

Die infektiöse Endokarditis

M. Cavassini^a, P. Eggimann^b, P. Francioli^a

Einleitung

Obwohl die Segel der Herzklappen am häufigsten betroffen sind, umfasst der Begriff infektiöse Endokarditis alle Formen der Endokard-Infektion, auch jene bei Missbildungen, bei ggf. prothetischen Implantaten oder intrakavitären Sonden für Pacemaker oder Defibrillatoren [1]. Zudem wurde die frühere Klassifikation in akute und subakute Endokarditis durch eine differenziertere Unterteilung ersetzt, die auf der Art der kausalen und eventuell begleitender Faktoren beruht, was die Umschreibung von definierten Untergruppen der Endokarditis ermöglicht, sei es in diagnostischer, prognostischer oder therapeutischer Hinsicht [2, 3]. Im ersten Teil dieses Artikels werden die Elemente der Epidemiologie, Physiopathologie, Klinik und Diagnostik zusammengestellt. Der zweite Teil ist den ätiologischen Faktoren sowie den therapeutischen und prophylaktischen Aspekten gewidmet.

Epidemiologie

In den Industrie-Staaten liegt die gesamte Inzidenz der infektiösen Endokarditis zwischen 2 bis 6 Patienten auf 100 000 Einwohner, was zu 0,16 bis 5,4 stationären Aufnahmen auf 1000 Hospitalisationen führt [4]. Auch nach dem Aufkommen der Antibiotika bleibt die Endokarditis eine schwere Krankheit mit einer Mortalität von 30 bis 40%, die in den letzten Jahrzehnten praktisch unverändert geblieben ist. Diese Konstanz verdeckt jedoch in Wirklichkeit den Rückgang einzelner prädisponierender Faktoren wie rheumatische Kardiopathien, andererseits das Auftreten neuer Formen, z.B. bei künstlichen Herzklappen oder endovaskulären Zugängen, bei i.v.-Drogen-Konsumenten, sowie auch die Zunahme von altersbedingten degenerativen Kardiopathien [4, 5].

Pathogenese

Der genaue Ablauf, der zu einer infektiösen Endokarditis führt, wurde in geradezu visionärer Weise von Sir William Osler 1885 beschrieben, anlässlich seiner drei «Goulstonian Lectures» vor dem Royal College of Physicians in London: «Whether or not, in a given case, endocarditis will arise, depends greatly on the condition of

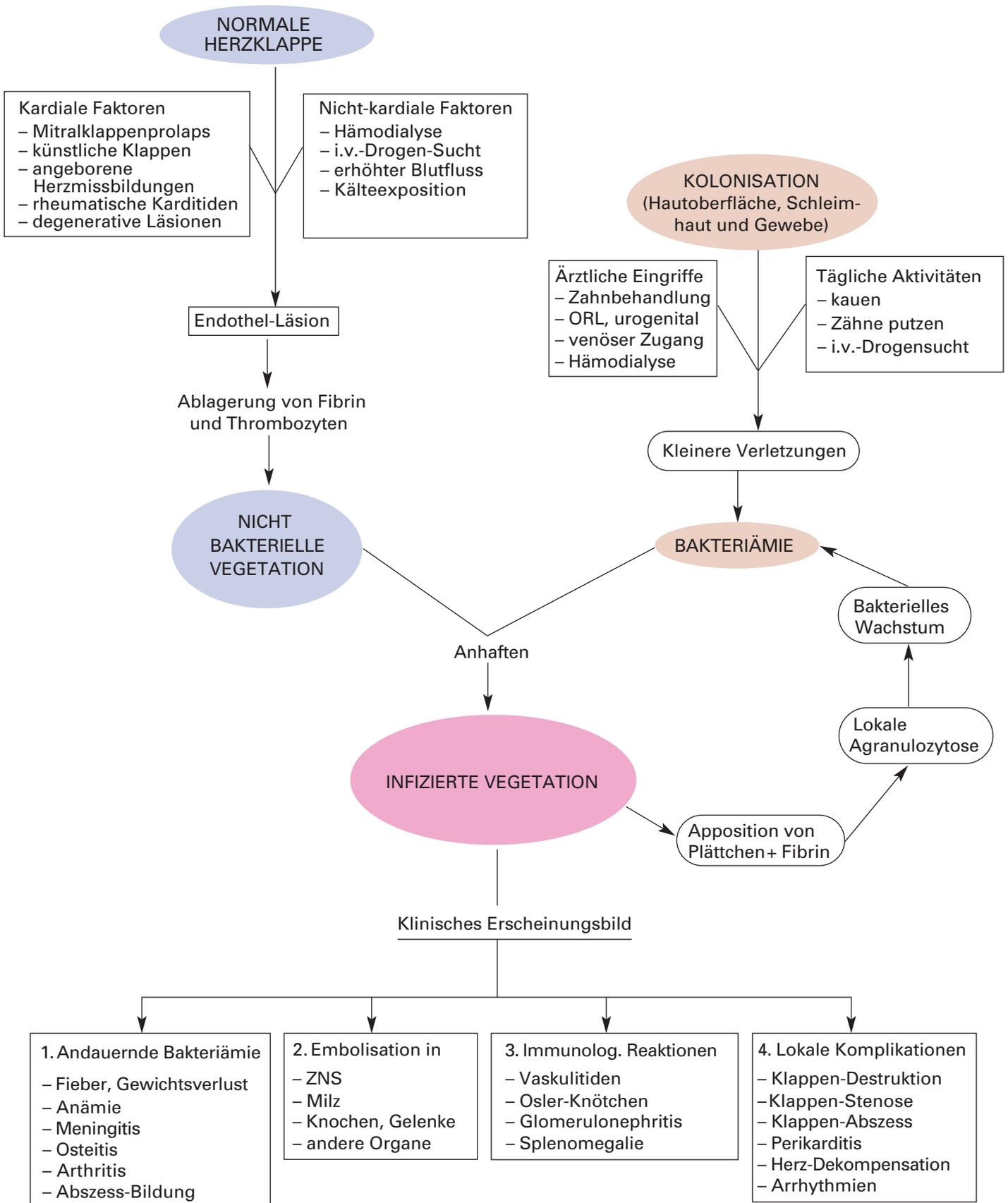
the valve tissue. In a case of pneumonia or other disease, such as pyaemia, in which we may suppose microbes circulating in the blood, the endothelium of normal valves may be able to resist their invasion, or even if they do lodge and penetrate, the condition may be not favourable for their growth; but where an individual is debilitated, or the tissue tone lowered, or if as so often seems the case, the valves are diseased, then the micrococci find a suitable nidus, and excite, by their growth, an endocarditis which might be of a the malignant type». Es brauchte fast ein Jahrhundert, um die Richtigkeit dieser Mechanismen schrittweise durch zahlreiche Studien zu belegen, die mehr und mehr die Erkenntnisse der Pathophysiologie und Pathogenese der infektiösen Endokarditis brachten (Abb. 1). Diese Studien entstanden vor allem dank der Entwicklung von einfachen tierexperimentellen Modellen [6]. Sie ermöglichten den Nachweis der entscheidenden Rolle einer vorbestehenden endothelialen Läsion, auf welcher sich Mikroorganismen ansiedeln können. Diese Läsionen veranlassen die Bildung einer sterilen Vegetation durch Anhaften von Thrombozyten und Fibrin (Non Bacterial Thrombotic Vegetation: NBTV in der angelsächsischen Literatur) [7]. Die sterile Vegetation ist ein Fokus, auf welchem sich zirkulierende Bakterien wie an wirklichen «Rezeptoren» festsetzen können, z.B. an Fibronectin, Fibrinogen, Laminin oder Kollagen. Mit Ausnahme der seltenen Fälle von peroperativer Kontamination, findet die bakterielle Besiedlung im Laufe einer Bakteriämie statt, die nicht nur bei invasiven diagnostischen und therapeutischen Massnahmen vorkommt, sondern auch bei minimalen Verletzungen der Schleimhäute bei alltäglichen Verrichtungen auftritt (Kauen, Zähne putzen usw.). Entscheidende Faktoren sind die Adhäsions-Fähigkeit eines Mikroorganismus wie auch die Massivität und Dauer der Bakteriämie. Unter den vielen Bakterienarten, die bei passageren Bakteriämien isoliert worden sind, bilden grampositive Erreger (Streptokokken, Enterokokken und Staphylokokken) den grössten Anteil bei infektiösen Endokarditiden, wobei dieses Vorwiegen auf ihrer besonderen Adhäsionsfähigkeit auf Endothel und künstlichen Oberflächen beruht [8]. Sobald sich die Mikroorganismen auf einer sterilen Vegetation festgesetzt haben, beginnt ihre Vermehrung. Mehr und mehr werden sie mit Anlagerungen von Thrombozyten und Fi-

^a Abteilung für Infektionskrankheiten, Departement für Innere Medizin, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

^b Klinik für Innere Medizin, Centre Hospitalier Universitaire Genevois (HUG)

Korrespondenz:
Prof. Dr. Med. Patrick Francioli
CHUV
Divisions des maladies infectieuses et de médecine préventive hospitalière
CH-1011 Lausanne

Abbildung 1. Pathogenese und klinische Manifestationen der infektiösen Endokarditis.



brinogen überdeckt, was sie vor den zirkulierenden neutrophilen Granulozyten schützt, so dass eine granulozytenfreie Zone entsteht. Zudem sind die in der Tiefe der Vegetationen gelegenen Bakterien metabolisch wenig aktiv, weswegen sie auch auf Antibiotika wenig empfindlich sind. Die Pathogenese der Endokarditis ist nach wie vor ein intensiv bearbeitetes Forschungsfeld. Neue Mechanismen der unspezifischen Abwehr wie bakterizide Proteine der Thrombozyten (*platelet microbicidal proteins*) gegen grampositive Erreger und möglicherweise auch gegen *Candida* werden immer wieder beschrieben [9, 10]. Man muss sich daher die infizierte Vegetation als dynamisches Geschehen in einem komplexen und empfindlichen Gleichgewicht vorstellen, einerseits im ständigen Wachstum durch Apposition von Thrombozyten, Fibrinogen und Bakterien, das andererseits kompensiert wird durch Prozesse der Fragmentation, Embolisation und Resorption durch entzündliche Reaktionen.

Die infektiöse Endokarditis bewirkt insbesondere bei protrahiertem Verlauf eine unspezifische Erhöhung verschiedener Antikörper (Rheumafaktor, Kryoglobuline), sowie die Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen. Diese können für eine Vaskulitis verantwortlich sein, und zur Entwicklung verschiedener, klassischer Symptome der Endokarditis beitragen.

Klinische Manifestationen

Die klinischen Zeichen einer infektiösen Endokarditis sind ausgesprochen variabel, wobei keines ausreichend sensibel und spezifisch ist, um die Diagnose zu stellen [11]. Es handelt sich in Wirklichkeit um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, dessen klinischer Verlauf perakut oder im Gegenteil sehr schleichend sein kann. Der Patient kann sehr spezifische Symptome oder nur undeutliche Anzeichen aufweisen. Fieber, begleitet von einem Herzgeräusch, ist das häufigste Erscheinungsbild, das als einziger Hinweis vorhanden sein kann, insbesondere zu Beginn der Krankheit mit schwach virulenten Keimen.

Anhand der zu Grunde liegenden, pathophysiologischen Mechanismen können die klinischen Manifestationen der Endokarditis schematisch in vier Haupt-Kategorien eingeteilt werden (Abb. 1)

1. **Allgemeinsymptome**, welche durch die persistierende Bakteriämie entstehen; Fieber, Gewichtsverlust, Anämie, Splenomegalie und infektiöse Streuherde sind fast immer vorhanden [12].
2. **Embolien**, welche in 30 bis 40% der Fälle auftreten, entstehen durch Fragmentation der Vegetationen und führen je nach Grösse zum Verschluss von Gefässen verschiede-

nen Kalibers. Die Embolien betreffen in fast 50% der Fälle das zentrale Nervensystem, in 40% Abdominal-Organen (Milz, Leber, Nieren, Darm) und in weniger als 10% das Skelett und die Extremitäten. Die sog. «Jane-way»-Läsionen, kleine Hämorrhagien infolge Embolien, finden sich in 10% der Fälle an Handflächen und Fusssohlen. Embolische Episoden sind bei Staphylokokken- und Pilz-Endokarditiden besonders häufig [13].

3. **Eine kongestive Herzinsuffizienz** wird in 50–70% der Fälle beschrieben und ist die häufigste Herzkomplication. Sie ist in der Regel sekundär nach einer Klappeninsuffizienz infolge Destruktion der Herzklappen durch die Infektion. Diese kann kontinuierlich auf umgebende Strukturen übergreifen und zu einer Myokarditis, einem Myokardabszess, zu Herzrhythmusstörungen oder einer purulenten Perikarditis führen. Verdächtig ist anhaltendes Fieber trotz adäquater Antibiotikatherapie und sollte zur Suche nach diesen Komplikationen Anlass geben.
4. **Die Immunreaktion** ist verantwortlich für eine unspezifische Erhöhung der Gamma-globuline und der Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen. Ihr Titeranstieg konnte mit der Dauer der Krankheit korreliert werden und sie verschwinden nach einer Behandlung [14]. Der Rheumafaktor kann positiv sein. Diese Phänomene sind beim Entstehen von Vaskulitiden beteiligt, dem Auftreten von Petechien, Osler-Knötchen, Retina-Läsionen oder Glomerulonephritiden [14]. Osler-Knötchen finden sich in 10–25% der Fälle und manifestieren sich als kleine, noduläre und schmerzhaft Läsionen in den Fingerbeeren, am Thenar oder Hypothenar. Sie werden in allen klassischen Beschreibungen der Endokarditis erwähnt, sind jedoch nicht spezifisch [15]. Retinal-Läsionen, sog. «Roth-Spots», sind in der Regel um den Nervus opticus lokalisiert. Es sind blasse, ovale Herde, umgeben von einem feinen, hämorrhagischen Saum [16].

Diagnostik

Da die Endokarditis eine potentiell tödliche Krankheit ist, drängt sich eine exakte klinische und mikrobiologische Abklärung auf, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Die Diagnose kann insbesondere bei sterilen Blutkulturen schwierig sein, oder wenn eine Herzklappenveränderung nicht mit einem Vorbefund verglichen werden kann.

Kriterien nach Duke

Das Aufstellen der Duke-Kriterien 1994, welche auf Klinik, Laborbefunde und Bildgebung

Tabelle 1. Definition der infektiösen Endokarditis nach den Kriterien von Duke (modifiziert).**Infektiöse Endokarditis ist gesichert**

Kriterien aus Mikrobiologie und Histologie

kultureller oder histologischer Nachweis von Mikroorganismen aus einer Vegetation, aus einer embolisierten Vegetation oder einem intrakardialen Abszess; oder
 pathologische Veränderung: histologischer Nachweis einer aktiven Endokarditis bei Vorliegen von Herzklappen-Vegetationen oder intrakardialen Abszessen

Kriterien aus der Klinik^a

2 Hauptkriterien, oder
 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien; oder
 5 Nebenkriterien

Infektiöse Endokarditis ist möglich

1 Hauptkriterium und 1–2 Nebenkriterien; oder
 3–4 Nebenkriterien

Infektiöse Endokarditis ist nicht nachweisbar

1. andere Diagnose ist gesichert; oder
2. das Syndrom einer infektiösen Endokarditis verschwindet nach einer Antibiotika-Therapie von ≤ 4 Tagen Dauer
3. Fehlender Nachweis einer infektiösen Endokarditis anlässlich der chirurgischen Intervention oder in der Biopsie nach einer Antibiotika-Therapie von ≤ 4 Tagen
4. die Kriterien einer möglichen infektiösen Endokarditis werden nicht erfüllt

^a siehe Tabelle 2: Definition der Haupt- und Nebenkriterien.

Aus: [Li, et al. Clinical infectious disease 2000;30:633–8. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis].

(Echokardiographie) beruhen, haben die Sensibilität und Spezifität der Diagnosestellung erhöht und geben Klinikern und Forschern eine gemeinsam brauchbare Definition [17]. Eine Modifikation dieser Duke-Kriterien wurde im Jahr 2000 vorgeschlagen (Tab. 1 und 2) [18]. Die Duke-Kriterien sind eine wertvolle Hilfe zur Diagnose. Für die Epidemiologie der Endokarditis sowie in der klinischen Forschung sind sie ein sehr nützliches Arbeitsinstrument. Da ihre Sensibilität und Spezifität nicht 100% erreicht, ersetzen sie nicht die ärztliche, klinische Beurteilung. Die Therapie-Entscheidung dürfen nicht ausschliesslich auf diesen Kriterien beruhen [18, 19].

Blutkulturen

Auch wenn gelegentlich die Diagnose histologisch oder aus Kulturen von Klappengewebe gestellt werden muss, so bleiben die Blutkulturen das entscheidende diagnostische Element. In 90% der Fälle sind die ersten beiden Blutkultur-Paare positiv, entnommen im Abstand von einigen Stunden. Gewisse Mikroorganismen erfordern spezielle Kulturmedien oder eine Verlängerung der Inkubationszeit (7–21 Tage). Zudem ist es wichtig, dass der Kliniker dem mikrobiologischen Labor exakte Angaben liefert, damit die anzuwendenden Techniken für den Nachweis der vermuteten Erreger entsprechend ausgewählt werden können [20]. Es

ist daher dringend zu empfehlen, wenn immer möglich in den ersten 24 Stunden drei Paare von Blutkulturen zu entnehmen, bevor die Antibiotika-Therapie eingeleitet wird. Mit Ausnahme von *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia spp*, *Brucella spp* und *Bartonella*, sind serologische Test von geringem Wert. Die häufigste Ursache bei Endokarditiden mit negativen Blutkulturen liegt in der vorzeitigen Gabe von Antibiotika. Neue Techniken wie die eubakterielle PCR in Biopsien aus Herzklappen oder Hautembolien können bei negativen Blutkulturen weiterhelfen [21].

Echokardiographie

Die Echokardiographie hat sich rasch als erste Abklärungsmassnahme bei Endokarditis-Verdacht eingebürgert. Sie erlaubt nicht nur die Darstellung der Vegetationen oder anderer Läsionen im Herzen, sondern auch die Beurteilung von Zustand und Funktion der Klappen und des Myokards. Die Sensibilität der transösophagealen Echokardiographie ist deutlich höher als die transthorakale (>90% gegenüber <70% bei nativen Klappen, und >80% gegenüber <30% bei Klappen-Prothesen). Die transösophageale Echokardiographie ermöglicht auch ein besseres Erkennen von peri-valvulären Abszessen, von Anzeichen einer Klappen-Destruktion bei Bio-Prothesen oder von paravalvulären Lecks [22]. Die Echokardiographie

Tabelle 2.
Duke-Kriterien (modifiziert) zur Diagnose einer infektiösen Endokarditis (IE).

Hauptkriterien

Infektiöse Endokarditis beweisende, positive Blutkulturen

typische Erreger für eine IE in 2 getrennten Blutkulturen: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, Bakterien der HACEK-Gruppe^a, *Staphylococcus aureus*; oder *enterococci* (nicht-nosokomial erworben), bei Fehlen eines primären Infektions-Herdes, oder

für IE nicht-typische Erreger aus wiederholt-positiven Blutkulturen (>12 Stunden oder ≥3/3)

1 positive Blutkultur mit *Coxiella burnetii* oder ein erhöhter IgG Antikörper-Titer in Antiphase I >1:800

Nachweis einer Endokardbeteiligung

eine IE beweisende Echokardiographie (trans-ösophageales Echo empfohlen bei Patienten mit Ersatzklappen, oder bei jenen mit möglicher Endokarditis aufgrund klinischer Kriterien, oder bei Komplikationen einer IE), die wie folgt definiert wird: bewegliche intrakardiale Masse an einer Klappe, im Bereich eines Refluxes, auf endoprothetischem Material; oder Abszessbildung oder neu aufgetretene Dehiszenz einer Klappenprothese

neu aufgetretene Klappeninsuffizienz (Zunahme oder Veränderung eines bekannten Herzgeräusches ist nicht ausreichend)

Nebenkriterien

prädisponierender, kardialer Faktor (hohes oder mittleres Risiko) oder intravenöse Drogenabhängigkeit

Fieber >38 °C

Gefässbeteiligung: arterielle Embolien, mykotische Aneurysmen, Petechien, intrakranielle oder konjunktivale Blutungen, «Janeway»-Läsionen

immunologische Reaktionen: Glomerulonephritiden, Osler-Knötchen, «Roth»-Flecken, Rheuma-Faktoren

positive Blutkulturen, die jedoch die Hauptkriterien nicht erfüllen; oder positive Serologie einer floriden Affektion mit einem für IE-kompatiblen Erreger

^a HACEK-Gruppe: *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella Kingae*.

Aus: [Li, et al. Clinical infectious disease 2000;30:633-8. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis].

Quintessenz

- Die Epidemiologie der infektiösen Endokarditis hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt im Sinne einer Zunahme jener Fälle, die bei künstlichen Herzklappen, bei degenerativen Kardiopathien im Alter und bei i.v.-Drogenabhängigen auftreten.
- Der Ablauf der Ereignisse, die zu einer infektiösen Endokarditis führen, beginnt mit einer Läsion des Endothels, worauf sterile Vegetationen entstehen, an welchen sich Mikroorganismen festsetzen, die im Blut zirkulieren.
- Die klinischen Symptome einer infektiösen Endokarditis sind mannigfaltig (Allgemein-Symptome, kardiale und extrakardiale Manifestationen). Sie wechseln je nach ursächlichem Erreger und begleitenden Risiko-Faktoren.
- Die Diagnose der infektiösen Endokarditis ist oft schwierig zu stellen und erfordert eine Gesamtbeurteilung an Hand klinischer Zeichen, mikrobiologischer Laboruntersuchungen (Blutkulturen 3mal in 24 Stunden!), der Echokardiographie und eventuell bioptischer Entnahmen zur Histologie. Die revidierten Duke-Kriterien sind eine wertvolle Hilfe und integrieren die Resultate verschiedener Untersuchungsmethoden.

kann sogar die Risiken für künftige embolische Ereignisse im Verlaufe der Infektion abschätzen. Zudem zeigt sie ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis in der Abklärung von Fällen, wo der klinische Verdacht nur gering bis mässig ist [24]. Die regelmässige Wiederholung der Echokardiographie während der Behandlung ist im Hinblick auf den Entscheid einer chirurgischen Intervention sehr wertvoll [25].

Die anderen bildgebenden Verfahren wie Computer-Tomographie und Kernspin-Tomographie sind als nicht-invasive Methoden zur Diagnose von Komplikationen in anderen Organen sehr hilfreich [26].

Der Herzkatheterismus gibt gelegentlich entscheidende Informationen über den Behandlungsverlauf, sei er medikamentös oder chirurgisch.

Weitere Labor-Untersuchungen

Auch weitere Labor-Untersuchungen fallen oft nicht normal aus, jedoch in unspezifischer Art (Erhöhung der Senkung und des CRP). Abnorme Urinsedimente wie Proteinurie und Mikro-Hämaturie finden sich in 20–30% der

Fälle. Zirkulierende Immunkomplexe können gelegentlich gefunden werden, auch wenn sie nicht spezifisch für infektiöse Endokarditiden sind: sie treten auch in 40% bei Septikämien, in 40% bei Drogenabhängigen und zu 10% in der gesunden Bevölkerung auf. Die Bestimmung

zirkulierender Immunkomplexe kann im Verlaufe der Krankheit von gewissem Interesse sein: ein Titer-Anstieg im Behandlungs-Verlauf kann mit einem Therapie-Versagen einhergehen, während eine Abnahme bei Therapie-Erfolgen festgestellt wurde [14].

Referenzen

- 1 Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98:2936-48.
- 2 Hoesley CJ, Cobbs CG. Endocarditis at the millennium. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 2:S360-5.
- 3 Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 2-10.
- 4 Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-39.
- 5 Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997;242:15-22.
- 6 Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970;42: 394-410.
- 7 Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972;53:44-9.
- 8 Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988;157: 990-5.
- 9 Dankert J, van der WJ, Zaat SA, Joldersma W, Klein D, Hess J. Involvement of bactericidal factors from thrombin-stimulated platelets in clearance of adherent viridans streptococci in experimental infective endocarditis. *Infect Immun* 1995;63:663-71.
- 10 Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997;25:951-68.
- 11 Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83:626-34.
- 12 Lowes JA, Hamer J, Williams G, Houang E, Tabaqchali S, Shaw EJ, et al. 10 Years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet* 1980;1: 133-6.
- 13 Francioli P.B. Complications of Infective Endocarditis. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed. Ed. by W.M. Scheld, R.J. Whitley, D.T. Durack. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 523-53.
- 14 Bayer AS, Theofilopoulos AN. Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis. *Chest* 1990; 97:204-12.
- 15 Yee J, McAllister CK. The utility of Osler's nodes in the diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1987; 92:751-2.
- 16 Jarrett WH, Christy JH. Retinal hole formation: from septic embolization in acute bacterial endocarditis. *Am J Ophthalmol* 1967; 64:472-4.
- 17 Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200-9.
- 18 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-8.
- 19 Kupferwasser LI, Darius H, Muller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J. Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001;142:146-52.
- 20 Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501-6.
- 21 Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2733-9.
- 22 Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F, III. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992;123:774-81.
- 23 Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1069-76.
- 24 Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB, Owens DK. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999; 107:198-208.
- 25 Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795-800.
- 26 Vilacosta I, Gomez J. Complementary role of MRI in infectious endocarditis. *Echocardiography* 1995; 12:673-6.