



ENDOKARDITIS

FÜR EUROPA EMPFOHLEN - FÜR DEUTSCHLAND GUT? DIE NEUE ESC-LEITLINIE.



FLORIAN THALHAMMER
KLINISCHE ABTEILUNG FÜR INFektionen UND TROPENMEDIZIN
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN - MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN
www.antibiotika-app.eu - florian.thalhammer@meduniwien.ac.at



DIE WILL-HABEN-APP



Wertes Auditorium,

die medizinisch-wissenschaftlichen Informationen dieser Präsentation spiegeln ausschließlich meine eigene Meinung und/oder Erfahrung wider.

Der vollständige Einklang der Inhalte mit den jeweiligen Fachinformationen (Austria Codex) kann daher von Seiten des Sponsors (Zulassungsinhabers) dieser Fortbildungsveranstaltung nicht gewährleistet werden.



INTERESSENKONFLIKTE

Von folgenden Pharmafirmen erhielt ich Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen (zB "Giftiger Dienstag"):

Abbott, AbbVie, Actavis, Altana, Amgen, Angelini, Astellas, AstraZeneca, Aventis, Basilea, Bayer, Baxter, BD Diagnostics, Biochemie, bioMérieux, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Clinigen, Crosstec, CSC, Cubist, Diateam, Ducest Medical, Focusmed, Forest, Gebro, Genericon, Gilead, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Höchst, ICN Pharmaceuticals, Infectopharm, Intercell, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, KCI, Leo Pharma, Merck, Merck Sharp & Dohme, Montavit, Novartis, Nycomed, Pfizer, Pharmacia, Reckitt Benckiser, Roche, Rokitan, Sandoz, Sanofi-Aventis, Serag-Wiessner, Smith & Nephew, Solvay Pharma, Sorbion, Synthes, Takeda, Trommsdorf, UBC, Wyeth (60).

DFP konform

Ich habe mich bemüht, keine Firma anzuführen vergessen zu haben.

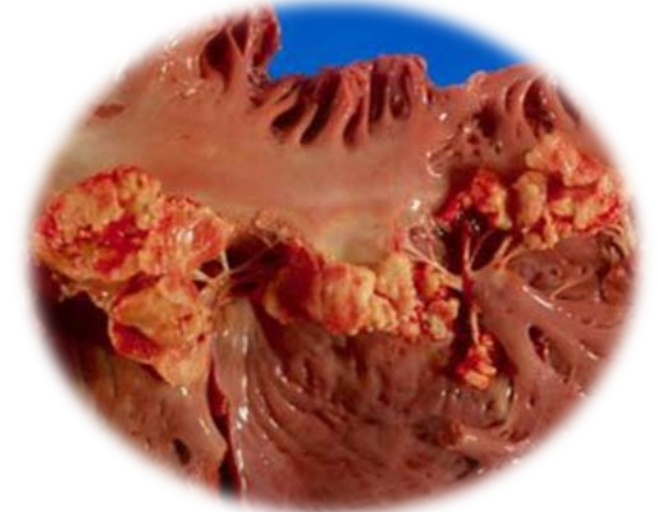
Florian Thalhammer



ENDOKARDITIS

"Kennzahlen"

- 3 – 10 IE/100.000 Pat/Jahr **Inzidenz**
- 29 ± 35 Tage **von Symptombeginn bis Diagnose**
- 42 ± 29 Tage **mittlere stationäre Verweildauer**
- 20 – 50%-iges **Embolierisiko**
- 80% **Gram-positive Kokken**
- ca. 20%-ige **Mortalität**

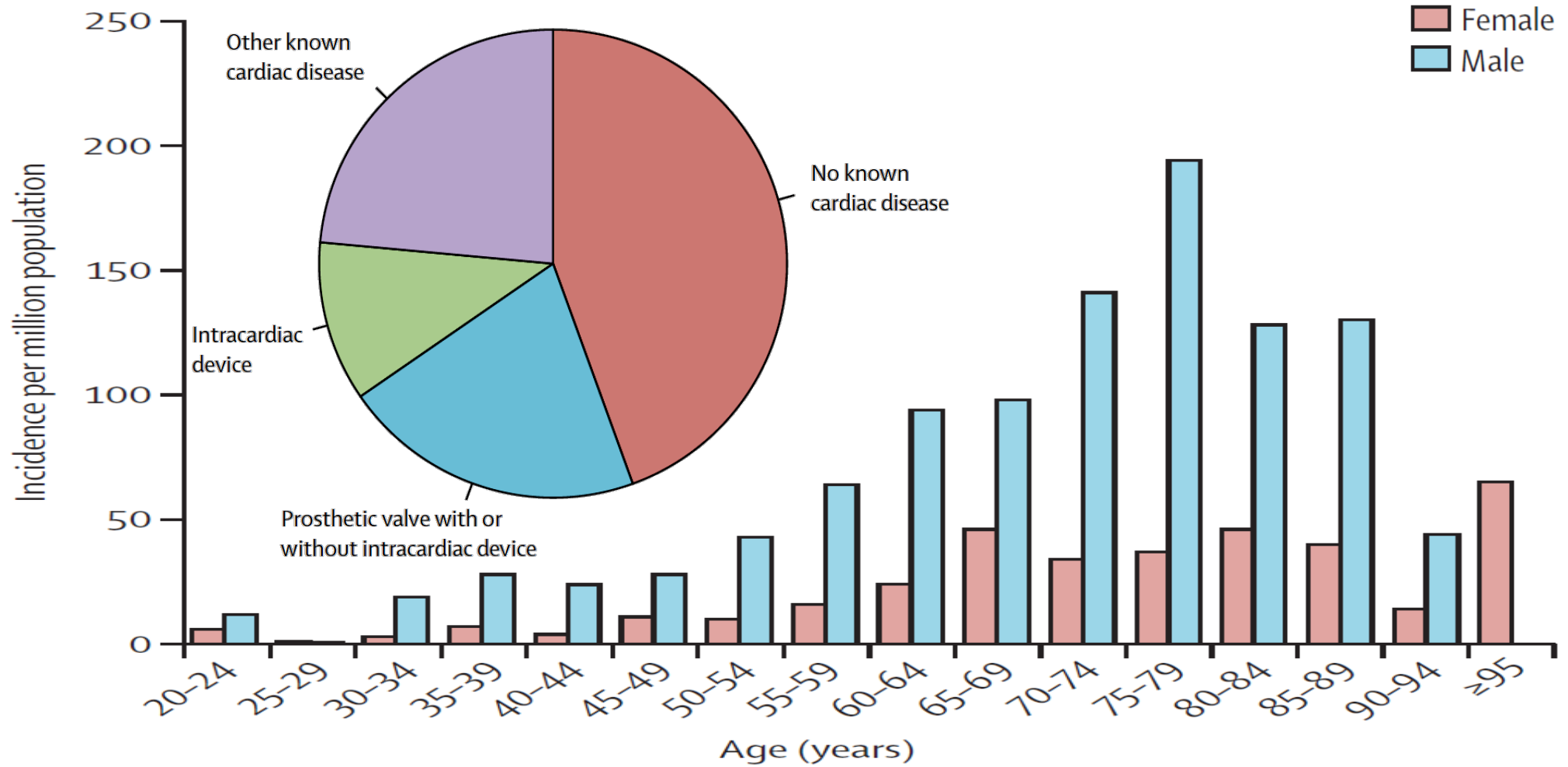


Mylonakis, N Engl J Med 2001 – Tleyjeh, JAMA 2005



ENDOKARDITIS

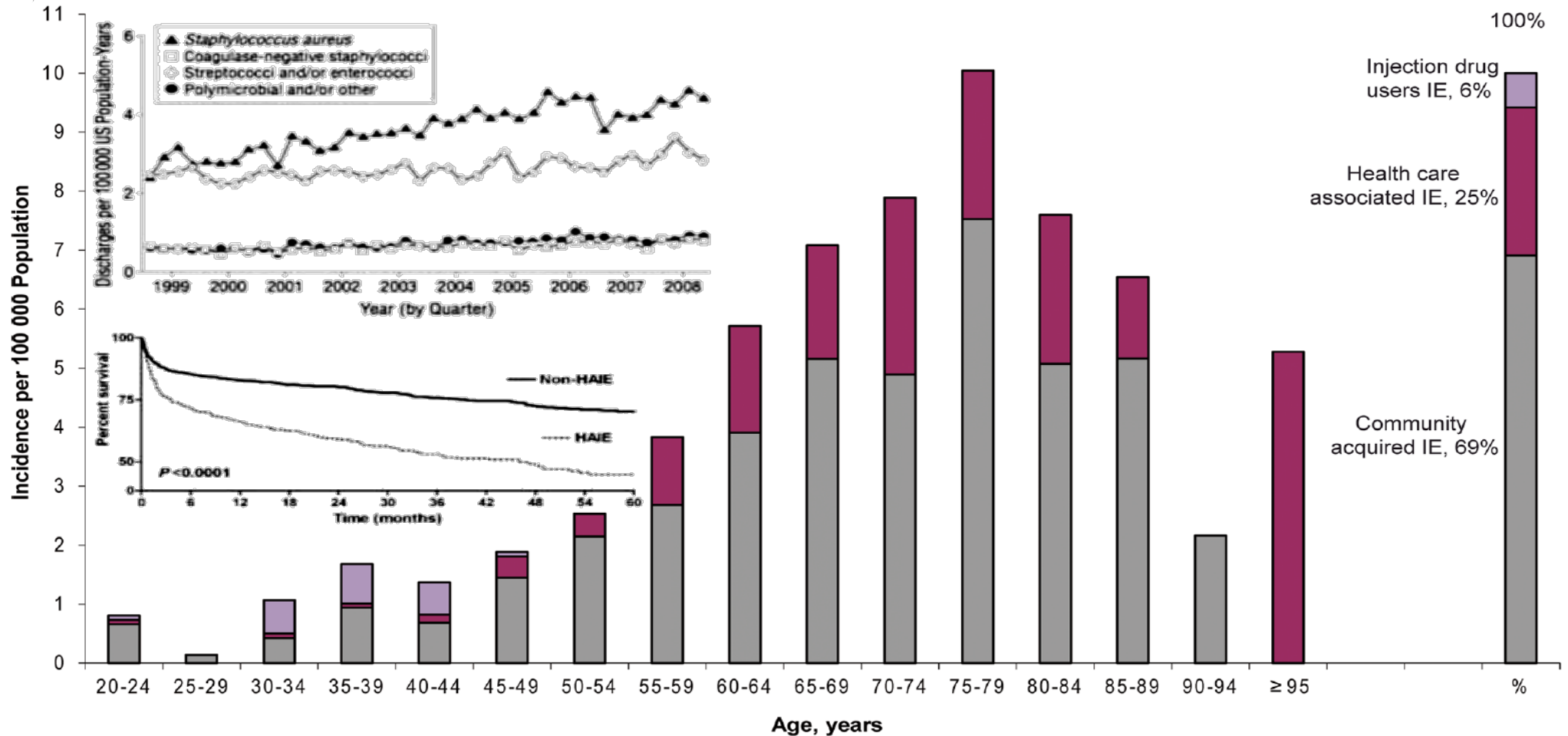
Inzidenz





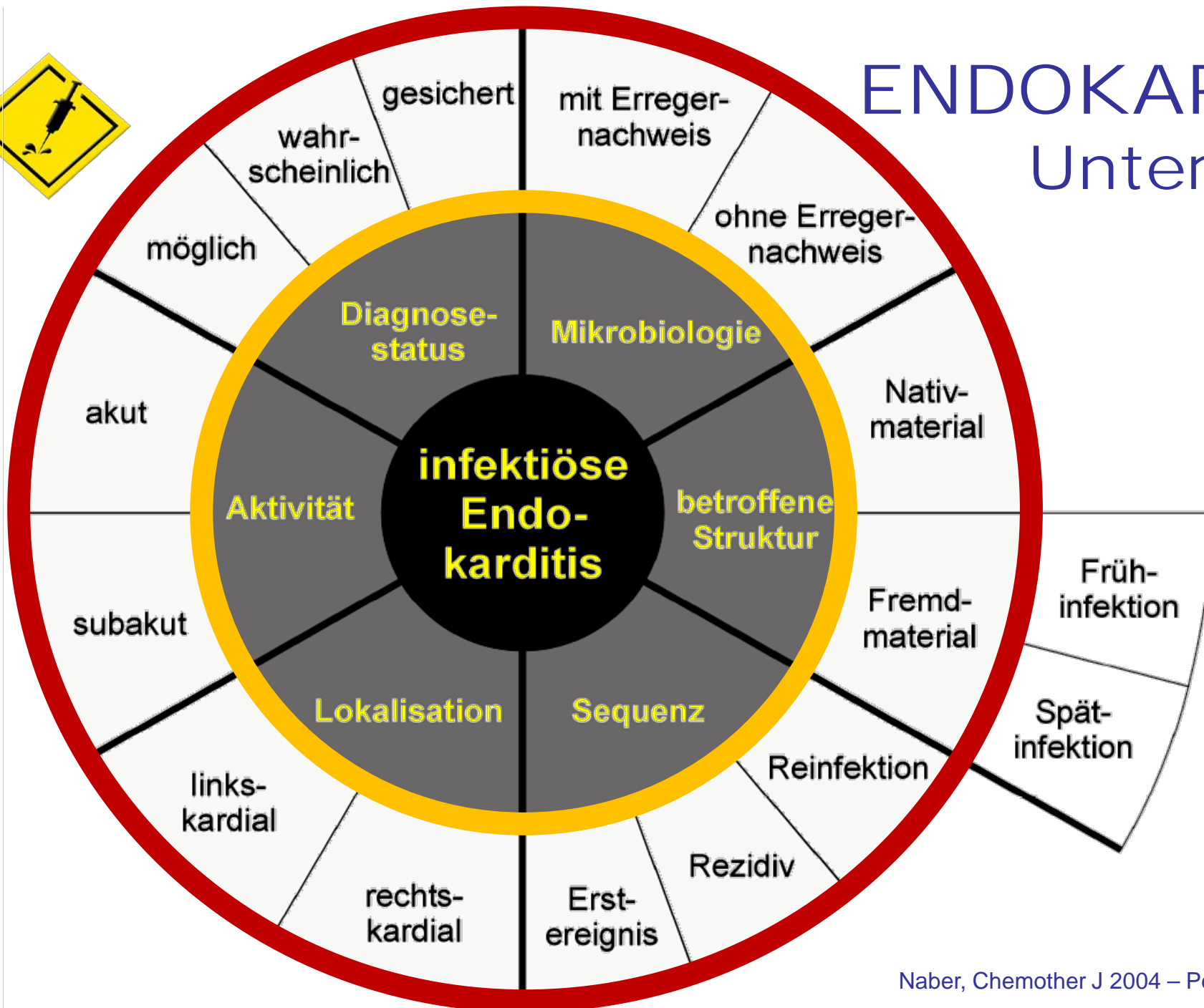
ENDOKARDITIS

Epidemiologie – CAIE vs HAIE



ENDOKARDITIS

Unterteilung





ENDOKARDITIS

Endokarditis-Team

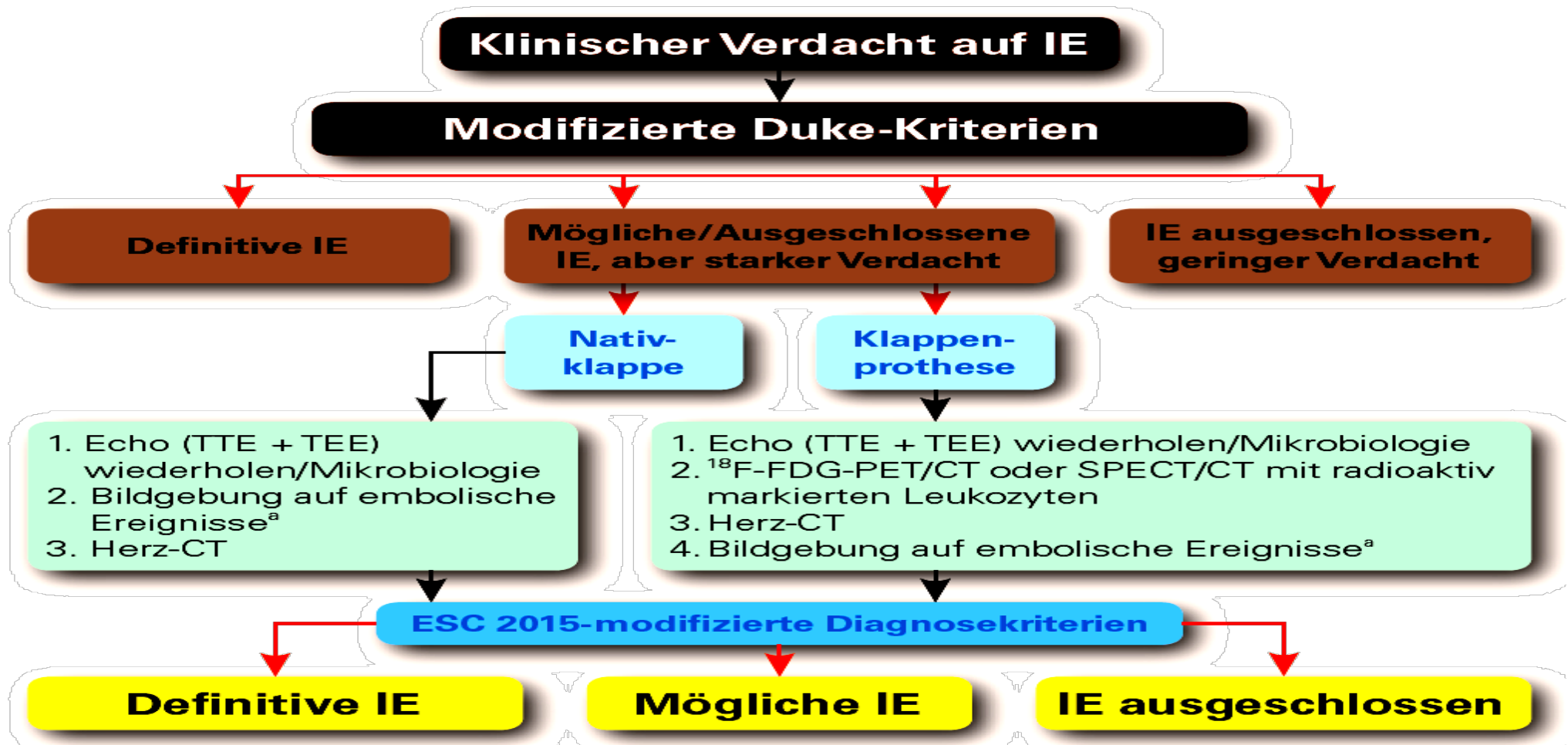
Eigenschaften des Referenzzentrums

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.



ENDOKARDITIS

Abklärungsalgorithmus



^a Kann zerebrales MRT, Ganzkörper-CT und/oder PET/CT einschließen.



ENDOKARDITIS

Neue diagnostische Kriterien

1. *Der Nachweis von paravalvulären Läsionen im Herz-CT (Hauptkriterium).*
2. *Bei Verdacht auf PVE, einer abnormen Aktivität in der Umgebung der Implantationslokalisation 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 (Hauptkriterium).*
3. *Der Nachweis von kürzlichen embolischen Ereignissen oder infektiösen Aneurysmen nur in der Bildgebung (stumme Ereignisse) (Nebenkriterium).*



ENDOKARDITIS

Hauptkriterien

Definition der in den ESC 2015-modifizierten Kriterien zur Diagnose der IE benutzten Begriffe (Modifizierungen in Fettdruck)

Hauptkriterien

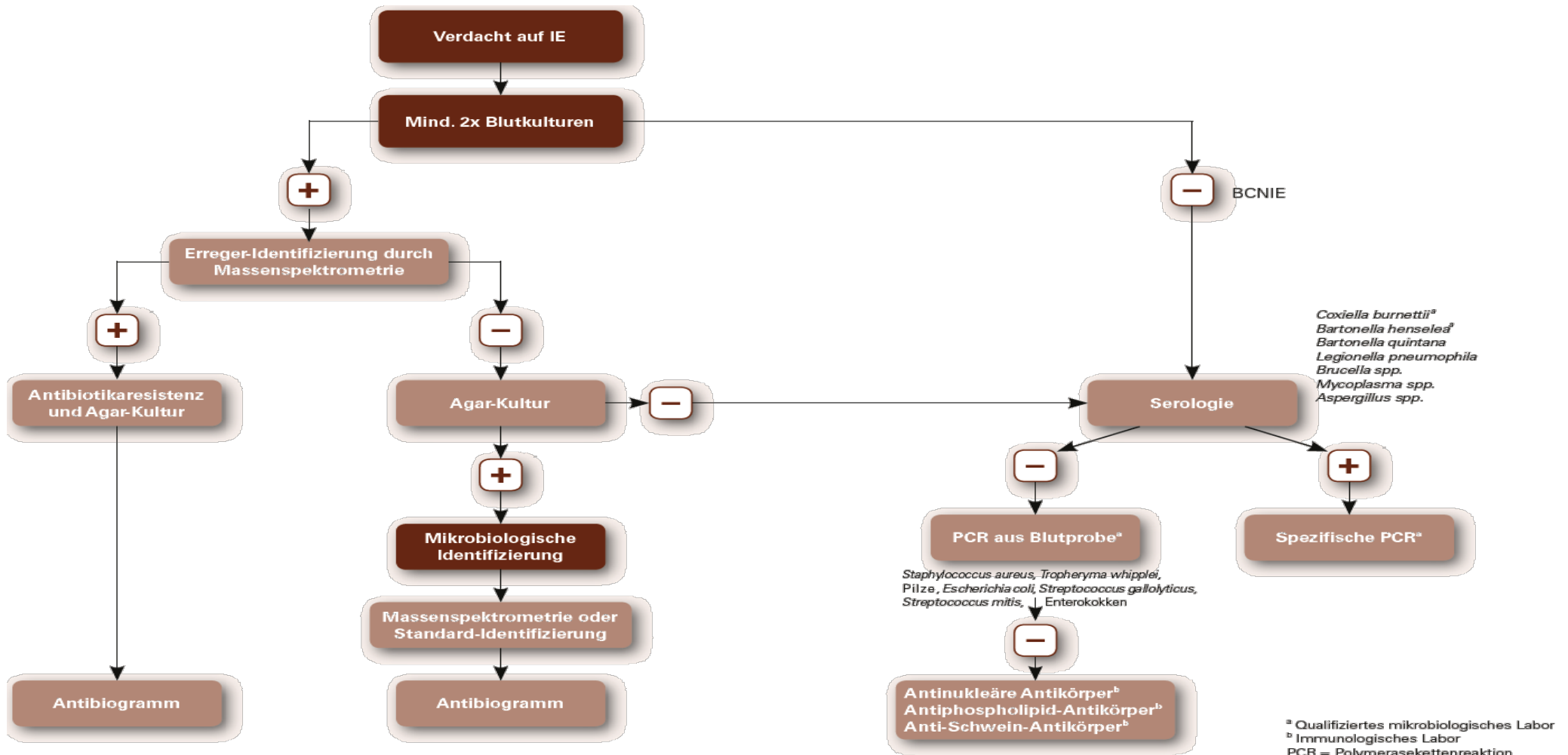
1. Blutkulturen positiv für eine IE

- 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 $> 1:800$



ENDOKARDITIS

Mikrobiologische Aufarbeitung





ENDOKARDITIS

Blutkulturen – Abnahmemodalitäten

- Entnahmezeit & -modus
 - unabhängig von Fieberhöhe
 - möglichst vor antibiotischer Therapie
 - BK-Flaschen nicht belüften
 - aerobe BK vor anaerobe BK
- Anzahl & Volumen
 - "eine ist keine!"
 - 2 – max. 4 BK durch getrennte Punktionen
 - Blutvolumen: wesentl Faktor für Sensitivität
 - Erwachsene 8 – 10 ml pro Flasche
 - Kinder > 20 kg 5 ml pro Flasche
 - Kinder < 20 kg 0.5 – 5 ml pro Flasche
 - Neugeborene 0.5 ml pro Flasche





ENDOKARDITIS

Keimspektrum

- Staphylokokken
 - *Staphylococcus aureus*
 - Koagulase-neg. Staphylokokken
- Streptokokken
 - Viridans-Streptokokken
 - S. sanguis, S. mutans, S. mitior*
 - *S. gallolyticus* (*S. bovis*)
- Enterokokken
- Gram-neg. Bakterien
 - HACEK-Gruppe
- Pilze
 - Aspergillus
 - Candida
- Kultur-negative Endokarditis

Kultur-negative Endokarditis

- Antibiotikavorthherapie
- langsam wachsende Bakterien (HACEK)
- obligat intracelluläre Erreger
 - *Coxiella burnetii*
 - *Chlamydia psittaci*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Mycoplasma pneumoniae*

HACEK – Gruppe

- *Haemophilus parainfluenzae*
Haemophilus arophilus
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- *Cardiobacterium hominis*
- *Eikenella corrodens*
- *Kingella kingae*



ENDOKARDITIS

Bildgebung

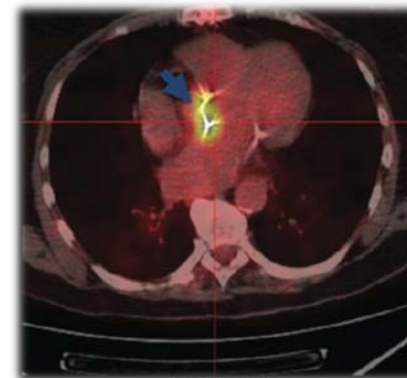
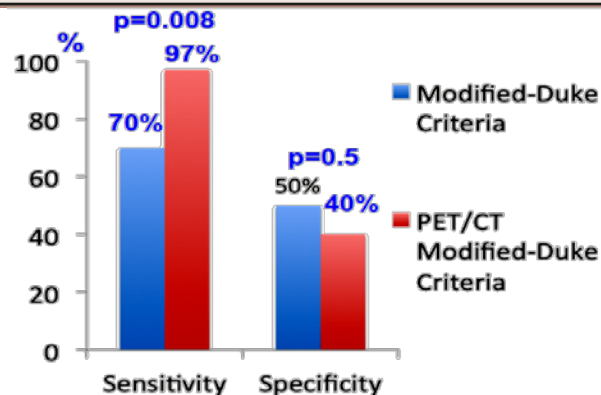
2. Bildgebung positiv für eine IE

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

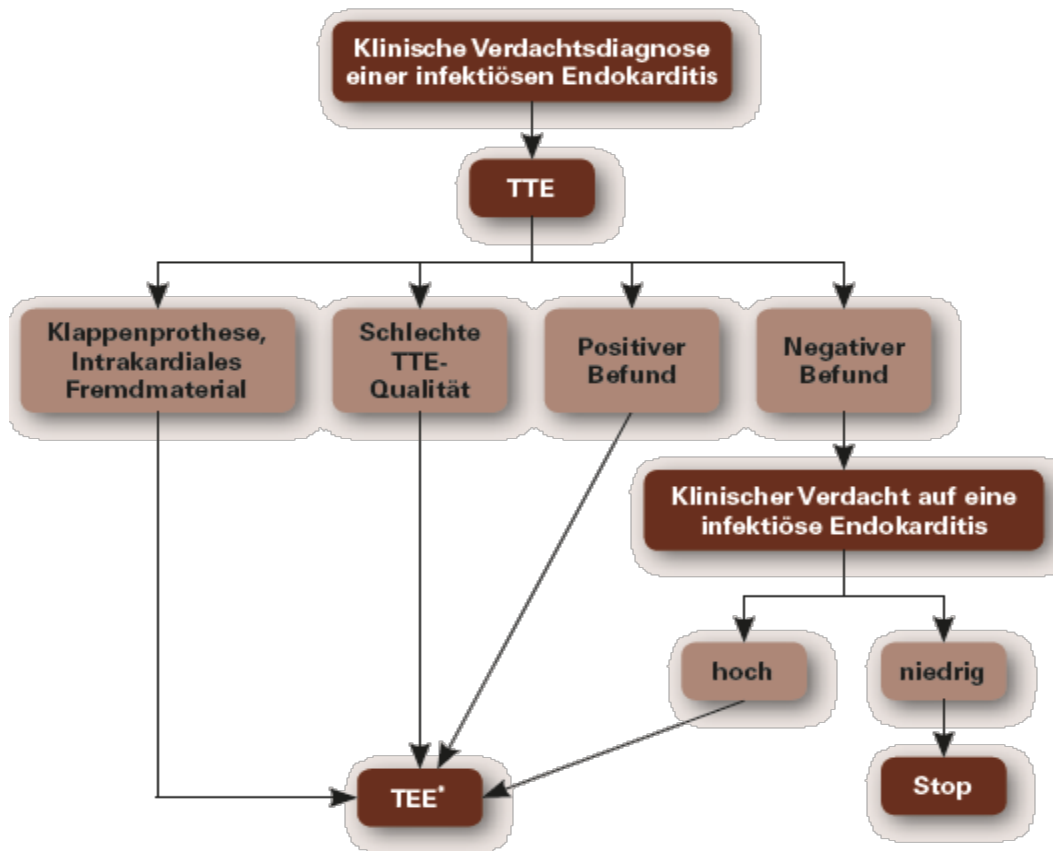
c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen





ENDOKARDITIS

Bildgebung – Herzecho



Bei initial negativem TTE aber fortbestehendem Verdacht einer IE sollte das TTE und/oder TEE binnen 5–7 Tagen wiederholt werden.

Anatomische und echokardiographische Definitionen		
	Chirurgie/Autopsie	Echokardiographie
Vegetation	Infizierte Masse, die an einer endokardialen Struktur oder an intrakardial implantiertem Material anhaftet.	Oszillierende oder nicht-oszillierende intrakardiale Masse auf einer Klappe oder anderen endokardialen Struktur oder auf intrakardial implantiertem Material.
Abszess	Perivalvulärer Hohlraum mit Nekrose und eitrigem Material, der mit dem kardiovaskulären Lumen nicht in Verbindung steht.	Verdickter inhomogener paravalvulärer Bereich, der echodicht oder echoarm erscheint.
Pseudoaneurysma	Perivalvulärer Hohlraum, der mit dem kardiovaskulären Lumen in Verbindung steht.	Pulsatiler perivalvulärer Echo-freier Raum, mittels Farbdoppler-Fluß detektiert.
Perforation	Unterbrechung der Kontinuität des Endokardgewebes.	Unterbrechung der Kontinuität des Endokardgewebes mit Farbdoppler-Fluss.
Fistel	Verbindung zwischen zwei benachbarten Hohlräumen durch eine Perforation.	Farbdoppler-Verbindung zwischen zwei benachbarten Hohlräumen durch eine Perforation.
Herzklappenaneurysma	Sackförmige Ausstülpung des Klappengewebes.	Sackförmige Ausbuchtung des Klappengewebes.
Dehiszenz einer Klappenprothese	Dehiszenz der Prothese	Paravalvuläre Insuffizienz nachgewiesen im TTE/TEE, mit oder ohne Schaukelbewegung der Prothese.



ENDOKARDITIS

Nebenkriterien

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



ENDOKARDITIS

Deutsch-österreichische Ergänzungen

Antimikrobielle Therapie

Das Manko aller aktuellen Endokarditis-therapieempfehlungen ist, dass es zwar neue Substanzen gibt, jedoch keine entsprechenden Therapie- bzw. Zulassungsstudien. In der aktuellen Literatur finden sich kleinere, aber sehr interessante Endokarditisstudien, die aufgrund ihres Designs in den entsprechenden Guidelines keinen Niederschlag finden.

S. Frantz¹ · M. Buerke² · D. Horstkotte³ · B. Levenson⁴ · F. Mellert⁵ · C. K. Naber⁶ · F. Thalhammer⁷

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

² Medizinische Klinik II – Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, St. Marien-Krankenhaus Siegen GmbH, Siegen, Deutschland

³ Klinik für Kardiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

⁴ Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Herzkatheterlabor, Berlin, Deutschland

⁵ Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

⁶ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Elisabeth-Krankenhaus, Essen, Deutschland

⁷ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich


Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Infektiösen Endokarditis



ENDOKARDITIS

Therapie bei Streptokokken

Behandlung einer durch orale Streptokokken und Streptococcus bovis-Gruppe verursachten IE						
Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Therapiedauer (Wochen)	Empf.-grad	Evidenzgrad		
Penicillinempfindliche Stämme (MHK $\leq 0,125$ mg/l) orale und Verdauungstrakt-Streptokokken						
Standardbehandlung über 4 Wochen						
Penicillin G oder Ampicillin oder Ceftriaxon	12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4–6 Dosen oder kontinuierlich 3–4 x 2–4 g i.v. 2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen	4 4 4	I	B		
Standardbehandlung über 2 Wochen						
Penicillin G oder Ampicillin oder Ceftriaxon Kombiniert mit Gentamicin oder Netilmicin	12–18 Millionen U/Tag i.v. in 4–6 Dosen oder kontinuierlich 3–4 x 2–4 g i.v. 2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis 4–5 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	2 2 2 2			I	B
Bei Patienten mit β-Laktam-Allergie						
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4	I	C		
Relative Penicillinresistenz (MHK 0,25–2 mg/l)						
Standardbehandlung						
Penicillin G oder Ampicillin oder Ceftriaxon Kombiniert mit Gentamicin	24 Millionen U/Tag in 4–6 Dosen oder kontinuierlich 3–4 x 4 g i.v. 2–4 g/Tag i.v. in 1–2 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	4 4 4 2	I	B		
Bei Patienten mit β-Laktam-Allergie						
Vancomycin mit Gentamicin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	4 2	I	C		

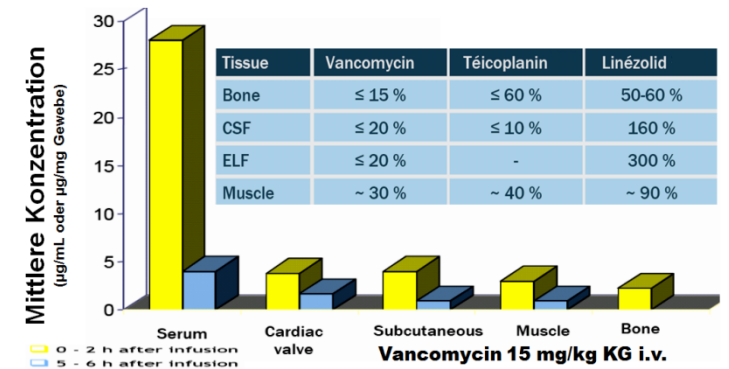
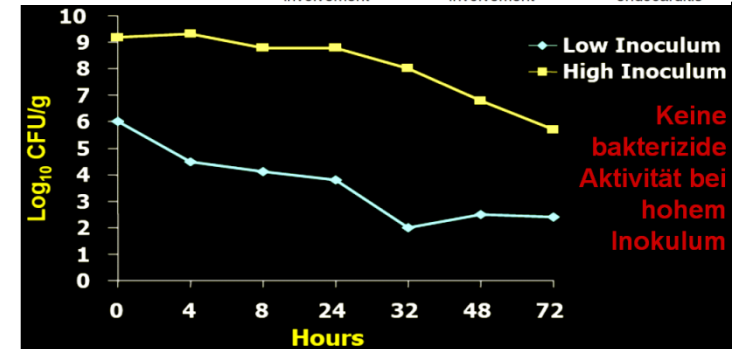
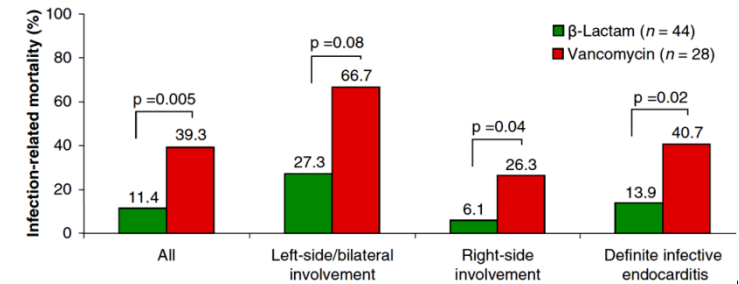
¹  Vancomycin ist Betalaktam-Antibiotika unterlegen; alternativ Daptomycin oder Teicoplanin.



ENDOKARDITIS

Vancomycin

- **Wirksamkeit**
 - **langsame bakterizide Wirkung**
 - **schwankende MHKs**
- **Resistenzentwicklung**
 - **steigende MHKs bei MRSA**
 - **Vanco-induzierte Heteroresistenz**
- **Pharmakologie**
 - **schlechte Gewebepenetration**
 - **Nephrotoxizität**
 - **Dosierungsproblematik**





ENDOKARDITIS

Vancomycin

Patienten mit durch methicillinempfindliche Staphylokokken verursachten IE haben einen Überlebensvorteil, wenn sie nicht mit Vancomycin, sondern mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum behandelt werden, der Einsatz von Vancomycin ist deshalb hier nicht zu empfehlen.



ENDOKARDITIS

Therapie bei Staphylokokken

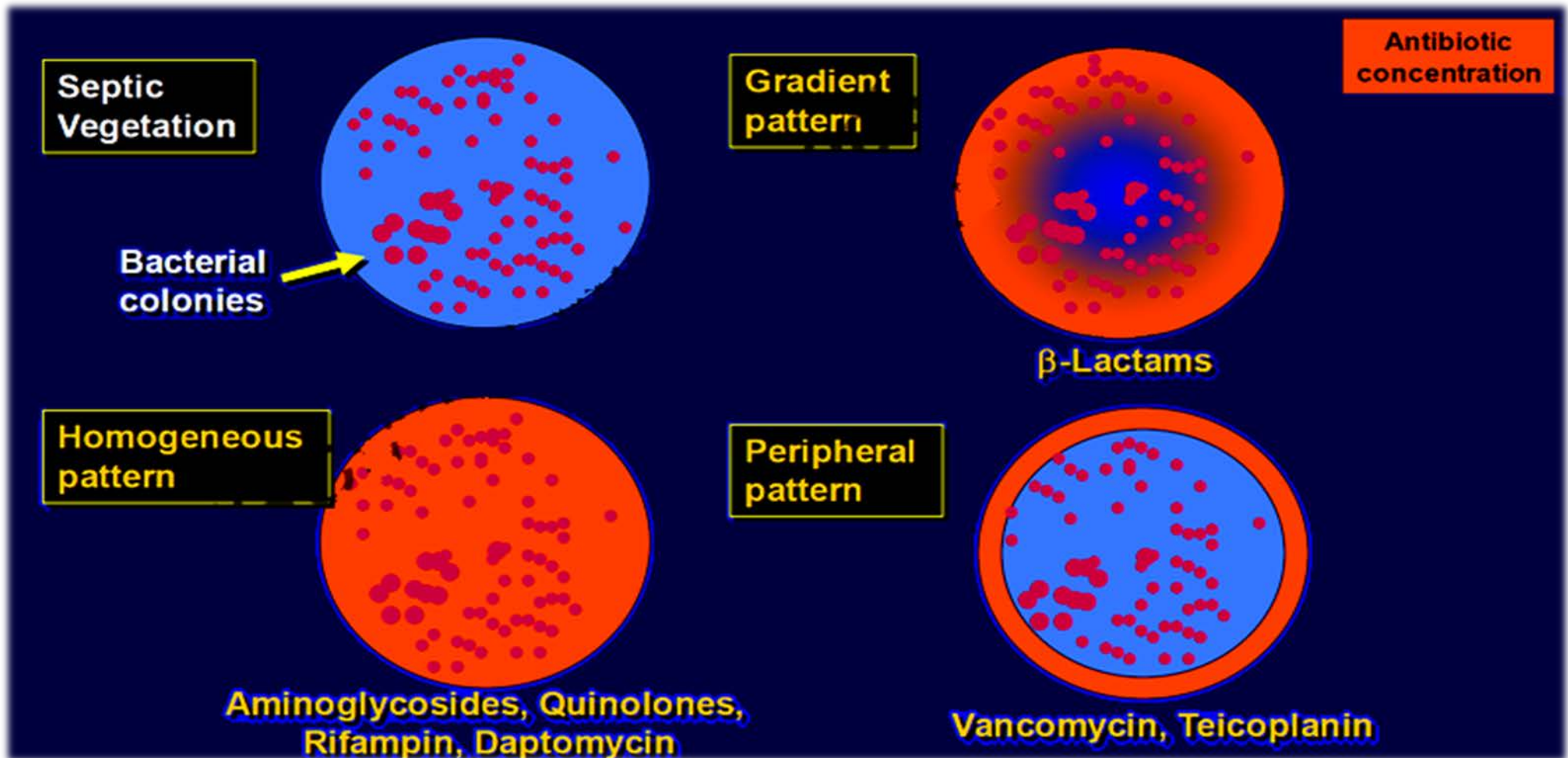
Behandlung einer durch Staphylococcus spp. verursachten IE				
Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Therapiedauer (Wochen)	Empf.-grad	Evidenz-grad
Nativklappen				
Methicillin-empfindliche Staphylokokken				
Flucloxacillin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen	4–6	I	B
Patienten mit Penicillin-Allergie oder Methicillin-resistente 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
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		

Bei Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA) sind Glykopeptide signifikant schlechter wirksam als Betalaktam-Antibiotika. Alternativen zu Vancomycin sind Daptomycin oder Teicoplanin. Bei Nativklappe und MSSA Daptomycin mit Flucloxacillin, bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) mit Fosfomycin kombinieren, bei Klappenprothese und MSSA Daptomycin mit Flucloxacillin und/oder Rifampicin, bei MRSA mit Rifampicin alleine kombinieren. **Auf Aminoglykoside kann verzichtet werden.**



ENDOKARDITIS

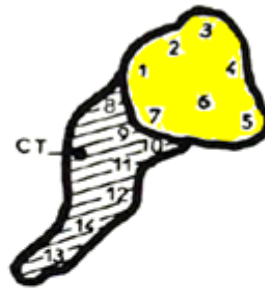
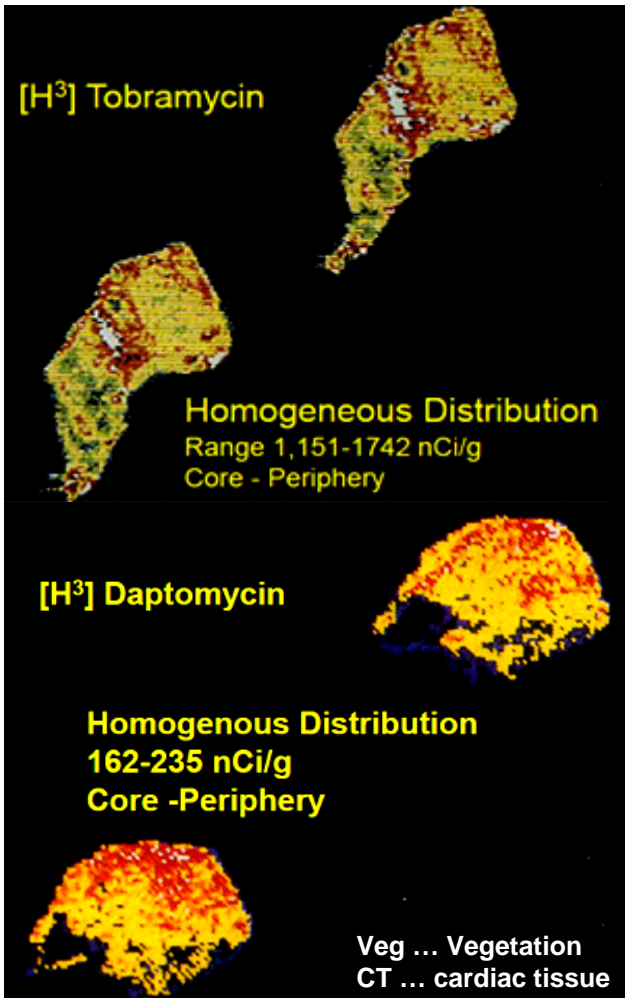
AB-Penetration in die Vegetation



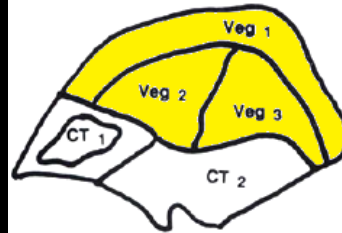


ENDOKARDITIS

Quantitative Autoradiographie



1 - Veg	1195 nCi/g	8 - C T	1143 nCi/g
2 - "	1225 "	9 - "	1145 "
3 - "	1235 "	10 - "	848 "
4 - "	1184 "	11 - "	807 "
5 - "	1742 "	12 - "	981 "
6 - "	1145 "	13 - "	1576 "
7 - "	1151 "	14 - "	806 "



Veg 1	235 nCi/g
Veg 2	162 nCi/g
Veg 3	222 nCi/g
CT 1	33 nCi/g
CT 2	102 nCi/g

Antimicrobial Studied	Distribution Pattern
Ceftriaxone	Heterogeneous
Ciprofloxacin	Homogeneous
Daptomycin	Homogeneous
Oritavancin	Heterogeneous
Penicillin	Heterogeneous
Teicoplanin	Heterogeneous
Tobramycin	Homogeneous



ENDOKARDITIS

Daptomycin

- kein Benefit
 - mit **Gentamicin oder Rifampicin**
 - von **Vancomycin mit Betalaktam**
- Unterlegenheit
 - von **Vanco gegen Dapto**

DAPTO 10

+

- **wirkt synergistisch**
- **verhindert Resistenzbildung**

The optimal doses of daptomycin for difficult-to-treat infections such as bacteraemia, IE and osteomyelitis have not been determined. However, clinical experience with high-dose daptomycin (8–10 mg/kg) reported to date suggest that these doses have a good safety and tolerability profile, even when given for extended durations, along with improved clinical and in vitro efficacy compared with standard dosing regimens. There is additional evidence to suggest that combination therapy with daptomycin can enhance efficacy and prevent the emergence of resistance in the treatment of certain difficult-to-treat Gram-positive infections. In recognition of this, the authors recommend the use of high-dose daptomycin for treatment of the following difficult-to-treat infections:

1. complicated or persistent MRSA bacteraemia, or MRSA native-valve IE; dosed ≥ 10 mg/kg in combination with a cell-wall-active agent (e.g. nafcillin/cloxacillin or fosfomycin) or SXT;
2. MRSA foreign-body infections when bacteraemia is cleared; in combination with rifampicin;
3. CoNS infections; adding rifampicin for the treatment of foreign-body infections; and
4. complicated enterococcal bacteraemia and IE; in combination with ampicillin or fosfomycin.

In patients with difficult-to-treat MSSA infections for whom daptomycin is a treatment option, the authors recommend the same principles as outlined for MRSA infections.



ENDOKARDITIS

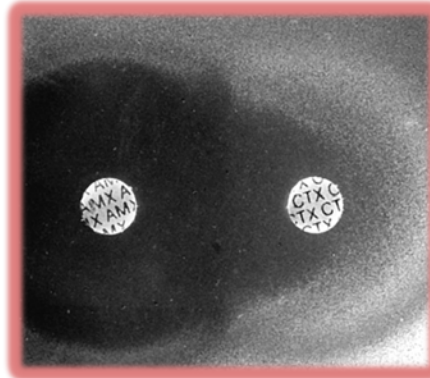
Therapie bei Enterokokken

Behandlung einer durch <i>Enterococcus</i> 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

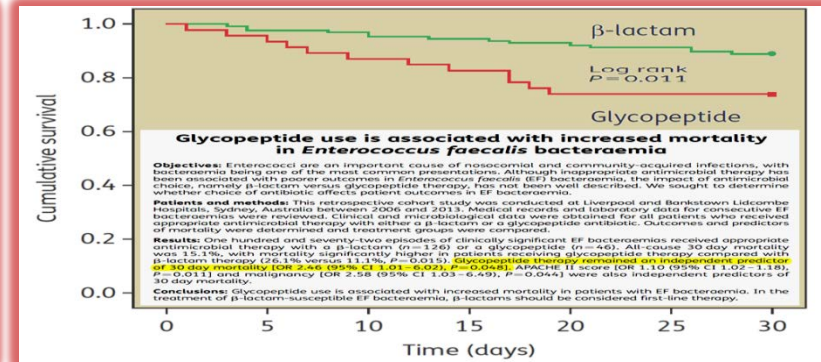


ENDOKARDITIS

Enterokokkenterapie



In conclusion, both publications make an enormous contribution to improving the efficacy and safety of treatment of EFIE. In patients with EFIE that is highly resistant to both streptomycin and gentamicin, ampicillin plus ceftriaxone for 6 weeks should be the regimen of choice. In patients with non-HLAR EFIE, there are 2 options: If treatment with ampicillin plus gentamicin is chosen, gentamicin can be shortened to 2 weeks and simplified to once-daily dosing to avoid nephrotoxicity; conversely, ampicillin plus ceftriaxone is also very safe and effective.



Evaluation of the novel combination of daptomycin plus ceftriaxone against vancomycin-resistant enterococci in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic simulated endocardial vegetation model

AMPI + CTX/DAPTO



ENDOKARDITIS

Aminoglykoside – ja oder nein?

The addition of aminoglycosides to an antibiotic with activity against Gram-positive bacteria is the synergistic association most commonly recommended by international guidelines. However,..

- ... nur sehr wenige randomisierte Studien
- ... Aminoglykosid-Kombination reduzierte nicht
 - **die Mortalität**
 - **die klinische Versagensrate**
 - **die Notwendigkeit der Herzoperation**
 - **die mikrobiologische Versagensrate**
- ... 2.2-fache Steigerung der Nephrotoxizität
- ... keine Studien Vanco mono vs Vanco+AG

■ <i>Streptococcus viridans</i>
- Pen G mono höchst aktiv
- Pen G + AG nur in vitro überlegen
- kein klinischer Studienbeweis
■ <i>Staphylococcus aureus</i>
- kein klinischer Studienbeweis für AG-Kombi
- keine AG-Empfehlung
■ Enterokokken
- 1970: 38 Pat. ► Outcome besser
- 2002: 93 Pat. ► Outcome idem



ENDOKARDITIS

Österreichische Therapieempfehlungen

Erreger	1. Wahl	Therapiedauer (Wochen)	Alternative	Kombination mit AG?
S. aureus – MSSA	Betalaktam ¹ (erste Wahl: Flucloxacillin)	4–6 Wochen	Cefazolin Daptomycin	Nein ²
S. aureus – MRSA	Daptomycin plus Rifampicin	6–8 Wochen	Mit zugelassener Indikation: Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid Ohne zugelassene Indikation: Dalbavancin, Ceftarolin, Ceftobiprol, Tedizolid	Nein
KNS	wie MRSA	6–8 Wochen	Mit zugelassener Indikation: Vancomycin Teicoplanin Linezolid Ohne zugelassene Indikation: Dalbavancin, Ceftarolin, Ceftobiprol, Tedizolid	Nein
Streptokokken	Betalaktam ¹ (erste Wahl: Penicillin G)	4 ³ –6 (bei Device 6 Wochen)	Ceftriaxon	Nein ⁴
Enterokokken (E. faecalis) ⁵	Betalaktam ¹ (Ampicillin + Ceftriaxon oder Gentamicin ⁶)	(4–)6–8 Wochen	Daptomycin, Teicoplanin, Linezolid, Vancomycin	Möglich ⁶

¹ Wenn keine Allergie besteht und kein MRSA vorliegt, ist ein Betalaktam immer Mittel der ersten Wahl und einem Glykopeptid vorzuziehen

² Falls Kombination, dann mit Daptomycin (MSSA) oder Fosfomycin (MRSA).

³ Zur ambulanten Weiterbehandlung siehe Punkt 5.3

⁴ Es gibt allerdings alte Daten, die bei Einsatz von AG eine Verkürzung der Therapiedauer auf zwei Wochen belegen

⁵ Die Therapie von E. faecium muss laut Antibiogramm erfolgen; (Lipo)glykopeptid-AB (Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin, Dalbavancin) in Abhängigkeit von der MHK in Kombination mit einem Oxazolidinon (Linezolid, Tedizolid).

⁶ Allerdings gibt es keine prospektiven Studien, anhand deren sich zweifelsfrei entscheiden ließe, ob die Kombination Ampicillin/Gentamicin besser wirkt als eine Ampicillin-Monotherapie oder umgekehrt. Für die Kombination mit AG gibt es nur Daten aus älteren Studien Die Kombination mit einem AG wird in den meisten Guidelines immer noch empfohlen.



ENDOKARDITIS

Empirische Therapie

Vorgeschlagene Antibiotikaschemata zur empirischen Initialtherapie der IE bei akut schwerkranken Patienten (vor Identifizierung des Erregers)			
Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Empf.-grad	Evidenz-grad
Ambulant erworbene Nativklappen-Endokarditis oder späte PVE (≥ 12 Monate postoperativ)			
Ampicillin mit (Flu)cloxacillin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen	IIa	C
mit Gentamicin	12 g/Tag i.v. in 4–6 Dosen		
	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		
Vancomycin mit Gentamicin	30–60 mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen	IIb	C
	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		
Frühe Klappenprothesen-IE (< 12 Monate postoperativ) oder nosokomiale und nicht-nosokomiale mit der Krankenversorgung assoziierte Endokarditis			
Vancomycin mit Gentamicin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen	IIb	C
mit Rifampicin	3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis		
	900 (–1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen		

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.



ENDOKARDITIS

Neue Therapieschemata

Die Indikationen und Anwendungsschema von Aminoglykosiden haben sich verändert. Sie werden bei NVE durch Staphylokokken nicht mehr empfohlen, weil ein klinischer Nutzen nicht erwiesen ist, sie aber die Nieren schädigen können. Wenn sie aufgrund anderer Erkrankungen indiziert sind, sollten Aminoglykoside als tägliche Einzeldosis verabreicht werden, um ihre Nephrotoxizität zu verringern.

Es sind neue Antibiotikaschemata zur Behandlung einer Staphylokokken-bedingten IE aufgekommen, einschließlich Daptomycin und der Kombination aus hoch dosiertem Cotrimoxazol mit Clindamycin. Es sind jedoch noch weitere Studien mit großen Patientenzahlen erforderlich bevor sie für alle Patienten empfohlen werden können.



ENDOKARDITIS

Amb parenterale Antibiotikatherapie

Phase of treatment	Guidelines for use
Critical phase (weeks 0–2)	<ul style="list-style-type: none">• Complications occur during this phase• Preferred inpatient treatment during this phase• Consider OPAT if: oral streptococci or <i>Streptococcus bovis</i>,^a native valve,^b patient stable, no complications
Continuation phase (beyond week 2)	<ul style="list-style-type: none">• Consider OPAT if medically stable• Do not consider OPAT if: HF, concerning echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment
Essential for OPAT	<ul style="list-style-type: none">• Educate patient and staff• Regular post-discharge evaluation (nurses 1/day, physician^c in charge 1 or 2/week)^d• Prefer physician-directed programme, not home-infusion model

ab
Tag
15

HF = heart failure; ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; OPAT = outpatient parenteral antibiotic therapy; PVE = prosthetic valve endocarditis.

^aFor other pathogens, consultation with an ID specialist is recommended.

^bFor patients with late PVE, consultation with an ID specialist is recommended.

^cPreferably from the Endocarditis Team.

^dGeneral physician can see the patient once a week, if needed.



ENDOKARDITIS

Deutsche Therapieempfehlungen

Leitlinien

Kardiologie
DOI 10.1007/s12181-016-0058-4
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg – all rights reserved 2016



S. Frantz¹ · M. Buerke² · D. Horstkotte³ · B. Levenson⁴ · F. Mellert¹ · C. K. Naber⁵ · F. Thalhammer⁶

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

² Medizinische Klinik II – Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, St. Marien-Krankenhaus Siegen GmbH, Siegen, Deutschland

³ Klinik für Kardiologie, Herz- und Diabesezentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

⁴ Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Herzkatheterlabor, Berlin, Deutschland

⁵ Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

⁶ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Elisabeth-Krankenhaus, Essen, Deutschland

⁷ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Infektiösen Endokarditis

Im Jahre 2015 wurde die Überarbeitung der Endokarditleitlinien aus dem Jahre 2009 durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) publiziert [2]. Eine Übersetzung der ESC-Pocket-Leitlinien in deutsche Sprache mit Auf-führung von Empfehlungsgraden ist über die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) erhältlich.

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist nach wie vor eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Zur Prävention der IE wurde deshalb wie auch in den vorangegangenen Leitlinien, an einer Antibiotikaprophylaxe festgehalten. Diese soll unverändert nur bei Risikoeingriffen von Patienten mit hochgradig prädisponierenden kardialen Faktoren eingenommen werden. Veränderte Empfehlungen ergeben sich allerdings bezüglich interdisziplinärer „Endokarditisteam“, Verbesserung und Erweiterung der Bildgebungsmodalitäten und durch die Publikation einer

ersten randomisierten Studie zur operativen Therapie der IE.

„Endokarditisteam“

Aufgrund der variablen klinischen Symptomatik, sehr unterschiedlicher klinischer Verläufe und multipler Organmanifestationen wurde bereits in früheren Leitlinien eine interdisziplinäre Behandlung von Patienten mit (vermuteter) Endokarditis angemannt. Die neuen Leitlinien heben die Bedeutung einer Einbindung verschiedener Disziplinen in die Diagnostik und Therapie von Endokarditispatienten besonders hervor (Endokarditisteam, Referenzzentrum). Durch diesen multidisziplinären Ansatz konnte die Qualität der IE-Behandlung verbessert und ein Rückgang der Mortalität von 18,5% auf 8,2% im Team gezeigt werden [4]. Das „Endokarditisteam“ sollte hierbei nach den ESC-Leitlinien verschiedene Spezialisten vor Ort vereinigen, darunter zumindest Herzchirurgen, Kardiologen, Anästhesisten, Infektiologen und Mikrobiologen. Ein unmittelbarer Zugang zur Herzchirurgie in frühen Erkrankungsstadien muss möglich sein. Unmittelbar muss außerdem bildgebende Diagnostik einschließlich TTE, TEE, Mehrschicht-CT, MRT und nuklearmedizinische Bildgebung verfügbar sein. Abweichend hiervon ist nach Meinung der Autoren die Anwesenheit der Anästhesie im Referenzzentrum nicht zwingend. Ein Infektiologe oder Mikrobiologe sollte anwesend sein, neurologische Fachkompetenz ist zudem unabdingbar.

Multimodale Bildgebung

Neben der bekannten herausragenden Stellung der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie in der Diagnostik der IE finden in den neuen Leitlinien auch CT und PET/CT als Bildgebung Einzug, die in erfahrenen Händen wertvolle diagnostische Ergänzungen liefern können, sodass deren Anwendung in schwierigen Fällen zu erwägen ist. So kann das Mehrschicht-CT Abszesse/Pseudoaneurysmen mit ähnlicher Genauigkeit detektieren wie die Echokardiographie. Der Echokardiographie ist es wahrscheinlich in der

Nach Meinung der Autoren gibt es außerdem interessante neue Entwicklungen: Mit der Einführung von Dalbavancin steht nun ein neues Lipoglycopeptid zur Verfügung, welches nur mehr einmal wöchentlich verabreicht werden muss. Hier fehlt eine entsprechende Zulassungsstudie, es liegt nur eine Tiermodellstudie vor [9]. Mit der Einführung der Cephalosporine der 5. Generation stehen außerdem 2 hochaktive Beta-Laktame zur Therapie von MRSA-Infektionen zur Verfügung, die jedoch beide nicht für die Indikation IE zugelassen sind. Es liegen lediglich entsprechende Tiermodellstudien (Ceftobiprol [5], Ceftarolin [7]) vor.

B. Levenson für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK

Published online: 27 May 2016

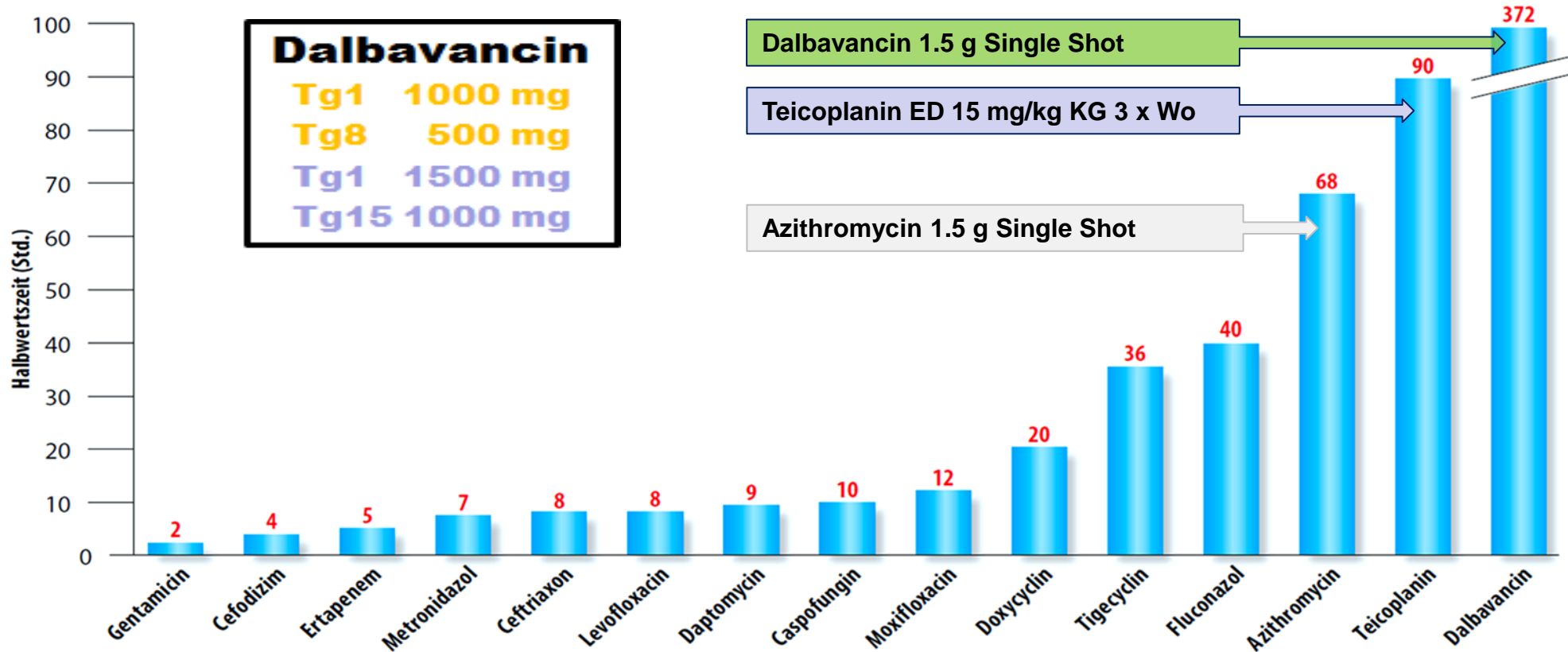
Der Kardiologe |



ENDOKARDITIS

Amb parenterale Antibiotikatherapie II

Halbwertszeiten möglicher APAT-Antibiotika





ENDOKARDITIS

Orale Therapie – ja oder nein?

Gender	Age	Microbial pathogen	Valve(s)/ material involved	Oral medication	Treatment duration (parental/peroral)	Surgery	Outcome
Male	43	β -Hemolytic streptococci group G	Prosthetic biological mitral valve	Fusidic acid and rifampicin	13 d/28 d	No	Success
Male	75	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Aortic and mitral valve	Linezolid and moxifloxacin	17 d/30 d	Yes, prosthetic biological mitral and aortic valve	Success
Male	62	<i>S aureus</i>	Mitral valve	Fusidic acid and linezolid	17 d/24 d	No	Success
Male	56	<i>S aureus</i>	Prosthetic biological mitral valve	Fusidic acid and rifampicin	29 d/15 d	No	Success
Female	74	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Mitral valve	Linezolid and moxifloxacin	15 d/17 d	No	Success
Male	54	<i>S aureus</i>	Aortic valve	Rifampicine and linezolid	29 d/15 d	Yes, prosthetic biological aortic valve	Success
Male	78	<i>Enterococcus faecalis</i>	Prosthetic biological mitral valve	Linezolid	20 d/10 d	No	Success
Male	67	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Pacemaker electrode	Rifampicin and linezolid	36 d/16 d	Yes, removal of infected electrode	Success
Female	65	β -Hemolytic streptococci group C	Aortic valve	Rifampicin and linezolid	24 d/6 d	Yes, prosthetic biological aortic valve	Success
Female	44	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Pacemaker electrode	Penicillin and linezolid	35 d/14 d	Yes, removal of infected electrode	Success
Male	67	<i>Salmonella</i>	Aortic valve	Ciprofloxacin	42 d/21 d	Yes, prosthetic biological aortic valve	Success
Male	74	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	Aortic and mitral valve	Penicillin	40 d/5 d	Yes, prosthetic biological aortic and mitral valve	Success



ENDOKARDITIS

Orale Therapie – ja oder nein?

- Kohortenstudie mit 426 IE-Pat. 2000 – 2012
 - 369 Pat. mit gesicherter IE gem Duke Kriterien
 - 106 (25%) Pat. mit Healthcare-associated IE
 - 64.5 Jahre medianes Alter (range 7 – 98 Jahre)
 - 22% Pat. verstarben während des Follow-up
- Keimspektrum
 - 23% orale Streptokokken
 - 19% *Staphylococcus aureus*
- 50% Pat. mit Switch zu oraler Therapie
 - 21 (median, range 0 – 70) Tage nach der IE-Diagnose
 - weniger Komorbiditäten
 - seltener *S. aureus*
- Switch > keine erhöhtes Moratlitätsrisiko



ENDOKARDITIS

Zeitpunkt für herzchirurg Eingriff

1. Herzinsuffizienz			
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Fistelbildung mit resultierendem refraktären 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
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



ENDOKARDITIS

Prävention

Grundprinzipien der Prävention einer infektiösen Endokarditis

1. Das Prinzip der Antibiotika-Prophylaxe bei Risikoeingriffen an Patienten mit prädisponierenden kardialen Faktoren wird beibehalten.
2. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika wird auf Höchststrisikopatienten mit zahnärztlichen Höchststrisikoeingriffen beschränkt.
3. Eine gute Mundhygiene und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen sind für die Prävention der IE bedeutsamer als eine Prophylaxe mit Antibiotika.
4. Die Beachtung von Sterilität und Desinfektion sind bei der Manipulation an intravenösen Kathetern und bei jeglichen invasiven Eingriffen zwingend erforderlich, um die Häufigkeit der mit der Krankenversorgung assoziierten IE zu senken.

Empfohlene Antibiotika-Prophylaxe bei zahnärztlichen Risikoeingriffen

		Einzeldosis 30–60 min vor dem Eingriff	
Situation	Antibiotikum	Erwachsene	Kinder
Keine Allergie gegen Penicillin oder Ampicillin	Amoxicillin oder Ampicillin	2 g oral oder i.v.	50 mg/kg oral oder i.v.
Allergie gegen Penicillin oder Ampicillin	Clindamycin	600 mg oral oder i.v.	20 mg/kg oral oder i.v.



ENDOKARDITIS

Präventionsmaßnahmen

Unspezifische Präventionsmaßnahmen, die bei Patienten mit hohem oder mittlerem IE-Risiko einzuhalten sind

Diese Maßnahmen sollten idealerweise bei der Allgemeinbevölkerung und insbesondere bei Hochrisikopatienten angewandt werden.

- Strikte Mund- und Hauthygiene. Zahnärztliche Kontrollen sollten bei Hochrisikopatienten 2x jährlich und bei allen anderen 1x jährlich erfolgen.
- Wunddesinfektion.
- Beseitigung oder Verringerung chronischer bakterieller Besiedlung: Haut, Urin.
- Jeden bakteriellen Infektionsfokus kurativ mit Antibiotika behandeln.
- **Keine Selbstmedikation mit Antibiotika.**
- Strenge Beachtung der Sterilitätsmaßnahmen bei jeglichem Risikoeingriff.
- Von Piercing und Tätowieren abraten.
- Infusionskatheter und invasive Eingriffe sollten zurückhaltend genutzt werden soweit möglich. Periphere sind gegenüber zentralen Venenkathetern zu bevorzugen. Jeden peripheren Katheter grundsätzlich alle 3–4 Tage erneuern. Die Behandlungsalgorithmen für zentrale und periphere Kanülen sollten strikt eingehalten werden.



ENDOKARDITIS

Prophylaxeindikationen

Kardiale Erkrankungen mit dem höchsten Risiko für eine IE, bei denen eine Prophylaxe erwogen werden sollte, wenn ein Hochrisikoeingriff erfolgt

	Empf.-grad	Evidenz-grad
<p>Eine Prophylaxe mit Antibiotika sollte nur in Betracht gezogen werden bei Patienten mit dem höchsten Risiko für eine IE:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patienten mit Klappenprothesen, einschließlich Transkatheter-Klappen, oder mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung prothetischen Materials2. Patienten mit überstandener Endokarditis3. Patienten mit angeborenen Vitien:<ol style="list-style-type: none">a. jegliche zyanotische Vitienb. Bis zu 6 Monate nach operativer oder interventioneller Vitien-Korrektur unter Verwendung von prothetischem Material oder lebenslang bei residuellem Shunt oder Klappeninsuffizienz	IIa	C
<p>Bei anderen Klappenerkrankungen oder angeborenen Vitien wird eine Prophylaxe mit Antibiotika nicht empfohlen.</p>	III	C



ENDOKARDITIS

Risikoeingriffe - alt & neue

	Empf.-grad	Evidenz-grad
A. Zahnärztliche Eingriffe > Eine Prophylaxe mit Antibiotika sollte nur bei zahnärztlichen Eingriffen in Betracht gezogen werden, bei denen es zu einer Manipulation der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion oder zu einer Perforation der oralen Mukosa kommt.	IIa	C
> Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird nicht empfohlen für die Injektion von Lokalanästhetika in nicht infiziertes Gewebe, bei Behandlung einer oberflächlichen Karies, bei Nahtentfernung, Röntgenaufnahmen der Zähne, Platzierung oder Einstellung von prothetischen oder kieferorthopädischen Verankerungselementen oder Platzierung kieferorthopädischer Klammern, bei Lippentraumata oder Traumata der oralen Mukosa sowie bei physiologischem Milchzahnverlust.	III	C
B. Eingriffe am Respirationstrakt > Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird nicht empfohlen für Eingriffe am Respirationstrakt, einschließlich Bronchoskopie, Laryngoskopie, transnasale und endotracheale Intubation.	III	C
C. Eingriffe am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt oder TEE > Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird nicht empfohlen für Gastroskopie, Koloskopie, Zystoskopie, vaginale Entbindung, Kaiserschnitt und transösophageale Echokardiographie.	III	C
D. Haut und Weichteile > Eine Prophylaxe mit Antibiotika wird für keinen Eingriff empfohlen.	III	C



ENDOKARDITIS

Prophylaxeantibiotika


Dosierungsschema für Erwachsene und Kinder

Eingriffsort	Regelfall	Bei Patienten, die keine oralen Medikamente einnehmen können	Dosierungen für Kinder Oral	Dosierungen für Kinder; die keine oralen Medikamente einnehmen können
Applikationsart	Oral 30 bis 60 Min. vor dem Eingriff	i.v. 30 bis 60 Min. vor dem Eingriff	Oral 30 bis 60 Min. vor dem Eingriff	i.v. 30 bis 60 Min. vor dem Eingriff
I. Normalfall Mund, Rachen und obere Atemwege z.B. Zahnextraktion	Amoxicillin 2 g oral ¹	Ampicillin 2 g i.v. ^{1,2}	Amoxicillin 50 mg/kg Körpergewicht oral (max. 2g oral)	Ampicillin 50 mg/kg Körpergewicht i.v. (max. 2g i.v.)
II. Penicillinallergie oder Ampicillinallergie Mund, Rachen und obere Atemwege z.B. Zahnextraktion	Clindamycin 600 mg oral ^{3,4}	Clindamycin 600 mg i.v. ^{2,4}	Clindamycin 20 mg/kg Körpergewicht oral (max. 600 mg i.v.)	Clindamycin 20 mg/kg Körpergewicht i.v. (max. 600 mg i.v.)

Linezolid 600 mg oral ?

- (1) Penicillin G oder V kann als Alternative verwendet werden
- (2) Möglich auch Cefazolin, Ceftriaxon 1 g i.v. für Erwachsene bzw. 50 mg/kg i.v. bei Kindern
- (3) Möglich auch Cefalexin: 2 g p.o. für Erwachsene bzw. 50 mg/kg i.v. bei Kindern oder Clarithromycin 500 mg p.o. für Erwachsene bzw. 15 mg/kg p.o. bei Kindern
- (4) **Achtung:** Cephalosporine sollten nicht angewandt werden bei Patienten mit vorangegangener Unverträglichkeit wie Gesichtsschwellung oder Hautausschlag nach Penicillin- oder Ampicillineinnahme.

Schutzgebühr: 0,15 €



HERZPASS

Ausweis für bakterielle Endokarditis-Prophylaxe

Wir empfehlen, dieses Merkblatt immer in der Brieftasche zur Verfügung zu haben.

Frau / Herr _____

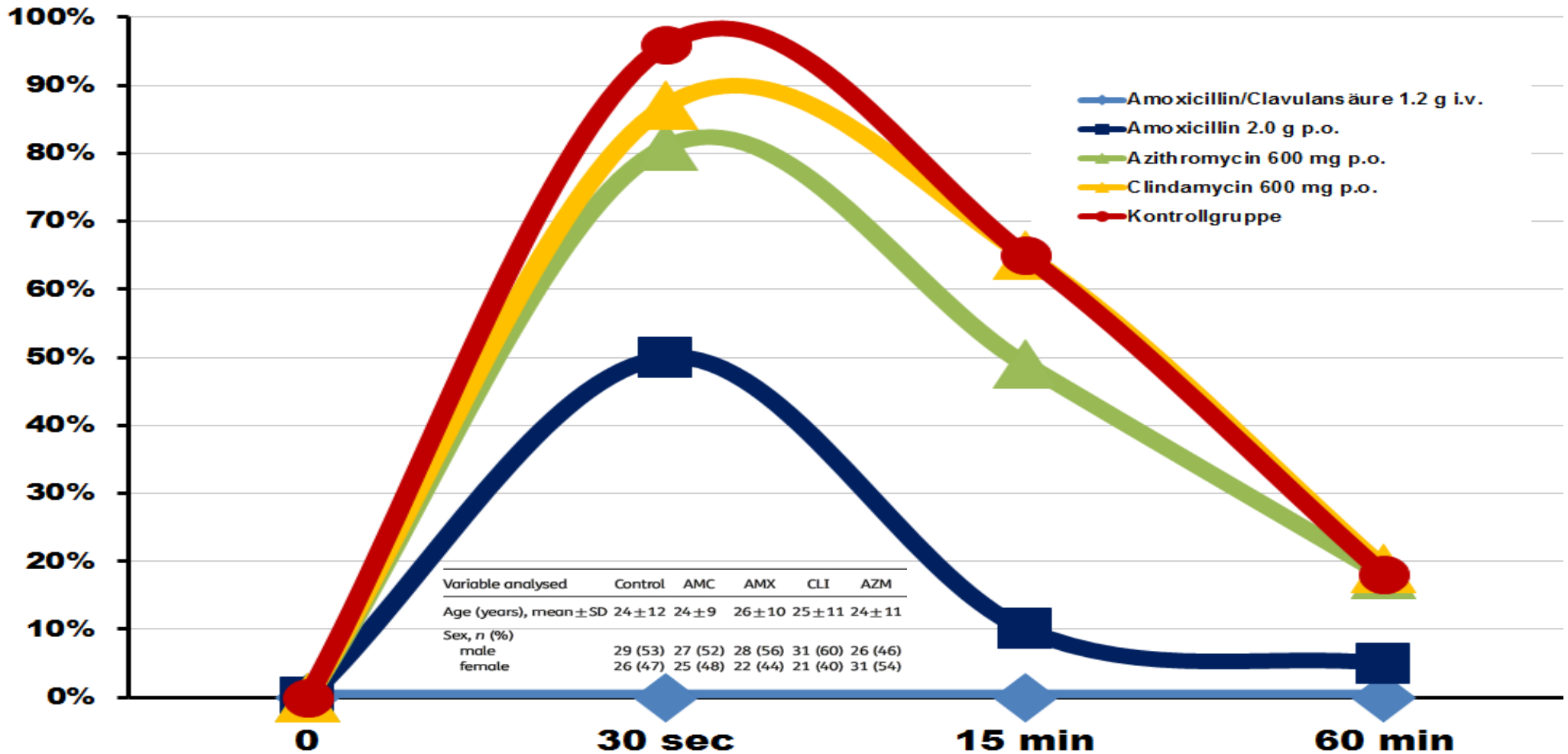
erhält die bakterielle Endokarditis-Prophylaxe wegen: _____

Der Patient hat eine Penicillin-Unverträglichkeit.
 Ja Nein



ENDOKARDITIS

Prophylaxe – i.v. oder p.o.?





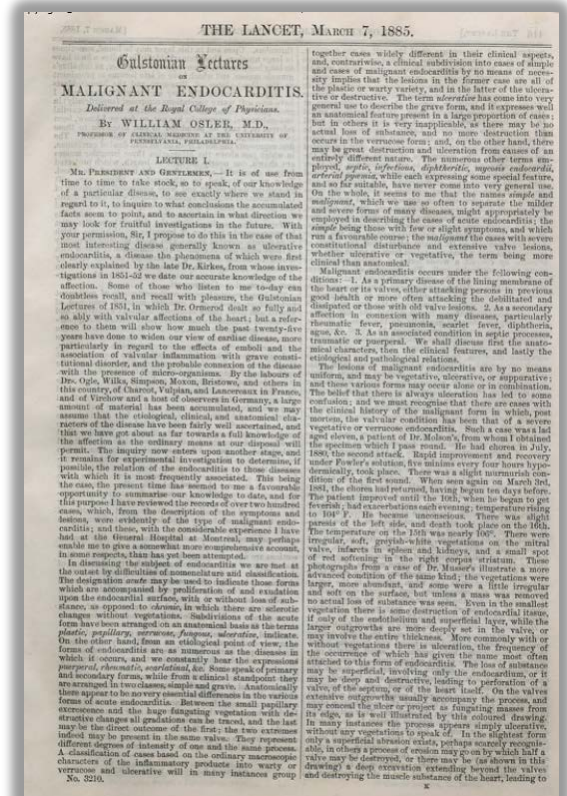
ENDOKARDITIS Historisches

■ 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)





COMING
soon

ERHÄLTlich
im iTunes Store