olduğu açıklanmıştır (3). Enterokoklara bağlı KDİ'lerin tedavisinde, bu etkenlerin birçok antibiyotik grubuna doğal ve kazanılmış tipte dirençli olabilmesi nedeniyle ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır (2).

Bu çalışmada sağlık bakımıyla ilişkili *E. faecium* ve *E. faecalis* KDİ'lerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasının yapılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışmamızda, Ocak 2014-Kasım 2018 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde gelişen *E. faecium* ve *E. faecalis* KDİ'leri retrospektif olarak incelenip karşılaştırıldı. Çalışmaya yatış tanıları ve cinsiyet farkı gözetmeksizin 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik verilerle bir klinisyen tarafından konulmuş ek hastalıkların tanıları, hastanemizin otomasyon sistemi, infeksiyon kontrol komitesi sürveyans verileri ve tıbbi kayıtlardan alındı. Demografik olarak yaş, cinsiyet, hastanın yattığı servis, kan kültürü sonuçları ve antibiyogramları, hastalara ait girişimsel risk faktörleri (Foley sondası, vasküler kateter, mekanik ventilasyon vs.), hastalardaki enterokoklara bağlı KDİ türü, verilen antibiyotik tedavileri ve mortalite durumları incelendi. Kan kültürlerinden izole edilen suşların identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılık testleri hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi kullanılarak yapıldı. Duyarlılık sonuçlarının yorumlanmasında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tanı kriterleri kullanıldı.

SBİ, hastaneye başvurduktan 48 saat sonrasında gelişen infeksiyon olarak tanımlandı. SBİ'lerin tanısında yeni Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanı kriterleri kullanıldı.

*cium* group and 8 (8.3%) patients in *E. faecalis* group. All patients with IE had CVC-related BSIs.

**Conclusions:** Increased antibiotic resistance in *E. faecalis* and *E. faecium* results in important problems especially in CVC-related BSIs developing in the ICUs. In addition, these infections may be accompanied by IE and patients should be evaluated in detail in this regard.

*Klimik Dergisi 2020; 33(1): 87-90.*

**Key Words:** *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, blood-stream infections, health care-associated infections.

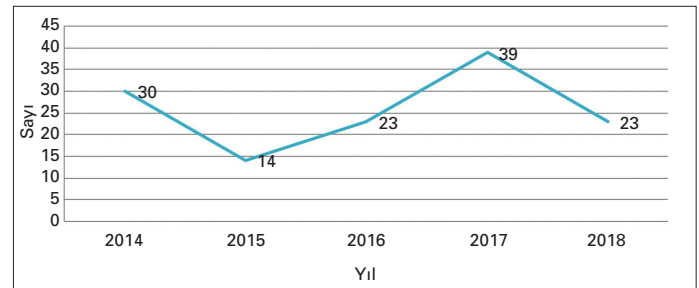
İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı. Niceliksel sonuçlar ortalaması±standard sapma ve kategorik sonuçlar sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırması Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi yöntemiyle değerlendirildi. Bütün anlamlılık testleri iki yönlüydü ve istatistiksel anlamlılık için iki yönlü analizde  $p < 0.05$  olması kabul edildi.

Çalışmanın yapılabilmesi için etik kurulu onayı alındı (TUEK 9-2019 BADK/2-25 no. ve 22.01.2019 tarihli karar).

## Bulgular

Çalışmada, toplam 138 hastada enterokoklara bağlı KDİ tespit edildi. Bu hastaların 33'ünde *E. faecium*, 96'sında *E. faecalis* ve 9'unda diğer *Enterococcus* spp. üremesi saptandı. Enterokoklara bağlı KDİ'lerin en fazla vaka sayısının 2014 ve 2017 yıllarında olduğu saptandı (Şekil 1).

*E. faecium* ve *E. faecalis* KDİ'lerinin karşılaştırılması yapıldı. Kan kültüründe *E. faecium* üreyen hastaların %75.8'i erkek ve yaş ortalaması 60.9±16.3 iken, *E. faecalis* üreyen hastaların %52.1'si erkek ve yaş ortalaması 61.4±13.5 idi. *E. faecium* KDİ'lerinin hastaneye yatıştan ortalama 29.0±35.5 gün, *E. faecalis* KDİ'lerinin ise ortalama 28.0±32.2 gün sonra geliştiği saptandı. Her iki grupta da, enterokoklara bağlı KDİ'nin en sık geliştiği servisin Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) olduğu saptandı. KDİ'lerin en sık sekonder KDİ (%48.5) olduğu ve en sık primer odağın solunum sistemi (%18) olduğu ve bunu deri, yumuşak doku ve kemik (%18.2) infeksiyonlarının izlediği saptandı. KDİ'de etken olarak kabul edilen *E. faecium* suşlarının sırasıyla ampisiline %94, siprofloksasine %48.5 amikasine %18.2; *E. faecalis* suşlarının ise siprofloksasine %29.1 ve amikasine %8.3 oranında dirençli olduğu saptandı. Antibiyotik direnç oranları ve mortalite oranları bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı



**Şekil 1.** Enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarının yıllara göre dağılımı.

**Tablo 1. *Enterococcus faecium* ve *E. faecalis* Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Özellik	<i>E. faecium</i> (n=33) Sayı (%)	<i>E. faecalis</i> (n=96) Sayı (%)	p
<b>Yaş*</b>	60.9±16.3	61.4±13.5	0.79
<b>Erkek</b>	25 (75.8)	50 (52.1)	0.02 <sup>1</sup>
<b>Polimikrobiyal Enfeksiyon</b>	6 (18.2)	17 (17.7)	1
<b>Gelişme Zamanı*</b>	29.0±35.5	28.0±32.2	>0.05
<b>Edinilme Yeri YBÜ Olan</b>	28 (84.9)	89 (92.7)	0.18
<b>İnfeksiyon Türü</b>			
Laboratuvarda doğrulanmış	6 (18.2)	17 (17.7)	1
Santral venöz kateterle ilişkili	11 (33.3)	51 (53.1)	0.06
Sekonder	16 (48.5)	28 (29.1)	0.055
<b>Primer Odak</b>			
Solunum sistemi	6 (18.2)	8 (8.3)	0.18
Üriner sistem	3 (9.1)	8(8.3)	1
Deri, yumuşak doku ve kemik	6 (18.2)	12 (12.5)	0.39
Karın içi	0	1 (1.0)	1
<b>Antibiyotik Direnci</b>			
Vankomisin	3 (9.1)	4 (4.2)	0.37
Linezolid	0	0	-
Ampisilin	31 (94)	14 (14.6)	0.357
Teikoplanin	3 (9.1)	4 (4.2)	0.37
Siprofloksasin	16 (48.5)	28 (29.1)	0.055
Amikasin	6 (18.2)	8 (8.3)	0.18
<b>30 Günlük Mortalite Oranı</b>	6 (18.2)	17 (17.7)	1
<b>İnfektif Endokardit Varlığı</b>	3 (9.1)	8 (8.3)	1

\*Ortalama±standard sapma. <sup>1</sup>p<0.05.

YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

bir fark saptanmadı. *E. faecium* grubunda 3 (%9.1), *E. faecalis* grubunda 8 (%8.3) hastada infektif endokardit (İE) tespit edildi. Her iki grubun İE saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İE'si olan tüm hastalarda eşlik eden santral venöz kateterle ilişkili KDİ mevcuttu. İE vakalarının 8 (%72.7)'i erkekti ve 4 (%36.4)'ünde protez kapak vardı. İE olan hastaların 8 (%72.2)'i kaybedildi (Tablo 1).

### İrdeleme

İnvazif girişimlerin ve immünoşüpresif tedavilerin yaygınlaşmasıyla beraber SBİİ enterokoklara bağlı KDİ sıklığı da artmaktadır (1). Diekema ve arkadaşları (4) 20 yıllık sürede gelişen 200 bini aşkın KDİ'de etken dağılımlarını inceledikleri çalışmalarında en sık etkenlerin sırayla *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. faecalis* olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da izole edilen enterokok türlerinin %72.9-

80'ini *E. faecalis*, %19-25.2'sini ise *E. faecium*'un oluşturduğu bildirilmektedir (5,6). Ancak, *E. faecium* KDİ oranlarında önceki yıllara göre artış gözlemlendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (7,8). Çalışmamızda, toplam 138 hastada enterokoklara bağlı KDİ tespit edildi. Bu hastaların 96 (%69.5)'sında *E. faecalis*, 33 (%23.9)'ünde *E. faecium* ve 9 (%6.5)'unda diğer *Enterococcus* spp. üremesi saptandı.

Enterokok enfeksiyonlarının %60'ını nozokomiyal olup bunlar da sıklıkla polimikrobiyaldir (1). Çalışmamızda sadece sağlık bakımıyla ilişkili KDİ'ler çalışmaya dahil edilmiş olup, *E. faecalis* grubunda 17 (%17.7), *E. faecium* grubunda 6 (%18.2) olmak üzere toplam 23 (%18.8) hastada polimikrobiyal KDİ tespit edildi. Kan kültürlerinde *E. faecium* ve *E. faecalis* üremesi dışında *Enterococcus* spp. üremesi olan hastaların hiçbirinde polimikrobiyal üreme saptanmadı.

Enterokok KDİ'lerinin çoğunun YBÜ'de kazanılmış olduğu bildirilmektedir (1). Benzer olarak bizim çalışmamızda, *E. faecalis* grubunda 89 (%92.7), *E. faecium* grubunda 28 (%84.9) hastada YBÜ'de kazanılmış KDİ tespit edildi. Her iki tür arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Enterokok KDİ'leri için en sık bakteriyemi odakları, karın içi enfeksiyonlar, santral venöz kateterler ve bilinmeyen kaynaklardır (9,10). Çalışmamızda enterokok etkenli KDİ'lerde en sık türün sekonder KDİ (%48.5) olduğu saptandı. En sık tespit edilen primer odaklar ise solunum sistemi (%18.2) ve deri, yumuşak doku ve kemik (%18.2) enfeksiyonlarıydı. Her iki türe bağlı KDİ'ler arasında bakteriyemi odakları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Enterokoklar sefalosporinlere karşı doğal dirençlidir; ayrıca karbapenemler ve florokinolonlar gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotikler, enterokokların neden olduğu enfeksiyonlarda tercih edilmezler. Birçok ülkede penisilinlere ve aminoglikozidlere karşı kazanılmış direnç yaygınlaşmaktadır (10,11). Çalışmamıza dahil edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında; *E. faecium* suşlarının en çok ampisiline (%94), *E. faecalis* suşlarının ise siprofloksasine (%29.1) dirençli olduğu saptandı. Her iki grubun antibiyotik direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızdaki *E. faecium* suşlarının 3 (%9.1)'ünde ve *E. faecalis* suşlarının 4 (%4.2)'ünde vankomisin direnci tespit edildi. Ancak her iki grubun vankomisin direnci oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

*E. faecium* bakteriyemisi olan hastalarının mortalite oranı çeşitli çalışmalarda %25.0-34.6 olarak bildirilmiştir (10,12,13). Danimarka'da yapılan bir çalışmada 30 günlük mortalitenin *E. faecalis* hastalarında %21.4, *E. faecium* hastalarında %34.6 olduğu bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ise 30 günlük mortalite, *E. faecium*'a bağlı KDİ'lerde %18.2, *E. faecalis*'e bağlı KDİ'lerde ise %17.7 olarak saptandı.

Enterokoklar, İE'nin streptokoklar ve stafilkoklardan sonra üçüncü sıklıkla bildirilen etkenleridir. Enterokoklara bağlı İE'nin en belirgin özelliği, çoğunlukla yaşlılarda ve protez kapak hastalarında görülmesidir (14). *E. faecalis*, enterokoklara bağlı İE vakalarının yaklaşık %90'ında sorumlu etkindir. Vakaların %25'i nozokomiyal kazanımlıdır (15). Bizim çalışmamızda da eşlik eden İE varlığı *E. faecium* grubunda 3 (%9.1), *E. faecalis* grubunda 8 (%8.3) hastada saptandı.

Eşlik eden İE'si olan tüm hastalarda santral venöz kateterle ilişkili KDI mevcuttu. İE vakalarının 8 (%72.7)'i erkekti ve 4 (%36.4)'ünde protez kapak vardı.

Sonuç olarak, başta *E. faecalis* ve *E. faecium* olmak üzere *Enterococcus* türlerinde antibiyotik direncinin artması, özellikle YBÜ'de gelişen santral venöz kateterle ilişkili KDI'lerde önemli bir problem yaratmaktadır. Ayrıca bu infeksiyonlara İE de eşlik edebileceğinden hastaları ayrıntılı olarak değerlendirmek gerekmektedir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Durmaz G. Enterokoklar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 1797-803.
2. Soysal A. Enterokoklar. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2007; 1(1): 39-42.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Health-care-associated infections acquired in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2015 [Internet]. Stockholm: ECDC [erişim 12 Ekim 2019]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological>.
4. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(7): e00355-19. [CrossRef]
5. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4): 686-707. [CrossRef]
6. Kaçmaz B, Akça G, Çağlar K, Sultan N. Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık. *Ankem Derg*. 2003; 17(1): 28-32.
7. Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: A population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(2): 145-51. [CrossRef]
8. Weisser M, Capaul S, Dangel M, et al. Additive effect of Enterococcus faecium on Enterococcal bloodstream infections: A 14-year study in a Swiss tertiary hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34(10): 1109-12. [CrossRef]
9. Hamada Y, Magarifuchi H, Oho M, et al. Clinical features of enterococcal bacteremia due to ampicillin-susceptible and ampicillin-resistant enterococci: An eight-year retrospective comparison study. *J Infect Chemother*. 2015; 21(7): 527-30. [CrossRef]
10. Zhang Y, Du M, Chang Y, Chen LA, Zhang Q. Incidence, clinical characteristics, and outcomes of nosocomial *Enterococcus* spp. bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: A four-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017; 6: 73. [CrossRef]
11. Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18(2): 183-90. [CrossRef]
12. Gudiol C, Ayats J, Camoez M, et al. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74734. [CrossRef]
13. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: A population-based study. *Int J Infect Dis*. 2014; 26: 76-82. [CrossRef]
14. Chirouze C, Athan E, Alla F, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(12): 1140-7. [CrossRef]
15. Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 151-6. [CrossRef]