

Infektiöse Endokarditis (IE)

Erarbeitet durch AG Antibiotika-Surveillance am 10.01.2019

Zustimmung durch die FG Intensivmedizin am 28.03.2019

Gültigkeit: 03.2019 – 02.2022

(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. Schumacher³, I. Nachtigall⁴
¹Helios Klinikum Krefeld, ²⁺³Helios Kliniken Schwerin, ⁴Leiterin AG Antibiotika-Surveillance

Symptomatik

Variable Symptomatik:

- Akute, rapid progressive Infektion mit fulminantem Herzversagen und septischem 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:

- ≤ 90% Fieber/subfebrile Temperaturen mit Appetitverlust, Gewichtsverlust, Frösteln
- ≤ 85% neues Herzgeräusch
- ≤ 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/Fußsolen) Glomerulonephritiden

Diagnostik

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

Major Kriterien:

1: Positive Blutkulturen

- a) typische Mikroorganismen in mind. 2 Blutkulturpaaren (Viridans-Streptokokken inkl. *S.gallolyticus*, HACEK, *S.aureus* oder ambulant erworbene Enterokokken)
- b) 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 ≥ 4BKs)
- c) 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) *Positives PET/CT oder positives radioaktiv markiertes Leukozyten SPECT/CT im Bereich der nicht nativen Klappenperforation*
- 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 einem 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 Echo und Blutkulturen wiederholt werden sowie weitere Bildgebungsverfahren eingesetzt werden (Nativ-Klappe: Bildgebung zum Nachweis von embolischen Ereignissen, Cardio-CT; Klappenprothesen: PET/CT oder SPECT, 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 und Start empirische AB-Therapie

Echokardiographie

- TTE ist Standarduntersuchung bei V.a. IE;
- TEE wird empfohlen für alle Patienten mit negativem TTE und fortbestehendem V.a. IE, bei Vorliegen einer Nicht-Nativ-Klappe oder intrakardialen Fremdmaterial;
- 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, ggf. allgemeine Bakterien-, Mykobakterien- oder Pilz-PCR, wenn Blutkulturen und Gewebekulturen steril bleiben (das sollte mit dem Labor vorher abgesprochen werden)

Diagnostik

Kultur-negative Endokarditis

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

Diagnostik bei Kultur-negativer Endokarditis:

- Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie Antibiotikapause (min 48h) mit erneuter Abnahme von Blutkulturen. Diagnostik für schwer anzüchtbare oder intrazelluläre Erreger: serologische Untersuchungen auf *Coxiella burnetii*, *Bartonella 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 Erreger-Nachweis ist entscheidend für eine wirksame, möglichst nebenwirkungsarme Antibiotikatherapie.
- Bei Erregernachweis ist die eine eventuell begonnene empirische Therapie in jedem Fall an den Erreger anzupassen (s.u.). Die u.g. Therapiedauern sollten nicht unterschritten werden.
- Eine Oralisierung der Antibiotikatherapie ist außerhalb von Studien derzeit nicht zu empfehlen (Einzelfallentscheidung).
- Wenn bei einer Nativ-Klappen-Endokarditis einen Klappenersatz notwendig wird, sollte das postoperative Antibiotikaregime dem entsprechen, das bei einer Nativ-Klappen-Endokarditis empfohlen wird.
- Nativ-Klappen-Endokarditis durch Staphylokokken mit Klappenersatz: in den aktuellen Leitlinien kein Konsens für Kombinationstherapie mit Rifampicin erreicht
- Die Antibiotika-Behandlungsdauer beginnt sowohl bei Nativ- als auch bei künstlicher Klappenendokarditis 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 Antibiotika) im Endokarditis-Team (Kardiologie/Kardiochirurgie/Mikrobiologie/Infektiologie/Neurologie/Radiologie etc.) erfolgen.

Empirische Therapie der IE bei akut schwerkranken Patienten¹⁾ (vor Identifizierung des Erregers)

Ambulant erworbene Nativklappen-Endokarditis oder späte PVE (≥ 12 Monate postoperativ)⁹⁾

Mittel der Wahl	Ampicillin	12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen
	+	
	Flucloxacillin	12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen
	+	
	Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis
Penicillin-/ Cephalosporinallergie	Vancomycin	30 (- 60) ⁸⁾ mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen
	+	
	Gentamicin ²⁾	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis

Frühe Klappenprothesen-IE (< 12 Monate postoperativ) oder nosokomiale und nicht-nosokomiale mit der Krankenversorgung assoziierte Endokarditis

Mittel der Wahl	Vancomycin 30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis + Rifampicin ³⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen
-----------------	---

Gezielte Therapie bei Erregernachweis¹⁾

Behandlung einer durch orale Streptokokken und Streptococcus bovis-Gruppe verursachten IE (sog. „vergrünende“ Streptokokken)

Penicillinempfindliche Stämme (MHK ≤ 0,125 mg/l)	Therapiedauer ⁵⁾
Standardbehandlung 4 Wochen Penicillin G 12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen oder kontinuierlich	4 Wochen
Standardbehandlung 2 Wochen (nur möglich bei unkomplizierter IE und normaler Nierenfunktion; nicht bei Klappenprothesen) Penicillin G 12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen oder kontinuierlich + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2 Wochen
Penicillin-/Cephalosporinallergie Bei Ausschluss einer Anaphylaxie: Ceftriaxon 2– 4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin 30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4 Wochen

Relative Penicillinresistenz (MHK 0,25 – 2 mg/l)		
Standardbehandlung		
Penicillin G	24 Millionen U/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen oder kontinuierlich	4 Wochen
+		
Gentamicin ²⁾	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2 Wochen ⁴⁾
Ceftriaxon	2– 4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	4 Wochen
+		
Gentamicin ²⁾	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2 Wochen ⁴⁾
Penicillin-/ Cephalosporinallergie	Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin 30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	4 Wochen 2 Wochen ⁴⁾
	Achtung: Vancomycin ist Betalaktam-Antibiotika unterlegen!	

Behandlung einer durch Staphylococcus spp. verursachten IE - Nativklappen -		
		Therapiedauer
Methicillin/Oxacillin-empfindliche Staphylokokken		
Mittel der Wahl	Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen	4 – 6 Wochen
Patienten mit Penicillin- Allergie	Nicht-anaphylaktische Reaktion: Cefazolin 6 g/Tag i.v. in 3 Dosen	4 - 6 Wochen
	Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock (oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin 30 (- 60) ⁸⁾ mg/kg/Tag i.v. in 2 –3 Dosen	4 - 6 Wochen
Methicillin/Oxacillin-resistente Staphylokokken		
Mittel der Wahl	Vancomycin 30 (- 60) ⁸⁾ mg/kg/Tag i.v. in 2 –3 Dosen	4 – 6 Wochen
Alternative (z.B. bei schlechter Nierenfunktion, Vancomycin-MHK >1 mg/l, Allergie, Therapieversagen)	Daptomycin ⁷⁾ 10 mg/kg/Tag i.v. 1 x täglich (immer Rücksprache mit Infektiologie/Mikrobiologie/ABS-Team)	4 - 6 Wochen

Behandlung einer durch <i>Staphylococcus</i> spp. verursachten IE - Klappenprothesen -		
		Therapiedauer
Methicillin/Oxacillin-empfindliche Staphylokokken		
Therapie der Wahl	Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. in 4 – 6 Dosen + Rifampicin ³⁾ 900 mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ⁴⁾
Patienten mit Penicillin-Allergie Bei Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) sind Glykopeptide signifikant schlechter wirksam als Betalaktam-Antibiotika!	Vancomycin 30 (- 60) ⁸⁾ mg/kg/Tag i.v. in 2-3 Dosen + Rifampicin ³⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ⁴⁾
Alternative	Daptomycin 10 mg/kg/Tag i.v. 1x täglich + Rifampicin ³⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ⁴⁾
Methicillin/Oxacillin-resistente Staphylokokken		
Therapie der Wahl	Vancomycin 30 (- 60) ⁸⁾ mg/kg/Tag i.v. in 2-3 Dosen + Rifampicin ³⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ⁴⁾
Alternative	Daptomycin 10 mg/kg/Tag i.v. 1x täglich + Rifampicin ³⁾ 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen + Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen ⁴⁾

Behandlung einer durch Enterokokken verursachten IE		
Standardbehandlung (bei nachgewiesener Ampicillin-Empfindlichkeit und fehlender High-level Gentamicin-Resistenz)		Therapiedauer
Ampicillin	6 x 2 g i.v.	4 – 6 Wochen
+		
Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2 – 6 Wochen ⁴⁾
<i>Alternative</i> (insbesondere bei High-level Gentamicin-Resistenz und/oder Niereninsuffizienz)		
Ampicillin	6 x 2 g i.v.	6 Wochen
+		
Ceftriaxon	4 g/Tag i.v. in 2 Dosen	6 Wochen
Beta-Laktam Resistenz	Vancomycin 30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen	6 Wochen
	+	
	Gentamicin ²⁾ 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	6 Wochen ⁴⁾

Fußnoten

- ¹⁾ Nach ESC- und DGK-pocket guidelines 2015 (s. 1. und 2.)
- ²⁾ Achtung, die Kombination von Vancomycin und Gentamicin ist **sehr nephrotoxisch** - bitte engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion und der Vancomycin- und Gentamicin-Talspiegel (vor nächster Gabe, = Toxizitätsparameter; Ziel: Vancomycin 10-15(-20) mg/l, Gentamicin < 1mg/l), eine zusätzliche Bestimmung des Gentamicin-Spitzenpiegels (Ziel: 10-12 mg/l 1h nach Gabe) dient der Kontrolle eines therapeutisch wirksamen Spiegels.
- ³⁾ 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)
- ⁴⁾ Achtung, unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion: bei Abfall der GFR Gentamicin beenden
- ⁵⁾ Bei Klappenprothesen sollte die Therapiedauer mind. 6 Wochen betragen.
- ⁶⁾ Engmaschige Natrium-Kontrolle
- ⁷⁾ CK-Kontrolle, Aufklärung über Off-label-use bei Linksherz-Endokarditis und in erhöhter Dosis
- ⁸⁾ Achtung, sehr hohe Dosisempfehlung nach ESC- und DGK-Leitlinie mit entsprechend hoher Nephro- und Ototoxizität: engmaschige Bestimmung des Talspiegels empfohlen, Ziel bei Staphylokokkeninfektionen 15-20 mg/l
- ⁹⁾ Bei subakuter PVE kann ggf. die Kombination von Vancomycin i.v. mit Ceftriaxon nach IDSA-Guideline (zur besseren Erfassung Koagulase-negativer Staphylokokken) in Erwägung gezogen werden

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. Rieg S. Endokarditis – ein Update. *Dtsch Med Wochenschr* 2015. 140:1817-1820
5. Westphal N, Plicht B, Naber C. Endokarditis – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(28–29): 481–90