

Infektiöse Endokarditis (IE) beim Erwachsenen

Gültigkeit: 11/2022 – 10/2027

(Bei wissenschaftlichen Neuerungen werden die Inhalte auch während der genannten Gültigkeit aktualisiert und erneut mit den zuständigen Fachgruppen besprochen).

Ansprechpartner: K. Kösters¹, F. Lestin-Bernstein², I. Schumacher², I. Nachtigall⁴

¹Helios Klinikum Krefeld, ²Helios Kliniken Schwerin, ³FG-Leiterin Infektiologie/Regionalleiterin Infektiologie und ABS

Inhaltsverzeichnis

1. Definitionen	2
2. Symptomatik	2
3. Diagnostik	2
4. Therapie: Dauer/Allgemeine Hinweise	4
5. Empirische Therapie der akuten IE	5
6. Therapie bei Kultur-negativer Endokarditis	5
7. Gezielte Therapie bei Erregernachweis	6-9
• Behandlung einer durch <u>Viridans- Streptokokken und Streptococcus bovis-Gruppe</u> verursachten IE	
• Behandlung einer durch Staphylococcus spp. verursachten IE – Nativklappen	
• Behandlung einer durch Staphylococcus spp. verursachten IE – Klappenprothesen	
• Behandlung einer durch Enterokokken verursachten IE -Nativklappen und Klappenprothesen	
8. Literatur	9

Definitionen

- Klappenprothesen-Endokarditis = Prosthetic valve Endocarditis (PVE): Endokarditis bei mechanischen oder biologischen Klappenprothesen bzw. TAVI
- ESC: European Society of Cardiology
- AHA: American Heart Association
- DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
- SWAB: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (Dutch working party on antibiotic policy)
- HL-R: High-level Resistenz

Symptomatik

Variable Symptomatik:

- Akute, rapid progressive Infektion mit fulminantem Herzversagen und septischem Schock oder kardiogenem Schock
- Subakute oder chronische Erkrankung mit subfebrilen Temperaturen und unspezifischen Symptomen
- Patienten können sich je nach führender Symptomatik in verschiedenen Fachabteilungen präsentieren, z.B. Neurologie, Rheumatologie, Infektiologie, Onkologie

Häufigste Symptome:

- $\leq 90\%$ Fieber/subfebrile Temperaturen mit Appetitverlust, Gewichtsverlust, Frösteln
- $\leq 85\%$ neues Herzgeräusch
- $\leq 25\%$ embolische Komplikationen (insb. Gehirn, Milz, Lunge)
- vaskuläre/immunologische Phänomene: Roth Spots (retinale Einblutungen), Osler-Knoten (subkutane hämorrhagische Knötchen), Splinter-Hämorrhagien (Einblutungen unter den Fingernägeln), Janeway-Läsionen (Hämorrhagien der Handflächen/Fußsohlen) Glomerulonephritiden

Diagnostik

Diagnostische Kriterien der ESC (basierend auf modifizierten Duke Kriterien, *ESC 2015 Modifikationen sind kursiv gedruckt*)

Major Kriterien:

1: Positive Blutkulturen

typische Mikroorganismen in mind. 2 Blutkulturpaaren (Viridans-Streptokokken inkl. *S.galloyticus*, HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *E. corrodens*, *Kingella spp.*), *S.aureus* oder ambulant erworbene Enterokokken)

- a) persistierend positive Blutkulturen mit Mikroorganismen, die mit einer Endokarditis vereinbar sind (≥ 2 positive BK, die mit mind. 12h Abstand gewonnen wurden oder 3 von 3 BK oder die Mehrzahl von ≥ 4 BKs (mit mindestens 1 Stunde zwischen Abnahme der ersten und letzten Kultur)
- b) einzelne positive BK mit *C. burnetii* oder Phase I IgG-AK gegen *C. burnetii* $>1:800$

Diagnostik

2: Positive Bildgebung

- a) positive Echokardiographie, d.h. Vegetationen, Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel, Klappenperforation oder -aneurysma, neue Dehiszenz einer nicht nativen Klappe.
- b) *Bei Klappenprothesen >3 Monate: Positives PET-CT*
- c) *Paravalvuläre Läsion im Cardio-CT*

Minor Kriterien:

1. Prädisposition für Endokarditis, z.B. prädisponierende Herzerkrankung oder i.v.-Drogenabusus
2. Temperatur > 38°C
3. Vaskuläre Phänomene (*einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden*): arterielle Embolien, septische pulmonale Embolien, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutung, Konjunktivalblutungen, Janeway-Läsionen
4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth Spots, Rheumafaktor
5. Positive BK, die nicht die oben genannten Kriterien erfüllen, oder serologischer Hinweis auf aktive Infektion mit Endokarditis-kompatiblen Mikroorganismen

Bewertung:

- Definitive IE: 2 Major-Kriterien -oder- 1 Major-Kriterium und 3 Minor-Kriterien -oder- 5 Minor-Kriterien
- Mögliche IE: 1 Major-Kriterium und 1 Minor-Kriterium -oder- 3 Minor-Kriterien
- Bei lediglich möglicher oder ausgeschlossener Endokarditis (nach modifizierten Duke-Kriterien) aber fortbestehendem Verdacht sollten Echokardiografie und Blutkulturen wiederholt werden sowie weitere Bildgebungsverfahren eingesetzt werden (Nativ-Klappe: Bildgebung zum Nachweis von embolischen Ereignissen, Cardio-CT; Klappenprothesen: PET-CT, Bildgebung zum Nachweis von embolischen Ereignissen, Cardio-CT). Anschließend erneute Evaluation nach ESC 2015 modifizierten Duke-Kriterien

Blutkulturen

- Standard-Entnahme bei Endokarditis-Verdacht: mind. 3 BK-Paare in 30 min Abständen entnehmen; Ausnahme: fulminante Endokarditis – in dem Fall sofortige Abnahme von mind. 2 BK-Paaren an verschiedenen Lokalisationen und Start empirische AB-Therapie
- Anschließend Verlaufs-Blutkulturen alle 2-3 Tage bis Blutkulturen unbewachsen bleiben

Echokardiographie

- ist Standarduntersuchung bei V.a. IE
- TEE muss bei allen Patienten mit negativem TTE und fortbestehendem V.a. IE, bei Vorliegen einer Klappenprothese oder intrakardialem Fremdmaterial durchgeführt werden
- TTE bzw. TEE sollte nach 5-7 Tagen wiederholt werden, wenn das initiale TTE/TEE negativ war, aber der klinische Verdacht einer IE bestehen bleibt

OP-Material (Klappe)

- sowohl in Pathologie als auch Mikrobiologie schicken. Anforderung: Erreger und Resistenz; allgemeine Bakterien- oder Pilz-PCR, wenn Blutkulturen und Gewebekulturen steril bleiben (das sollte mit dem Labor vereinbart werden)

Diagnostik

Kultur-negative Endokarditis

- Mögliche Ursachen: vorausgegangene Antiinfektivgaben, schwer anzüchtbare oder intrazelluläre Mikroorganismen

Diagnostik bei Kultur-negativer Endokarditis:

- Bei vorausgegangener Antiinfektivabehandlung: Therapiepause (min 48h) mit erneuter Abnahme von Blutkulturen. Diagnostik für schwer anzüchtbare oder intrazelluläre Erreger: serologische Untersuchungen auf *C. burnetii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *Aspergillus* spp., *M. pneumoniae*, *Brucella* spp., *L. pneumophila*. PCR aus Blut auf *T. whipplei*, *Bartonella* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp. Zum Ausschluss nicht-infektiöse Endokarditis: ANA/ENA, RF und Anti-Phospholipid-AK

Therapie: Dauer/Allgemeine Hinweise

- Der Erregernachweis ist entscheidend für eine wirksame, möglichst nebenwirkungsarme Antiinfektivtherapie.
- Bei Erregernachweis ist die eventuell begonnene empirische Therapie in jedem Fall an den Erreger anzupassen (s.u.). Die u.g. Therapiedauern sollten nicht unterschritten werden.
- Eine Oralisierung der Antiinfektivtherapie ist außerhalb von Studien derzeit nicht zu empfehlen (Einzelfallentscheidung).
- Wenn bei einer Nativ-Klappen-Endokarditis ein Klappenersatz notwendig wird, sollte das postoperative Antiinfektivregime dem entsprechen, das bei einer Nativ-Klappen-Endokarditis empfohlen wird, es sei denn der Erreger ist im explantierten Klappengewebe noch anzüchtbar (zum Beispiel Kombinationstherapie mit Rifampicin bei Staphylokokken).
- Die Antiinfektiva-Behandlungsdauer beginnt sowohl bei Nativ- als auch bei Klappenprothesen-Endokarditis mit dem Tag der ersten negativen Blutkultur, nicht am Tag der OP. Lediglich bei Kultur-positiven intraoperativen Materialien (Klappe) oder bei paravalvulären Abszessen sollte die Therapiedauer erst ab OP gezählt werden.
- Die Therapieplanung sollte zumindest bei komplizierter IE (u.a. negativer Erregernachweis, KI gegen empfohlene Antiinfektiva) im Endokarditis-Team (Kardiologie/Kardiochirurgie/Mikrobiologie/Infektiologie/Neurologie/Radiologie etc.) erfolgen.

Empirische Therapie der akuten IE (vor Identifizierung des Erregers) – ESC-, DGK-Empfehlungen		
Ambulant erworbene Nativklappen-Endokarditis oder späte Prosthetic valve Endocarditis (PVE) (≥ 12 Monate postoperativ)		
Mittel der Wahl	Ampicillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen + Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	Bei Erregernachweis zwingend Wechsel auf gezielte Therapie (s.u.). Sonst bei ausbleibendem Erregernachweis nach 72h Wechsel auf Antiinfektiva-Empfehlung für Kultur-negative Endokarditis.
Weniger nephrotoxische Alternative bei subakuter später PVE	Vancomycin + Ceftriaxon 2 g/Tag i.v.	
Penicillin-/Cephalosporinallergie	Vancomycin + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	
Frühe PVE (< 12 Monate postoperativ) oder nosokomiale oder mit der Krankenversorgung assoziierte Endokarditis		
Mittel der Wahl	Vancomycin + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis + Rifampicin ²⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 Dosen	Bei Erregernachweis zwingend Wechsel auf gezielte Therapie (s.u.). Sonst bei ausbleibendem Erregernachweis nach 72h Wechsel auf Antiinfektiva-Empfehlung für Kultur-negative Endokarditis.
Therapie bei Kultur-negativer Endokarditis SWAB-Empfehlungen		
Native Klappe	Ampicillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen für 6 Wochen + Ceftriaxon 4 g/Tag i.v. in 2 Dosen für 6 Wochen + Doxycyclin 200 mg/Tag iv in 2 Dosen (bis atypische Erreger ausgeschlossen)	
Klappenprothese	Vancomycin für 6 Wochen + Ceftriaxon 4 g/Tag i.v. in 2 Dosen für 6 Wochen + Doxycyclin 200 mg/Tag iv in 2 Dosen (bis atypische Erreger ausgeschlossen)	

Gezielte Therapie bei Erregernachweis
(DGK-, ESC-, SWAB-Empfehlungen)

Behandlung einer durch Viridans-Streptokokken und *Streptococcus bovis*-Gruppe verursachten IE
- Nativklappen und Klappenprothesen -

		Therapiedauer
Penicillinempfindliche Stämme (MHK ≤ 0,125 mg/l)		
Standardbehandlung 4 Wochen		4 Wochen (bei PVE 6 Wochen)
Penicillin G 12–18 Millionen U/Tag i.v. (aufgeteilt in 4-6-stündliche Intervalle)		
Standardbehandlung 2 Wochen (nur möglich bei unkomplizierter IE und normaler Nierenfunktion; nicht bei Klappenprothesen-Infektion)		
Penicillin G 12–18 Millionen U/Tag i.v. (aufgeteilt in 4-6-stündliche Intervalle)		
+ Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		2 Wochen
Penicillin-/ Cephalosporinallergie	Bei Ausschluss einer Anaphylaxie: Ceftriaxon 2 g/Tag i.v. in 1 Dosis	4 Wochen (bei PVE 6 Wochen)
	Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin	
Relative Penicillinresistenz (MHK 0,25 –2 mg/l)		
Standardbehandlung		
Penicillin G 24 Millionen U/Tag i.v. (aufgeteilt in 4-6-stündliche Intervalle)		4 Wochen (bei PVE 6 Wochen)
+ Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		2 Wochen ³⁾
Ceftriaxon 2– 4 g/Tag i.v. in 1-2 Dosen		4 Wochen (bei PVE 6 Wochen)
+ Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		2 Wochen ³⁾
Penicillin-/ Cephalosporinallergie	Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin	4 Wochen (bei PVE 6 Wochen)
Achtung: Vancomycin ist Betalaktam-Antibiotika unterlegen! Die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie mit Gentamicin wird in den verschiedenen Leitlinien unterschiedlich bewertet (ESC, AHA, SWAB)		

Behandlung einer durch <i>Staphylococcus</i> spp. verursachten IE - Nativklappen -		
Methicillin/Oxacillin-empfindliche Staphylokokken		Therapiedauer
Mittel der Wahl	Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. (aufgeteilt in 4-6-stündliche Intervalle)	4 - 6 Wochen
Patienten mit Penicillin-Allergie	Nicht-anaphylaktische Reaktion: Cefazolin 6 g/Tag i.v. (aufgeteilt in 8-stündliche Intervalle)	4 - 6 Wochen
	Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin	4 - 6 Wochen
Methicillin/Oxacillin-resistente Staphylokokken		
Mittel der Wahl	Vancomycin	4 - 6 Wochen
Alternative (z.B. bei schlechter Nierenfunktion, Vancomycin-MHK >1 mg/l, Allergie, Therapieversagen)	Daptomycin ⁴⁾ 10 mg/kg/Tag i.v. 1 x täglich	4 - 6 Wochen

Behandlung einer durch <i>Staphylococcus</i> spp. verursachten IE - Klappenprothesen -		
Methicillin/Oxacillin-empfindliche Staphylokokken		Therapie- dauer
Therapie der Wahl	Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. (aufgeteilt in 4-6-stündliche Intervalle) + Rifampicin ²⁾ 900 mg/Tag i.v. oder oral (aufgeteilt in 8-12-stündliche Intervalle) + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ³⁾
Patienten mit Penicillin-Allergie Bei Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) sind Glykopeptide signifikant schlechter wirksam als Betalaktam	<u>Vancomycin</u> (bei nicht anaphylaktischer Reaktion: Cefazolin) + Rifampicin ²⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral (aufgeteilt in 8-12-stündliche Intervalle) + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ³⁾
Alternative	Daptomycin ⁴⁾ 10 mg/kg/Tag i.v. 1x täglich + Rifampicin ²⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral (aufgeteilt in 8-12-stündliche Intervalle) + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ³⁾
Methicillin/Oxacillin-resistente Staphylokokken		
Therapie der Wahl	<u>Vancomycin</u> + Rifampicin ²⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral (aufgeteilt in 8-12-stündliche Intervalle) + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ³⁾
Alternative	Daptomycin ⁴⁾ 10 mg/kg/Tag i.v. 1x täglich + Rifampicin ²⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral (aufgeteilt in 8-12-stündliche Intervalle) + Gentamicin ¹⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ³⁾

Behandlung einer durch Enterokokken verursachten IE -Nativklappen und Klappenprothesen-		
Standardbehandlung (bei nachgewiesener Ampicillin-Empfindlichkeit)		Therapiedauer
Ampicillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen +		6 Wochen
Ceftriaxon 4 g/Tag i.v. (aufgeteilt in 12-stündlichen Intervallen) (synergistische Wirkung trotz natürlicher Resistenz)		6 Wochen
Ampicillin – resistent Vancomycin – sensibel; (immer Rücksprache mit Infektiologie/Mikrobiologie/ ABS-Team)	Vancomycin + Gentamicin ¹⁾ (keine HL-R) 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	6 Wochen 6 Wochen ³⁾
VRE (Vancomycinresistente Enterokokken)	ABS-Team konsultieren	

¹⁾ Drugmonitoring für Vancomycin und Gentamicin. Achtung, die Kombination von Vancomycin und Gentamicin ist **sehr nephrotoxisch** - bitte engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion.

²⁾ Beginn nach 3-5-tägiger effektiver Antibiotika-Therapie (Klärung der Bakteriämie; Expertenmeinung); Leberfunktion bei Therapiebeginn und im Verlauf kontrollieren, vor Gabe Medikamenten-Interaktionscheck durchführen (starker Enzyminduktor), nur zufügen, wenn Rifampicin empfindlich ist

³⁾ Achtung, unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion: bei Abfall der GFR Gentamicin beenden

⁴⁾ CK-Kontrolle, Aufklärung über Off-label-use bei Linksherz-Endokarditis und in erhöhter Dosis

Literatur:

1. ESC-pocket guidelines: Infektiöse Endokarditis. European Society of Cardiology/Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Version 2015
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ *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). European Heart Journal Advance Access 2015, August 29.
3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS *et al.* Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association, Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2015, October 13.
4. Van der Vaart TW, Buiting A, Deckers JW *et al.* SWAB guidelines for the antimicrobial treatment of infective endocarditis. Juni 2019