

ENDOKARDITIS

EVIDENZ UND EMINENZ BEI DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNGSSTRATEGIEN



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

www.caritas.klinikum.de/antibiotika-app/2017-03-21-17-21-35



ENDOKARDITIS "Kennzahlen"

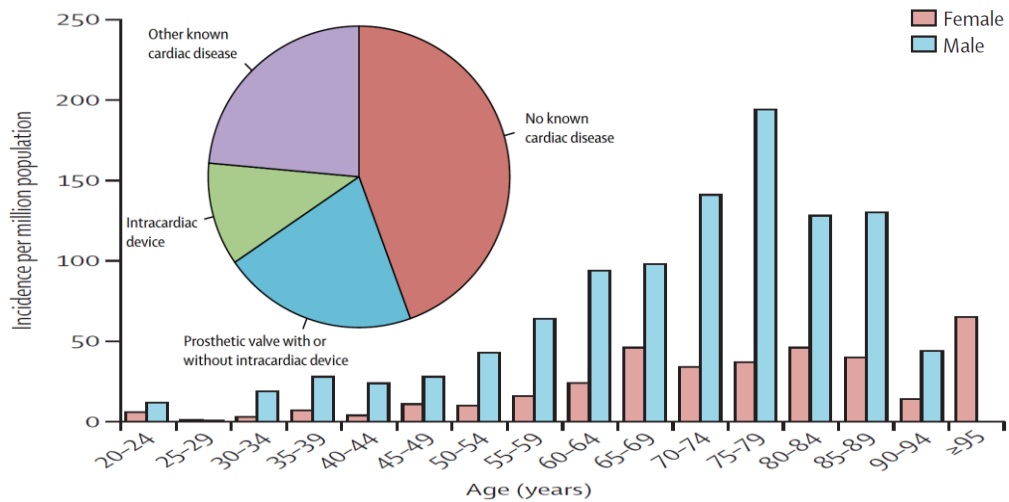
- **3 – 10 IE/100.000 Pat/Jahr** Inzidenz
- **29 ± 35 Tage** von Symptombeginn bis Diagnose
- **42 ± 29 Tage** mittlere stationäre Verweildauer
- **20 – 50%-iges** Embolierisiko
- **80%** Gram-positive Kokken
- **ca. 20%-ige** Mortalität

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

www.klinikum.de/antibiotika-app/2017-03-21-17-21-35



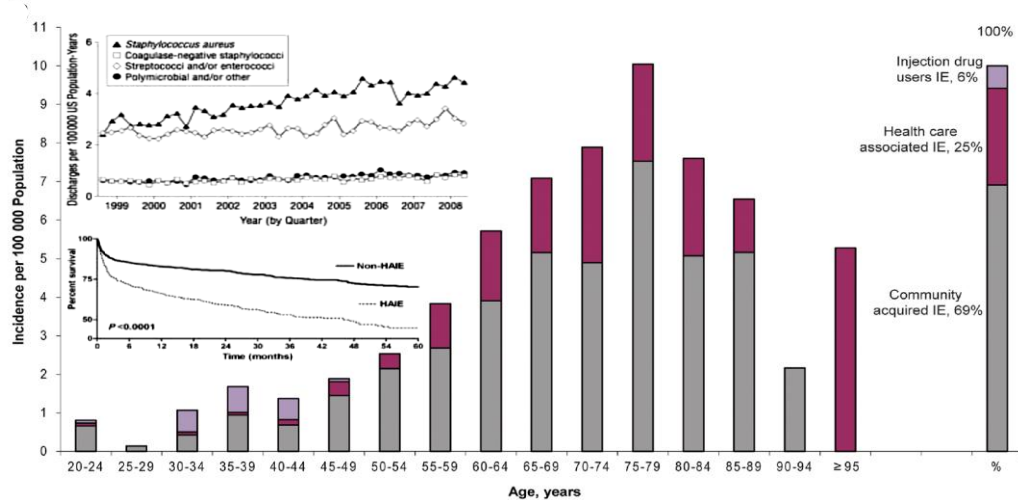
ENDOKARDITIS Inzidenz



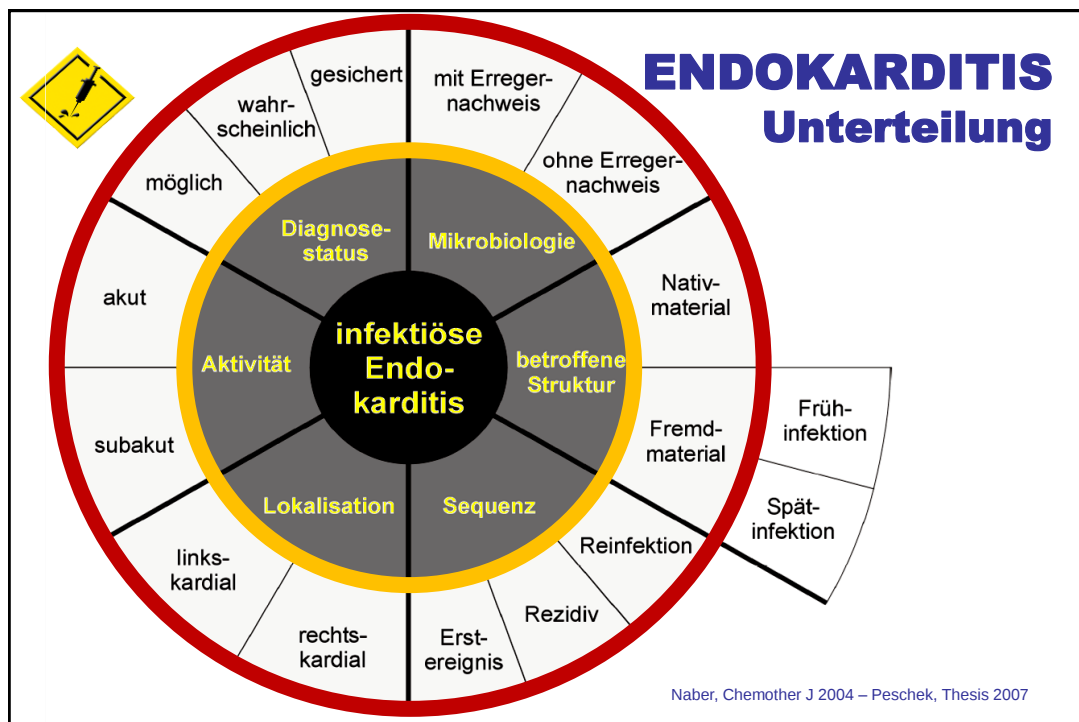
Cahill, Lancet 2016



ENDOKARDITIS Epidemiologie – CAIE vs HAIE



Sy, Eur Heart J 2010 – Federspiel, Arch Int Med 2012 – Chirouze, Curr Infect Dis Rep 2014



ENDOKARDITIS

Welche ist die beste Therapie?

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.

Martí-Carvajal, Cochrane Database Systematic Reviews 2016



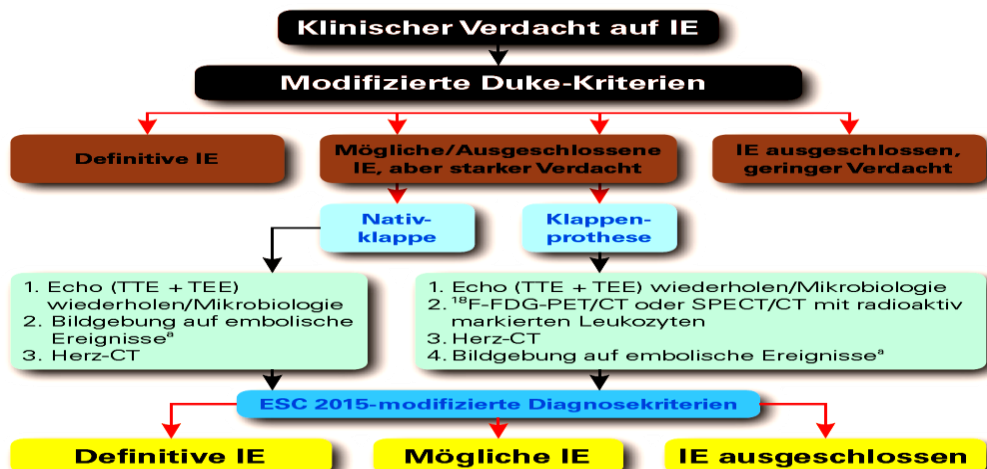
Baddour, Circulation 2015 – Lancellotti, Eur Heart J 2015 – Frantz, Kardiologie 2016
DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016 – Thalhammer, CS Infektiöse Endokarditis 2016



1. Unmittelbare Verfügbarkeit von Apparadiagnostik, 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.

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



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 ¹⁸F-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).

DGK, ESC Pocket Guidelines 2016



ENDOKARDITIS Hauptkriterien

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

Hauptkriterien

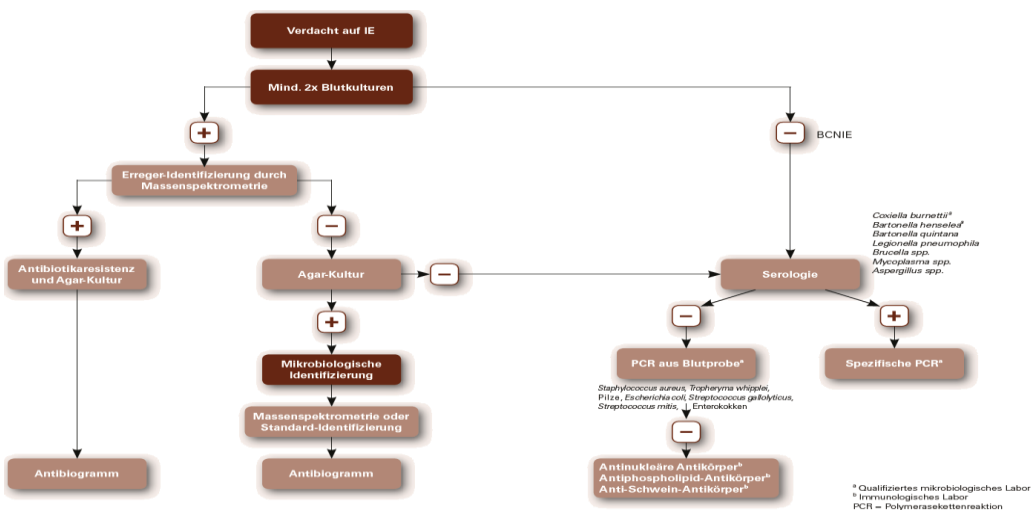
1. Blutkulturen positiv für eine IE

- 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 $> 1:800$

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



ENDOKARDITIS Mikrobiologische Aufarbeitung



DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



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



www.merck.de/images/produkte/antibiotika/antibiotika_bactalert_fa_plus.jpg 10.06.2015 09:35



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 aphrophilus*
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- *Cardiobacterium hominis*
- *Eikenella corrodens*
- *Kingella kingae*



ENDOKARDITIS Bildgebung

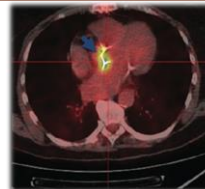
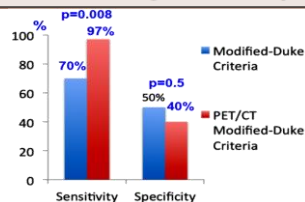
2. Bildgebung positiv für eine IE

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

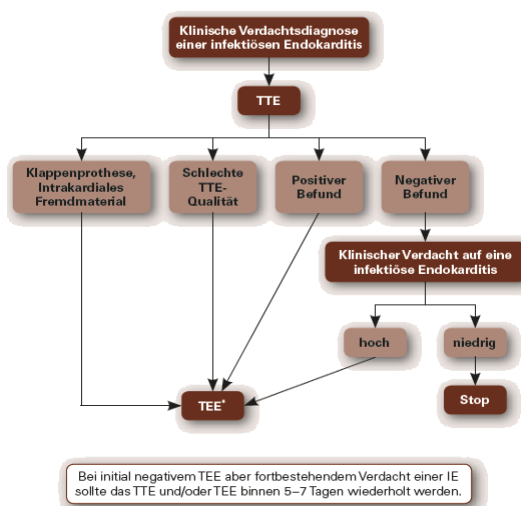
c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen



Saby, J Am Coll Cardiol 2013 – DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



ENDOKARDITIS Bildgebung – Herzecho



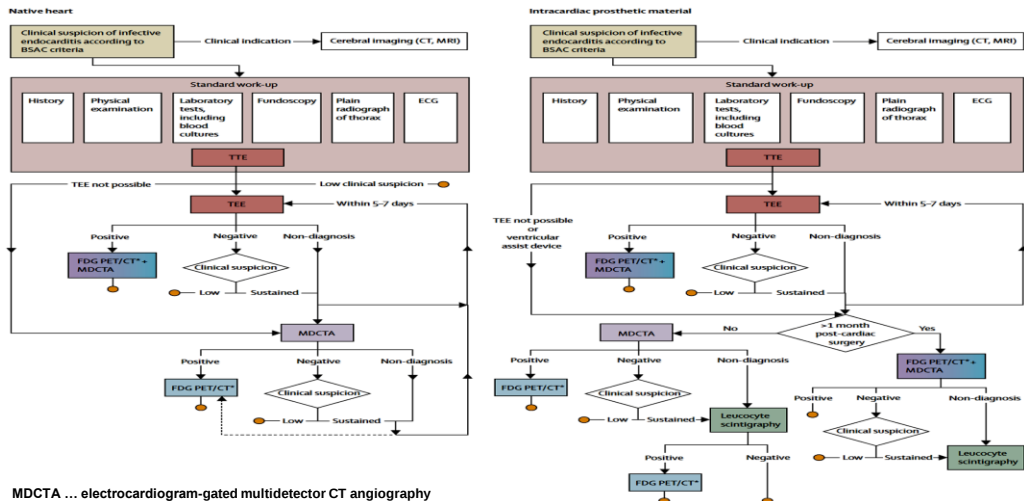
Anatomische und echokardiographische Definitionen		
	Chirurgie/Autopsie	Echokardiographie
Vegetation	Infizierte Masse, die an einer endokardialen Struktur oder an intrakardial implantiertem Material anhaftet.	Oszillierende oder nicht-oszillierende intrakardiale Masse auf einer Klappe oder anderen endokardialen 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.

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



ENDOKARDITIS

Bildgebung – CT-Angiographie



Gomes, Lancet 2017



ENDOKARDITIS

Nebenkriterien

Nebenkriterien

1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
2. Fieber: Körpertemperatur > 38°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 Symptome & Stigmata

■ 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 Deutsch-österreichische Ergänzungen

Antimikrobielle Therapie

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 Oynhorst, 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

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.

Frantz, Kardiologie 2016



ENDOKARDITIS Therapie bei Streptokokken

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

¹ (C) Vancomycin ist Betaaktam-Antibiotika unterlegen; alternativ Daptomycin oder Teicoplanin.

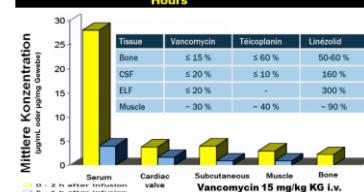
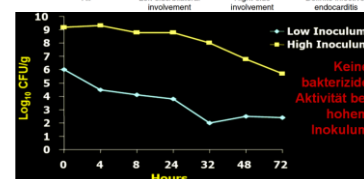
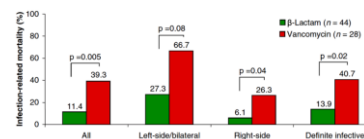
1 Vancomycin ist Betalaktam-Antibiotika unterlegen; alternativ Daptomycin oder Telavopranin.

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



ENDOKARDITIS Vancomycin

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



Goldstein, Antimicrobial Agents Chemother 1990 – Wenisch, Clin Infect Dis 1996 – La Plante, Antimicrob Agents Chemother 2004



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.

Frantz, Kardiologie 2016



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.				

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



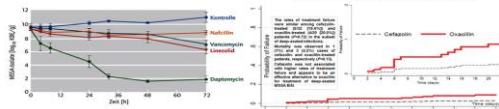
ENDOKARDITIS Viel Feind', wenig Ehr'

PENICILLINE

- **Flucloxacillin**
- stärkstes "Altbetaktam"

CEPHALOSPORINE

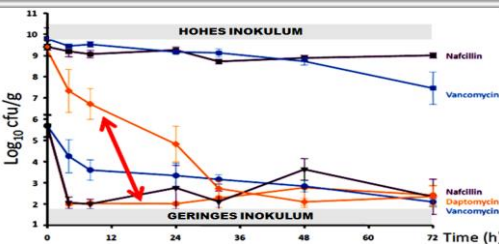
- **Cefazolin**
- tiefe Kompartimente
- hohe Bakterienlast (Inoculum)
- **Cefotaxim & Ceftriaxon**
- aufgrund höherer MHK weniger aktiv als Penicillin?



Inoculum size	% of strains inhibited at cefazolin concn (µg/ml)						
	≤1	2	4	8	16	32	64
Low	100	0	0	0	0	0	0
Standard	89	5	6	0	0	0	0
Intermediate	33	50	8	2	2	1	3
High	23	12	20	24	5	9	3

- **Standard-Inokulum** 5 x 10⁵ KBE/mL
- **Pneumonie** 10⁷ KBE/g
- **Endokarditis** 10¹¹ KBE/g

► ► **Therapieversagen bei Endokarditis**



THERAPIEVERSAGEN 20%

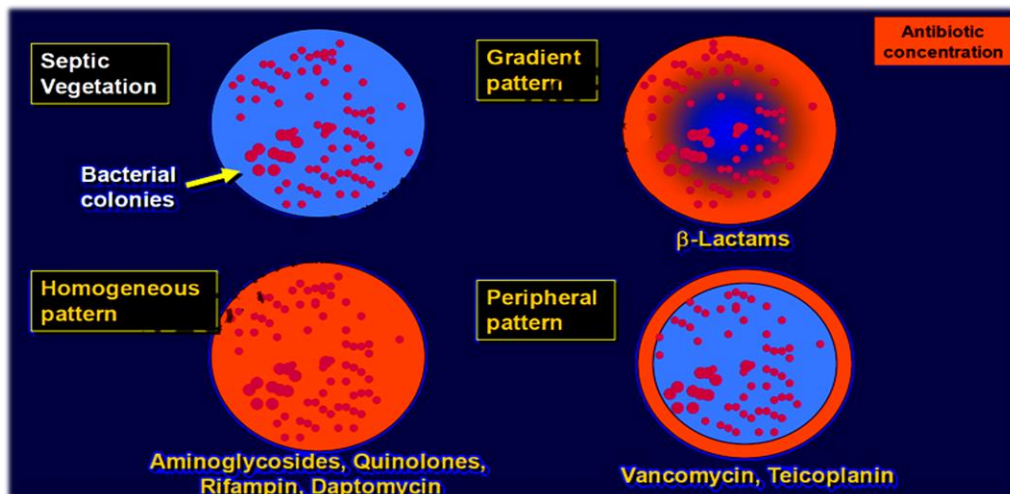
Clinical preference for a semisynthetic penicillin (oxacillin or nafcillin) over cefazolin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bloodstream infections (BSI) persists despite limited data to support this approach. A retrospective cohort study of patients treated for MSSA BSI with either oxacillin or cefazolin was performed across two medical centers in Chicago, IL. The outcome measures included documented in-hospital treatment failure, all-cause in-hospital mortality, duration of MSSA BSI, and incidence of documented adverse events. Of 161 patients with MSSA BSI, 103 (64%) received cefazolin, and 58 (36%) received oxacillin. The identified sources of BSI were central line (37.9%), osteoarticular (18%), and skin and soft tissue (17.4%). Patients with endocarditis (29/52 [44.2%]) and other deep-seated infections (23/52 [35.8%]) were classified under the subset of deep-seated infections (52/161 [32.3%]). Multivariate models found deep-seated infection (adjusted odds ratio [aOR], 4.52; 95% confidence interval [CI], 1.23 to 16.6; *P* = 0.023), metastatic disease (aOR, 4.21; 95% CI, 1.13 to 15.7; *P* = 0.033), and intensive care unit (ICU) onset of infection (aOR, 4.86; 95% CI, 1.26 to 18.4; *P* = 0.022) to be independent risk factors for in-hospital treatment failure. Treatment group was not an independent predictor of failure (aOR, 3.76; 95% CI, 0.98 to 14.4; *P* = 0.053). The rates of treatment failure were similar among cefazolin-treated (5/52 [15.6%]) and oxacillin-treated (4/20 [20.0%]) patients (*P* = 0.72) in the subset of deep-seated infections. Mortality was observed in 1 (1%) and 3 (5.2%) cases of cefazolin- and oxacillin-treated patients, respectively (*P* = 0.13). Cefazolin was not associated with higher rates of treatment failure and appears to be an effective alternative to oxacillin for treatment of deep-seated MSSA BSI.

MORTALITÄT 5.2% vs 1.0%

Quinn, JID 1973 – Bryant, JAMA 1977 – LaPlante, AAC 2004 – Fernandez-Guerrero, CID 2005 – Rayner, Int Med J 2005
Fernandez-Guerrero, CID 2005 – Wiedemann, Chemother J 2008 – Nannini, AAC 2009 – Thwaites, Lancet Infect Dis 2011 – Rao, AAC 2015



ENDOKARDITIS AB-Penetration in die Vegetation

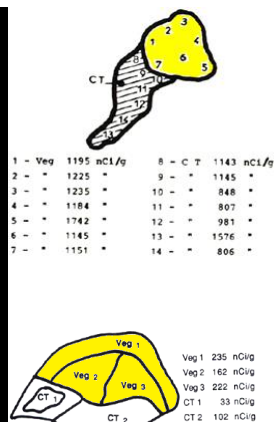
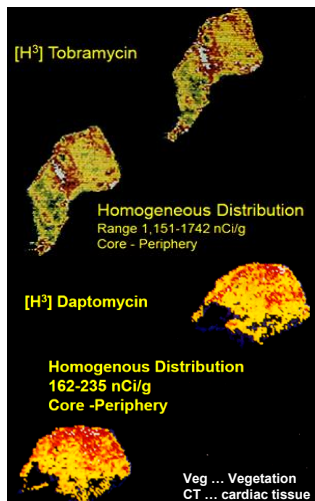


Cremieux, J Infect Dis 1989 – Miro, ECCMID 2013



ENDOKARDITIS

Quantitative Autoradiographie



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

Cremieux, Fundam Clin Pharmacol 1991 – Cremieux, J Infect Dis 1989 – Caron, Antimicrob Agents Chemother 1992 – Saleh-Mghir, AAC 1999



ENDOKARDITIS

Welche ist die beste Therapie?



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis (Review)

Martí-Carvajal, Cochrane Database Systematic Reviews 2016



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.

Miro, AAC 2009 – Dhand, CID 2011 – Miro, AAC 2012 – Miro, ECCMID 2013 – Gould, Int J Antimicrob Agents 2013



ENDOKARDITIS Therapie bei Enterokokken

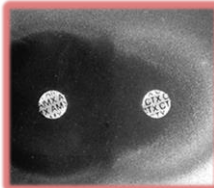
Behandlung einer durch Enterococcus spp. verursachten IE

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

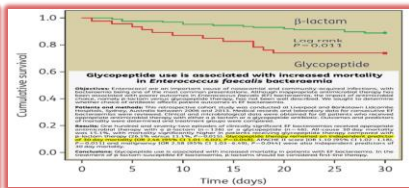
DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



ENDOKARDITIS Enterokokkentherapie



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

Mainardi, AAC 1995 – Fernandez, CID 2013 – Miro, Circulation 2013 – Snyder, JAC 2014 – Foo, JAC 2014 – Pericas, CMI 2014



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**

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

Abrams, Ann Intern Med 1979 – Korzeniowski, Ann Intern Med 1982 – Coppens, Antimicrob Agents Chemother 1983
– Ribera, Ann Intern Med 1996 – Cosgrove, Clin Infect Dis 2009 – Marcus, Int J Antimicrob Agents 2011 – Thuny, Lancet 2012



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 MRK in Kombination mit einem Coxazolidin (Linezolid, Tedizolid).
⁶ Allerdings gibt es keine prospektiven Studien, anhand denen 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.

Thalhammer, Öster. Ärztezeitung, Supplementum Infektiöse Endokarditis – www.oegit.eu



ENDOKARDITIS

Empirische Therapie

Vorgeschlagene Antibiotikaskemata 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 <i>mit</i> (Flu)cloxacillin <i>mit</i> 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 <i>mit</i> Gentamicin	30–60 mg/kg/Tag i.v. in 2–3 Dosen 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 <i>mit</i> Gentamicin <i>mit</i> Rifampicin	30 mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis 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.

DGK, Pocketguideline Infektiöse Endokarditis 2016



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 Einmaldosis verabreicht werden, um ihre Nephrotoxizität zu verringern.

Es sind neue Antibiotikaschemata zur Behandlung einer Staphylokokken-bedingten IE aufgekomen, 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.

DGK, ESC Pocket Guidelines 2016



ENDOKARDITIS

Amb parenterale Antibiotikatherapie

Phase of treatment	Guidelines for use
Critical phase (weeks 0–2)	• 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)	• Consider OPAT if medically stable • Do not consider OPAT if: HF, concerning echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment
Essential for OPAT	• 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

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.

**ab
Tag
15**

Andrews, Clin Infect Dis 2001 – Habib, Eur Heart J 2015



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

Iversen, Am Heart J 2013



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

- 21 (median, range 0 – 70) Tage p. Dg
- weniger Komorbiditäten
- seltener *S. aureus*

■ Switch > keine erhöhtes Moratlitätsrisiko

Streptococci (n = 91)	• Amoxicillin (n = 84; 92%) • Amoxicillin-clindamycin (n = 4; 4%) • Amoxicillin-rifampin (n = 3; 3%)
Staphylococci (n = 54)	• Clindamycin-(rifampin or fluoroquinolone) (n = 15; 28%) • Fluoroquinolone-rifampin (n = 13; 24%) • Amoxicillin-(rifampin or fluoroquinolone or clindamycin) (n = 9; 17%) • Fluoroquinolone (n = 4; 7%) • Amoxicillin (n = 4; 7%) • Clindamycin (n = 4; 7%) • Rifampin-(Bactrim or doxycycline) (n = 2; 4%) • Linezolid (n = 2; 4%) • Rifampin (n = 1; 2%)
Enterococci (n = 23)	• Amoxicillin (n = 21; 91%) • Amoxicillin-rifampin (n = 2; 9%)

Mzabi, Clin Microbiol Infect 2016



ENDOKARDITIS

Postoperative Therapiedauer

Bacteriological Outcome after Valve Surgery for Active Infective Endocarditis: Implications for Duration of Treatment after Surgery

Background. There has been no systematic evaluation of outcome after surgery for active infective endocarditis with respect to duration of antibiotic treatment.

Methods. We performed a retrospective chart review of episodes of valve surgery for active infective endocarditis at Green Lane Hospital (Auckland, New Zealand) for 1963–1999. We recorded the duration of antibiotic treatment before and after valve surgery; the extent of infection at operation; Gram stain results; and histopathological testing results for valve samples; and the bacteriological outcome after surgery. The primary outcome measure was relapse, defined as endocarditis due to the same species within 1 year after surgery.

Results. For the 358 patients in our study, the median duration of follow-up was 4.8 years. Thirty-two patients (9%) had 36 subsequent episodes of endocarditis. Relapse occurred after 3 (0.8%) of the operations (95% CI, 0.2%–2.0%). Relapse of infection was unrelated to the duration of antibiotic treatment before or after surgery, positive valve culture results, positive Gram stain results, or perivalvular infection at operation. Thus, we have reduced the duration of antibiotic treatment by ~7 days for those with positive valve culture results and by ~14 days for those with negative valve culture results, without any increase in the number of relapses.

Conclusions. Relapse is an uncommon event following surgery for endocarditis. The only suggested indications for prolonging postoperative treatment are not associated with higher relapse rates, and their relevance is debatable. We conclude that it is unnecessary to continue treatment for patients with negative valve culture results for an arbitrary 4–6-week period after surgery. Two weeks of treatment appears to be sufficient, and, for those operated on near the end of the standard period of treatment, simply completing the planned course should suffice.

Morris, Clin Infect Dis 2005



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)



Osler, Q J Med 1909 – Horder, Q J Med 1909 – Kelson, Ann Intern Med 1945 – Meer, Arch Intern Med 1992
– Ferreiros, Am Heart J 2006 – Murdoch, Arch Intern Med 2009 – Thuny, Lancet 2012



**COMING
soon**

**ERHÄLTlich
im iTunes Store**

www.antibiotika-app.eu