Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe

W. Knirsch (Zürich, CH), C. R. Mackenzie (Düsseldorf), H.-J. Schäfers (Homburg), R. Heying (Leuven, BEL), O. Tutarel (München), C. Rickers (Hamburg)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler am 28.09.2022

1. Geltungsbereich:

Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)

2. Methodik:

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
2. mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess.

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt:

Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche Markierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Text auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Wir möchten deshalb darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

APAT	Ambulante parenterale Antibiotikatherapie
CT	Computertomographie
EMAH	Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
18F-FDG PET/CT	18F-fluorodeoxyglucose Positronen Emission Tomographie
HACEK	Hämophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens und Kingella kingae
IE	Infektiöse Endokarditis
LVEDP	Linksventrikulär enddiastolischer Druck
MHK	Mittlere Hemm-Konzentration
MRSA	Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
MRT	Magnetresonanztomographie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PIMS	Pädiatrisches inflammatorisches multisystemisches Syndrom
SPECT/CT	Single Photonen Emission Computertomographie
TOE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

3. Definition - Klassifikation - Basisinformation

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

Die IE kann nach ihrer anatomischen Lokalisation im Herzen in links- oder rechts-seitige IE sowie in Bezug auf das anatomische Korrelat der betroffenen Klappenstruktur in eine das köpereigene Substrat betreffende oder Fremdmaterial assoziierte IE eingeteilt werden. Im Hinblick auf die klinische Präsentation der IE können unterschiedliche Verlaufsformen (akut oder subakut-chronisch) klassifiziert werden (Tabelle 1) [2-4]. Eine IE bei intravenösem Drogenabusus spielt in der Pädiatrie eine untergeordnete Rolle. Eine zunehmende Bedeutung kommt hingegen dem Einsatz von prothetischem Fremdmaterial insbesondere biologischen oder mechanischen Herzklappen, intra- oder extrakardialen Implantaten wie katheterinterventionell oder operativ eingesetztes prothetisches Fremdmaterial (VSD-Patch, Gefäßpatch), Herzunterstützungssysteme, Schrittmacherelektroden oder zentralvenöse Katheter (Tabelle 1) [5, 6] .

Als *prädisponierende Faktoren* für die IE zählen im Kindesalter vor allem angeborene Herzfehler.

Kernaussage 1:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Prädisponierende Faktoren der IE im Kindesalter	
• Angeborene Herzfehler sind im Kindesalter in unseren Breiten der entscheidende prädisponierende Faktor für die infektiöse Endokarditis, während rheumatisches Fieber und intravenöser Drogenabusus eine untergeordnete Bedeutung haben.	

Das Risiko für das Auftreten einer IE ist abhängig von der Art des angeborenen Herzfehlers und seiner Therapie. Zu den Patienten, die ein hohes Risiko haben, an einer IE mit signifikanter, assoziierter Morbidität zu erkranken, gehören:

- Patienten mit biologischem oder mechanischem Herzklappenersatz und Patienten, bei denen prothetisches Material für eine Klappenrekonstruktion verwendet wurde.
- Patienten mit komplexen, zyanotischen kongenitalen Herzfehlern mit palliativen Shunts oder Conduits.
- Patienten nach Implantation von prothetischem Fremdmaterial in den ersten sechs Monaten nach Implantation und bei Residualdefekten dauerhaft.
- Patienten mit IE in der Vorgeschichte.

Dies findet auch Berücksichtigung in Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe [7, 8] anderer Fachgesellschaften. Klappenfehler als Folge eines rheumatischen Fiebers

haben in den entwickelten Industriestaaten als prädisponierender Faktor für die IE nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Weitere vom Lebensstil abhängige Risikofaktoren sind Haut-Piercing oder Tätowierung. Daneben zählen dermatologische bakteriellen Erkrankungen wie Akne und medizinische Eingriffe wie zahnärztliche Eingriffe, die eine Bakteriämie mitbedingen können.
Bei hohem Risiko besteht die Notwendigkeit einer lebenslangen Endokarditisprophylaxe.

Tabelle 1. Einteilung der infektiösen Endokarditis

Anatomische Lokalisation	Anatomisches Korrelat	Klinischer Verlauf	Risikofaktoren für Bakteriämie
Linksseitige IE Mitralklappe Aortenklappe **Rechtsseitige IE** Trikuspidalklappe Pulmonalklappe **Extrakardiale IE** *Pulmonalarterie* *Aortenbogen* *Hohlvenen* *PDA* *aortopulmonaler Shunt*	**Nativklappen IE** angeboren strukturell **Prothesenklappen IE** mechanisch biologisch **Fremdmaterial IE** Implantate wie Devices, Schrittmacher, ICD, klappenlose Conduits, Kunstherz	**Akute IE** **Subakute IE** (=Endocarditis lenta)	**Ambulant erworbene IE** *zufällig,* *Lebensstil abhängig wie Zahnpflege,* *Piercing/Tätowierung,* *Hauthygiene,* *periprozedural* (Zahnarzt, Hautarzt) *Drogenabusus* **Nosokomial erworbene IE** Herzoperation/Herzkatheter (mit Fremdmaterial) Intensivmedizin (ZVK) Immunsupprimierte Patienten (Frühgeborene, onkologische Patienten)

Klinisch kann die IE akut oder subakut-chronisch (Endokarditis lenta) verlaufen [9-14]. Im Kindesalter sind die *Erreger* der IE mehrheitlich Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken) (42% bis 57%) und orale Streptokokken (aus *mitis/oralis* und *sanguis/mutans* Gruppe) (27% bis 31%) [9]. Im Vergleich zur Erwachsenenpopulation werden bei Kindern seltener Enterokokken (13%), Erreger der HACEK-Gruppe (12%) (früher *Haemophilus aprophilus und Haemophilus paraphrophilus,* heute*: Aggregatibacter aphrophilus, daher das „H“ in HACEK*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) und Pilze (12%) nachgewiesen [10]. Häufigster Erreger einer IE bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sind Staphylokokken gefolgt von Streptokokken [11]. Die generelle Zunahme der Staphylokokken als häufigster Erreger einer IE [12], betrifft insbesondere die Prothesenklappen IE [13], und das Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung [14].

Die akut verlaufende IE ist mit einem schweren Krankheitsverlauf mit hoher Komplikationsrate bis hin zum akuten Herzversagen und akutem chirurgischen Therapiebedarf verbunden. Hier überwiegen als Erreger Staphylokokken und Pneumokokken.

Die subakut verlaufende IE (Endokarditis lenta) hat einen klinischen milderen chronischen Verlauf und wird eher von Streptokokken, Koagulase-negativen Staphylokokkken und HACEK Erregern verursacht. In ca. 10% der Fälle gelingt kein Erregernachweis (Kultur-negative Endokarditis) [15], in selten Fällen kann eine Kultur-negative IE als chronisch verlaufende Endokarditis durch seltene Erreger wie *Tropheryma, Coxiella* und *Bartonella* verursacht werden, die serologisch oder molekularbiologisch erfasst werden können.

Die Mortalität der IE im Kindesalter liegt durchschnittlich unter 10% [16, 17]. 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, bei großen Vegetationen (≥ 10 mm), Herzinsuffizienz und bei der Endokarditis mit komplikationsreichem Verlauf (z. B. septische Embolien), die mit einer chirurgischen Therapie verbunden ist [16, 18-20].

3. Epidemiologie

Die Inzidenz der IE im Kindesalter wird mit 0.34 bis 0.64 Fälle / 100.000 Kinder / Jahr angegeben [15, 18, 21-28]. Allgemein wird die Inzidenz der IE seit Änderung der Richtlinien für die Antibiotikaprophylaxe nach 2007 als konstant [23] bzw. leicht zunehmend beschrieben [25, 26].

Bei Kindern manifestiert sich die IE eher am rechten Herz (60-70%) [22]. Staphylokokken und Streptokokken werden derzeit als häufigste Erreger beschrieben. Aufgrund der Zunahme von eingesetztem prothetischem Fremdmaterial und Herzklappen steigen die Infektionen mit *S. aureus* stark an und dieser ist ursächlich als Erreger von großer Bedeutung [15, 22]. Bei Kindern mit IE ohne Vorliegen eines angeborenen oder erworbenen Herzfehlers bzw. ohne implantiertes Fremdmaterial sollte eine Immundefizienz ausgeschlossen werden [27]. Die Inzidenz der IE ist im Kindesalter niedrig (0.04% pro Jahr) und steigt bei EMAH an (0.1% pro Jahr). Allgemein steigt das Risiko für eine IE bei Erwachsenen nach Implantation von Prothesenklappen oder nach durchgemachter IE um den Faktor 100 an. Dabei ist das Risiko für eine IE bei EMAH unterschiedlich hoch und hängt von der Art des Herzfehlers ab [22]. Sie wird allgemein mit 1.1 Fällen pro 1000 Patientenjahre

angegeben, besonders hoch ist sie bei Vorliegen einer Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt bzw. kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien mit 5.8 bzw. 2.3 Fällen pro 1000 Patientenjahre [22]. Das Risiko für Frauen scheint geringer zu sein als das für Männer, wobei zum einem die unterschiedliche Verteilung von bestimmten Herzfehlern und zum anderen ein unterschiedliches Risikoverhalten als Ursache diskutiert werden [22]. Zusammenfassend steigt das kumulative Risiko für eine IE bei EMAH Patienten bis zum 40. Lebensjahr auf 2.4% bzw. bis zum 60. Lebensjahr auf 4.4% [22].

Es liegt damit um ein Vielfaches höher als in der Normalbevölkerung [8].

Der katherinterventionelle Pulmonalklappenersatz hat einen festen Platz in der Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern eingenommen. Insbesondere hinsichtlich der operativ implantierten Contegra™- bzw. katheterinterventionell implantierten Melody™-Klappe (bovine Jugularvene) wurden bei Kindern und Jugendlichen vermehrt über Fälle einer IE berichtet [29]. Die Inzidenz einer IE nach Implantation einer Melody™-Klappe wird im Mittel mit 2% bis 5% pro Jahr angegeben [29-34].

4. Pathogenese

Pathogenetisch spiegelt die IE das komplexe Zusammenspiel am valvulären bzw. muralen Endokard wider mit erregerspezifischen Adhäsions-, Invasions- und Vermehrungsfaktoren, welches als Folge einer signifikanten transitorischen Bakteriämie zur Aktivierung von wirtseigenen Entzündungsmediatoren und Gerinnungsfaktoren führen kann [3, 35]. Der erste Schritt in der Pathogenese der IE stellt dabei die Adhäsion von Bakterien an aktiviertes Endokard der Herzklappen dar. Hierbei spielen zwei verschiedene ursächliche Mechanismen eine Rolle. Das Endokard kann einerseits durch mechanische Einflüsse wie ein pathologisches Flussmuster bei kongenitalen Vitien und Prothesenklappen vorgeschädigt sein, andererseits kann eine inflammatorisch getriggerte Aktivierung auf die Endothelzellen direkt schädigend wirken [3, 36]. Beide pathogenetischen Mechanismen führen dazu, dass die darunterliegenden subendothelialen extrazellulären Matrixproteine an die Oberfläche gelangen. Aktivierte Monozyten produzieren Gewebsfaktor, welcher die Gerinnungskaskade in Gang setzt und zu Fibrinablagerungen führt. Ebenfalls kommt es zur Aktivierung und Adhäsion von Thrombozyten [4, 37-39]. In den so entstehenden „Vegetationen“ sind die Bakterien in der Lage, sich der Immunabwehr zu entziehen. Abhängig vom Erreger spielen weitere Faktoren bei der bakteriellen Adhäsion eine

Rolle. Insbesondere *S. aureus* ist gekennzeichnet durch seine Eigenschaften selbst die Gerinnung und Thrombozyten zu aktivieren, was zur Pathogenität beiträgt [40]. Bei der Entstehung einer Prothesenklappen IE sind die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Oberfläche des implantierten Fremdmaterials im Zusammenhang mit erregerspezifischen Virulenzfaktoren („Biofilm“), wirtsabhängigen Reaktionen und hämodynamischen Faktoren („Shear Stress“) pathogenetisch relevant [41].

5. Leitsymptome, körperliche Befunde und Fokussuche

Es muss zwischen einer *akuten* und *subakuten* IE unterschieden werden. Leitsymptome der akuten IE sind ein septisches Krankheitsbild mit rascher Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei häufig neu aufgetretenem Herzgeräusch. 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 [42]. Spezifische klinische Symptome sind selten (20%), dazu zählen ein neues oder verändertes Herzgeräusch und Hauterscheinungen wie Splinter Hämorrhagien, Janeway Läsionen, Osler Knötchen oder Roth Spots am Augenhintergrund. Zu weiteren möglichen klinischen Untersuchungsbefunden zählen Splenomegalie, Mikrohämaturie, Anämie, Herzrhythmusstörungen (AV-Block) und Embolien (Lunge, Gehirn, Niere, Extremitäten u.a.).

Generell muss bei einem Kind mit anhaltendem oder rekurrierendem Fieber und Vorliegen eines Risikofaktors eine IE in Erwägung gezogen werden.

Die Fokussuche ist zur Identifikation der bakteriellen Eintrittspforte und Sanierung dieser entscheidend. Dieses hat auch eine Relevanz für den Patienten hinsichtlich der Prävention der IE (Tabelle 2).

Tabelle 2. Anamnese, prädisponierende Risikofaktoren, Symptome, Befunde und Fokussuche bei Verdacht auf IE (modifiziert nach [43])

Anamnese und prädisponierende Faktoren
- IE in der *Vorgeschichte*, - *angeborener Herzfehler oder Klappenfehler*, - andere *prädisponierende Faktoren* wie Immunsuppression oder intravenöser Drogenmissbrauch - Eingriffe wie Dentalhygiene oder Zahnbehandlungen
Leitsymptome und körperlicher Befund
- *Fieber* als häufigstes Symptom der IE[a] *kombiniert mit:* - intrakardial bzw. intravaskulärem *Fremdmaterial* (Fremdklappen und Implantate) *neu aufgetretener:* - Herzinsuffizienz, Herzgeräusch, Klappenläsion - kardialer Leitungsstörung (AV-Block), - vaskulärer oder immunologischer Phänomene[b] - neurologischer Symptome, häufig fokal (unspezifisch) - pulmonaler Symptome (Lungenembolie/-infiltrate bei Rechtsherzendokarditis), - periphere (septische) Abszesse (Niere, Milz, ZNS, u.a.) unklarer Genese - Embolische Ereignisse unklarer Genese - Sepsis unklarer Genese (insbesondere bei IE spezifischen Erregern)
Fokussuche
- klinische Ganzkörper-Untersuchung - zahnärztliche Untersuchung - augenärztliche Untersuchung - dermatologische Untersuchung - Untersuchung des HNO Bereiches

[a] Fieber kann bei Neugeborenen, jungen Säuglingen sowie älteren EMAH Patienten fehlen, bei antimikrobieller Vorbehandlung, bei immuninkompetenten Patienten und weniger virulenten oder atypischen Erregern für IE.
[b] Dazu zählen mikroembolische Ereignisse, Roth Spots, Splinter Hämorrhagien, Janeway Läsionen und Osler Knötchen.

Kernaussage 2:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Klinische Hinweise für IE	
• Fieber ohne andere Ursache, verbunden mit Schüttelfrost und nächtlichem Schwitzen • Allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit • Fehlender Appetit und Gewichtsverlust • Bei kleinen Kindern und Säuglingen: neu aufgetretene oder zunehmende Trinkschwäche, fehlende Gewichtszunahme und Erbrechen	

6. Diagnostik

6.1 Endokarditis-Team

Eine zeitnahe und akkurate Diagnose der IE mit zeitnahem Beginn einer zunächst empirischen und im Verlauf erregerspezifischen antimikrobiellen Therapie sind für das Behandlungsergebnis und die Prognose entscheidend [6]. Dafür wird die multidisziplinäre Zusammenarbeit in einem Endokarditis-Team vorgeschlagen, welches sich aus Kinderkardiologen bzw. EMAH-Kardiologen, Mikrobiologen, Infektiologen, Herzchirurgen und Vertretern anderer Fachdisziplinen zusammensetzt [43]. Dieses multidisziplinäre Vorgehen im Endokarditis-Team ist begründet in den heterogenen klinischen Aspekten der IE mit den diagnostischen Möglichkeiten verschiedener Spezialisten und therapeutischen Erfordernissen eines frühzeitigen chirurgischen Vorgehens, welches zur Senkung der Mortalität der IE beigetragen hat [44, 45]. Die Bedeutung des Endokarditis-Teams besteht in seiner hohen Interdisziplinarität. Diese wurden bisher vor allem in großen Zentren in der Erwachsenenkardiologie etabliert.

Ziele der Diagnostik bei Verdacht auf eine IE sind daher:

- Bestätigung der Diagnose IE durch mikrobiologischen Erregernachweis (einschließlich Resistenzbestimmung) und echokardiographischen Nachweis der Endokardbeteiligung (Vegetation).
- Beurteilung des Ausmaßes von Klappendestruktion und Ausbreitung in die Umgebung (Abszess, Aneurysma, paravalvuläres Leck) sowie hämodynamische Konsequenzen, Ermittlung extrakardialer Krankheitsmanifestationen und Komplikationen (Embolien).

6.2 Laborchemische Diagnostik

Eine allgemeine laborchemische Entzündungsdiagnostik (Differenzial-Blutbild, C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit) gilt als Basisuntersuchung und kann, falls indiziert, zum Ausschluss anderer infektiöser Ursachen (siehe Differenzialdiagnosen) individuell erweitert werden. Die Bestimmung der Gerinnungsparameter (einschließlich D-Dimere zur Embolie Diagnostik) und eine nephrologische Labordiagnostik (bei Niereninsuffizienz) kann je nach Symptomatik ergänzt werden.

6.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik besteht aus mindestens drei venösen Blutkulturen (aerob/anaerob) mit je 1-3 ml für Neugeborene und Säuglinge, 3-5 ml für Kleinkinder und 10 ml für Schulkinder und Erwachsene im Abstand von mehreren Stunden (Tabelle 3) [46]. Nachweislich ist die Bakteriämie bei IE kontinuierlich vorhanden, so dass sich das Abwarten auf einen Fieberanstieg zur Abnahme von Blutkulturen erübrigt [47]. Desgleichen sind arterielle Blutkulturen für den Erregernachweis nicht erforderlich. Grundsätzlich sollte die Abnahme der Blutkulturen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie, nach adäquater Hautdesinfektion steril und nicht aus-liegenden peripheren oder zentralen Venenkathetern erfolgen. Falls nur eine Blutkultur positiv ist, muss in den meisten Fällen eine Kontamination vermutet werden (Tabelle 3). Die Blutkulturen können bis zum Transport ins Labor bei Raumtemperatur gelagert werden. Eine Inkubation der Blutkulturflaschen über 5 Tage hinaus hat, auch für langsam wachsende Erreger der HACEK-Gruppe, keinen Vorteil. Für die mikrobiologische Diagnostik ist der Erregernachweis mit Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration des Erregers unabdingbar.

Kernaussage 3:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Typische Erreger bei IE	
• Im Kindesalter und bei EMAH sind die Erreger mehrheitlich Staphylokokken und orale Streptokokken. • In ca. 10% der IE bleiben die Blutkulturen negativ trotz hochgradigem klinischem Verdacht.	

Eine häufige Ursache für eine kultur-negative infektiöse Endokarditis ist eine vorausgehende antimikrobielle Therapie. Ein Absetzen der antimikrobiellen Therapie und erneute Entnahme von Blutkulturen nach Antibiotikapause (mindestens 3 Tage, soweit klinisch vertretbar) können daher von entscheidender diagnostischer Bedeutung sein. Bei kultur-negativer Endokarditis werden zusätzliche Untersuchungen auf *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Mycoplasma* spp., Chlamydien oder *Legionella* spp. (Serologie und PCR) oder *Tropheryma whipplei* (PCR) empfohlen. Diese Erreger sind unter herkömmlichen Bedingungen schlecht bzw. nicht kultivierbar. Bei Bedarf müssen noch weitere spezielle Untersuchungsmethoden wie Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) im Blut oder Gewebe (z.B. aus operativem entfernten infizierten Klappenmaterial) ergänzt

werden. Als moderne diagnostische Labormethoden stehen Breitspektrum- (bakteriell oder fungal) oder pathogen-spezifische PCR-Tests zur Verfügung, daneben auch Proteomik Techniken (Matrix-assisted laser desorption/ionization Time of Flight, MALDI-TOF) [48].

Handlungsempfehlung 1: Leitlinie Infektiöse Endokarditis	DGPK
Mikrobiologische Diagnostik bei IE	
• Mindestens 3 venöse Blutkulturen (aerob/anaerob) sollten im Abstand von mehreren Stunden abgenommen werden.	
• Die Entnahme arterieller Blutkulturen oder Blutkulturen während Fieberanstiegs ist nicht erforderlich.	
• Blutkulturen sollten 5 Tage inkubiert werden, um langsam wachsende Bakterien zu erfassen.	

Bei akut erforderlichem operativem Herzklappenersatz sollte unbedingt eine mikrobiologische (Kultur), molekularbiologische (PCR) sowie histologische Untersuchung der Herzklappe durchgeführt werden. Mit diesen Methoden kann der Erregernachweis unter einer antimikrobiellen Therapie möglich bleiben.
Kontrollblutkulturen können je nach Therapieverlauf (keine Entfieberung, kein Ansprechen auf eingeleitete antibiotische Therapie) erforderlich sein. Bei *S. aureus* IE müssen Blutkulturen alle zwei bis drei Tage abgenommen werden, bis sie negativ sind. Länger als 1 Woche trotz adäquater Therapie persistierende positive Blutkulturen können ein Hinweis auf eine Komplikation (z.B. Abszess) sein und müssen weiter abgeklärt werden. Besonders bei immuninkompetenten Patienten ist eine frühzeitige Pilzdiagnostik angezeigt.

6.4 Bildgebende Diagnostik

6.4.1 Echokardiographie

Die *transthorakale* (TTE) und *transösophageale* (TOE) 2D (3D) Farb-Doppler *Echokardiographie* sind die Methoden der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss struktureller und funktioneller Pathologien bei IE. Bei Kindern ist die TTE die primäre Methode. Die TTE erfasst die typischen Klappenaffektionen (Vegetationen) zeitnah, unmittelbar am Krankenbett, schnell, nicht-invasiv und reproduzierbar, was insbesondere in kritischen Notfallsituationen von besonderer Bedeutung ist [43, 49].

Als primäre diagnostische bildgebende Modalität gilt dies sowohl akut und als auch im Verlauf der Erkrankung. Die TTE ermöglicht neben dem Nachweis von Vegetationen, die Beurteilung des Ausmasses von Klappendestruktionen einschließlich Dehiszenz von Prothesenklappen, die Darstellung von paravalvulären Abszessen, (Pseudo)aneurysmen, Perforationen und Fisteln; zudem ermöglicht die TTE eine hämodynamische Beurteilung der Folgen der Klappendysfunktion (Insuffizienzen und Stenosen) und der myokardialen Funktion.

Bei klinischem Verdacht auf IE und unklaren Befunden in der TTE wird im Kindesalter die TTE durch die *TOE* in Sedierung oder Narkose ergänzt. So ermöglicht die TOE meist eine noch bessere Beurteilung der Herzklappenbeteiligung insbesondere für die Detektion von paravalvulären Abszessen [50, 51]. Bei TTE und TOE kann die Unterscheidung zwischen vorbestehenden degenerativen Klappenveränderungen wie Verdickungen oder Verkalkungen und endokarditischen Vegetationen (insbesondere bei Vorhandensein von prothetischen Fremdmaterials) schwierig sein. In diesen Fällen kann der Vergleich mit Vorbefunden und Verlaufsechokardiographien helfen. Bei EMAH ist ebenfalls zunächst ein TTE empfohlen, allerdings ist die Schwelle zur ergänzenden TOE niedrig angesichts des häufig limitierten Schallfensters [8].

Bei Verdacht auf eine infizierte Prothesenklappe, vor allem in Pulmonalklappenposition, und unauffälliger TTE und TOE kann auch die *intrakardiale Echokardiographie* hilfreich sein [52]. Für die 3D TOE konnte für Erwachsene bei komplizierter (aortaler) Prothesenklappen IE ein diagnostischer Nutzen nachgewiesen werden, bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern fehlen entsprechende Studien [53].

Prinzipiell schließt ein negativer Echokardiographie Befund eine IE nicht aus. Bei fortbestehendem klinischem Verdacht auf IE ist eine kurzfristige Wiederholung der Echokardiographie nach 5 bis 7 Tagen (bei Bakteriämien durch *Staphylococcus aureus* frühzeitiger) indiziert.

Bei gesicherter IE sind im Verlauf (unkompliziert 1 x / Woche, sonst nach klinischem Verlauf) und nach Beendigung der antimikrobiellen Therapie weitere echokardiographische Kontrollen zur Beurteilung der Vegetationen hinsichtlich Größenabnahme, -konsolidierung oder -zunahme sowie zur frühzeitigen Erfassung von Komplikationen indiziert.

6.4.2 Computertomographie

Die hochauflösende-Multischicht Computertomographie (CT) kann ergänzend zum TOE durchgeführt werden. Dabei kann eine bessere Darstellung der Klappenanatomie und vorhandener Vegetationen sowie zur Diagnose von Abszessen und Pseudoaneurysmen ermöglicht werden [54]. Die genaue anatomische Ausbreitung der Infektion ist für die weitere Behandlungsplanung (operativer Eingriff) essentiell. Bei rechtsseitiger IE ist die CT die Untersuchung der Wahl zum Ausschluss von sekundären Embolien, Abszessen und Infarkten. Hinsichtlich zerebraler septischer Embolien bei linksseitiger IE ist die Durchführung eines Schädel-MRTs dem CT vorzuziehen. Im Notfall kann aber auch die Durchführung eines Schädel-CTs sinnvoll sein, da dies unter Umständen schneller und einfacher auszuführen ist [8]. Für die Computertomographie liegen spezifische Daten bei Kindern noch nicht vor.

6.4.3 Nuklearmedizinische Verfahren (PET / SPECT)

Die Entwicklung des 18F-fluorodeoxyglucose Positronen Emission Tomographie (18F-FDG PET/CT) und der Single Photonen Emission Computertomographie (SPECT) mit Hilfe radioaktiv markierte Leukozyten stellen eine weitere spezifische Diagnostikmöglichkeit der IE dar. Die Anwendung dieser nuklearmedizinischen Verfahren erleichtert die Diagnosestellung. Die Anzahl der definitiven (statt möglichen) Diagnosen einer IE (Duke Kriterien) kann erhöht werden. Zudem können periphere septische Embolien diagnostiziert werden. Das 18F-FDG PET/CT hat seine Limitationen in der akuten postoperativen Phase, in welcher postoperative inflammatorische Prozesse nicht von IE Läsionen unterschieden werden können. Bis zu 3 Monate postoperativ können falsch positive Befunde entstehen. Im Allgemeinen sind differenzialdiagnostisch aktive Thrombosen, arteriosklerotische Veränderungen und kardiale Metastasen abzugrenzen. Die Sensitivität der Erfassung zerebraler Läsionen ist begrenzt [8]. Für das Kindesalter liegen erste Daten vor, die den diagnostischen Wert des 18F-FDG PET/CT belegen [55].

6.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie hat ihren Stellenwert in der Diagnose zerebraler Komplikationen bei linksseitiger IE und rechtsseitiger IE bei paradoxer Embolie [56]. Das Schädel-MRT kann auch bei fehlender neurologischer Symptomatik

ischämische Hirnläsionen zeigen. Außerdem können mittels MRT auch Embolien in Milz, Leber und Nieren nachgewiesen werden. Als „Minor-Kriterium“ der Duke Klassifikation trägt die MRT in diesen Fällen mit zur Diagnose bei [57]. Für das Kindesalter liegen bisher keine Daten vor.

Kernaussage 4:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Bildgebende Diagnostik bei IE	

- Im Kindesalter ist die transthorakale Echokardiographie zur Darstellung von neuen Klappenveränderungen zur Diagnostik der IE die Methode der Wahl.
- Ab dem Jugendalter und bei EMAH Patienten sowie bei unklaren Echobefunden wird die transösophageale Echokardiographie empfohlen.
- Die wichtigsten Echokardiographiebefunde bei IE sind typische Vegetationen, paravalvulärer Abszess, (Pseudo)aneurysmen, Klappenperforationen, -insuffizienzen, -stenosen und Fisteln.
- Ein negativer Echokardiographiebefund schliesst eine infektiöse Endokarditis nicht aus.
- CT, MRT und nuklearmedizinische Verfahren können die bildgebende Diagnostik im Einzelfall ergänzen.

6.4.5 Röntgen-Thorax

Ein Röntgen-Thorax Bild ist zur Differenzialdiagnose anderer Erkrankungen empfohlen.

6.5 Elektrokardiogramm (EKG)

Ein 12 Kanal Ruhe EKG und ein 24 Stunden (Holter) Langzeit EKG sind zum Nachweis oder Ausschluss von Herzrhythmusstörungen indiziert.

6.6 Diagnostische Kriterien und ihre Limitationen

Die historischen Duke Kriterien [58], die auf mikrobiologischen, bildgebenden und klinischen Befunden mit Haupt- und Nebenkriterien beruhen, haben bei Erwachsenen eine Sensitivität und Spezifität um 80% gezeigt. Nachfolgende Modifikationen wurden zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit

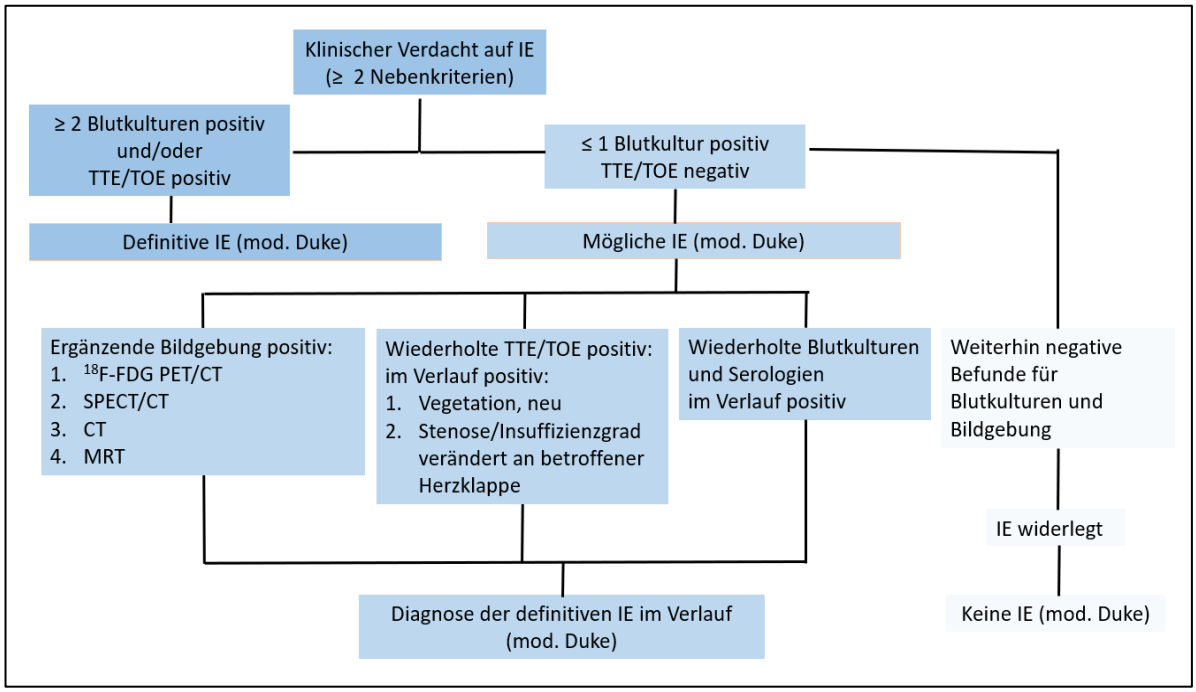
vorgeschlagen [59, 60] und für pädiatrische Patienten mit einer Sensitivität von knapp 90% evaluiert [61]. Berücksichtigt sind hierbei auch die aktuellen Anpassungen der ESC, die zusätzliche bildgebende Verfahren als Hauptkriterien in 2015 ergänzt hat (Tabelle 3) [8]. Diese diagnostischen Kriterien haben trotz ihrer Modifikationen ihre Limitationen, insbesondere bei Patienten mit Prothesenklappen IE, so dass die patientenindividuelle erfahrene klinische Beurteilung für die Diagnosestellung unerlässlich bleibt.

Führt die Anwendung der modifizierten Duke Kriterien nicht zur Diagnose einer *definitiven* IE sondern *möglichen* IE, so kann durch ergänzende und wiederholte Diagnostik Klarheit geschaffen werden (Abbildung 1). Die Durchführung eines 18F-FDG PET/CT kann besonders bei einer Prothesenklappen IE den Infektionsherd darstellen und damit zur Diagnose einer definitiven IE führen [55].

Tabelle 3. Modifizierte Duke Kriterien

Hauptkriterien
Blutkulturen positiv für IE a) für IE typische Erreger in mindestens 2 positiven Blutkulturen: - *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis* oder HACEK-Gruppe, *oder* - *Staphylococcus aureus* „community-acquired“, *oder* - Enterokokken ohne primären Fokus, *oder* *b)* mit IE vereinbare Erreger in mehreren positiven Blutkulturen: - mindestens 2 Blutkulturen mit >12h Abstand, *oder* - drei oder die Mehrheit von ≥4 Blutkulturen unabhängig vom Abstand *oder* c) einzelne Kultur mit *Coxiella burnetii* oder Phase I IgG Antikörpertiter >1:800
Bildgebung positiv für IE a) Echokardiographie: - Vegetation - Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel - Klappenperforation oder Aneurysma - neue Dehiszenz an einer Prothesenklappe, *oder* b) ^{18}F-FDG PET/CT oder Leukozyten markierte SPECT/CT: - abnormale Aktivität in Position einer Prothesenklappe (Implantation > 3 Monate), *oder* c) Kardiale Computertomographie: - paravalvuläre Läsion
Nebenkriterien
a) Prädisposition wie Herzfehler, Zustand nach IE, Drogenmissbrauch, u.a. b) Fieber (>38°C) c) Vaskuläre Phänomene (einschließlich nur in der Bildgebung erfasste): - arterielle Embolie - septische pulmonale Infarkte - mykotische Aneurysmen - intrakranielle Blutung - konjunktivale Blutung - Janeway Läsionen d) Immunologische Phänomene: - Glomerulonephritis - Osler Knötchen - Roth Spots - Rheumafaktoren e) Mikrobiologischer Nachweis (positive Blutkulturen, die nicht die Hauptkriterien erfüllen oder serologischer Nachweis aktiver Infektion mit Erregern, die mit einer IE vereinbar sind)
Definitive IE: *Klinische Kriterien erfüllt:* 2 Hauptkriterien, *oder* 1 Haupt- + 3 Nebenkriterien, *oder* 5 Nebenkriterien *oder* *Pathologische Kriterien erfüllt:* - Erregernachweis im mikrobiologischen oder histologischen Präparat, *oder* - histologisches Präparat mit Zeichen aktiver Endokarditis **Mögliche IE**: *Klinische Kriterien erfüllt:* 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium, *oder* 3 Nebenkriterien
Keine IE: - Eine eindeutige Alternativ-Diagnose, *oder* - Symptomauflösung nach ≤ 4 Tagen Antibiotikatherapie, *oder* - fehlende pathologische Nachweis bei Chirurgie oder Autopsie nach ≤ 4 Tagen Antibiotikatherapie, *oder* - Kriterien der möglichen IE nicht erfüllt

Abbildung 1. Ergänzendes diagnostisches Vorgehen bei klinischem Verdacht auf IE [63]



6.6 Differenzialdiagnosen

Mit Hilfe der modifizierten Duke Kriterien können die wichtigsten Differenzialdiagnosen der IE ausgeschlossen werden:

- Kawasaki Syndrom / PIMS
- Bakterielle Meningitis
- Myokarditis
- Tumorerkrankungen (Leukämie)
- Pneumonie
- Rheumatisches Fieber
- Vaskulitis
- Thrombophlebitis
- Medikamenten-induziertes Fieber

6.7 Risikostratifizierung bei stationärer Aufnahme

Die Krankenhaussterblichkeit der IE mit und ohne AHF liegt über alle Altersgruppen hinweg nach wie vor zwischen 10 und 26%, [64-71], für pädiatrische Patienten mit angeborenem Herzfehler bei 5% bis 10% [9, 16-19, 23, 72-75] und für EMAH bei 7 % bis 10% [71, 76-78]. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Risikostratifizierung bei stationärer Aufnahme der weitere

Verlauf und die Prognose der IE beurteilt werden kann [8]. Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf sind für Erwachsene allgemein und für Kinder und Jugendliche speziell zusammengefasst (Tabelle 4) [64-70]. Bei Patienten mit besonders hohem Risiko müssen eine aggressivere Therapie und frühzeitige operative Sanierung erwogen werden. Für die pädiatrische Population ist die Datenlage zu den Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf gering, dazu zählen ein Alter jünger als 3 Jahre, verzögerte Diagnosestellung, Prothesenklappen IE, mikrobiologischer Nachweis von Pilzen (Candida spp.), gramnegativen Erregern (Pseudomonas spp.) und multiresistenten Erreger wie MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sowie echokardiographisch nachgewiesene Vegetationen größer als 10 mm (Tabelle 4) [16, 72, 79, 80].

Kernaussage 5:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Mortalität der IE	
• Im Kindesalter liegt die Mortalität der IE bei 5% bis 10%. • Bei EMAH Patienten liegt die Mortalität der IE bei 7% bis 10%.	

Tabelle 4. Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei Patienten mit IE (modifiziert nach [8, 62])

Patientencharakteristika
• Alter < 3 Jahre • Verzögerte Diagnosestellung (länger als 2 Wochen Fieber) • Zyanotischer Herzfehler • Klappenersatz (Voroperation mit Fremdmaterial) • Insulinabhängiger Diabetes mellitus • Komorbiditäten wie Immunsuppression, renale oder pulmonale Vorerkrankung
Komplikationen
• Herzinsuffizienz • Niereninsuffizienz • Schlaganfall • Hirnblutung • Septischer Schock • Embolien
Erreger
• Pilze • Gramnegative Erreger • Staphylococcus aureus • MRSA, VRE

Echobefunde
• periannuläre Komplikationen (Lecks, Abszess) • Schwere Mitral-/Aorteninsuffizienz bzw. Trikuspidal-/Pulmonalinsuffizienz • Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion • Vorzeitiger Mitralklappenschluß oder andere Zeichen eines hohen LVEDP • Pulmonale Hypertonie • Große Vegetationen (>10 mm) • Schwere Prothesenklappendysfunktion

7 Therapie

7.1 Grundsätze der Behandlung

Wie die diagnostische Abklärung der IE sollte auch die Therapie wenn möglich im Endokarditis Team, einem multidisziplinären Team bestehend aus Kinderkardiologen oder EMAH Kardiologen, Mikrobiologen, Infektiologen und Herzchirurgen abgestimmt werden [81]. Häufig werden auch weitere Fachdisziplinen wie Radiologie bzw. Nuklearmedizin, Nephrologie und Neurologie hinzugezogen. Damit eine schnelle und professionelle Diagnostik und Therapie der IE erfolgt, sind an einigen Zentren Endokarditis Teams mit jeweils festen Ansprechpartnern etabliert worden [44].

Die IE kann ursächlich nur durch die vollständige Eradikation des Erregers aus dem infizierten Gewebe behandelt werden. Dies macht eine ausreichend lange (mindestens 4 Wochen), ausreichend hoch dosierte (intravenöse) antimikrobielle Therapie in der Regel unter stationären Bedingungen erforderlich, in Einzelfällen kann der Krankenhausaufenthalt durch eine ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) verkürzt werden.

Die orale Antibiotika-Therapie ist aktuell keine Standard-Therapie der IE.

Aufgrund spezieller Risikofaktoren (Tabelle 4) kann eine zusätzliche chirurgische Behandlung erforderlich werden. Diese sollte frühzeitig erfolgen, um perioperative Komplikationen, Mortalität und Krankenhausaufenthalt zu reduzieren. Allerdings ist der ideale Operationszeitpunkt oft umstritten [82] und sollte daher im Einzelfall nach individueller Risiko-Nutzenabwägung im Endokarditis Team festgelegt werden. Idealerweise wird auf den Einsatz von Fremdmaterialien bei der Klappenrekonstruktion verzichtet [16, 72, 83, 84].

Besonders während der ersten beiden Krankheitswochen sollten neben täglicher körperlicher Untersuchung wiederholte laborchemische Kontrollen der Entzündungsaktivität, Ruhe EKG und mindestens wöchentliche

echokardiographische Kontrollen durchgeführt werden. Dies erfordert die stationäre Betreuung in einem auf angeborene und erworbene Herzerkrankungen bei Kindern und EMAH spezialisiertem Zentrum. Ein besonderes Vorgehen ist bei *S. aureus* IE erforderlich, bei der alle zwei bis drei Tage Blutkulturen abgenommen werden müssen, bis diese negativ sind. Dieser Zeitpunkt mit Vorliegen negativer Blutkulturen definiert den Beginn und die Dauer der empfohlenen Antibiotikatherapie.

7.2 Symptomatische Behandlung

Je nach Verlauf der IE können eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (siehe LL Herzinsuffizienz), eine Behandlung der Niereninsuffizienz einschließlich Anpassung der Antibiotikadosis, eine Herzschrittmachertherapie bei einem höhergradigen AV-Block oder die Behandlung neurologischer Komplikationen (Schlaganfall) erforderlich werden [85].

Eine systemische Antikoagulation oder Antiaggregation ist bei IE in der Regel nicht empfohlen. Bei Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation (z.B. nach mechanischem Klappenersatz), gerinnungshemmend behandelt sind, kann die Umstellung auf Heparin erwogen werden, um einen im Verlauf erforderlichen operativen Eingriff jederzeit durchführen zu können. Bei schweren Embolien muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung für eine Antikoagulation erfolgen. Idealerweise wird auf den Einsatz von Fremdmaterialien bei der Klappenrekonstruktion verzichtet [82-84, 86, 87].

7.3 Antimikrobielle Therapie

Die parenterale antimikrobielle Therapie ist bei der Behandlung einer IE vorgesehen.

Wegen der relativ geringen Bedeutung der körpereigenen Abwehr gegen die verursachenden Erreger, die oftmals als Bildner von Biofilmen in den Vegetationen tief versteckt sind, sollte man nicht ohne triftigen Grund auf eine bakterizide Antibiotikatherapie verzichten. Die antimikrobielle Toleranz der Erreger in Biofilmen gewinnt heutzutage zunehmend an Bedeutung [88] und sollte bei Abweichung von einer in Leitlinien empfohlenen Therapie in Absprache mit Spezialisten aus den entsprechenden Fachdisziplinen im Endokarditis Team erfolgen.

Handlungsempfehlung 2: Leitlinie Infektiöse Endokarditis	DGPK
Antimikrobielle Therapie bei IE	
• Erst nach Abnahme von Blutkulturen in adäquaten Mengen soll eine empirische antibiotische Therapie erfolgen.	
• Die empirische antibiotische Therapie soll nach Erregernachweis an eine kausale antibiotische Therapie erregerspezifisch und resistenzspezifisch angepasst werden.	
• Die antimikrobielle Therapie bei IE soll parenteral über mehrere Wochen erfolgen.	
• Eine Prothesenklappen IE sollte mindestens sechs Wochen lang intravenös behandelt werden, bevorzugt kombiniert mit Rifampicin wegen guter bakterizider Wirkung in Biofilmen.	

Dabei sind sowohl die Wahl des Antibiotikums als auch die Dosierung und Dauer der Therapie wichtig. Aufgrund ihrer Pharmakodynamik (Bakterizidie) und Pharmakokinetik (Gewebepenetration) bildet die Gruppe der β-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.

Die erforderliche Dauer der antimikrobiellen Therapie der IE ist nicht gut belegt, die meisten Empfehlungen basieren bis dato auf Expertenmeinungen. Eine Gesamtdauer von vier bis sechs Wochen basiert auf der Hypothese, dass es sich um langsam wachsende Bakterien handelt, die sich außerhalb der Immunabwehr in Biofilmen bzw. Vegetationen aufhalten. Eine Therapie mit Penicillin G plus Gentamicin über zwei Wochen bei Nachweis von Streptokokken mit einer MHK < 0,125 mg/l gegenüber der Monotherapie mit Penicillin kann auf Grund der Daten aus zwei Studien empfohlen werden [89, 90]. Diese Empfehlung lässt sich nicht auf die Therapie von anderen Erregern oder bei einer komplizierten IE übertragen. Insbesondere bei *Staphylococcus aureus* beginnt die Therapiedauer ab dem ersten Tag einer negativen Blutkultur,

daher sollten bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* jeden zweiten bis dritten Tag Blutkulturen abgenommen werden. Eine Prothesenklappen IE sollte mindestens sechs Wochen lang intravenös behandelt werden. Bei Prothesenklappen IE durch Staphylokokken soll immer mit Rifampicin kombiniert werden, weil diese Substanz eine gute bakterizide Wirkung in Biofilmen zeigt [91]. Rifampicin soll nicht allein gegeben werden, da sich schnell Resistenzen entwickeln. Wenn eine Prothesenklappe unter einer laufenden Therapie implantiert wird, sollte die Therapie wie für eine Nativklappenendokarditis durchgeführt werden. Eine Kombinationstherapie mit Rifampicin ist in solchen Fällen nicht zu empfehlen. Grundsätzlich sollten die chirurgisch entfernten Klappen mikrobiologisch sowie auch histologisch 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 ab der ersten negativen Blutkultur [92].

7.3.1 Initiale empirische Therapie

Bei Erwachsenen können für einzelne klinische Situationen von den geltenden Leitlinien abweichende Handlungsempfehlungen existieren [8].

Nach Abschluss der gesamten mikrobiologischen Diagnostik mit Entnahme der Blutkulturen soll bei klinischem Verdacht auf eine IE mit einer empirischen Therapie begonnen werden (Tabelle 5). Vorrangig soll bei der subakuten Verlaufsform der IE eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit bei dem Erregernachweis angestrebt werden, so dass im Einzelfall die antibiotische Therapie erst nach 6 Blutkulturen begonnen wird, soweit klinisch vertretbar.

Diese Therapie soll, wenn ein plausibler Erreger identifiziert wurde, zielgerichtet modifiziert werden (Abbildung 2).

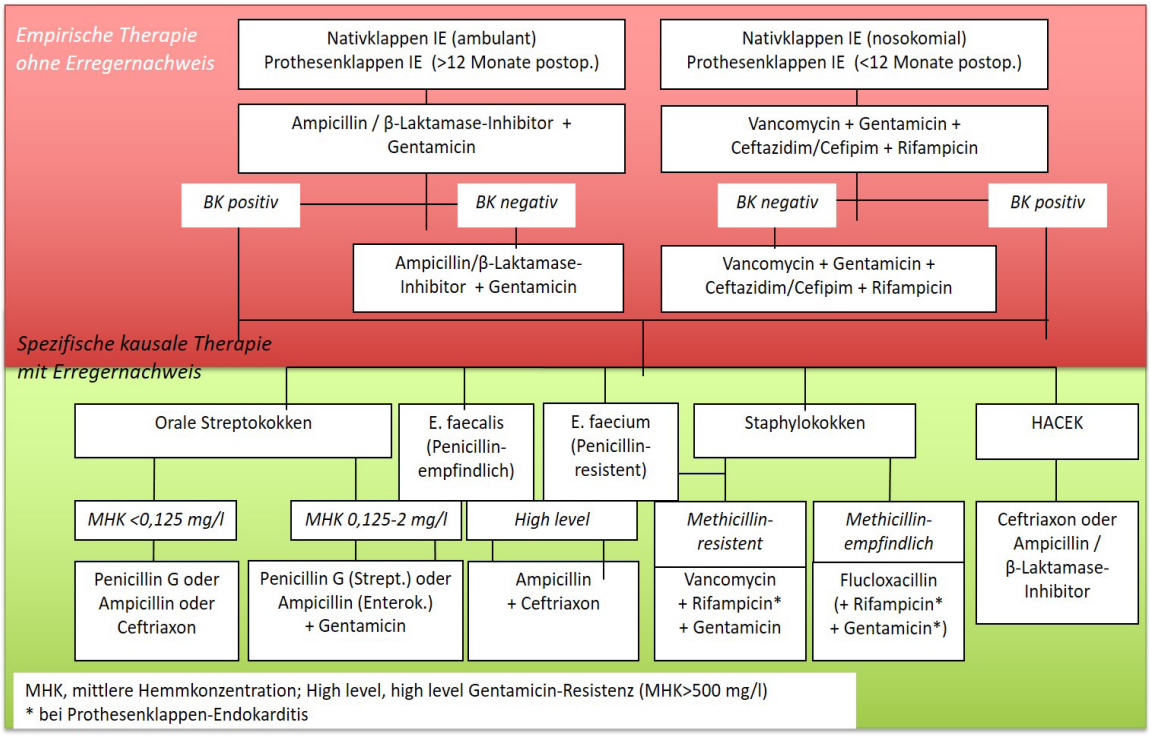
In Abhängigkeit vom Klappenbefall (Nativklappe vs. Prothesenklappe), ambulant oder nosokomial erworbene IE, Dauer der implantierten Prothesen-klappe postoperativ (± 12 Monate) werden die Therapieempfehlungen angepasst.

Tabelle 5. Antimikrobielle Therapie der IE
(**Initiale empirische Therapie** und **Therapie einer kultur-negativen Endokarditis**)

Empirische Therapie und Therapie einer kultur-negativen Endokarditis			
Antibiotikum	**Dosierung (intravenös)**	**Max. Dosis**	**Dauer (Wo.)**
Ambulant erworbene Nativklappenendokarditis und Prothesenklappen IE (> 12 Monate postop)			
Ampicillin/β-Laktamase-Inhibitor (Sulbactam)	300 mg/kg/Tag [a] in (4-)6 Dosen	12 g/Tag [a]	4-6
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel [b]	4-6
Bei Patienten mit β-Laktam-Unverträglichkeit			
Vancomycin	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen	2 g/Tag n. Spiegel [c]	4-6
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel [b]	4-6
Nosokomiale Nativklappenendokarditis [d] und Prothesenklappen IE (< 12 Monate postop)			
Vancomycin	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen	2 g/Tag n. Spiegel [c]	4-6
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel [b]	2
plus Ceftazidim oder Cefepim	100-150 mg/kg/Tag in 3 Dosen 100-150 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen	4 g/Tag 6 g/Tag	4-6 4-6
plus Rifampicin	20 mg/kg/Tag in 3 Dosen	900 mg/Tag	4-6

[a] bezieht sich auf die Kombination Ampicillin:Sulbactam (2:1) Anteil, Sulbactam max. Dosis 4g/d
[b] Gentamicin Talspiegel < 2,0 mg/l
[c] Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/l
[d] assoziiert mit intravenösem Zugang

Abbildung 2. Antimikrobielle Therapie bei infektiöser Endokarditis im Kindesalter und bei EMAH



7.3.2 Spezifische kausale Therapie bei Streptokokken (einschließlich Enterokokken)

Tabelle 6. Antimikrobielle Therapie der IE (**Orale Streptokokken und Enterokken**)

Orale Streptokokken und Enterokokken			
Antibiotikum	**Dosierung (intravenös)**	**Max. Dosis**	**Dauer (Wo.)**
Penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK<0,125 mg/l)			
Standard-Therapie			
Penicillin G	200.000 E/kg/Tag in (4-)6 Dosen	12-18 Mio E/Tag	4
oder Ampicillin	300 mg/kg/Tag in (4-)6 Dosen	12 g/Tag	4
oder Ceftriaxon	100 mg/kg/Tag als Einzeldosis	2 g/Tag	4
Zwei-wöchige Therapie[b]			
Siehe oben	siehe oben		
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel[c]	2
Bei Patienten mit Penicillin-Unverträglichkeit			
Vancomycin oder Cefazolin oder Ceftriaxon	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen 100 mg/kg/Tag in 3 Dosen 100 mg/kg/Tag als Einzeldosis	2 g/Tag n. Spiegel[d] 12 g/Tag 2 g/Tag	4
Bei Streptokokken-Stämmen mit erhöhter Penicillin-MHK (MHK 0,125-2 mg/l) bzw. Ampicillin-empfindliche Enterokokken (E. faecalis)			
Standard-Therapie			
Penicillin G (bei Streptokokken) oder Ampicillin (bei Enterokokken)	200.000 E/kg/Tag in (4-)6 Dosen 300 mg/kg/Tag in (4-)6 Dosen	12-18 Mio E/Tag 12 g/Tag	4 4-6
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel[c]	2
Bei Patienten mit Penicillin-Unverträglichkeit bzw. Ampicillin-resistente Enterokokken (E.faecium)			
Vancomycin	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen	2 g/Tag n. Spiegel[d]	4 (-6 [e])
plus Gentamicin	3-6 mg/kg/ Tag als Einzeldosis	n. Spiegel	2
Enterokokken (inkl. E. faecium) mit „High level Aminoglykosid Resistenz"			
Ampicillin **plus** Ceftriaxon oder	300 mg/kg/Tag in (4-)6 Dosen 100 mg/kg/Tag in 2 Dosen	12 g/Tag 2 g/Tag	4-6 [f]
Vancomycin **plus** Gentamicin [e]	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen 3-6 mg/kg/Tag als Einzeldosis	2 g/Tag n. Spiegel [d] n. Spiegel [c]	4-6

[a] bei Prothesenklappen IE oder Symptomen über 3 Monate wird eine Therapiedauer von 6 Wochen empfohlen
[b] nur bei unkomplizierter Nativklappenendokarditis
[c] Gentamicin Talspiegel < 2,0 mg/l
[d] Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/l
[e] bei Enterokokken
[f] bei high-level Gentamicin-Resistenz (MHK> 500 mg/l), aber Streptomycin-Sensitivität Gentamicin durch Streptomycin (15 mg/kg/Tag in 2 Dosen) ersetzen (Spiegel kontrollieren: Talspiegel <10 mg/l).

Streptokokken stellen neben Staphylokokken die häufigsten Erreger der IE im Kindesalter dar. Generell ist bei β-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 6) [93].

Die antimikrobielle Therapie der Enterokokken IE ist abhängig von dem Vorliegen eines β-Laktam-empfindlichen oder resistenten Stamms (Tabelle 6). Ein Synergismus zwischen β-Laktam-Antibiotika und Gentamicin ist nur zur erwarten, wenn keine sogenannte „high-level“ Resistenz gegenüber Gentamicin oder Streptomycin bei den Enterokokken vorliegt. Es ist deshalb notwendig, dass das mikrobiologische Labor die MHK für Gentamicin und Streptomycin bestimmt, ob eine „high-level“-Resistenz vorliegt (MHK > 500mg/l). Bei „high-level“-Resistenz ist eine Therapie mit β-Laktam-Antibiotikum plus Gentamicin nicht sinnvoll, sondern muss angepasst werden (Tabelle 6).

Granulicatella und Abiotrophia Stämme können eine IE mit längerem Verlauf und größeren Vegetationen verursachen und sollten daher länger behandelt werden –mit Penicillin G, Ceftriaxon oder Vancomycin für mindestens 6 Wochen und kombiniert mit Gentamicin für die ersten 2 Wochen.

7.3.3 Spezifische kausale Therapie bei Staphylokokken

Gegenüber früheren Leitlinien sind die aktuellen Leitlinien weiterhin zurückhaltend bei der Empfehlung von Gentamicin als synergistische Therapie mit den β-Laktam Antibiotika, so dass Gentamicin bei Staphylokokken-IE nur optional empfohlen wird (Tabelle 7) [94].

Bei der Gabe von Rifampicin ist auf die Interaktion mit anderen Substanzen (insbesondere Marcumar) zu achten.

Aktuelle Daten belegen eine sehr gute Wirksamkeit von Daptomycin bei Staphylokokken IE, welches sehr günstige Eigenschaften in Bezug auf Bakterizidie, Gewebepenetration und Pharmakokinetik aufweist [95, 96]. Daptomycin (10 bis 12 mg/kg/Tag) ist auch eine Alternative zu Vancomycin und generell für die Behandlung von Kindern geeignet [97]. Die angegebene Dosis liegt deutlich über der zugelassenen Dosis (6 mg/kg KG/Tag). Eine Kombination mit einem gegen Staphylokokken wirksamen Penicillin wird empfohlen, um die Entwicklung einer Resistenz gegen Daptomycin zu vermeiden, dies in Rücksprache mit dem Endokarditis Team bzw. mit den Infektiologen [98].

Desweiteren ist die Anwendung eines β-Laktam Antibiotikums bei Staphylokokken effektiver als Vancomycin, da die Staphylokokken dem Vancomycin gegenüber eine Toleranz zeigen [99]. Das Staphylokokkenwachstum wird von Vancomycin zwar gehemmt, aber die Bakterien werden nicht abgetötet und

könnten eine spätere Rezidivinfektion verursachen. Das ist bei IE, bei der man von einer Biofilm-Bildung ausgehen muss von großer Relevanz. Wenn Vancomycin verwendet werden muss, z. B. bei β-Laktam-resistenten Erregern, sollte der Talspiegel immer zwischen 15 und 20 mg/l liegen. Bei Gentamicin kann man die Nephrotoxizität durch einmal tägliche Dosierung und regelmäßige Kontrollen des Serum-Talspiegels vermindern (Tabelle 7) [100].

Tabelle 7. Antimikrobielle Therapie der IE (**Staphylokokken und HACEK**)

Methicillin-empfindliche Staphylokokken			
Antibiotikum	**Dosierung (intravenös)**	**Max. Dosis**	**Dauer(Wo.)**
Nativklappen IE und Prothesenklappen IE (> 12 Monate postop)			
Flucloxacillin	200 mg/kg/Tag in (4-)6 Dosen	12 g/Tag	4-6
Prothesenklappen IE (< 12 Monate postop)			
Flucloxacillin	200 mg/kg/Tag in (4-)6 Dosen	12 g/Tag	≥ 6
plus Rifampicin	20 mg/kg/Tag in 2 Dosen	900 mg/Tag	≥ 6
plus Gentamicin	3 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel [a]	2
Methicillin-resistente Staphylokokken oder bei Patienten mit β-Laktam-Unverträglichkeit			
Nativklappen IE und Prothesenklappen IE			
Vancomycin	60 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen	n. Spiegel [b]	≥ 6
plus Rifampicin [c]	20 mg/kg/Tag in 2 Dosen	900 mg/Tag	≥ 6
plus Gentamicin oder	3 mg/kg/Tag als Einzeldosis	n. Spiegel [a]	2
Daptomycin	10-12 mg/kg/Tag in 1 Dosis	1 g/Tag	6
HACEK			
Ceftriaxon oder	100 mg/kg/Tag in 2 Dosen	2 g/Tag	4
Ampicillin/β-Laktamase-Inhibitor (Sulbactam)	300 mg/kg/Tag [d] in (4-)6 Dosen	12 g/Tag [d]	4

[a] Gentamicin Talspiegel < 2,0 mg/l
[b] Vancomycin Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/l
[c] nur bei Prothesenklappen IE
[d] bezieht sich auf die Kombination Ampicillin:Sulbactam (2:1) Anteil, Sulbactam max. Dosis 4g/d

7.3.4 Spezifische kausale Therapie bei HACEK, Pilzen und Kultur-negativer Endokarditis

Zur HACEK-Gruppe gehören langsam wachsende gramnegative Bakterien. Der Nachweis derartiger anspruchsvoller Erreger aus den Blutkulturen ist in der Regel bei modernen Blutkultursystemen erfolgreich. Die Therapie erfolgt wegen

einer erhöhten Resistenz gegenüber Penicillin mit Ceftriaxon oder Ampicillin / β-Laktamase-Inhibitor für vier Wochen (Tabelle 7) [101].

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 Absprache mit dem Endokarditis Team erfolgen [102] [102].

Pilze als Ursache einer IE 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 [103-105]. In den seltenen Fällen einer infektiösen Endokarditis durch Pilze sollte die Therapie bezüglich Substanz und Dauer unbedingt in Konsultation mit dem Endokarditis-Team stattfinden.

Bei der kultur-negativen Endokarditis wird die initiale empirische Therapie für die Gesamtdauer der Therapie fortgeführt (Tabelle 5).

7.4 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Zur Indikationsstellung der chirurgischen Behandlung der akuten IE liegen für das Kindesalter oder die EMAH Population wenige systematische Daten vor [106] verwiesen werden soll somit auf die aktuellen allgemeinen europäischen Leitlinien zur Behandlung der IE [8]. Die operative Behandlung ist mittel- bis langfristig bei etwa der Hälfte der Patienten mit IE aufgrund schwerwiegender Komplikationen notwendig [19, 107-109].

Operationsindikationen in der akuten Phase der IE ergeben sich aus den aufgetretenen Komplikationen, dazu zählen:

- die Behandlung oder die Vermeidung einer progredienten Herzinsuffizienz,
- das Vorliegen einer unkontrollierten Infektion unter antibiotischer Therapie und positiver Blutkulturen,
- die Vermeidung irreversibler struktureller kardialer Schäden oder
- die Vermeidung von Embolien [5, 66].

- Ca. 50 % der Patienten mit IE bei angeborenem Herzfehler müssen operiert werden, akut, während oder nach antimikrobieller Therapie im weiteren Verlauf.
- Akute OP-Indikationen sind die progrediente Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion, schwere strukturelle Klappenschäden oder Embolien
- Operative Verfahren sind die Klappenrekonstruktion und der Ersatz der befallenen Herzklappen. Infiziertes prothetisches Material muss entfernt und durch ein neues Implantat ersetzt werden.

7.4.1 Operationszeitpunkt

Als Operationszeitpunkte nach Beginn einer empirischen antibiotischen Therapie werden definiert: notfallmäßige (innerhalb 24 Stunden), dringende (innerhalb 1 Woche) und elektive (1-2 Wochen) Eingiffe [23]. Verschiedene Studien haben jedoch bei Erwachsenen aufgezeigt, dass ein frühzeitiges operatives Eingreifen in der akuten Phase der IE mit schweren Verlauf trotz bereits eingetretener Komplikationen ein niedrigeres Risiko im Vergleich zu einem späteren Operationszeitpunkt haben kann. Hier liegen bisher jedoch nur Daten aus der Erwachsenenpopulation mit IE vor [110, 111], insbesondere unter Berücksichtigung embolischer Komplikationen bei Mitralklappenendokarditis [112-115].

Dieses proaktive, chirurgische Vorgehen findet im Erwachsenenalter tendenziell häufigere Anwendung [115].

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 Mortalitätsrisiko hängt vom individuellen Profil ab, für die Mehrzahl der Eingriffe liegt es bei 5 bis 10% [116]. Eine elektive Operation nach Abheilen der Endokarditis normalisiert das operative Risikoprofil.

Unklar ist, ob und wie lange eine antimikrobielle Behandlung erfolgen sollte, bevor eine indizierte Operation erfolgt. Wahrscheinlich hilft eine Dauer von 24 bis 48 Stunden einer antimikrobiellen 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. Der optimale Operationszeitpunkt ist dabei eher abhängig von der hämodynamischen Stabilisierung des Patienten als von der Dauer der antimikrobiellen Therapie und unterliegt den Erfahrungen der betreuenden Behandlungsteams im Sinne einer individuellen Risikoabwägung für jeden Patienten.

7.4.2 Operationsindikation - Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Komplikation der IE und kann der Grund für eine operative Therapie sein [5, 66, 108]. Sie ist bei Befall der Aortenklappe häufiger als bei IE der Mitralklappe [66, 108]. Die Herzinsuffizienz tritt in etwa 30% der Fälle in der aktiven Phase der IE auf und ist bei EMAH ein wichtiger Prädiktor für Letalität der Erkrankung [5, 66, 75, 108, 117, 118]. Sie sollte durch eine frühzeitige Operation behandelt werden [83, 84, 86].

7.4.3 Operationsindikation – unkontrollierte Infektion

Die unkontrollierte Infektion ist eine weitere Komplikation der IE, die zur Notwendigkeit der Operation führt [66, 108]. Diese beinhaltet persistierende klinische und laborchemische Infektionszeichen trotz adäquater konservativer Therapie, in Einzelfällen die Infektion mit resistenten Keimen oder lokal unkontrolliertem Infekt mit fortschreitender Destruktion der Klappenanlage, Abszessbildung etc. Persistierendes Fieber kann durch inadäquate antimikrobielle Therapie, resistente Keime, Katheterinfektion, drug fever, lokal unkontrollierter Infektion oder extrakardiale Manifestation der IE verursacht sein [117, 119, 120]. Der paravalvuläre Abszess ist ein häufiger Grund für eine unkontrollierte Infektion; er hat eine ungünstige Prognose und erfordert fast ausnahmslos die operative Behandlung [121-123]. Der paravalvuläre Abszess ist häufiger bei der IE der Aortenklappe als der Mitralklappe [66, 121-123] und sehr häufig bei Prothesenklappen IE [66, 120]. Pseudoaneurysmen und Fisteln können die Folge sein [124, 125], seltener Ventrikelseptumdefekt oder AV-Block

[121-123]. Eine unkontrollierte Infektion sollte durch eine frühzeitige Operation behandelt werden, sofern nicht schwere Komorbiditäten das Risiko erheblich erhöhen (Tabelle 4) [83, 84, 86].

7.4.4 Operationsindikation - Embolie

Embolische Komplikationen sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation der IE [117, 126-129] insbesondere die zerebrale Embolie führt zu hoher Morbidität und Letalität [126]. Es gibt jedoch auch Fälle mit uncharakteristischer Symptomatik, wie z.B. Kopfschmerzen, bei denen die Diagnose erst durch das zerebrale MRT gestellt wird [127]. Das Risiko der Embolie wird in erster Linie determiniert durch Größe (>10 mm bei Jugendlichen und Erwachsenen) und Motilität der Vegetationen [126] 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 [84, 126, 130-132]. Kontroverse Daten existieren zur zerebralen Morbidität nach einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation aufgrund einer stattgefundenen zerebralen Embolie [133-135]. In diesen Fällen muss eine individuelle und interdisziplinäre (inkl. Neuroradiologie und Neurologie) Entscheidung zur Findung des optimalen OP-Zeitpunktes getroffen werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Verschlechterung der neurologischen Symptomatik ist gering, bei der Mehrzahl der Betroffenen sieht man eine mehr oder weniger rasche neurologische Besserung [135]. Ein eindeutig sicheres 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 [134].

7.4.5 Prinzipien der operativen Therapie

Die beiden Hauptziele 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 [84, 115, 132, 136, 137]. 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 [137-140].

Bei einem notwendigen Klappenersatz werden in den meisten Zentren biologische Implantate (idealerweise als Homograft) gegenüber mechanischen Klappen bevorzugt.

Handlungsempfehlung 3: Leitlinie Infektiöse Endokarditis	DGPK
Operative Therapie bei IE	
• Mit der operativen Therapie bei IE soll das infizierte Gewebe, auf jeden Fall der Ursprung von Embolien (Vegetationen) möglichst komplett entfernt werden.	
• Ziel der operativen Therapie der IE ist die Wiederherstellung der Klappenanatomie und -funktion.	
• Rekonstruktive Verfahren sollten wegen ihrer Vorteile in Bezug auf Wachstum und klappenassoziierte Komplikationen bevorzugt werden.	
• Bei Notwendigkeit eines Klappenersatzes sollte die Entscheidung für das Implantat (mechanisch, biologisch, ggf. Autograft für die Aortenklappe) die individuellen Aspekte des Patienten berücksichtigen.	
• Auf die Implantation von permanentem Fremdmaterial in lokal unkontrolliertem Infektionsgeschehen, zum Beispiel Schritt-machersysteme o.ä. sollte – wenn möglich - verzichtet werden.	

8 Verlauf und Prognose

Nach erfolgreicher Therapie sind zunächst kurzfristige (1-2 Wochen), danach in regelmäßigen Abständen Nachsorgetermine in der Kinderkardiologie mit klinischer Untersuchung, Ruhe-EKG, transthorakaler Echokardiographie und ggf. laborchemischen Kontrollen notwendig. Nach Abschluss der antimikrobiellen Therapie ist nur bei klinisch auffälligen Patienten mit erneutem Fieber (V.a. Rezidiv) eine Blutkulturdiagnostik sowie die neuerliche diagnostische Kaskade erforderlich.

Kinder und EMAH mit einer durchgemachten IE behalten ein lebenslang erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten [7, 81]. Eine Endokarditisprophylaxe entsprechend der aktuellen Empfehlungen ist lebenslang indiziert. Eine antimikrobielle Dauerprophylaxe wie bei Zustand nach rheumatischen Fieber ist jedoch nicht erforderlich (siehe DGPK-Leitlinie „Rheumatisches Fieber – Poststreptokokkenarthritis“) Die Sanierung anderer potentieller bakterieller Eintrittspforten und die Etablierung einer dauerhaften Zahngesundheit hat höchste Priorität [141, 142].

9 Endokarditisprophylaxe

Die Prävention der IE kann in die Primär- und Sekundärprophylaxe unterteilt werden. Sie besteht einerseits in der Primärprophylaxe, die verschiedene Präventionsbemühungen heutzutage mit dem eindeutigen Fokus auf die dentale Gesundheit für die gesamte Risikopopulation umfasst. Andererseits besteht sie in der Sekundärprophylaxe, die heute nur noch bei einer kleinen Gruppe von Patienten aus der Risikopopulation eine spezifische antibiotische Endokarditisprophylaxe in Risikosituationen mit besonders hohem Ausmaß einer transitorischen Bakteriämie auch hier schwerpunktmäßig bei dentalen Eingriffen vorsieht.

Kernaussage 7:	**Leitlinie Infektiöse Endokarditis**
Endokarditisprophylaxe	

- Die **Primärprophylaxe** einer IE beinhaltet Präventionsbemühungen für die Risikopopulation, mit dem Fokus auf die dentale Gesundheit.
- Ziel ist die Reduktion von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß transitorischer Bakteriämien im Alltag.
- Die antibiotische Endokarditisprophylaxe als **Sekundärprophylaxe** soll transitorische Bakteriämien verhindern.
- Als Risikoprozeduren und damit Indikation für eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei Hochrisikopatienten gelten zahnärztliche Behandlungen, die zu Bakteriämien führen können.

9.1 Primärprophylaxe

Die Primärprophylaxe der IE setzt darauf, möglichst frühzeitig der 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 Fremdmaterial. Besondere Bedeutung hat die Etablierung einer optimalen Zahngesundheit der gesamten Familie durch gute Zahn- und Mundhygiene, regelmäßiges Zähneputzen, Vermeidung kariogener Nahrungsmittel (Zucker), Dentalprophylaxe und zahnmedizinischer Therapie. Diese Maßnahmen sollen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß transitorischer Bakteriämien reduzieren [143]. Spätestens bis 2 Wochen vor elektiven herzchirurgischen Eingriffen sollten erforderliche Zahnsanierungen abgeschlossen sein [144]. Analog fokussiert die Primärprophylaxe auf eine sorgfältige Haut- und Nagelpflege (z.B. dermatologische Erkrankungen wie Akne, oder Eingriffe wie 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 Prothesenklappen IE mit Zurückhaltung zu handhaben; stattdessen sollte eine rekonstruktive Klappenchirurgie priorisiert werden. Im perioperativen kardiochirurgischen Setting sind neben der Berücksichtigung der allgemeinen krankenhaushygienischen Regeln (z.B. Händedesinfektion) vor allem spezifische Maßnahmen wie konsequente Wundbehandlung, frühzeitige Entfernung von nicht mehr erforderlichen Fremdmaterialien wie Tubus, temporäre Schrittmacherkabel, Drainagen oder lang liegende peripherzentrale oder zentrale Venenkatheter zur Primärprophylaxe einer nosokomial erworbenen IE erforderlich.

Mit einem hohen Risiko für eine Prothesenklappen IE ist insbesondere die transvenöse Schrittmacherelektrodenimplantation im Kindesalter verbunden [145], der alternativ durch eine epikardiale Elektrodenanlage vorgebeugt werden kann. Auf die entsprechenden Empfehlungen zum Management von Schrittmacherinfektionen sei verwiesen [146]. 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.

Handlungsempfehlung 4: Leitlinie Infektiöse Endokarditis	
Endokarditisprophylaxe	
• Spätestens bis 2 Wochen vor elektiven herzchirurgischen Eingriffen sollten erforderliche Zahnsanierungen abgeschlossen sein.	
• Nach Ermessen des behandelnden Arztes kann eine Antibiotika-Prophylaxe auch Patienten außerhalb der Risikogruppen in Einzelfällen gegeben werden.	
• Bei zahnärztlichen Eingriffen bei Hochrisikopatienten soll weiterhin eine Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt werden.	
• Bei Risikopatienten mit manifester Infektion wird anstelle der Prophylaxe eine antimikrobielle Therapie empfohlen.	

9.2 Sekundärprophylaxe

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

Die Indikationen zur antibiotischen Endokarditisprophylaxe wurden in den Leitlinien der American Heart Association von 2007 [7], den Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2008 [147] und der European Society of Cardiology (ESC) von 2009 [62] und zuletzt von 2015 [8] 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 Endokarditisprophylaxe, so wie sie empfohlen wurde, auch effektiv ist, ist bisher nur unzureichend überprüft [148].

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 [149-151].

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 bestimmten zahnärztlichen Eingriffen (siehe unten) bei **Hochrisikopatienten** sollte weiterhin eine Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt werden [7, 152].

Zu diesen Patienten gehören [81]:

a. Patienten mit Prothesenklappen oder mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung prothetischen Fremdmaterials.

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 von sechs Monaten nach operativer oder interventioneller Korrektur unter Verwendung prothetischen Fremdmaterials.

III. Persistierende residuelle Defekte nach Einbringen von chirurgischem oder interventionellem prothetischem Fremdmaterial.

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 [81].

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) [81].

Tabelle 8. Empfohlene Antibiotika bei einer Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen im Kindesalter [81]

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

[a] Die Dosis für Erwachsene entspricht der gewichtsadaptierten Maximaldosis bei größeren Kindern.
[b] Penicillin G oder V kann als Alternative verwendet werden.
[c] Alternativ Cefazolin oder Ceftriaxon 50 mg/kg i.v. bzw. 1 g i.v. für Erwachsene.
[d] 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.
[e] 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.

In den meisten Zentren wird nach herzchirurgischen Eingriffen insbesondere bei Implantation von Fremdmaterial wie Prothesenklappen oder Schrittmacherelektroden aufgrund des Infektionsrisikos und der Schwere der Verläufe eine perioperative Prophylaxe (bis zu 48 Stunden postoperativ) gegen koagulasenegative Staphylokokken und Staphyloccocus aureus entsprechend der lokalen Erreger- und Resistenzsituation durchgeführt, wobei die Datenlage schwierig ist.

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 β-Laktamaseinhibitor, Cefazolin oder Clindamycin insbesondere gegen Streptokokken der Streptoccocus anginosus-Gruppe sowie Staphyloccocus 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 β-hämolysierende Streptokokken mit einem staphylokokkenwirksamen Penicillin oder Cephalosporin empfohlen, bei β-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 β-Laktam-Antibiotika.

10. Durchführung der Diagnostik und Therapie

Für die multidisziplinäre Zusammenarbeit wird neu ein Endokarditis-Team vorgeschlagen, welches sich aus Kinderkardiologen und EMAH-Kardiologen, Mikrobiologen, Infektiologen, Herzchirurgen und Vertretern anderer Fachdisziplinen zusammensetzt [43]. Dieses multidisziplinäre Vorgehen im Endokarditis-Team ist begründet in den heterogenen klinischen Aspekten der IE mit den diagnostischen Möglichkeiten verschiedener Spezialisten und therapeutischen Erfordernissen eines frühzeitigen chirurgischen Vorgehens. Koordinierung und Durchführung der Diagnostik durch einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“; bei Erwachsenen durch einen Arzt mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Kardiologie für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ bzw. einen EMAH-zertifizierten Arzt.

Therapeutische Maßnahmen bei Patienten bis zum 18.LJ (einschliesslich Transition) obliegen der Verantwortung eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“, bei Erwachsenen eines Arztes mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Kardiologie für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ bzw. eines EMAH-zertifizierten Arztes. Operative Eingriffe sollen altersunabhängig von einem Herzchirurgen mit Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in einem kinderherzchirurgischen Zentrum bzw. einem zertifizierten EMAH-Zentrum durchgeführt werden.

11 Literatur

1. Horstkotte, D., *Mikrobiell verursachte Endokarditis: klinische und tierexperimentelle Untersuchungen.* 2. Auflage Steinkopff, Darmstadt,, 1995.
2. Brusch, J.L., *Infective endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices*. 2007, New York: Informa Healthcare. 384.
3. Que, Y.A. and P. Moreillon, *Infective endocarditis.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(6): p. 322-36.
4. Holland, T.L., et al., *Infective endocarditis.* Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16059.
5. Baddour, L.M., 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): p. e394-434.
6. Cahill, T.J., et al., *Challenges in Infective Endocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(3): p. 325-344.
7. Wilson, W., 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): p. 1736-54.
8. Habib, G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM).* Eur Heart J, 2015. **36**(44): p. 3075-128.
9. Day, M.D., et al., *Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis.* Circulation, 2009. **119**(6): p. 865-70.
10. Rosenthal, L.B., et al., *The changing epidemiology of pediatric endocarditis at a children's hospital over seven decades.* Pediatr Cardiol, 2010. **31**(6): p. 813-20.
11. Kuijpers, J.M., et al., *Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material.* Eur Heart J, 2017. **38**(26): p. 2048-2056.
12. Talha, K.M., et al., *Pathogen influence on epidemiology, diagnostic evaluation and management of infective endocarditis.* Heart, 2020. **106**(24): p. 1878-1882.
13. Selton-Suty, C., et al., *Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey.* Clin Infect Dis, 2012. **54**(9): p. 1230-9.
14. Murdoch, D.R., et al., *Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study.* Arch Intern Med, 2009. **169**(5): p. 463-73.
15. Knirsch, W. and D. Nadal, *Infective endocarditis in congenital heart disease.* Eur J Pediatr, 2011. **170**(9): p. 1111-27.

16. Ishiwada, N., et al., *Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease.* Circ J, 2005. **69**(10): p. 1266-70.
17. Niwa, K., et al., *Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study.* Heart, 2005. **91**(6): p. 795-800.
18. Coward, K., N. Tucker, and T. Darville, *Infective endocarditis in Arkansan children from 1990 through 2002.* Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(12): p. 1048-52.
19. Knirsch, W., et al., *Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease.* Int J Cardiol, 2005. **101**(2): p. 285-91.
20. Thom, K., et al., *Incidence of infective endocarditis and its thromboembolic complications in a pediatric population over 30years.* Int J Cardiol, 2018. **252**: p. 74-79.
21. Schollin, J., B. Bjarke, and G. Wesstrom, *Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection.* Acta Paediatr Scand, 1986. **75**(6): p. 993-8.
22. Rushani, D., et al., *Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors.* Circulation, 2013. **128**(13): p. 1412-9.
23. Dixon, G. and G. Christov, *Infective endocarditis in children: an update.* Curr Opin Infect Dis, 2017. **30**(3): p. 257-267.
24. Di Filippo, S., et al., *[Infective endocarditis in children].* Arch Pediatr, 2006. **13**(6): p. 629-30.
25. Pant, S., et al., *Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011.* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(19): p. 2070-6.
26. Dayer, M.J., et al., *Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis.* Lancet, 2015. **385**(9974): p. 1219-28.
27. Shakoor, A., et al., *Uncommon Infections in Children Suggest Underlying Immunodeficiency: A Case of Infective Endocarditis in a 3-Year-Old Male.* Case Rep Infect Dis, 2018. **2018**: p. 9380763.
28. Verheugt, C.L., et al., *Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population.* Eur Heart J, 2011. **32**(15): p. 1926-34.
29. Knirsch, W., et al., *Time-trend population analysis of the clinical and epidemiologic effect on pediatric infective endocarditis after change of antibiotic prophylaxis guidelines.* Infection, 2020. **48**(5): p. 671-678.
30. Chatterjee, A., et al., *Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies.* J Am Heart Assoc, 2017. **6**(8).
31. Eicken, A., et al., *Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients.* Eur Heart J, 2011. **32**(10): p. 1260-5.
32. Uebing, A. and M.L. Rigby, *The problem of infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve implantation.* Heart, 2015. **101**(10): p. 749-51.
33. Patel, M., et al., *Percutaneous pulmonary valve endocarditis: incidence, prevention and management.* Arch Cardiovasc Dis, 2014. **107**(11): p. 615-24.
34. McElhinney, D.B., et al., *Multicenter Study of Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement.* J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(6): p. 575-589.
35. Moreillon, P., Y.A. Que, and A.S. Bayer, *Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis.* Infect Dis Clin North Am, 2002. **16**(2): p. 297-318.

36. Liesenborghs, L., et al., *Staphylococcus aureus endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves.* Eur Heart J, 2019.
37. Werdan, K., et al., *Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states.* Nat Rev Cardiol, 2014. **11**(1): p. 35-50.
38. Widmer, E., et al., *New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis.* Curr Infect Dis Rep, 2006. **8**(4): p. 271-9.
39. Moreillon, P. and Y.A. Que, *Infective endocarditis.* Lancet, 2004. **363**(9403): p. 139-49.
40. Liesenborghs, L., P. Verhamme, and T. Vanassche, *Staphylococcus aureus, master manipulator of the human hemostatic system.* J Thromb Haemost, 2018. **16**(3): p. 441-454.
41. Baddour, L.M., et al., *Nonvalvular cardiovascular device-related infections.* Circulation, 2003. **108**(16): p. 2015-2031.
42. Kramer, H.H., et al., *Current Clinical Aspects of Bacterial-Endocarditis in Infancy, Childhood, and Adolescence.* Eur J Pediatr, 1983. **140**(3): p. 253-259.
43. Baltimore, R.S., et al., *Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association.* Circulation, 2015. **132**(15): p. 1487-515.
44. Chirillo, F., et al., *Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis.* Am J Cardiol, 2013. **112**(8): p. 1171-6.
45. Botelho-Nevers, E., et al., *Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach.* Arch Intern Med, 2009. **169**(14): p. 1290-8.
46. Connell, T.G., et al., *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): p. 891-6.
47. Riedel, S., et al., *Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia.* J Clin Microbiol, 2008. **46**(4): p. 1381-5.
48. Fournier, P.E., et al., *Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases.* Clin Infect Dis, 2010. **51**(2): p. 131-40.
49. Levitov, A., et al., *Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography.* Crit Care Med, 2016. **44**(6): p. 1206-27.
50. Humpl, T., B.W. McCrindle, and J.F. Smallhorn, *The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiography in children with suspected infective endocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(11): p. 2068-71.
51. Hill, E.E., et al., *Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study.* Am Heart J, 2007. **154**(5): p. 923-8.
52. Cheung, G., et al., *Infective endocarditis following percutaneous pulmonary valve replacement: diagnostic challenges and application of intra-cardiac echocardiography.* Int J Cardiol, 2013. **169**(6): p. 425-9.
53. Tanis, W., et al., *The additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography in complex aortic prosthetic heart valve endocarditis.* Echocardiography, 2015. **32**(1): p. 114-25.
54. Koo, H.J., et al., *Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transoesophageal echocardiography: comparison with intra-operative findings.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018. **19**(2): p. 199-207.

55. Meyer, Z., et al., *The role of FDG-PET-CT in pediatric cardiac patients and patients with congenital heart defects.* Int J Cardiol, 2016. **220**: p. 656-60.
56. Duval, X., et al., *Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study.* Ann Intern Med, 2010. **152**(8): p. 497-504, W175.
57. Champey, J., et al., *Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. **35**(2): p. 159-68.
58. Durack, D.T., A.S. Lukes, and D.K. Bright, *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service.* Am J Med, 1994. **96**(3): p. 200-9.
59. Fournier, P.E., et al., *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): p. 629-33.
60. Li, J.S., et al., *Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis.* Clin Infect Dis, 2000. **30**(4): p. 633-8.
61. Tissieres, P., et al., *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): p. e467-e471.
62. Habib, G., 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): p. 2369-413.
63. Bos, D., et al., *Infective endocarditis in patients after percutaneous pulmonary valve implantation with the stent-mounted bovine jugular vein valve: Clinical experience and evaluation of the modified Duke criteria.* Int J Cardiol, 2021. **323**: p. 40-46.
64. San Roman, J.A., et al., *Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission.* Am J Med, 2007. **120**(4): p. 369 e1-7.
65. Chu, V.H., et al., *Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis.* Circulation, 2004. **109**(14): p. 1745-9.
66. Hasbun, R., et al., *Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality.* JAMA, 2003. **289**(15): p. 1933-40.
67. Mansur, A.J., et al., *Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis.* Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **44**(1): p. 2-10.
68. Wallace, S.M., et al., *Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome.* Heart, 2002. **88**(1): p. 53-60.
69. Netzer, R.O., et al., *Infective endocarditis: determinants of long term outcome.* Heart, 2002. **88**(1): p. 61-6.
70. Delahaye, 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): p. 849-57.
71. Di Filippo, S., *Clinical outcomes for congenital heart disease patients presenting with infective endocarditis.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020. **18**(6): p. 331-342.
72. Lertsapcharoen, P., et al., *Infective endocarditis in pediatric patients: an eighteen-year experience from King Chulalongkorn Memorial Hospital.* J Med Assoc Thai, 2005. **88 Suppl 4**: p. S12-6.
73. Liew, W.K., T.H. Tan, and K.Y. Wong, *Infective endocarditis in childhood: a seven-year experience.* Singapore Med J, 2004. **45**(11): p. 525-9.
74. Sadiq, M., M. Nazir, and S.A. Sheikh, *Infective endocarditis in children--incidence, pattern, diagnosis and management in a developing country.* Int J Cardiol, 2001. **78**(2): p. 175-82.

75. Yoshinaga, M., et al., *Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease.* Am J Cardiol, 2008. **101**(1): p. 114-8.
76. Tutarel, O., et al., *Infective endocarditis in adults with congenital heart disease remains a lethal disease.* Heart, 2018. **104**(2): p. 161-165.
77. Cahill, T.J., et al., *Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study.* Am Heart J, 2019. **215**: p. 70-77.
78. Mylotte, D., et al., *Incidence, Predictors, and Mortality of Infective Endocarditis in Adults With Congenital Heart Disease Without Prosthetic Valves.* Am J Cardiol, 2017. **120**(12): p. 2278-2283.
79. Alehan, D., et al., *Complications and outcome in left-sided endocarditis in children.* Turk J Pediatr, 2002. **44**(1): p. 5-12.
80. Hansen, D., K. Schmiegelow, and J.R. Jacobsen, *Bacterial endocarditis in children: trends in its diagnosis, course, and prognosis.* Pediatr Cardiol, 1992. **13**(4): p. 198-203.
81. Naber, C.K., et al., *Prophylaxe der infektiösen Endokarditis.* Kardiologe, 2007. **1**(4): p. 243-250.
82. Chu, V.H., et al., *Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis.* Circulation, 2015. **131**(2): p. 131-40.
83. Shamszad, P., et al., *Early surgical therapy of infective endocarditis in children: a 15-year experience.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(3): p. 506-11.
84. Hickey, E.J., et al., *Infective endocarditis in children: native valve preservation is frequently possible despite advanced clinical disease.* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(1): p. 130-5.
85. Chirouze, C., et al., *Impact of early valve surgery on outcome of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study.* Clin Infect Dis, 2015. **60**(5): p. 741-9.
86. Russell, H.M., et al., *Outcomes of Surgical Therapy for Infective Endocarditis in a Pediatric Population: A 21-Year Review.* Ann Thorac Surg, 2013. **96**(1): p. 171-175.
87. Lalani, T., et al., *In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis.* JAMA Intern Med, 2013. **173**(16): p. 1495-504.
88. Baddour, L.M., et al., *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association.* Circulation, 2015. **132**(15): p. 1435-86.
89. Sexton, D.J., 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): p. 1470-4.
90. Francioli, P., W. Ruch, and D. Stamboulian, *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): p. 1406-10.
91. Zimmerli, W., et al., *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): p. 1537-41.

92. Morris, A.J., et al., *Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery.* Clin Infect Dis, 2005. **41**(2): p. 187-94.
93. Sandoe, J.A., et al., *What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis?* J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(11): p. 2660-3.
94. Cosgrove, S.E., et al., *Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic.* Clin Infect Dis, 2009. **48**(6): p. 713-21.
95. Fowler, V.G., Jr., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus.* N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 653-65.
96. Arrieta, A.C., et al., *Randomized Multicenter Study Comparing Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard-of-care in Pediatric Patients With Staphylococcal Bacteremia.* Pediatr Infect Dis J, 2018. **37**(9): p. 893-900.
97. Liu, C., 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): p. e18-55.
98. Dhand, A., et al., *Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: role of enhanced daptomycin binding.* Clin Infect Dis, 2011. **53**(2): p. 158-63.
99. Kim, S.H., et al., *Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.* Antimicrob Agents Chemother, 2008. **52**(1): p. 192-7.
100. Contopoulos-Ioannidis, D.G., et al., *Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis.* Pediatrics, 2004. **114**(1): p. e111-8.
101. Paturel, L., et al., *Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis.* Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(2): p. 98-118.
102. Morpeth, S., et al., *Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis.* Ann Intern Med, 2007. **147**(12): p. 829-35.
103. Ellis, M.E., et al., *Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995.* Clin Infect Dis, 2001. **32**(1): p. 50-62.
104. Garzoni, C., V.A. Nobre, and J. Garbino, *Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**(12): p. 915-26.
105. Lye, D.C., et al., *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): p. 753-5.
106. Ferrieri, P., et al., *Unique features of infective endocarditis in childhood.* Circulation, 2002. **105**(17): p. 2115-26.
107. Nomura, F., et al., *Surgical intervention for infective endocarditis in infancy and childhood.* Ann Thorac Surg, 1995. **60**(1): p. 90-5.
108. Tornos, P., et al., *Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey.* Heart, 2005. **91**(5): p. 571-5.
109. Di Filippo, S., et al., *[Characteristics of infectious endocarditis in ventricular septal defects in children and adults].* Arch Mal Coeur Vaiss, 2004. **97**(5): p. 507-14.
110. Samura, T., et al., *Emergency valve surgery improves clinical results in patients with infective endocarditis complicated with acute cerebral infarction:*

analysis using propensity score matchingdagger. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(5): p. 942-949.
111. Murai, R., et al., *Outcomes of early surgery for infective endocarditis with moderate cerebral complications.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **153**(4): p. 831-840 e8.
112. Huuskonen, A., A. Vento, and P. Raivio, *Outcome of early vs delayed surgery for infective mitral endocarditis.* J Card Surg, 2019. **34**(8): p. 700-707.
113. Ghoreishi, M., et al., *Early Operation in Patients With Mitral Valve Infective Endocarditis and Acute Stroke Is Safe.* Ann Thorac Surg, 2018. **105**(1): p. 69-75.
114. Jia, L., et al., *Could Early Surgery Get Beneficial in Adult Patients with Active Native Infective Endocarditis? A Meta-Analysis.* Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 3459468.
115. Acar, C., *Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(6): p. 947; author reply 948.
116. Marom, D., et al., *Infective endocarditis in previously healthy children with structurally normal hearts.* Pediatr Cardiol, 2013. **34**(6): p. 1415-21.
117. Bouza, E., et al., *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): p. 298-307.
118. Miro, J.M., 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): p. 507-14.
119. Thuny, F., et al., *Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study.* Circulation, 2005. **112**(1): p. 69-75.
120. Anguera, I., et al., *Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves.* Am J Cardiol, 2006. **98**(9): p. 1261-8.
121. Daniel, W.G. and F.A. Flachskampf, *Infective endocarditis.* In: Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. eds. , 2006. **The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell Publishing**: p. 671-684.
122. Leung, D.Y., et al., *Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess.* Br Heart J, 1994. **72**(2): p. 175-81.
123. Graupner, C., et al., *Periannular extension of infective endocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(7): p. 1204-11.
124. Anguera, I., 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): p. 288-97.
125. Tingleff, J., 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): p. 93-100.
126. Thuny, F., et al., *Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study.* Eur Heart J, 2007. **28**(9): p. 1155-61.
127. Di Salvo, G., et al., *Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1069-76.
128. Steckelberg, J.M., et al., *Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography.* Ann Intern Med, 1991. **114**(8): p. 635-40.
129. De Castro, S., 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): p. 1030-4.
130. Vilacosta, I., et al., *Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1489-95.
131. Bishara, J., et al., *Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention.* Clin Infect Dis, 2001. **33**(10): p. 1636-43.
132. Al Jubair, K., et al., *Endocarditis in the young.* Cardiol Young, 1994. **4**(3): p. 252-4.
133. Venkatesan, C. and M.S. Wainwright, *Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases.* Pediatr Neurol, 2008(4): p. 243-7.
134. Yoshioka, D., 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): p. 489-95; discussion 496.
135. Thuny, F., et al., *Management of infective endocarditis: challenges and perspectives.* Lancet, 2012. **379**: p. 965-75.
136. de Kerchove, L., et al., *Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(4): p. 592-9.
137. Edwards, M.B., et al., *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): p. 156-64.
138. Knosalla, C., et al., *Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess--11 year results.* Eur Heart J, 2000. **21**(6): p. 490-7.
139. David, T.E., et al., *Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(1): p. 43-8.
140. Nataf, P., et al., *Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis.* Eur Heart J, 1995. **16 Suppl B**: p. 99-102.
141. Baumgartner, H., 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): p. 2915-57.
142. Habib, G., et al., *Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study.* Eur Heart J, 2019. **40**(39): p. 3222-3232.
143. Lockhart, P.B., et al., *Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction.* Circulation, 2008. **117**(24): p. 3118-25.
144. 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.*
145. Weber, 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): p. 544-50.
146. Baddour, L.M., et al., *Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2010. **121**(3): p. 458-77.
147. Stokes, T., R. Richey, and D. Wray, *Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance.* Heart, 2008. **94**(7): p. 930-1.

148. Lockhart, P.B., et al., *Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures.* Circulation, 2004. **109**(23): p. 2878-84.
149. Lockhart, P.B., *The risk for endocarditis in dental practice.* Periodontol 2000, 2000. **23**(1): p. 127-35.
150. Roberts, G.J., *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): p. 317-25.
151. Forner, L., et al., *Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation.* J Clin Periodontol, 2006. **33**(6): p. 401-7.
152. Richey, R., D. Wray, and T. Stokes, *Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance.* BMJ, 2008. **336**(7647): p. 770-1.