

## Trotz therapeutischer Antikoagulation

# Rezidivierende ischämische Schlaganfälle und Aorteninsuffizienz

Laetitia D. Schaller<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. David Clerc<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Ensemble Hospitalier de la Côte, Morges; <sup>b</sup> Service de médecine interne, Clinique de La Source, Lausanne

## Fallbeschreibung

Eine 60-jährige Patientin wird in ein Neurorehabilitationszentrum überwiesen, nachdem sie unter therapeutischer Antikoagulation mit Rivaroxaban einen zweiten ischämischen Schlaganfall erlitten hat. Als Ursache des ersten zerebrovaskulären Vorfalls zwei Monate zuvor war mittels Holter-EKG (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 5 Punkte) ein paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert worden. Auch beim zweiten Insult wird wiederum in erster Linie eine kardio-embolische Ursache angenommen und die Antikoagulation beibehalten.

### Frage 1: Welche der folgenden Möglichkeiten zählt nicht zu den Ursachen für Schlaganfälle unter Antikoagulation?

- a) Fehlende Therapietreue (Non-Adhärenz)
- b) Schwierige Einstellung von Vitamin-K-Antagonisten durch Ernährungsgewohnheiten oder bei Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- c) Zugrundeliegende Neoplasie
- d) Septische Embolien bei Endokarditis
- e) Hämophilie bei Mangel der Gerinnungsfaktoren VIII und IX

In diesem Fall muss eine fehlende Therapietreue erwogen werden, ebenso wie Schwankungen der Serumwerte der Vitamin-K-Antagonisten. Ein Trousseau-

Syndrom im Rahmen einer Neoplasie ist ebenso in Betracht zu ziehen wie Abgänge septischer Emboli von Herzklappenvegetationen. Ein Mangel an Gerinnungsfaktoren VIII und IX (Hämophilie) würde durch eine hämorrhagische Diathese symptomatisch werden.

Während des Rehabilitationsaufenthaltes treten plötzlich EKG-Veränderungen auf, begleitet von einem Anstieg des ultrasensitiven Troponins. Die Patientin wird in ein Notfallzentrum verlegt und mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom behandelt.

Die Patientin weist weder Thoraxschmerzen noch Dyspnoe auf. Sie ist leicht hyperten, normokard und afrebril mit einer Sauerstoffsättigung von 92% unter Umgebungsluft. Bei der Auskultation fällt ein diastolisches Herzgeräusch über der Aorta auf. Es finden sich keine Anzeichen einer Herzinsuffizienz. Das EKG zeigt eine Inversion der T-Welle in V3–V6, II, III und aVF (Abb. 1). Der Herz-Thorax-Quotient ist im Thoraxröntgenbild vergrößert, ohne kardiale Dekompensationszeichen. Eine transthorakale Echokardiographie (TTE) zeigt eine schwere Aorteninsuffizienz, linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie mit einer apikalen Hypokinesie. Die Ejektionsfraktion ist erhalten. Eine zwei



Laetitia D. Schaller

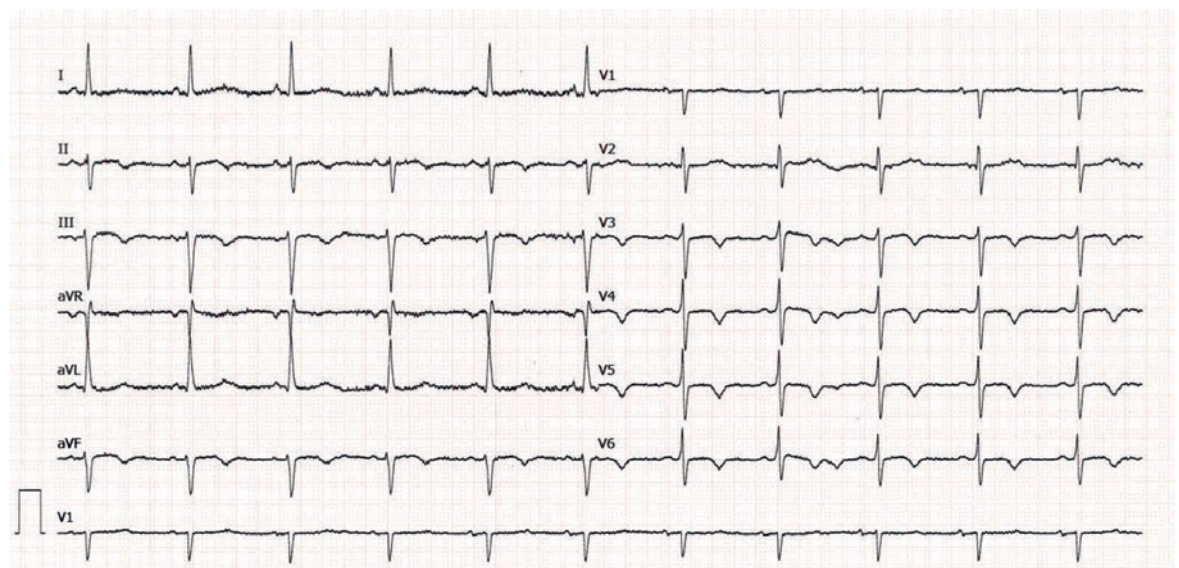


Abbildung 1: Elektrokardiogramm (EKG) der Patientin bei Vorstellung auf dem Notfall.

Monate zuvor angefertigte Echokardiographie zeigte lediglich eine diskrete Aortensklerose mit minimalem zentralem Rückfluss.

**Frage 2: Welche Massnahme erscheint Ihnen angesichts einer neu aufgetretenen Valvulopathie am wenigsten zielführend?**

- a) Eine transösophageale Echokardiographie
- b) Eine computertomographische Angiographie (Angio-CT) mit Aortenprotokoll
- c) Eine Koronarangiographie
- d) 3 Paare Blutkulturen
- e) Eine Augenhintergrundsuntersuchung

In dieser Situation sollte selbst bei fieberfreier Patientin eine subakute infektiöse Endokarditis (IE) ausgeschlossen werden. Aufgrund der anhaltenden Bakteriämie werden hierzu drei Blutkulturpaare im Abstand von 30 Minuten oder weniger entnommen, unabhän-

gig von Fieberschüben. Echokardiographische Hauptkriterien für eine IE sind: Vegetationen, ein Abszess oder neue Dehiszenz einer Klappenprothese. Eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ist bei jedem Verdacht einer IE nach negativer oder nichtdiagnostischer TTE indiziert. Retinale Hämorrhagien oder Roth-Flecken, sichtbar am Augenhintergrund, sind Teil häufiger peripherer vaskulärer Manifestationen.

Auch eine Aortendissektion muss bei neu aufgetretenem Aortengeräusch ausgeschlossen werden, ein Troponinanstieg wäre hierdurch erklärbar. In diesem Zusammenhang kann der Anstieg der kardialen Marker auch mit der Aorteninsuffizienz, der konsekutiven Herzinsuffizienz oder einer koronaren Embolie infektiöser Ursache zusammenhängen. Wir sehen also von einer Koronarangiographie ab.

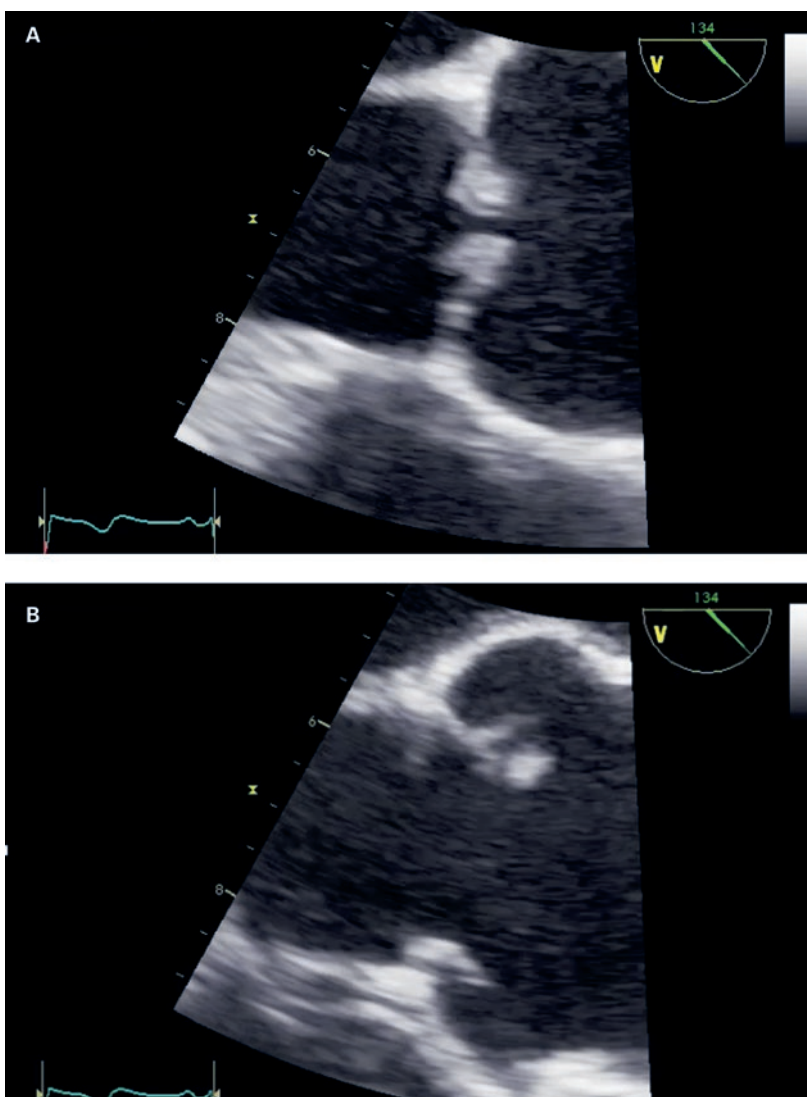
Die TEE wird rasch durchgeführt (Abb. 2A und 2B) und zeigt eine Aortenklappe mit verdickten Taschen und mobilen vegetationsverdächtigen Elementen. Es ist keine Läsion in der Aorta ascendens abgrenzbar, daher kann eine Aortendissektion vom Typ A ausgeschlossen werden.

**Frage 3: Angesichts der Vegetation auf der Aortenklappe muss eine Antibiose durchgeführt werden: Welche antibiotische Kombination sollten Sie vorschlagen?**

- a) Rifampicin, Vancomycin und Gentamycin
- b) Vancomycin ± Gentamycin
- c) Daptomycin und Rifampicin
- d) Co-Amoxicillin und Vancomycin
- e) Co-Amoxicillin ± Gentamycin

Die Wahl der Therapie hängt vor allem vom Klappentyp ab (nativ oder prothetisch), von einer gegebenenfalls vorangegangenen Antibiotikatherapie und dem infektiologischen Kontext. Hauptsächlich sollten Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken abgedeckt werden.

Unsere Patientin bekommt bei Verdacht auf IE (ein Haupt- und ein Nebenkriterium) auf nativer Klappe eine Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure und Gentamycin als empirische Antibiotikatherapie der ersten Wahl bei Nichtvorliegen einer Penicillinallergie. Die Aminoglykoside wirken synergetisch mit den Inhibitoren der Zellwandsynthese bakterizid, insbesondere gegen Streptokokken, jedoch unterscheiden sich die Anwendungsempfehlungen von Spital zu Spital und sie sind bei positiver Non-MRSA- («meticillin resistant *staphylococcus aureus*»-)Staphylokokkenkultur nicht indiziert. Rifampicin wird zusätzlich bei prothetischen Klappen empfohlen, wenn diese innerhalb der letzten 12 Monate eingesetzt wurden, da es besonders gut bei langsam wachsenden Organismen und gegen bakteriellen Biofilm wirkt. Eine Kombination mit Van-



**Abbildung 2: A und B) Transösophageale Echokardiographie mit Darstellung der aortalen Vegetationen mit schwerer konsekutiver Insuffizienz (Untersuchung durchgeführt durch Dr. A. Delabays).**

comycin oder Daptomycin kann im Falle einer Allergie die Beta-Lactam-Antibiotika ersetzen. Eine empirische Abdeckung von MRSA ist in der Schweiz aufgrund der schwachen Prävalenz nicht ohne Weiteres gerechtfertigt.

Bei unserer Patientin bleiben die Blutkulturen nach 48 Stunden steril.

**Frage 4: Welche der folgenden Massnahmen erscheint Ihnen am wenigsten angemessen?**

- Eine *Coxiella-burnetti*-Serologie und Blut-PCR spezifisch für *Tropheryma whipplei*
- Eine PET-CT mit F-18-Fluorodesoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG)
- Suche nach gram-negativen, als «anspruchsvoll» bezeichneten Keimen der langsam wachsenden HACEK-Gruppe mittels Verlängerung der Kulturen um 5 Tage
- Suche nach IgG-Anticardiolipin-Antikörpern und Anti-beta-2-Glycoprotein-IgG
- Eine thorakoabdominale CT

Eine IE gilt nach fünf Tagen Inkubation ohne Keimnachweis als blutkulturnegativ und macht bis zu 30% aller IE aus, meist nach vorangegangener Antibiose. Auch kann es sich um eine IE durch Hefen oder anspruchsvolle Keime handeln, die spezifische Kulturmedien benötigen (HACEK-Gruppe: Gruppe *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens* sowie *Kingella kingae* und *dentrificans*), die jedoch aktuell automatisch bei Verdacht auf Endokarditis mit durchgeführt werden. In den Empfehlungen der «European Society of Cardiology» (ESC) von 2015 werden Serologien für *Coxiella burnetti*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Mycoplasma* spp., *Aspergillus* spp. aufgeführt. Ebenfalls empfohlen werden verschiedene spezifische PCR aus dem Blut oder direkt an Klappenmaterial wie für *Treponema whipplei*, *Bartonella* spp., *Candida* spp.



**Abbildung 3:** Thorakoabdominales Computertomogramm (Axialschnitt) mit unter anderem Darstellung der Pankreasläsion (dicker Pfeil) und der Lebermetastasen (dünne Pfeile). Die renalen Infarkte und Milzinfarkte sind hier nicht sichtbar.

und *Aspergillus* spp.. Sie erlauben durch ihre erhöhte Sensibilität vielfach eine Diagnostik trotz negativer Blutkulturen.

In der Differentialdiagnostik der IE ist ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom zu erwägen.

Eine thorakoabdominale Computertomographie (CT) erlaubt den Nachweis septischer Embolien nach Abgängen von Klappenvegetationen.

Die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit F-18-FDG erlaubt manchmal die Diagnose einer Endokarditis, besonders bei prothetischer Klappe, auch wenn sich TTE und TEE als negativ erweisen. In unserem Fall suchen wir jedoch nach dem Krankheitserreger, diese Untersuchung ist daher nicht zielführend.

**Frage 5: Welcher der folgenden Vorschläge ist keine Indikation für einen chirurgischen Eingriff bei IE auf nativer Klappe?**

- Kardiogener Schock
- Schwerer aortaler Rückfluss mit klinischen oder echokardiographischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz
- Jegliche zerebrale Embolisation
- Persistierende Vegetationen >10 mm mit embolischen Komplikationen
- Pilzendokarditis

Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Komplikation der IE und die geläufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff. Selbst bei schwerer Klappeninsuffizienz kann eine klinische und echokardiographische Überwachung angeboten werden, solange sie klinisch tolerabel ist. Zerebrale Embolisationen sind nicht an sich eine chirurgische Indikation. Falls die medikamentöse Therapie zur Eradikation des Keimes nicht ausreicht, wie im Falle einer Pilzendokarditis, oder auch bei einer ungünstigen Krankheitsentwicklung mit Klappendestruktion oder Abzessentwicklung in der radiologischen Verlaufskontrolle wird ein chirurgischer Eingriff unvermeidlich.

Bei unserer Patientin bleiben alle mikrobiologischen Analysen negativ, die Serologien und PCR eingeschlossen. Nichts weist auf ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom hin.

Nach den DUKE-Kriterien ist bei pathologischer TEE mit negativen Blutkulturen das Vorliegen einer IE weiterhin möglich. Es sollte daher eine weitergehende Bildgebung auf der Suche nach embolischen Ereignissen mittels zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT), thorakoabdominaler CT oder auch PET-CT erfolgen, ausserdem eine kardiale CT.

Bei unserer Patientin zeigen sich im thorakoabdominalen CT-Scan Infarkte in Nieren und Milz, metastasensuspunkte Leberläsionen und eine Raumforderung im Bereich des Pankreasorgans (Abb. 3).

Eine Leberbiopsie bestätigt die Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas. Eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin wird eingeleitet und ersetzt die bisherige Antikoagulation mit dem Ziel, weitere embolische Komplikationen einer paraneoplastischen marantischen Endokarditis zu verhindern.

Die Antibiotika werden abgesetzt und eine palliative Chemotherapie mit Paclitaxel und Gemcitabin wird zügig eingeleitet. Die Patientin wird auf die Palliativstation verlegt. Während des zweiten Zyklus beschliesst sie, die Behandlung wegen zahlreicher Nebenwirkungen und Fortschreiten der Krankheit unter Chemotherapie mit radiologischem Nachweis neuer systemischer Embolien zu beenden. Sie verstirbt einige Wochen später. Eine Autopsie wird nicht durchgeführt.

## Diskussion

Die marantische oder nicht bakterielle thrombotische Endokarditis ist eine seltene Pathologie (mit einer Prävalenz von 0,8–1,6% in Autopsieserien), ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern, meist post mortem diagnostiziert. Sie tritt unter klinischen Umständen auf, die thrombotische Ereignisse begünstigen, zum Beispiel am Rande von Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses, beim Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder begleitend bei Sepsis oder ausgedehnten Verbrennungen. Unter soliden Neoplasien ist das Adenokarzinom des Pankreas am häufigsten mit einem Trousseau-Syndrom assoziiert und folglich auch mit thrombotischen Komplikationen. Über die Pathophysiologie ist wenig bekannt, nötig für die Entstehung ist jedoch eine endotheliale Läsion. Die Mitralklappe ist in über  $\frac{2}{3}$  der Fälle betroffen, geschädigt durch Ablagerungen von Thrombozyten, Immunkomplexen und Monozyten, die durch Fibrin miteinander verbunden sind. Die Thromben unterschiedlicher Grösse und Gestalt sind wenig stabil und embolisieren leicht bei geringer Entzündungsaktivität auf den Klappen.

## Antworten:

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

Die Klinik ist oft diskret mit einem Herzgeräusch bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten, der mässig febrile Zustand häufig ein Zeichen der zugrunde liegenden Erkrankung. Klinische Manifestationen stammen meist eher von peripheren Embolisierungen als von der Schädigung der Klappe. Die Diagnose wird bei lebenden Patientinnen und Patienten aufgrund des Vorliegens von Vegetationen, negativer mikrobiologischer Analysen sowie eines prothrombotischen Kontext gestellt. Es gibt keinen charakteristischen Aspekt bei den Embolien, man findet allerdings oft gleichzeitig Läsionen in sehr variabler Form.

Die Therapie besteht in einer spezifischen Behandlung der Grunderkrankung und einer Antikoagulation mit niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin. Die Rolle der neuen oralen Antikoagulantien ist für diese Indikation noch unklar. Ein chirurgischer Eingriff kommt nur infrage, wenn die Grunderkrankung im Vorfeld unter Kontrolle gebracht werden kann. Die Prognose ist zumeist ungünstig, abhängig vor allem von der zugrunde liegenden Pathologie.

## Verdankung

Die Autoren danken Dr. Alain Delabays, Kardiologische Abteilung, EHC, Site de Morges, für die zur Verfügung gestellten echokardiographischen Bilder und das Gegenlesen dieses Artikels sowie Dr. Vasco Gonçalves-Matoso, Radiologische Abteilung, EHC, Site de Morges, für die zur Verfügung gestellten radiologischen Bilder.

## Disclosure statement

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

## Literatur

- Mas J-L, Arquiza C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740–46.
- Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425–33.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(4):3075–128.
- Raskob G.E, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, et al. Edoxaban for the treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–24.
- Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J*. 1976;92:723.

Korrespondenz:  
Laetitia D. Schaller,  
dipl. Ärztin  
Service de médecine interne  
Centre hospitalier universitaire vaudois  
Av. du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
laetitia.schaller[at]chuv.ch