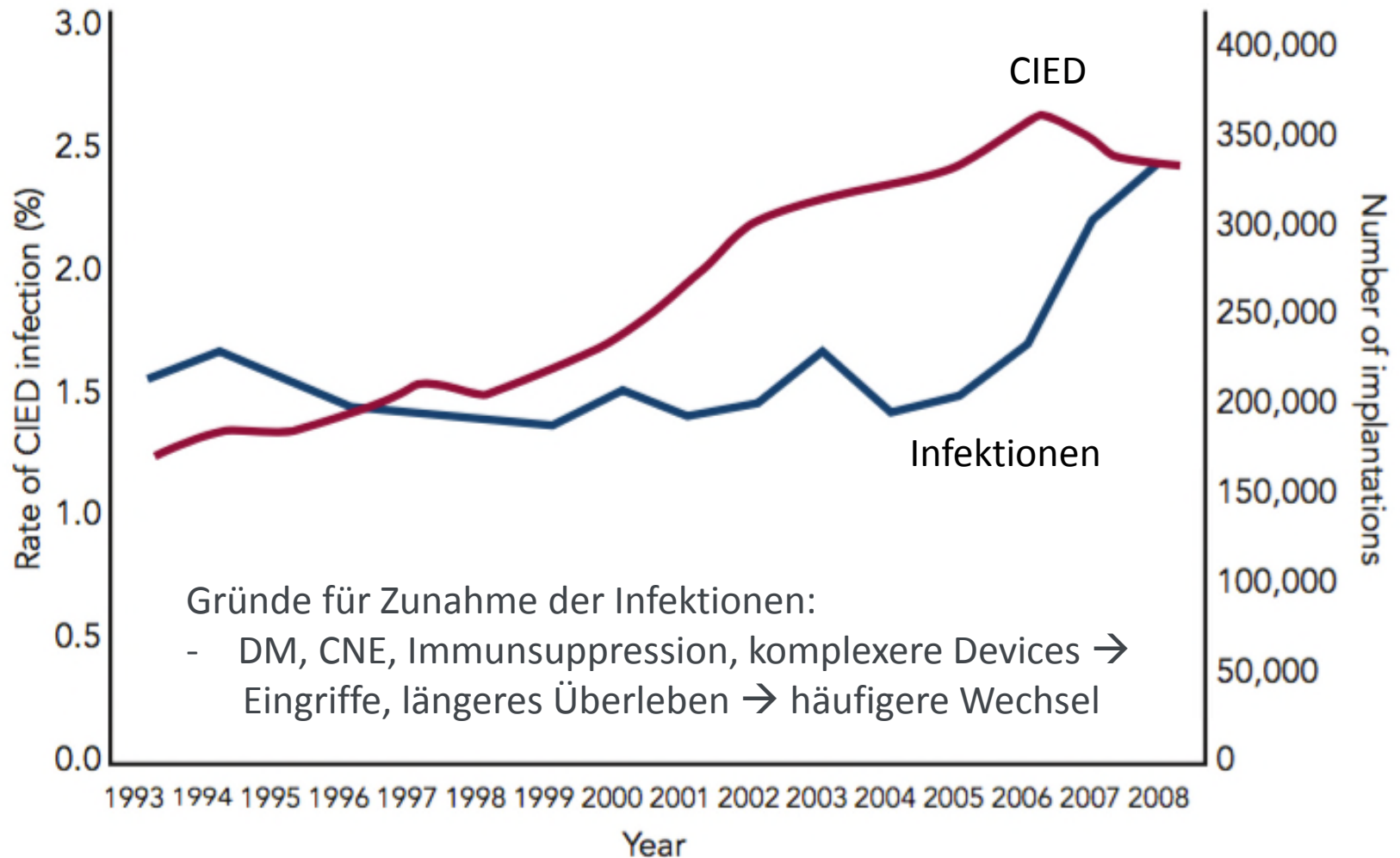


Endokarditis

Dr. med. Stefan Hagel, M.Sc.

Institut für Infektionsmedizin & Krankenhaushygiene

Epidemiologie



Epidemiologie

- Infektionsrisiko:
 - Overall 0.5-2.2% (18 Studien, follow up 6w-11J)
 - ICD/CRTD >> SM
 - Primary vs. Revision → 2-5 fach geringeres Risiko
- 10% aller Endokarditiden sind ICED-assoziiert
- 1-Jahr Sterblichkeit: +2.4fach vs. Pt ohne Device-Infektion

Risikofaktoren

• Kortikosteroide	13.9
• Vorherige ICED-Infektion	11.3
• Chron. Hauterkrankung	10.6
• Dialysepatienten	8.6
• Hämatom	4.0 – 6.7
• Frühe Re-Intervention	2.7 – 15
• Fieber/syst. Infektion	5.8
• Temp. Pacing	2.5 – 5.0
• D. mellitus	3.2 – 3.5

Pathogenese

- i.R. der Implantation
- i.R. einer Perforation durch die Haut
- i.R. einer Bakteriämie



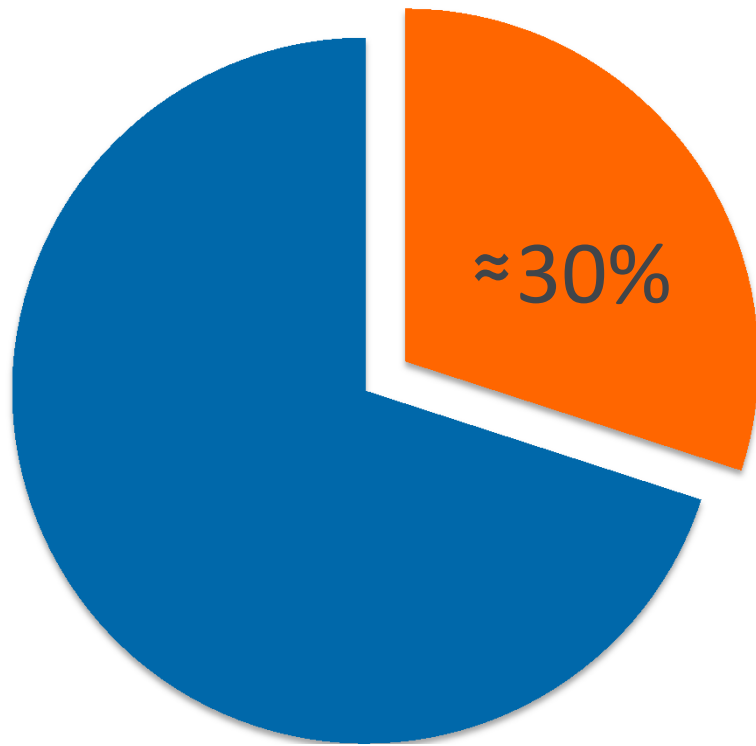
Nielsen et al.,
European Heart Journal 2015

SM/AICD-Infektion

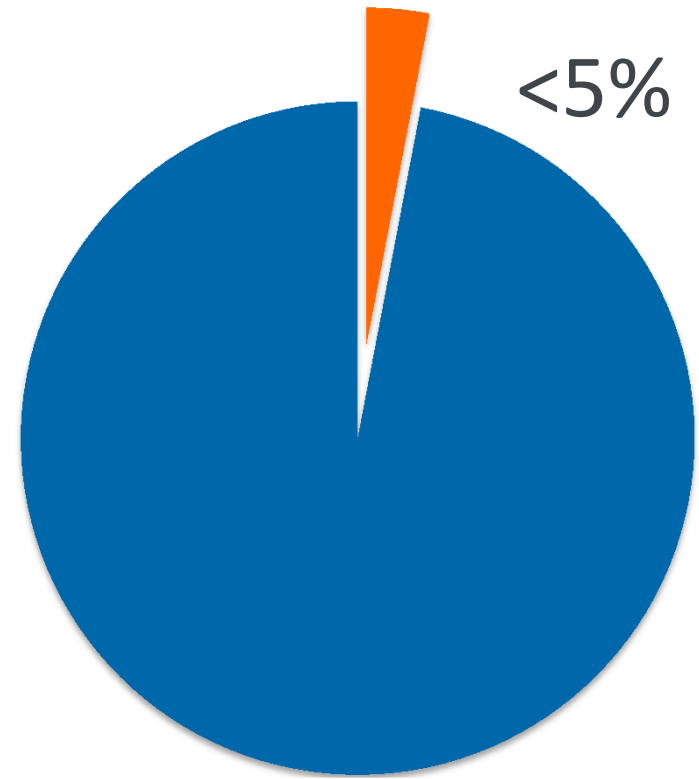
- Kultur-negativ 15% - (49%)
- Gram-pos Erreger 68% - 93% (KNS > *S. aureus*)
- Gram-neg Erreger 1% - 17%

Pathogen (number of studies reporting this pathogen)	Range in studies using patients as the denominator	Range in studies using isolates as the denominator
CoNS (17)	10% ^a - 68%	42% - 77%
<i>Staphylococcus aureus</i> (16)	24% - 59%	10% - 30%
Gram-negative bacilli (11)	1% - 17%	6% - 11%
<i>Enterococcus</i> spp. (6)	5% - 6% ^b	0.4% - 10% ^b
<i>Streptococcus</i> spp. (5)	4% - 6% ^b	3% - 10% ^b
<i>Propionibacterium</i> spp. (3)	—	0.8% - 8%
Fungi (5)	0.5% - 2%	0.4% - 1.4%

Sekundäre Device-Infektion i.R. einer Bakteriämie

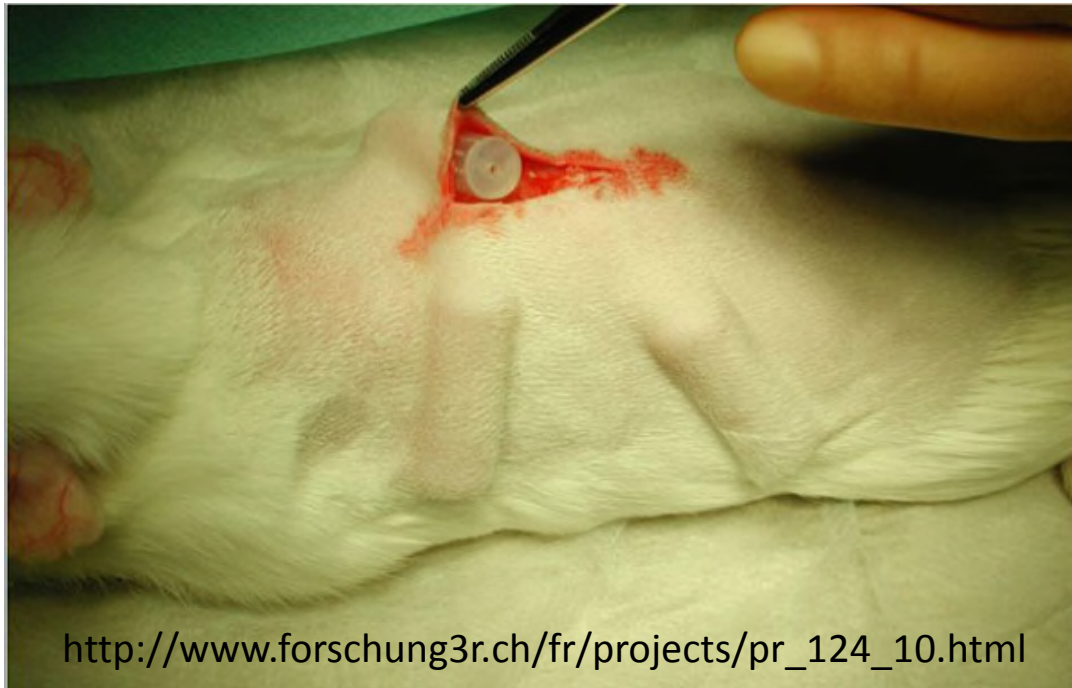


S. aureus - Bakteriämie



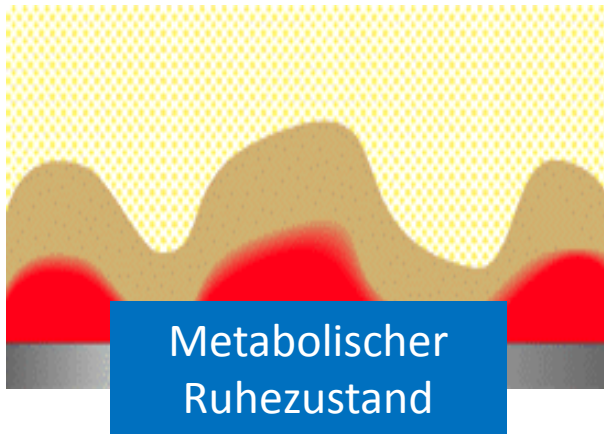
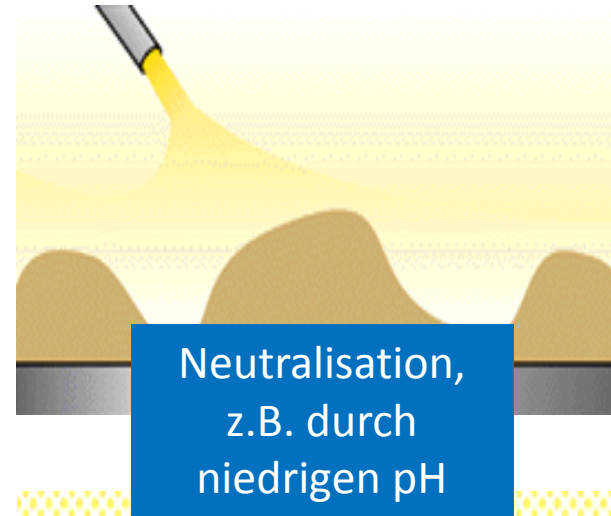
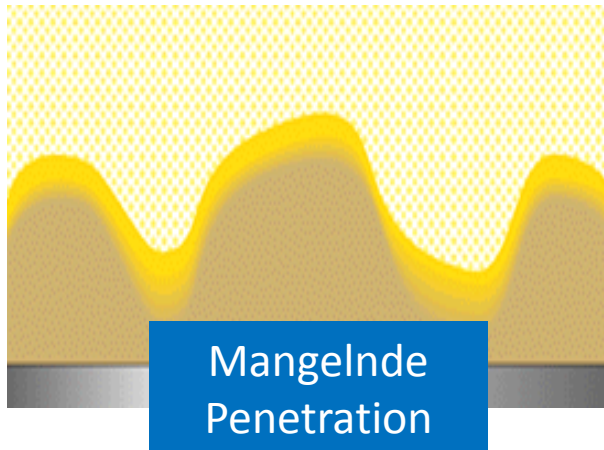
gram-neg Bakteriämie

Fremdkörperinfektion: wenige Bakterien erforderlich



- Ohne FK: 100 Mio cfu *S. aureus* → keine Infektion/Abszess
- Mit FK: 100 cfu *S. aureus* → Fremdkörperinfektion und Abszess

Warum sind Biofilme schwer eradizierbar?



Klinik

- Lokale Rötung, Schwellung, Perforation, Schmerzen, Sekretion → Septischen Schock
- 30% unspezifisch (Fieber, AZ-Verschlechterung)
- Normales CRP, keine Leukozytose möglich

Wann sollte auch daran gedacht werden?

- unklar erhöhte Entzündungszeichen
- Appetitverlust
- Nachtschweiß
- rez. Pneumonien (→ pulmonale Embolien)
- wiederholt positive Blutkulturen mit v.a. gram-pos Erreger
- Okkulte *S. aureus* Bakteriämie → Explantation Device (Klasse B Empfehlung, AHA)

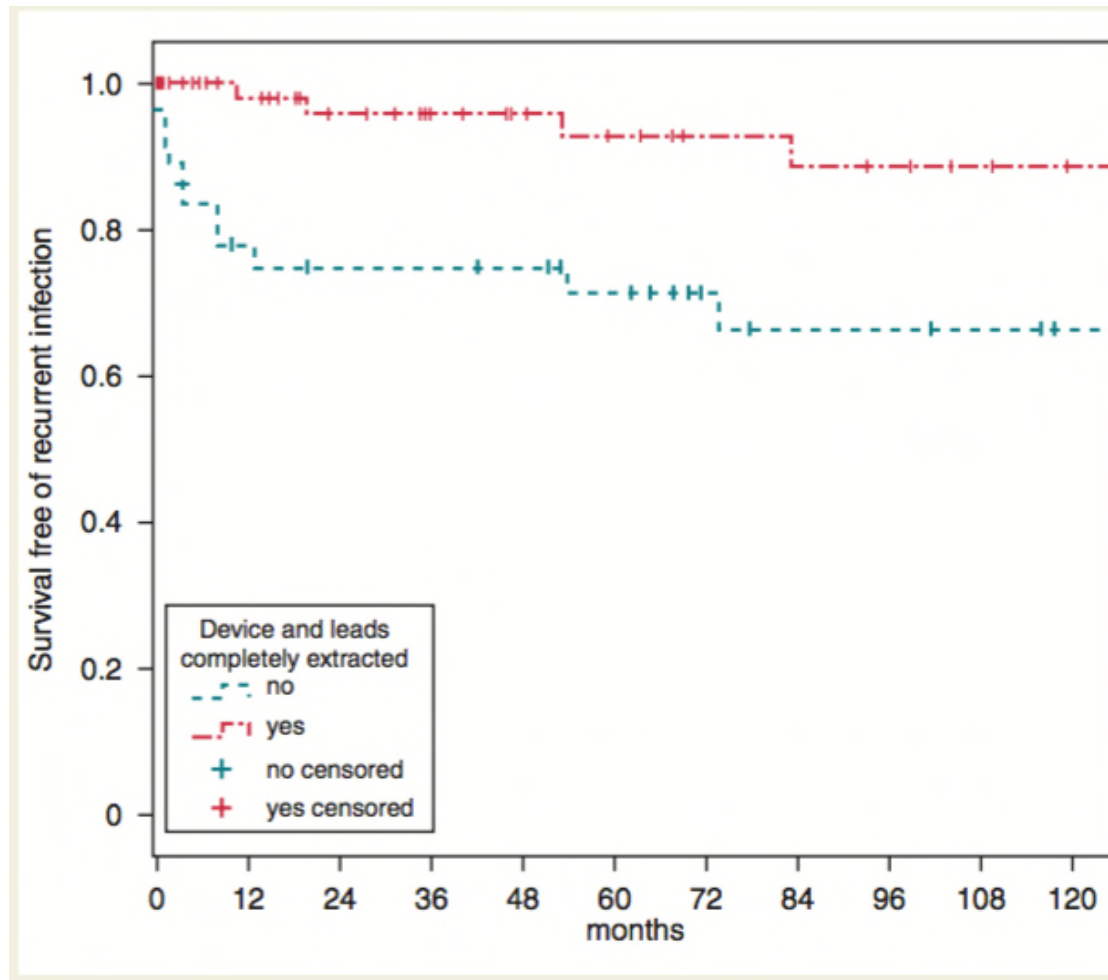
Diagnostik

- >3 Paar Blutkulturen (aerob & anaerob)
 - Abnahme VOR Beginn der Antibiotikatherapie
 - Bei klinisch stabilem Pat. mit Abstand von 6h zwischen BKs
- 2 Paar Blutkulturen 48-72h nach Entfernung des ICED
- 2 cm² Gewebeprobe für mikrobiologische Kultur aus Schrittmachertasche und/oder Aspirat (Pus, Sekretion)
- Schrittmachersonden (cave: Kontamination bei Extraktion)

Management – Explantation!!!

- Aufgrund Biofilm-Problematik Heilung nur sicher mit Entfernung aller Fremdmaterialien möglich
- Auch komplette Explantation empfohlen wenn Aggregat/Sonden freiliegend (ohne sichtbare lokale Infektzeichen)
- Relaps ohne Entfernung: ca. 30-50%
- Relaps mit Entfernung: 0-7%

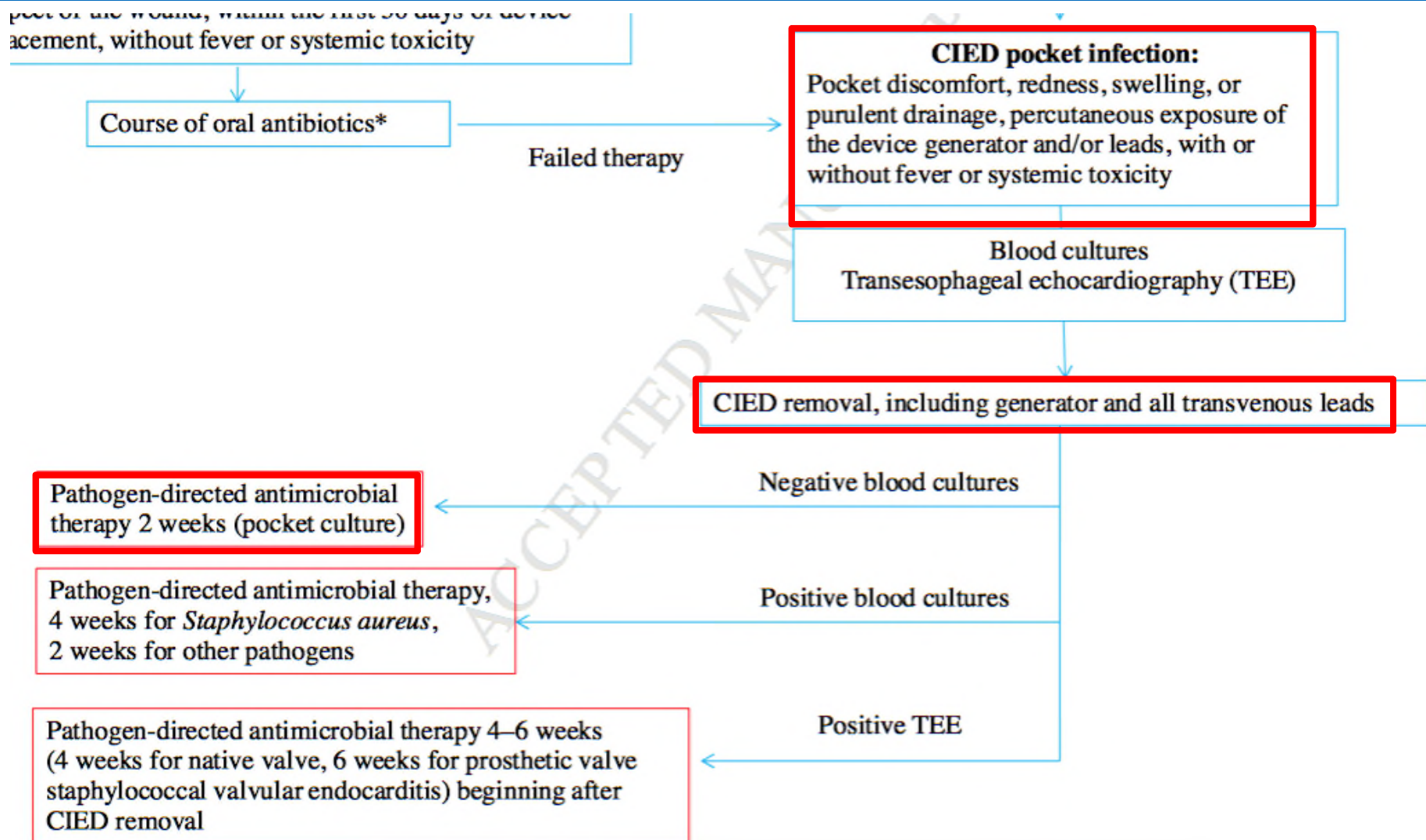
Komplette Entfernung erforderlich



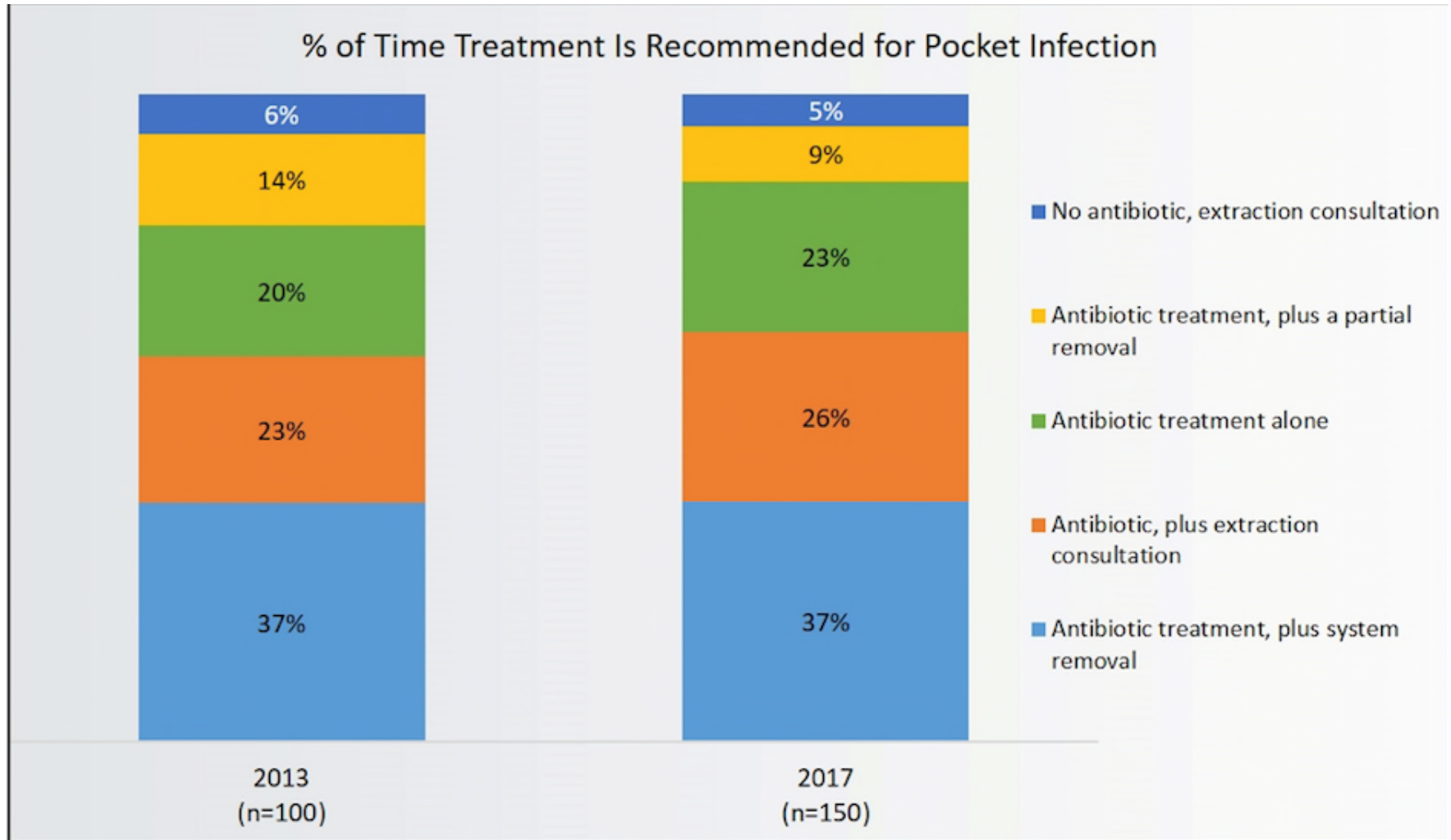
Management SM/AICD-Infektion

Art der Infektion	Explantation	Dauer AB-Therapie
Unkomplizierte SM-Tascheninfektion- device removable	Aggregat + Sonden	10-14 Tage (i.v./p.os)
Unkomplizierte SM-Tascheninfektion – Sondenextraktion nicht mgl.	Aggregat	6 Wochen i.v.
ICED-IE (mit oder ohne SM- Tascheninfektion) - device removable	Aggregat + Sonden	Mindestens 4 Wochen i.v.
ICED-LI (SM-Tascheninfektion) - device removable	Aggregat + Sonden	1 Woche nach Entfernung (Gesamt 14 Tage)
ICED-IE or ICED-LI (ohne SM- Tascheninfektion) UND Sondenextraktion nicht mgl. UND Notwendigkeit für ICED	Alles in situ belassen	6 Wochen i.v.

Management SM/AICD-Infektion



Was würden sie bei einer gesicherten Tascheninfektion unternehmen?



Umfrage Spectranetics: Elektrophysiologen in UK, Frankreich und D (keine Extraktoren)

USA, Umfrage, 543 ID-Specialists

ular ejection fraction).

Chronic Suppressive Antimicrobial Therapy for Retained CIED

In a patient with CIED lead-associated endocarditis where complete device removal is not possible, 334 (93%) reported they would treat with chronic suppressive oral antimicrobial therapy following an initial course of intravenous therapy. A majority (239/329; 73%) would continue suppression indefinitely; only 32 (10%) would suppress for 6 months or less.

Antibiotikatherapie

Substanz (empirisch):

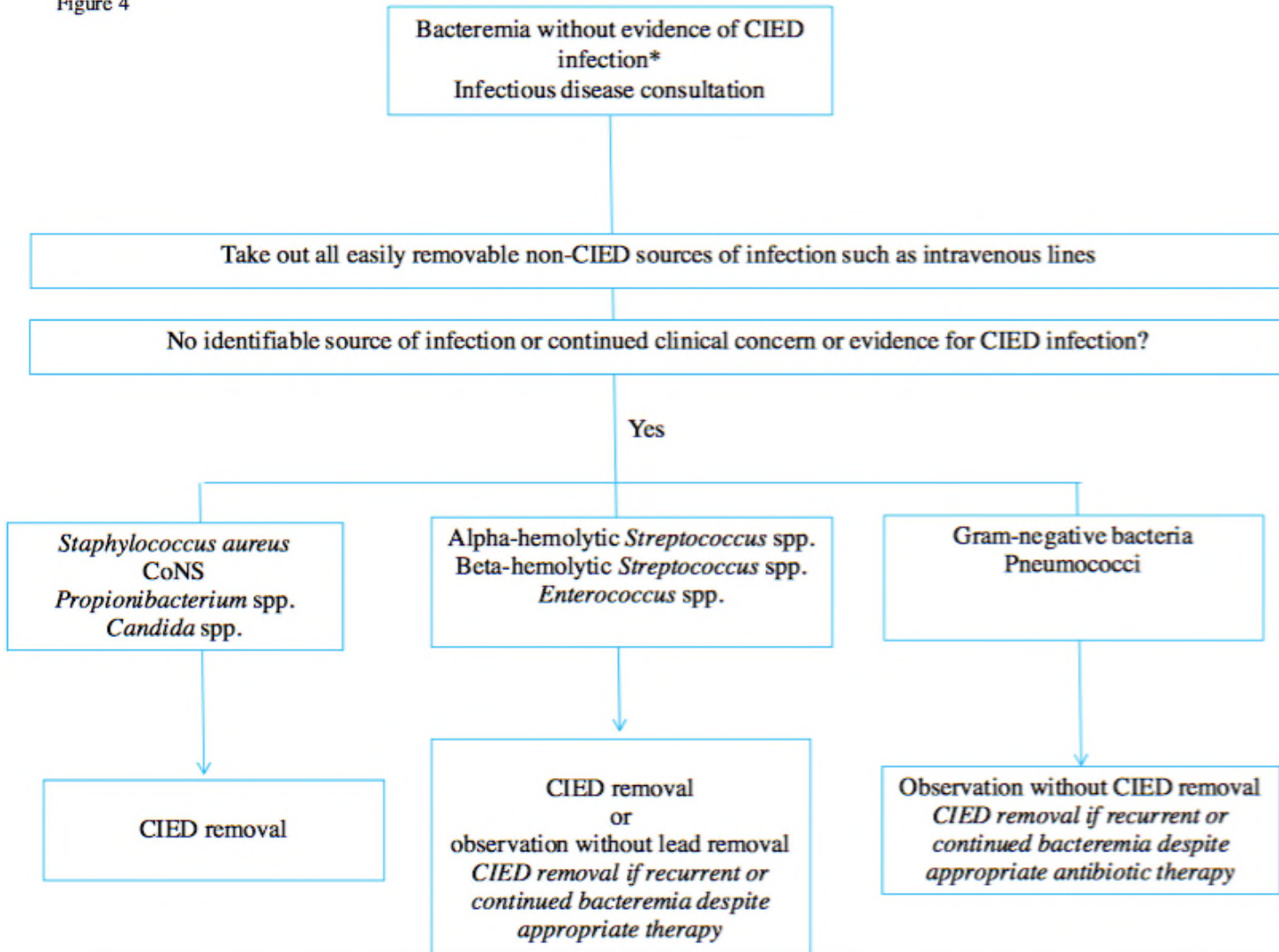
- Daptomycin 10-12mg/kg KG 1-0-0 i.v.
- Vancomycin (Zieltalspiegel 15-20 mg/l) + β -Laktam
- + ggf. Abdeckung gram-neg Erreger bei Sepsis (z.B. Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5g)
- Ceftarolin („Ceftriaxon“ + „MRSA“ + „E. faecalis“)

Substanz (gezielt):

- Staphylex 9-12g/d, Cefazolin 6g/d
- (Suppression: Cotrim 3x 960mg, Cefalexin 3g/d p.os
+ Kombination mit Rifampicin bei Rest-Fremdmaterial)

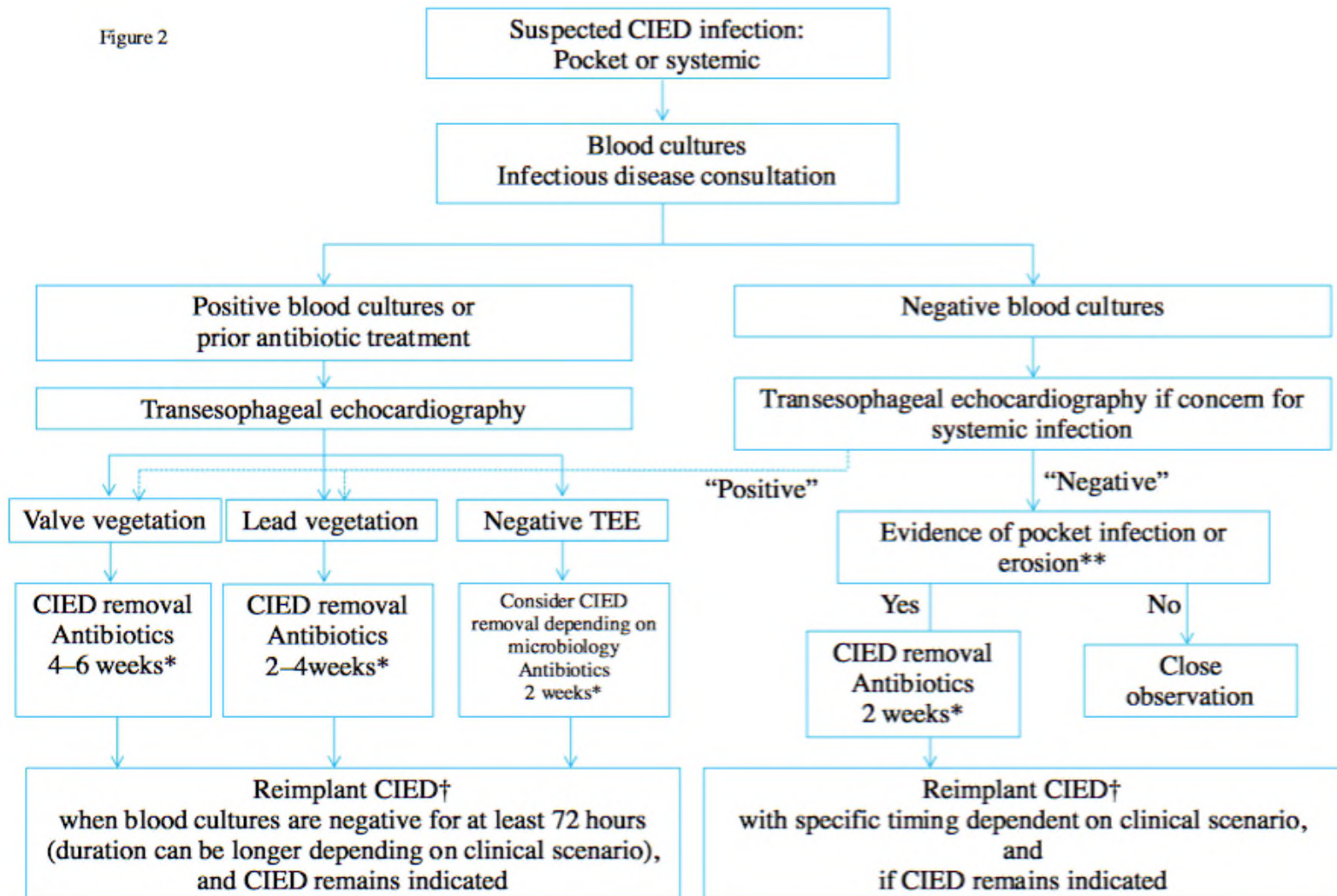
Bakteriämie ohne Hinweis für eine Device-Infektion

Figure 4



Reimplantation?

Figure 2



Epidemiologie

- Häufigkeit: 2-10 Fälle pro 100.000 Personenjahre (Gesamtbevölkerung), ca. 68% Männer
- Klappenverteilung: Mitral > Aortenklappe > Trikuspidal > Pulmonalk.
- Risikofaktoren: i.v. Drogenabusus, Klappenschaden, vorherige Endokarditis, angeborene Herzfehler, i.v. Zugang/Schrittmacher/ICD, Diabetes, Haemodialyse
- Krankenhausmortalität 10-20% (nosokomial / *S. aureus* 30%), 1-Jahres-Mortalität ca 40%
- Anteil der nosokomialen Fälle steigend

Historische Mortalität

■ Mortalität in der prä-antibiotischen Ära

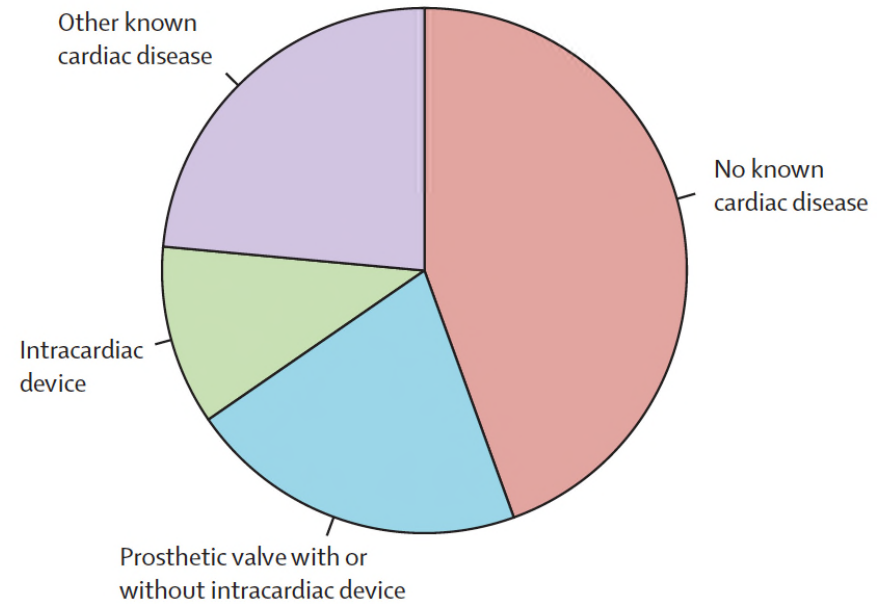
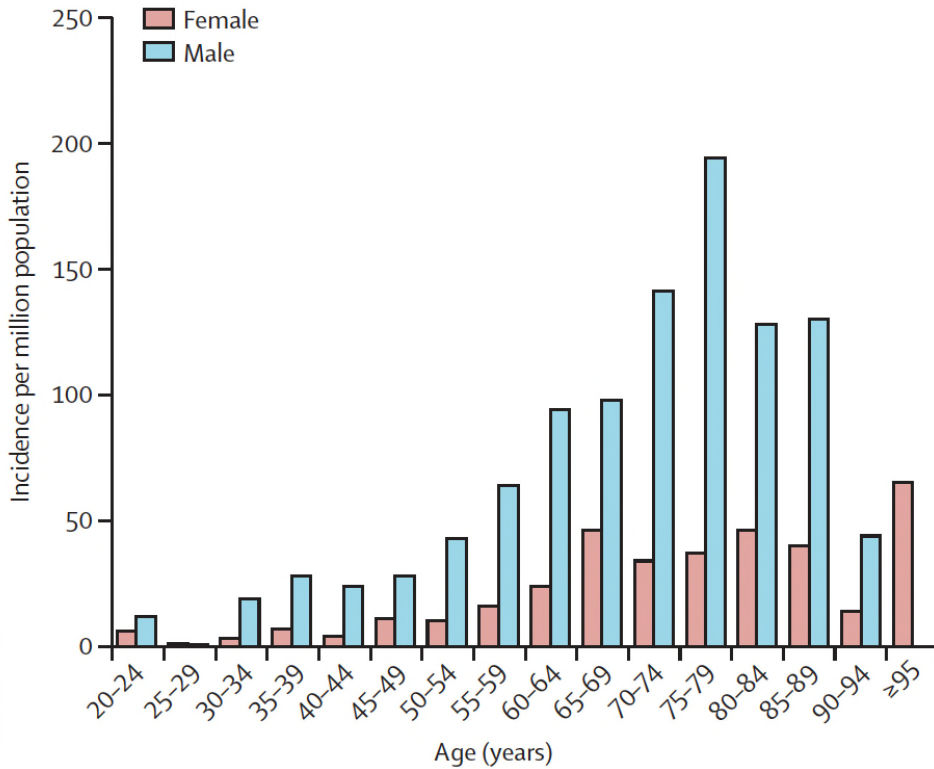
- Osler, 1909 100% (10/ 10)
- Horder, 1909 99% (149/150)
- Kelson, 1945 100% (250/250)

■ Mortalität in der Antibiotika-Ära

- Van der Meer, 1992 20% (1986 – 1988)
- Ferreiros, 2006 25% (2001 – 2002)
- Murdoch, 2009 18% (2000 – 2005)



Inzidenz



Endokarditis Pathophysiologie

- hämodynamische Faktoren
 - „High-velocity Jet Stream“
 - Strömung von linker nach rechter Kammer
 - kleine Öffnung → hoher Druckgradienten
- Läsionen bilden sich, wo der Jet Stream auf das Endokard trifft
 - Schädigung Endothel
 - Freilegung von Bindegewebsstrukturen
 - Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten
 - „Nonbacterial Thrombotic Endocarditis“ NBTE (steril)
- sterile Läsionen auch in der Umgebung von Kathetern, Inzisionen, Narben

Endokarditis: klassische Einteilung

- Akute Endokarditis
 - Subakute Endokarditis
 - Chronische Endokarditis (Endocarditis lenta)
- Beschreibt Dynamik der unbehandelten Endokarditis (Symptombeginn bis Tod)
- *Akut: ≤ 6 Wochen*
 - *Subakut: 6 Wochen – 3 Monate*
 - *Chronisch: ≥ 3 Monate*

Endokarditis: klinische Präsentation

- Akuter Beginn (Tage): meist *S. aureus* oder β -hämolytische Streptokokken (*S. pyogenes* (GAS), *S. agalactiae* (GBS))
- Subakuter Beginn (Wochen): meist vergrünende Streptokokken (*S. viridans*, *S. salivarius*, *S. intermedius* oder *Granulicatella adiacens*))
oder Enterokokken

Manifestation der Endokarditis

- Entzündung durch invasive Infektion
- Klappendestruktion, paravalvuläre Abszesse
- septische Embolien 20-40% (klinisch)
- ausgeprägte Immunreaktionen
 - Immunkomplexablagerungen (subakute Endokarditis)
 - „Herd“-Nephritis (subakut >90%, Mikrohämaturie)
 - Osler Knoten
 - transiente RF-Positivität (20-50%) (auch Kryoglobuline, ANA, Phospholipidantikörper)

Symptome & Zeichen

■ Allgemeinsymptome	95 – 100%
■ Fieber	85 – 100%
■ Arthralgien, Myalgien	20 – 40%
■ Hautmanifestationen	30 – 70%
■ Splenomegalie	15 – 50%
■ patholog. Herzgeräusch	60 – 99%
■ neurolog. Komplikationen	30 – 35%
■ Embolien	10 – 40%

■ Appetitlosigkeit	68 %
■ Gewichtsverlust	49 %
■ Nachtschweiß	62 %
■ Abgeschlagenheit	45 %

■ Petechien	20-40%
■ Splinter-Häm.	10-30%
■ Osler-Knötchen	10-25%
■ Janeway-Läsion	< 5%

■ Hirnembolie	
■ mykotisches Aneurysma	
■ Hirnabszeß	
■ Enzephalopathie	

Naber, Chemotherapie J 2004 – Murdoch, JAMA 2009

Endokarditis ist mehr als eine Herzklappeninfektion

- 3/29 (10.3%) Patienten mit Arthritis haben Endokarditis
- 28/91 (31%) Patienten mit Spondylodiszitis haben Endokarditis
- 30/606 (5%) Patienten mit Endokarditis haben Spondylodiszitis



2781 Pt. mit Enddokarditis

• <i>Staphylococcus aureus</i>	31 %
• Viridans Streptokokken	17 %
• Koagulase-negative Staphylokokken	11 %
• Enterokokken	10 %
• <i>Streptococcus bovis</i>	6 %
• Andere Streptokokken	6 %
• HACEK	2 %
• Pilze	2 %
• Polymikrobiell	10 %
• Andere	4 %

HACEK = Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomyces, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae und K. denitrificans.

Blutkultur negative Endokarditis

Microorganism	Present study ^a (n = 740)	Study by location [reference]			
		France [3] (n = 348)	France [29] (n = 88)	Great Britain [30] (n = 63)	Algeria [31] (n = 62)
<i>Bartonella</i> species	12.4	28.4	0	9.5	22.6
<i>Brucella melitensis</i>	0	0	0	0	1.6
<i>Chlamydia</i> species	0	0	2.2	1.6	0
<i>Corynebacterium</i> species	0.5	0	1.1	0	1.6
<i>Coxiella burnetii</i>	37.0	48	7.9	12.7	3.2
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.5	0	0	0	0
HACEK bacteria	0.5	0	0	0	3.2
<i>Staphylococcus</i> species	2.0	0	3.4	11.1	6.4
<i>Streptococcus</i> species	4.4	0	1.1	6.3	3.2
<i>Tropheryma whipplei</i>	2.6	0.3	0	0	0
Other bacteria	3.0	1.1	1.1	1.6	1.6
Fungi	1.0	0	0	6.3	1.6
No etiology	36.5	22.1	82.9	50.8	54.8

NOTE. Data are percentages. HACEK, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*.

^a Patients classified as excluded were not included in this analysis.

Diagnostik



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)**

Endokarditisteam

Merkmale des „Endokarditis-Teams“

Wann soll ein IE-Patient zum „Endokarditis-Team“ in einem Referenzzentrum überwiesen werden

1. Patienten mit komplizierter IE, d.h. Endokarditis kombiniert mit HI, einem Herz-Abszess, embolischen oder neurologischen Komplikationen oder AHF, sollten frühzeitig zu einem Referenzzentrum mit direkt verfügbarer Chirurgie überwiesen und dort behandelt werden.
2. Patienten mit unkomplizierter IE können initial in einem nicht-Referenzzentrum behandelt werden, aber unter regelmäßiger Kommunikation mit dem Referenzzentrum, Konsultation des multidisziplinären „Endokarditis-Teams“ und, sofern erforderlich, mit einem Besuch des Referenzzentrums.

Eigenschaften des Referenzzentrums

1. Unmittelbare Verfügbarkeit von Apparatediagnostik, einschließlich TTE, TEE, Mehrschicht-CT, MRT und nuklearmedizinischer Bildgebung.
2. Unmittelbarer Zugang zur Herzchirurgie sollte in frühen Erkrankungsstadien möglich sein, insbesondere in Fällen von komplizierter IE (HI, Herz-Abszess, große Vegetation, neurologische oder embolische Komplikation).
3. Verschiedene Spezialisten sollten vor Ort anwesend sein (das „Endokarditis-Team“), darunter zumindest Herzchirurgen, Kardiologen, Anästhesisten, Infektiologen, Mikrobiologen und, sofern verfügbar, Spezialisten für Klappenerkrankungen, AHF, Schrittmacher-Explantation, Echokardiographie und andere kardiale Bildgebungsverfahren, Neurologen sowie Einrichtungen für Neurochirurgie und interventionelle Neuroradiologie.

Diagnostik

Der klinische Verlauf der IE ist hoch variabel und abhängig vom ursächlichen Mikroorganismus und dem Vorhandensein einer vorbestehenden Herzerkrankung und dem klinischen Erscheinungsbild. Bei älteren und immunkompromittierten Patienten wird häufig ein eher untypisches Erscheinungsbild beobachtet. Die Diagnosestellung kann erschwert sein bei Patienten mit Klappenprothesen oder intrakardial implantiertem Fremdmaterial sowie bei negativer Blutkultur (BCNIE). Die Duke-Kriterien sind zwar hilfreich für die Einstufung der IE, bei einigen Untergruppen (CDRIE, PVE, BCNIE) aber von begrenztem Nutzen und ersetzen nicht die klinische Beurteilung.

Die Echokardiographie und die Mikrobiologie sind die Eckpfeiler der Endokarditisdiagnostik.

DUKE Kriterien

1994, *Duke* Endocarditis Service

- 405 Fälle 1985-1992, Bewertung nach Kriterien
- Vergleich mit pathol./autoptisch gesicherten Fällen: 80% „gesichert“, 20% „möglich“, 0% „Ausschluss“

validiert in >10 Serien an >1.500 Patienten
wenige Modifikationen

Neue diagnostische Kriterien

- Nachweis von paravalvulären Läsionen im Herz-CT (Major-Kriterium)
- Bei Verdacht auf eine PVE, eine abnorme Aktivität in der Umgebung der Implantationslokalisation nachgewiesen im ^{18}F -FDG-PET/CT (nur wenn Prothese >3Mon implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten (Major-Kriterium)
- Der Nachweis von kürzlich embolischen Ereignissen oder infektiösen Aneurysmen nur in der Bildgebung (stumme Ereignisse) (Minor-Kriterium)

Definition ESC 2015 („modifizierte DUKES“)

Hauptkriterien

1. Blutkulturen positiv für eine IE

- a. Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen:
 - Viridans-Streptokokken, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), HACEK-Gruppe, *Staphylococcus aureus*; oder
 - ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus; oder
- b. Mikroorganismen vereinbar mit einer IE in anhaltend positiven Blutkulturen:
 - Mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder
 - Jede von drei oder eine Mehrzahl von ≥ 4 unabhängigen Blutkulturen (erste und letzte Probe in mindestens einer Stunde Abstand entnommen); oder
- c. Eine einzelne positive Blutkultur mit *Coxiella burnetii* oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer $> 1:800$

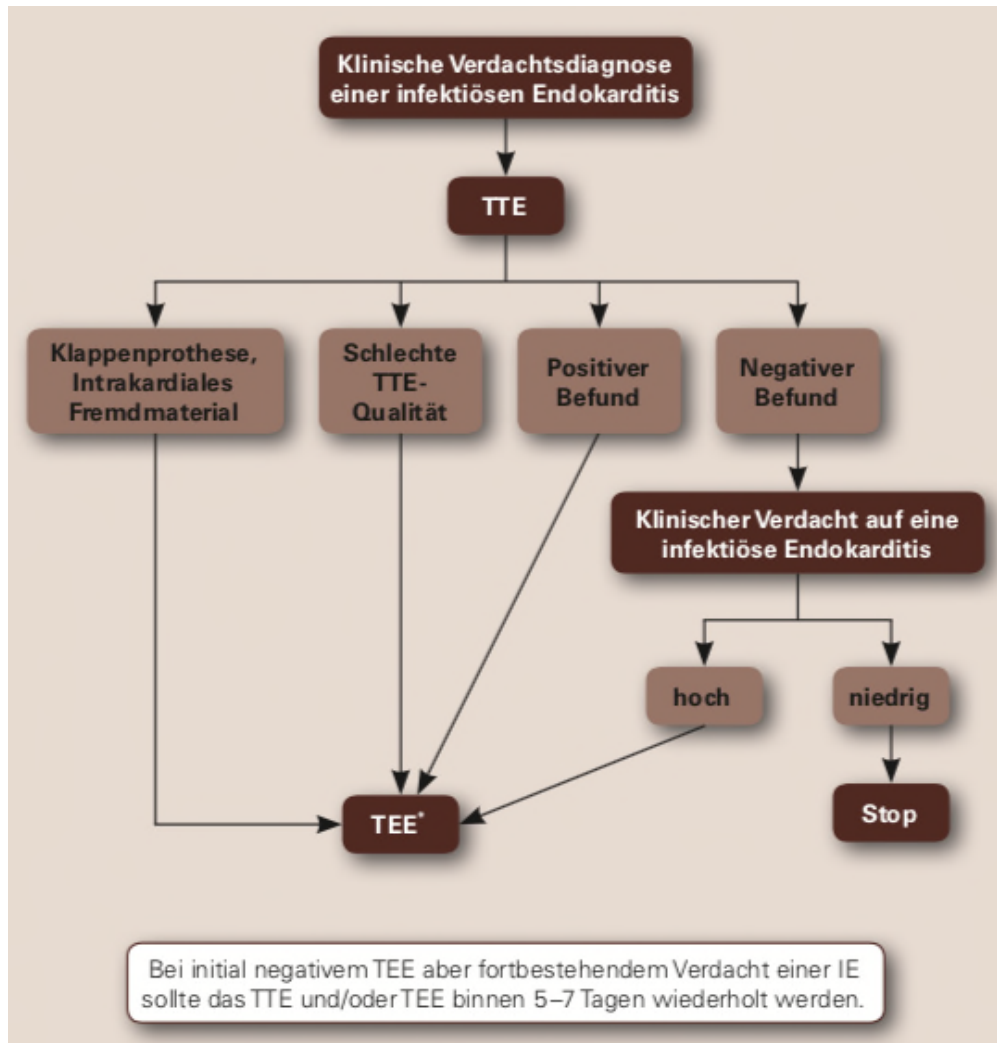
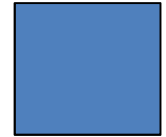
2. Bildgebung positiv für eine IE

- a. Echokardiogramm positiv für IE:
 - Vegetation
 - Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel
 - Klappenperforation oder Aneurysma
 - neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese
- b. Abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im ^{18}F -FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten
- c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen



- mind. 3 Paar periphere BK vor Antibiotika
- verlängerte Bebrütungszeit wg. HACEK (21d)
- 1/3 Blutkultur negativ steril
 - begonnene Antibiose oder
 - Atypische Erreger

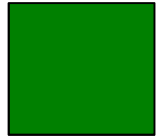
Echokardiographie



Hauptkriterien:

- Vegetationen
- (Herz) Abszess
- Neue Dehiszenz einer Klappenprothese

Definition ESC 2015

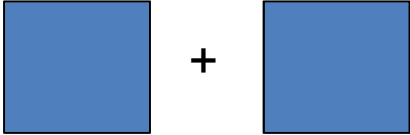












Nebenkriterien






1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
2. Fieber: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$
3. Vaskuläre Phänomene (**einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden**): schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen
4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren
5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium (s.o.) entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Organismus

Bewiesen?

IE bewiesen

1.  + 
2.  +  +  + 
3.  +  +  +  + 
4. Histologie/Kultur aus Klappe positiv

IE möglich

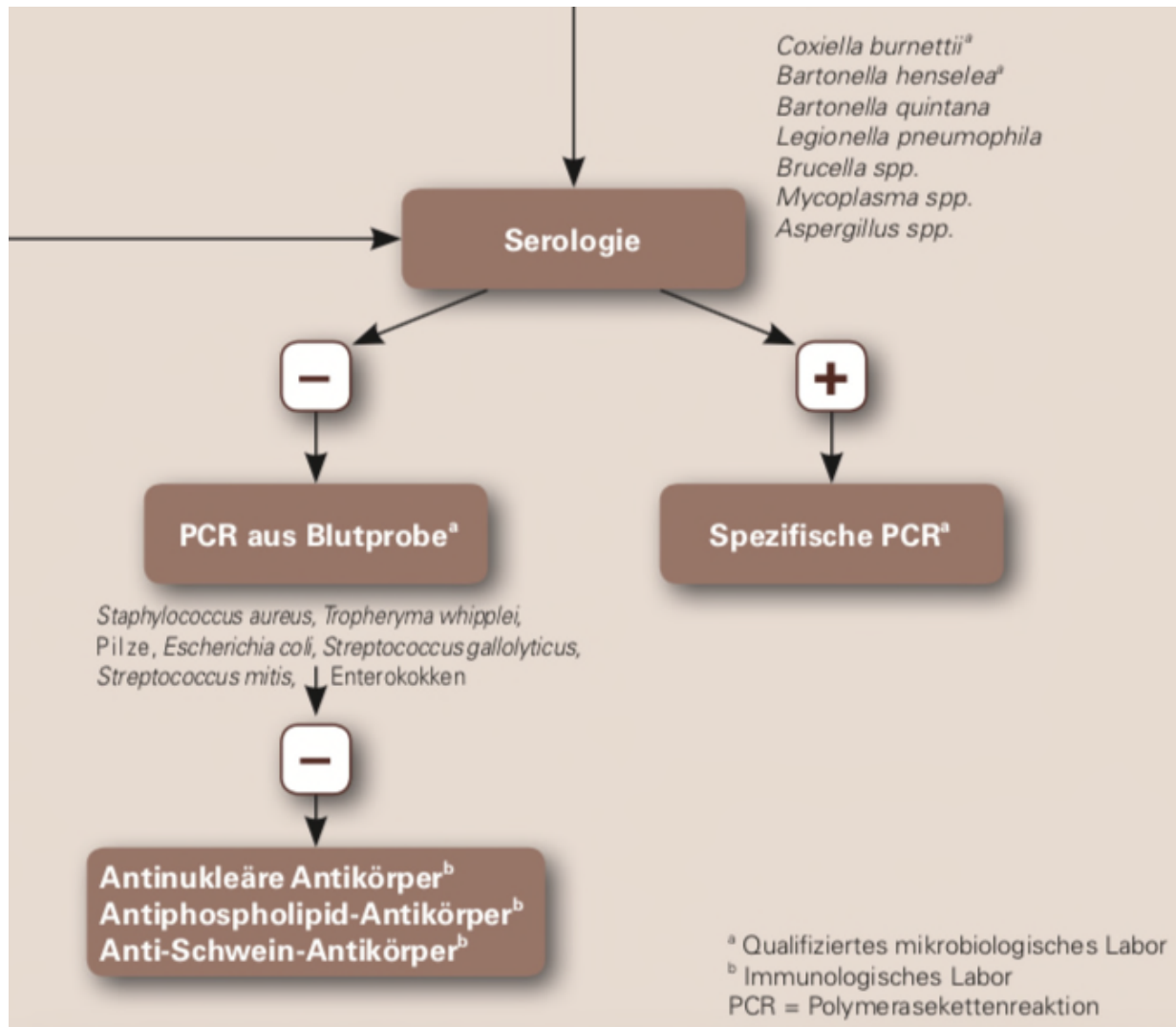
1.  + 
2.  +  + 

IE widerlegt

Kriterien für mögliche IE nicht erfüllt

- alternative Diagnose bestätigt
- Verschwinden der klinischen IE Symptome unter AB-Therapie < 4 d
- kein histopathologischer IE Nachweis im Resektat (AB-Therapie < 4 d)

Diagnostik: BK – negative Endokarditis



Therapie



Grundsätze der Therapie

- bakterizid wenn möglich
- Ziel: Sterilisierung der Vegetation, Behandlung extrakardialer Absiedlungen
- *cave*: besondere Erregerphysiologie in der Vegetation
- bei Kunstklappen-Endokarditis längere antibiotische (Kombinations-)Therapie

Therapiedauer

”In NVE needing valve replacement by a prosthesis during antibiotic therapy, the post-operative antibiotic regimen should be that recommended for NVE, not for PVE.

In both NVE and PVE, the duration of treatment is based on the first day of effective antibiotic therapy, not on the day of surgery.

After surgery, a new full course of treatment should only start if valve cultures are positive, the choice of antibiotic being based on the susceptibility of the latest recovered bacterial isolate.”

Therapie: Evidenz?

[Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 19;4:CD009880. doi: 10.1002/14651858.CD009880.pub2.](#)

A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis.

[Martí-Carvajal AJ¹](#), [Dayer M](#), [Conterno LO](#), [Gonzalez Garay AG](#), [Martí-Amarista CE](#), [Simancas-Racines D](#).

MAIN RESULTS: Four small randomised controlled trials involving 728 allocated/224 analysed participants met our inclusion criteria. These trials had a high risk of bias. Drug companies sponsored two of the trials. We were unable to pool the data due to the heterogeneity in outcome definitions and the different antibiotics used. The included trials compared the following antibiotic schedules. The first trial compared quinolone (levofloxacin) plus standard treatment (anti-staphylococcal penicillin (cloxacillin or dicloxacillin), aminoglycoside (tobramycin or netilmicin) and rifampicin) versus standard treatment alone reporting uncertain effects on all-cause mortality (8/31 (26%) with levofloxacin plus standard treatment versus 9/39 (23%) with standard treatment alone; RR 1.12, 95% CI 0.49 to 2.56, very low quality evidence). The second trial compared daptomycin versus low-dose gentamicin plus an anti-staphylococcal penicillin (nafcillin, oxacillin or flucloxacillin) or vancomycin. This showed uncertain effects in terms of cure rates (9/28 (32.1%) with daptomycin versus 9/25 (36%) with low-dose gentamicin plus anti-staphylococcal penicillin or vancomycin, RR 0.89 95% CI 0.42 to 1.89; very low quality evidence). The third trial compared cloxacillin plus gentamicin with a glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) plus gentamicin. In participants receiving gentamicin plus glycopeptide only 13/23 (56%) were cured versus 11/11 (100%) receiving cloxacillin plus gentamicin (RR 0.59, 95% CI 0.40 to 0.85; very low quality evidence). The fourth trial compared ceftriaxone plus gentamicin versus ceftriaxone alone and found no conclusive differences in terms of cure (15/34 (44%) with ceftriaxone plus gentamicin versus 21/33 (64%) with ceftriaxone alone, RR 0.69, 95% CI 0.44 to 1.10; very low quality evidence). The trials reported adverse events, need for cardiac surgical interventions, uncontrolled infection and relapse of endocarditis and found no conclusive differences between comparison groups (very low quality evidence). No trials assessed septic emboli or quality of life.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Limited and very low quality evidence suggested that there were no conclusive differences between antibiotic regimens in terms of cure rates or other relevant clinical outcomes. However, because of the very low quality evidence, this needs confirmation. The conclusion of this Cochrane review was based on randomised controlled trials with high risk of bias. Accordingly, current evidence does not support or reject any regimen of antibiotic therapy for treatment of infective endocarditis.

Behandlung einer durch orale Streptokokken und Streptococcus bovis-Gruppe verursachten IE

Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Therapiedauer (Wochen)	Empf.-grad	Evidenz-grad
Penicillinempfindliche Stämme (MHK ≤ 0,125 mg/l) orale und Verdauungstrakt-Streptokokken				
Standardbehandlung über 4 Wochen				
Penicillin G	12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4–6 Dosen oder kontinuierlich	4	I	B
oder Ampicillin	3–4 x 2–4 g i.v.	4		
oder Ceftriaxon	2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	4		
Standardbehandlung über 2 Wochen				
Penicillin G	12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4–6 Dosen oder kontinuierlich	2	I	B
oder Ampicillin	3–4 x 2–4 g i.v.	2		
oder Ceftriaxon	2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	2		
Kombiniert mit Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		
oder Netilmicin	4–5 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		
Bei Patienten mit β-Laktam-Allergie				
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4	I	C

Therapie

Relative Penicillinresistenz (MHK 0,25–2 mg/l)				
Standardbehandlung				
Penicillin G	24 Millionen U/Tag in	4	I	B
oder	4–6 Dosen oder kontinuierlich			
Ampicillin	3–4 x 4 g i.v.	4		
oder				
Ceftriaxon	2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	4	I	B
Kombiniert mit				
Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		
Bei Patienten mit β -Laktam-Allergie				
Vancomycin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen	4	I	C
mit				
Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		

Therapie

Behandlung einer durch <i>Staphylococcus</i> spp. verursachten IE				
Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Therapiedauer (Wochen)	Empf.-grad	Evidenz-grad
Nativklappen				
Methicillin-empfindliche Staphylokokken				
Flucloxacillin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen	4–6	I	B
Patienten mit Penicillin-Allergie oder Methicillin-resistente Staphylokokken				
Vancomycin	30–60 mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen	4–6	I	B
Alternativ				
Daptomycin	10 mg/kg/Tag i.v. 1x täglich	4–6	IIa	C

Therapie

Klappenprothesen

Methicillin-empfindliche Staphylokokken

Flucloxacillin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen	≥ 6	I	B
mit Rifampicin	900 (–1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen	≥ 6		
und Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		

Patienten mit Penicillin-Allergie oder Methicillin-resistente Staphylokokken

Vancomycin	30–60 mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen	≥ 6	I	B
mit Rifampicin	900 (–1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen	≥ 6		
und Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2		

Therapie

Behandlung einer durch Enterococcus spp. verursachten IE

Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Therapiedauer (Wochen)	Empf.-grad	Evidenz-grad
Betalaktam- und Gentamicin-empfindliche Stämme				
Ampicillin <i>mit</i> Gentamicin	3–4 x 2–4 g i.v. 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	4–6 2–6	I	B
Ampicillin <i>mit</i> Ceftriaxon	3–4 x 2–4 g i.v. 2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	6 6	I	B
Vancomycin <i>mit</i> Gentamicin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	6 6	I	C

Empirische Therapie

Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Empf.-grad	Evidenz-grad
Ambulant erworbene Nativklappen-Endokarditis oder späte PVE (≥ 12 Monate postoperativ)			
Ampicillin mit (Flu)cloxacillin mit Gentamicin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen 12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	IIa	C
Vancomycin mit Gentamicin	30–60 mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		

Empirische Therapie

Frühe Klappenprothesen-IE (< 12 Monate postoperativ) oder nosokomiale und nicht-nosokomiale mit der Krankenversorgung assoziierte Endokarditis

Vancomycin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen
mit Gentamicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis
mit Rifampicin	900 (–1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen

IIb

C

Alternativen für Vancomycin wären Daptomycin oder Teicoplanin.

Hinweise: bei Gentamicin/Netilmicin/Vancomycin/Teicoplanin die Talspiegel messen. Talspiegel Vancomycin 15–20 mg/l; Teicoplanin 24–30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen für die ersten 48–72 Stunden, anschließend 15 mg/kg i.v. jeden 2. Tag; Talspiegel 40–60 mg/l.

Kombination aus Cotrimoxazol und Clindamycin im deutschsprachigen Raum untypisch; diese Kombination wurde deshalb nicht in die Pocketleitlinie übernommen.

Therapie seltener Erreger

- *Brucella*: Doxy + Cotrim + Rifampin ≥ 3 –6 Mo
- *Coxiella*: Doxy + Chloroquin > 18 Mo
- *Bartonella*: Doxy 4 Wo + Gentamicin 2 Wo
- *Legionella, Mykoplasma*: Levofloxacin > 6 Wo
- *Tropheryma whippiei*: Doxy + Chloroquin > 18 Mo

Oralisierung?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D.,
Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D.,
Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc.,
Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D.,
Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D., Flemming Rosenvinge, M.D.,
Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc.,
Niels Tønder, M.D., D.M.Sc., Claus Moser, M.D., Ph.D.,
and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

August 28, 2018, at NEJM.org.

Oralisierung?

- Dänemark, RCT, non-inferiority, 6 Mon follow-up
- >18J, Linksherzendokarditis (NV oder PV)
- Streptococcus, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci
- Stabile Patienten: « i.e., patients who had had satisfactory clinical responses to initial treatment, including antibiotic treatment administered intravenously for at least 10 days and, among patients who had undergone valve surgery, for at least 7 days after the surgery, no abscess, afebrile >2 days, CRP <25% of peak level or <20 mg/l and Leucocytes <15)
- TDM Tag 1 und Tag 5 (in p.os Gruppe)

Oralisierung?

Penicillin and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 2) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

- 1) Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 2) Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Oralisierung?

Methicillin resistant coagulase-negative staphylococci

- 1) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid
- 2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Enterococcus faecalis:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Amoxicillin 1 g x 4 and moxifloxacin 0.4 g x 1
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x 1

Oralisierung?

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of <1 mg/L:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of ≥ 1 mg/L:

- 1) Linezolid 0,6 g x2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and clindamycin 06 g x3

Oralisierung?

- 199 Pt. i.v. vs. 201 Pt. oral
- 77% männlich, 67 Jahre
- 83% Aorten-Klappe, 27% Prothesen-Endokarditis, 38% operative Sanierung vor Randomisierung

Pathogen — no. (%)†	i.v.	p.os
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23.1)	51 (25.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	40 (20.1)	47 (23.4)
Coagulase-negative staphylococci	10 (5.0)	13 (6.5)

Oralisierung?

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

Component	Intravenous Treatment (N = 199)	Oral Treatment (N = 201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points (95% CI)</i>	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (−1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (−3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (−2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (−3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

* Six patients, three in each group, had two outcomes.

† For details about relapse of the positive blood culture, see the Supplementary Appendix.

- Randomisierung nach 17 Tagen i.v. Therapie (IQR 12-24) für weitere 17 Tage p.os Therapie (4,8 Wochen)
- Nach Randomisierung 19 Tage vs. 3 Tage weiterer stat. Aufenthalt

Oralisierung?

In **seven patients** in the orally treated group, the plasma concentration of one of the two administered antibiotics was not at the most effective level, as assessed by peak levels and time above the MIC (**rifampicin in the case of three patients, moxifloxacin in two patients, linezolid in one patient, and dicloxacillin in one patient**). In all seven patients, the plasma concentration of the other simultaneously administered antibiotic was appropriate. The primary outcome did not occur in any of these patients. **No antibiotic regimens were changed on the basis of pharmacokinetic findings.**

Indikation Operation (ca. 50% der Pat)

1. Herzinsuffizienz			
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Fistelbildung mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit Symptomen einer Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen einer progredienten hämodynamischen Beeinträchtigung	Dringlich	I	B
2. Unkontrollierte Infektion			
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, falsches Aneurysma, Fistel, progrediente Vegetation)	Dringlich	I	B
Infektion durch Pilze oder multiresistente Organismen	Dringlich/ elektiv	I	C
Anhaltend positive Blutkulturen trotz adäquater Antibiotikatherapie und adäquater Kontrolle von septischen Emboliequellen	Dringlich	IIa	B
PVE verursacht durch Staphylokokken oder Gram-negative Bakterien außerhalb der HACEK-Gruppe	Dringlich/ elektiv	IIa	C

Indikation Operation (ca. 50% der Pat)

3. Prävention einer Embolisierung			
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit großen Vegetationen (> 10 mm) nach einem oder mehreren embolischen Ereignissen trotz adäquater Antibiotikatherapie	Dringlich	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE mit großen Vegetationen (> 10 mm), verbunden mit schwerer Klappenstenose oder -insuffizienz, und einem niedrigen Operationsrisiko	Dringlich	IIa	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten sehr großen Vegetationen (> 30 mm)	Dringlich	IIa	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten großen Vegetationen (> 15 mm) und keiner anderen Indikation zur Chirurgie ^b	Dringlich	IIb	C

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* und *K. denitrificans*.

^a Notfall-Operation: innerhalb von 24 Stunden; dringliche Operation: innerhalb weniger Tage; elektive Operation: nach mindestens 1 oder 2 Wochen Antibiotikatherapie.

^b Chirurgische Therapie kann bevorzugt werden, wenn bei dem Eingriff die native Klappe erhalten werden kann.

- bei hämorrhag. Apoplex → OP >1 Mon später, ohne Hämorrhagie → gleich

Zusammenfassung

- schwere Erkrankung, häufig verzögerte Diagnosestellung
- **Risikofaktor** Endothel-Läsion
- **Erreger** Strep, Staph, Enterokokken, HACEK, kulturnegativ
- **Fieber als Leit-Symptom**, initial unspezifische Präsentation
- **Diagnostik** Endokarditis-Hautzeichen, BK, Echo sowie RF, U 'Status etc. zur **Komplettierung Duke-Kriterien**
- **Therapie** bakterizide Kombinationstherapie zumeist 4-6 Wochen, möglichst mit β -Laktam
- Oralisierung bei ausgewählten Patienten