

# Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuaufgabe 2009)

## 1. Einleitung

Die infektiöse Endokarditis ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer hohen Letalität von 20–30%. Das epidemiologische Profil der Erkrankung hat sich in den letzten Jahren substantiell verändert. Sie betrifft häufiger alte Menschen, Patienten mit Klappenprothesen und ist häufiger nosokomial bedingt. Letzteres führt unter anderem auch dazu, dass in großen internationalen Registern ein deutlicher Anstieg der Infektionen mit *S. aureus* berichtet wird [1].

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis reicht von 3 bis 10 Episoden pro 100.000 Personenjahre [2].

Aufgrund der Variabilität der klinischen Präsentation und des klinischen Verlaufes erfolgt die adäquate Behandlung der infektiösen Endokarditis möglichst interdisziplinär durch Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen und Infektionsspezialisten. Je nach klinischem Bild sind Kooperationen mit Neurologen, Neurochirurgen, Allgemeinchirurgen, Pathologen und Radiologen erforderlich.

Obwohl in den letzten Jahren nur wenig neue Evidenz veröffentlicht wurde, sind u. a. durch die Neubewertung vorhandener Evidenz zahlreiche neue, inhaltlich jedoch oft abweichende Empfehlungen verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften erschienen [3, 4, 5, 6]. Aus diesem Grund wurde es notwendig, eine Revision der ESC-Empfehlungen aus dem Jahre 2004 vorzunehmen [7, 8].

## 2. Klassifikation und Einteilung

Die infektiöse Endokarditis ist ein heterogenes Krankheitsbild. Entscheidend für den klinischen Verlauf und damit für eine klinisch relevante Klassifikation sind Lokalisation, Beteiligung von Fremdmaterial, Akquisition, Aktivitätsstatus und der zugrunde liegende Mikroorganismus. Häufigste Erregerspezies sind Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken [1, 2]. Bei den Streptokokken ist zu beachten, dass insbesondere Streptokokken, die der *S.-anginosus*-Gruppe (*S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*) zugeordnet werden, oft eine längere Therapiedauer benötigen. *Granulicatella* spp. und *Abiotrophia* spp. weisen häufig eine Toleranz gegenüber Penicillin auf und sind daher oft schwer zu therapieren. Bei einer Infektion mit Staphylokokken gilt es besonders, eine evtl. Methicillin- bzw. Oxazillin-Resistenz zu beachten.

In 10–30% der Fälle sind die entnommenen Blutkulturen negativ [2]. Die häufigste Ursache ist eine Vorbehandlung mit Antibiotika, alternativ muss an schwer oder nicht anzüchtbare Erreger gedacht werden.

## 3. Präventionsmaßnahmen

Die Neufassung der Empfehlungen zur Prävention der infektiösen Endokarditis, zu denen auch die Prophylaxe mit Antibiotika gehört, beruht auf den gleichen Überlegungen wie das im Jahr 2007 publizierte deutschsprachige Positionspa-

pier und die im gleichen Jahr veröffentlichte Leitlinie der American Heart Association [3, 4].

1. Es existiert keine Evidenz für die Wirksamkeit oder für den Nutzen einer umfassenden Prophylaxe mit Antibiotika, wie sie in früheren Leitlinien empfohlen wurde. Allerdings gibt es auch keinen Beleg, dass diese Form der Prophylaxe nicht wirksam ist.
2. Aufgrund dieser eingeschränkten Datenlage sollte eine Prophylaxe mit Antibiotika auf Hochrisikopatienten beschränkt werden. Hochrisikopatienten sind Patienten mit der höchsten Inzidenz einer infektiösen Endokarditis und/oder mit dem höchsten Risiko für einen schlechten Verlauf einer infektiösen Endokarditis.
3. Aus dem gleichen Grund wurden die Indikationen für eine Prophylaxe mit Antibiotika im Vergleich zu älteren Leitlinien deutlich enger gefasst.
4. Man geht heute davon aus, dass nicht nur einzelne wenige Bakteriämien mit hohen Inokula, sondern auch häufig rezidivierende Bakteriämien mit niedrigen Inokula eine infektiöse Endokarditis verursachen können. Aus diesem Grund werden einer guten Mundhygiene und regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen besondere Bedeutung für die Prävention der Infektiösen Endokarditis beigemessen, da durch einen schlechten Zahn- und Parodontalstatus rezidivierende Bakteriämien verursacht werden können.

### Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuaufgabe 2009)

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, der Deutschen Herzstiftung, der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Im Auftrag des Vorstandes der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

#### Federführender Autor:

PD Dr. C.K. Naber

Klinik für Kardiologie und Angiologie

Elisabeth-Krankenhaus Essen

Klara-Kopp-Weg 1

45138 Essen

E-Mail: c.k.naber@contilia.de

Bilal Al-Nawas<sup>1</sup>, Michael Block<sup>2</sup>, Georg Ertl<sup>3</sup>, Damian Franzen<sup>2</sup>, Christa Gohlke-Bärwolf<sup>4</sup>, Mathias Herrmann<sup>5</sup>, Dieter Horstkotte, Winfried V. Kern<sup>6</sup>, Hans-Heiner Kramer<sup>7</sup>, Anton Moritz<sup>8</sup>, Christoph K. Naber<sup>2</sup>, Georg Peters<sup>9</sup>, Björn Plicht, Gerd Wahl<sup>10</sup>, Karl Werdan<sup>11</sup>

<sup>1</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,

<sup>2</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung,

<sup>3</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin,

<sup>4</sup>für die Deutsche Herzstiftung,

<sup>5</sup>für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie,

<sup>6</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie,

<sup>7</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie,

<sup>8</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie,

<sup>9</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie,

<sup>10</sup>für die Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie,

<sup>11</sup>für die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin

Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird nur noch bei wenigen Risikopatienten empfohlen:

- a) Patienten mit Klappenprothesen oder mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung alloprothetischen Materials,
- b) Patienten mit überstandener Endokarditis,
- c) Patienten mit angeborenen Herzfehlern, z. B.
  - zyanotische Herzfehler, die nicht operiert sind oder die einen residuellen Defekt, palliativen Shunt oder Conduit haben,
  - operativ oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelte Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach der Prozedur,
  - persistierender residueller Defekt an der Implantationsstelle von chirurgisch oder interventionell eingebrachtem prothetischem Material.

Im Gegensatz zu den amerikanischen Leitlinien von 2007 und dem Deutschen Positionspapier aus dem gleichen Jahr empfehlen die Europäischen Leitlinien in der Neufassung von 2009 also keine Prophylaxe mehr bei herztransplantierten Patienten, die eine Valvulopathie entwickeln. Erweitert wird dagegen die Prophylaxeindikation für Patienten mit rekonstruierten Klappen. In der Neuaufgabe wird bei Verwendung von Fremdmaterial (Chordae, Klappenring) die Prophylaxe nicht mehr eindeutig nur für 6 Monate empfohlen.

Da die Formulierung zur Charakterisierung der Patienten, die eine Prophylaxe benötigen, in der Neufassung der ESC-Leitlinien von 2009 nicht ganz eindeutig ist, soll in Analogie zu den bisherigen deutschen Empfehlungen grundsätzlich Folgendes angemerkt werden: Wenn keine Turbulenzen durch residuelle Defekte vorhanden sind und das prothetische Material nach 6 Monaten vollständig durch Neoendokard/-thel inkorporiert wurde, ist nach Einschätzung der Autoren dieses

Kommentars nicht mehr von einem erhöhten Risiko auszugehen. Dies gilt auch für Patienten mit angeborenen Vitien und residuellen Klappen- und Gefäßstenosen sowie Klappeninsuffizienzen, aber auch bei Klappenrekonstruktionen unter Verwendung von Patches oder beispielsweise eines Carpentier-Rings.

Auch die Eingriffe, bei denen eine Indikation zur Prophylaxe gesehen wird, werden noch einmal weiter eingeschränkt. Eine Antibiotikaphylaxe ist nach den Empfehlungen auch im Rahmen einer Tonsillektomie oder einem anderen operativen Eingriff an den oberen Atemwegen nicht mehr indiziert und wird lediglich bei zahnärztlichen Behandlungen empfohlen, die eine Manipulation an der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion beinhalten oder die orale Mukosa perforieren. Zu diesen Manipulationen an der Gingiva zählt allerdings auch die intraligamentäre Anästhesie zur lokalen Schmerzausschaltung, die mit einer Häufigkeit bis zu 97% weit häufiger zu Bakteriämien führt als endodontische Maßnahmen oder Sondierungsmaßnahmen in einer entzündlich veränderten Zahnfleischtasche. Nicht nur bei Kindern ist die intraligamentäre Anästhesie eine durchaus häufiger angewendete Art der Schmerzausschaltung und sollte insgesamt als besondere Form der Bakteriämiegefahr bei der Lokalanästhesie herausgestellt werden [9].

Die genannten Empfehlungen beziehen sich nur auf medizinische Eingriffe an nicht infiziertem Gewebe. Bei Eingriffen an infiziertem Gewebe bei Risikopatienten wird empfohlen, in Abhängigkeit vom Infektionsort auch organotypische potenzielle Endokarditiserreger mitzubehandeln. Dies schließt beispielsweise bei Infektionen der oberen Atemwege und bei Haut- und Weichteilinfektionen Streptokokken- und Staphylokokkenspezies ein, bei gastrointestinalen oder urogenitalen Prozeduren ist an Enterokokken zu denken.

Bei Risikopatienten wird vor Tätowierungen oder vor Piercing-Prozeduren gewarnt. Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird aber nicht empfohlen.

Bei herz- oder gefäßchirurgischen Eingriffen, bei denen Fremdmaterial implantiert wird, auch bei der Implantation von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren,



Abb. 1 ▲ Diagnostik und initiales Management bei klinischem Verdacht einer infektiösen Endokarditis

soll grundsätzlich eine perioperative Prophylaxe gegeben werden. Diese soll innerhalb von 30–60 min vor der Prozedur begonnen werden. Für ein Abweichen von der präoperativen Einmalgabe, auch bei spezieller Indikationsstellung, existiert keine gesicherte Evidenz. Vor anderen sterilen Prozeduren, wie z. B. dem Einführen von zentralen Venenkathetern, wird explizit keine Prophylaxe empfohlen.

#### 4. Diagnosestellung

Die Diagnose einer infektiösen Endokarditis ist oft schwer zu stellen. Sie setzt sich üblicherweise zusammen aus klinischen Befunden, erhöhten Inflammationsparametern, dem echokardiographischen Nachweis der Endokardbeteiligung und

dem Nachweis typischer Mikroorganismen (■ Abb. 1).

#### Echokardiographie

Sobald die Verdachtsdiagnose einer infektiösen Endokarditis gestellt ist, sollte unverzüglich eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden. Dabei ist die transösophageale Echokardiographie bei fast allen Indikationsstellungen außer bei dem reinen Vegetationsnachweis an der Trikuspidalklappe hinsichtlich der Sensitivität überlegen [10, 11]. Spezifisch sind beide Untersuchungsarten nicht, da die reine Bilddiagnostik grundsätzlich nicht geeignet ist, um zwischen infektionsbedingten und nichtin-

fektionsbedingten Veränderungen zu unterscheiden.

#### Mikrobiologie

Blutkulturen sind weiterhin das Untersuchungsverfahren der Wahl zur mikrobiologischen Diagnostik einer infektiösen Endokarditis. Aufgrund der Annahme einer kontinuierlichen Bakteriämie können diese unabhängig von Fieberspitzen abgenommen werden. Insgesamt drei Paar Blutkulturen (aerob, anaerob) sollten unabhängig voneinander stets vor Einleitung einer Antibiotikatherapie abgenommen werden da eine vorangegangene Antibiotikatherapie die häufigste Ursache für eine kulturnegative infektiöse Endokarditis ist [12]. Auch bei vorbehandelten Patienten ist eine Blutkulturdiagnostik dennoch erforderlich. Es sollte geprüft werden, ob der klinische Zustand des Patienten ggf. ein Aussetzen einer bereits eingeleiteten Antibiotikatherapie erlaubt. Schwer anzüchtbare oder nicht anzüchtbare Erreger können ebenfalls Ursache für negative Blutkulturen sein. Wesentlich für eine adäquate mikrobiologische Diagnostik ist in jedem Fall eine enge Kommunikation zwischen Klinikern und Mikrobiologen. Grundsätzlich müssen natürlich auch nichtinfektiöse Ursachen für einen Endokarditis-verdächtigen Befund in der Echokardiographie in Betracht gezogen werden.

#### Histologie, Immunhistologie, Molekularbiologie

Der Goldstandard für die definitive Diagnose der infektiösen Endokarditis ist die histologische bzw. immunhistologische Untersuchung von operativ oder postmortal gewonnenem Gewebe.

Mikrobielle DNA kann durch Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) in Herzklappengewebe nachgewiesen werden. Unklar ist jedoch weiterhin die Bewertung positiver PCR-Befunde bei offensichtlich ausgeheilter Infektion. PCR-Untersuchungen aus Vollblut- oder Serumproben sind derzeit für die Diagnose der infektiösen Endokarditis noch von unklarem klinischem Wert [12].

## Duke-Kriterien

Die Duke-Kriterien [14], die ursprünglich als Kriterien für die Klassifizierung von Patienten in Studien gedacht waren, können auch zur klinischen Beurteilung unterstützend herangezogen werden; ihre Sensitivität und Spezifität sind aufgrund der Kategorie „mögliche“ Endokarditis jedoch nicht eindeutig bestimmt. In einigen Situationen ist ihre Sensitivität unzureichend (z. B. Rechtsherzendo-karditis, SM/ICD-Infektion, Klappenprothesen, negative Blutkulturen). Die Duke-Kriterien können und dürfen in keinem Fall die klinische Beurteilung eines Patienten ersetzen.

## 5. Antimikrobielle Therapie, Prinzipien und Methoden

Die antimikrobielle Therapie ist eine wesentliche Säule in der Therapie der infektiösen Endokarditis. Diese kann als empirische Therapie unmittelbar nach Einleitung einer adäquaten mikrobiologischen Diagnostik begonnen werden (■ **Abb. 1**). Ziel ist die Eradikation der verursachenden Mikroorganismen. Während die körpereigene Abwehr hier zumeist nur einen geringen Beitrag leistet, ist der Einsatz operativer Verfahren in vielen Fällen die einzige Möglichkeit, eine vollständige Eradikation zu erreichen. Wesentliche Änderungen ergeben sich in der Neuauflage der Leitlinien insbesondere bei der Therapie der Staphylokokkenendokarditis. So wird bei der Endokarditis nativer Klappen die zusätzliche Therapie mit Gentamicin aufgrund verschiedener neuerer Daten [15, 16, 17] nur noch optional empfohlen, da sie bei signifikant erhöhter Nephrotoxizität keinen Überlebensvorteil ergeben hat. Bei der Staphylokokkenendokarditis wird in den neuen Leitlinien auch Daptomycin [19] in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag i.v. als Alternative zu Vancomycin bei Methicillin-Resistenz empfohlen. Von einigen Experten werden derzeit – abseits der Zulassung – bei der Endokarditis höhere Dosierungen, z. B. 9 mg/kg/Tag, empfohlen. Die Empfehlungen beruhen auf Verträglichkeitsstudien bei gesunden Probanden von bis zu 12 mg/kg/Tag, der Annahme einer besseren Wirksamkeit und einer in wenigen Fällen beobachteten Verschie-

bung der minimalen Hemmkonzentration in der Zulassungsstudie. Bei der Therapie von Methicillin-sensiblen Staphylokokkenstämmen muss in jedem Falle von einer Initialtherapie mit Vancomycin abgeraten werden. Mehrere Studien zeigen bei diesen Patienten übereinkommend einen schlechteren Therapieerfolg für Vancomycin im Vergleich mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum [19, 20]. Bei den  $\beta$ -Lactamen werden nach wie vor primär Flucloxacillin, alternativ Cefazolin oder Cefuroxim empfohlen, Kombinationspräparate aus Aminopenicillin oder Ureidopenicillin plus  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (z. B. Ampicillin/Sulbactam) sind für diese Indikation hingegen nicht Mittel der Wahl.

Generell sollte Gentamicin, wenn es eingesetzt wird, wegen der geringeren Nephrotoxizität und der Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Spitzenspiegel einmal täglich verabreicht werden. Bei der Therapie der Enterokokkenendokarditis wird dagegen aufgrund einer angenommenen Wirkungsverstärkung eine Mehrfachgabe in Kombination mit einem Aminopenicillin empfohlen. Die Wirkungsverstärkung wird auch angenommen bei einer fast immer vorhandenen Low-level-Resistenz von *E. faecalis* gegenüber Gentamicin, nicht jedoch bei *E. faecium* oder bei einer High-level-Resistenz [21].

Bei der Anwendung von potenziell toxischen Substanzen wie Vancomycin oder Gentamicin sind ein therapeutisches Drug-Monitoring und ein Monitoring der Nierenfunktionsparameter zu veranlassen. Hierbei gilt es zu beachten, dass in der jetzt vorgelegten Form der Leitlinien insbesondere zur Behandlung einer *S.-aureus*-Endokarditis die empfohlenen therapeutischen Spiegel für Vancomycin wesentlich höher angesetzt werden, als dies in den bisherigen Leitlinien der Fall war (25–30 mg/l). Grundlage für diese Empfehlungen ist das offensichtlich gehäufte Vorkommen von *S.-aureus*-Subpopulationen mit reduzierter Vancomycin Empfindlichkeit [sog. hVISA (heterogene Populationen Vancomycin-intermediärer *S.-aureus*-Stämme); [22, 23, 24, 25]]. Dennoch sollte unterstrichen werden, dass die hohen Talspiegel, die in der Neufassung der ESC-Leitlinie teilweise empfohlen werden, lediglich auf Expertenmeinung beruhen. Nach Meinung der

Kardiologie 2010 · 4:285–294  
DOI 10.1007/s12181-010-0282-2

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2010

B. Al-Nawas · M. Block · G. Ertl · D. Franzen · C. Gohlke-Bärwolf · M. Herrmann · D. Horstkotte · W.V. Kern · H.-H. Kramer · A. Moritz · C.K. Naber · G. Peters · B. Plicht · G. Wahl · K. Werdan

### Kommentierte

### Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuauflage 2009)

#### Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis ist eine seltene Erkrankung mit hoher Morbidität und Letalität. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) dokumentieren und bewerten die vorhandene Evidenz und geben Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis für den klinischen Alltag. Der vorliegende Beitrag enthält eine von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung und weiteren Deutschen Fachgesellschaften initiierte, kommentierte Zusammenfassung des im Jahr 2009 erschienen Updates der ESC-Leitlinien.

### Annotated summary of the 2009 update of the guidelines of the European Society of Cardiology on infective endocarditis

#### Abstract

Infective endocarditis is a rare disease with high attributable morbidity and mortality. The Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) document and rate the existing evidence and provide recommendations for prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis in daily clinical practice. The present manuscript contains an annotated summary of the 2009 update of these guidelines initiated by the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, the German Society for Cardiology, and other German Medical Societies.

**Tab. 1** Monitoring von Endokarditispatienten**Während der Akutphase**

- Regelmäßige echokardiographische Kontrollen, um den Verlauf des Lokalbefundes beurteilen zu können und um die Entwicklung von Komplikationen zu erfassen
- Abnahme von Blutkulturen und regelmäßiges Monitoring im Verlauf zur Überprüfung der Therapieeffektivität
- Regelmäßige körperliche Untersuchung hinsichtlich Zeichen peripherer oder zentraler Embolien und Abszesse

**1, 3, 6 und 12 Monate nach erfolgreicher Therapie**

- Klinische Untersuchung
- Monitoring von Leukozyten und CRP
- Transthorakale Echokardiographie

Autoren dieses Manuskripts sollten Vancomycin-Talspiegel bei der Therapie einer infektiösen Endokarditis zwischen 15 und 20 mg/l liegen.

Amoxicillin und Ampicillin werden in der Neufassung der Europäischen Leitlinien oft nahezu synonym empfohlen. Amoxicillin ist im Gegensatz zu Ampicillin als Monosubstanz für die i.v.-Applikation in Deutschland nicht verfügbar. Als Kombinationspräparat mit Clavulansäure kann die für die Enterokokkenendokarditis empfohlene hohe Amoxicillin-Tagesdosis aufgrund einer möglichen Hepatotoxizität [26] nicht erreicht werden. Ampicillin in entsprechend hoher Dosierung bleibt hier Mittel der Wahl.

Die Neuauflage der Europäischen Leitlinie eröffnet weiterhin auch die Möglichkeit einer i.m.-Applikation von Antibiotika. Dies wird in Deutschland nicht empfohlen. Grundsätzlich sollte die Therapie parenteral und zumindest initial unter stationären Bedingungen erfolgen.

Eine ambulante Therapie ist auch weiterhin nur nach einer 2-wöchigen stationären Behandlung bei streng ausgesuchten Patienten mit enger Indikationsstellung zu erwägen. Der Grund für diese Empfehlung ist, dass Komplikationen in den ersten 2 Wochen nach Beginn der Antibiotikatherapie noch gehäuft auftreten und ein engmaschiges Monitoring auch bei offensichtlich blanden Verläufen empfohlen werden muss [27].

## 6. Indikation und zeitliche Planung eines chirurgischen Eingriffes

Die frühzeitige Einbeziehung von Herzchirurgen in das betreuende Team ist wichtig, da die Festlegung des geeigneten Operationszeitpunktes generell schwierig

ist. In der Neuauflage der Leitlinien werden erstmals zeitliche Angaben gemacht, wann bei einer bestimmten Situation eine chirurgische Intervention erfolgen sollte. Dabei werden Notfallindikationen, die innerhalb von 24 h erfolgen müssen, dringende Indikationen, die innerhalb einiger Tage erfolgen sollten, und elektive Indikationen, die erst nach wenigstens 1 bis 2 Wochen antibiotischer Therapie durchgeführt werden sollen, unterschieden. Die wesentlichen Indikationen zur raschen Einleitung einer chirurgischen Therapie sind nach wie vor die Entwicklung eines relevanten Vitiums mit kardialer Dekompensation und die persistierende Sepsis mit und ohne septische Kardiomyopathie. Die Vegetationsgröße als Operationsindikation wird vielfach diskutiert. Hierzu ist anzumerken, dass das Risiko für das Auftreten eines embolischen Ereignisses um den Zeitpunkt der Diagnosestellung am höchsten ist und nach Einleitung einer adäquaten Antibiotikatherapie signifikant sinkt, sodass die Embolieprävention als alleinige Indikation zur Operation infrage zu stellen ist [28].

## Präoperative Vorbereitung

Eine präoperative Koronarangiographie wird bei Männern über 40 Jahren, bei postmenopausalen Frauen, bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikofaktor oder einer bekannten koronaren Herzerkrankung empfohlen.

Ausnahmen können gemacht werden bei sehr großen aortalen Vegetationen, wenn die Gefahr eines Abscherens durch den Katheter besteht oder in einer Notfallsituation. In diesen Fällen können ggf. hochauflösende Schichtbildverfahren eine signifikante koronare Herzerkrankung hinreichend ausschließen.

Extrakardiale infektiöse Foki sollten nach Möglichkeit vor einem herzchirurgischen Eingriff saniert werden. Es sei darauf hingewiesen, dass dies auch dentale Foki einschließt.

## Operatives Vorgehen

Eine intraoperative transösophageale echokardiographische Untersuchung ist hilfreich, um das Ausmaß der Infektion und das operative Ergebnis einzuschätzen.

Hauptsächliche Ziele eines chirurgischen Eingriffs sind die vollständige Entfernung des infizierten Gewebes und die Rekonstruktion der kardialen Morphologie. Grundsätzlich sollte einer Klappenrekonstruktion, falls möglich, der Vorrang gegeben werden. Dies gilt insbesondere für die Mitralklappen- oder Trikuspidalklappe. Die Implantation von Fremdmaterial sollte, soweit möglich, vermieden werden. Für den Fall, dass ein Klappenersatz notwendig ist, wird bewusst keine Empfehlung für eine mechanische oder eine biologische Klappenprothese ausgesprochen, da die Wahl der Prothese und des Operationsverfahrens von der individuellen Situation des Patienten abhängig sind.

## 7. Komplikationen und Management

Abhängig vom klinischen Verlauf, aber insbesondere in den ersten 2 Wochen ist ein enges klinisches Monitoring erforderlich, um Komplikationen zu erfassen und den Therapieerfolg zu überprüfen (■ Tab. 1).

## Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen treten bei 20–40% aller Patienten mit einer infektiösen Endokarditis auf. Bei Staphylokokkenendokarditiden liegt dieser Prozentsatz bei 80% und schließt eine hohe Anzahl klinisch stummer, nur im MRT nachweisbarer zerebraler Embolien ein. Entsprechend den bestehenden Leitlinien zur Diagnostik von zerebralen und spinalen Erkrankungen ist in Abweichung zu der Neuauflage der ESC-Leitlinien, der MRT-Diagnostik aufgrund der höheren Sensitivität generell der Vorzug gegenüber der Computertomographie (CT) zur Diagno-

se zentraler neurologischer Komplikationen zu geben.

Das klinische Spektrum reicht von transitorisch-ischämischen Attacken bis zum Hirnabszess. Der Nachweis klinisch stummer, zerebraler Embolien oder das Auftreten transitorisch-ischämischer Attacken stellt bei bestehender Operationsindikation keinen Grund zur Verzögerung des chirurgischen Eingriffs dar. Auch nach einem ischämischen Schlaganfall besteht nach Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie und eines schweren neurologischen Schadens (z. B. Koma), keine Kontraindikation für einen herzchirurgischen Eingriff, falls die Prognose aus neurologischer Sicht nicht deutlich eingeschränkt ist.

Andernfalls muss ein herzchirurgischer Eingriff um wenigstens 1 Monat verschoben werden, in Grenzfällen muss gemeinsam mit einem neurologischen/neurochirurgischen Team entschieden werden.

### Antikoagulation, Antiaggregation

Grundsätzlich besteht wegen einer Endokarditis keine Indikation für eine systemische Antiaggregation oder Antikoagulation. Bei Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation eine antiaggregatorische oder gerinnungshemmende Therapie erhalten, wird die rasche Umstellung auf unfraktioniertes Heparin im Akutstadium empfohlen, sodass im Bedarfsfall eine notwendig werdende Operation rechtzeitig durchgeführt werden kann.

### Niereninsuffizienz

Ein akutes Nierenversagen tritt bei bis zu 30% der Patienten auf [2] und ist Prädiktor für eine schlechte Prognose. Eine Anpassung der Antibiotikadosis ist ggf. erforderlich, nephrotoxische Medikamente (z. B. Kontrastmittel) sollten vermieden werden.

Es gilt zu beachten, dass es sich bei der infektiösen Endokarditis um eine lebensbedrohliche Infektion handelt. Dieses muss bei der Priorisierung von notwendigen Untersuchungen, der Applikation einer wirksamen Therapie und dem Erhalt der Nierenfunktion beachtet werden. Auch bei niereninsuffizienten Pati-

enten sollte die initial gegebene Antibiotikadosis stets der normalen Initialdosis entsprechen. Die Anpassung hinsichtlich der Nierenfunktion erfolgt bei den Erhaltungsgaben.

### 8. Klappenprothesenendokarditis

Eine Klappenprothesenendokarditis tritt bei 1–6% der Patienten mit Klappenprothesen auf. Unterschieden werden die frühe Klappenprothesenendokarditis, die innerhalb eines Jahres nach dem chirurgischen Eingriff auftritt, und die späte Klappenprothesenendokarditis, die mehr als ein Jahr nach dem chirurgischen Eingriff auftritt. Es ist klarzustellen, dass die Wahl des Zeitpunktes eine artifizielle Unterscheidung darstellt. Im Wesentlichen kommt es darauf an, ob es sich mutmaßlich um eine nosokomial erworbene oder nicht nosokomial erworbene Infektion handelt [29].

Bei der frühen Klappenprothesenendokarditis – die häufig nosokomial erworben ist – finden sich häufiger Staphylokokken, Pilze und gramnegative Bakterien. Das mikrobiologische Spektrum der späten Klappenprothesenendokarditis ist ähnlich dem einer Nativklappenendokarditis mit Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken.

Die Krankenhausletalität der Klappenprothesenendokarditis beträgt 20–40%. Risikofaktoren für ein Versterben sind hohes Alter, eine Herzinsuffizienz, Zeichen der Sepsis mit oder ohne Verbrauchskoagulopathie, interkurrenter Schlaganfall oder Nachweis eines intrakardialen Abszesses. Der stärkste Risikofaktor ist das Vorliegen einer Staphylokokkeninfektion. Ein chirurgisches Vorgehen wird besonders empfohlen bei Patienten in diesen Risikogruppen [30]. Auch für Patienten mit Klappenprothesenendokarditis werden in der Neuauflage erstmals Hinweise für das Zeitfenster einer notwendigen Operation gegeben. Wie auch bei den Nativklappen handelt es sich bei den Empfehlungen überwiegend um eine Expertenmeinung. Die Neuauflage der Europäischen Leitlinie empfiehlt bei der Klappenprothesenendokarditis durch Staphylokokken die zusätzliche hoch dosierte Rifampicin-Gabe (1200 mg pro Tag), während in US-amerikanischen Empfehlungen eine Do-

sierung von 900 mg als ausreichend angesehen wird; die optimale Dosierung ist nicht bekannt; mit der hohen Dosierung von 1200 mg pro Tag über längere Zeiträume gibt es sehr wenig publizierte klinische Erfahrung.

### 9. Infektion von Schrittmachern oder implantierbaren Defibrillatoren

Infektionen treten häufiger nach Implantationen von Defibrillatoren und Resynchronisationsaggregaten (ICD/CRT) auf als nach der Implantation von Schrittmachern. Die Häufigkeit beträgt etwa 1,9 in 1000-Geräte-Jahren.

Unterschieden wird eine lokale Tascheninfektion von einer Infektion, die sich auf die Elektroden, die Herzklappen oder andere Bereiche des Endokards ausdehnt. In der Praxis ist eine Differenzierung schwierig. In zwei Drittel der klinisch lokal begrenzten Tascheninfektionen fanden sich bereits positive Kulturen der Elektroden.

Eine Elektrodeninfektion ist häufig durch septische pulmonale Embolien kompliziert.

Risikofaktoren für Geräteinfektionen sind Fieber innerhalb von 24 h vor Implantation, die Anlage einer passageren Schrittmachersonde vor Implantation sowie eine frühe Reimplantation nach Geräteinfektion.

Häufigster Erreger sind Staphylokokken, besonders *S. aureus*. Nach Entfernung von Elektroden mit Vegetationen sollte eine TEE erfolgen, um eine Rechtenendokarditis durch verbliebenes Vegetationsmaterial auszuschließen.

Die Therapie besteht aus der raschen, vollständigen Entfernung von Aggregat und Elektroden mit einer verlängerten Antibiotikatherapie über 4 bis 6 Wochen. Die Therapie sollte in der Regel i.v. appliziert werden. Ob die Patienten über die volle Zeitdauer stationär geführt werden müssen, muss in jedem Einzelfall entschieden werden.

Die Geräteentfernung, insbesondere die Elektrodenextraktion kann in den meisten Fällen perkutan erfolgen. Ausnahmen sind sehr große Vegetationen oder eine begleitende Trikuspidalklappenendokarditis.

Es gibt keine klare Empfehlung für den optimalen Zeitpunkt der Reimplantation. Die Anlage einer transvenösen, passageren Schrittmachersonde von der Explantation bis zur Reimplantation sollte – wenn möglich – vermieden werden. Bei gefährdeten Patienten kann beispielsweise mittels eines externen tragbaren Defibrillators überbrückt werden. Bei schrittmacherabhängigen Patienten oder bei Patienten, denen ohne kardiale Resynchronisation eine hämodynamische Instabilität droht, muss ggf. dennoch die Anlage epikardialer Elektroden erwogen werden.

## 10. Rechtsherzendokarditis

Rechtsherzendokarditiden machen 5–10% aller infektiösen Endokarditiden aus. Neben implantiertem Fremdmaterial, angeborenen Vitien oder zentralen Venenkathetern ist der am häufigsten beobachtete Risikofaktor ein intravenöser Drogenabusus.

Bei einer Trikuspidalklappenendokarditis ist die transthorakale Echokardiographie häufig bereits zur Diagnosestellung ausreichend. Dennoch ist eine transösophageale Echokardiographie zu empfehlen, um zusätzliche Vegetationen an der Pulmonalklappe und lokale Abszesse auszuschließen sowie um eine Linksherzeteiligung zu diagnostizieren. Die Prognose der Rechtsherzendokarditis ist relativ gut mit einer Krankenhausletalität von weniger als 10%.

Bei einer rechtsseitigen Nativklappenendokarditis sollte immer eine Infektion mit *S. aureus* in Betracht gezogen werden. Dies gilt besonders für Patienten mit einem zentralvenösen Katheter oder i.v.-drogenabhängige Patienten. Aber auch an Pseudomonaden (Pentazokin-Abhängigkeit) oder *Candida* (Heroinabhängigkeit) muss gedacht werden. Bei drogenabhängigen Patienten mit einem Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) sollte ein Penicillase-festes Penicillin gewählt werden. Eine Therapiedauer von 2 Wochen ist häufig ausreichend, die Zugabe von Aminoglycosiden ist nicht zwingend. Dies gilt allerdings nur für unkomplizierte Infektionen und für Patienten ohne Aids.

Die Indikation zu einem chirurgischen Vorgehen wird bei der Rechtsherzendokarditis eher zurückhaltend gestellt.

## 11. Tropheryma-whipplei-Endokarditis

Die Tropheryma-whipplei-Endokarditis ist eine sehr seltene Form der kulturenegativen Endokarditis. In der Neuauflage der Europäischen Leitlinie wird als initiale Therapie Penicillin G in Kombination mit Streptomycin intravenös empfohlen. Alternativ kann eine initiale Behandlung auch mit Ceftriaxon oder auch mit Cotrimoxazol erfolgen. Für die in der ESC-Leitlinie genannte Alternativbehandlung mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin gibt es keine hinreichende Evidenz. Sie wird daher von dieser Autorengruppe nicht empfohlen. Generell sollte in komplexen Fällen Rücksprache mit einem Infektiologen und/oder einem klinischen Mikrobiologen gesucht werden.

## 12. Angeborene Vitien

Eine Endokarditis bei angeborenen Vitien ist zwar absolut gesehen selten, tritt aber bei diesen Patienten 14- bis 140-fach häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Aufgrund der komplexen Anatomie ist die echokardiographische Beurteilung schwierig. Die Prognose ist besser als bei anderen Endokarditisformen, die Letalität beträgt weniger als 10%. Bei dieser Patientengruppe sind die Prävention sowie die Aufklärung der Patienten von besonderer Bedeutung.

## 13. Infektiöse Endokarditis bei älteren Patienten und in der Schwangerschaft

Bei älteren Patienten (>70 Jahre) tritt eine infektiöse Endokarditis deutlich häufiger auf. Die Prognose ist schlechter und die Komplikationsraten sind höher als bei vergleichbaren Patienten im jüngeren Alter. Die Patienten sind häufig oligosymptomatisch, und es kommt zu Verzögerungen in der Diagnosestellung. Ältere Patienten werden seltener operiert. Dies ist jedoch nicht gerechtfertigt, da ältere Patienten bei gleicher Indikationsstellung in dem gleichen Maß wie jüngere Patienten von einem chirurgischen Vorgehen profitieren.

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis in der Schwangerschaft beträgt

0,006%. Etwa ein Drittel der Patientinnen und der Föten sterben. Aus diesem Grund sollte insbesondere bei Patientinnen mit unklarem Fieber und einem Herzgeräusch eine besondere Aufmerksamkeit auf den Ausschluss einer infektiösen Endokarditis gerichtet werden.

## 14. Langzeitprognose nach Entlassung und Nachsorge

Ein erneutes Auftreten einer infektiösen Endokarditis nach initial erfolgreicher Behandlung wird bei bis zu 22,5% der Patienten beobachtet.

Zu unterscheiden sind dabei das Rezidiv, also eine erneute Endokarditisepisode, die durch den gleichen Mikroorganismus wie die vorangegangene Episode verursacht wird, und die Reinfektion, die durch einen unterschiedlichen Mikroorganismus verursacht wird. Um dies sicher zu unterscheiden, wird empfohlen, Isolate von Endokarditispatienten für wenigstens 1 Jahr zu asservieren. Wichtigste Risikofaktoren für eine Reinfektion sind beispielsweise der i.v.-Drogenabusus, eine Klappenprothesenendokarditis und die chronische Hämodialyse.

Es ist von besonderer Bedeutung, die Patienten über das Risiko einer erneuten Infektion aufzuklären. Der Patient sollte darüber hinaus über den Zusammenhang zwischen dentalen Foki, eigener Mundhygiene und dem Auftreten transitorischer Bakteriämien aufgeklärt werden.

In der Neuauflage der Leitlinien werden erstmals konkrete Nachuntersuchungen empfohlen: 1, 3, 6 und 12 Monaten nach Entlassung der Patienten und nach Beendigung der Therapie sollen eine klinische Untersuchung, die Abnahme von Entzündungsparametern (Leukozyten und CRP) sowie eine transthorakale Echokardiographie erfolgen.

Die empfohlenen Zeitpunkte und die Frequenz der Nachuntersuchungen können sicherlich diskutiert werden, da die Evidenz hierfür gering ist. Grundsätzlich sind Nachuntersuchungen der Patienten sicherlich indiziert, da ein Rezidiv ebenso wie eine Reinfektion mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht.

**Korrespondenzadresse**

**PD Dr. C.K. Naber**  
 Klinik für Kardiologie und Angiologie  
 Elisabeth-Krankenhaus Essen  
 Klara-Kopp-Weg 1, 45138 Essen  
 E-Mail: c.k.naber@contilia.de

**Interessenkonflikt.** Keine Angaben.

**Literatur**

1. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B et al (2005) ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 293:3012–3021
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al (2009) International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 169:463–473
3. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al (2007) Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 116:1736–1754
4. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H et al (2007) Prophylaxe der Infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 4:243–252
5. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al (2008) ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 52:676–685
6. Richey R, Wray D, Stokes T (2008) Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 336:770–771
7. Habib G, Hoen B, Tornos P et al (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 30:2369–2413
8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al (2004) Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:267–276
9. Roberts GJ, Simmons NB, Longhurst P, Hewitt PB (1998) Bacteraemia following local anaesthetic injections in children. *Br Dent J* 185:295–298
10. Daniel WG, Mügge A, Martin RP et al (1991) Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 324:795–800
11. Kini V, Logani S, Ky B et al (2010) Transthoracic and transesophageal echocardiography for the indication of suspected infective endocarditis: vegetations, blood cultures and imaging. *J Am Soc Echocardiogr* (Epub ahead of print)
12. Naber CK, Erbel R (2007) Infective endocarditis with negative blood cultures. *Int J Antimicrob Agents*. 30:532–536
13. Fenollar F, Raoult D (2007) Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 30(Suppl 1):S7–S15
14. Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200–209
15. Falagas ME, Matthaïou DK, Bliziotis IA (2006) The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 57:639–647

16. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668
17. Cosgrove SE, Vigiiani GA, Fowler VG Jr et al (2009) Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 48:713–721
18. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al (2006) S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 355:653–665
19. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr et al (2007) Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 44:190–196
20. Kim SH, Kim KH, Kim HB et al (2008) Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 52:192–197
21. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC (1995) Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 8:585–615
22. Soriano A, Marco F, Martínez JA et al (2008) Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 46:193–200
23. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ et al (2009) Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 48(Suppl 4):S260–S270
24. Appelbaum PC (2007) Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 30:398–408
25. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM et al (2009) International collaboration on endocarditis-microbiology investigator. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 200:1355–1366
26. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH (2010) Drug-induced liver injury network.important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* (Epub ahead of print)
27. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J et al (2009) Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect* 59:387–393
28. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B et al (2007) The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 154:1086–1094
29. Wang A, Athan E, Pappas PA et al (2007) Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 297:1354–1361
30. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ et al (2005) The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 150:1086–1091

**Klinisches Register „RaFTinG“ zur Optimierung der Flüssigkeits- und Volumentherapie auf deutschen Intensivstationen**

Bis zum 28.2.2011 wird unter der Leitung von Prof. Hugo Van Aken (Universitätsklinikum Münster) und Prof. Bernhard Zwißler (Klinikum der Universität München) das prospektive klinische Register RaFTinG (Rational Fluid Therapy in Germany, Trial Registration Number NCT01122277) zur Dokumentation der aktuellen infusionstherapeutischen Praxis auf deutschen Intensivstationen durchgeführt. 90 Tage nach Entlassung werden durch ein Follow-up Daten in anonymisierter Form zum Langzeit-Outcome erhoben, welche von den teilnehmenden Kliniken zur internen Qualitätskontrolle genutzt werden können. Die Datenerfassung erfolgt internet-basiert direkt auf Station. Zur Mitwirkung sind alle deutschen Kliniken mit Intensivstation eingeladen.

Weitere Informationen erhalten Sie unter [www.rafting-register.de](http://www.rafting-register.de).

*Quelle: [www.rafting-register.de](http://www.rafting-register.de)*