



Consensus Statement

Die infektiöse Endokarditis

Autoren: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Prim. Univ.-Doz. Dr. Matthias Frick, Ass.-Prof. Dr. Harald Gabriel, OA Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Christian Loewe, Univ.-Prof. Dr. Ludwig Müller, Prim.a.D. MR Univ.-Doz. Dr. H. Joachim Nesser, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler, Univ.-Prof. Dr. Andreas Zuckermann, Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber.



Österreichische Gesellschaft
für Infektionskrankheiten
und Tropenmedizin



Österreichische Gesellschaft
für Thorax- und Herzchirurgie





Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Petra Apfalter
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Matthias Frick
Institut für Interventionelle Kardiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch



Ass.-Prof.
Dr. Harald Gabriel
Klin. Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MedUni Wien



OA
Dr. Rainer Gattringer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

Am Beginn dieses Konsensus-Statements der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) und der Österreichischen Gesellschaft für Thorax- und Herzchirurgie soll festgehalten werden, dass für eine suffiziente Behandlung einer infektiösen Endokarditis (IE) ein multidisziplinäres Vorgehen („Endokarditis-Team“) erforderlich ist, wie es auch in den aktuellen ESC-Leitlinien gefordert wird [1, 2]. Diesem Endokarditis-Team sollten Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen bzw. Infektiologen angehören. Je nach Fragestellung erweitert sich dieses Team um Spezialisten aus anderen Bereichen, wie Radiologen, Allgemeinchirurgen oder Neurologen.

1. Keimspektrum

Die häufigsten Erreger der IE sind grampositive Bakterien (>80%), allen voran Staphylokokken, hier sowohl *S. aureus* (z.B. bei i.v. Drogenabusus oder Phlebitis) als auch koagulase-negative Staphylokokken (KNS; meist bei Klappenersatz).

Bei den Streptokokken findet sich in erster Linie die artenreiche Gruppe der oralen (vergrünenden) Streptokokken. Zur Gruppe der vergrünenden Streptokokken zählen z.B. *Streptococcus salivarius*, *S. intermedius* oder *Granulicatella adiacens*. Auch beta-hämolyisierende Streptokokken kommen als Erreger infrage; das Vorkommen von *Streptococcus gallolyticus* (früher: *S. bovis*) findet sich hier assoziiert mit kolorektalen Neoplasien.

Die Häufigkeitsverteilung zwischen Staphylokokken und Streptokokken war in zwei rezenten Untersuchungen divergent; in den USA stehen Staphylokokken an der ersten Stelle [3], in Frankreich waren Streptokokken vor *S. aureus* zu finden [4].

Seltener kommen Enterokokken (v.a. *E. faecalis* und *E. faecium*) oder gramnegative Erreger wie Enterobakterien oder Nonfermenter vor. Ebenfalls gramnegativ und im Kontext der Endokarditis immer wieder genannt sind die Erreger der HACEK-Gruppe. Diese umfasst *Haemophilus aphrophilus* und *Haemophilus paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (früher als *Actinobacillus actinomycetemcomitans* bezeichnet), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Diese Erreger wachsen sehr langsam und sind schwer nachweisbar, da sie spezielle Nährböden be-

nötigen. Bei Verdacht auf einen Erreger der HACEK-Gruppe sollte man sich mit dem diagnostizierenden mikrobiologischen Labor absprechen.

Auch Pilze können eine Endokarditis verursachen. Dabei handelt es sich zumeist um *Candida*-Spezies, selten um Schimmelpilze wie *Aspergillus*. Allerdings bleibt bei über 30% der Patienten der Erreger unklar [5].

Auf dem Gebiet der Infektionsdiagnostik hat sich in den letzten Jahren sehr viel getan. Der Verdacht einer Endokarditis ist in jedem Fall dem mikrobiologischen Labor mitzuteilen, da hier verlängerte Bebrütungszeiten und/oder Spezialuntersuchungen zur Anwendung kommen.

2. Diagnostik

2.1 Allgemeines und Klassifikation

Die Diagnostik einer IE beginnt mit der Anamnese, die bereits gewisse Hinweise auf verschiedene, auch seltene Erreger liefern kann (z.B. *Pasteurella* spp. bei Tierkontakt, *Coxiella* bei Kontakt mit Staub u.a.).

Wie in den ESC-Leitlinien zum Management der IE empfohlen, sollten für die Diagnosestellung einer Endokarditis die modifizierten Duke-Kriterien herangezogen werden [1]. Diese unterscheiden pathologische und klinische Kriterien. Die pathologischen Kriterien, deren Vorliegen zu einer definitiven Diagnose führt, sind entweder das Vorliegen intrakardialer Läsionen (Vegetationen, intrakardiale Abszesse), anhand derer mikrobiologisch der Nachweis einer aktiven Endokarditis geführt werden kann, oder der Beweis von Erregern durch Kultur oder histologische Untersuchung in Vegetationen, embolisierten Vegetationen oder intrakardialen Abszessen.

2.2 Mikrobiologie

Blutkulturen (BK) sind für die Diagnose der IE von zentraler Bedeutung (1 BK = eine aerobe plus eine anaerobe Flasche).

Die Abnahme von BK muss vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Angenommen wird dabei eine kontinuierliche Bakteriämie, sodass die Abnahme der Blutkulturen unabhängig von Fieberspitzen erfolgen kann.

In rezenten Guidelines ist die Abnahme von drei Blutkulturen durch halbstündlich getrennte Venenpunktionen angeführt



Univ.-Prof.
Dr. Andrea Grisold
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und Umwelt-
medizin, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Infektiologie, Univ.-Klinik
für Innere Medizin (UKIM),
MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Christian Loewe
Kardiovaskuläre und
Interventionelle Radiologie,
Univ.-Klinik für Radiologie,
MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Ludwig Müller
Univ.-Klinik für Herzchirurgie,
MedUni Innsbruck



MR Univ.-Doz.
Dr. H. Joachim Nesser
em. Prim. II. Int. Abt.
(Kardiologie, Angiologie,
Int. Intensiv), KH der
Elisabethinen in Linz

[1]. In der Literatur finden sich jedoch Daten, dass die Aufteilung der Blutkulturen auf mehrere Punktionen keine besseren Detektionsraten bringt und somit drei Blutkulturen auch durch eine einzige Venenpunktion abgenommen werden können [6-8].

Das abgenommene Blutvolumen stellt einen wesentlichen Faktor für die Sensitivität der BK-Diagnostik dar. Bei Erwachsenen sollen 8–10ml pro Flasche, bei Kindern über 20kg 5ml pro Flasche, bei Kindern unter 20kg gewichtsabhängig zwischen 0,5 und 5ml pro Flasche und bei Neugeborenen 0,5ml pro Flasche abgenommen werden.

Kontrollblutkulturen sind bei Bakteriämie durch *S. aureus* und bei Candidämie (ohne Endokarditis) notwendig, bei *S. aureus* ab Tag 5 einer suffizienten Therapie. Bei Candida-Endokarditis ist jedoch eine Kontroll-BK überflüssig, da hier ohnehin operiert werden muss und die Therapiedauer nicht auf 14 Tage nach der ersten negativen Blutkultur nach Beginn einer effizienten antifungalen Therapie begrenzt wird.

Der Transport ins Labor soll raschestmöglich erfolgen. Da die Bestimmung der „differential time to positivity“ für bestimmte Fragestellungen (Katheterinfektionen?) wichtig ist, sind die Flaschen mit Datum und Uhrzeit der Abnahme zu versehen.

Die Bebrütungsdauer von Blutkulturen liegt normalerweise bei fünf bis sieben Tagen. Für eine fundierte IE-Diagnostik sind längere Bebrütungszeiten (s. oben) von Vorteil; die Verdachtsdiagnose einer IE, inklusive etwaiger Risikofaktoren sind daher mit der Mikrobiologie abzusprechen.

Neben den Möglichkeiten der kulturellen Anzucht von Mikroorganismen einschließlich der Möglichkeit einer Resistenztestung stehen auch neue molekulare Techniken zur Verfügung.

Multiplex-PCR-Systeme detektieren die Nukleinsäuren bestimmter Erreger und reagieren somit nicht nur auf lebende Bakterien bzw. Pilze, sondern auch auf tote Erreger und freie DNA. Von Vorteil sind hier zwar die kurze Zeitdauer bis zum Vorliegen eines Ergebnisses [9] und der hohe diagnostische Wert bei positivem Ergebnis [10]; auch können solche Systeme bei Patienten, die bereits unter antimikrobieller Therapie stehen, hilfreich sein [11]. Allerdings beschränkt sich die Diagnostik auf die im Primer-Set abgedeckten Erreger; eine Diagnostik anderer Erreger ist nicht möglich. Eine Multiplex-PCR kann des-

halb die Blutkultur nicht ersetzen, sondern lediglich ergänzen. Weitere molekularbiologische Methoden, die in der IE-Diagnostik Verwendung finden könnten, jedoch noch nicht in der Routine der meisten Labors zur Verfügung stehen, sind z.B. Breitspektrum-PCRs (Bakterien und Pilze) oder die ESI-TOF-Massenspektrometrie [12].

Bei BK-negativer IE kann es sich um einen Erreger handeln, dessen Kultivierung nicht möglich ist oder der auf normalen Nährmedien nicht wächst. Dies können z.B. *Brucellen*, *Coxiella burnetii* oder *Bartonellen* sein. Bei Verdacht auf einen dieser Erreger sind serologische Methoden, ev. in Kombination mit spezifischer PCR, sinnvoll [1]. Ebenso kann bei bereits (ambulant) begonnener Antibiotikatherapie ein Erregernachweis so gut wie unmöglich sein.

Eine mikrobiologische Diagnostik ist auch aus chirurgisch entferntem Klappenmaterial möglich. Bei der Entnahme ist strengstens darauf zu achten, das Material nicht zu kontaminieren. Weiters sollte das Material so rasch wie möglich (idealerweise innerhalb einer Stunde) in das mikrobiologische Labor gebracht werden. Ist dies nicht möglich, sollte es mit ein wenig steriler physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten und im Labor zunächst mittels PCR untersucht werden. Parallel dazu sollte eine Kultur angelegt werden. In keinem Fall darf für den Transport Formalin verwendet werden.

Ob der Nachweis eines Erregers in einer PCR zur Diagnosestellung genügt, hängt vom Erreger ab. Bei eindeutig pathogenen Erregern, z.B. *S. aureus*, genügt der Nachweis in einer PCR. Handelt es sich hingegen um einen möglichen Kontaminationskeim, wie z.B. KNS, so ist eine Interpretation schwierig. Zur Erhöhung der Keimausbeute bei künstlichen Klappen (einschließlich TAVI [Transkatheter-Aortenklappen-Implantation]) besteht, sofern im Labor vorhanden, prinzipiell die Möglichkeit einer Sonikation zum Zweck der Ablösung der Erreger von der Oberfläche. Diese Technik wurde ursprünglich für die Diagnostik von Infektionen an Gelenkprothesen entwickelt [13].

2.3 Bildgebung

2.3.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie spielt eine Schlüsselrolle in der IE-Diagnostik. Ihre Aussagekraft ist allerdings, wie bei allen sonographischen Verfahren, stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl



OA
Dr. Agnes Wechsler-Fördös
Krankenhaushygiene,
KH-Rudolfstiftung Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Infektiologie, Immunologie,
Rheumatologie,
Pneumologie; Univ.-Klinik
für Innere Medizin VI,
MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Med. Abt. mit Infektiologie,
SMZ Süd – KfJ-Spital der Stadt
Wien



Univ.-Prof.
Dr. Stefan Winkler
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Andreas Zuckermann
Klin. Abteilung für
Herz-Thoraxchirurgie,
Univ.-Klinik für Chirurgie,
MedUni Wien

wird bei allen Patienten mit IE-Verdacht eine transthorakale Echokardiographie (TTE) empfohlen. Ist diese negativ oder nicht konklusiv, so sollte bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit eine transösophageale Echokardiographie (TEE) angeschlossen werden. Zudem ist die TEE erste Wahl bei Patienten mit künstlichen Klappen oder intrakardialen Devices [1]. Die Real-Time-3D-Echokardiographie wird vor allem an Zentren immer häufiger verwendet und als Ergänzung der konventionellen TEE gesehen.

Sofern eine negative Echokardiographie vorliegt und der klinische Verdacht auf IE weiterbesteht, sollte die Untersuchung (TTE/TEE) nach fünf bis sieben Tagen wiederholt werden [1]. Bei Bakteriämie durch *S. aureus* sollte eine Echokardiographie in Erwägung gezogen werden. Weiters sollte eine TEE auch dann erwogen werden, wenn bei klinischem IE-Verdacht eine TTE positiv ist, außer wenn es sich um eine isolierte rechtsseitige Nativklappen-IE handelt und die TTE in guter Qualität eindeutige Befunde liefert [1].

Sobald sich der Verdacht auf eine neue IE-Komplikation ergibt (neues Herzgeräusch, Embolie, persistierendes Fieber, Herzinsuffizienz, Abszess oder AV-Block), sollte die Echokardiographie wiederholt werden [1].

In der IE-Verlaufs kontrolle wird die Echokardiographie eingesetzt, um neue klinisch stumme Komplikationen zu entdecken und die Größe der Vegetationen zu monitieren. Dabei hängen die zeitlichen Intervalle und die Wahl des Untersuchungsmodus (TTE vs. TEE) von den initialen Befunden, der Art des Erregers und dem initialen Therapieansprechen ab [1].

Eine intraoperative Echokardiographie ist in allen IE-Fällen, die einen chirurgischen Eingriff verlangen, indiziert [1].

Die TTE wird nach Abschluss der antimikrobiellen Therapie zur Evaluierung der Herzfunktion sowie der Klappenmorphologie und -funktion empfohlen [1].

Zu betonen ist, dass die Interpretation der Echokardiographie immer in Zusammenschau mit dem klinischen Bild des Patienten erfolgen muss. Trotz der hervorragenden Bedeutung der Echokardiographie in der IE-Diagnostik sollten heute auch andere diagnostische Verfahren mit einbezogen werden (s. den nächsten Punkt).

2.3.2 MSCT, MRT und PET-CT

Derzeit gibt es in den aktuellen IE-Guidelines keine klare

Empfehlung für die Verwendung einer der drei im Folgenden kurz angesprochenen Methoden in der primären Diagnostik; es wird lediglich ihre Rolle im Rahmen der Abklärung systemischer Komplikationen diskutiert. Dennoch erscheinen die folgenden Verfahren in bestimmten Indikationen wichtig und sinnvoll.

Multislice-CT

Ein Vorteil der Multislice-CT (MSCT) ist die hohe Ortsauflösung: bei 64 Schichten ist eine Auflösung bis zu 0,4mm möglich. Weitere Vorteile sind die hohe Volumensabdeckung in relativ kurzer Aufnahmezeit, die eine Untersuchung „von Kopf bis Fuß“ möglich macht und bei der Suche nach systemischen Komplikationen von Bedeutung ist, sowie die sehr gute Beurteilbarkeit von Prothesen und periprothetischen Veränderungen. Auch eine Beurteilung der Koronararterien ist möglich.

Nachteile bestehen einerseits in der (besonders bei dynamischer Untersuchung) recht hohen Strahlenbelastung, andererseits in der fehlenden Möglichkeit der Flussmessung und der Bestimmung der Regurgitationsfraktion.

Die MSCT ist gut geeignet zur Beurteilung von Klappenanomalien wie z.B. Vegetationen und ist auch zur gleichzeitigen Beurteilung der Koronararterien nützlich [14].

MRT

Vorteile der Magnetresonanztomographie (MRT) sind die fehlende Strahlenbelastung, die direkte Darstellung der Klappenbewegung, die Beurteilung von Ventrikelfunktion und Fluss in derselben Untersuchung, die beliebige Wählbarkeit der Schichtorientierung und die sensitive Beurteilbarkeit zerebraler Komplikationen.

Nachteile sind lange Untersuchungszeiten, die Komplexität der Untersuchung mit langer Nachbearbeitung (viele Einzelschritte, aufwändige Rekonstruktion und Auswertung) und die aufgrund von Artefakten fehlende Beurteilbarkeit von Prothesen. Weiters weist die MRT eine Reihe absoluter und relativer Kontraindikationen (Schrittmacher, implantierbare Defibrillatoren, Insulinpumpen etc.) auf.

Heute liegt die Rolle der MRT weniger in der Klappendarstellung selbst als vielmehr in der Beurteilung zerebraler Komplikationen (Embolien).



Univ.-Prof.
Dr. Robert Zweiker

Klin. Abt. für Kardiologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MedUni Graz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung
(Kardiologie), Wilhelminen-
spital der Stadt Wien

PET-CT

Die Kombination von Positronenemissions-Tomographie (PET) mit der CT verbindet hohe Sensitivität (PET) mit hoher spatialer Auflösung (CT). Weitere Vorteile sind die hohe Volumensabdeckung und die direkte und zweifelsfreie Aktivitätsdiagnose.

Ein Nachteil der PET als alleiniger Untersuchung wäre vor allem die schlechte Ortsauflösung, die eine genaue Zuordnung schwierig macht.

Mittels PET-CT lassen sich sowohl Klappen als auch perivalvuläre Veränderungen und Koronararterien gut darstellen [15], ebenso aber auch systemische Veränderungen [16].

Der organisatorische Nachteil der PET-CT besteht in ihrer derzeit noch extrem eingeschränkten Verfügbarkeit und den hohen Kosten. Eine Alternative könnte hier das etwas leichter verfügbare SPECT-CT sein.

3. IE-Vegetationen: Pathogenese und Antibiotika-Penetration

Aufgrund von kardialen (z.B. Mitralklappenprolaps, angeborene oder degenerative Läsionen) und nicht kardialen Faktoren (z.B. Hämodialyse, i.v. Drogenabusus) kann es zu Läsionen am Klappenendothel und konsekutiv zur Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten kommen – es entstehen zunächst sterile Vegetationen. Gleichzeitig können durch medizinische Eingriffe (z.B. Zahnbehandlung, Setzen venöser Zugänge, urogenitale Eingriffe etc.) und alltägliche Aktivitäten (Kauen, Zähneputzen) sowie im Rahmen von i.v. Drogensucht oder bei liegenden Venenkathetern Bakteriämien auftreten. So können infizierte Vegetationen und damit eine IE entstehen [17].

Die Tatsache, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit IE ansteigt, deutet darauf hin, dass die Immunoseneszenz eine Rolle bei der IE-Entstehung spielt [18].

Bakterien in einer endokarditischen Vegetation bedeuten ein hohes Inokulum/Keimdichte. Es entsteht – u.a. durch die Sekretion von Exopolysacchariden – eine Biofilm-artige Struktur, in der ein Teil der Erreger metabolisch inaktiv ist. Die im Inneren des Biofilms vorhandenen Erreger sind weitgehend vor dem Immunsystem und auch vor der Wirkung von Antibiotika geschützt [19-22].

Aus diesen Gründen ist die Penetration vieler Antibiotika in die Vegetation schlecht, und Antibiotika-Konzentrationen knapp oberhalb der MHK (der minimalen Hemmkonzentration) sind bei IE ungenügend. Eine lang dauernde Therapie ist erforderlich. Auch ist unklar, ob Synergien, die in vitro vorhanden sind, in vivo bei IE auch zur Wirkung kommen [19, 23].

Forderungen an ein Antibiotikum zur Therapie der IE sind daher:

- Keine Neutralisierung durch Eiweißbindung
- Penetration in die Fibrinauflagerungen
- Konzentration im Blut hoch und lang anhaltend
- Bakterizide Wirkung
- Rasche Keimabtötung [19, 24, 25]

4. Die Datenlage

4.1 In-vitro-Studien

In vitro wirkten Daptomycin oder Moxifloxacin allein nicht gegen MSSA-Biofilme, jedoch sehr wohl die Kombinationen Daptomycin/Clarithromycin bzw. Moxifloxacin/Clarithromycin. Gegen MRSA-Biofilm zeigten sich die Kombinationen Vancomycin/Rifampicin und Daptomycin/Rifampicin bakterizid [26]. Auch Fosfomycin erwies sich in vitro gegen MRSA-Biofilm in Kombination mit Clarithromycin [27] bzw. mit Vancomycin als wirksam [28].

Ein hohes Inokulum von *S. aureus* beeinflusste die Aktivität von Nafcillin und Vancomycin stark, die Aktivität von Daptomycin minimal und die Aktivität von Linezolid gar nicht [29].

4.2 Tiermodelle

Cotrimoxazol zeigte in einem Kaninchenmodell keine Penetration in IE-Vegetationen durch MRSA und MSSA, während Teicoplanin besser und Flucloxacillin sowie Vancomycin am besten abschnitten [30].

Autoradiographie-Studien zeigten in IE-Vegetationen ein homogenes Verteilungsmuster für Ciprofloxacin, Daptomycin und Tobramycin, eine heterogene Verteilung hingegen für Ceftriaxon, Oritavancin, Penicillin und Teicoplanin [31-34].

Eine Studie zeigte, dass Aminoglykoside eher den Rand und weniger das Zentrum endokarditischer Vegetationen erreichen [35].

Andere Daten zählten hingegen Aminoglykoside, zusammen mit Chinolonen, Rifampicin und Daptomycin zu jenen Antibiotika, die eine homogene Verteilung in den Vegetationen erreichen, während Betalaktame eher einen nach innen abnehmenden Gradienten und Vancomycin sowie Teicoplanin nur eine periphere Durchdringung aufweisen [32, 36].

In einer älteren Studie wurde eine Verbesserung der Penetration von Ceftriaxon in *E. coli*-Vegetationen durch Zugabe von Diclofenac gezeigt [37].

Eine rezente Studie verglich *in vitro* sowie im Tierversuch in einem Endokarditismodell die Wirksamkeit von Fosfomycin in Kombination mit Imipenem oder Ceftriaxon gegen einen MRSA-Stamm und einen gegen Glykopeptide intermediär-resistenten *S. aureus* (GISA) mit der Wirkung von Vancomycin in normaler und hoher Dosis [38]. Es zeigte sich, dass Fosfomycin plus Imipenem die aktivste Kombination in Time-Kill-Tests war und dass im Tiermodell Fosfomycin plus Ceftriaxon mehr Vegetationen sterilisierte als Vancomycin in Standard- oder Hochdosis.

4.3 Humane Daten

Flucloxacillin ist unter den älteren Betalaktamen als die gegen *S. aureus* (MSSA) am stärksten wirksame Substanz zu bezeichnen [39]. Die Cephalosporine Cefazolin, Cefotaxim und Ceftriaxon werden in manchen Studien als schwächer wirksam im Vergleich mit penicillinasefesten Penicillinen bezeichnet [40, 41], während eine neuere Studie die Gleichwertigkeit von Cefazolin und Oxacillin postuliert [42].

Die Datenlage zeigt, dass die Größe des Inokulums bei manchen Betalaktam-Antibiotika, wie Cefazolin, Cefalexin oder Cephalotin, die Wirkung stark beeinflusst, bei anderen, wie Ceftriaxon, Cefuroxim oder Ceftobiprol, jedoch nicht [40, 43–46]. Die Beschreibung einiger Fälle zeigte, dass die Kombination von hoch dosiertem Daptomycin mit Fosfomycin sicher ist; diese Kombination erwies sich bei 7 MSSA-, 5 MRSA und 2 GISA-Stämmen in 79% als synergistisch und in 57% als bakterizid [47].

Bei Enterokokken wurden Synergien zwischen Amoxicillin und Cefotaxim [48], Ampicillin und Ceftriaxon sowie Ampicillin und Gentamicin festgestellt [49–51]. Die Verwendung sowohl von Vancomycin als auch von Teicoplanin bei Enterokokken-IE erwies sich als nicht erfolgreich [52, 53].

Vancomycin ist einem Betalaktam in der Indikation IE bei empfindlichem Erreger deutlich unterlegen [54]. Therapieversagen unter Teicoplanin ist ebenfalls beschrieben, dürfte in diesem Fall jedoch vor allem auf eine zu niedrige Dosierung zurückzuführen sein [55–57]. Von Bedeutung ist bei Teicoplanin die Gabe einer Loading Dose (12mg/kg alle 12h durch 3–5 Tage) und ein entsprechend hoher Talspiegel, der in der Erhaltungsphase jedenfalls über 40–60mg/l liegen sollte [58, 59].

Was Kombinationstherapien aus Betalaktam und Aminoglykosid angeht, so zeigte eine Metaanalyse keinen zusätzlichen Nutzen (aber eine höhere Nebenwirkungsrate) durch Aminoglykoside [60]. Zu Enterokokken existiert in dieser Fragestellung keine vergleichende Studie; auch sonst ist die Datenlage limitiert. Ebenso fehlt eine rezente Studie, die

Vancomycin-Monotherapie mit Vancomycin plus Aminoglykosid verglichen hätte – hier gibt es nur Daten von Mandell aus dem Jahr 1970 (n=38) [61].

Unter den neuen, gegen Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) wirksamen Substanzen kommen sowohl die Cephalosporine der fünften Generation, Ceftarolin [62] und Ceftobiprol [63], infrage als auch Dalbavancin [64] und Linezolid [65]. Allerdings fehlen für alle diese Substanzen klinische Studien, die eine Wirksamkeit bei Endokarditis belegen.

In vitro zeigte Ceftobiprol sowohl bei Methicillin-sensiblen *S.-aureus*-(MSSA)- als auch bei MRSA-Biofilmen vor allem in Kombination mit Rifampicin oder Gentamicin eine gute Wirkung [63].

Für Dalbavancin sind bei IE derzeit nur Tiermodelle publiziert [64], obwohl das Medikament vor allem in der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) bereits Verwendung findet. Linezolid kann auch als kontinuierliche Infusion verabreicht werden und ist bei entsprechender Dosierung gegen MRSA mindestens so wirksam wie Vancomycin [65].

5. Konservative Therapie: Empfehlungen

Allgemeine Prinzipien der IE-Therapie sind, dass bakterizide und keine bakteriostatische Antibiotika verwendet werden und dass initial immer parenteral behandelt wird (Tabelle 3 gibt einen Überblick der parenteralen Substanzen mit ihren Handelsnamen). Die BK sollten nach 48 bis 72 Stunden negativ, die Patienten nach 3–5 (bei Staphylokokken: 5–7) Tagen fieberfrei sein. Die Indikation zur empirischen Therapie hängt vom klinischen Schweregrad ab.

5.1 Nativklappen-Endokarditis, (noch) kein Erregernachweis, kalkulierte Initialtherapie

Die empirische Therapie bei Nativklappen-IE muss die häufigsten Erreger abdecken. Dabei sollte aufgrund der Anamnese sowie der lokalen Epidemiologie das Risiko für MRSA oder VRE berücksichtigt werden.

Die empirische Therapie der IE bis zum Vorliegen der mikrobiologischen Befunde sollte mit Ampicillin (12g/Tag i.v. in 4–6 Dosen) plus Flucloxacillin (12g/Tag i.v. in 4–6 Dosen) plus Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis) erfolgen. Bei Penicillinallergie kann zur Abdeckung von Enterokokken und Staphylokokken ein (Lipo-)Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin, Dalbavancin [nur Tiermodell Daten]) plus Gentamicin verwendet werden.

Bei Gentamicin, Vancomycin und Teicoplanin sollten Talspiegel gemessen werden (Talspiegel Vancomycin: 15–20mg/l; Dosierung Teicoplanin: 24–30mg/kg/d i.v. in 2 Dosen für die ersten 48–72 Stunden, anschließend 15mg/kg i.v. jeden 2. Tag; Talspiegel 40–60mg/l).

Tab. 1: Erregerspezifische Therapie der IE

Erreger	1. Wahl	Therapiedauer (Wochen)	Alternative	Kombination mit AG?
S. aureus – MSSA	Betalaktam ¹ (erste Wahl: Flucloxacillin)	4–6 Wochen	Cefazolin Daptomycin	Nein ²
S. aureus – MRSA	Daptomycin plus Rifampicin	6–8 Wochen	Mit zugelassener Indikation: Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid Ohne zugelassene Indikation: Dalbavancin, Ceftarolin, Ceftobiprol, Tedizolid	Nein
KNS	wie MRSA	6–8 Wochen	Mit zugelassener Indikation: Vancomycin Teicoplanin Linezolid Ohne zugelassene Indikation: Dalbavancin, Ceftarolin, Ceftobiprol, Tedizolid	Nein
Streptokokken	Betalaktam ¹ (erste Wahl: Penicillin G)	4 ³ –6 (bei Device 6 Wochen)	Ceftriaxon	Nein ⁴
Enterokokken (E. faecalis) ⁵	Betalaktam ¹ (Ampicillin + Ceftriaxon oder Gentamicin ⁶)	(4–)6–8 Wochen	Daptomycin, Teicoplanin, Linezolid, Vancomycin	Möglich ⁶

¹ Wenn keine Allergie besteht und kein MRSA vorliegt, ist ein Betalaktam immer Mittel der ersten Wahl und einem Glykopeptid vorzuziehen

² Falls Kombination, dann mit Daptomycin (MSSA) oder Fosfomycin (MRSA).

³ Zur ambulanten Weiterbehandlung siehe Punkt 5.3

⁴ Es gibt allerdings alte Daten, die bei Einsatz von AG eine Verkürzung der Therapiedauer auf zwei Wochen belegen [68-70].

⁵ Die Therapie von E. faecium muss laut Antibiogramm erfolgen; (Lipo)glykopeptid-AB (Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin, Dalbavancin) in Abhängigkeit von der MHK in Kombination mit einem Oxazolidinon (Linezolid, Tedizolid).

⁶ Allerdings gibt es keine prospektiven Studien, anhand deren sich zweifelsfrei entscheiden ließe, ob die Kombination Ampicillin/Gentamicin besser wirkt als eine Ampicillin-Monotherapie oder umgekehrt. Für die Kombination mit AG gibt es nur Daten aus älteren Studien [61, 71].

Die Kombination mit einem AG wird in den meisten Guidelines immer noch empfohlen.

AG = Aminoglykosid, BLI = Betalaktamase-Inhibitor, KNS = Koagulase-negative Staphylokokken, MSSA = Methicillin-sensitiver S. aureus, MRSA = Methicillin-resistenter S. aureus

Quellen: adaptiert nach [2, 61, 68-71]

5.2 Endokarditis artifizierlicher Herzklappen einschließlich TAVI

Etwa 10–30% aller IE-Fälle wird durch künstliche Herzklappen und/oder intrakardiale Devices hervorgerufen [66]. Bei Katheter-implantierten Aortenklappen (TAVI) sind bisher lediglich 34 Fälle von IE (29 definitiv, 5 möglich) beschrieben worden [67]. Davon waren zehn durch Enterokokken, acht durch Staphylokokken und fünf durch Streptokokken bedingt. Eine IE bei artifizierlichen Klappen kann bei 50 bis 60% konservativ behandelt werden [1]. Voraussetzungen sind das Fehlen einer Herzinsuffizienz, eine konservativ beherrschbare Infektion (d.h. das Fehlen einer chirurgischen Indikation) und das Fehlen einer Embolisierungsgefahr [1]. Chirurgische Indika-

tionen für einen Klappenersatz bei Prothesenendokarditis sind schwere Herzinsuffizienz, Prothesendysfunktion, resistenter Erreger, S. aureus als Erreger sowie Embolien.

Die kalkulierte Initialtherapie bei Prothesenendokarditis muss KNS und andere mögliche Erreger erfassen, daher wird Vancomycin (30mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen) plus Rifampicin (900–1.200mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 Dosen) plus Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis) empfohlen.

Alternativen zu Vancomycin wären Daptomycin oder Teicoplanin. Bei Gentamicin, Vancomycin und Teicoplanin müssen Talspiegel gemessen werden (Talspiegel Vancomycin: 15–20mg/l; Dosierung Teicoplanin: 24–30mg/kg/d i.v. in 2 Dosen für die ersten 48–72 Stunden, anschließend 15mg/kg

i.v. dreimal wöchentlich (z.B. MO – MI – FR); Talspiegel 40–60mg/l).

Die Erreger-spezifische Therapie für die vier Haupterreger (gruppen) – Staphylococcus aureus, Koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken – wird in Tabelle 1 dargestellt.

5.3 Ambulante Therapie

Wenn ein Patient mit einer Streptokokken- oder Staphylokokken-Endokarditis hämodynamisch stabil und entlassungsfähig ist, jedoch weiterhin eine antibiotische Therapie benötigt, so kann er auf eine APAT („Ambulante Parenterale Antibiotika-Therapie“) eingestellt werden. In der Praxis der MedUni Wien hat sich hier die Verwendung von Teicoplanin bewährt, für dessen Wirksamkeit bei der Endokarditis jedoch Daten fehlen. Als Alternative bietet sich wegen seiner langen Halbwertszeit Dalbavancin an, wobei hier eine Zulassung fehlt und auch keine Daten zur Wirksamkeit bei der Endokarditis vorliegen.

Eine Empfehlung für die Umstellung auf eine orale Therapie der IE existiert derzeit in keiner Leitlinie. Es gibt jedoch erste Hinweise darauf, dass eine solche Umstellung problemlos möglich ist [72]. Eine solche Therapie sollte derzeit nur auf Basis einer individuellen Entscheidung nach entsprechender Risikoabwägung und frühestens nach vier (Streptokokken) bis sechs (Staphylokokken) Wochen i.v. Behandlung erfolgen [73].

6. Chirurgische Therapie

6.1 Linksseitige Endokarditis

6.1.1 Indikation

Eine operative Behandlung bei linksseitiger Endokarditis ist in etwa 50% der Fälle erforderlich [74]. Bemerkenswert ist jedoch, dass vielfach trotz einer nach den aktuellen Guidelines gegebenen Indikation (in 73% der untersuchten Patienten) in weniger als der Hälfte (47%) tatsächlich eine Operation erfolgte [75]. Indikationen für eine frühzeitige Operation – d.h. noch während der antibiotischen Therapie – sind Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion und Vermeidung einer arteriellen Embolie [1]. Eine Infektion kann entweder lokal unkontrolliert sein (z.B. Abszesse, Pseudoaneurysmen, wachsende Vegetationen) oder systemisch, wenn trotz adäquat erscheinender Antibiotikatherapie die BK positiv bleiben. In beiden Fällen bestehen dringende Operationsindikationen. Aber auch IE, die durch Pilze oder multiresistente Erreger verursacht werden oder im Fall einer Kunstklappe durch Staphylokokken oder gramnegative Erreger, die nicht zur HACEK-Gruppe gehören, stellen eine Operationsindikation dar. Große Vegetationen (>10mm) haben ein erhöhtes Embolisationsrisiko und können daher eine Operations-

indikation bedeuten. Dabei gehen grundsätzlich zunehmende Größe und Mobilität (TEE) mit erhöhter Embolisationsgefahr einher. Auch Staphylokokkeninfektionen der Mitralklappe haben ein höheres Embolierisiko. Andererseits nimmt das Risiko bereits nach zwei Tagen gezielter antibiotischer Therapie deutlich ab, um nach zwei Wochen das niedrigste Niveau zu erreichen, ohne aber völlig zu verschwinden, solange Vegetationen nachweisbar sind. Wird eine Operation nicht innerhalb weniger Tage nach Diagnosestellung durchgeführt, sind jedenfalls engmaschige TEE-Verlaufskontrollen nötig.

6.1.2 Timing

Wichtig ist das Timing der Operation; dabei unterscheidet man zwischen Notfall (OP innerhalb 24 Stunden), dringlich (innerhalb einer Woche) und elektiv (nach 1–2 Wochen).

Aufgrund des erhöhten Risikos in bestimmten Situationen und der chirurgisch-technischen Herausforderungen ist eine frühzeitige Abstimmung mit einem in der operativen Behandlung der Endokarditis erfahrenen Herzchirurgen erforderlich. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Operationsindikationen.

Hervorzuheben ist insbesondere, dass nur im Falle einer schweren, nicht beherrschbaren Herzinsuffizienz eine Notfallindikation besteht. Bei septischen Zuständen empfiehlt sich häufig eine antibiotische Vorbehandlung zur Beherrschung der Sepsis und um ein postoperatives Kreislaufversagen durch Vasoplegie zu vermeiden. Zerebrale Embolien sind keine Kontraindikation für eine Operation, ausgenommen bei Patienten im Koma und bei intrazerebralen Blutungen – hier sollte eine Verschiebung der Operation um einen Monat erfolgen. Die Beiziehung eines Neurologen und eines Neurochirurgen ist in diesen Fällen jedoch unabdingbar.

6.1.3 Präoperative Diagnostik

Neben der unabdingbaren transösophagealen Echokardiographie (TEE) ist ein komplettes Work-up mittels Hirn- und Körperstamm-CT für Ausschluss/Diagnostik von Embolien notwendig. Eine koronare Abklärung bei Frauen über 50 und Männern über 40 Jahren ist Routine vor jeder Operation mit Herz-Lungen-Maschine. Bei Kontraindikation für eine Koronarangiographie (Aortenklappen-Endokarditis) wird eine Koronar-CT ausreichende Ergebnisse liefern. Bei Verdacht auf dentogene Infektion ist eine diesbezügliche Diagnostik durchzuführen.

Bestehen primäre oder sekundäre extrakardiale Infektionsherde, sollten diese vor einer Herzoperation saniert werden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies zulässt. Andernfalls ist eine Sanierung möglichst früh postoperativ und noch unter antibiotischer Therapie notwendig.

Tab. 2: OP-Indikation bei linksseitiger Klappenendokarditis

1. Herzinsuffizienz	Indikationsklasse
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit schwerer Regurgitation, Stenose oder Fistelbildung mit therapieresistentem Lungenödem oder kardiogenem Schock	I
Pathologie wie oben, jedoch nur mit klinischen oder echokardiographischen Zeichen der Dekompensation	I
2. Unkontrollierte Infektion	
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, falsches Aneurysma, Fistel, an Größe zunehmende Vegetation)	I
Infektion durch Pilze oder multiresistente Organismen	I
Anhaltend positive Blutkulturen trotz gezielter antibiotischer Therapie und adäquater Behandlung von septisch-metastatischen Herden	IIa
Prothesenklappen-Endokarditis durch Staphylococcus aureus oder gramnegative Bakterien der Non-HACEK Gruppe	IIa
3. Prophylaxe embolischer Komplikationen	
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit persistierenden Vegetationen von 10mm oder größer nach mindestens einer Embolisation trotz gezielter Antibiotikatherapie	I
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit Vegetationen über 10mm mit schwerer Klappenstenose oder -insuffizienz bei niedrigem Operationsrisiko	IIa
Aorten- oder Mitralklappen mit isolierten, sehr großen Vegetationen (30 mm)	IIa
Aorten- oder Mitralklappen mit isolierten Vegetationen über 15mm ohne weitere OP-Indikation.	IIIb

Wenn nicht anders angegeben, gelten alle Empfehlungen für native und Klappenprothesen-Endokarditis. Alle Indikationen haben einen Level of Evidence B oder C.

Quelle: adaptiert nach [1]

6.1.4 Operationstechnik

Grundsätzlich ist immer eine Klappenrekonstruktion anzustreben, welche bei der Mitralklappen-Endokarditis von spezialisierten Chirurgen in bis zu 80% erzielt werden kann. Die Implantation von Fremdmaterial sollte auf ein Minimum beschränkt bleiben; die Implantation eines Anuloplastie-Rings bei Rekonstruktion der Mitralklappe ist jedoch in den meisten Fällen erforderlich und erhöht das Risiko einer Rezidiv-Endokarditis nicht. Ist ein Klappenersatz erforderlich, bestehen grundsätzlich die gleichen Indikationskriterien für mechanische oder biologischen Prothesen wie ohne Endokarditis. Ist die Infektion auf die Klappensegel bzw. -taschen beschränkt, gibt es keinen Nachweis für eine erhöhte Rezidivrate bei verschiedenen Prothesentypen. Zu bedenken sind vielmehr andere Faktoren, wie z.B. potenziell erhöhtes Blutungsrisiko nach zerebralen oder anderen Embolien. Sowohl bei nativer, besonders aber bei Prothesenklappen-Endokarditis sind häufig ausgedehnte Destruktionen des Aortenklappenannulus und der Aortenwurzel anzutreffen, die komplexe Rekonstruktionen erforderlich machen und die Verwendung eines Homografts oder Xenografts (mit vergleichbaren Ergebnissen) nahelegen.

Voraussetzung einer erfolgreichen Operation ist in jedem Falle ein radikales Débridement jeglichen infizierten oder nekrotischen Gewebes. Die folgende Rekonstruktion ist dabei nur bedingt zu berücksichtigen, insbesondere ist nicht auf das Reizleitungssystem Rücksicht zu nehmen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, schon intraoperativ permanente epikardiale Schrittmacherelektroden zu implantieren und in einer subkutanen Tasche zu parken, um sie später an einen Schrittmachergenerator anzuschließen.

6.1.5 Postoperative Antibiotikatherapie

Art und Dauer der antibiotischen Therapie richten sich nach den verursachenden Keimen und danach, ob es sich um eine native oder eine Prothesen-Endokarditis handelt. Sie sollten in jedem Fall mit einem klinischen Infektiologen abgestimmt werden. Für die Dauer der Therapie ist der nachweisbare Wirkungseintritt (negative Blutkultur, negative Kultur des entfernten Klappenmaterials) maßgeblich, nicht der Zeitpunkt der Operation. Allgemeine Zeitangaben (z.B. sechs Wochen) sind nur bedingt brauchbar und durch keimspezifisch determinierte Behandlungszeiten zu ersetzen.

Tab. 3: Erwähnte parenterale Substanzen und Handelsnamen

Amoxicillin	Augmentin ^{®1,2}
Ampicillin	Unasyn ^{®1,3,4}
Cefazolin	Kefzol ^{®1}
Cefotaxim	Nur noch generisch
Ceftarolin	Zinforo [®]
Ceftobiprol	Zevtera [®]
Ceftriaxon	Nur noch generisch
Cefuroxim	Curocef ^{®1}
Ciprofloxacin	Ciproxin ^{®1}
Cotrimoxazol ⁵	Eusaprim [®]
Dalbavancin	Xydalba [®]
Daptomycin	Cubicin [®]
Flucloxacillin	Floxapen ^{®1}
Fosfomycin	Parenteral nur noch generisch
Gentamicin	Refobacin ^{®1}
Imipenem	Zienam ^{®1}
Linezolid	Zyvoxid ^{®1}
Moxifloxacin	Avelox ^{®1}
Penicillin G	Nur noch generisch
Rifampicin	Rifoldin ^{®6}
Tedizolid	Sivextro [®]
Teicoplanin	Targocid ^{®1}
Tobramycin	Tobrasix ^{®1}
Vancomycin	Nur noch generisch

1 Generika vorhanden; 2 mit Clavulansäure; 3 mit Sulbactam; 4 Generika auch ohne Sulbactam erhältlich; 5 = Trimethoprim plus Sulfamethoxazol; 6 kein Generikum für die parenterale Form;

6.2 Rechtsseitige Endokarditis

Die Operationsindikationen bei rechtsseitiger Endokarditis sind einerseits persistierende bzw. schwer zu eradizierende Erreger (z.B. Pilze) bzw. eine über mehr als sieben Tage anhaltende Bakteriämie, persistierende Vegetationen >20mm auf der Trikuspidalklappe sowie Rechtsherzversagen aufgrund schwerer Trikuspidalinsuffizienz, die schlecht auf Diuretika anspricht [1]. Klappenrekonstruktion oder -ersatz (meist mit Bioprothesen) sind die üblichen chirurgischen Behandlungsverfahren. Obwohl naheliegend, gibt es keinen gesicherten Nachweis, dass die Trikuspidalklappen-Rekonstruktion mit einer besseren Prognose verbunden ist als ein Klappenersatz. Dies liegt wohl einerseits an der geringeren Inzidenz rechtsseitiger Endokarditiden (5–10% aller Fälle), andererseits an

der hohen Rate von Patienten mit anhaltendem i.v. Drogenabusus mit entsprechend hoher Rezidivrate und schlechter Prognose. Sporadisch berichtete Klappenexzisionen mit erst späterer Rekonstruktion im Intervall sind mit schwerer Herzinsuffizienz verbunden und in der Regel zu vermeiden. Neue Methoden des Trikuspidalklappen-Ersatzes könnten hier eine valide Alternative darstellen [76]. Ein Ersatz der Pulmonalklappe ist selten erforderlich und wird meist mit einem Homograft (wenn verfügbar) oder Xenograft durchgeführt.

6.3 Schrittmacher-Endokarditis

Bevorzugte Bezeichnung ist CDRIE („cardiac device-related infective endocarditis“), da auch andere implantierte kardiale elektronische Devices (CIED) betroffen sein können.

Grundsätzlich ist zwischen CDRIE und reiner PM-Tascheninfektion zu unterscheiden. Dies ist nicht immer einfach und bedarf neben Blutkulturen sämtlicher diagnostischer Methoden wie transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie, Leukozytenscan und PET-CT. Ist eine CDRIE nachgewiesen oder hoch suspekt, ist eine komplette Hardware-Entfernung erforderlich. Meist wird eine transvenöse Elektrodenexplantation durchgeführt, offene chirurgische Maßnahmen sind nur in wenigen Fällen erforderlich.

Bei definitiver CDRIE sowie bei vermuteter isolierter Tascheninfektion wird eine lang andauernde Therapie mit Antibiotika und die vollständige Implantatentfernung empfohlen; die rezenten Guidelines legen hier jedoch keine genau definierte Therapiedauer fest. Die Antibiotikaauswahl richtet sich nach dem Erregerspektrum und ist mit jener der Endokarditis arterieller Herzklappen identisch.

7. Prophylaxe

Während früher auch Patienten mit mittlerem IE-Risiko – z.B. Mitralklappenprolaps, rheumatische Herzerkrankung, bikuspidale Aortenklappe, kalzifizierte Aortenstenose und nicht zyanotische kongenitale Herzerkrankung – als Kandidaten für eine Antibiotikaprophylaxe betrachtet wurden, ist dies seit 2007 laut American Heart Association nicht mehr der Fall [77].

Somit beschränkt sich heute die Indikation für eine IE-Prophylaxe auf Hochrisikopatienten. Dies sind Patienten mit:

- künstlichen Herzklappen
- Endokarditis-Anamnese
- komplexen kongenitalen zyanotischen Vitien sowie
- HTX-Empfänger, die eine Valvulopathie entwickeln

Nach teilweise heftigen Diskussionen wurden diese Indikationen – mit Ausnahme der HTX-Patienten mit Valvulopathie – 2009 von der ESC übernommen.

Eine Prophylaxe sollte bei den genannten Hochrisiko-

patienten auch nur bei Hochrisikoprozeduren erfolgen. Dies sind vor allem zahnärztliche Eingriffe, sofern sie eine Manipulation des Zahnfleisches oder der periapikalen Zahnregion oder eine Verletzung der Mundschleimhaut erfordern, nicht jedoch andere zahnärztliche Prozeduren. Nicht empfohlen wird eine antibiotische Prophylaxe bei Prozeduren an den Atemwegen – sofern es sich nicht um infiziertes Gewebe handelt – (Bronchoskopie, Laryngoskopie), des Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts (Gastroskopie, Koloskopie, Zystoskopie), bei vaginaler Geburt, Sectio, transösophagealer Echokardiographie oder bei Eingriffen an der Haut bzw. den Weichteilen. Intrauterine Devices werden als akzeptabel gesehen. Hingegen sollte den Patienten von Piercings und Tätowierungen abgeraten werden.

Unmittelbar vor bis 48 Stunden nach kardialen oder vaskulären Interventionen sollten Hochrisikopatienten mit einem gegen Staphylokokken (*S. aureus*, KNS) wirksamen Antibiotikum abgeschirmt werden. Potenzielle Quellen einer dentalen Sepsis sollten mindestens zwei Wochen vor Implantation eines kardialen Devices, einer künstlichen Klappe oder eines anderen intrakardialen oder intravaskulären Fremdkörpers ausgeschaltet werden.

Bei Hochrisikopatienten sind nicht spezifische Präventionsmaßnahmen wie zweimal jährlich dentale Kontrollen angeraten, ebenso wie strikte kutane Hygiene oder z.B. Wunddesinfektionen. Chronisch rezidivierende Haut- oder Harnwegsinfektionen sollten eradiziert sowie jeglicher bakterielle Fokus einer antibiotischen Heilbehandlung zugeführt werden. Eine Selbstmedikation der Patienten mit Antibiotika ist unangebracht. Bei der Intensivbehandlung der angeführten Patientengruppe sind periphere gegenüber zentralen Zugängen zu favorisieren.

Trotz dieser Kenntnisse ist es in den letzten Jahren zu einer Zunahme von Endokarditisfällen in Europa und in den USA gekommen mit z.T. weiterem Anstieg nach Einführung der restriktiven Prophylaxe. Als Ursache in den USA wird eine Zunahme der Streptokokkeninfektionen angenommen, wenn gleich die Hospitalisierungsrate und Klappenoperationen wegen Endokarditis sistierten [78].

Die Akzeptanz dieser Erfahrung wird allerdings widersprüchlich diskutiert.

Grundsätzlich bleibt dzt. offen, inwieweit durch zukünftige Erkenntnisse die aktuell restriktive Haltung mit Vermeidung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie von Patienten mit intermediärem Risiko aufrecht bleiben wird [78].

8. Endokarditis-Daten der Österreichischen Gesellschaft für Thorax- und Herzchirurgie

Jedes der neun herzchirurgischen Zentren in Österreich führt zwischen zehn und 45 Endokarditis-Operationen pro Jahr durch. Deren Anteil an der Gesamtzahl der Herzoperationen liegt bei ca. 3–4%.

Befallen sind zu 46% die Aortenklappe, zu 41% die Mitralklappe, zu 12% die Trikuspidalklappe und zu 1% die Pulmonalklappe. Der Anteil an Klappenersatzoperationen liegt bei der Aortenklappe bei 99%, bei der Mitralklappe bei 63%.

Etwa 80% der IE-Operationen sind Ersteingriffe, 20% Reoperationen. Zwei Drittel aller Eingriffe finden bei aktiven Endokarditiden statt.

Betroffen sind zu 69% Männer, zu 31% Frauen. Das Durchschnittsalter der operierten IE-Patienten ist mit knapp über 60 Jahren etwas niedriger als der Altersdurchschnitt von herzoperierten Patienten mit anderen Diagnosen.

Präoperativ hatten 37,5% ein NYHA-Stadium III, 29,3% NYHA IV. 44,4% der Eingriffe wurden als elektiv charakterisiert, 38,1% als dringend, 14,6% als Notfall und 3,1% als lebensrettend (unter Reanimation in den OP gekommen).

Die mittlere Operationszeit lag bei 253 Minuten, die mittlere ICU-Zeit bei 78,75 Stunden.

Die häufigste Komplikation war mit 19,9% das Nierenversagen, gefolgt von Sepsis (7,8%), Nachblutungsrevision (6,6%), neurologische Schädigung (5,2%) und Reoperation wegen Klappendysfunktion (1,2%).

Die erwartete 30-Tages-Letalität (Euroscore II) lag bei 11%. Die tatsächliche 30-Tages-Letalität lag bei aktiven Endokarditiden bei 15,7%, bei vorbehandelten Patienten bei 4,3%. Die analogen Zahlen für die Spitalsletalität betragen 16,7% und 6,4%, für die Ein-Jahres-Letalität 26,3% und 11,5%.

57,3% der Verstorbenen hatten eine kardiale Todesursache, 18,3% starben an der Infektion, 6,1% an neurologischen Ursachen. ■

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (redaktionelle Umsetzung), Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Prim. Univ.-Doz. Dr. Matthias Frick, Ass.-Prof. Dr. Harald Gabriel, OA Dr. Rainer Gattlinger, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Christian Loewe, Univ.-Prof. Dr. Ludwig Müller, Prim.a.D. MR Univ.-Doz. Dr. H. Joachim Nesser, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler, Univ.-Prof. Dr. Andreas Zuckermann, Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv, **Titelbild:** Univ.-Prof. Dr. Ludwig Müller, MedUni Innsbruck; **Auflage:** 9.900 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Dieses Projekt wurde wie folgt finanziert: „unrestricted grants“ der Firmen Angelini (zu 24,39%) und Basilea (39,02%) an die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), Sponsoring der Firmen Novartis (zu 17,08%) und Astro Pharma (zu 19,51%) an Medical Dialogue.

Interessenskonflikte

Dieses Projekt wurde wie folgt finanziert: „unrestricted grants“ der Firmen Angelini (zu 24,39%) und Basilea (39,02%) an die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), Sponsoring der Firmen Novartis (zu 17,08%) und Astro Pharma (zu 19,51%) an Medical Dialogue. Der gesamte Betrag der Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen wurde für die Umsetzung des Projekts verwendet, weder die ÖGIT noch die Autoren haben damit Geld verdient.

Florian Thalhammer: Mitglied der Arzneimittelkommission, in den letzten fünf Jahren Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat: Abbvie, Angelini, Astellas, Basilea, Cubist, Gilead, MSD. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften: Actavis, Angelini, Astellas, AstraZeneca, Ducest Medical, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Serag-Wiesner, Trommsdorf. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung: Angelini, Astellas, Cubist, Ducest Medical, MSD, Novartis, Pfizer.

Petra Apfalter: keine. **Matthias Frick:** keine. **Harald Gabriel:** keine. **Rainer Gattringer:** Mitglied der Arzneimittelkommission des KH der Elisabethinen Linz, bezahlte Vortragstätigkeiten für MSD, Sandoz, Pfizer und Angelini Pharma. **Andrea Grisold:** In den letzten drei Jahren wissenschaftlichen Kooperationsprojekte (Investigator-initiated research) mit Pfizer. Bezahlte Vortragstätigkeiten u.a. von Pfizer, Roche, Becton Dickinson. **Robert Krause:** Advisory-Boards für MSD, Rokitan, Cubist, Gilead. **Christian Loewe:** Speaker Bureau: Medtronic, GE Healthcare, Siemens, Guerbet, Bracco. **Ludwig Müller:** keine. **Joachim Nesser:** keine. **Agnes Wechsler-Fördös:** Vortragshonorare/Wissenschaftlicher Beirat: Astellas, Angelini, Basilea, MSD, Pfizer, Sandoz, Astra-Zeneca. **Günter Weiss:** Advisory-Boards zu Antibiotika bei MSD, Angelini. **Christoph Wenisch:** in den letzten fünf Jahren: Beratung: Angelini, AOP, Merck, Pfizer, Sandoz, GSK, Bayer, Leo, AstraZeneca. Vorträge: Pfizer, AOP, Fresenius, Astellas, Germania, Novartis. Studien: Pfizer, Roche. **Stefan Winkler:** Vortragshonorare: Angelini, Sandoz, AstraZeneca. **Andreas Zuckermann:** keine. **Robert Zweiker:** keine. **Kurt Huber:** keine.

Literatur 1. Habib G et al, *Eur Heart J* 2015;36(44):3075-3128 2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: <http://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-infektiöse-endokarditis-update-version-2015/> 3. Bor DH et al, *PLoS One* 2013;8(3):e60033 4. Selton-Suty C et al, *Clin Infect Dis* 2012;54(9):1230-1239 5. Pescheck TKE, <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3A-de%3Aagbv%3A3-000012674> 6. Cockerill FR, 3rd et al, *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1724-1730 7. Li J et al, *J Clin Microbiol* 1994;32(11):2829-2831 8. Lamy B et al, *Clin Infect Dis* 2002;35(7):842-850 9. Grif K et al, *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(7-8):266-270 10. Chang SS et al, *PLoS One* 2013;8(5):e62323 11. von Lilienfeld-Toal M et al, *J Clin Microbiol* 2009;47(8):2405-2410 12. Jordana-Lluch E et al, *PLoS One* 2013;8(4):e62108 13. Gomez E et al, *J Clin Microbiol* 2012;50(11):3501-3508 14. Feuchtnr GM et al, *J Am Coll Cardiol* 2009;53(5):436-444 15. Pizzi MN et al, *Circulation* 2015;132(12):1113-1126 16. Kestler M et al, *J Nucl Med* 2014;55(7):1093-1098 17. Cavassini M et al, *Schweiz Med Forum* 2002;02(32):759-764 18. Werdan K et al, *Nat Rev Cardiol* 2014;11(1):35-50 19. Cremieux AC und Carbon C, *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(10):2069-2074 20. Donlan RM und Costerton JW, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(2):167-193 21. Durack DT und Beeson PB, *Br J Exp Pathol* 1972;53(1):50-53 22. Frehel C et al, *Microb Pathog* 1988;4(4):247-255 23. Carbon C, *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl D:71-85 24. Nathanson MH und Liebhold RA, *Proc Soc Exp Biol Med* 1946;62:83-86 25. Friedman M, *J Pharmacol Exp Ther* 1938;63(2):173-182 26. Parra-Ruiz J et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4329-4334 27. DiCicco M et al, *BMC Microbiol* 2014;14:129 28. Tang HJ et al, *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):46-51 29. LaPlante KL und Rybak MJ, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4665-4672 30. de Gorgolas M et al, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(4):953-957 31. Cremieux AC et al., *Fundam Clin Pharmacol* 1991;5(1):53-60 32. Cremieux AC et al., *J Infect Dis* 1989;159(5):938-944 33. Caron F et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(12):2611-2616 34. Saleh-Mghir A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):115-120 35. Bayer AS et al., *Chest* 1990;97(3):611-617 36. Miró JM, *ECCMID*, Berlin 2013. 37. Joly V et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(10):1632-1639 38. Del Rio A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(1):478-486 39. Rayner C

und Munckhof WJ, *Intern Med J* 2005;35 Suppl 2:S3-16 40. Fernandez-Guerrero ML und de Gorgolas M, *Clin Infect Dis* 2005;41(1):127 41. Thwaites GE et al., *Lancet Infect Dis* 2011;11(3):208-222 42. Rao SN et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(9):5232-5238 43. Quinn EL et al., *J Infect Dis* 1973;128:Suppl:S386-389 44. Bryant RE und Alford RH, *JAMA* 1977;237(6):569-570 45. Nannini EC et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3437-3441 46. Nannini EC et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(5):2206-2208 47. Miro JM et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(8):4511-4515 48. Mainardi JL et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(9):1984-1987 49. Fernandez-Hidalgo N et al., *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1261-1268 50. Miro JM et al., *Circulation* 2013;127(17):1763-1766 51. Pericas JM et al., *Clin Microbiol Infect* 2014;20(12):O1075-1083 52. Piszczek J et al., *J Antimicrob Chemother* 2015;70(2):623-624 53. Foo H et al., *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2252-2257 54. Garcia de la Maria C et al., *PLoS One* 2015;10(5):e0125818 55. Calain P et al., *J Infect Dis* 1987;155(2):187-191 56. Gilbert DN et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(1):79-87 57. Falcone M et al., *J Infect Chemother* 2015; 21(5):330-339 58. Austria Codex Fachinformation 59. Matthews PC et al., *J Infect* 2014;68(1):43-49 60. Falagas ME et al., *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):639-647 61. Mandell GL et al., *Arch Intern Med* 1970;125(2):258-264 62. Jacqueline C et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3397-3400 63. Abbanat D et al., *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(1):32-39 64. Lefort A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):1061-1064 65. Jacqueline C et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):3706-3711 66. Cahill TJ und Prendergast BD, *Lancet* 2016;387(10021):882-893 67. Mylotte D et al., *Eur Heart J* 2015;36(21):1306-1327 68. Wilson WR et al., *Circulation* 1978;57(6):1158-1161 69. Francioli P et al., *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1406-1410 70. Sexton DJ et al., *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1470-1474 71. Olaison L und Schadewitz K, *Clin Infect Dis* 2002;34(2):159-166 72. Mzabi A et al., *Clin Microbiol Infect* 2016. E-Pub: 16. April 73. Iversen K et al., *Am Heart J* 2013;165(2):116-122 74. Tornos P et al., *Heart* 2005;91(5):571-575 75. Jung B et al., *Eur Heart J* 2016;37(10):840-848 76. Gerdisch MW et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(6):3042-3048 77. Wilson W et al., *Circulation* 2007;116(15):1736-1754 78. Pant S et al., *J Am Coll Cardiol* 2015;65(19):2070-2076