

Infektiöse Endokarditis – Update. Teil 1

Beat Sonderegger^a, Urs Führer^a, Stefan Portmann^b, Stefan Zimmerli^{a, c}

^a Klinik und Poliklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

^b Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin Kälin und Eiholzer, Zell

^c Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Quintessenz

- Degenerative Klappenveränderungen sowie implantiertes Fremdmaterial, zentralvenöse Katheter und intravenöser Drogenkonsum sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer infektiösen Endokarditis.
- Grampositive Kokken (vergrünende Streptokokken, *S. aureus*, Enterokokken) werden an Nativklappen als häufigste Erreger gefunden. Das Keimspektrum variiert nach Akquisitions-Modus und Klappenart (nativ versus prothetisch).
- Immunologische Phänomene (Osler-Knötchen und Splenomegalie) werden bei zunehmend kürzerer Krankheitsdauer respektive früherer Diagnose immer seltener nachgewiesen. Septische, häufig zerebrale Embolien sind eine gefürchtete Komplikation.
- Echokardiographie und Blutkulturen sowie die modifizierten DUKE-Kriterien bleiben für die Diagnostik von zentraler Bedeutung. Das Intervall der entnommenen Blutkulturen soll in akuten Fällen die rasche Einleitung einer antimikrobiellen Therapie nicht verzögern. In der Regel reichen drei Blutkulturen (jeweils eine aerobe und eine anaerobe Flasche), wobei die kultivierte Menge Blut bezüglich Sensitivität der wichtigste Einzelfaktor ist.
- Die häufigste Ursache der sogenannten kulturnegativen Endokarditis ist die vorgängige antimikrobielle Therapie.



Beat Sonderegger

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Einleitung

Die letzte Zusammenfassung über die infektiöse Endokarditis (IE) wurde in dieser Zeitschrift vor neun Jahren publiziert, Autoren waren unsere Kollegen aus der Romandie [1]. Seither haben sich relevante Aspekte zur Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe geändert. Ein Update ist deshalb angezeigt. Das Ziel dieser Arbeit ist eine aktualisierte Darstellung der Epidemiologie und der für den klinischen Alltag relevanten Fragen zur Diagnostik und Therapie einschliesslich einer kritischen Diskussion von therapeutischen Unsicherheiten. Wir lehnen uns dabei an die Richtlinien zur Diagnostik und Therapie an, welche 2009 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zusammengestellt wurden [2]. Auf eine erneute Darstellung der Pathophysiologie und der 2008 revidierten schweizerischen Richtlinien zur Endokarditis-Prophylaxe haben wir verzichtet und verweisen auf die entsprechenden Arbeiten [1, 3].

Epidemiologie

Die Inzidenz der IE liegt bei 2–6 pro 100 000 Personen pro Jahr [4–6]. Diese Zahl hat sich während der letzten Jahre kaum geändert. In den westlichen «high-income»-Ländern hat sich das epidemiologische Profil aber gewandelt: Die rheumatische Herzerkrankung, die früher häufig eine IE verursachte, ist bei uns, im Gegensatz beispielsweise zu nordafrikanischen Ländern, fast vollständig verschwunden [7, 8]. An deren Stelle traten neue Risikofaktoren wie die zunehmende Implantation von künstlichen Herzklappen, intravenöser Drogenkonsum, Hämodialyse, der verbreitete Einsatz von intravaskulären Kathetern respektive implantierbaren Defibrillatoren (ICD) sowie eine Häufung von altersbedingten degenerativen Klappenveränderungen infolge der höheren Lebenserwartung. Es erstaunt somit nicht, dass die IE heute in den westlichen Ländern eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist. In Norditalien konnte beispielsweise von 2002 bis 2008 eine signifikante prozentuale Zunahme der IE bei über 65-jährigen Personen dokumentiert werden [6].

Einteilung und Mikrobiologie

In Anlehnung an die genannten Risikofaktoren kann die IE nach dem Vorliegen von Fremdmaterial, dem Ort und der Art der Akquisition sowie der betroffenen Herzseite in die unten angeführten Kategorien eingeteilt werden. Diese Einteilung ersetzt die im Alltag immer noch verwendeten Kategorien der subakuten respektive akuten Endokarditis. Die für die IE verantwortlichen Erreger variieren je nach Risikopopulation (Tab. 1 [↔](#)). Vergrünende Streptokokken sind immer noch die häufigsten Erreger in der Allgemeinbevölkerung [4, 7, 9], wogegen *S. aureus* und koagulasenegative Staphylokokken vor allem bei prothetischen Klappen, intravenösem Drogenkonsum und der «healthcare»-assoziierten IE dominieren [10–13].

Linksseitige Nativklappen-Endokarditis (Native Valve Endocarditis, NVE)

Die NVE ist mit 70% aller Fälle die häufigste Form der IE [14]. Die mit dem Alter zunehmenden degenerativen, klinisch zuvor nicht erfassten Klappenläsionen (Mikroulzerationen, Mikrothromben des Endothels) werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert [15], so dass der Begriff der Nativklappe in einigen Fällen möglicherweise nicht zutreffen mag. Vor allem bei Kindern und Erwachsenen über 50 Jahre erhöht eine Mitralklappeninsuffi-

Tabelle 1

Mikrobiologie der IE nach Kategorie.

	Nativklappen % ambulant erworben	Nativklappen % healthcare-assoziiert, nosokomial*	% PVE früh	% PVE spät	% Schrittmacher und ICD
S. aureus	20	47	24	17	35
Koagulasenegative Staphylokokken	6	12	37	17	26
Enterokokken	9	14	7	k.A.	6
Viridans-Streptokokken	28	11	1	18	8
S. gallolyticus (früher S. bovis)	10	3	1	k.A.	3
HACEK	3	0	k.A.	k.A.	0,5
Pilze	0	2	4	k.A.	1
Kulturnegative Endokarditis	11	5	16	12	11

Zusammengestellt aus [14, 25, 35].

* Da beide Formen der healthcare-assoziierten IE ähnliche mikrobiologische Charakteristika aufweisen, sind hier nur Daten für die nosokomiale Form aufgelistet.

k.A. = keine Angaben in den zitierten Studien.

Abkürzungen gemäss Haupttext.

zienz infolge Klappenprolaps das Risiko für eine IE um das 10- bis 100fache [16]. Diesem Umstand sollte Rechnung getragen werden, zumal ein Mitralklappenprolaps bei 2–3% der Bevölkerung als Folge einer autosomal dominanten Vererbung vorhanden ist [17].

Linksseitige Kunstklappenendokarditis (Prosthetic Valve IE, PVE)

Kunstklappenendokarditiden machen rund 20% der IE aus [14, 18], wobei künstliche und biologische Klappen gleich häufig betroffen sind [19, 20]. Das Risiko für eine PVE liegt bei 0,4–0,6% pro Jahr [19, 21–23], und die Erkrankung hat mit 20–40% eine hohe Mortalität [24]. Nach dem Intervall zwischen Klappenoperation und Infektion unterscheidet man eine frühe (innerhalb von 12 Monaten nach Operation) von einer späten PVE [25]. In der Frühphase dominieren nosokomiale, eventuell perioperativ erworbene Keime. Diese verursachen häufig Infektionen im Bereich der Ringnaht mit konsekutiver Klappendehiszenz, perivalvulärer Abszessbildung, Fistulierung oder Entwicklung eines Pseudoaneurysmas [10, 26, 27]. In der Spätphase entspricht das Keimspektrum vermehrt wieder dem einer Nativklappe. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien wider, die bei einer späten PVE die gleiche empirische Therapie wie bei einer Nativklappen-Endokarditis vorschlagen [2].

Rechtsseitige Endokarditis, inklusive Endokarditis bei intravenösem Drogenkonsum (IVDU) und «cardiovascular device-related»-Endokarditis (Right Sided IE, RVE)

Die RVE betrifft meistens die Trikuspidalklappe und findet sich am häufigsten bei Personen mit intravenösem Drogenkonsum (IVDU) und gleichzeitig fortgeschrittener HIV-Infektion [28, 29]. Meistens können Hautkeime (Sta-

phylokokken) als ursächliche Erreger nachgewiesen werden. *Pseudomonas aeruginosa* oder *Serratia marcescens* sind Zeichen für eine Kontamination des Injektionsmaterials oder der injizierten Substanz. Pathophysiologisch nimmt man eine Vorschädigung der Trikuspidalklappe durch injizierte Partikel, schlechte Hygiene und eine veränderte Immunfunktion an [30].

Patienten mit implantierbaren Herzschrittmachern respektive ICD oder zentralvenösen Kathetern stellen eine zweite Risikopopulation dar. Parallel zum stetig wachsenden Einsatz der genannten Implantate (in der Schweiz im Jahr 2009 über 3500 Herzschrittmacherimplantationen [31]) nimmt auch die Inzidenz der damit assoziierten IE zu [32, 33]. Obwohl die meisten dieser Infektionen auf die Subkutis limitiert sind (Tascheninfektionen), ist in ca. 10% der Fälle von einer Ausdehnung der Infektion entlang der elektrischen Leitungen bis ins Endokard auszugehen [33]. Es wird angenommen, dass der Hauptmechanismus der Infektion eine Kontamination zum Zeitpunkt der Implantation ist [34].

«Healthcare»-assoziierte infektiöse Endokarditis (nosokomial und nicht-nosokomial)

Die im Gesundheitswesen akquirierte IE beinhaltet sowohl die klassisch im Spital (nosokomial) erworbene Form als auch jene Endokarditiden, die sich ausserhalb des Spitals bei Personen entwickeln, die extensiven Kontakt mit dem Gesundheitswesen haben (Pflegeheime, Tageskliniken, Dialysezentren usw.). Betroffen sind vor allem Patienten mit Hämodialyse, malignen Tumoren, Diabetes mellitus und längerdauernder immunsuppressiver Therapie. Diese Kategorie der IE ist in Industrieländern für fast 30% aller IE verantwortlich [35], und die Inzidenz der ursächlichen Bakteriämie hat sich in den letzten drei Jahrzehnten verdreifacht [36, 37]. Die Mehrzahl der Fälle ist durch *S. aureus* verursacht. Deren

Quelle ist oft ein infizierter vaskulärer Katheter oder ein stattgehabter invasiver Eingriff [35, 38, 39].

Im klinischen Alltag muss bei einer *S. aureus*-Bakteriämie häufig eine sekundäre IE ausgeschlossen werden. Insbesondere bei Patienten mit einer prolongierten Bakteriämie (>4 Tage), mit prothetischen Klappen oder ICD sowie bei Patienten unter Hämodialyse, mit spinalen Infektionen oder nicht-vertebralen Osteomyelitiden sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden [40].

Klinik

Die IE bleibt wegen ihrer vielfältigen klinischen Manifestationen eine diagnostische Herausforderung. Die Patienten werden womöglich einer Vielzahl von Spezialisten zugewiesen, die alternative Diagnosen wie rheumatologische Erkrankungen, Tumore oder eine Autoimmunerkrankung suchen.

Während früher häufig subakute oder gar chronische Krankheitsverläufe mit immunologischen Manifestationen beschrieben wurden, finden sich in neueren Arbeiten meistens kurze Verläufe ohne die als klassisch betrachteten kutanen Stigmata (Tab. 2) [14]. So wurden in den 70er Jahren bei 11–23% der Fälle Osler-Knötchen und bei 20–57% eine Splenomegalie beschrieben [41–44]. Zwischen 2000 und 2005 waren diese schmerzhaften Knoten an Händen und Füßen nur noch bei 3% der Patienten nachweisbar [14], die Splenomegalie bei 11%. Praktisch alle Patienten haben Fieber; ein neu aufgetretenes Herzgeräusch findet sich dagegen nur bei der Hälfte der Patienten. Septische Embolien sind eine häufige (17–50%) und je nach Lokalisation schwerwiegende Komplikation [14]. Zerebrale Embolien, meist im Bereich der A. cerebri media, finden sich vor allem bei Endokarditiden mit *S. aureus*, Keimen der HACEK-Gruppe (Aggregatibacter [früher Haemophilus] parainfluenzae, A. aphrophilus, A. paraphrophilus, H. influenzae, Aggregatibacter [früher Acitnobacillus] actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, K. dentifricans) oder Pilzen. Das Risiko weiterer Embolien sinkt erst ungefähr 1–2 Wochen

nach etablierter antimikrobieller Therapie markant [45–47].

Die nicht schmerzhaften Janeway-Läsionen an Händen und Füßen, häufig bei *S. aureus*-Endokarditiden beobachtet, treten in ca. 10% der Fälle auf. In einem Viertel der Fälle ist eine teilweise glomeruläre Mikrohämaturie nachweisbar [14]. Multifokale, eher peripher gelegene und eventuell zentral eingeschmolzene Lungenherde sind bei entsprechender Risikokonstellation (intravenöser Drogenkonsum, zentralvenöser Katheter, intrakardiale Geräte) hochverdächtig auf septische Embolien bei einer Rechtsherzendokarditis. Eine Bradykardie mit Ausbildung eines atrioventrikulären Blocks kann auf ein Übergreifen der Infektion auf das Reizleitungssystem hinweisen (v.a. bei IE der Aortenklappe).

Petechien finden sich bei 20–40% der Fälle im Bereich der Extremitäten, der Mundschleimhaut oder der Konjunktiven [48]. Einzelne, kaum sichtbare Herde können gemeinsam mit einer suggestiven Anamnese bereits zur richtigen Diagnose führen und sollten deshalb sorgfältig gesucht werden.

Diagnostik

Die infektiöse Endokarditis ist eine intravaskuläre Infektion mit Bakteriämie, meist ausgehend von einer Klappenvegetation. Der Nachweis des Keims in den Blutkulturen sowie die Visualisierung der Vegetation sind daher von grundlegender Bedeutung.

Die im Jahr 1994 für epidemiologische und wissenschaftliche Zwecke eingeführten DUKE-Kriterien wurden 2000 für den klinischen Alltag modifiziert (Tab. 3). Neu wurde dem relevanten Risikofaktor einer *S. aureus*-Bakteriämie und der höheren Sensitivität der transösophagealen gegenüber der transthorakalen Echokardiographie Rechnung getragen. Zusätzlich fand die positive *Coxiella burnetii*-Serologie (konkret die Erhöhung der Phase-I-Antikörper) Einzug in die Major-Kriterien [49]. Die modifizierten Kriterien wurden formal noch nicht validiert. Die ursprünglichen Kriterien zeigten verglichen mit Autopsiebefunden eine Sensitivität und Spezifität von ca. 80% [2].

Es gilt hervorzuheben, dass auch mit den modifizierten Kriterien nicht alle IE erfasst werden können und dass die Befunde immer im Kontext mit dem klinischen Gesamtbild interpretiert werden müssen. Dies ist insbesondere bei fehlendem Wachstum von Mikroorganismen, Infektion einer prothetischen Klappe oder eines ICD und bei Rechtsherzendokarditiden der Fall [50].

Echokardiographie

Neben der Darstellung der Vegetation zur Diagnose-sicherung soll die Echokardiographie Auskunft über die Klappenfunktion, einen möglichen paravalvulären Abszess sowie das Embolierisiko geben. Je nach Körperbau beträgt die Sensitivität der transthorakalen Echokardiographie 29–63%, diejenige der transösophagealen Untersuchung 90–100%. [51]. Die Beurteilung wird jedoch erschwert beim Vorliegen von intrakardialen Defibrillatoren, vorbestehenden Klappenveränderungen, sehr kleinen Vegetationen und prothetischen Klappen

Tabelle 2

Klinische Eintrittsbefunde bei 2781 Patienten mit definitiver IE.

Befunde	% der Patienten
Körpertemperatur >38,0 °C	96
Splinter-Hämorrhagien	8
Osler-Knötchen	3
Janeway-Läsionen	5
Roth Spot	2
Vaskuläre Embolien	17
Konjunktivale Blutungen	5
Splenomegalie	11
Neues Herzgeräusch	48
Mikrohämaturie	26

Adaptiert aus [9].

Tabelle 3

Modifizierte Duke-Kriterien für die Diagnose der infektiösen Endokarditis.

Major-Kriterien**Blutkulturen**

- *Typische Erreger* für eine IE in 2 getrennten Blutkulturen: *S. viridans*, *S. gallolyticus* (früher *bovis*), Bakterien der HACEK-Gruppe, *S. aureus* oder ambulant erworbene Enterokokken ohne auffindbaren primären Fokus
oder
- *Mögliche Erreger* für eine IE mit positiven Blutkulturen: mindestens 2 Sets im Abstand von 12 Stunden oder 3 respektive die Mehrheit von ≥ 4 Kultursets entnommen innerhalb von mindestens einer Stunde
oder
- Eine positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder Anti-Phase-I-Antikörper-Titer von $>1:800$

Endokardbeteiligung

- Eine für IE positive Echokardiographie (bewegliche intrakardiale Masse an einer Klappe im Bereich eines Reflux oder auf endo-prothetischem Material)
- Abszess oder neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese

Minor-Kriterien

- Prädisposition: kardiale Situation, intravenöser Drogenkonsum
- Fieber: Temperatur $>38,0$ °C
- Vaskuläre Phänomene: arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Blutungen, Janeway-Läsionen
- Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Flecken, positiver Rheumafaktor
- Mikrobiologie: positive Blutkultur, die kein Major-Kriterium erfüllt, oder serologischer Hinweis auf aktive Infektion mit einem möglichen Erreger für eine IE

Definitive Diagnose einer IE

- 2 Major-Kriterien oder
- 1 Major- und 3 Minor-Kriterien oder
- 5 Minor-Kriterien

Diagnose einer IE möglich

- 1 Major- und 1 Minor-Kriterium oder
- 3 Minor-Kriterien

Adaptiert nach [49].

[2]. Selbstredend können nichtinfektiöse Vegetationen, wie zum Beispiel bei einer marantischen Endokarditis im Rahmen einer Neoplasie oder eine Endokarditis Libman-Sachs, nicht von einer infektiösen Vegetation abgegrenzt werden.

Die europäischen Guidelines empfehlen eine Abklärung gemäss Abbildung 1 . Bei klinisch hohem Verdacht und initial unauffälligem Echokardiographiebefund soll die Untersuchung spätestens nach 7–10 Tagen wiederholt werden. Zudem ist bei Komplikationen sowie nach Abschluss der medikamentösen Therapie eine Verlaufsechokardiographie angezeigt [2].

Blutkulturen und Serologien

Die Definition einer positiven Blutkultur variiert gemäss den modifizierten DUKE-Kriterien je nach Keim. Bei typischen Mikroorganismen (z.B. vergrünenden Streptokokken, *S. aureus*, Enterokokken) wird der kulturelle Nachweis in zwei separaten, peripher entnommenen Blutkultursets verlangt. Das zeitliche Intervall zwischen den Blutkulturen ist nicht definiert. Für die im Alltag noch anzutreffende und in der Literatur immer wieder erwähnte Einhaltung z.B. eines 30-minütigen Intervalls gibt es keine Evidenz. Die einzige Studie, die eine simultane mit einer seriellen Entnahme der gleichen Menge Blut über 24 Stunden verglich, zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate [52]. Hingegen scheint die Menge Blut pro Kulturflasche (10 ml für Erwachsene) der für die Sensitivität wichtigste Einzelfaktor zu sein [52, 53].

Wir empfehlen, die Anzahl Blutkulturen der klinischen

Situation anzupassen und bei akutem Krankheitsbild sofort zwei Blutkultursets ohne Intervall zu entnehmen, um die «time to antibiotic» möglichst kurz zu halten.

Um den DUKE-Kriterien für untypische Erreger gerecht zu werden, ist bei stabiler klinischer Situation einer sorgfältigen Diagnostik Vorrang zu geben. Hierbei können z.B. verteilt über 24 Stunden 3–4 Blutkultursets mit einem Intervall von mehreren Stunden angelegt werden. Auf die Entnahme von weiteren Blutkulturen kann meistens verzichtet werden, da deren mikrobiologische Ausbeute sehr gering ist [54].

Blutkulturen werden in der Regel während fünf Tagen (120 Stunden) bebrütet. Die Empfehlung, bei Verdacht auf Bakterien der HACEK-Gruppe die Bebrütungsdauer zu verlängern, basiert auf Studien mit manuellen Blutkultursystemen [48]. Mit modernen Kulturmedien und automatisierten Blutkultursystemen wachsen diese Keime nach durchschnittlich 3,5 Tagen, und eine verlängerte Bebrütung von bis zu 14 oder 21 Tagen ist unnötig [55].

Bleiben die Kulturen nach fünf Tagen ohne Wachstum, so empfiehlt sich die Rücksprache mit dem Mikrobiologen. Häufigste Ursache einer negativen Blutkultur ist eine vorangehende antimikrobielle Therapie [56]. Alternativ müssen mit den normalen Kulturmedien nur schwer («fastidious») oder gar nicht detektierbare Erreger wie *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whippelli*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.* oder Legionellen und Fadenpilze in Betracht gezogen werden [57]. Daten zur relativen Häufigkeit dieser Erreger in der Schweiz gibt es keine, in Frankreich jedoch waren *Coxiella burnetii* für fast 50%

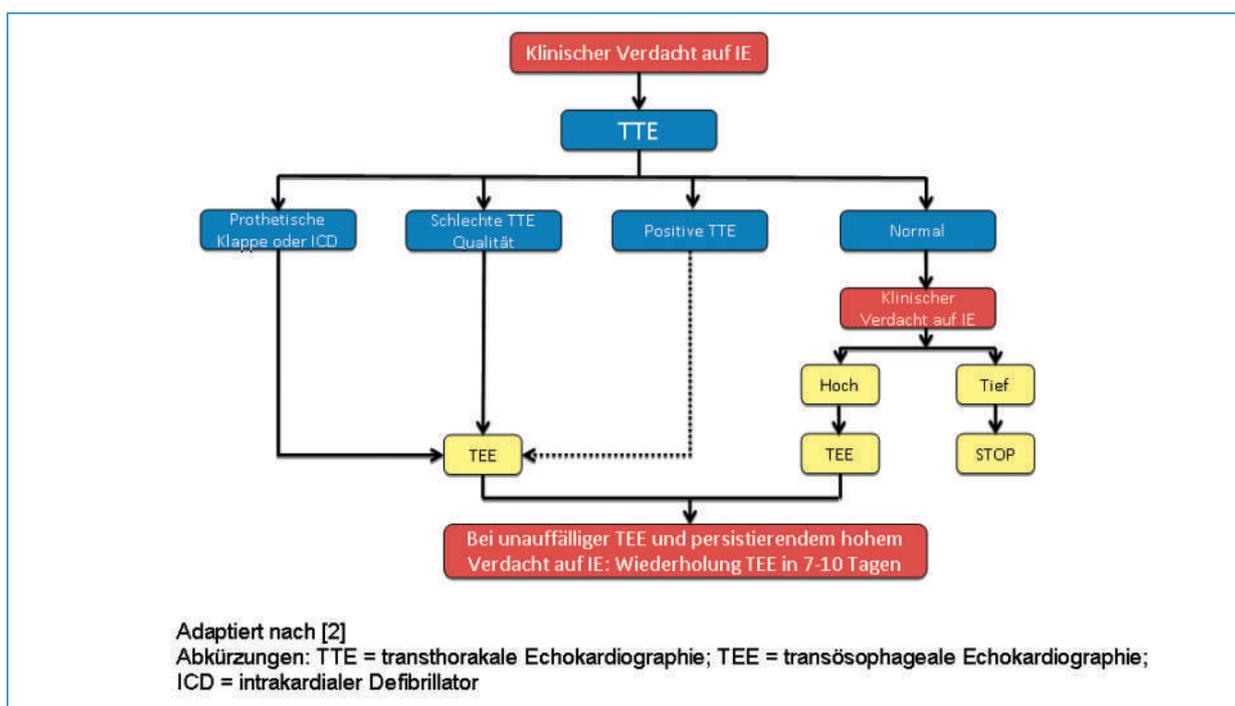


Abbildung 1

Indikationen für die Durchführung einer Echokardiographie bei Verdacht auf IE.

und *Bartonella* spp. für knapp 30% der kulturnegativen Endokarditiden verantwortlich [58]. In diesen Fällen wird ein schrittweises diagnostisches Prozedere empfohlen mit einer initialen Serologie für *Coxiella burnetii* und Bartonellen.

Da bei rund 2,5% der kulturnegativen Endokarditiden eine nichtinfektiöse Ursache gefunden werden konnte (v.a. systemischer Lupus erythematoses und Neoplasie), sollten ebenfalls früh im diagnostischen Algorithmus Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper bestimmt werden. In einem zweiten Schritt werden spezielle und teilweise kommerziell noch nicht verfügbare Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR) im Blut empfohlen (*T. whipplei*, *Bartonella* spp. sowie eine panfungale PCR). Bei einem allfälligen Klappenersatz wird die Wichtigkeit der mikrobiologischen (inkl. PCR) und histologischen Untersuchung der Klappe unterstrichen [58].

Korrespondenz:

PD Dr. med. Stefan Zimmerli
 Institute for Infectious Diseases
 Friedbuehlstrasse 51
 P.O. Box 61
 CH-3010 Bern
[stefan.zimmerli\[at\]jifik.unibe.ch](mailto:stefan.zimmerli[at]jifik.unibe.ch)

Weiterführende Literatur

- Murdoch DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009; 169(5):463–73.
- Habib G, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009;30(19):2369–413.
- Que, Y, Moreillon P. Infective endocarditis. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(6):322–36.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.