

Multimodale Bildgebung bei diagnostisch schwierigen Fällen hilfreich

Endokarditis Guidelines

Die infektiöse Endokarditis ist eine komplexe Krankheit, welche mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Um eine möglichst optimale Behandlung gewährleisten zu können, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere zwischen Kardiologen, Infektiologen, Radiologen und Herzchirurgen, notwendig. Publikationen neuer Artikel, Verbesserungen bei den bildgebenden Verfahren und Diskrepanzen zwischen bisherigen europäischen und amerikanischen Guidelines haben dazu geführt, dass die europäischen Guidelines 2015 aktualisiert wurden (1). Der vorliegende Artikel fasst diese neuen Richtlinien zusammen.

L'endocardite infectieuse est une maladie complexe, qui est associée à une mortalité élevée. Pour assurer le meilleur traitement possible, une coopération interdisciplinaire étroite, notamment entre les cardiologues, les spécialistes des maladies infectieuses, les radiologues et les chirurgiens cardiaques, est nécessaire. Les nouvelles publications, l'amélioration des techniques d'imagerie et les divergences entre les directives européennes et américaines récentes ont conduit à une mise à jour des lignes directrices européennes en 2015 (1). Cet article résume ces nouvelles lignes directrices.

Prävention

Die Indikationen zur Durchführung einer Endokarditisprophylaxe wurden bereits vor einigen Jahren eingeschränkt. Alltägliche Aktivitäten, wie das Zähneputzen, verursachen repetitive, schwache Bakteriämien, welche vermutlich ein höheres Risiko für die Entstehung einer Endokarditis darstellen, als die seltenen Bakteriämien im Rahmen eines (zahn-)ärztlichen Eingriffes (2). Man geht daher davon aus, dass die antibiotische Endokarditisprophylaxe, wenn überhaupt, nur eine geringe Anzahl an Endokarditiden zu verhindern vermag. Eine Endokarditisprophylaxe wird daher nur noch für Patienten mit dem höchsten Risiko für den Erwerb und für einen ungünstigen Verlauf einer Endokarditis empfohlen. Gemäss den europäischen Richtlinien handelt es sich dabei um Patienten mit Klappenprothesen oder mit rekonstruierten Klappen (wenn prothetisches Material verwendet), Patienten nach durchgemachter Endokarditis oder um Patienten mit zyanotischen, palliativ versorgten oder durch Fremdmaterial korrigierten (für 6 Monate postinterventionell) kongenitalen Vitien (1). Die Schweizer Richtlinien empfehlen zusätzlich eine Prophylaxe für Patienten mit einem Ventrikelseptumdefekt, einem persistierenden Ductus Botalli oder für Patienten mit Klappenvitien in transplantierten Herzen. Während die europäischen Richtlinien nur eine Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen vorsehen, wird in der Schweiz zudem eine Prophylaxe vor gewissen Eingriffen am Gastrointestinal-, Urogenital- und Respirations-Trakt empfohlen (3).



PD Dr. med. Alain M. Bernheim
Zürich

Diagnose

Klinik, Mikrobiologie (insbesondere Blutkulturen) und Echokardiographie stellen die Eckpfeiler in der Diagnostik der Endokarditis dar. Zusätzlich können weitere bildgebende Verfahren wichtige Informationen liefern.

Klinik

Das klinische Bild der Endokarditis ist variabel und hängt u.a. von Erreger und verschiedenen Patientencharakteristika ab. Das häufigste Symptom ist Fieber, welches in bis zu 90% der Fälle vorkommt. Ein Herzgeräusch lässt sich in bis zu 85% der Fälle auskultieren. Embolische Komplikationen finden sich bei ca. 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (1). Die klassischen peripheren Stigmata vaskulärer (z.B. Janeway-Läsionen, Splinter-Hämorrhagien) und immunologischer (z.B. Osler-Knoten, Roth-Flecken) Genese sind seltener geworden, da sie v.a. bei subakuten Fällen vorhanden sind und sich die Patienten heutzutage eher im akuten Stadium der Endokarditis präsentieren.

Mikrobiologie

Bei Verdacht auf eine Endokarditis sollten vor Beginn einer antibiotischen Therapie mindestens drei Paar Blutkulturen in 30-minütigen Intervallen aus peripheren Venen entnommen werden. In knapp 1/3 der Endokarditiden fallen diese Blutkulturen negativ aus. Der häufigste Grund hierfür ist eine vorausgehende antibiotische Therapie. In solchen Situationen ist, sofern von der Klinik her vertretbar, ein Antibiotika-freies Zeitfenster mit anschliessender Wiederholung der Entnahme von Blutkulturen indiziert. Andere Ursachen negativer initialer Blutkulturen sind Pilze, sowie schwer anzüchtbare oder intrazelluläre Bakterien (z.B. *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp.). Bei negativen initialen Blutkulturen und persistierendem Verdacht auf Endokarditis können Kulturen auf Spezialmedien, serologische Untersuchungen oder 'Polymerase Chain Reaction' Tests zur Diagnose beitragen (4). Kommt es zur Operation einer infizierten Klappe ist die mikrobiologische Untersuchung des resezierten Materials von diagnostischer Wichtigkeit.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die Bildgebung erster Wahl bei Verdacht auf Endokarditis (5). In der Regel wird zuerst eine transthorakale

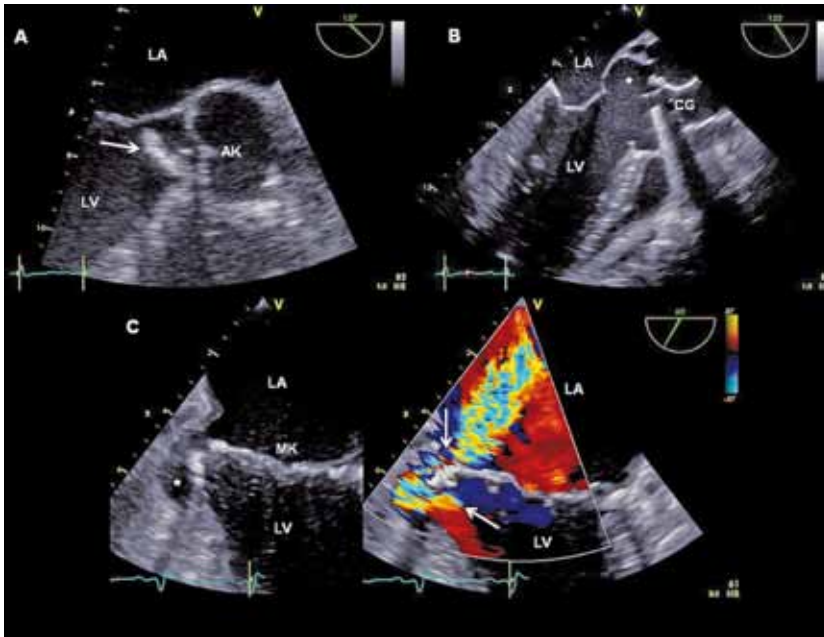


Abb. 1: Transösophageale Echokardiogramme mit Nachweis endokarditischer Läsionen

A) Aortenklappenendokarditis mit grosser, in den linksventrikulären Ausflusstrakt ragender Vegetation (Pfeil). B) Aortale Prothesen-Endokarditis mit ausgeprägter Dehiszenz des Composite Grafts und Formation eines Pseudaneurysmas im Bereich der Aortenwurzel (Asterix). C) Abszess im posteromedialen Anteil des Mitralklappenannulus (Asterix) mit Farb-Doppler echokardiographisch nachweisbarer Fistel zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof (Pfeile). LV bedeutet linker Ventrikel, LA linkes Atrium, AK Aortenklappe, CG Composite Graft und MK Mitralklappe.

Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Ein transösophageales Echokardiogramm (TEE) ist üblicherweise als Folgeuntersuchung indiziert, ausser bei negativem TTE und klinisch geringem Verdacht auf Endokarditis. Sowohl gemäss den Duke's Kriterien, als auch gemäss den modifizierten diagnostischen Kriterien der neuen europäischen Richtlinien gelten Vegetationen, paravalvuläre Komplikationen (Abszess, Pseudaneurysmen, Fisteln) oder eine neue Dehiszenz einer Klappenprothese als echokardiographische Major-Kriterien für eine Endokarditis (Abb. 1, Tab. 1) (1,6). Im modifizierten Diagnostikschema der europäischen Richtlinien gelten neu festgestellte Klappeninsuffizienzen nicht mehr als diagnostisches Zeichen, wohingegen Klappenperforationen und Klappenaneurysmen als Major Kriterien berücksichtigt werden (Tabelle 1) (1).

Die Sensitivität zur Diagnose von Vegetationen mittels TTE liegt bei Nativklappen bei 70% und bei Klappenprothesen bei 50%. Für das TEE liegen die korrespondierenden Werte bei 96 bzw. 92%. Die Spezifität beträgt bei beiden Modalitäten etwa 90% (5). Die Sensitivität zur Diagnose von Abszessen im TTE liegt bei 50% und im TEE bei 90% (5).

Wenn die initiale echokardiographische Evaluation keinen diagnostischen Befund ergibt und ein hoher klinischer Verdacht auf eine Endokarditis persistiert, wird eine Wiederholung von TTE und TEE nach 5–7 Tagen empfohlen (1). Zudem sollte in diesen Situationen die Durchführung ergänzender bildgebender Verfahren erwogen werden, insbesondere in echokardiographisch schwierigen Fällen wie bei Patienten mit Klappenprothesen oder mit intrakardialen elektronischen Devices.

Weitere bildgebende Verfahren

Eine kardiale Computertomographie (CT) kann hilfreich sein bei der Diagnose von paravalvulären Komplikationen (Tabelle 1) (1), insbesondere bei Prothesen-Endokarditiden. Die CT eignet sich zudem zur Erkennung von extrakardialen Komplikationen der Endokarditis (z.B. ischämische Läsionen durch Embolisation einer Vegetation, Abszesse). Besonders geeignet für die Detektion zerebraler Läsionen ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Zerebrale Läsionen finden sich häufig und sind meistens embolisch-ischämischer Natur. Selbst neurologisch unauffällige Patienten weisen in mindestens 50% der Fälle Läsionen im MRT auf (7). Im modifizierten Dia-

TAB. 1 Definition der in den europäischen Richtlinien 2015 modifizierten Kriterien zur Diagnose einer Endokarditis

Major Kriterien	
1. Positive Blutkulturen passend zu einer Endokarditis	
a) Nachweis endokarditistypischer Erreger in zwei verschiedenen Blutkulturen: Viridans-Streptokokken, Streptococcus gallolyticus, HACEK-Gruppe, Staphylococcus aureus, ambulant erworbene Enterokokken ohne Nachweis eines primären Fokus	
b) Persistierend positive Blutkulturen mit typischen Endokarditis-Erregern	
c) Positive Blutkultur mit Coxiella burnetii oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer > 1:800	
2. Kriterien in der kardialen Bildgebung	
a) Endokarditis-positive Befunde in der Echokardiographie – Vegetation – Paravalvuläre Komplikationen (Abszess, Pseudoaneurysma, Fistel) – Klappen-Perforation oder Klappen-Aneurysma – Neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese	
b) Abnorme periprothetische Aktivität im ¹⁸ F-FDG PET/CT (>3 Monate nach Implantation der Klappenprothese) oder im Leukozyten SPECT /CT	
c) Paravalvuläre Läsion im kardialen CT	
Minor-Kriterien	
1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung, intravenöser Drogenabusus	
2. Fieber >38° C	
3. Vasculäre Phänomene (auch wenn nur mittels Bildgebung diagnostiziert): arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Hämorrhagien, Janeway-Läsionen	
4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Roth-Flecken, Osler-Knötchen, Rheumafaktor	
5. Positive Blutkulturen mit nicht endokarditistypischen Erregern	
Diagnose Endokarditis «definitiv»:	Diagnose Endokarditis, «möglich»:
– 2 Major-Kriterien; oder	– 1 Major- und 1 Minor-Kriterium; oder
– 1 Major- und 3 Minor-Kriterien; oder	– 3 Minor-Kriterien
– 5 Minor-Kriterien	

(adaptiert nach (1))

TAB. 2 Indikationen (Klassen I und IIa*) und Zeitpunkt einer Operation bei linksseitigen Klappenendokarditiden

Operationsindikation	Zeitpunkt†
Herzinsuffizienz	
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis (nativ oder Prothese) mit schwerer akuter Klappen-Insuffizienz oder -Stenose mit refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock – (Klasse I)	Notfallmässig
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis (nativ oder Prothese) mit schwerer Klappen-Insuffizienz oder -Stenose mit Herzinsuffizienz-Symptomen oder echokardiographischen Zeichen der kardialen Dekompensation – (Klasse I)	Dringend
Unkontrollierte Infektion	
Lokal unkontrollierte Läsion (Abszess, Fistel, Pseudaneurysma, progrediente Vegetation) – (Klasse I)	Dringend
Endokarditis durch Pilze oder multiresistente Organismen – (Klasse I)	Dringend/elektiv
Anhaltend positive Blutkulturen trotz adäquater antibiotischer Therapie (sofern keine unkontrollierten extrakardialen Abszesse vorhanden) – (Klasse IIa)	Dringend
Prothesen-Endokarditis verursacht durch Staphylokokken oder non-HACEK Gram-negative Bakterien – (Klasse IIa)	Dringend/elektiv
Prävention vor Embolisierungen	
Persistierende Vegetationen > 10 mm nach einem embolischen Ereignis trotz adäquater antibiotischer Therapie – (Klasse I)	Dringend
Nativklappen-Endokarditis mit Vegetation > 10 mm und schwerer Klappen-Insuffizienz oder -Stenose bei tiefem Operationsrisiko – (Klasse IIa)	Dringend
Prothesen-Endokarditis mit sehr grosser Vegetation (>30 mm) – (Klasse IIa)	Dringend

* Klasse I: Operation empfohlen/indiziert, Klasse IIa: Operation sollte erwogen werden.
 † Notfallmässig: innerhalb 24 Stunden, Dringend: innerhalb weniger Tage, Elektiv: nach 1–2 Wochen antibiotischer Therapie.

(adaptiert nach (1))

gnostikschema der europäischen Richtlinien gelten paravalvuläre Läsionen im kardialen CT als Major-Kriterium und vaskuläre Komplikationen, welche mittels Bildgebung (CT oder MRT) nachgewiesen werden, als Minor-Kriterium (Tab. 1) (1).

Nuklearmedizinische bildgebende Verfahren, wie das ¹⁸F-FDG PET/CT oder das Leukozyten SPECT/CT können in diagnostisch schwierigen Fällen ebenfalls hilfreich sein. Gemäss neueren Daten können diese Untersuchungen die diagnostische Genauigkeit bei Endokarditiden bei Klappenprothesen und bei intrakardialen Devices verbessern (8). Bei der Evaluation durch ein ¹⁸F-FDG PET/CT muss die Klappenoperation jedoch mindestens 3 Monate zurückliegen, da kurz nach der Operation eine unspezifische metabolische Aktivität im Bereich der Prothese möglich ist. Das SPECT/CT ist spezifischer als das ¹⁸F-FDG PET/CT bei der Detektion einer Endokarditis (9); es handelt sich dabei jedoch um eine komplexe, zeitaufwändige bildgebende Technologie.

Im modifizierten Diagnostikschema der europäischen Richtlinien gilt der Nachweis einer abnormen periprothetischen Aktivität in der nuklearmedizinischen Bildgebung als Major-Kriterium (Tabelle 1) (1).

Therapie

Antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapie erfolgt intravenös. Die Dauer ist abhängig vom Erreger und der Komplexität der Endokarditis. Bei nativen Klappen wird bis zum Erhalt der mikrobiologischen Resultate eine initiale empirische Therapie mit Amoxicillin 6 x 2 g i.v., Gentamycin 3 mg/kg i.v. und Fluocloxacillin 6 x 2 g i.v. täglich, bei nativen Klappen und Penicillinallergie mit Vancomycin 2 x 15 mg/kg i.v. und Gentamicin 3 mg/kg i.v. täglich und bei Klappenprothesen mit Vancomycin 2 x 15 mg/kg i.v., Gentamicin 3 mg/kg i.v. und Rifampicin 2 x 450 mg p.o. täglich empfohlen (1).

Take-Home Message

- ◆ Eine Endokarditisprophylaxe wird nur noch für kardiale Hochrisikopatienten, welche das höchste Risiko für den Erwerb und für einen ungünstigen Verlauf einer Endokarditis aufweisen, empfohlen
- ◆ Die Echokardiographie ist die Bildgebung erster Wahl in der Diagnostik der Endokarditis. Primär wird ein TTE durchgeführt; meistens folgt ein TEE, ausser bei negativem TTE und klinisch geringem Verdacht
- ◆ Ein kardiales CT, ein ¹⁸F-FDG PET/CT oder ein SPECT/CT können als ergänzende Bildgebung hilfreich sein, insbesondere bei Verdacht auf Prothesen- oder Device-assoziierte Endokarditis
- ◆ Indikationen für eine Operation sind komplizierte Endokarditiden mit Zeichen der Herzinsuffizienz, unkontrollierter Infektion oder Gefahr systemischer Embolien
- ◆ Ein ischämischer zerebrovaskulärer Insult ist keine Kontraindikation und sollte eine notwendige Herzoperation nicht verzögern, wenn keine schweren neurologischen Schäden vorliegen
- ◆ Bei einer Device-assoziierten Endokarditis sind die Entfernung des Fremdkörpers und eine langdauernde antibiotische Therapie empfohlen

Messages à retenir

- ◆ Une prophylaxie de l'endocardite est seulement recommandée pour les patients cardiaques à haut risque, qui ont le risque le plus élevé d'acquérir une endocardite et de présenter une évolution défavorable de l'endocardite
- ◆ L'échocardiographie est l'imagerie de premier choix dans le diagnostic de l'endocardite. Primairement une échocardiographie transthoracique (TTE) est effectuée; généralement suivie par, échocardiographie transoesophagienne, sauf pour une TTE négative et faible suspicion clinique
- ◆ Une CT cardiaque, un ¹⁸F-FDG PET/CT ou SPECT/CT peuvent être utiles comme une imagerie complémentaire, en particulier en cas de suspicion d'endocardite prothétique ou périphérique associée.
- ◆ Les indications pour la chirurgie sont une endocardite compliquée avec des signes d'insuffisance cardiaque, une infection incontrôlée ou un risque d'embolie systémique
- ◆ L'accident vasculaire cérébral ischémique n'est pas une contre-indication et ne doit pas retarder une chirurgie cardiaque nécessaire si aucun dommage neurologique grave est présent
- ◆ Dans une endocardite associée à l'appareillage l'enlèvement du corps étranger et une antibiothérapie prolongée sont recommandées

Operationsindikationen

Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Komplikation und die häufigste Todesursache bei einer Endokarditis (10). Eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* erhöht das Risiko für eine Herzinsuffizienz. Sofern keine schwerwiegenden Komorbiditäten vorliegen ist in der Regel ein frühzeitiges operatives Vorgehen angezeigt (Tab. 2) (1).

Die zweithäufigste Ursache für einen chirurgischen Eingriff bei einer Endokarditis ist eine unkontrollierte Infektion (Tab. 2) (1, 10). Diese ist in der Mehrheit der Fälle durch eine paravalvuläre Ausdehnung der Infektion (Abszess, Pseudoaneurysma, Fistel) bedingt. Klinische Hinweise für eine paravalvuläre Komplikation sind persistierendes Fieber oder ein neu aufgetretener atrioventrikulärer Block.

Eine weitere gefürchtete Komplikation, welche zu einer Klappenoperation führen kann, ist eine systemische Embolisaton der Vegetation (Tab. 2) (1). Embolische Ereignisse treten bei 20–50% der Patienten mit einer Endokarditis auf. Das Risiko für neue Ereignisse unter adäquater antibiotischer Therapie ist jedoch tiefer (6–21%) und stark abnehmend nach der 1. Woche unter Antibiotika (11, 12). Die Grösse und die Mobilität der Vegetation sind wichtige Risikofaktoren für eine Embolisaton (Tab. 2) (1, 11, 12).

Neurologische Komplikationen

Symptomatische neurologische Komplikationen treten in ca. 15–30% der Patienten mit Endokarditiden auf (13). Ein zerebraler Insult ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die rasche Diagnose und Einleitung einer adäquaten antibiotischen The-

rapie sind für die Prävention neurologischer Komplikationen bei einer Endokarditis von grosser Bedeutung (12). Nach einem ersten ischämischen Insult ist eine notwendige Herzoperation (Tab. 2) nicht kontraindiziert und sollte zeitlich nicht verzögert werden, wenn der neurologische Schaden nicht schwer ist (14). Bei einer relevanten zerebralen Blutung sollte dagegen mind. 1 Monat mit einem herzchirurgischen Eingriff zugewartet werden (15).

Infektion intrakardialer elektronischer Devices

Eine Endokarditis, welche mit einem Schrittmacher oder einem Defibrillator assoziiert ist, stellt häufig eine diagnostische Herausforderung dar und ist mit einer hohen Mortalität verbunden (1, 16). Zur Behandlung wird in der Regel eine längerdauernde antibiotische Therapie (meistens 4–6 Wochen) und eine komplette Entfernung des Fremdkörpers empfohlen (1). Wenn möglich, sollte die Entfernung der Elektroden transvenös erfolgen (17). Bei der Implantation eines intrakardialen elektronischen Devices wird eine routinemässige Antibiotika-Prophylaxe, üblicherweise mit einem Cephalosporin i.v. (Beginn 1 Stunde vor Implantation, Gabe für 24–36 Stunden), empfohlen (18).

PD Dr. med. Alain M. Bernheim

Klinik für Kardiologie, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
Alain.Bernheim@triemli.stzh.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
- Lockhart B, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
- Flückiger U, Jaussi A. Revidierte schweizerische Richtlinien für die Endokarditis-Prophylaxe. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008;11:392-400
- Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238-42.
- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202-19.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
- Hess A, Klein I, Lung B, Lavalley P, Ilic-Habensuss E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *Am J Neuroradiol* 2013;34:1579-84.
- Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015;132:1113-26.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-5.
- Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-5.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1489-95.
- Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-94.
- Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127:2272-84.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-73.
- Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94:489-95.
- Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013;34:229-36.
- Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:46-53.
- Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349-55.