

Infektiöse Endokarditis – Update. Teil 2

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

- Dosis, Dauer und Wahl der antimikrobiellen Therapie sind abhängig vom Erreger, dem Resultat der Resistenzprüfung und der Art der Herzklappe. Bei grampositiven Kokken fehlt die Evidenz für eine Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden. Ein zurückhaltender Einsatz dieser Substanzen ist im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen zu empfehlen.
- Die chirurgische Intervention ergänzt in fast 50% der Fälle die antibiotische Therapie. Akute Herzinsuffizienz infolge Klappendestruktion, perivalvuläre Komplikationen (z.B. Abszessbildung) sowie grosse Vegetationen und Embolien sind die häufigsten Indikationen für eine notfallmässige Operation.
- Patienten mit *S. aureus* als ursächlichem Erreger, mit Herzinsuffizienz oder perivalvulären Komplikationen haben eine schlechte Prognose und sollten in einem Zentrumsspital behandelt werden.

Medikamentöse Therapie

Ziel der Behandlung der infektiösen Endokarditis (IE) ist die Eradikation der Erreger am Ort der Infektion mittels antimikrobieller Therapie allein oder, falls indiziert, in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff. In Klappenvegetationen und im Biofilm auf prothetischen Klappen sind die Erreger teilweise vor der Immunabwehr des Körpers geschützt. Zusätzlich verändern sie, mitunter aufgrund der hohen Erregerdichte in den Vegetationen, ihre metabolische Aktivität und sind weniger empfindlich auf zellwandaktive antimikrobielle Substanzen wie beispielsweise Betalaktame. Diese beiden Beobachtungen erklären unter anderem die Notwendigkeit der teilweise langen Therapiedauer [1]. Die Therapie sollte bei prothetischen Klappen länger dauern als bei infizierten Nativklappen (mindestens 6 Wochen). Bezüglich der Wahl der antimikrobiellen Substanzen bestehen aber wenige Unterschiede mit Ausnahme von Rifampicin, das im Fall einer PVE mit *S. aureus* Bestandteil der Therapie sein sollte (sofern der Keim Rifampicin-empfindlich ist). Die Empfehlungen zur empirischen antimikrobiellen Therapie, das heisst bei klinischem Verdacht, aber noch unbekanntem Erreger, sind in Tabelle 1 dargestellt.



Beat Sonderegger

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

Streptokokken

In der Schweiz kann momentan davon ausgegangen werden, dass alle durch Streptokokken verursachten Endokarditiden mit Penicillin behandelt werden können.

Die Dosierung richtet sich jedoch nach der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers, die in jedem Fall bestimmt werden sollte (Tab. 2 ↻). So sind Streptokokken der Gruppe A und D (*S. gallolyticus*, früher *S. bovis*) universell sehr empfindlich auf Penicillin, wogegen orale Streptokokken gelegentlich eine Intermediärresistenz (erhöhte MHK) aufweisen und höhere Penicillindosen benötigen. IE durch Streptokokken der Gruppe A, B, C oder G sind selten [2]. Die letztgenannten drei Keimgruppen neigen zur Abszessbildung, so dass insbesondere bei Gruppe-B-Streptokokken eine frühzeitige chirurgische Therapie in Betracht gezogen werden sollte [3]. Bei Intermediärresistenz oder zur Reduktion der Therapiedauer bei voll empfindlichen Streptokokken wird häufig die in vitro synergistische Kombination eines Zellwand-aktiven Antibiotikums (Betalaktam, Glykopeptid) mit einem Aminoglykosid empfohlen. Bemerkenswert ist, dass die Evidenz für einen klinischen Nutzen dieser aus In-vitro-Beobachtungen abgeleiteten Empfehlung weitgehend fehlt. Bis heute verglichen fünf randomisierte kontrollierte Studien eine Betalaktam-Monotherapie mit obengenannter Kombinationstherapie bei grampositiver IE (*S. aureus* und Streptokokken). In einer Metaanalyse dieser Arbeiten fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität oder Rezidivrate [4]. Vielmehr favorisierten alle Studien eine Betalaktam-Monotherapie (ohne statistische Signifikanz). Bei der Umsetzung der aktuellen Richtlinien empfehlen wir sicherzustellen, dass mit den fraglich indizierten Aminoglykosiden nicht zusätzliche Nieren- oder Gehörschäden verursacht werden.

Enterokokken

E. faecalis ist im Unterschied zu *E. faecium* für den Grossteil der durch Enterokokken verursachten IE verantwortlich. Beide Erreger können die antimikrobielle Therapie aufgrund der möglichen Resistenz gegen Betalaktame, Aminoglykoside und vereinzelt Vancomycin erschweren. Penicillinempfindliche Stämme können mit einer Kombination aus Aminopenicillin und Aminoglykosid während vier Wochen behandelt werden (Tab. 3 ↻). Eine sechswöchige Therapie ist bei einer Symptombdauer von mehr als drei Monaten empfohlen, da es bei dieser Patientengruppe häufiger zu Rezidiven kommt [5]. Vorerst konnte nur eine Studie mit einer verkürzten Aminoglykosidtherapie (Median 15 Tage) ein ähnliches Ansprechen wie die Standardtherapie dokumentieren [6]. Es gilt auch hier zu erwähnen, dass bis heute soweit wir wissen keine randomisierte kontrollierte Studie bei IE durch Enterokokken die Kombinationstherapie mit einer Betalaktam-Monotherapie verglichen hat [4].

Tabelle 1

Vorgeschlagene empirische antibiotische Therapie (vor oder ohne Kenntnis des Erregers).

Antibiotikum	Dosierung (Erwachsene)	Therapiedauer (Wochen)
Native Klappen		
Amoxicillin-Clavulanat	2,2 g i.v. 4-stündlich	4–6
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4–6
<i>Bei Betalaktam-Unverträglichkeit</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4–6
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4–6
<i>MIT</i>		
Ciprofloxacin	1000 mg/d p.o. in 2 Dosen oder 800 mg/d i.v. in 2 Dosen	4–6
Prothetische Klappen (früh, <12 Monate postoperativ)		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	6
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	2
<i>MIT</i>		
Rifampicin	1200 mg/d p.o. in 2 Dosen	
Prothetische Klappen (spät, >12 Monate postoperativ)		
Analog zur Behandlung der Nativklappen IE		

Adaptiert nach [29].

Im Fall einer «High-level»-Gentamicinresistenz (MHK >500 mg/l) verliert sich der antimikrobielle Synergismus des Aminoglykosids. Unter Umständen ist noch Streptomycin aktiv, wegen der intramuskulären Verabreichung während mehrerer Wochen stellt diese Substanz aber selten eine ernsthafte Alternative dar. Eine spanische Studie schlägt bei Aminoglykosid-resistenten Enterokokken eine sechswöchige Kombinationstherapie mit Ampicillin und Ceftriaxon vor [7]. Hierbei handelt es sich jedoch um eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie mit kleinen Fallzahlen. Bestätigende Untersuchungen fehlen. Vancomycin-resistente Enterokokken (meistens *E. faecium*) werden in der Schweiz eher selten isoliert. Für jene Stämme, die zusätzlich eine Betalaktam-Resistenz aufweisen, wird in diversen Arbeiten der mögliche Einsatz von Daptomycin in Kombination mit einer zweiten aktiven Substanz diskutiert [8, 9]. Die klinischen Daten sind noch spärlich, und die genaue Dosierung dieser konzentrationsabhängig bakteriziden Substanz bei Enterokokken ist ebenfalls noch nicht klar definiert, dürfte aber bei 8–12 mg/kg Körpergewicht liegen [10].

Staphylococcus aureus, Methicillin-sensibel (MSSA) und Methicillin-resistent (MRSA)

Nativklappen-Endokarditiden durch MSSA sollten mit Flucloxacillin oder, falls empfindlich, mit Penicillin (24 Mio. U/d i.v. in 6 Dosen) während 4–6 Wochen behandelt werden (Tab. 4 ☞). Möglicherweise können unkomplizierte Rechtsherzendokarditiden (voll empfindlicher Keim, keine systemischen oder kardialen Komplikationen) bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum mit einer zweiwöchigen Therapie erfolgreich behandelt werden [11]. Eine ältere Arbeit beschrieb in dieser Situation auch ein gutes Ansprechen auf eine vierwöchige perorale Therapie bestehend aus Ciprofloxacin und Rifampicin [12].

Für die gemäss Richtlinien «optionale» Empfehlung einer zusätzlichen Aminoglykosidtherapie während der ersten 3–5 Tage fehlt die Evidenz. Zwar liess sich mit einer zweiwöchigen zusätzlichen Gentamicintherapie die Dauer

Tabelle 2

Antibiotische Therapie der IE durch Streptokokken.

Antibiotikum	Dosierung (Erwachsene)	Therapiedauer (Wochen)
Minimale Hemmkonzentration (MHK) <0,125 mg/l		
<i>Standardtherapie</i>		
Penicillin G	12–18 Mio. U/d i.v. in 6 Dosen	4
oder		
Amoxicillin	100–200 mg/kg/d i.v. in 4–6 Dosen	4
oder		
Ceftriaxon	2 g/d i.v. in einer Dosis	4
<i>Zweiwöchige Therapie</i>		
Penicillin G	12–18 Mio. U/d i.v. in 6 Dosen	2
oder		
Amoxicillin	100–200 mg/kg/d i.v. in 4–6 Dosen	2
oder		
Ceftriaxon	2 g/d i.v. in einer Dosis	2
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	2
<i>Bei Betalaktam-Allergie</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4
MHK 0,125–2 mg/l (Penicillin-Intermediärresistenz)		
<i>Standardtherapie</i>		
Penicillin G	24 Mio. U/d i.v. in 6 Dosen	4
oder		
Amoxicillin	200 mg/kg/d i.v. in 4–6 Dosen	4
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	2
<i>Bei Betalaktam-Allergie</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4
<i>MIT</i>		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	2

Adaptiert nach [29].

Tabelle 3

Antibiotische Therapie der IE durch Enterococcus spp.

Antibiotikum	Dosierung (Erwachsene)	Therapiedauer (Wochen)
Betalaktam- und Gentamicin-empfindliche Enterokokken spp.		
Amoxicillin		
oder		
Ampicillin	200 mg/kg/d i.v. in 4–6 Dosen	4–6 ^a
MIT		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4–6 ^a
<i>oder</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	6
MIT		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	6

Adaptiert nach [29].

^a 6-wöchige Therapiedauer empfohlen bei Symptombdauer von >3 Monaten oder PVE.

der Bakteriämie um ca. einen Tag verringern, bezüglich Mortalität ergab sich aber kein signifikanter Unterschied [13]. Eine neuere Studie zeigte bei der durchschnittlich viertägigen Kombinationstherapie eine erhebliche Nephrotoxizität: Bei einem Viertel der untersuchten Patienten konnten bereits an den Tagen 4–7 erhöhte Nierenretentionsparameter nachgewiesen werden. Die Nierenfunktionsstörung persistierte auch noch nach sechs Wochen (verminderte Kreatininclearance um 50% bei 6% der Patienten in der mit Aminoglykosid behandelten Gruppe). Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung waren ein Alter >65 Jahre, Diabetes mellitus und eine vorbestehend verminderte Kreatininclearance [14].

MRSA-Endokarditiden werden in der Schweiz ausser in Genf selten beobachtet. Üblicherweise können diese Erreger mit Vancomycin therapiert werden. Es sind in den letzten Jahren weltweit jedoch vermehrt MRSA mit erhöhten MHKs für Vancomycin nachgewiesen und mit Therapieversagen assoziiert worden [15, 16]. Aufgrund des unterschiedlichen Ausmasses der Resistenz werden diese Keime als hetero-Vancomycin-intermediärresistente *S. aureus* (hetero-VISA) oder VISA bezeichnet.

Vancomycin-hochresistente MRSA bleiben weltweit vorerst eine Rarität [17, 18]. Diese Resistenzentwicklung verlangt neue Therapieoptionen, und die Literatur fokussiert auch hier grossteils auf Daptomycin. Dieses Lipopeptid wurde vor einigen Jahren für die rechtsseitige Endokarditis mit *S. aureus* zugelassen. Die gute Wirksamkeit bei der linksseitigen Endokarditis mit MRSA, MSSA und anderen grampositiven Kokken wurde nur in Fallbeschreibungen dokumentiert und ist nicht gesichert [9, 19, 20]. Weitere Substanzen mit dokumentierter Aktivität gegen multiresistente *S. aureus* sind Teicoplanin, Tigecyclin, Quinupristin-Dalfopristin und Linezolid. Vergleichende Studien zu deren Einsatz bei der IE sind jedoch limitiert auf Tiermodelle [21]. Generell empfiehlt sich in diesen Situationen die Rücksprache mit dem Infektiologen.

Chirurgische Therapie

Bei fast 50% der infektiösen Endokarditiden ist eine zusätzliche chirurgische Therapie angezeigt [22, 23]. Die europäischen Richtlinien listen klare Operationsindikationen auf und geben zusätzlich eine grobe Empfehlung zur Dringlichkeit des Eingriffs (notfallmässig, dringlich oder elektiv). In Tabelle 5  sind die Operationsindikationen bei linksseitiger Nativklappenendokarditis aufgelistet. Jene für PVE folgen grundsätzlich diesen Prinzipien.

Der häufigste Grund für einen Eingriff (50–60%) mit der gleichzeitig klarsten Operationsindikation ist eine akute Herzinsuffizienz infolge Klappeninsuffizienz [24]. Weitere Indikationen sind in knapp 30% eine unkontrollierte Infektion (z.B. Abszessbildung, persistierend positive Blutkulturen nach >7 Tagen antibiotischer Therapie), embolische Komplikationen (18%) sowie die Grösse der Klappenvegetation (21%) [23]. Die Evidenz für diese Empfehlungen ist jedoch moderat oder schwach (Level B oder C).

Tabelle 4

Antibiotische Therapie der IE durch Staphylokokken spp.

Antibiotikum	Dosierung (Erwachsene)	Therapiedauer (Wochen)
Native Klappen		
<i>Methicillin-empfindliche S. aureus (MSSA)</i>		
Flucloxacillin	12 g/d i.v. in 4–6 Dosen	4–6
MIT		
Gentamicin^a	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	3–5 Tage
<i>Penicillinallergie oder Methicillin-resistente S. aureus (MRSA)</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4–6
MIT		
Gentamicin^a	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	3–5 Tage
Prothetische Klappen		
<i>Methicillin-empfindliche S. aureus (MSSA)</i>		
Flucloxacillin	12 g/d i.v. in 4–6 Dosen	≥6
MIT		
Rifampicin	1200 mg/d i.v. oder p.o. in 2 Dosen	≥6
UND		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	2
<i>Penicillinallergie oder Methicillin-resistente S. aureus</i>		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	≥6
MIT		
Rifampicin	1200 mg/d i.v. oder p.o. in 2 Dosen	≥6
UND		
Gentamicin	3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	2

Adaptiert nach [29].

^a Der klinische Nutzen der initialen Gentamicintherapie ist nicht gesichert, die Empfehlung ist optional.

Tabelle 5

Indikation und Zeitpunkt zur Operation bei linksseitiger Nativklappenendokarditis (NVE).

Indikation zur Operation	Zeitpunkt
A – Herzinsuffizienz	
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit Lungenödem und kardiogenem Schock	Notfall
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit Fistulierung in eine Herzkammer oder ins Perikard mit Lungenödem oder Schock	Notfall
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion und persistierender Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen einer schlechten hämodynamischen Toleranz (früher Schluss der Mitralklappe oder pulmonal arterielle Hypertonie)	Dringlich
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer Klappeninsuffizienz ohne Herzinsuffizienz	Elektiv
B – Unkontrollierte Infektion	
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, Aneurysma spurium, Fistel, sich vergrößernde Vegetation)	Dringlich
Persistierendes Fieber und positive Blutkulturen länger als 7–10 Tage	Dringlich
Infektion verursacht durch Pilze oder multiresistente Erreger	Dringlich/elektiv
C – Prävention von Embolien	
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit grosser Vegetation (>10 mm), falls bereits eine oder mehrere embolische Episoden unter adäquater antibiotischer Therapie aufgetreten sind	Dringlich
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit grosser Vegetation (>10 mm) und anderen Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs (Herzinsuffizienz, persistierende Infektion, Abszess)	Dringlich
Isolierte sehr grosse Vegetation (>15 mm)	Dringlich

Adaptiert nach [29].

Notfall = Operation innerhalb von 24 Stunden; dringlich = Operation innerhalb einiger Tage; elektiv = Operation nach mindestens 1–2 Wochen antibiotischer Therapie.

Unsicherheiten und kontroverse Meinungen bestehen hinsichtlich des optimalen Operationszeitpunkts. Trotz einer leicht erhöhten Rezidivrate und operationsbedingten Komplikationen (z.B. Dysfunktion der eingesetzten Klappenprothese) neigen einige Autoren dazu, die Operation schon innerhalb der ersten Krankheitswoche in Betracht zu ziehen [24–26]. Eine noch nicht abgeschlossene prospektive randomisierte Studie versucht zu eruieren, ob bereits bei Vorhandensein ungünstiger prognostischer Faktoren, also noch teilweise vor dem Eintreten struktureller Schäden, eine Operation innerhalb von zwei Tagen die Mortalität zu senken vermag [27]. Wir empfehlen, den Einzelfall frühzeitig interdisziplinär zu besprechen und die genannten Risiken gegenüber dem individuellen Nutzen sorgfältig abzuwägen.

Durch *S. aureus* verursachte IE oder Verläufe mit perianulären Komplikationen und Herzinsuffizienz haben eine schlechte Prognose und benötigen häufiger eine chirurgische Intervention [28]. Für den klinischen Alltag kann eine frühe Risikostratifizierung mit diesen innerhalb weniger Tage erfassbaren Variablen hilfreich sein, um zu entscheiden, welche Patienten in einem Tertiärspital mit den entsprechenden chirurgischen Interven-

tionsmöglichkeiten überwacht oder behandelt werden müssen.

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)

Empfohlene 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 YA, Moreillon P. Infective endocarditis. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(6):322–36.

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