



## Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe

Autoren: W. Knirsch (Zürich, CH), C. R. Mackenzie (Düsseldorf), H.-J. Schäfers (Homburg/Saar),  
H. Baumgartner (Münster), H.-H. Kramer (Kiel)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 02.04.2014

### 1 Krankheitsbezeichnung

Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter  
Geltungsbereich: gesamtes Kindes- und Jugendalter

### 2 Definition – Klassifikation – Basisinformation

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine mikrobiell verursachte, meistens bakterielle (selten fungale) Infektion des valvulären und des parietalen (muralen) Endokards sowie des Endothels der herznahen großen Gefäße (Hohlvenen, Aorta und Arteria pulmonalis), letztere im Sinne einer Endangiitis/-arteriitis (1).

Die IE kann in vier unterschiedliche Formen klassifiziert werden:

- Endokarditis von Nativklappen und angeborenen Strukturanomalien
- Prothesen-/Implantat-assoziierte Endokarditis
- Nosokomial erworbene Endokarditis (z.B. Katheter-assoziiert)
- Endokarditis bei Drogenabusus (2).

Letztere Form spielt in der Pädiatrie erst ab dem Adoleszentenalter eine untergeordnete Rolle. Eine große Bedeutung kommt hingegen dem zunehmenden Einsatz von prothetischen Fremdmaterial (biologischen oder mechanischen Herzklappen) und anderen intra- oder extrakardialen Implantaten (Verschlußsysteme für Vorhofseptumdefekte, Assist-Devices, Schrittmacherelektroden oder zentralvenöse Katheter) zu (3).

Als *prädisponierende Faktoren* für die IE zählen im Kindesalter vor allem angeborene Herzfehler. Das Risiko für das Auftreten einer IE ist abhängig von der Art des angeborenen Herzfehlers und seiner Therapie (mit oder ohne Fremdmaterial); dies gilt sowohl für nicht-operierte (mit oder ohne Zyanose), operierte (mit oder ohne Residualdefekt) als auch palliativ operierte komplexe Herzfehler. Dies findet auch Berücksichtigung in den Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe (4). Klappenfehler als Folge eines rheumatischen Fiebers haben in den Industrieländern als prädisponierender Faktor für die IE nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Weitere Risikofaktoren sind vom Lebensstil abhängig, wie Piercing oder Tätowierung, dermatologische Erkrankungen wie Akne und medizinische Prozeduren, die eine Bakteriämie mitbedingen können, und zahnärztliche, herzchirurgische oder katheterinterventionelle Eingriffe.

Bei besonderen Risikokonstellationen wie nach Herzklappenersatz, durchgemachter IE, signifikanten Residualdefekten an prothetischem Material (Verhinderung der Endothelialisierung) sowie Klappenerkrankungen nach Herztransplantation ist das Risiko für eine IE lebenslang erhöht, ebenso wie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH).

Die Inzidenz der IE wird mit 0.34 bis 0.64 Fälle / 100.000 Kinder / Jahr angegeben (5-7).

*Pathogenetisch* spiegelt die IE das komplexe Zusammenspiel zwischen dem valvulären und parietalen Endokard/Endothel mit erregerspezifischen Adhäsions-, Invasions- und Vermehrungsfaktoren wieder als Folge einer signifikanten transitorischen Bakteriämie begleitet von wirtseigenen Entzündungsmediatoren und Gerinnungsfaktoren (8). Hinzu kommen insbesondere in der Pathogenese der Prothesenendokarditis die physikalischen und chemischen Eigenschaften der

Oberfläche des implantierten Fremdmaterials im Zusammenhang mit erregerspezifischen Virulenzfaktoren („Biofilm“), wirtsabhängigen Reaktionen und hämodynamischen Faktoren („shear stress“) (9).

*Klinisch* kann die IE akut oder subakut verlaufen. Erreger der **akut** verlaufenden Form sind *Staphylococcus aureus*, Pneumokokken oder gramnegativen Stäbchen mit hoher Komplikationsrate bis hin zum akutem Herzversagen und entsprechendem chirurgischen Therapiebedarf. Die **subakut** verlaufende Form (Endokarditis lenta) wird von weniger virulenten Erregern wie Streptokokken (44%), koagulase-negative Staphylokokken (27%), Enterokokken, Erregern der HACEK-Gruppe (*Haemophilus/Aggregatibacter*, *Actinobacillus /Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* und *Kingella*) oder Pilzen verursacht. In 12% der Fälle gelingt kein Erregernachweis (Kultur-negative Endokarditis) (10).

Die Mortalität der IE im Kindesalter liegt durchschnittlich unter 10% (11, 12). Eine erhöhte Mortalität besteht im Kindesalter bei Nachweis von Pilzen, gram-negativen Keimen oder Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) als verursachende Erreger, bei Auftreten im Säuglingsalter und bei Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie (5, 11, 13).

### 3 Leitsymptome

Es muss zwischen einer *akuten* und *subakuten* IE unterschieden werden. Leitsymptome der akuten IE sind ein septisches Krankheitsbild mit rascher Entwicklung einer Herzinsuffizienz und eines Herzgeräusches. Leitsymptome einer subakuten IE (Endokarditis lenta) mit schleichendem Beginn sind häufig (80%) unspezifische klinische Zeichen wie Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Inappetenz, Myalgien, Arthralgien, Gewichtsverlust und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (14). Spezifische klinische Symptome sind selten (20%): neues oder verändertes Herzgeräusch und Hauterscheinungen (Roth Spots, Splinter Hämorrhagien, Janeway Läsionen, Osler Knötchen). Zu weiteren klinischen Untersuchungsbefunden zählen Splenomegalie, Mikrohämaturie, Anämie, Herzrhythmusstörungen (AV-Block) und Embolien (Lunge, Gehirn, Niere, Extremitäten u.a.).

Generell muss bei anhaltendem oder rekurrendem Fieber und Vorliegen eines Risikofaktors eine IE in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 1. Klinische Symptome und Befunde bei Verdacht auf IE (modifiziert nach (15))

Fieber als häufigstes Zeichen (kann allerdings fehlen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen sowie älteren EMAH-Patienten, bei antibiotischer Vortherapie, bei immuninkompetenten Patienten und weniger virulenten oder atypischen Erregern), wenn assoziiert mit:
- intrakardial bzw. intravaskulärem prothetischen Material (z.B. Klappenprothesen, Schrittmachersysteme, zentrale Venenkatheter, chirurgische Baffles/Konduits),
- IE in der Vorgeschichte,
- angeborenem Herzfehler oder Klappenfehler,
- anderen prädisponierenden Faktoren wie Immunsuppression oder Drogenmissbrauch,
- neu aufgetretener Herzinsuffizienz,
- neu aufgetretener kardialer Leitungsstörung,
- vaskulären oder immunologischen Phänomenen: mikroembolische Ereignisse, Roth Spots, Splinter Hämorrhagien, Janeway Läsionen, Osler Knötchen,
- fokalen oder unspezifischen neurologischen Symptomen,
- Pulmonalembolien/-infiltraten (Rechtsherzendokarditis),
- peripheren Abszessen (Niere, Milz, cerebral, vertebral) unklarer Genese.
Neu aufgetretenes Klappeninsuffizienzgeräusch/neue Klappenläsion
Embolische Ereignisse unklarer Genese
Sepsis unklarer Genese (insbesondere bei endokarditistypischen Erregern)

## 4 Diagnostik

### 4.1 Ziele der Diagnostik

Ziele der Diagnostik der IE sind:

- Bestätigung der Endokarditisdiagnose durch mikrobiologischen Erregernachweis (einschließlich Resistenzbestimmung) und echokardiographischen Nachweis der Endokardbeteiligung (Vegetation).
- Beurteilung des Ausmaßes von Klappendestruktion und Ausbreitung in die Umgebung (Abszesse etc.) sowie hämodynamischer Konsequenzen, Ermittlung extrakardialer Krankheitsmanifestationen und Komplikationen (Embolien).

### 4.2 Apparative und Labor-Diagnostik

- Transthorakale und transösophageale Echokardiographie zum Nachweis oder Ausschluss struktureller und funktioneller Pathologien des Herz-Kreislauf-Systems, EKG zum Nachweis/Ausschluss von Herzrhythmusstörungen und Röntgen-Thorax zum Nachweis kardiopulmonaler Affektionen.
- Magnetresonanztomographie, Computertomographie und Ultraschalluntersuchung zur Emboliediagnostik.
- Mikrobiologische Untersuchung (mindestens drei venöse Blutkulturen vor Therapiebeginn bzw. nach möglichst drei Tagen Antibiotikapause) und allgemeine laborchemische Entzündungsdiagnostik.
- Entzündungsparameter, Gerinnungs- und nephrologische Diagnostik.

### 4.3 Durchführung der Diagnostik

Bei gegebenem klinischen Verdacht (Tab. 1) stellen die kardiovaskuläre Bildgebung (in erster Linie die Echokardiographie) und die mikrobiologische Untersuchung (Blutkulturen) die Schlüsseldiagnostik dar.

**Echokardiographie:** Sie erlaubt den Nachweis von endokarditischen Vegetationen, Klappendestruktionen, Abszessen, Pseudoaneurysmen, Fisteln sowie Dehiszenz von Klappenprothesen. Zusätzlich ermöglicht sie die Beurteilung von resultierenden Klappendysfunktionen und ihrer hämodynamischen Auswirkung. Als erste Methode wird im Kindesalter die transthorakale Echokardiographie (TTE) empfohlen. Bei positiver TTE erlaubt die transösophageale Echokardiographie (TOE) eine bessere Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung, insbesondere die bessere Detektion von Abszessen (16, 17) Schwierig kann die Unterscheidung zwischen vorbestehenden Klappenveränderungen wie Verdickungen oder Verkalkungen (insbesondere bei Vorhandensein prothetischer Materials) und endokarditischen Vegetationen sein (Wichtig: Vergleich mit Vorbefunden!).

Prinzipiell schließt ein negativer Echokardiographiebefund eine IE nicht aus! Bei fortbestehendem klinischem Verdacht auf IE ist eine kurzfristige Wiederholung der Echokardiographie indiziert. Bei gesicherter IE sind im Verlauf weitere echokardiographische Kontrollen zur Beurteilung der Vegetationen hinsichtlich Größenabnahme, -konsolidierung oder -zunahme sowie zur frühzeitigen Erfassung von Komplikationen indiziert.

**Mikrobiologische Diagnostik:** Für die mikrobiologische Diagnostik sind mehrere aerobe und anaerobe Blutkulturen mit Resistenzprüfung und Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration unabdingbar. Zu fordern sind mindestens drei Blutkulturen mit 1-3 ml für Neugeborene und Säuglinge, 3-5 ml für Kleinkinder und 10 ml für Schulkinder und Erwachsene im Abstand von wenigen Stunden (18).

Die Kulturen werden bis zum Transport ins Labor bei Raumtemperatur gelagert. Der Transport ins Labor sollte möglichst rasch mit dem Hinweis „Endokarditisverdacht“ erfolgen. Grundsätzlich sollte die Abnahme vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie, nach adäquater Hautdesinfektion und nicht aus liegenden Venenkathetern erfolgen.

Nachweislich ist die Bakteriämie bei IE kontinuierlich vorhanden, so dass sich das Abwarten auf einen Fieberanstieg zur Abnahme von Blutkulturen erübrigt (19). Desgleichen hat es sich als entbehrlich

erwiesen, arterielle Blutkulturen für den Bakteriennachweis zu fordern. Eine nur einzelne positive Blutkultur muss andererseits mit großer Zurückhaltung beurteilt und eine Kontamination vermutet werden.

Mit negativen Blutkulturen muss in etwas mehr als 10% aller Endokarditiden gerechnet werden (10, 20). Die häufigste Ursache dafür ist eine vorausgehende antimikrobielle Therapie. Ein Absetzen der antimikrobiellen Therapie und Blutkulturabnahme nach Antibiotikapause (mindestens 3 Tage, wenn klinisch vertretbar) sind daher von entscheidender Bedeutung.

Endokarditiden durch Erreger der HACEK-Gruppe zeichnen sich erst nach einer längeren Inkubation von fünf bis sieben Tagen (21, 22) durch positive Kulturen aus (23). Ein Grund für negative Kulturen können seltene Erreger wie *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma* spp. oder *Legionella* spp. sein, die unter herkömmlichen Bedingungen schlecht kultivierbar sind. Daher erfordern diese Erreger spezielle Untersuchungsmethoden (Serologie, PCR im Blut und Gewebe), sie werden vor allem bei Patienten mit Klappenprothesen, intravenösen Kathetern, Schrittmachersysteme, Niereninsuffizienz oder Immuninkompetenz erwartet (24).

Eubakterielle und pathogenspezifische polymerase chain reaction (PCR) sind geeignet, um Erreger im chirurgisch entnommenem Klappengewebe oder direkt im Blut zu identifizieren (25, 26). Damit ist der Erregernachweis auch noch nach Beginn einer effizienten bzw. erfolgreichen antimikrobiellen Therapie möglich.

Kontrollblutkulturen sind bei unzureichender klinischer Verbesserung im Therapieverlauf indiziert. Bei *S. aureus* IE wird eine Blutkultur 1 Woche nach Therapiebeginn empfohlen. Besonders bei immuninkompetenten Patienten ist eine frühzeitige Pilzdiagnostik angezeigt.

#### **4.4 Diagnostische Kriterien und ihre Limitationen**

Die Duke Kriterien (27), die auf klinischen, echokardiographischen und mikrobiologischen Befunden beruhen, haben bei Erwachsenen eine Sensitivität und Spezifität um 80% gezeigt. Modifikationen wurden zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit vorgeschlagen (28, 29) (Tabelle 2) und für pädiatrische Patienten mit einer Sensitivität von knapp 90% evaluiert (30). Diese Kriterien bleiben aber mit bedeutsamen Limitationen behaftet, eine erfahrene klinische Beurteilung bleibt für die Diagnostik unerlässlich.

Tabelle 2. Modifizierte Duke Kriterien zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis (modifiziert nach (15))

<b>Hauptkriterien</b>	
<b>Positive Blutkulturen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- für IE typischer Erreger in 2 Blutkulturen (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, Enterokokken oder HACEK-Gruppe ohne primären Fokus)</li> <li>- mit IE vereinbare Erreger in mehreren positiven Blutkulturen (zumindest 2 Kulturen mit &gt;12h Abstand oder alle drei bzw. die Mehrheit von ≥4 Kulturen mit Mindestabstand zwischen erster und letzter &gt;1h)</li> <li>- einzelne Kultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder Phase I IgG Antikörpertiter &gt;1:800</li> </ul>	
<b>Nachweis von Endokardbeteiligung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- positiver Echokardiographiebefund (Vegetation, Abszess, neue Dehiszenz einer Prothese)</li> <li>- neu aufgetretene Klappeninsuffizienz</li> </ul>	
<b>Nebenkriterien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prädisposition (z.B. Herzfehler, Zustand nach IE, Drogenmißbrauch)</li> <li>- Fieber (&gt;38°C)</li> <li>- Vaskuläre Phänomene (arterielle Embolie, septische pulmonale Infarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutung, konjunktivale Blutung, Janeway Läsionen)</li> <li>- Immunologische Phänomene (Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth Spots, Rheumafaktoren)</li> <li>- Mikrobiologischer Nachweis (positive Blutkulturen, die nicht die Hauptkriterien erfüllen oder serologischer Nachweis aktiver Infektion mit Erregern, die mit einer IE vereinbar sind)</li> </ul>	
<b>Definitive IE:</b>	<b>Mögliche IE:</b>
2 Hauptkriterien	1 Haupt- + 1 Nebenkriterium
1 Haupt- + 3 Nebenkriterien	3 Nebenkriterien
5 Nebenkriterien	
Sicherer Erregernachweis im mikrobiologischen oder histologischen Präparat	
<i>Eine eindeutige Alternativ-Diagnose oder eine Symptomauflösung nach ≤ 4 Tagen Antibiotikatherapie oder der fehlende pathologische Nachweis bei der Chirurgie oder Autopsie mit einer Antibiotikatherapie ≤ 4 Tage widerlegen die Diagnose.</i>	

#### 4.5 Risikostratifizierung bei stationärer Aufnahme

Die Hospitalsterblichkeit der IE liegt über alle Altersgruppen hinweg nach wie vor zwischen 10 und 26% (31-37), für Patienten mit angeborenem Herzfehler bei etwa 10% (5, 11-13, 38-41). Es konnte gezeigt werden, dass die Primärdiagnostik bei stationärer Aufnahme eine Definition von Prognosefaktoren erlaubt und eine Risikostratifizierung ermöglicht, die bei Therapieentscheidungen hilfreich sein kann.

Bei Patienten mit besonders hohem Risiko müssen eine aggressivere Therapie und evtl. frühzeitige Operation erwogen werden. Tabelle 3 fasst die Prognosefaktoren zusammen (31-37). Für die pädiatrische Population ist die Datenlage zwar eingeschränkter, es gelten aber dennoch speziell für diese Altersgruppe die verzögerte Diagnosestellung, ein Alter jünger als 3 Jahre und echokardiographisch nachgewiesene Vegetationen größer als 10 mm sowie der mikrobiologische Nachweis von Pilzen (*Candida* spp.), gramnegativen Erregern (*Pseudomonas* spp.) und -multiresistente-Erreger wie MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) als negative Prognosefaktoren (11, 38, 42, 43).

Tabelle 3. Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei Patienten mit IE (modifiziert nach (15))

Patientencharakteristika
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &lt; 3 Jahre</li> <li>- Verzögerte Diagnosestellung</li> <li>- Prothesenklappenendokarditis</li> <li>- Insulinabhängiger Diabetes mellitus</li> <li>- Komorbiditäten wie Fragilität, kardiovaskuläre, renale oder pulmonale Vorerkrankung</li> </ul>
Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herzinsuffizienz</li> <li>- Niereninsuffizienz</li> <li>- Schlaganfall</li> <li>- Septischer Schock</li> <li>- Periannuläre Komplikationen</li> </ul>
Erreger
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pilze</li> <li>- Gramnegative Erreger</li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- MRSA, VRE</li> </ul>
Echobefunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periannuläre Komplikationen (Lecks, Abszess)</li> <li>- Schwere links- und rechtsseitige Klappeninsuffizienz</li> <li>- Eingeschränkte Linksventrikelfunktion</li> <li>- Vorzeitiger Mitralklappenschluß oder andere Zeichen eines hohen LVEDP</li> <li>- Pulmonale Hypertonie</li> <li>- Große Vegetationen (&gt;10 mm)</li> <li>- Schwere Prothesenklappendysfunktion</li> </ul>

**4.6 Durchführung der Diagnostik:** Durch eine/n Fachärztin/arzt für Kinderheilkunde mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie

## 5 Therapie

### 5.1 Kausale Therapie

Die therapeutische Versorgung sollte möglichst im multidisziplinären Team in einer Klinik/Abteilung für Kinderkardiologie mit enger Kooperation mit einer herzchirurgischen Einrichtung erfolgen.

Die IE kann ursächlich nur durch die vollständige Eradikation des Erregers aus dem infizierten Gewebe behandelt werden. Dies macht eine medikamentöse antimikrobielle Therapie mit möglichst mikrobizid wirksamen Antibiotika parenteral ausreichend lang, in der Regel über mindestens 4 Wochen, unter stationären Bedingungen erforderlich. Aufgrund spezieller Risikokonstellationen (Tab. 3) kann eine zusätzliche chirurgische Behandlung erforderlich werden.

Perioperative Komplikationen, Mortalität und Hospitalisationsdauer können reduziert werden, wenn die chirurgische Behandlung frühzeitig und rekonstruktive Techniken ohne Fremdmaterial eingesetzt werden (44-46). Eine individuelle Risiko-Nutzenabwägung muss erfolgen.

Speziell während der ersten beiden Krankheitswochen sollten neben täglicher körperlicher Untersuchung laborchemische Kontrollen der Entzündungsaktivität sowie elektro- und echokardiographische Kontrollen durchgeführt werden. Dies erfordert die stationäre Betreuung in einem kinder-kardiologischen Zentrum. In Einzelfällen kann sie bei etablierter intravenöser antimikrobieller Therapie und unkompliziertem Verlauf ambulant erfolgen.

## 5.2 Symptomatische Behandlung

Je nach Verlauf der IE können eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (siehe LL Herzinsuffizienz), eine antipyretische Therapie, eine Behandlung der Niereninsuffizienz einschließlich Anpassung der Antibiotikadosis und eine antiarrhythmische Therapie bzw. Schrittmachertherapie (AV-Block) erforderlich werden.

Eine systemische Antikoagulation oder Antiaggregation wird bei IE in der Regel nicht empfohlen. Bei Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation (z.B. mechanischer Klappenersatz), gerinnungshemmend behandelt sind, empfiehlt sich die Umstellung auf Heparin, um einen im Verlauf erforderlichen operativen Eingriff jederzeit durchführen zu können. Bei schweren Embolien muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung für eine Antikoagulation erfolgen.

## 5.3 Antimikrobielle Therapie

Die antimikrobielle Therapie ist bei der Behandlung einer IE unverzichtbar.

Wegen der relativ geringen Bedeutung der körpereigenen Abwehr gegen die verursachenden Erreger, die in den Vegetationen tief versteckt sind, sollte man nicht ohne triftigen Grund auf eine bakterizide Antibiotikatherapie verzichten.

Dabei sind sowohl die Wahl des Antibiotikums als auch Dosierung und Dauer der Therapie wichtig. Aufgrund ihrer Pharmakodynamik (Bakterizidie) und –kinetik (Gewebeinfiltration) bildet die Gruppe der  $\beta$ -Laktam Antibiotika eindeutig die wichtigste Klasse der Antibiotika bei der Therapie der IE. Prinzipiell ist der Erregernachweis mit Antibiogramm einschliesslich Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) vor Therapiebeginn anzustreben. Die antimikrobielle Therapie erfolgt dann intravenös entsprechend der erforderlichen MHK zur Etablierung ausreichend hoher Gewebespiegel.

Nach Abschluss der gesamten mikrobiologischen Diagnostik wird bei der klinischen Diagnose einer IE mit einer empirischen Therapie begonnen werden (Tabelle 4). Diese Therapie wird modifiziert, wenn ein plausibler Erreger identifiziert wurde (Abbildung 1).

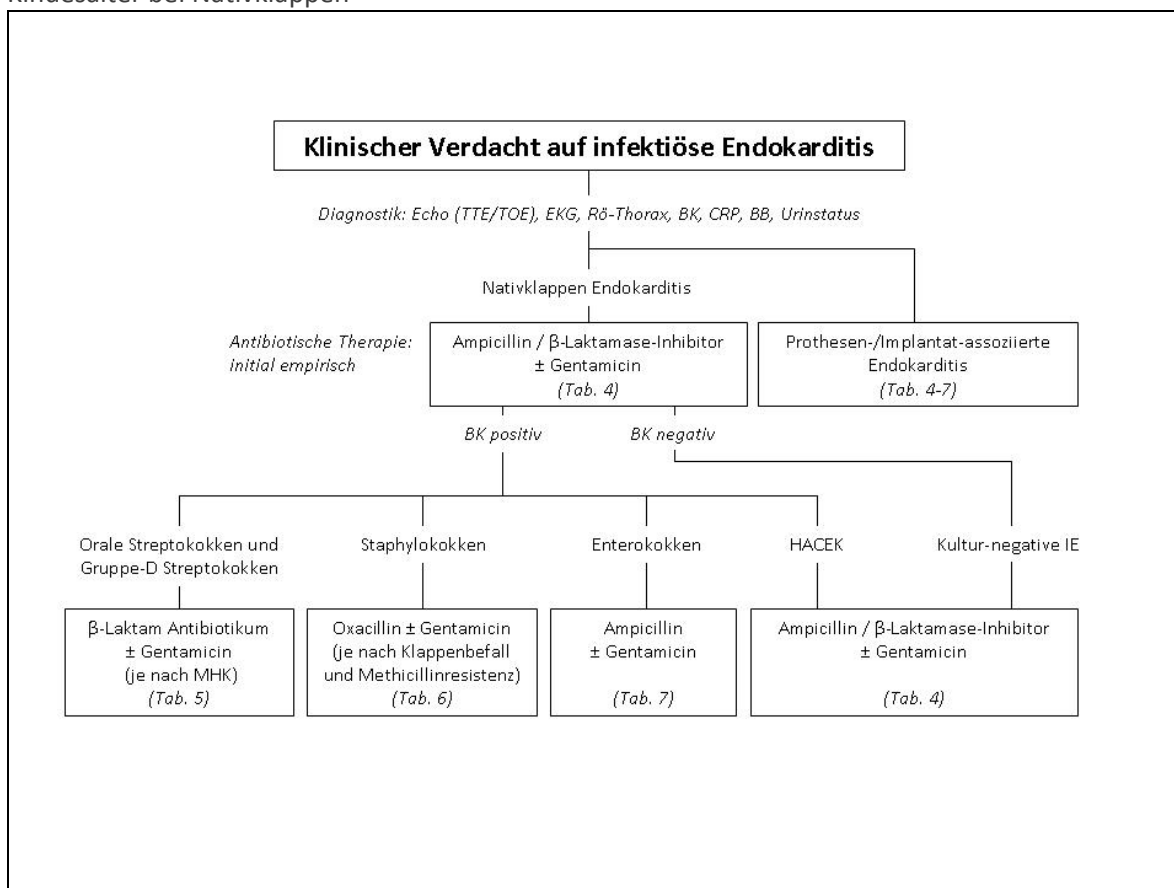
Tabelle 4. Antimikrobielle Therapie der IE (Empirische initiale Therapie und Therapie einer kultur-negativen Endokarditis)

Empirische initiale Therapie und Therapie einer kultur-negativen Endokarditis			
Antibiotikum	Dosierung	Max. Dosis	Dauer (Wo.)
Nativklappen (und Klappenprothesen > 12 Monate nach Operation)			
Ampicillin/ $\beta$ -Laktamase-Inhibitor	300mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	4-6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 1 bzw. 3 gleiche Dosen	nach Spiegel <sup>a</sup>	4-6
Bei Patienten mit $\beta$ -Laktam-Unverträglichkeit			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2-3 Dosen	nach Spiegel <sup>b</sup>	4-6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 1 bzw. 3 gleiche Dosen	nach Spiegel	4-6
<b>plus</b> Ciprofloxacin	30 mg/kg/T in 3 gleiche Dosen	400 mg/Dosis	4-6
Klappenprothesen (<12 Monate nach Operation)			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2-3 Dosen	nach Spiegel	4-6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 1 bzw. 3 gleiche Dosen	nach Spiegel	2
<b>plus</b> Rifampicin	20 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	1200 mg/T	4-6

<sup>a</sup>Gentamycin Talspiegel < 2,0 mg/L

<sup>b</sup>Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/L

Abb. 1 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Verdacht auf infektiöse Endokarditis im Kindesalter bei Nativklappen



Abkürzungen: BB=Blutbild; BK=Blutkultur; CRP=C-reaktives Protein; HACEK= Haemophilus/Aggregatibacter, Actinobacillus/Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella und Kingella, IE=Infektiöse Endokarditis; MHK=minimale Hemmkonzentration; TTE/TOE= transthorakale/-ösophageale Echokardiographie

Bei Prothesen-/Implantat-assoziierte Endokarditis wird auf die Therapieempfehlungen im Text (Tab. 4-7) verwiesen.

**Streptokokken:** Sie stellen die häufigsten Erreger der IE im Kindesalter dar. Generell ist bei  $\beta$ -Laktam Antibiotika eine Bakterizidie zu erwarten, wenn der Serum-Antibiotika-Spiegel oberhalb der MHK liegt. Dabei ist eine kontinuierliche Dosierung über 24 Stunden aus pharmakodynamischen Gründen am effektivsten, alternativ eine Aufteilung in sechs besser als in vier Einzeldosen pro Tag (Tabelle 5) (47).



Tabelle 5. Antimikrobielle Therapie der IE (Orale Streptokokken und Gruppe-D Streptokokken)

Orale Streptokokken und Gruppe-D Streptokokken			
Antibiotikum	Dosierung <sup>a</sup>	Max. Dosis	Dauer (Wo.) <sup>b</sup>
Penicillin-empfindliche Stämme (MHK<0,125 mg/L)			
Standard-Therapie			
Penicillin G	200.000 E/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12-18 Mio E/T	4
oder Ampicillin	300 mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	4
oder Ceftriaxon	100 mg/kg/T in einer Dosis	2 g/T	4
Zwei-wöchige Therapie <sup>c</sup>			
Obengenannten Antibiotika <b>plus</b>	wie oben		
Gentamycin	3 mg/kg/T in 1 bzw. 3 gleichen Dosen	nach Spiegel <sup>d</sup>	2
Bei Patienten mit $\beta$ -Laktam-Unverträglichkeit			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2-3 Dosen	nach Spiegel <sup>e</sup> (30 mg/kg/T)	4
Bei Streptokokken-Stämmen mit erhöhter Penicillin-MHK (MHK 0,125-2 mg/L)			
Standard-Therapie			
Penicillin G	200.000 E/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12-18 Mio E/T	4
oder Ampicillin	300 mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	4
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T als Einzeldosis	nach Spiegel	2
Bei Patienten mit $\beta$ -Laktam-Unverträglichkeit			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2-3 Dosen	nach Spiegel (30 mg/kg/T)	4
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T als Einzeldosis	nach Spiegel	2

<sup>a</sup> alle Antibiotika werden intravenös verabreicht

<sup>b</sup> bei Prothesenklappenendokarditis wird eine Therapiedauer von 6 Wochen empfohlen

<sup>c</sup> nur bei unkomplizierter Nativklappenendokarditis

<sup>d</sup> Gentamycin Tal Spiegel < 2,0 mg/L

<sup>e</sup> Vancomycin Tal Spiegel zwischen 15 und 20 mg/L

**Staphylokokken:** Gegenüber den bisherigen Leitlinien sind die neuen Leitlinien wesentlich zurückhaltender bei der Empfehlung von Gentamycin als synergistische Therapie mit den  $\beta$ -Laktam Antibiotika, so dass Gentamycin bei Staphylokokken-IE nur optional empfohlen wird (Tabelle 6) (48).

Tabelle 6. Antimikrobielle Therapie der IE (Staphylokokken)

Methicillin-empfindliche Staphylokokken			
Antibiotikum	Dosierung	Max. Dosis	Dauer (Wo.)
Nativklappen			
Methicillin-empfindliche Staphylokokken			
Oxacillin	200 mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	4-6
<b>plus</b> Gentamycin <sup>a</sup>	3 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	nach Spiegel <sup>b</sup>	3-5 Tage
Klappenprothesen			
Methicillin-empfindliche Staphylokokken			
Oxacillin	200 mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	≥ 6
<b>plus</b> Rifampicin	20 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	1200 mg/T	≥ 6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	nach Spiegel	2
Methicillin-resistente Staphylokokken oder bei Patienten mit $\beta$ -Laktam-Unverträglichkeit			
Nativklappen und Klappenprothesen			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2 bis 3 Einzeldosen	nach Spiegel (30 mg/kg/T)	≥ 6
<b>plus</b> Rifampicin	20 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	1200 mg/T	≥ 6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	nach Spiegel	2

<sup>a</sup> Gentamycin hat hier keinen nachgewiesenen Vorteil und die Behandlung damit ist optional.

<sup>b</sup> Gentamycin Talspiegel < 2,0 mg/L

<sup>c</sup> Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/L

Neue Daten belegen die Wirksamkeit von Daptomycin bei Staphylokokkenendokarditis, das sehr günstige Eigenschaften hinsichtlich der Anforderungen an ein für die IE geeignetes Antibiotikum bezüglich Bakterizidie, Gewebepenetration und Pharmakokinetik zeigt (49). Daptomycin (6 bis 8 mg/kg/Tag) ist auch eine Alternative für Vancomycin und ist generell für die Behandlung von Kindern geeignet (50). Eine Rücksprache mit den Infektiologen wird empfohlen.

Des Weiteren ist die Anwendung eines  $\beta$ -Laktam Antibiotikums bei Staphylokokken effektiver als Vancomycin, da die Staphylokokken dem Vancomycin gegenüber eine Toleranz zeigen (51). Das Staphylokokkenwachstum wird von Vancomycin zwar gehemmt, aber die Bakterien werden nicht abgetötet und können nach beendeter Therapie weiter wachsen. Wenn Vancomycin verwendet werden muss, z. B. bei  $\beta$ -Laktam-resistenten Erregern, sollte der Talspiegel immer zwischen 15 und 20 mg/l liegen. Bei Gentamycin kann man die Nephrotoxizität durch einmal tägliche Dosierung und regelmäßige Kontrollen des Serum-Talspiegels vermindern (Tabelle 7) (52).

**Enterokokken:** Die antimikrobielle Therapie der Enterokokken IE ist abhängig von dem Vorliegen eines  $\beta$ -Laktam-empfindlichen oder resistenten Stamms (Tabelle 7). Ein Synergismus zwischen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Gentamycin ist nur zu erwarten, wenn keine sogenannte „high-level“ Resistenz gegenüber Gentamycin bei den Enterokokken vorliegt. Es ist zwingend notwendig, dass das mikrobiologische Labor die MHK für Gentamycin misst und bestimmt, ob eine „high-level“-Resistenz vorliegt. Bei „high-level“-Resistenz ist eine Therapie mit  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum plus Gentamycin nicht sinnvoll.

Tabelle 7. Antimikrobielle Therapie der IE (Enterokokken)

<i>Enterococcus</i> spp			
Antibiotikum	Dosierung	Max. Dosis	Dauer (Wo.) <sup>a</sup>
β-Laktam-empfindliche Stämme			
Ampicillin	300 mg/kg/T in (4-) 6 Einzeldosen	12 g/T	4-6
<b>plus</b> Gentamycin <sup>b</sup>	3 mg/kg/T in 3 Einzeldosen	nach Spiegel <sup>c</sup>	4-6
β-Laktam-resistente Stämme			
Vancomycin	40 mg/kg/T in 2 bis 3 Einzeldosen	nach Spiegel <sup>d</sup>	6
<b>plus</b> Gentamycin	3 mg/kg/T in 2 bis 3 Einzeldosen	nach Spiegel	6

<sup>a</sup> bei Patienten mit Klappenprothesen oder Symptomen über 3 Monate wird eine Therapie von 6 Wochen empfohlen.

<sup>b</sup> bei high-level Gentamycin-Resistenz (MHK > 500 mg/L), aber Streptomycin-Sensitivität Gentamycin durch Streptomycin ersetzen.

<sup>c</sup> Gentamycin Talspiegel < 2,0 mg/L

<sup>d</sup> Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/L

**Therapiedauer:** Die Dauer der Therapie bei IE ist nicht mit soliden Daten belegt, die meisten Empfehlungen basieren bis dato auf Expertenmeinungen. Eine Gesamtdauer von sechs Wochen basiert auf der Hypothese, dass es sich um langsam wachsende Bakterien handelt, die sich außerhalb der Immunabwehr aufhalten. Eine Therapie mit Penicillin G plus Gentamycin über zwei Wochen bei Streptokokken mit MHK gegenüber der Therapie mit Penicillin < 0,125 mg/l kann auf Grund der Daten aus zwei Studien empfohlen werden (53, 54). Diese Empfehlung lässt sich nicht auf andere Erreger oder bei komplizierten IE übertragen. Eine Prothesenklappenendokarditis sollte mindestens sechs Wochen lang intravenös behandelt werden. Bei Prothesenklappenendokarditis durch Staphylokokken soll immer mit Rifampicin kombiniert werden, weil diese Substanz eine gute bakterizide Wirkung in Biofilmen zeigt (Tabelle 6) (55). Rifampicin soll nie alleine gegeben werden, da sich schnell Resistenzen entwickeln. Wenn eine Klappenprothese unter einer laufenden Therapie eingesetzt wird, sollte die Therapie wie für eine Nativklappenendokarditis durchgeführt werden. Grundsätzlich sollten die chirurgisch entfernten Klappen mikrobiologisch untersucht werden – sowohl kulturell als auch molekularbiologisch mittels PCR. Bei positiver Kultur des Gewebes wird die Therapie ab dem Zeitpunkt der Operation als neu begonnen gewertet – d. h. die Therapie vor der Operation zählt nicht zur Gesamtdauer der Therapie. Bei negativer Kultur des chirurgisch entfernten Gewebes gilt die Dauer der Therapie vom ersten Tag der Antibiotikagabe an (56).

**Kultur-negative Endokarditis:** Bei der kultur-negativen Endokarditis wird die empirische Therapie für die Gesamtdauer der Therapie fortgeführt (Tabelle 4). In solchen Fällen muss eine erneute serologische Untersuchung und PCR Untersuchung erfolgen (siehe auch 4.3).

**Gramnegative Stäbchen:** Zur HACEK-Gruppe gehören anspruchsvolle Bakterien, die im mikrobiologischen Labor eine aufwendige Bearbeitung und Interpretation erfordern. Ohne die Information, dass es sich klinisch um eine IE handelt, können sie leicht als Kontaminationen interpretiert werden. Die Therapie erfolgt wegen einer erhöhten Resistenz gegenüber Penicillin am besten mit Ceftriaxon (100 mg/kg/Tag) für vier Wochen (57).

Non-HACEK-gramnegative Stäbchen verursachen eher eine akute IE mit rasch destruktivem Charakter. Eine frühzeitige chirurgische Therapie in Kombination mit Antibiotika wird empfohlen. Die Wahl des Antibiotikums sollte auf dem Resistenzmuster basieren und in Konsultation mit den Infektiologen erfolgen (58).

**Pilze:** Endokarditiden durch Pilze sind selten und werden meist durch *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. verursacht. Die Therapie ist empirisch und durch Amphotericin B, Azol-Antimykotika oder Echinocandine möglich. Hierzu gibt es nur Fallberichte (59-61).

#### 5.4 Chirurgische Therapiemassnahmen

**Indikationen zur chirurgischen Behandlung:** Zur chirurgischen Behandlung der akuten IE im Kindesalter liegt wenig an systematischer Literatur vor (62), verwiesen werden soll somit auf die aktuellen allgemeinen europäischen Leitlinien zur Behandlung der IE (15, 63). Die operative Behandlung ist mittel- bis langfristig bei etwa der Hälfte der Patienten mit IE aufgrund schwerwiegender Komplikationen notwendig (13, 64-66). Gründe für eine Operation in der aktiven Phase der Erkrankung sind

- die Behandlung oder das Vermeiden einer progredienten Herzinsuffizienz,
- das Vermeiden irreversibler struktureller kardialer Schäden oder
- das Vermeiden von Embolien (3, 33).

Allerdings ist das operative Risiko in der aktiven Phase der IE gegenüber der elektiven Operation erhöht (67).

Die *Herzinsuffizienz* ist eine häufige Komplikation der IE und kann Grund für eine operative Therapie sein (3, 33, 65). Sie ist bei Befall der Aortenklappe häufiger als bei IE der Mitralklappe (33, 65). Die Herzinsuffizienz tritt in etwa 30% der Fälle in der aktiven Phase der IE auf und ist bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehler ein wichtiger Prädiktor für Letalität der Erkrankung (3, 33, 41, 65, 68, 69). Sie sollte durch frühzeitige Operation behandelt werden (44-46).

Die *unkontrollierte Infektion* ist eine weitere Komplikation der IE, die zur Notwendigkeit der Operation führt (33, 65). Diese beinhaltet persistierende Infektklinik trotz adäquater konservativer Therapie, in Einzelfällen die Infektion mit resistenten Keimen oder lokal unkontrolliertem Infekt. Persistierendes Fieber kann verursacht sein durch inadäquate antimikrobielle Therapie, resistente Keime, Katheterinfektion, drug fever, lokal unkontrollierter Infektion oder extrakardiale Manifestation der IE (68, 70, 71). Der paravalvuläre Abszess ist ein häufiger Grund für eine unkontrollierte Infektion; er hat eine ungünstige Prognose und erfordert fast ausnahmslos die operative Behandlung (72-74). Der paravalvuläre Abszess ist häufiger bei der IE der Aortenklappe als der Mitralklappe (33, 72-74) und sehr häufig bei Prothesenklappenendokarditis (33, 75). Pseudoaneurysmen und Fisteln können die Folge sein (76, 77), seltener Ventrikelseptumdefekt oder AV-Block (72-74). Eine unkontrollierte Infektion sollte durch eine frühzeitige Operation behandelt werden, sofern nicht schwere Ko-morbiditäten das Risiko erheblich erhöhen (Tabelle 3) (44-46).

*Embolische Komplikationen* sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation der IE (68, 78-81); insbesondere die zerebrale Embolie führt zu hoher Morbidität und Letalität (78). Es gibt jedoch auch Fälle mit uncharakteristischer Symptomatik, wie z.B. Kopfschmerzen, bei denen die Diagnose erst durch das cerebrale MRT gestellt wird (79). Das Risiko der Embolie wird in erster Linie determiniert durch Größe (>10 mm) und Motilität der Vegetationen (78) sowie bereits stattgehabte Embolien. Die Wahrscheinlichkeit einer Embolie ist am höchsten in den ersten 2 Wochen nach Beginn der antimikrobiellen Therapie und nimmt danach deutlich ab. Die Entscheidung zu einer operativen Behandlung sollte in den ersten Tagen nach Beginn der Therapie gefällt werden (45, 78, 82-84).

Kontroverse Daten existieren zur zerebralen Morbidität nach einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation aufgrund einer stattgefundenen zerebralen Embolie (85-87). In diesen Fällen muss eine individuelle und interdisziplinäre Entscheidung getroffen werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer bleibenden Verschlechterung ist gering, bei der Mehrzahl der Betroffenen sieht man eine mehr oder weniger rasche neurologische Besserung (87). Ein eindeutiges Zeitfenster existiert erst nach Ablauf von 4 bis 6 Wochen; aufgrund der geringen Tendenz zur neurologischen Verschlechterung sollte das Risiko einer erneuten Embolie den Zeitpunkt der Operation diktieren (86).

**Operationszeitpunkt:** Selten wird eine Operation unter Notfallbedingungen erforderlich sein; dies kommt im Wesentlichen bei schwerer Herzinsuffizienz mit Lungenödem aufgrund schwerer und meist akuter Insuffizienz der betroffenen linksseitigen Klappen vor. In dieser Situation ist das Letalitätsrisiko sehr hoch.

In der Mehrzahl der Fälle wird eine dringliche Indikation aufgrund eines der beschriebenen Mechanismen erforderlich sein; das begleitende Risiko hängt vom individuellen Profil ab, für die

Mehrzahl der Eingriffe liegt es bei 5 bis 10% (88). Eine elektive Operation nach Abheilen der Endokarditis normalisiert das operative Risikoprofil.

Unklar ist, ob und wie lange eine antibiotische Behandlung erfolgen sollte, bevor eine indizierte Operation erfolgt. Wahrscheinlich hilft eine Dauer von 24 bis 48 Stunden einer antibiotischen Behandlung, das Risiko einer perioperativen septischen Dekompensation zu begrenzen. Diese Überlegungen sollten jedoch nicht dazu führen, dass eine vital indizierte Operation unter Notfallbedingungen verschoben wird (individuelle Risikoabwägung).

**Prinzipien der operativen Therapie:** Die zwei Ziele der chirurgischen Behandlung sind die Entfernung infizierten Gewebes und die Wiederherstellung der kardialen Anatomie in Form von Rekonstruktion oder Ersatz der betroffenen Herzklappen. Wenn möglich wird die Rekonstruktion favorisiert (45, 67, 84, 89, 90). In komplexen Fällen mit lokal unkontrollierter Infektion besteht die Therapie typischerweise aus Entfernung des avitalen und infizierten Gewebes mit Ersatz der befallenen Klappe und Rekonstruktion der benachbarten Strukturen (90-93).

## 6 Nachsorge

Nach erfolgreicher Therapie erfolgen initial kurzfristig, danach in regelmäßigen Abständen Nachsorgetermine mit klinischer Untersuchung, Ruhe-EKG, transthorakaler Echokardiographie und ggf. laborchemischen Kontrollen. Nach Abschluss der antimikrobiellen Therapie ist nur bei klinisch auffälligen Patienten (Rezidiv) mit erneutem Fieber eine Blutkulturdiagnostik erforderlich.

Kinder mit einer durchgemachten IE behalten ein lebenslang erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten (4, 94). Eine situative Endokarditisprophylaxe ist lebenslang indiziert. Eine antimikrobielle Dauerprophylaxe wie bei Zustand nach rheumatischem Fieber ist jedoch nicht erforderlich. Die Etablierung einer dauerhaften Zahngesundheit hat höchste Priorität. (95).

## 7 Prävention

Die Prävention der IE lässt sich in Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe unterteilen.

**Primärprophylaxe:** Die Primärprophylaxe der IE setzt darauf, möglichst frühzeitig jedweder Entstehung einer IE vorzubeugen. Dazu zählen primär Maßnahmen wie die effiziente kausale Therapie eines angeborenen Herzfehlers, der den prädisponierenden Faktor für eine IE im Kindesalter darstellt. Weiter zählt dazu die konsequente Behandlung von residuellen Befunden an eingebrachtem prothetischem Material (z.B. Rest-PDA nach Coilverschluss). Besondere Bedeutung hat die Etablierung einer optimalen Zahngesundheit der gesamten Familie durch gute Zahn- und Mundhygiene, regelmäßiges Zähneputzen, Vermeiden kariogener Nahrungsmittel (Zucker), Dentalprophylaxe und zahnmedizinischer Therapie. Diese Maßnahmen sollen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß transitorischer Bakteriämien reduzieren. Spätestens bis 2 Wochen vor elektiven herzchirurgischen Eingriffen sollten erforderliche Zahnsanierungen abgeschlossen sein (96).

Analog fokussiert die Primärprophylaxe auf eine sorgfältige Haut- und Nagelpflege (z.B. dermatologische Erkrankungen wie Akne, Piercing oder Tätowierung).

Eine antibiotische Therapie von viralen Luftwegsinfekten ist nicht gerechtfertigt.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen ist der Einsatz von Fremdmaterial im Sinne der Primärprophylaxe einer Prothesen-/Implantat-assoziierten Endokarditis mit Zurückhaltung zu handhaben; stattdessen sollte eine rekonstruktive Klappenchirurgie priorisiert werden. Im perioperativen kardiochirurgischen Setting sind neben der Berücksichtigung der allgemeinen Spitalhygienischen Regeln (z.B. Händedesinfektion) vor allem spezifische Maßnahmen wie konsequente Wundbehandlung, frühzeitige Entfernung von nicht mehr erforderlichen Fremdmaterialien wie Tubus, temporäre Schrittmacherkabel, Drainagen oder Katheter zur Primärprophylaxe einer nosokomial erworbenen IE erforderlich.

Mit einem hohem Risiko für eine Prothesen-/Implantat-assoziierte Endokarditis ist insbesondere die transvenöse Schrittmacherelektrodenimplantation im Kindesalter verbunden (97), der alternativ durch eine epikardiale Elektrodenanlage vorgebeugt werden kann. Auf die entsprechenden Empfehlungen zum Management von Schrittmacherinfektionen sei verwiesen (98).

Kritisch muss der Einsatz von Fremdmaterial auch in der Neonatologie bei Frühgeborenen betrachtet werden, da hierbei ein besonders hohes Risiko für eine nosokomial erworbene IE auch ohne kardiale Prädisposition vorliegt.

**Sekundärprophylaxe:** Die Sekundärprophylaxe der IE setzt bei der Verhinderung einer transitorischen Bakteriämie ein. Hierzu zählt im Wesentlichen die antibiotische Endokarditisprophylaxe, die im Folgenden ausführlicher besprochen werden soll:

Die Indikationen zur antibiotischen Endokarditis-Prophylaxe wurden in den Leitlinien der American Heart Association von 2007 (4), den Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2008 (99) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2009 (15) wesentlich enger gestellt als in früheren Leitlinien.

Diese Änderungen basieren auf folgenden Gründen:

- a. Es gibt keine gute Evidenz für die bisherigen Empfehlungen. Ob die Endokarditis-Prophylaxe, so wie sie empfohlen wurde, auch effektiv ist, ist bisher nur unzureichend überprüft (100).
- b. Man geht heute davon aus, dass nicht die seltenen iatrogenen Bakteriämien wie bei einer Zahnbehandlung das größte Risiko für eine IE darstellen, sondern die wahrscheinlich täglich auftretenden Bakteriämien wie z. B. durch Zähneputzen, Kauen usw. ein wesentlich größeres Risiko darstellen (101-103).
- c. Unnötige Antibiotikagaben stellen ein Risiko für die Patienten dar und die Sorgen bezüglich der zunehmenden Antibiotika-Resistenzen erfordern die Reduktion des Einsatzes von Antibiotika.

Bei zahnärztlichen Eingriffen bei Hochrisikopatienten sollte eine Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt werden (4, 104).

Zu solchen Patienten gehören (94):

- a. Patienten mit Klappenprothesen oder mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung prothetischen Materials.
- b. Patienten, die bereits eine IE durchgemacht haben.
- c. Patienten mit angeborenen Herzfehlern:
  - I. Unkorrigierte zyanotische Vitien oder residuelle Defekte, palliative Shunts oder Conduits.
  - II. Innerhalb sechs Monaten nach operativer oder interventioneller Korrektur unter Verwendung prothetischen Materials.
  - III. Persistierende residuelle Defekte von chirurgisch oder interventionell eingebrachtem prothetischem Material.
- d. Herztransplantierte Patienten, die eine kardiale Valvulopathie entwickeln.

Entsprechend den Empfehlungen zur Prophylaxe der infektiösen Endokarditis der kardiologischen Fachgesellschaften ist die Möglichkeit einer individuellen Abwägung einer Endokarditisprophylaxe nach Ermessen des behandelnden Arztes auch außerhalb der oben genannten Indikationen in Einzelfällen gegeben (94).

Als Risikoprozeduren gelten alle zahnärztlichen Behandlungen, die zu Bakteriämien führen können. Das sind alle Eingriffe, die mit einer Manipulation an der Gingiva, der periapikalen Zahnregion oder mit Perforation der oralen Mukosa einhergehen. Dazu zählen auch die Entnahme von Biopsien und die Platzierung kieferorthopädischer Bänder.

Eine Prophylaxe wird nicht empfohlen für Injektionen von Lokalanästhetika in nicht-infiziertes Gewebe (außer bei intraligamentärer Anästhesie), bei Röntgenaufnahmen der Zähne, bei Nahtentfernung, Platzierung oder Anpassung von prothetischen oder kieferorthopädischen Verankerungselementen und Platzierung von kieferorthopädischen Klammern, Trauma der oralen Mukosa oder Lippen oder Milchzahnverlust.

Bei der Auswahl des Antibiotikums werden die Erreger des Mund- und Rachenraums (Viridans-Streptokokken) in Betracht gezogen (Tabelle 8) (94).

Tabelle 8. Empfohlene Antibiotika bei einer Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen im Kindesalter nach (94)

Situation	Antibiotikum	Einzeldosis (30 bis 60 Min. vor dem Eingriff)	
		Dosis für Kinder	Dosis für Erwachsene <sup>a</sup>
Orale Einnahme	Amoxicillin <sup>b</sup>	50 mg/kg p.o.	2 g p.o.
Orale Einnahme nicht möglich	Ampicillin <sup>b, c</sup>	50 mg/kg i.v.	2 g i.v.
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme	Clindamycin <sup>d, e</sup>	20 mg/kg p.o.	600 mg p.o.
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme nicht möglich	Clindamycin <sup>c, e</sup>	20 mg/kg i.v.	600 mg i.v.

<sup>a</sup> Die Dosis für Erwachsene entspricht der gewichtsadaptierten Maximaldosis bei größeren Kindern.

<sup>b</sup> Penicillin G oder V kann als Alternative verwendet werden.

<sup>c</sup> Alternativ Cefazolin oder Ceftriaxon 50 mg/kg i.v. bzw. 1 g i.v. für Erwachsene.

<sup>d</sup> Alternativ Cefalexin 50 mg/kg p.o. bzw. 2 g p.o. für Erwachsene oder Clarithromycin 15 mg/kg p.o. bzw. 500 mg p.o. für Erwachsene.

<sup>e</sup> Cephalosporine sollten nicht appliziert werden bei Patienten mit vorangegangener Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Penicillin- oder Ampicillineinnahme.

Für Eingriffe am Respirationstrakt gelten als Risikoprozeduren die Tonsillektomie, Adenotomie und andere Eingriffe mit Inzision der Mukosa sowie Biopsien entsprechend den Empfehlungen der Tabelle 8. Eine Prophylaxe wird nicht empfohlen für eine diagnostische Bronchoskopie.

Für Eingriffe am Gastrointestinaltrakt oder Urogenitaltrakt wie Gastroskopie, Koloskopie oder Zystoskopie wird keine Prophylaxe mehr empfohlen.

Bei herzchirurgischen Eingriffen insbesondere bei Implantation von Fremdmaterial wie Klappenprothesen oder Schrittmacherkabel ist aufgrund des Infektionsrisikos und der Schwere der Verläufe eine perioperative Prophylaxe (bis zu 48 Stunden postoperativ) gegen koagulasenegative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* entsprechend der lokalen Erreger- und Resistenzsituation empfohlen.

Bei Risikopatienten mit manifester Infektion wird anstelle der Prophylaxe eine antimikrobielle Therapie empfohlen. Dazu zählt bei Eingriffen am Respirationstrakt wie Drainage von Abszessen oder Pleuraempyemen ein Aminopenicillin mit  $\beta$ -Laktamaseinhibitor, Cefazolin oder Clindamycin insbesondere gegen Streptokokken der *Streptococcus anginosus*-Gruppe sowie *Staphylococcus aureus*. Bei MRSA-Stämmen wird Vancomycin oder ein anderes gegen MRSA wirksames Antibiotikum empfohlen.

Für Eingriffe an infizierter Haut, Hautanhangsgebilden oder muskuloskelettalem Gewebe wird eine Therapie gegen Staphylokokken und  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken mit einem staphylokokkenwirksamen Penicillin oder Cephalosporin empfohlen, bei  $\beta$ -Laktam-Allergie Clindamycin sowie Vancomycin, bei Beteiligung von MRSA-Stämmen MRSA-wirksame Antibiotika.

Bei Eingriffen am Gastrointestinaltrakt oder Urogenitaltrakt, bei denen eine Infektion, Sepsis, Harnwegsinfektion/Bakteriurie vorliegt, oder zur Vermeidung einer Wundinfektion werden Antibiotika empfohlen, die gegen Enterokokken wirksam sind, wie Ampicillin, Piperacillin oder Vancomycin, letzteres bei Unverträglichkeit von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika).

## 8 Literatur

1. Horstkotte D. Mikrobiell verursachte Endokarditis: klinische und tierexperimentelle Untersuchungen. 2. Auflage Steinkopff, Darmstadt, 1995.
2. Bruschi JL. Infective endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices. New York: Informa Healthcare; 2007.
3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111(23):e394-434.
4. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116(15):1736-54.
5. Coward K, Tucker N, Darville T. Infective endocarditis in Arkansas children from 1990 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(12):1048-52.
6. Schollin J, Bjarke B, Westrom G. Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection. *Acta Paediatr Scand* 1986;75(6):993-8.
7. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013;128(13):1412-9.
8. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(2):297-318.
9. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108(16):2015-31.
10. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1111-27.
11. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. *Circ J* 2005;69(10):1266-70.
12. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91(6):795-800.
13. Knirsch W, Haas NA, Uhlemann F, Dietz K, Lange PE. Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005;101(2):285-91.
14. Kramer HH, Bourgeois M, Liersch R, Kuhn H, Nessler L, Meyer H, et al. Current Clinical Aspects of Bacterial-Endocarditis in Infancy, Childhood, and Adolescence. *Eur J Pediatr* 1983;140(3):253-9.
15. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-413.
16. Humpl T, McCrindle BW, Smallhorn JF. The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiography in children with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2068-71.
17. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154(5):923-8.



18. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;119(5):891-6.
19. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, Brecher S, Carroll KC, Stamper PD, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1381-5.
20. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89(3):258-62.
21. Bourbeau PP, Pohlman JK. Three days of incubation may be sufficient for routine blood cultures with BacT/Alert FAN blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2079-82.
22. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1677-80.
23. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol* 1992;30(10):2743-5.
24. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47(1):1-13.
25. Gauduchon V, Chalabreysse L, Etienne J, Celard M, Benito Y, Lepidi H, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):763-6.
26. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005;111(11):1415-21.
27. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96(3):200-9.
28. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100(6):629-33.
29. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):633-8.
30. Tissieres P, Gervaix A, Beghetti M, Jaeggi ET. Value and limitations of the von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):e467-e71.
31. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120(4):369 e1-7.
32. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Jr., Kuniholm EF, Fowler VG, Jr., Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109(14):1745-9.
33. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289(15):1933-40.
34. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44(1):2-10.
35. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88(1):53-60.
36. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88(1):61-6.
37. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39(10):849-57.
38. Lertsapcharoen P, Khongphatthanayothin A, Chotivittayatarakorn P, Thisyakorn C, Pathmanand C, Sueblinvong V. Infective endocarditis in pediatric patients: an eighteen-year experience from King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 4:S12-6.

39. Liew WK, Tan TH, Wong KY. Infective endocarditis in childhood: a seven-year experience. *Singapore Med J* 2004;45(11):525-9.
40. Sadiq M, Nazir M, Sheikh SA. Infective endocarditis in children--incidence, pattern, diagnosis and management in a developing country. *Int J Cardiol* 2001;78(2):175-82.
41. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101(1):114-8.
42. Alehan D, Ozkutlu S, Ayabakan C, Bilgic A, Ozme S, Ozer S, et al. Complications and outcome in left-sided endocarditis in children. *Turk J Pediatr* 2002;44(1):5-12.
43. Hansen D, Schmiegelow K, Jacobsen JR. Bacterial endocarditis in children: trends in its diagnosis, course, and prognosis. *Pediatr Cardiol* 1992;13(4):198-203.
44. Shamszad P, Khan MS, Rossano JW, Fraser CD, Jr. Early surgical therapy of infective endocarditis in children: A 15-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(3):506-11.
45. Hickey EJ, Jung G, Manlihot C, Sakopoulos AG, Caldarone CA, Coles JG, et al. Infective endocarditis in children: native valve preservation is frequently possible despite advanced clinical disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(1):130-5.
46. Russell HM, Johnson SL, Wurlitzer KC, Backer CL. Outcomes of Surgical Therapy for Infective Endocarditis in a Pediatric Population: A 21-Year Review. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):171-5.
47. Sandoe JA, Patel PA, Baig MW, West R. What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis? *J Antimicrob Chemother* 2013;68(11):2660-3.
48. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Jr., Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48(6):713-21.
49. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
50. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
51. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):192-7.
52. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114(1):e111-8.
53. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1470-4.
54. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1406-10.
55. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;279(19):1537-41.
56. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):187-94.
57. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(2):98-118.
58. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147(12):829-35.

59. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):50-62.
60. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(12):915-26.
61. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(11):753-5.
62. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation* 2002;105(17):2115-26.
63. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010;121(9):1141-52.
64. Nomura F, Penny DJ, Menahem S, Pawade A, Karl TR. Surgical intervention for infective endocarditis in infancy and childhood. *Ann Thorac Surg* 1995;60(1):90-5.
65. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91(5):571-5.
66. Di Filippo S, Semiond B, Celard M, Sassolas F, Vandenesch F, Ninet J, et al. [Characteristics of infectious endocarditis in ventricular septal defects in children and adults]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97(5):507-14.
67. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(6):947; author reply 8.
68. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(5):298-307.
69. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41(4):507-14.
70. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112(1):69-75.
71. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98(9):1254-60.
72. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. eds. 2006;The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell Publishing:671-84.
73. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72(2):175-81.
74. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1204-11.
75. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98(9):1261-8.
76. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26(3):288-97.
77. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130(1):93-100.
78. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28(9):1155-61.
79. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1069-76.

80. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114(8):635-40.
81. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1030-4.
82. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1489-95.
83. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1636-43.
84. Al Jubair K, Al Fagih MR, Al Yousef S, Khan MAA, Sawyer W. Endocarditis in the young. *Cardiol Young* 1994;4(3):252-4.
85. Venkatesan C, Wainwright MS. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. *Pediatr Neurol* 2008(4):243-7.
86. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):489-95; discussion 96.
87. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965-75.
88. Marom D, Ashkenazi S, Samra Z, Birk E. Infective endocarditis in previously healthy children with structurally normal hearts. *Pediatr Cardiol* 2013;34(6):1415-21.
89. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(4):592-9.
90. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(2):156-64.
91. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess--11 year results. *Eur Heart J* 2000;21(6):490-7.
92. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(1):43-8.
93. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:99-102.
94. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker H-J, Block M, Erbel R, et al. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologe* 2007;1(4):243-50.
95. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(23):2915-57.
96. Bruns R, Dähnert, I, Handrick, W, Borte, M. Kardiale Infektionen, Infektiöse Endokarditis. In: DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 6. Auflage, Thieme, Stuttgart, 739-750.
97. Weber R, Berger C, Balmer C, Kretschmar O, Bauersfeld U, Pretre R, et al. Interventions using foreign material to treat congenital heart disease in children increase the risk for infective endocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(6):544-50.
98. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(3):458-77.
99. Stokes T, Richey R, Wray D. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Heart* 2008;94(7):930-1.

100. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109(23):2878-84.
101. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol 2000* 2000;23(1):127-35.
102. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20(5):317-25.
103. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33(6):401-7.
104. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336(7647):770-1.