

C. K. Naber

S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis

Christoph K. Naber (1), Artur Bauhofer, Michael Block, Michael Buerke, Raimund Erbel, Wolfgang Graninger, Mathias Herrmann (2), Dieter Horstkotte (3), Peter Kern, Hartmut Lode, Uwe Mehlhorn (4), Jürgen Meyer (5), Andreas Mügge, Jörg Niebel (6), Georg Peters (7), Pramod M. Shah, Karl Werdan (8)

Herausgegeben von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

1. Einführung

Die Inzidenz der mikrobiell verursachten („infektiöse“) Endokarditis (IE) liegt bei 30/1000000 [1]. Die IE verläuft unbehandelt letal. Die Letalität hängt von klinischen Faktoren, dem ursächlichen Erreger aber auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Therapie ab.

Bearbeitet im Auftrag des Vorstandes der PEG (G. Peters, P. Kern, G. Gross, K. Tröster, M. Kresken, F. Vogel sowie P. M. Shah, U. Ullmann, B. Wiedemann) und der Kommission für Klinische Kardiologie der DGKHK (R. H. Strasser, D. Andresen, G. Ertl, F. de Haan, C. W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey, K. Werdan sowie G. Arnold, H. M. Hoffmeister, E. Fleck, H. J. Trappe)

(1) für die DGK, (2) für die DGI, (3) ESC Task Force, (4) für die DGTHG, (5) für die DGIM, (6) für die PEG, (7) für die DGHM, (8) für die DGIIN

Methodische Beratung: Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften, AWMF).

Kommentare und Durchsicht: E. Gams (Düsseldorf), W. Handrick (Frankfurt/Oder), W. Kern (Freiburg), H. Mauch (Berlin), A. Podbielski (Rostock), A. A. Schmaltz (Essen), H. Schrotten (Düsseldorf)

Dr. Christoph K. Naber (✉)
Universitätsklinikum Essen
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Die aktuelle Letalitätsrate in Deutschland beträgt bis zu 18%, die mittlere stationäre Verweildauer 42 ± 29 Tage und die diagnostische Latenz 29 ± 35 Tage [2]. Eine chirurgische Intervention während einer floriden IE erfolgt bei mehr als 30% der Erkrankten [2].

Der in den letzten Jahrzehnten eingetretene Wandel des klinischen Erscheinungsbildes (mehr akute bis foudroyante, weniger subakute Verlaufsformen der IE) ist mit einer Veränderung der patientenseitigen Prädisposition, dem zunehmenden Alter und der Geschlechtsverteilung sowie einem veränderten Erregerspektrum zu erklären [1].

Um in der Zukunft die Patientenversorgung und dadurch die Prognose dieser schweren Erkrankung weiter verbessern zu können erscheinen vier Aspekte von zentraler Bedeutung [IC]:

- Trotz niedriger Inzidenz muss eine mikrobiell verursachte IE differentialdiagnostisch bei jedem Patienten mit ungeklärtem Fieber oder neu entstandenen/nicht sicher zuzuordnenden Herzgeräuschen frühzeitig erwogen werden.
- Bei Verdacht auf eine akut verlaufende IE ist eine echokardiographische Untersuchung unmittelbar, bei differentialdiagnostisch zu erwägender IE binnen 24 Stunden durchzuführen.
- Bei vermuteter und gesicherter IE ist die Prognose des Patienten entscheidend von der Zusammenarbeit der Kardiologen, Mikrobiologen/Infektiologen und Herzchirurgen abhängig.

- Bei schwierigen diagnostischen oder therapeutischen Situationen sollte frühzeitig die Hilfe eines Zentrums mit hoher Kompetenz in Anspruch genommen werden.

2. Methodik

■ **Zielsetzung:** allgemeine Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Management der IE für hausärztlich und klinisch tätige Ärzte, insbesondere für Mikrobiologen, Infektiologen, Kardiologen und Herzchirurgen.

■ **Methodisches Vorgehen:** eine methodische Beratung erfolgte durch Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften – AWMF). Als Grundlage für diese Leitlinie diente die systematische Literatursuche der Europäischen Leitlinie [3]. Sowohl für die Bewertung der Literatur durch die Europäische Leitlinie als auch von weiteren Arbeiten die in der vorliegenden Leitlinie Verwendung fanden wurde Tabelle 1 verwendet. Die Grundlagen des methodischen Vorgehens sind in den Literaturstellen 4–6 wiedergegeben und erlauben durch ihre Berücksichtigung und die abschließende Verabschiedung der Leitlinie in einem Nominalen Gruppenprozess die Erstellung einer S2 Leitlinie [7].

■ **Durchführung:** die Besprechung der Leitlinien erfolgte in acht Treffen der Leitlinienkommission von Januar 2003 bis Juli 2004. Die benötigten Mittel wurden durch die Vorstände von PEG und DGKHK bereit-

Tab. 1 EBM-Bewertung

Empfehlungsgrad	Definition
I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
Evidenzniveau	Definition
A	Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt
B	Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt
C	Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

gestellt. Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten der einzelnen Teilnehmer sind in der Geschäftsstelle der DGKHK hinterlegt. Die formale Verabschiedung der gesamten Leitlinie erfolgte in einem nominalen Gruppenprozess am 16. und 28. Juni 2004].

■ **Gültigkeit und Publikation:** eine erneute Überarbeitung soll 2006 durch die Arbeitsgemeinschaft erfolgen. Die vorliegende Fassung wird im *Chemotherapie Journal*, der *Zeitschrift für Kardiologie*, in *Intensiv- und Notfallmedizin*, in der *Münchener Medizinischen Wochenschrift* sowie im Internet publiziert. Dort wird sie zusätzlich als Pocketversion erhältlich sein (www.p-e-g.org und www.dgk.org).

3. Definition und Klassifikation

Mikrobiell verursachte Endokarditiden sind endovasculäre, vorzugsweise durch Bakterien verursachte Infektionen kardiovaskulärer Strukturen. Vorrangiger Prädilektionsort sind die nativen Herzklappen. Mit

Tab. 2 Kriterien zur Klassifikation* der infektiösen Endokarditis (IE)

Aktivität	<p>Eine IE gilt als aktiv</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bei fortbestehender Infektionssymptomatik und Bakteriämie und/oder ■ vor Abschluss einer leitliniengerechten Behandlung ■ bei intraoperativem Erregernachweis bzw. makroskopisch/histologischem Entzündungsnachweis
Sequenz	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erstereignis ■ Rezidivkrankung (identischer Erreger) ■ Reinfektion (neuerliche IE nach vollständiger Ausheilung der Primärinfektion durch einen nicht-identischen Erreger)
Diagnosestatus:	<ul style="list-style-type: none"> ■ gesichertes Vorliegen einer IE ■ wahrscheinliches Vorliegen einer IE ■ differentialdiagnostisch mögliches Vorliegen einer IE
Betroffene Struktur	<ul style="list-style-type: none"> ■ native kardiale Struktur (angeborene/erworbene Vitien) ■ Fremdmaterialien-assoziierte IE <ol style="list-style-type: none"> a) z. B. Schrittmacherelektroden b) Prothesenendokarditis: perioperativ oder nosokomial Prothesenfrühendokarditis: Klappenimplantation vor < 1 Jahr
Sonderfälle	<ul style="list-style-type: none"> ■ intravenös Drogenabhängige ■ IE bei immunkompromittierten Patienten
Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> ■ Linksherzendokarditiden ■ Rechtsherzendokarditiden
Mikrobiologischer Befund	<ul style="list-style-type: none"> ■ ursächlicher Erreger ■ Information zu negativen Befunden aus Blutkulturen, serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen

* Weitere Erläuterungen zur Klassifikation der IE entnehmen sie bitte [3]

ansteigender Frequenz sind intrakardial implantierte Fremdmaterialien betroffen. Selten sind Infektionen des ventrikulären oder des atrialen Endokards oder der großen herznahen Gefäße. Zur aktuellen Klassifikation der IE siehe Tabelle 2.

4. Diagnostik

Die Diagnose IE gilt klinisch als gesichert bei Vorliegen einer Bakteriämie mit mehreren, positiven Blutkulturen mit identischem Erreger und dem gleichzeitigen echokardiographischen Nachweis einer Endokardbeteiligung [IB].

■ 4.1 Klinische Kriterien & Laborparameter

4.1.1 Anamnese und klinische Präsentation

Grundlage der Anamnese ist die Frage nach prädisponierenden Faktoren wie einer durchgemachten IE, vorbestehenden Vitien, Klappenprothesen, stattgehabtem rheumatischem Fieber, i.v. Drogenabusus oder nach invasiven Eingriffen mit potentieller sekundärer Bakteriämie. Zur klinischen Präsentation siehe Tabelle 3.

4.1.2 Laborparameter

Spezifische Parameter fehlen. Kennzeichnend sind das Auftreten von Entzündungsparametern wie einer Leukozytose mit Linksverschiebung, einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins, einer Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie eine Anämie. Der Stellenwert neuerer Parameter wie z. B. des Procalcitonins ist derzeit nicht gesichert.

■ 4.2 Echokardiographie

Zum Einsatz der Echokardiographie siehe Abb. 1. Die Echokardiographie nimmt in der Diagnostik, aber auch der Verlaufsbeurteilung von Endokarditispatienten eine Schlüsselstellung ein. Bei nahezu allen Fragestellungen (Tab. 4), außer bei Beteiligung der Trikuspidalklappe, ist die transthorakale Untersuchung der transthorakalen Anlotung bezüglich der Sensitivität signifikant überlegen [8] [IB].

Allerdings ist die Spezifität der Echokardiographie bezüglich einer floriden IE gering (Tab. 5) [9]. Daher ist die Echokardiographie nur bei Patienten mit einem begründeten klinischen Verdacht (Tab. 3) für eine aktive IE sinnvoll einsetzbar, dann allerdings zwingend notwendig [IB]. Neben diesen klinischen Verdachtskriterien erfordert unklares Fieber mit positiven Blutkulturen mit typischen Erregern

Tab. 3 Klinische Präsentation der infektiösen Endokarditis (IE)

Typische Symptome, die den dringenden Verdacht einer IE nahe legen:

- Ungeklärtes Fieber: häufigstes klinische Zeichen einer IE. Kann jedoch bei älteren Patienten, nach antibiotischer Vorbehandlung oder bei einer Infektion mit weniger virulenten und atypischen Mikroorganismen fehlen.
- Neuaufreten oder Aggravierung eines Herzgeräusches (im Sinne einer Regurgitation) – bei Infektionen von Klappenprothesen oft Ausdruck einer perivalvulären Ausbreitung.

Zeichen klinischer Komplikationen:

- Progrediente Belastungsdyspnoe/Orthopnoe, meist als Folge einer schweren Klappendestruktion mit konsekutiver akuter Volumenbelastung.
- Zeichen einer zentralen Embolisierung von Vegetationsmaterial: – unspezifische Bewusstseinsstörungen/fokal neurologische Ausfälle.
- Zeichen einer peripheren Mikro- oder Makroembolie und immunologische Phänomene u. a. Roth'sche Flecken, Janeway-Läsionen, Osler-Knötchen und Splinter-Hämorrhagien. Bei der Rechtsherzendokarditis Symptome einer pulmonalen Embolisierung.

Weniger spezifische Symptome:

- subfebrile Temperaturen
- Kopfschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit
- Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
- Nachtschweiß
- Myalgien und Arthralgien

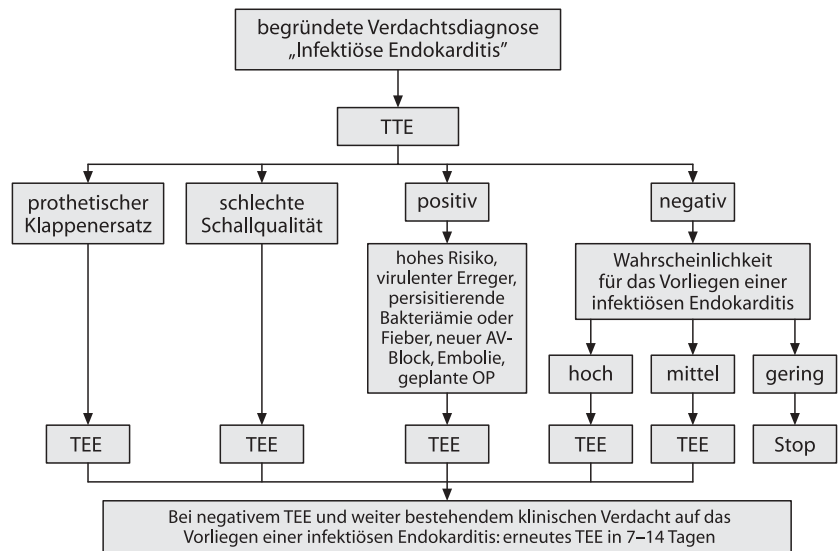
Tab. 4 Stellenwert der Echokardiographie

- Vegetationsnachweis: ab 2–3 mm, bei komplexen Vitien, stark vorgeschädigten Klappen oder Kunstklappen erschwert [IB] [9, 10].
- Schweregradbeurteilung von Regurgitationen [IB]
- Nachweis von Komplikationen: Sehnenfädenabrisse, Prothesenteilausrisse, Segelperforationen, intrakardiale Shunts/Fisteln [IB] [8]
- Ausbreitung des Entzündungsprozesses: Abszesse, „kissing lesions“ [IB] [11, 12]
- Kontrolle der ventrikulären Funktion [IB]
- Thearapiekontrolle: Größe einer Vegetation, Befundprogress [IIaB] [13, 14]
- Embolierisiko: 2–3 fach erhöht bei mobilen Vegetationen > 10 mm insbesondere an der Mitralklappe [IB] [15, 16]

Tab. 5 Differentialdiagnostische Erwägungen beim Vegetationsnachweis

- Ausgeheilte/floride Vegetation
- Mitralklappenprolaps-Syndrom
- Sehnenfäden/Papillarmuskelabrisse
- Klappenverkalkungen
- Lamb'sche Exkreszenzen („valvular strands“)
- Klappentumore (z. B. Fibroelastom)
- Thrombotische Auflagerungen (z. B. am Prothesenring und intrakardialem Nahtmaterial)
- Nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis bei Tumorerkrankungen
- Traumatische Klappenschäden
- Kollagenosen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis wie Lupus erythematodes M. Wegener, M. Bechterew

Abb. 1 „Einsatz der Echokardiographie bei infektiöser Endokarditis“ (TTE= Transthorakale Echokardiographie, TEE= Transösophageale Echokardiographie)



Tab. 6 Entnahme und Transport von Blutkulturen zur Endokarditisdiagnostik

- Blutkulturdiagnostik grundsätzlich vor Beginn der antimikrobiellen Therapie [IB]
- 3–5 separat entnommene Blutkulturen; bei akut-septischem Verlauf möglichst innerhalb 1–2 Stunden; bei antimikrobieller Vorbehandlung evtl. auch eine größere Anzahl [IB]
- Entnahme unabhängig vom Verlauf der Körpertemperatur (kontinuierliche Bakteriämie) [IB]
- Entnahme durch Cubitalvene [IIaC] nicht aus Venenverweilkathetern
- Adäquate Desinfektion von Haut und Verschlussstopfen des Kulturmediums (alkoholisches Desinfektionsmittel, Einwirkungszeit beachten, keine Nach-Palpation) [IB]
- Abnahme von 5–10 mL Blut je aerober und anaerober Blutkulturflasche [IB]
- Aufbewahrung bei Raumtemperatur, oder besser Vorerwärmung der zu beimpfenden Kulturmedien auf Körpertemperatur [IC]
- Vor Beimpfung des Kulturmediums: Wechsel der Injektionskanüle [IB]; keine Belüftung der aeroben Flaschen (Belüftung nur, sofern vom Hersteller vorgeschrieben, unter sterilen Bedingungen im Labor) [IB]
- Hinweis zur Verdachtsdiagnose „Infektiöse Endokarditis“ an das Untersuchungslabor [IC]
- Transport der Blutkulturflaschen ins Untersuchungslabor innerhalb von 2 Stunden [IC]

ebenfalls eine weitere diagnostische Abklärung inklusive Echokardiographie. Wird eine aktive IE bestätigt, ist eine wöchentliche echokardiographische Verlaufskontrolle sinnvoll [IC].

■ 4.3 Erregernachweis

4.3.1 Kulturelle Verfahren

a. Blutkultur

Entscheidend für eine zuverlässige und erfolgreiche Diagnosestellung mit Hilfe der Blutkultur ist deren sorgfältige Entnahme und Handhabung (Tab. 6). Die Blutkulturdiagnostik kann in verschiedenen manuellen oder teilautomatisierten Systemen durchgeführt werden [17, 18]. Die konfektionierten Blutkulturmedien sind zur Primärbeimpfung für alle durch Anzucht in synthetischen Medien nachweisbaren Erreger geeignet. Die Verdachtsdiagnose „Infektiöse Endokarditis“ sollte dem mikrobiologischen Labor durch den Kliniker mitgeteilt werden, damit eine verlängerte Bebrütungszeit von bis zu 30 Tagen zum Nachweis langsam wachsender Erreger gewährleistet wird und ggf. zusätzliche Diagnoseverfahren (Tab. 7) durchgeführt werden können. Die Erreger sollten mindestens ein Jahr asserviert werden [IC].

b. Kultur von reseziertem Herzklappengewebe oder von Biopsiematerialien

Die kulturelle Untersuchung von Gewebe kann besonders bei schwer nachweisbaren Erregern hilfreich sein [19]. Die routinemäßige kulturelle Untersuchung exzidiert Nativklappen ohne Infektionsverdacht ist jedoch aufgrund der hohen Kontaminationsrate nicht sinnvoll [20] [IB]. Das entnommene Material soll umgehend (Transportzeit < 2 h) und nativ in einem sterilen Container in das Untersuchungslabor geschickt werden [IIaC]. Kleinere Gewebstücke wer-

Tab. 7 Labordiagnose schwer kultivierbarer Endokarditis-Erreger

<i>Granulicatella adjacens</i> und <i>Abiotrophia defectiva</i> (Pyridoxal-abhängige Streptokokken)	Standard-Blutkultur, Subkultur auf Pyridoxal- oder Thiol-supplementierten Medien (oder <i>S. aureus</i> „Amme“), PCR
<i>Bartonella</i> spp. (bes. <i>B. henselae</i> und <i>B. quintana</i>)	Serologie, Standard-Blutkultur, spezifische Kulturverfahren erforderlich, PCR
<i>Coxiella burnetii</i> , Rickettsien, <i>Chlamydia psittaci</i> HACEK	Serologie, Immunhistologie, (Kultur, PCR) Standard-Blutkultur, verlängerte Bebrütungsdauer
<i>Tropheryma whippelii</i>	Histologie (Silber-, PAS-Färbung), PCR (A29, A30)
<i>Legionella</i> sp.	Standard-Blutkultur, Antigennachweis im Urin, Immunhistologie, Serologie
<i>Brucella</i> sp.	Serologie, Standard-Blutkultur, spezifische Kulturverfahren erforderlich
Pilze	Standard-Blutkultur (inkl. Pilzblutkultur-Flasche)

Manche der angegebenen Erreger benötigen z.T. deutlich verlängerte (bis 30 Tage) Bebrütungszeiten von Primär- und Subkulturen

den durch Zugabe einiger Tropfen steriler Kochsalzlösung feucht gehalten; ein Austrocknen von Gewebeproben ist zu vermeiden [IC].

c. Gewebekultur

Gewebekulturverfahren, insbesondere sogenannte „shell vial assays“, werden vor allem zum kulturellen Nachweis intrazellulärer Erreger wie *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., und *Chlamydia psittaci* verwendet [21]. Ihre Sensitivität ist jedoch geringer als die von Nukleinsäureamplifikationstechniken.

4.3.2 Nukleinsäureamplifikationstechniken (PCR)

Die DNA-Amplifikation Eubakterien-spezifischer Sequenzen ist eine neue Methode zum ätiologischen Nachweis einer IE. Das Verfahren ist erfolgreich sowohl aus Herzklappengewebe als auch aus Blut angewendet worden [22–25]. Da eine Standardisierung bezüglich der verwendeten Techniken noch aussteht, können diese derzeit nicht als Routinetechniken angesehen werden [IIBc].

4.3.3 Histopathologische Verfahren

Die histopathologische Untersuchung von Herzklappen zum Nachweis von Vegetationen, Entzündungsreaktionen und Mikroorganismen ist weiterhin von Bedeutung für die Endokarditisdiagnostik [26], insbesondere dann, wenn klinische, bildgebende und mikrobiologische Verfahren keinen sicheren Aufschluss erbringen [IB].

4.3.4 Serologie

Serologische Verfahren spielen eine besondere Rolle zur Untersuchung bei Verdacht auf Infektionen mit *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, und *Brucella* spp. [21, 27] [IB].

■ 4.4 Integrierte Diagnosekriterien

Zur Objektivierung der komplexen Symptomatik und Befundlage in wissenschaftlichen Studien zur IE wurden 1994 durch Durack et al. die sogenannten Duke-Kriterien vorgestellt [28]. Diese Diagnose-Kriterien bezogen erstmals die Echokardiographie als morphologische Kriterium in die Diagnosestellung ein, was bei annähernd gleicher Spezifität zu einer signifikanten Verbesserung der Sensitivität gegenüber früheren Diagnose-Kriterien führte [29]. Wegen dieser überzeugenden Ergebnisse werden die Duke-Kriterien heute verbreitet in der Klinik eingesetzt. Die Sensitivität bzw. Spezifität der Duke-Kriterien hängen allerdings wesentlich von der Beurteilung der Kategorie „mögliche Endokarditis“ ab, die bisher nicht eindeutig geklärt ist. Zudem sind, insbesondere bei der kultur-negativen IE oder in Fällen mit einem nicht-richtungsweisenden Echokardiographiebefund, die Sensitivität und die Spezifität der Kriterien stark eingeschränkt [29–32]. Daher sollten die Duke-Kriterien im Einzelfall nicht als alleiniges diagnostisches Werkzeug verwendet werden um die Diagnose IE zu bestätigen oder zu verwerfen,

Mit dem Ziel einer weiteren Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit und Empfindlichkeit wurden in den letzten Jahren zahlreiche Modifikationen der Duke-Kriterien vorgestellt, die meist auf monozentrischen Untersuchungen an verhältnismäßig kleinen Kollektiven basieren [29]. Diese zeigen zwar, dass es möglich ist, mit zusätzlichen Kriterien die Sensitivität der Duke-Kriterien weiter zu verbessern, unabhängige Untersuchungen und Angaben zum Einfluss der Modifikationen auf die diagnostische Spezifität fehlen jedoch meist. Daher ist ihr möglicher Nutzen für den klinischen Einsatz nicht abschließend geklärt.

5. Antimikrobielle Therapie

■ 5.1 Allgemeine Grundsätze

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt grundsätzlich vor Einleitung einer antibiotischen Therapie [IB]. Bei akuten Erkrankungsformen, bei hämodynamischer Instabilität, bei großen Vegetationen oder V. a.

eine Prothesenendokarditis sollte möglichst umgehend eine kalkulierte antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Bei einem klinisch stabilen Patienten kann meist das Ergebnis der Diagnostik abgewartet werden, um dann eine gezielte Therapie einzuleiten [IC]. Bei Patienten mit antimikrobieller Vorbehandlung ist individuell nach klinischer Gesamtbewertung über eine Unterbrechung der Antibiotikagabe zu entscheiden um die Sensitivität der mikrobiologischen Diagnostik zu verbessern. Grundsätzlich erfolgt die Therapie der IE unter stationären Bedingungen mittels parenteraler Verabreichung bakterizider Antibiotika [IB]. Zu den Möglichkeiten einer ambulanten Behandlung siehe 5.7. Zur Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik siehe 4.3. Zur Frage der Antikoagulation siehe 6.3.

Die parenterale Antibiotikaapplikation erfolgt mittels peripherer Venenpunktion oder peripherer Verweilkanüle und nur im Ausnahmefall, mangels anderen Zugangs, über einen zentralen Venenkatheter [IC].

Die Behandlungsdauer reicht erregersabhängig von 2–6 Wochen, bei mangelndem Ansprechen auch länger. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Ausheilung werden klinische und echokardiographische Kriterien, Entzündungsparameter sowie Blutkulturkontrollen herangezogen (siehe 6.1).

Zum weiteren Procedere nach prothetischem Klappenersatz wegen aktiver IE siehe 6.5.3.

■ 5.2 Grampositive Mikroorganismen

5.2.1 Streptokokken („Viridansstreptokokken“, *Streptococcus bovis*, β -hämolyisierende Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae*)

■ **Erregercharakterisierung:** „Viridansstreptokokken“ sind beim nichtdrogenabhängigen Patienten die häufigsten Erreger der bakteriellen Endokarditis an Nativklappen. Die wichtigsten Spezies der Viridansgruppe umfassen *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. anginosus*, *S. oralis* und *S. salivarius*. Mittlerweile findet sich weltweit, abhängig von Region und Grunderkrankung, eine relative Penicillinresistenz bei 15 bis zu mehr als 50% der Stämme (MHK $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) [33]. Nutritionsmutanten werden heute als eigene Spezies *Abiotrophia* bzw. *Granulicatella* geführt. Der Erkrankungsverlauf durch diese Spezies ist durch eine höhere Letalität gekennzeichnet [34]. β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und G sind seltene Endokardiserreger, mit meist voller Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$). Andere seltene Endokardiserreger sind *S. pneumoniae* (Lungen- oder Meningebeteiligung), *S.*

bovis (Assoziation mit gastrointestinalen Tumoren und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen; MHK für Penicillin $< 0,125$ bzw. $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$).

■ **Therapieprinzipien (Tab. 8):** Monotherapie mit parenteralem Penicillin G bzw. Ceftriaxon über 4 Wochen mit Heilungsraten bis 98% [35–36]. Der Vorteil einer Kombinationsbehandlung von Penicillin bzw. Ceftriaxon mit Gentamicin beruht auf einer verkürzten Behandlungsdauer bei gleicher Wirksamkeit [37, 38]. Wegen erschwerter Keimeradikation wird bei Prothesenendokarditis zu einer wenigstens 6-wöchigen β -Laktamgabe geraten und bei Vorliegen einer relativen Penicillinresistenz die Kombinationsbehandlung mit Penicillin oder Ceftriaxon in Kombination mit einem Aminoglykosid empfohlen. Die Letalität der Viridans-Endokarditis beträgt derzeit $< 10\%$.

5.2.2 Enterokokken

■ **Erregercharakterisierung:** der wichtigste Vertreter ist *E. faecalis*, seltener sind *E. faecium* und *E. durans*. Gewöhnlich werden subakute, protrahierte Verläufe beobachtet. Zunehmend werden nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Enterokokken beobachtet.

Enterokokken zeigen eine generelle, meist intrinsische Resistenz gegen β -Laktame, meist durch veränderte Penicillinbindepoteine (MHK für Penicillin 2 $\mu\text{g/ml}$), Bakterizidie wird erst durch Kombination mit einem Aminoglykosid erzielt.

Wenigsten 60% der Enterokokken zeigen eine „high level resistance“ gegen Streptomycin (MHK > 2000 $\mu\text{g/ml}$) und bis zu 35% gegen Gentamicin (MHK > 500 $\mu\text{g/ml}$) [47], mit Verlust der synergistischen bakteriziden Wirkung. Eine Empfindlichkeit gegen andere Aminoglykoside ist dann ebenfalls nicht zu erwarten.

Glycopeptidresistente Enterokokken wurden beschrieben [48], bei Niedrigresistenz gegen Vancomycin (MHK 16–32 $\mu\text{g/ml}$) kann die Empfindlichkeit gegen Teicoplanin erhalten sein.

■ **Therapieprinzipien (Tab. 9):** die Behandlung der Enterokokken-Endokarditis setzt eine Empfindlichkeitsbestimmung gegen Ampicillin, Gentamicin und ggf. Vancomycin/Teicoplanin voraus. Im seltenen Fall einer β -Laktamaseproduktion kommt eine Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam oder einem Glykopeptid in Betracht. Bei Hochresistenz gegen Gentamicin ist der Rat eines Infektiologen, bzw. eines klinischen Mikrobiologen einzuholen. Eine Langzeitbehandlung mit hochdosiertem Ampicillin über minimal 8 Wochen führt zu Heilungsraten von 40–50%. Bei Stämmen mit hoher Resistenz gegen Vancomycin kann eine

Tab. 8 Endokarditis durch „Viridans“-Streptokokken (MHK Penicillin $\leq 0,125$) und *S. bovis* (MHK $> 0,125 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$)

Konstellation	Antibiotikum/Dosis	Dauer	EBM/Literatur
Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität Vorschädigung des Nervus VIII, I MHK Penicillin $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$	Penicillin G 20 Mio. E/d, i.v. 3–4 ED	4 Wochen	IB [35, 39]
Unkomplizierter Verlauf, niedriges Alter, Krankheitsdauer < 3 Monate MHK Penicillin $\leq 125 \mu\text{g/ml}$	Penicillin G 20 Mio./E/d, i.v. 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	2 Wochen 2 Wochen	IB [37, 40, 41]
Komplizierter Verlauf, große Vegetation, Krankheitsdauer ≥ 3 Monate, Prothese MHK $> 0,125, \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$	Penicillin G 20 Mio. E/d, i.v. 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen ¹ 2 Wochen	IB [34, 42, 43]
Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin ² 2 g i.v. 2–3 ED o. Teicoplanin ³ 400 mg/d i.v. 1 ED o. Ceftriaxon ⁴ 2 g/d 1 ED	4 Wochen 4 Wochen 4 Wochen	IB [44] IIa B [45–46] IA [36]

ED = Einzeldosis, EBM = Evidenz basierte Medizin

¹ Bei Prothesen-Endokarditis: 6-wöchige Behandlung mit β -Lactam-Antibioticum, wenigsten 2 Wochen Gentamicin

² Cave Nephrotoxizität

³ Loading Dose bei Teicoplanin 800–1200 mg/d über 4–5 Tage

⁴ Als Substitut für Penicillin in vorgenannten Therapieschemata. Bei Penicillinunverträglichkeit vom Sofort-Typ ist von der Gabe von Ceftriaxon allerdings abzuraten

■ Kurzinfusion der β -Lactam-Antibiotica über ca. 60 Min., der Aminoglycoside über 30–60 Min, Vancomycin über mindestens 60 Min. (Cave „red man-syndrom“)

■ Serumspiegel: Vancomycin Talspiegel $< 10 \mu\text{g/ml}$, Spitzenspiegel (1 Std. nach Infusion) $< 45 \mu\text{g/ml}$ bei 1 g-Dosis, $< 35 \mu\text{g/ml}$ bei 0,5 g-Dosis

■ Gentamicin-Talspiegel $< 2 \mu\text{g/ml}$, Spitzenspiegel $< 10 \mu\text{g/ml}$

■ Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind die Aminoglycoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen

Tab. 9 Enterokokken-Endokarditis inkl. Streptokokken mit MHK Penicillin $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ und Abiotrophia

Konstellation	Antibiotikum/Dosis ¹	Dauer ²	EBM/Literatur
Penicillinverträglichkeit	Ampicillin 12–24 g/d i.v. 3–4 ED ³ + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB [52]
Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin ⁴ 2 g i.v. 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB [53, 54]

¹ Notwendig ist der Nachweis /Ausschluss einer „high level resistance“ von Gentamicin sowie eine Vancomycinresistenz (VanA) und ggf. Teicoplaninresistenz

² Prothesen-Endokarditis: wenigstens 6-wöchige Behandlung, zumeist ist eine kombiniert chirurgisch-medikamentöse Behandlung erforderlich

³ Anstelle von Ampicillin ist auch die Mezlocillin-Gabe (12–20 g/d in 3–4 ED) möglich

⁴ Anstelle von Vancomycin ist auch eine Teicoplaningabe möglich, Loading Dose bei Teicoplanin 800–1200 mg/d über 4–5 Tage

■ Applikationsmodus, Serumspiegel und Dosisanpassung s. Tab. 1

■ Bei High-Level-Resistance-Stämmen sowie bei Vorliegen einer Infektion durch *Enterococcus faecium* ist die Beratung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen empfohlen

Behandlung mit Quinupristin/Dalfopristin (nur bei *E. faecium*) oder Linezolid erfolgreich sein [49, 50].

Insgesamt ist bei der Enterokokkenendokarditis mit einer Heilungsrate von bis zu 85% zu rechnen [51]. Bei hochresistenten Stämmen ist aber von einer höheren Letalität und häufigeren Rezidiven auszugehen.

5.2.3 Staphylococcus aureus

■ **Erregercharakterisierung:** 20–30% aller infektiöser Endokarditiden werden durch *Staphylococcus aureus* verursacht mit zunehmendem Anteil in den vergangenen Jahrzehnten. Wichtige Risikofaktoren der Sta-

phylococcus aureus Endokarditis sind i.v.-Drogenabusus, Haemodialyse und Diabetes mellitus [55]. Die Letalität ist unverändert hoch um 40%.

Mehr als 90% der Staphylokokkenstämme sind Penicillinasebildner. In den letzten Jahren wird ein zunehmender Anteil methicillinresistenter *S. aureus* Stämme (ca. 10–15%) [56] beobachtet. Vereinzelt treten auch Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Vancomycin in Deutschland auf. Viele MRSA-Stämme weisen gleichzeitige Resistenz gegen Makrolide, Tetracykline, Aminoglycoside sowie gegen Fluorchinolone auf. Erste Isolate mit konstitutiver Vancomycinresistenz (VRSA) sind 2002 identifiziert worden [57].

Tab. 10 Antimikrobielle Therapie der Staphylokokken-Endokarditis (*S.aureus*, koagulase-negative Staphylokokken)

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Dauer	EBM/Literatur
Methicillinsensibel MHK $\leq 1\mu\text{g/ml}$	Oxacillin o. Flucloxacillin 8–12 g 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage	IA [59]
Methicillinresistent MHK $\leq 1\mu\text{g/ml}$ oder Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin 2 g/in 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage	IB [58]
Prothese, methicillinsensibler Erreger	Oxacillin o. Flucloxacillin 8–12g/d + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED + Rifampicin 900 mg 3 ED	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB [60] IIaC
Prothese, methicillinresistenter Erreger MHK $\leq 1\mu\text{g/ml}$ oder Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin 2 g 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED Rifampicin 900 μg 3 ED	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB [60, 61, 64]

■ Kurzinfusion der β -Lactam-Antibiotica über ca. 60 Min., der Aminoglycoside über 30–60 Min., Vancomycin über mindestens 60 Min. (Cave „red man-syndrom“)

■ Serumspiegel Vancomycin Talspiegel $< 10\ \mu\text{g/ml}$, Gentamicin-Talspiegel $< 2\ \mu\text{g/ml}$

■ Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind Aminoglycoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen

■ Bei Penicillinunverträglichkeit vom verzögerten Typ ist die Gabe von Cefazolin 6g/d in 3ED oder analoges Erstgenerations-Cefalosporin möglich

■ **Therapieprinzipien (Tab. 10):** Die antimikrobielle Therapie erfolgt mit einem Isoxazolyl-Penicillin. Alternativ können Cephalosporine der Gruppe 2 eingesetzt werden. Glycopeptide kommen bei Penicillinallergie vom Sofort-Typ sowie bei Methicillinresistenz (MRSA) zum Einsatz. Sie gelten aber als Mittel der zweiten Wahl [58].

Die zusätzliche Gabe von Aminoglycosiden soll, allerdings bei unveränderter Letalität, zu einer rascheren Entfieberung und schnellere Sterilisierung des Blutes führen [59]. Der Nutzen einer Kombination mit Rifampicin bei der Nativklappenendokarditis ist unbewiesen.

Bei Prothesenendokarditis wird grundsätzlich über die gesamte Therapiedauer mit Rifampicin sowie über 2 Wochen mit einem Aminoglycosid kombiniert [60, 61]. Bei Aminoglycosidresistenz kann eine alternative Substanz, z.B. ein Fluorchinolon mit nachgewiesener Aktivität gegenüber dem Isolat [62, 63], eingesetzt werden.

5.2.4 Koagulase-negative Staphylokokken

Erregercharakterisierung: koagulase-negative Staphylokokken sind häufige Verursacher von Prothesenfrühendokarditiden (weniger als ein Jahr nach Klappenersatz). Meist wird ein subakuter Verlauf beobachtet. Häufig kommt es allerdings zu Komplikationen wie Embolien oder einer Herzinsuffizienz. Bei Nativklappenendokarditiden beträgt der Anteil koagulase-negativer Staphylokokken nur 5%. Meist handelt es sich um *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* mit klinisch deutlich virulenterem Erkrankungsverlauf [65].

■ **Therapieprinzipien (Tab. 10):** wegen erhöhter Raten von Methicillinresistenz erfolgt die Primärtherapie bei Verdacht auf Prothesen-Endokarditis mit einem Glycopeptid in Kombination mit einem Aminoglycosid. Bei nachgewiesener Methicillin-Empfindlichkeit sollte aber vom Glycopeptid auf ein Isoxazolyl-Penicillin umgestellt werden.

■ 5.3 Gramnegative Mikroorganismen

5.3.1. HACEK-Erreger

■ **Erregercharakterisierung:** Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus parainfluenza*, *H. aphrophilus*, *H. influenza*, *H. paraphrophilus*, *H. (früher Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) sind langsam wachsende, gramnegative Bakterien. Sie sind für bis zu 3% aller Endokarditiden verantwortlich, von eher niedriger Virulenz und besiedeln bevorzugt vorgeschädigte Klappen oder Klappenprothesen. Die meist verhältnismäßig großen Vegetationen sind nicht mit einem erhöhten Embolierisiko assoziiert. Trotz schwieriger mikrobiologischer Diagnose haben HACEK-Endokarditiden bei adäquater Therapie eine gute Prognose [66].

■ **Therapieprinzipien (Tab. 11):** wegen des vermehrten Auftretens von β -Laktamase-produzierenden Stämmen werden heute Cefalosporine der Gruppe 3 gegeben. Bei β -Laktamunverträglichkeit kommen alternativ Trimethoprim/Sulfmethoxazol, Fluorchinolone mit nachgewiesener Aktivität gegenüber dem Isolat oder Imipenem in Betracht.

5.3.2 Pseudomonas spp. und Enterobacteriaceae

■ **Erregercharakterisierung:** insgesamt sind *Pseudomonas spp.* und *Enterobacteriaceae* seltene Endokardiserreger. Sie werden bevorzugt bei Endokarditispatienten mit intravenösem Drogenkonsum, Klappenprothesen oder Katheterinfektionen beobachtet.

■ **Therapieprinzipien (Tab. 11):** bei isoliertem Befall der Trikuspidalklappe ist die medikamentöse Therapie in der Regel erfolgreich. Bei Linksherzendokarditis oder Protheseninfektion ist dagegen meist eine kombinierte medikamentöse und chirurgische Behandlung erforderlich.

5.4 Andere Mikroorganismen

5.4.1 Candida und Aspergillus

■ **Erregercharakterisierung:** *Candida* und *Aspergillus* stellen 1–10% der Endokardiserreger [72]. Risikokonditionen sind eine Immunsuppression, eine protrahierte antimikrobielle Therapie (*Candida albicans*,

Candida glabrata, unter Fluconazol-Prophylaxe *Candida krusei*), Drogenkonsum (Non-Albicans-Stämme z.B. *Candida parapsilosis*), die Präsenz von Fremdkörpern sowie vorausgegangene herzchirurgische Eingriffe.

Die Diagnose ist schwierig wegen häufig negativer Blutkulturen [72]. Im Echo finden sich oft große Vegetationen [73]. Die mikrobiologisch-histologische Untersuchung von embolischem Material kann zum Erregernachweis führen. Trotz möglicher wertvoller diagnostischer Hinweise durch Antigen-Nachweisverfahren (u.a. von Pilz-Galaktomannanen) ist deren klinischer Stellenwert derzeit noch nicht gesichert. Molekulare Nachweisverfahren (PCR) sind noch ungenügend standardisiert.

■ **Therapieprinzipien (Tab. 12):** sowohl die Nativ- als auch die Prothesenendokarditis sollen einer frühzeitigen chirurgischen Behandlung zugeführt werden, mit einer postoperativen Fortführung der Antimykotika-Therapie für wenigstens 6 Wochen [72]. Der Stellenwert neuerer Antimykotika wie des liposomalen Amphotericin B, Caspofungin oder Voriconazol ist noch ungesichert. Wegen hoher Rezidivneigung

Tab. 11 Endokarditis durch gramnegative Erreger

Erreger	Antibiotikum	Dauer	EBM/Literatur
HACEK ¹	Ceftriaxon 2 g/d 1 ED	4 Wochen	IC [66]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{2,3}	Piperacillin + BLI 20 g in 3–4 ED oder Cefazidim 6–8 g/d in 3–4 ED + Tobramycin 3–5 mg/kg in 3 ED	wenigstens 6 Wochen	IC [67–70]
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{2,3}	Ceftriaxon 2g/d 1 ED oder Cefotaxim 6–8 g/d in 3–4 ED + Gentamicin 3–5 mg/kg in 3 ED	wenigstens 4 Wochen	IC [71]

¹ *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *Haemophilus (Actinobacillus) actinomycescomitans*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*

Anmerkungen:

² Bei der Behandlung sind die *In-vitro*-Empfindlichkeiten zu berücksichtigen. Die Gabe von Chinolonen und Imipenem sind im Einzelfall zu erwägen. Häufig ist ein Klappenersatz notwendig

³ Bei *Pseudomonas* und *Enterobacteriaceae* ist Ciprofloxacin als Aminoglycosidalternative möglich [IIaC]

■ Serumspiegel, Infusionsdauer, Dosierung bei Niereninsuffizienz siehe Vortabellen

Tab. 12 Therapie der Pilzendokarditis

Erreger	Antibiotikum	Dauer	EBM/Literatur
<i>Candida</i>	Amphotericin B ^{1–3}	0,8–1,0 mg/kg i.v. i.v., 1 ED	wenigstens 6 Wochen
	+ 5 Flucytosin	150 mg/kg i.v. 3 ED	wenigstens 6 Wochen
<i>Aspergillus</i> ⁵	Amphotericin B ^{1–5}	1–1,2 mg/kg i.v.	wenigstens 6 Wochen

¹ Unter hoher Volumen- und Salzzufuhr ist die Nephrotoxizität von Amphotericin B verringert, max.-Dosierung 1,2 mg/kg/d, max. Gesamtdosis 2–5 g

² Im Einzelfall Entscheidung über Gabe von liposomalem Amphotericin B: 3–7 mg/kg/d

³ Stets Indikation zur Frühoperation, Therapiedauer nach Klappenersatz min. 6 Wochen

⁴ Bei *Aspergillus* ggf. nach Testung zusätzliche Gabe von 5 Flucytosin und/oder Rifampicin

⁵ Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Literatur können auch neuere Antimykotika mit *Aspergillus*-Aktivität eingesetzt werden

wird eine Sekundärprophylaxe mit Fluconazol bei *Candida*-Endokarditis und Itraconazol bei *Aspergillus*-Endokarditis für mindestens 2 Jahre empfohlen [74].

5.4.2 *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp. *Bartonella* spp.

■ ***Coxiella burnetii*:** Infektionen sind häufig bei Personen mit engem Tierkontakt wie Schäfern, Viehzüchtern, Metzgern, Melkern oder Veterinären. Typisch ist der chronisch-protrahierte Verlauf mit Fieber, Gewichtsabnahme, Hepatosplenomegalie und Herzinsuffizienz. Die mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt etwa 8 Monate. Die Erregerdiagnose wird serologisch gestellt. Die Letalität liegt bei 25%. Die Rezidivrate ist bei unzureichender Therapiedauer hoch. Der Wert der serologischen Titerkontrollen zur Bestimmung der Behandlungsdauer ist fraglich [75]. Die Kriterien für eine Ausheilung der Q-Fieber-Endokarditis sind noch nicht definiert. Zur Therapie siehe Tabelle 13.

■ ***Brucella* spp.:** Infektionen sind häufig bei Beschäftigten der Landwirtschaft, Viehzüchtern, Schlachtern oder Veterinären. Meist kommt es zu subakuten bis chronischen Verläufen mit Fieber und Arthralgien. Kardiale und thromboembolische Komplikationen sind häufig. Die mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung liegt bei 3 Monaten.

Häufig gelingt kein Nachweis in der Blutkultur, daher ist eine ergänzende serologische Diagnostik erforderlich. Die Therapie erfolgt meist chirurgisch mit postoperativer Fortführung der antibiotischen Therapie. Eine frühzeitige Operation muss insbesondere bei großen Vegetationen oder zunehmender Herzinsuffizienz erwogen werden [76]. Zur Therapie siehe Tabelle 13.

■ ***Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*:** *B. quintana* wird vorwiegend bei Alkoholikern und Obdachlosen oder auch bei HIV-Infizierten gefunden, *B. henselae* hingegen bei Katzenexposition [77]. Die Diagnose wird meist serologisch oder durch DNA-Amplifikation von Klappengewebe gestellt. Serologisch sind Kreuzreaktionen mit *Chlamydia* spp. möglich. Die Therapie erfolgt meist chirurgisch mit postoperativer Fortführung der antibiotischen Therapie. Zur Therapie siehe Tabelle 13.

5.5 Kulturnegative Endokarditis

Bei 4–10% aller Endokarditiden bleibt der Erreger unbekannt, meist ist eine vorausgegangene Antibiotikatherapie ursächlich, seltener eine Infektion mit atypischen Erregern (*Chlamydia*, *Coxiella*, *Brucella*, *Bartonella*). Auch bei IE durch HACEK-Organismen, *Abiiothrophia* (*Granulicatella*) oder Pilzen ist der kulturelle Erregernachweis erschwert. Differentialdiagnostisch sollten auch nichtinfektiöse Ursachen für einen echokardiographischen Befund (Tab. 5) in Betracht gezogen werden. Folgendes praktisches Vorgehen bei kulturnegativer IE wird empfohlen: Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor zwecks optimierter Kulturbedingungen (Subkulturen, CO₂, Mediumzusätze u.a.), Durchführung der entsprechenden serologischen sowie molekularbiologischen Diagnostik (s. 4.3). Zum Vorgehen bei antibiotisch vorbehandelten Patienten siehe 5.1. Bei weiter fehlendem Erregernachweis erfolgt die Einleitung der kalkulierten Therapie über 4–6 Wochen (s. Tab. 14).

Tab. 13 Endokarditis durch *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Bartonella*¹

Erreger	Antibiotikum	Dauer	EBM/Literatur
<i>Coxiella burnetii</i> ²	Doxycyclin + Cotrimoxazol o. Rifampicin o. Chinolon	≥ 18 Monate	Ila C [78, 79]
<i>Brucella</i> spp. ³	Doxycyclin + Aminoglycosid + Rifampicin o. Cotrimoxazol	min. 8 Wochen – 10 Mon. nach Klappenersatz	Ila C [76]
<i>Bartonella</i> spp. ³	Doxycyclin o. Erythromycin o. Azithromycin + Gentamicin o. Ceftriaxon	4–6 Wochen 8–12 Wochen	IlaC [77, 80]

¹ Bei seltener Erkrankung und schwieriger, langwieriger Therapie empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen. Ein rascher Klappenersatz bei Herzinsuffizienz, unkontrollierter Infektion oder Protheseninfektion ist anzustreben. Nach Prothesenersatz ist auch eine Langzeitsuppression zu erwägen

² Zum Einsatz von Hydroxychloroquin siehe [81]

³ Klappenersatz überwiegend erforderlich

Tab. 14 Kalkulierte Therapie bei unbekanntem Erreger¹

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Dauer
Nativklappen ^{2,3}	Ampicillin 12–24 g/d/ i.v. (3–6 ED)	4–6 Wochen
	+ Gentamicin ⁴ 3 mg/kg/d/ i.v. (3 ED)	4–6 Wochen
	+ Cefotaxim 6 g/d i.v. (3 ED)	4–6 Wochen
	oder Ceftriaxon 2 g /d i.v. (1 ED)	4–6 Wochen
Klappenprothese	Vancomycin ⁵ 2 g/d 2–3 ED	>=6 Wochen
	+ Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	2 Wochen
	+ Rifampicin 900 mg/d i.v. 3 ED	>=6 Wochen

¹ Es empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen

² Bei mangelndem Ansprechen der Nativklappenendokarditis mit unbekanntem Erreger ist eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Carbapenems bzw. einer Kombinationstherapie aus Vancomycin und Gentamicin [3] zu erwägen

³ Bei foudroyantem Verlauf und bei i.v. Drogenabhängigen ist statt Ampicillin die gezielte Gabe eines Isoxazolylpenicillins zu erwägen

⁴ Bei gutem klinischen Ansprechen kann die Behandlungsdauer von Gentamicin auf 2 Wochen limitiert werden

⁵ Alternativ zu Vancomycin kann Teicoplanin mit einer Initialdosis von 800–1200 mg/d über 4–5 Tage und einer Erhaltungsdosis von 400 mg/d eingesetzt werden

■ 5.6 Besondere Indikationen

5.6.1 Polymikrobielle Endokarditis.

Eine polymikrobielle Ätiologie wird in 3–4% der Endokarditiden gefunden. Risikofaktoren sind i.v.-Drogenabusus sowie Klappenprothesen [82]. Die Therapie richtet sich nach den Resistenzergebnissen und wird zumeist eine Kombination bakterizider Antibiotika umfassen. Eine frühzeitige chirurgische Intervention ist zu erwägen.

5.6.2 Endokarditis bei Drogenabhängigen

Bei der IE der Drogenabhängigen ist in 2/3 der Fälle die, meist nicht vorgeschädigte, Trikuspidalklappe betroffen. Klinisch findet man pleuropulmonale Beschwerden, oft korreliert mit nodulären und segmentalen Infiltraten. In etwa einem Drittel der Fälle finden sich linksseitige Endokarditiden. Wichtigster Erreger ist *S. aureus* (60–90%), deutlich seltener sind *Streptococcus* spp. (Serogruppen A, B, G), *Enterococcus*, *Pseudomonas* oder *Serratia*. Bei einer isolierten Rechtsherzendokarditis ist die Prognose grundsätzlich günstig, eine chirurgische Behandlung ist meist entbehrlich. Die Trikuspidalendokarditis durch *S. aureus* wird üblicherweise mit Oxacillin und Gentamicin behandelt, bei unkompliziertem Verlauf kann ein 2-Wochenregime ausreichen [55, 83, 84]. In ausgesuchten Fällen kann auch eine orale Therapie mit z. B. Ciprofloxacin und Rifampicin durchgeführt werden [85].

Die linksseitige IE ist prognostisch ungünstiger, die Therapie erfolgt analog zur Infektion von Nicht-

Tab. 15 Voraussetzungen für eine ambulante i.v. Therapie der infektiösen Endokarditis (IE)

1. Nativklappenendokarditis durch empfindlichen „Viridans“-Streptokokken (MHK ≤ 0,125 µg/ml)
2. Vegetationsgröße ≤ 10 mm
3. Ausschluss von Komplikationen, Herzinsuffizienz, septischer Embolie oder invasiv-destruierende Infektion
4. Kooperativer, bewusstseinsklarer Patient
5. Geeignete häusliche Verhältnisse und ärztliche Versorgung des Patienten, günstige Verkehrslage zum Krankenhaus

Drogenabhängigen. Wegen hoher Rezidivraten und schlechter Langzeitprognose wird anstelle des prophetischen Ersatzes die Klappenrekonstruktion angestrebt.

5.6.3 Endokarditis bei HIV-Infektion und Immunsuppression

Ein erhöhtes Endokarditis-Risiko wegen Immunsuppression besteht nicht [86]. Beim nicht-drogenabhängigen HIV-Patienten sind die rechts- und linksseitige IE gleich häufig [87, 88], eine erhöhte Endokarditisinzidenz wird nicht berichtet. Die Letalität ist vergleichbar zur Erkrankung von HIV-negativen Patienten. Im manifesten AIDS-Stadium sind Komplikationen wie eine Herzinsuffizienz, eine invasiv-destruierende Infektion oder Embolien typisch [88].

Häufigste Erreger ist *S. aureus*, gefolgt von *S. pneumoniae* und *H. influenzae* [87]. Mit zunehmender Immundefizienz können auch ungewöhnliche Erreger wie *Candida*, *Aspergillus* oder HACEK-Keime gefunden werden. Die medikamentöse Behandlung richtet sich nach dem Erreger, die Behandlungsdauer ist aber – abhängig vom klinischen Verlauf – häufig länger als beim HIV-negativen Patienten. Die Operationsindikation wird heute wie beim HIV-negativen Patienten gestellt.

■ 5.7 Ambulante Therapie

Evidenzbasierte Daten liegen nur zur Streptokokken-Endokarditis vor. Die Behandlung kann allerdings nur nach einer initial 1- bis 2wöchigen, stationären Behandlung in einem selektionierten Patientenkollektiv mit niedrigem Risiko ambulant weitergeführt werden. Die Voraussetzungen für eine ambulante Weiterbehandlung der IE sind in Tabelle 15 aufgeführt. Zur Möglichkeit einer ambulanten Therapie bei Drogenabhängigen mit Rechtsherzendokarditis siehe 5.6.2.

Eine wöchentliche Vorstellung im behandelnden Krankenhaus ist wünschenswert, bei Komplikationen

ist eine umgehende stationäre Aufnahme erforderlich. Eine ausschließlich ambulante Behandlung [89, 90] kann derzeit nicht empfohlen werden.

6. Management und Komplikationen

■ 6.1 Beurteilung des Therapieerfolges

Bei persistierendem Fieber über mehr als 10–14 Tage ist an die Möglichkeit eines Therapieversagens zu denken. Dagegen muss bei erneutem Auftreten von Fieber nach Entfieberung auch an Medikamentenreaktionen (toxisch-allergische Reaktionen unter Penicillin und Oxacillin), embolische Vorgänge, Venenkatheterinfektionen oder eine neue Infektion aus einem perivalvulären oder peripheren Abszess gedacht werden.

Der Rückgang und die Normalisierung der unspezifischen Inflammationsparameter sind aussagekräftige Parameter einer erfolgreichen Behandlung. Die tägliche ärztliche Kontrolle des Patienten und mindestens wöchentliche echokardiographische Verlaufuntersuchungen werden empfohlen.

Nach Beendigung der empfohlenen Antibiotikatherapie und Normalisierung der Entzündungsparameter ist eine orale Anschlusstherapie nicht erforderlich. Zur Erfassung eines Frührezidivs wird die Abnahme von Blutkulturen 4 und 8 Wochen nach Therapieende empfohlen.

■ 6.2 Monitoring und Durchführung der antimikrobiellen Therapie

■ **β-Laktam-Antibiotika:** bei Einhaltung der Standarddosierungen werden mehr als ausreichend hohe Spitzenspiegel erzielt. Penicillin-Einzeldosierungen >10 Mio. Einheiten sollten vermieden werden.

Die bakterizide Wirkung ist eng mit der Zeitdauer korreliert, während der die Serumkonzentration oberhalb der MHK des zu behandelnden Erregers liegt. Für z.B. Penicillin G sind daher mindestens 3–4 Dosen pro 24 Stunden erforderlich, da die initial hohen Spitzenkonzentrationen rasch abfallen (Halbwertszeit 40 Minuten).

■ **Aminoglykoside:** eine Kontrolle von Aminoglykosid-Serumspiegeln ist generell zu empfehlen (Gentamicin-Talspiegel <1,0 mg/l). Zur Therapie von bakteriellen Endokarditiden wird die Aufteilung der täglichen Gesamtdosis auf drei Einzelgaben empfohlen.

■ **Glykopeptide:** Vancomycin erzielt seine optimale Wirkung, wenn die Serumkonzentration konstant

oberhalb der MHK des zu behandelnden Erregers liegt. Dazu sind in der Regel Dosierungen von 30 mg/kg/Tag erforderlich, die in der Regel auf 2 Einzeldosen aufgeteilt werden. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen („red man“-Syndrom) ist eine mindestens 60-minütige Infusionszeit einzuhalten. Die Serumtalspiegel (<10 mg/l) sollten bei normaler Nierenfunktion mindestens einmal wöchentlich, bei Kombinationen mit einem Aminoglykosid 2-mal wöchentlich kontrolliert werden [IIb B].

Bei Teicoplanin ist eine einmalige tägliche Gabe ausreichend. Die Wirkung ist jedoch an die ausreichende initiale Aufsättigung gebunden, so dass für 4–5 Tage mindestens die doppelte Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag erforderlich ist.

■ 6.3 Antikoagulation

Bei Nativklappenendokarditiden kann es durch eine therapeutische Antikoagulation oder die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern zu vermehrten zerebralen Einblutungen kommen [91, 92]. Gegen eine allgemeine Thromboseprophylaxe (Low-Dose-Heparin) bestehen keine Bedenken. Bei Patienten mit einem mechanischen Klappenersatz sollte die orale Antikoagulation unverzüglich auf eine intravenöse Dauerinfusion mit Heparin umgestellt werden. Der Einsatz von niedermolekularen Heparinen ist derzeit für diese Indikation nicht hinreichend belegt. Bei Auftreten von neurologischen Symptomen ist die antikoagulative Therapie zu unterbrechen, bis eine intrazerebrale Blutung mittels CT oder MRT ausgeschlossen ist.

■ 6.4. Komplikationen

6.4.1 Herzinsuffizienz und Sepsis

Der klinische Grad der Herzinsuffizienz bei Einweisung ist ein entscheidender Prädiktor der Letalität [93]. Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz und der Sepsis erfolgen entsprechend der aktuellen Leitlinien im Rahmen der zugrunde liegenden Ursache [94, 95]. Bei Patienten im Lungenödem und/oder kardiogenem Schock, bei denen kurzfristig keine Verbesserung des Zustandes zu erkennen ist, muss – auch im Rahmen einer Sepsis – eine sofortige operative Korrektur der ursächlichen Klappeninsuffizienz erfolgen.

6.4.2 Paravalvuläre Ausbreitung

Neben der akuten Zunahme einer Regurgitation kann es durch Ausbreitung ins intraventrikuläre Sep-

tum zu einem AV-Block III. Grades kommen. Die Entwicklung eines Hämoperikards ist eine Rarität. Paravalvuläre Ausbreitungen treten gehäuft bei Endokarditiden durch *S. aureus*, *P. aeruginosa* sowie bei *Prothesen-* und *Aortenklappenendokarditiden* auf [11, 96, 97]. Ihr Auftreten unter adäquater antibiotischer Therapie gilt als Operationsindikation [96–99]. Lediglich in begründeten Einzelfällen kann hier ein konservatives Vorgehen erwogen werden [96, 99].

6.4.3 Embolie und Abszessbildung

Die effektivste Maßnahme zur Reduktion septischer Embolien ist die rasche Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie [100, 101]. Die operative Sanierung extrakardialer Abszesse sollte einer operativen Sanierung der endokarditisch veränderten Klappe möglichst vorausgehen. Bei Patienten mit aktiver oder ausgeheilter IE muss bei akut auftretenden Schmerzen die Möglichkeit eines mykotischen Aneurysmas (septische Gefäßwandembolie) erwogen und diagnostisch zügig abgeklärt werden. Bei akuten zerebralen Embolien bzw. Verdacht auf eine zerebrale Abszessbildung sollte umgehend ein Neurologe bzw. ein Neurochirurg hinzugezogen werden. Bei multiplen Abszessen der Milz muss eine Splenektomie in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine Pneumokokken- und H. influenzae-Impfung durchzuführen [102].

■ 6.5 Indikationen für die chirurgische Intervention und perioperative Maßnahmen

Bei einer gesicherten IE ist in jedem Fall die frühzeitige Information des Herzchirurgen erforderlich, damit bei akuter Verschlechterung des Patienten eine unmittelbare Intervention eingeleitet werden kann. Zur Vorbereitung einer operativen Sanierung sollte eine aktuelle transösophageale Echokardiographie und – abhängig von Alter und Risikoprofil – ggf. eine Koronarangiographie durchgeführt werden.

6.5.1. Endokarditis der nativen Herzklappen

Die Indikationen für die chirurgische Therapie bei aktiver IE einer nativen Herzklappe sind in Tabelle 16 aufgeführt. Eine dringliche Operationsindikation stellt das Auftreten eines Lungenödems bei akuter Aortenklappeninsuffizienz dar, da das Versagen des akut volumenbelasteten Ventrikels medikamentös kaum rekompensierbar ist. Bei einer akuten Mitralklappeninsuffizienz bestehen zunächst konservative Möglichkeiten der Rekompensation (Natriumnitroprussid, Dobutamin, intraaortale Ballon-Gegenpulsa-

tion), jedoch ist auch hier meistens ein chirurgisches Vorgehen erforderlich [103].

Bei akuter zerebraler Embolie sollte, nach Ausschluss einer Reperforationsblutung mittels CCT, die Operation rasch (möglichst innerhalb von 24 Stunden) durchgeführt werden. Da das Maximum der Blut-Hirnschranken-Störung nach 8 Tagen auftritt, führt die häufig empfohlene Latenz bis zu einer Operation (8 Tage bis 3 Wochen) dazu, dass eine besonders hohe Rate von intraoperativen cerebralen Blutungskomplikationen eintritt [104].

6.5.2 Endokarditis prothetischer Herzklappen

Die häufigsten Erreger bei einer frühen Klappenprothesenendokarditis (<1 Jahr post operationem) sind Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von *S. aureus* und Enterokokken [105]. Das Keimspektrum bei einer späteren Klappenprotheseninfektion entspricht dagegen weitgehend dem bei Infektion nativer Klappen [106]. Entscheidend für die Therapiestrategie bei Vorliegen einer prothetischen Herzklappeninfektion ist der Erregernachweis. Bei MRSA, Koagulase-negativen Staphylokokken, *Enterococcus faecalis* und *faecium* ist eine frühzeitige Reoperation zu empfehlen. Prothesenendokarditiden durch penicillinsensible Streptokokken rechtfertigen dagegen zunächst eine konservative Therapiestrategie (s. Tab. 8). Zur Antikoagulationstherapie siehe 6.3. Ansonsten gelten, auch bei Infektion rekonstruierter Mitralklappen und aortalen Allo- bzw. Autografts, die gleichen Kriterien wie bei Endokarditiden nativer Herzklappen (Tab. 16).

Tab. 16 Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei aktiver Endokarditis

Indikation	Evidenz
Akute AI oder MI mit kardialem Pumpversagen/Lungenödem	IB
Perivalvulärer Abszess, Fistelbildung	IB
IE durch schwer therapierbare Erreger (z.B. MRSA, Pilze)	IC
Schwere Sepsis und Septischer Schock >48 h	IlaC
Persistierendes Fieber ¹ trotz adäquater antibiotischer Therapie über 5–10 Tage	IlaC
Persistierende Bakteriämie/Fungämie trotz adäquater antibiotischer Therapie	IC
Rezidivierende Embolien nach adäquater antibiotischer Therapie	IC
Frische mobile Vegetationen >10 mm an der Mitralklappe	IlaC
Größenzunahme der Vegetation/Ausbreitung auf weitere native Klappen/lokal destrukturierender Verlauf	IlaC
Akute zerebrale Embolie ²	IlaC
Prothesenendokarditis ³	IC

AI: Aortenklappeninsuffizienz; MI: Mitralklappeninsuffizienz; MRSA: Methicillin resistente Staphylokokken

¹ CAVE Medikamenteninduziertes Fieber

² nach Ausschluss einer Hirnblutung, s. Text

³ Prothesenendokarditiden durch penicillinsensible Streptokokken rechtfertigen zunächst eine konservative Therapiestrategie

6.5.3 Besondere chirurgische Aspekte und postoperative Therapie

Wichtigstes Ziel ist die radikale Entfernung allen infizierten Gewebes bzw. Prothesenmaterials und die Rekonstruktion mit autologem oder bovinem Perikard oder synthetischem Material. Intraoperativ ist die ausreichende Gewinnung von Material für die Histopathologie und unfixiertem Klappengewebe für die mikrobiologische Untersuchung als Standard anzusehen. Infizierte Herzschrittmacher- bzw. Defibrillator-Sonden und -Aggregate müssen komplett explantiert werden und bei Bedarf durch temporäre Schrittmacher-Sonden ersetzt werden. Die Frage nach dem optimalen Substitut für die infizierte native Herzklappe bzw. die infizierte Herzklappenprothese wird kontrovers diskutiert [107, 108].

Postoperative Komplikationen sind häufig; zu nennen ist insbesondere die massive Koagulopathie nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei septischen Patienten. Nach radikaler Resektion eines aortalen Wurzelabszesses ist ein kompletter AV-Block häufig.

Nach prothetischem Klappenersatz wegen aktiver IE ist postoperativ eine wenigstens 2-wöchige antibiotische Behandlungsdauer erforderlich, bei intraoperativ nachgewiesenen Entzündungsherden oder positiven Kulturen der Klappe hingegen eine volle Therapiedauer von 4–≥6 Wochen. Zur Erfassung eines Frührezidivs wird die Abnahme von Blutkulturen 4 und 8 Wochen nach Therapieende empfohlen.

Referenzen

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F (2002) Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 288:75–81
2. Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, Gottwik M, Uebis R, Neuhaus KL, v Essen R (1999) On behalf of the ALKK, Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry [abstract]. *Eur Heart J* 20(suppl):362
3. Horstkotte D (2004) For the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Recommendations for Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Eur Heart J* 25:267–276
4. Lorenz W, Ollenschläger G, Geradts M, Gerlach FM, Grandjour A, Helou A (2001) Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung. 95/1. Auflage
5. The AGREE-Collaboration (2003) Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument <http://www.agreecollaboration.org>
6. Trappe, HJ (2003) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 92:689–693
7. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Glenview, IL, Scott, Foresman and Company
8. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT (2004) Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 90:614–617
9. Mügge A (1993) Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin North Am* 7:877–898
10. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, Oelert H, Meyer J (1988) Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 9:43–53
11. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR (1991) Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 324:795–800
12. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D (2002) The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 23:79–86
13. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R (2001) Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 37:1069–1076
14. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J (1991) Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 4:465–474
15. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR (1989) Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the trans-thoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 14:631–638
16. Mügge A (2001) Management of imminent emboli in endocarditis: are they predictable? *Herz* 26:391–397
17. Weinstein MP (1996) Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 23:40–46
18. Shah PM, Ullmann U, Seifert H, Trautmann M, Briedigkeit H, Gross RJ, Jansen B, Kern WV, Reinert RR, Rosenthal EJK, Roth B, Salzberger B, Schrappe M, Spencker FB, von Stockhausen HB, Steinmetz T, A'Ashi J (1997) Sepsis Blutkulturdiagnostik. *MiQ* 3:1–44
19. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, Kerr AR (2003) Gram Stain, Culture, and Histopathological Examination Findings for Heart Valves Removed because of Infective Endocarditis *Clin Infect Dis* 36:697–704

20. Chuard C, Antley CM, Reller LB (1998) Clinical utility of cardiac valve Gram stain and culture in patients undergoing native valve replacement. *Arch Pathol Lab Med* 122:412–415
21. Brouqui P, Raoult D (2001) Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 14:177–207
22. Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M (1997) Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 35:2733–2739
23. Lisby G, Gutschik E, Durack DT (2002) Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 16:393–412
24. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Bottger EC, Altwegg M (2003) Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis* 37:167–172
25. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P (2001) Molecular diagnosis of infective endocarditis – a new Duke’s criterion. *Scand J Infect Dis* 33:673–680
26. Lepidi H, Durack DT, Raoult D (2002) Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 16:339–361, ix
27. Murdoch DR (2003) Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis* 36:64–69
28. Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96:200–209
29. Naber CK, Erbel R (2003) Diagnosis of culture negative endocarditis: novel strategies to prove the suspect guilty. *Heart* 89:241–243
30. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R (1999) Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 33:2023–2029
31. Kupferwasser LI, Darius H, Muller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J (2001) Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 142:146–152
32. Rognon R, Kehtari R, Francioli P (1999) Individual value of each of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 5:396–403
33. Uh Y, Shin DH, Jang IH, Hwang GY, Lee MK, Yoon KJ, Kim HY (2004) Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from blood cultures in Korea. *J Antimicrob Chemother* 53:1095–1097
34. Stein DS, Nelson KE (1987) Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 9:908–916
35. Karchmer AW, Moellering RC Jr, Maki DG, Swartz MN (1979) Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 241:1801–1806
36. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JB, Gerber A (1992) Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 267:264–267
37. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA, Giuliani ER, Geraci JE (1981) Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 245:360–363
38. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT (1998) 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* 27:1470–1474
39. Malakoff RF, Frank E et al (1979) Streptococcal endocarditis: single vs combination therapy *JAMA* 241:1807–1810
40. Tan JS, Kaplan S, Terhune CA Jr, Hamburger M (1971) Successful two week schedule for penicillin-susceptible *S. viridans* endocarditis. *Lancet* 2:1340–1343
41. Roberts SA, Lang SR (1993) Short course treatment of penicillin-susceptible viridans streptococcal endocarditis with penicilline and gentamicin. *Inf Dis Clin Pract* 2:191–194
42. Woolfe JC, Johnson WD (1974) Penicilline-sensitive streptococcal endocarditis: in vitro and clinical observations on penicillin-streptomycin therapy. *Ann Int Med* 81:178–181
43. Perillo JE, Porst, MH et al (1979) Endocarditis due to resistant viridans streptococci during dental penicillin prophylaxis *NEJM* 300:296–300
44. Friedberg LK, Rosen KM et al (1968) Vancomycin therapy for enterococcal and *S.viridans* endocarditis. *Arch Int Med* 122:134
45. Wilson AP, Gaya H (1996) Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antim Chemoth* 38:507–521
46. Presterl E, Graninger W, Georgopoulos A (1992) The efficacy of teicoplanin in the treatment of endocarditis caused by gram-positive bacteria *J Antimicrobial Chemother* 31:755–766
47. Kresken M, Hafner D (1999) Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975–1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 27(Suppl2): S2–S8
48. Fruden TR, Munriff SS (1993) Emergence of vancomycin-resistant endocarditis in New York City. *Lancet* 342:76
49. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S (2001) Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 32:1373–1375
50. Thompson RL, Lavin B, Talbot GH (2003) Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an immunocompromised patient: cure by administering combination therapy with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *South Med J* 96:818–820
51. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, Lyons RW (1995) An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 74:191–200
52. Wilson WR, Wilkowski CJ et al (1984) Treatment of streptomycin susceptible and streptomycin resistant enterococcal endocarditis. *Ann Int Med* 100:816–823
53. Schmit JL (1992) Efficiency of teicoplanin for enterococcal infection: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 15:302–306
54. Westenfelder GO, Peterson PJ et al (1973) Vancomycin-streptomycin synergism in enterococcal endocarditis *JAMA* 223:37–40
55. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA (1983) *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 62:170–177

56. Witte W, Bralke C, Cuny C, Heuck D, Kresken M (2001) Changing pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:683-686
57. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States (2002) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:565-567
58. Small PM, Chambers HF (1990). Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1227-1231
59. Korzeniowski O, Sande MA (1982) Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 97:496-503
60. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE (1983) Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 5(Suppl 3):S543-S548
61. Archer GL, Johnston JL, Vazquez GJ, Haywood HB III (1983) Efficacy of antibiotic combinations including rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: in vitro and in vivo studies. *Rev Infect Dis* 5(Suppl 3):S538-S542
62. Lucet JC, Herrmann M, Rohner P, Auckenthaler R, Waldvogel FA, Lew DP (1990) Treatment of experimental foreign body infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:2312-2317
63. Rouse MS, Wilcox RM, Henry NK, Steckelberg JM, Wilson WR (1990) Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:273-276
64. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE (1983) *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: microbiological and clinical observations as guides to therapy. *Ann Int Med* 98:447-453
65. Vandenesch F, Etienne J, Reverdy ME, Eykyn SJ (1993) Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*: report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 17:871-876
66. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, Bisno AL, Ferrieri P, Shulman ST, Durack DT (1995) Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *American Heart Association. JAMA* 274:1706-1713
67. Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, Keys TF, Lerner PI, Bass SN, Chmielewski R, Banks VD, Ellner JJ (1986) Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 65:180-189
68. Reyes MP, Brown WJ, Lerner AM (1978) Treatment of patients with pseudomonas endocarditis with high dose aminoglycoside and carbenicillin therapy. *Medicine (Baltimore)* 57:57-67
69. Fantin B, Farinotti R, Thabaut A, Carbon C (1994) Conditions for the emergence of resistance to cefpirome and ceftazidime in experimental endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 33:563-569
70. Pefanis A, Giamarellou H, Karayianakos P, Donta I (1993) Efficacy of ceftazidime and aztreonam alone or in combination with amikacin in experimental left-sided *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 37:308-313
71. Geraci JE, Wilson WR (1982) Symposium on infective endocarditis. III. Endocarditis due to gram-negative bacteria. Report of 56 cases. *Mayo Clin Proc* 57:145-148
72. Ellis ME, Al Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W (2001) Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 32:50-62
73. Donal E, Abgueguen P, Coisne D, Gouello JP, McFadden EP, Allal J, Corbi P (2001) Echocardiographic features of *Candida* species endocarditis: 12 cases and a review of published reports. *Heart* 86:179-182
74. Muehrcke DD, Lytle RW (1995) Surgical an long term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 60:538-543
75. Duroux-Vouilloz C, Praz G, Francioli P, Peter O (1998) Q-fever endocarditis, clinical presentation and serological follow-up of 21 patients. *SMW* 128:740-744
76. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP (1990) Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 12:740-744
77. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, Cacoub P, Poinsignon Y, Leclercq P, Sef-ton AM (1996) Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med* 125:646-652
78. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, Rzotkiewicz S, Shalit I (1997) Q-fever endocarditis in Israel and a world wide review. *Scand J Infect Dis* 29:41-49
79. Sanchez-Recalde A, Mate I, Lopez E, Yebra M, Merino JL, Perea J, Tellez A, Sobrino JA (2000) Coxiella Burneti endocarditis: long-term clinical course in 20 patients *Rev. Espanol Cardiol* 53:940-946
80. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F, Etienne J, Goldstein F, Acar J, Raoult D (1995) Bartonella (Rochalimaea) quintana endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 332:419-423
81. Raoult D (1999) Afebrile blood culture-negative endocarditis. *Ann Intern Med* 131:144-146
82. Saravolatz LD, Burch KH, Quinn EL, Cox F, Madhavan T, Fisher E (1978) Polymicrobial infective endocarditis: an increasing clinical entity. *Am Heart J* 95:163-168
83. Chambers HF, Miller RT, Newman MD (1988) Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 109:619-624
84. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A (1996) Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:969-974
85. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C (1996) Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 101:68-76
86. Niebel J (1991) Infective Endocarditis in immune-compromised patients. In: Horstkotte D, Bodnar E (eds) *Current Issues in Heart Valve Disease: Infective Endocarditis*. ICR Publishers, London, p 154-163
87. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ (1990) Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 162:967-970
88. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA (1996) Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 22:40-45

89. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A (1992) Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 267:264–267
90. Stambouliau D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Cassetti I, Scilingo V, Efron E (1991) Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis* 13(Suppl 2): S160–S163
91. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J (1999) Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 159:473–475
92. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D (2003) Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 42:775–780
93. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C (2002) Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 88:61–66
94. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873
95. DiDomenico RJ, Park HY, Southworth MR, Eyrich HM, Lewis RK, Finley JM, Schumock GT (2004) Guidelines for acute decompensated heart failure treatment. *Ann Pharmacother*. 38:649–660
96. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG (2002) Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 39:1204–1211
97. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Iung B, Hanania G, Mathieu P, David M, du Roy dC, de Gevigney G, Le Breton H, Logeais Y, Pierre-Justin E, de Riberolles C, Morvan Y, Bischoff N (1999) Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J* 20:232–241
98. Rohmann S, Seifert T, Erbel R, Jakob H, Mohr-Kahaly S, Makowski T, Gorge G, Oelert H, Meyer J (1991) Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 18: 353–359
99. Chan KL (2002) Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 167:19–24
100. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Makowski T, Meyer J (1997) Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 20: 132–140
101. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W (2002) Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 39:1489–1495
102. Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO). <http://www.rki.de/>
103. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R, Klein RM, Piper C, Strauer BE (1993) Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 2:212–222
104. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, Arendt G, Steinmetz H, Bergemann R, Schulte HD, Schultheiß HP (1998) Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klein* 15: 284–293
105. Chastre J, Trouillet JL (1995) Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 16(Suppl B):32–38
106. Piper C, Körfer R, Horstkotte D (2001) Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 85:590–593
107. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB (2002) Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 74:S1781–S1785
108. Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM III (2002) Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 74:S1754–S1757