

Keine Zeit verlieren bei der Behandlung

Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei betagtem Patienten

Dr. med. Julie Meyrat Diakhate^a, Dr. med. Jordan Uguet^a, Dr. med. Dominique Marianne Staehli^a, Prof. Dr. med. Hervé Olivier Zender^{a,b}

^a Service de médecine interne, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe), La Chaux-de-Fonds; ^b Université de Genève

Fallbeschreibung

Ein 75-jähriger Patient stellt sich aufgrund zunehmender Asthenie vor. Bei ihm ist eine gemischte Kardiopathie vorbekannt mit:

- Status nach dreifacher aortokoronarer Bypass-Operation vor 15 Jahren;
- Status nach Behandlung einer Aortenstenose und Mitralinsuffizienz durch Aortenklappenersatz mittels Bioprothese und Mitralklappen-Anuloplastie vor zwei Jahren;
- AV-Block 2. Grades und Vorhofflimmern; seit zehn Monaten ist der Patient Träger eines CRT-Schrittmachers mit Defibrillator-Funktion («cardiac resynchronisation therapy with defibrillator» [CRT-D]).

Seit einigen Tagen leidet der Patient an einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, begleitet von psychomotorischer Verlangsamung und einer Synkope ohne Bewusstseinsverlust.

Auf dem Notfall zeigt sich der Patient in rüstigem Allgemeinzustand, hämodynamisch stabil, ohne Fieber. In der kardiopulmonalen Untersuchung finden sich leichte Anzeichen einer globalen Herzinsuffizienz und ein vorbekanntes Aortengeräusch. Die Untersuchung des Integuments ergibt keine Auffälligkeiten, blande Narbenverhältnisse am Ort der Schrittmacherimplantation. Die linke Nierenloge ist klopfdolent.

Die Laborwerte dokumentieren ein akutes Nierenversagen KDIGO¹ 1 auf Basis einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 4 (Kreatinin-Clearance von 19 ml/min/1,73 m² nach CKD-EPI²) sowie eine Leukozytose (13,7 G/l). Das hochsensitive Troponin I ist leicht erhöht (111 ng/l [Norm: <60 ng/l]), die Werte sinken unter Nachkontrolle (-10%).

Das EKG zeigt einen Sinusrhythmus. Die Schrittmacherkontrolle ergibt eine normale Funktionsfähigkeit ohne Schrittmacherabhängigkeit.

Das Thoraxröntgenbild ist in Abbildung 1 dargestellt. In der Urinkultur findet sich *Proteus mirabilis*. Die Blutkultur ergibt eine Bakteriämie durch *Staphylococcus epidermidis* (10 ml/10 ml Blutkulturflaschen bei Eintritt, nach drei Stunden, nach fünf Stunden).

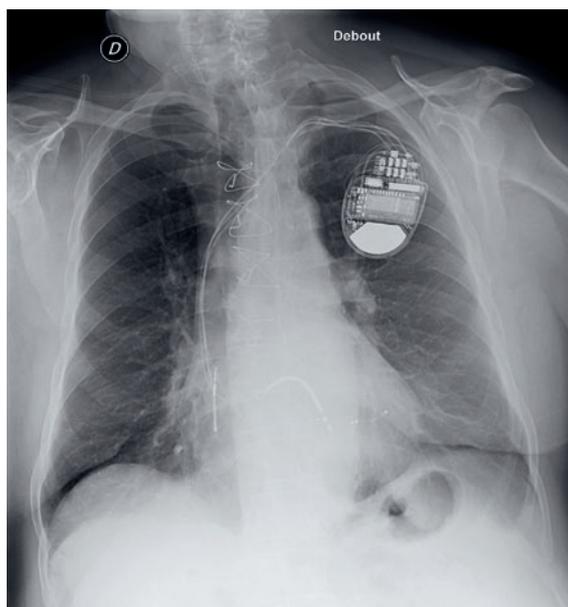


Abbildung 1: Eintritts-Thoraxröntgenbild im Stehen: mässige Kardiomegalie; der CRT-D und seine 3 Sonden liegen in korrekter Position. Wir danken Dr. N. Durmishi, Radiologe am RHNe, für die Aufnahme.

Frage 1: Welche Diagnose ist für Sie zu diesem Zeitpunkt am wahrscheinlichsten?

- Isolierte Pyelonephritis
- Infektion ausgehend vom Schrittmacheraggregat
- Valvuläre Endokarditis
- Elektroden-assoziierte Endokarditis
- Kontamination der Blutkulturen

Eine Pyelonephritis kann bei Nierenlogenklopf-schmerz und Nachweis eines Harnwegsinfektes nicht ausgeschlossen werden. Die Bakteriämie durch einen anderen Keim als den im Urin gefundenen weist jedoch auf eine andere Infektionsquelle hin.

Der Nachweis desselben Keims in mehreren Blutkulturflaschen, entnommen an verschiedenen Stellen und zu verschiedenen Zeitpunkten, lässt sich durch eine Kontamination nicht erklären.

1 KDIGO: «Kidney Disease: Improving Global Outcomes»

2 CKD-EPI: «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»



Julie Meyrat Diakhate

Basierend auf den modifizierten Duke-Kriterien erfüllt die aktuelle Situation mit einem Nebenkriterium (prädisponierende Kardiopathie) und einem Hauptkriterium (Nachweis eines «typischen» Keimes in vier separaten Blutkulturen, dabei erste und letzte Probe im Abstand von mehr als 1 Stunde entnommen) [1] die Voraussetzungen zur Annahme einer möglichen Klappenendokarditis. Die Bakteriämie mit *Staphylococcus epidermidis* weist auf eine Fremdkörperinfektion hin, wie zum Beispiel der einer Elektrode eines

kardialen elektronischen Implantates («cardiac implantable electronic devices» [CIED]). CIED-Infektionen sind aufgrund der unspezifischen Symptome schwierig zu diagnostizieren. Oft erfolgt die Diagnose verspätet, manchmal um mehrere Monate [2]. Tabelle 1 zeigt eine Klassifikation diagnostischer Kriterien bei einer CIED-Infektion, erarbeitet durch die Gruppe um Sandoe et al.. Im vorliegenden Fall gibt es keine klinischen Hinweise auf eine Infektion des CIED-Aggregates.

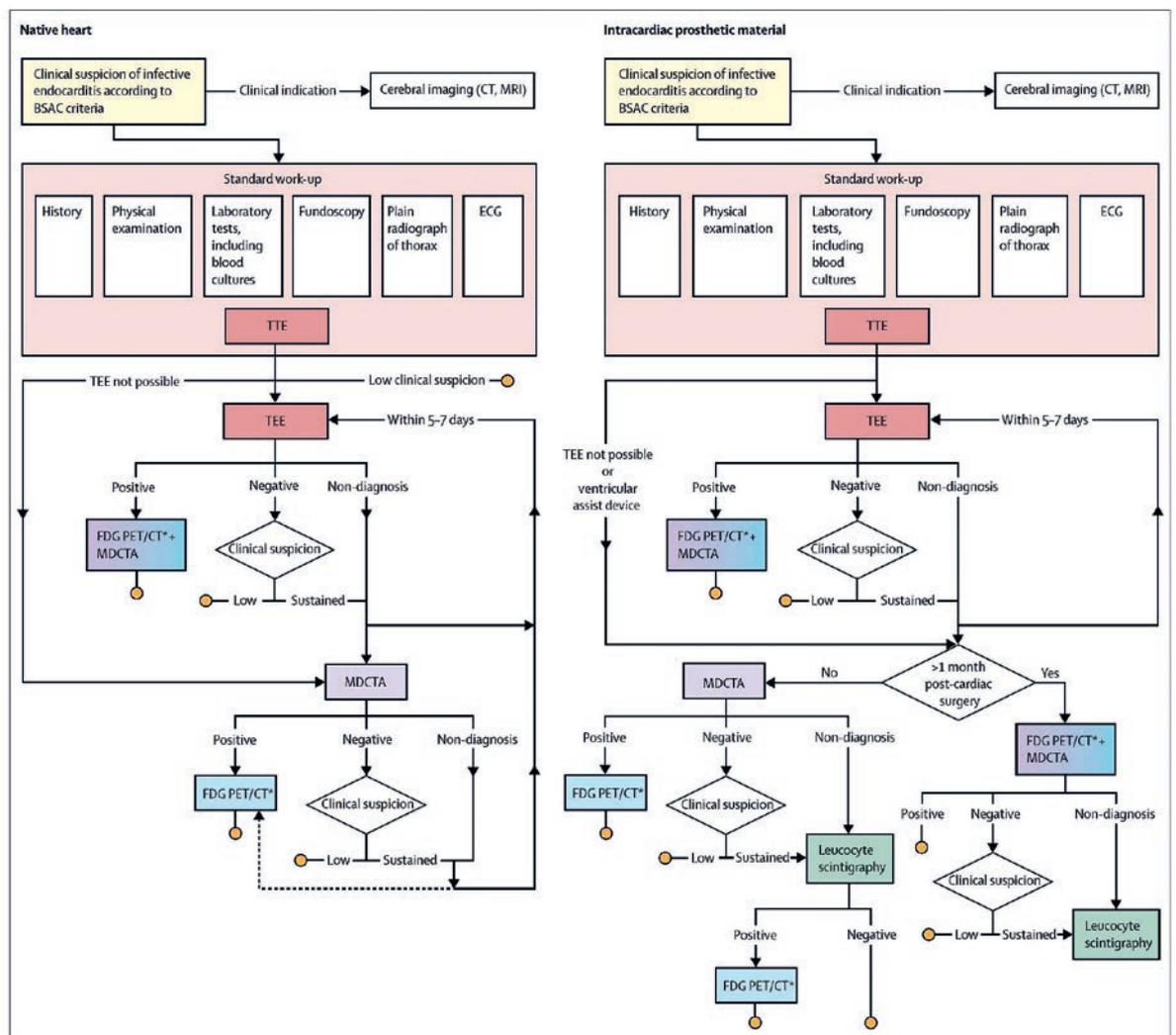


Figure 2: Flowcharts for the diagnostic imaging work-up of patients suspected of infective endocarditis
 Laboratory tests include rheumatoid factor, urine sediment, blood culture, and molecular testing (for culture-negative organisms). TEE follows TTE standard in case of positive and non-diagnosis TTE, negative TTE but sustained clinical suspicion, *Staphylococcus aureus*, or intracardiac prosthetic material (eg. prosthetic valve, pacemaker, ICD). Clinical suspicion is low when an alternative diagnosis has been found, performance of supplementary examination is negative, or suspicion of infective endocarditis is lowered. Clinical suspicion is sustained when suspicion of infective endocarditis remains, irrespective of negative supplementary examination, leading to additional examination. TEE and MDCTA are positive when results are good quality and show clear signs of infective endocarditis sequelae, negative when results are good quality and show no signs of infective endocarditis sequelae, and marked as non-diagnosis when results are poor quality and show no signs of infective endocarditis sequelae. ¹⁸F-FDG PET is positive in cases of high focal ¹⁸F-FDG uptake, negative in cases of no ¹⁸F-FDG uptake, and marked as non-diagnosis in cases of low diffuse ¹⁸F-FDG uptake. Yellow circles indicate the end of a diagnostic pathway, when efforts to diagnose (extracardiac complications of) infective endocarditis can be ceased. However, this decision should always be critically re-evaluated in patients without a satisfactory alternative diagnosis and remaining signs and symptoms. BSAC=British Society for Antimicrobial Chemotherapy. ¹⁸F-FDG=¹⁸F-fluorodeoxyglucose. MDCTA=electrocardiogram-gated multidetector CT angiography. TTE=transthoracic echocardiogram. TEE=transesophageal echocardiogram. * Allocation specifically for the detection of extracardiac foci.

Abbildung 2: Diagnostisches Organigramm zum Vorgehen bei Endokarditiden auf kardialen Implantaten wie z.B. Herzschrittmachern (Nachdruck aus *The Lancet Infectious Diseases* [3]: Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):e1-e14. © 2017, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/journal/the-lancet-infectious-diseases>).

Tabelle 1: Klassifikation der Infektionen kardialer elektronischer Implantate («cardiac implantable electronic devices» [CIED]) und kardialer Elektroden (angepasst nach den Leitlinien von 2015 [2]).

Infektion der Schrittmachertasche	
Unkomplizierte Tascheninfektion	Lokale Infektion ohne systematische Zeichen und Vorliegen steriler Blutkulturen.
Komplizierte Tascheninfektion	Nachweis einer Elektrodeninfektion, Endokarditis, systemischer Zeichen oder positiver Blutkulturen.
Infektion der CIED-Elektroden	
Gesicherte Infektion der CIED-Elektroden	Systemische Infektionszeichen /-symptome <i>und</i> echokardiographischer Nachweis von Vegetationen an der Elektrode <i>und</i> mikrobiologisches Hauptkriterium nach Duke. Systemische Infektionszeichen /-symptome <i>und</i> positive Kultur, Histologie oder molekularer Nachweis der Infektion auf gezogener Elektrode.
Mögliche Infektion der CIED-Elektroden	Systemische Infektionszeichen /-symptome <i>und</i> echokardiographischer Nachweis von Vegetationen an der Elektrode, <i>aber</i> kein mikrobiologisches Hauptkriterium nach Duke. Systemische Infektionszeichen /-symptome <i>und</i> mikrobiologisches Hauptkriterium nach Duke, <i>aber</i> kein echokardiographischer Nachweis von Vegetationen an der Sonde.

Frage 2: Welche Untersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am zielführendsten?

- Transösophageale Echokardiographie
- Transthorakale Echokardiographie
- CT von Thorax, Abdomen und Becken sowie Schädel
- Thorakolumbale ^{18}F -FDG-PET-CT
- Chirurgische Entfernung des CIED

Eine Endokarditis ausgehend von einer CIED-Elektrode ist basierend auf der in Tabelle 1 beschriebenen Kriterien möglich. Eine Bildgebung ist daher unerlässlich. Aufgrund des erhöhten interventionellen Risikos ist die Entfernung des CIED ohne nachgewiesene Infektion nicht indiziert, erst recht nicht bei einem stabilen Patienten.

Mit einer Sensitivität von 90–96% zu 22–43% ist die transösophageale (TEE) der transthorakalen Echokardiographie (TTE) bei der Diagnose einer CIED-Infektion deutlich überlegen [2]. Allerdings ergänzen sich die zwei Untersuchungen: die TTE stellt die Ventrikel besser dar, während die TEE präzisere Ergebnisse bei der Untersuchung der intra- und extrakardialen Sonden, der Aorten- und Mitralklappen sowie eventueller Vegetationen liefert. Da die TTE oft schneller realisierbar ist, ist sie die Untersuchung der ersten Wahl. Im vorliegenden Fall konnten weder in der TTE (durchgeführt am 3. Tag) noch in der TEE (durchgeführt am 10. Tag) Vegetationen dargestellt werden. Ursache der Latenz zwischen den zwei Untersuchungen war die verzögerte Einwilligung des Patienten.

Zum Ausschluss von Komplikationen einer Endokarditis sollten eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken sowie des Schädels abgeschlossen werden. Diese Untersuchungen gehören ebenso wie die Augenhintergrundsuntersuchung zum Abklärungsstandard.

Die Rolle der ^{18}F -FDG-PET-CT (^{18}F -FDG-Positronenemissionstomographie/Computertomographie) ist ohne echokardiographischen Nachweis als Untersuchung bei schwerem Verdacht auf eine CIED-Infektion anerkannt [3].

Abbildung 2 zeigt den Flowchart eines Bildgebungs-Algorithmus bei infektiöser Endokarditis (IE), wie ihn die Gruppe um Gomes et al. vorschlägt [3].

In der aktuellen Situation, bei einem Patienten mit Status nach CIED-Implantation vor zehn Monaten, besteht ein erhöhter Verdacht auf eine endokardiale Infektion. Abbildung 3 zeigt die Aufnahmen der thorakoabdominalen ^{18}F -FDG-PET-CT (durchgeführt am 15. Tag) mit Nachweis eines Hypermetabolismus im Bereich der linksventrikulären Sonde.

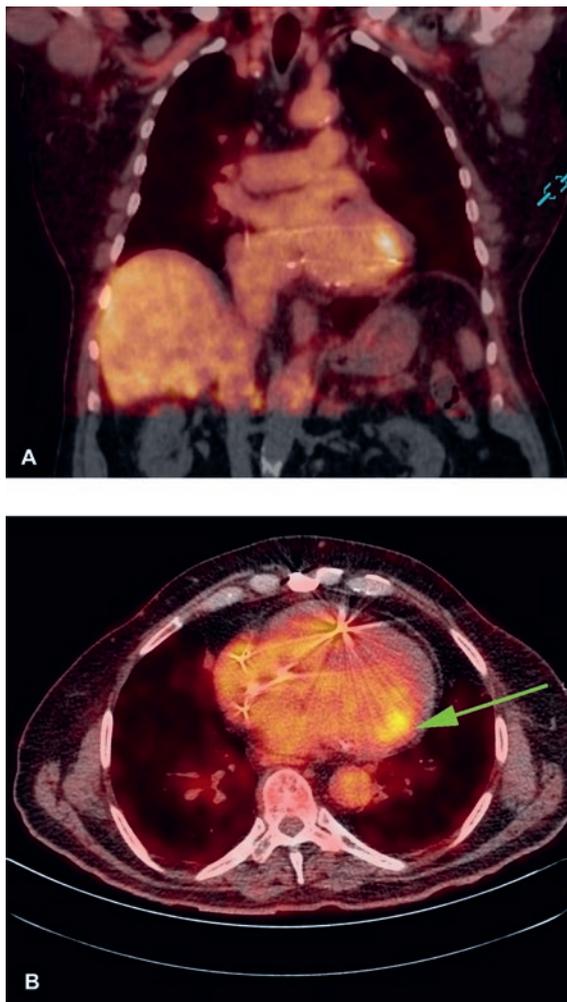


Abbildung 3: Coronale (A) und transversale (B) Schnitte der thorako-abdominalen ^{18}F -FDG-PET-CT mit Darstellung eines Hypermetabolismus im Bereich der linksventrikulären Schrittmacherelektrode. Wir danken Dr. A. Pazera, Radiologe, und Dr. V. Orcurto, Nuklearmedizinerin am RHNe für diese Bilder.

Frage 3: Wie hoch ist der Anteil der Schrittmacherpatienten mit nachgewiesener *Staphylococcus-spp.*-Bakteriämie und gleichzeitiger Endokarditis?

- a) 15%
- b) 1%
- c) 35%
- d) 95%
- e) 75%

Mindestens 35% der Patienten mit CIED und *Staphylococcus-spp.*-Bakteriämie haben auch eine nachgewiesene IE. Bei gramnegativen Bakterien ist das Risiko deutlich geringer (6%) [2].

Bei Endokarditiden im Rahmen einer CIED-Infektion sind Blutkulturen häufiger negativ als bei Endokarditiden nativer Klappen und die Erreger umfassen ein breites Spektrum. Dies unterstreicht die Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik. Vor Beginn der Antibiotikatherapie müssen wiederholte Blutkulturen, an verschiedenen Entnahmestellen und zu unterschiedlichen Zeiten, abgenommen werden. Laut Studien zeigen sich die Blutkulturen in 20–70% der Fälle positiv. Bei Infektion der Schrittmachertasche ist die Kultur einer Gewebeprobe indiziert (und nicht ein Wundabstrich oder eine Punktion). Wenn die Blutkulturen negativ ausfallen, sollte eine Verlängerung der Inkubationszeit um fünf Tage erwogen werden, da Infektionen der CIED auch durch langsam wachsende Erreger verursacht werden können.

Frage 4: Welcher der folgenden Punkte ist der Hauptrisikofaktor für eine Schrittmacherinfektion?

- a) Alter
- b) Ausbleiben der präoperativen Antibiotikaphylaxe
- c) Diabetes
- d) Antikoagulation
- e) Terminale Niereninsuffizienz

Die durchschnittliche Rate der gerätebezogenen Infektionen liegt bei 1–1,3%. Das Alter des Patienten ist hierbei irrelevant. Das Ausbleiben einer präoperativen Antibiotikaphylaxe spielt eine untergeordnete Rolle. Hauptrisikofaktoren sind die terminale Niereninsuffizienz, die Dauer des Eingriffs und das Auftreten eines postoperativen Hämatoms [4]. Die verschiedenen Risikofaktoren und ihre Bedeutung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Frage 5: Welche Behandlung ist bei nachgewiesener Schrittmacherendokarditis indiziert?

- a) Komplette chirurgische Entfernung des CIED; Weiterführung der Antibiotikatherapie 4–6 Wochen nach Negativierung der Blutkulturen.
- b) Entfernung der infizierten Sonde; Antibiotikatherapie während 5 Tagen im Anschluss an die Exzision.
- c) Entfernung nicht notwendig, Antibiotikatherapie für 6 Monate.
- d) Wechsel des CIED 48 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie, Antibiose für 6 Wochen.
- e) Komplette chirurgische Entfernung des CIED, Antibiotikatherapie für 2–4 Wochen nach Entfernung.

Aufgrund des Risikos eines oxacillinresistenten *Staphylococcus spp.* sollte die empirische Ersttherapie mit Vancomycin und Meropenem erfolgen. Spätestens zwei Wochen nach der Diagnose ist eine zeitnahe komplette Entfernung des gesamten CIED durchzuführen. Der Zeitpunkt wird hierbei durch folgende Faktoren bestimmt: Risiko einer persistenten valvulären Endokarditis, Vorliegen anderer Infektionsherde und Allgemeinzustand des Patienten. Nach Materialextraktion müssen bei allen Patienten Blutkulturen entnommen werden. Unerlässlich ist auch eine mikrobiologische Untersuchung der gezogenen Elektroden. Bei nativen Klappen ist eine intravenöse Antibiotikatherapie für

Tabelle 2: Risikofaktoren für eine Infektionen kardialer elektronischer Implantate («cardiac implantable electronic devices» [CIED]) (nach [4]).

Patient	Chirurgischer Eingriff	Gerät
<ul style="list-style-type: none"> • Terminale Niereninsuffizienz (OR [95% CI] = 8,73 [3,42–22,31]) • Status nach CIED-Infektion (OR = 7,84 [1,94–31,60]) • Kortikoidtherapie (OR = 3,44 [1,62–7,32]) • Niereninsuffizienz (OR = 3,02 [1,38–6,64]) • COPD (OR = 2,95 [1,78–4,90]) • Dermatologische Erkrankung (OR = 2,46 [1,04–5,80]) • Neoplasie (OR = 2,23 [1,26–3,95]) • Diabetes (OR = 2,08 [1,62–2,67]) • Herzinsuffizienz (OR = 1,65 [1,14–2,39]) • Präoperatives Fieber (OR = 4,27 [1,13–16,12]) • Antikoagulation (OR = 1,59 [1,01–2,48]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Eingriffes (gewogene/gewichtete durchschnittliche Differenz = 9,89 [0,52–19,25]) • Postoperatives Hämatom (OR = 8,46 [4,01–17,86]) • Wiederholter Eingriff bei Elektrodenverlagerung (OR = 6,37 [2,93–13,82]) • Unerfahrener Operateur (OR = 2,85 [-1,23–6,58]) • Provisorischer Pacemaker (OR = 2,31 [-1,36–3,92]) • Ersatz/Revision des CIED (OR = 1,98 [1,46–2,70]) • Fehlende Antibiotikaphylaxe (OR = 0,32 [0,18–0,55]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Epikardiale Elektroden (OR = 8,09 [3,46–18,92]) • Abdominale Schrittmachertasche (OR = 4,01 [2,48–6,49]) • Einsetzen von ≥2 Elektroden (OR = 2,02 [1,11–3,69]) • Doppelkammersystem (OR = 1,45 [1,02–2,05])

OR: «odds ratio»; CI: «confidence interval»; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

vier Wochen indiziert, sechs Wochen bei prothetischen Klappen, sekundären Infektionsherden oder transitorischen Pacemakern. Die Dauer der Antibiotikatherapie wird nicht durch das Datum der CIED-Entfernung, sondern durch die Eradikation der Bakteriämie festgelegt (Blutkulturen wiederholt steril). Nach Sondenablation sollte eine Kontroll-Echokardiographie durchgeführt werden, insbesondere nach Infektion mit *Staphylococcus aureus* [2].

In unserem Fall wird der Schrittmacher entfernt (21. Tag). Die mikrobiologische Analyse des CIED liefert keinen Hinweis auf eine Infektion. Der negative mikrobiologische Befund erklärt sich durch die Dauer der präoperativen Antibiotikatherapie vor Ablation. Wir bleiben dementsprechend bei der Diagnose einer *Staphylococcus-epidermidis*-Endokarditis an der infizierten CIED-Elektrode und verfolgen eine Behandlung mit Vancomycin und Rifampicin für sechs Monate ab der letzten sterilen Blutkultur nach Ablation. Der Patient kann nach einem anschliessenden Rehabilitationsaufenthalt nach Hause entlassen werden.

Diskussion

Wir verzeichnen eine steigende Inzidenz von Infektionen in Verbindung mit CIED [5]. Dies wiederum korreliert mit der steigenden Anzahl an Implantationen kardialer elektronischer Devices und einer zunehmenden Komplexität der implantierten Geräte bei gebrechlicheren Patienten. Die Infektionen können sich unterschiedlich präsentieren: als isolierte Infektion der Aggregatstasche oder als generalisierte Infektion mit Endokarditis. Die Konsequenzen sind schwerwiegend mit einer Mortalitätsrate bis zu 35% [2]. Durch das Auftreten wenig spezifischer Symptome sind CIED-Infektionen schwierig zu diagnostizieren. Diagnostische

Kriterien basieren aktuell auf mikrobiologischen Untersuchungen und der Echokardiographie. Die ¹⁸F-FDG-PET-CT kann im Zweifelsfall Klärung bringen. Die Sensitivität der modifizierten Duke-Kriterien liegt bei 80%, die Verbindung mit hochauflösender metabolischer Bildgebung kann diese Zahlen signifikant verbessern [3]. Jedoch dürfen diese Untersuchungen die Behandlung nicht verzögern. Die Therapie beruht auf einer zeitnahen und gezielten Antibiotikatherapie und der Entfernung des Aggregates und der Elektroden. Für den Fall, dass ein Schrittmacher unentbehrlich ist, sollte die Reimplantation bis zur Abheilung der lokalen und systemischen Infektion verschoben werden, je nach Situation unter Einsatz eines provisorischen Pacemakers.

Verdankung

Wir danken Dres med. Luc Barberini und Alain Bizzini für ihre helfenden Ratschläge, sowohl bei der klinischen Behandlung wie bei der Erstellung dieses Artikels.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–8.
- Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organisation), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325–59.
- Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e1–e14.
- Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:767–77.
- Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidebuchel H, Camm J. A decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19:ii1–ii90.

Korrespondenz:
Dr. med.
Julie Meyrat Diakhate
Service de médecine interne
Département de médecine
Réseau hospitalier
neuchâtelois (RHNe) –
La Chaux-de-Fonds
Chasseral 20
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
julie.diakhate[at]gmail.com

Antworten:

Frage 1: d. Frage 2: b. Frage 3: c. Frage 4: e. Frage 5: a.