

# S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis

Christoph K. Naber (1), Artur Bauhofer, Michael Block, Michael Buerke, Raimund Erbel, Wolfgang Graninger, Mathias Herrmann (2), Dieter Horstkotte (3), Peter Kern, Hartmut Lode, Uwe Mehlhorn (4), Jürgen Meyer (5), Andreas Mügge, Jörg Niebel (6), Georg Peters (7), Pramod M. Shah, Karl Werdan (8)

Herausgegeben von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Zusammenarbeit mit

der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG),  
der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI),  
der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN),  
der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und  
der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Bearbeitet im Auftrag des Vorstandes der PEG (G. Peters, P. Kern, G. Gross, K. Tröster, M. Kresken, F. Vogel sowie P. M. Shah, U. Ullmann, B. Wiedemann) und der Kommission für Klinische Kardiologie der DGKHK (R.H. Strasser, D. Andresen, G. Ertl, F. de Haan, C.W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey, K. Werdan sowie G. Arnold, H.M. Hoffmeister, E. Fleck, H. J. Trappe)

(1) für die DGK, (2) für die DGI, (3) ESC Task Force, (4) für die DGTHG, (5) für die DGIM, (6) für die PEG, (7) für die DGHM, (8) für die DGIIN

Methodische Beratung: Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF).

Kommentare und Durchsicht: E. Gams (Düsseldorf), W. Handrick (Frankfurt/Oder), W. Kern (Freiburg), H. Mauch (Berlin), A. Podbielski (Rostock), A. A. Schmaltz (Essen), H. Schrotten (Düsseldorf)

## Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis

- 1. Einführung**
- 2. Methodik**
- 3. Definitionen und Klassifikationen**
- 4. Diagnostik**
  - 4.1 Klinische Kriterien und Laborparameter
    - 4.1.1 Anamnese und klinische Präsentation
    - 4.1.2 Laborparameter
  - 4.2 Echokardiographie
  - 4.3 Erregernachweis
    - 4.3.1 Kulturelle Verfahren
    - 4.3.2 Nucleinsäure-Amplifikationstechniken (PCR)
    - 4.3.3 Histopathologische Verfahren
    - 4.3.4 Serologie
  - 4.4 Integrierte Diagnosekriterien
- 5. Antimikrobielle Therapie**
  - 5.1 Allgemeine Grundsätze
  - 5.2 Grampositive Mikroorganismen
    - 5.2.1 Streptokokken
    - 5.2.2 Enterokokken
    - 5.2.3 *Staphylococcus aureus*
    - 5.2.4 Koagulase-negative Staphylokokken
  - 5.3 Gramnegative Mikroorganismen
    - 5.3.1 HACEK-Erreger
    - 5.3.2 *Pseudomonas* spp. und *Enterobacteriaceae*
  - 5.4 Andere Mikroorganismen
    - 5.4.1 *Candida* und *Aspergillus*
    - 5.4.2 *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp., *Bartonella* spp.

- 5.5 Kulturnegative Endokarditis
- 5.6 Besondere Indikationen
  - 5.6.1 Polymikrobielle Endokarditis
  - 5.6.2 Endokarditis des Drogenabhängigen
  - 5.6.3 Endokarditis bei HIV-Infektion und Immunsuppression
- 5.7 Ambulante Therapie
- 6. Management und Komplikationen**
  - 6.1 Beurteilung des Therapieerfolgs
  - 6.2 Monitoring und Durchführung der antibiotischen Therapie
  - 6.3 Antikoagulation
  - 6.4 Komplikationen
    - 6.4.1 Herzinsuffizienz und Sepsis
    - 6.4.2 Paravalvuläre Ausbreitung
    - 6.4.3 Embolie und Abszessbildung
  - 6.5 Indikationen für die chirurgische Intervention und perioperative Maßnahmen
    - 6.5.1 Endokarditis der nativen Herzklappen
    - 6.5.2 Endokarditis prothetischer Herzklappen
    - 6.5.3 Besondere chirurgische Aspekte und postoperative Therapie
- Literatur

---

*Chemother J* 2004;13:227-37.

---

### Korrespondenzanschrift:

Dr. Christoph K. Naber, Klinik für Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: christoph.naber@medizin.uni-essen.de

## 1. Einführung

Die Inzidenz der mikrobiell verursachten („infektiösen“) Endokarditis (IE) liegt bei 30/1 000 000 Einwohner [1]. Die IE verläuft unbehandelt letal. Die Letalitätsrate hängt von klinischen Faktoren, dem ursächlichen Erreger, aber auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Therapie ab.

Die aktuelle Letalitätsrate in Deutschland beträgt bis zu 18 %, die mittlere stationäre Verweildauer  $42 \pm 29$  Tage und die diagnostische Latenz  $29 \pm 35$  Tage [2]. Eine chirurgische Intervention während einer floriden IE erfolgt bei mehr als 30 % der Erkrankten [2].

Der in den letzten Jahrzehnten eingetretene Wandel des klinischen Erscheinungsbildes (mehr akute bis foudroyante, weniger subakute Verlaufsformen der IE) ist mit Veränderung der patientenseitigen Prädisposition, dem zunehmenden Alter und der Geschlechtsverteilung sowie einem veränderten Erregerspektrum zu erklären [1].

Um in der Zukunft die Patientenversorgung und dadurch die Prognose dieser schweren Erkrankung weiter verbessern zu können, erscheinen vier Aspekte von zentraler Bedeutung [IC]:

- Trotz niedriger Inzidenz/Prävalenz muss eine mikrobiell verursachte IE differentialdiagnostisch bei jedem Patienten mit ungeklärtem Fieber oder neu entstandenen/nicht sicher zuzuordnenden Herzgeräuschen frühzeitig erwogen werden.
- Bei Verdacht auf eine akut verlaufende IE ist eine echokardiographische Untersuchung unmittelbar, bei differentialtherapeutisch zu erwägender

IE binnen 24 Stunden durchzuführen.

- Bei vermuteter und gesicherter IE ist die Prognose des Patienten entscheidend von der Zusammenarbeit der Kardiologen, Mikrobiologen/Infektiologen und Herzchirurgen abhängig.
- Bei schwierigen diagnostischen oder therapeutischen Situationen sollte frühzeitig die Hilfe eines Zentrums mit hoher Kompetenz in Anspruch genommen werden.

## 2. Methodik

### Zielsetzung

Allgemeine Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Management der infektiösen Endokarditis für hausärztlich und klinisch tätigen Ärzte, insbesondere für Mikrobiologen, Infektiologen, Kardiologen und Herzchirurgen.

### Methodisches Vorgehen

Eine methodische Beratung erfolgte durch Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF). Als Grundlage für diese Leitlinie diente die systematische Literatursuche der europäischen Leitlinie [3]. Sowohl für die Bewertung der Literatur durch die europäische Leitlinie als auch von weiteren Arbeiten, die in der vorliegenden Leitlinie Verwendung fanden, wurde **Tabelle 1** verwendet. Die Grundlagen des methodischen Vorgehens sind in den Literaturstellen 4–6 wiedergegeben und erlauben durch ihre Berücksichtigung und die abschließende Verabschiedung der Leitlinie in einem nominalen Grup-

penprozess die Erstellung einer S2-Leitlinie.

### Durchführung

Die Besprechung der Leitlinien erfolgte in acht Treffen der Leitlinienkommission von Januar 2003 bis Juli 2004. Die benötigten Mittel wurden durch die Vorstände von PEG und DGKHK bereitgestellt. Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten der einzelnen Teilnehmer sind in der Geschäftsstelle der DGKHK hinterlegt. Die formale Verabschiedung der gesamten Leitlinie erfolgte in einem nominalen Gruppenprozess am 16. und 28. Juni 2004 [7].

### Gültigkeit und Publikation

Eine erneute Überarbeitung soll 2006 durch die Arbeitsgemeinschaft erfolgen. Die vorliegende Fassung wird im *Chemotherapie Journal*, der *Zeitschrift für Kardiologie*, in *Intensiv- und Notfallmedizin*, in der *Münchener Medizinischen Wochenschrift* sowie im Internet publiziert. Dort wird sie zusätzlich als Pocketversion erhältlich sein ([www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org) und [www.dgk.org](http://www.dgk.org)).

## 3. Definition und Klassifikation

Mikrobiell verursachte Endokarditiden sind endovaskuläre, vorzugsweise durch Bakterien verursachte Infektionen kardiovaskulärer Strukturen. Vorrangiger Prädispositionsort sind die nativen Herzklappen. Mit ansteigender Frequenz sind intrakardial implantierte Fremdmaterialien betroffen. Selten sind Infektionen des ventrikulären oder des atrialen Endokards oder der großen herznahen Gefäße. Zur aktuellen Klassifikation der IE siehe **Tabelle 2**.

## 4. Diagnostik

Die Diagnose Endokarditis gilt als gesichert beim Vorliegen einer Bakteriämie mit mehreren positiven Blutkulturen mit identischen Erregern und dem gleichzeitigen echokardiographischen Nachweis einer Endokardbeteiligung [IB].

### 4.1 Klinische Kriterien und Laborparameter

#### 4.1.1 Anamnese und klinische Präsentation

Grundlage der Anamnese ist die Frage nach prädisponierenden Faktoren wie

Tab 1. EBM-Bewertung

Empfehlungsgrad	Definition
I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
Ila	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
Ilb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
Evidenzniveau	Definition
A	Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt
B	Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt
C	Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

einer durchgemachten IE, vorbestehenden Vitien, Klappenprothesen, stattgehabtem rheumatischem Fieber, i. v. Drogenabusus oder nach invasiven Eingriffen mit potentieller sekundärer Bakteriämie. Zur klinischen Präsentation siehe **Tabelle 3**.

#### 4.1.2 Laborparameter

Spezifische Parameter fehlen. Kennzeichnend sind das Auftreten von Entzündungsparametern wie einer Leukozytose mit Linksverschiebung, einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins, einer Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie einer Anämie. Der Stellenwert neuerer Parameter wie zum Beispiel des Procalcitonins ist derzeit nicht gesichert.

## 4.2 Echokardiographie

Zum Einsatz der Echokardiographie siehe **Abbildung 1**. Die Echokardiographie nimmt in der Diagnostik, aber auch in der Verlaufsbeurteilung von Endokarditispatienten eine Schlüsselstellung ein. Bei nahezu allen Fragestellungen (**Tab. 4**), außer bei Beteiligung der Trikuspidalklappe, ist die transthorakale Untersuchung bezüglich der Sensitivität überlegen [8] **[IB]**.

Allerdings ist die Spezifität der Echokardiographie bezüglich einer floriden Endokarditis gering (**Tab. 5**) [9]. Daher ist die Echokardiographie nur bei Patienten mit einem begründeten klinischen Verdacht (**Tab. 3**) für eine aktive IE sinnvoll einsetzbar, dann allerdings zwingend notwendig **[IB]**. Neben diesen klinischen Verdachtskriterien erfordert unklares Fieber mit positiven Blutkulturen mit typischen Erregern ebenfalls eine weitere diagnostische Abklärung inklusive Echokardiographie. Wird eine aktive IE bestätigt, ist eine wöchentliche echokardiographische Verlaufskontrolle sinnvoll **[IC]**.

## 4.3 Erregernachweis

### 4.3.1 Kulturelle Verfahren

**a) Blutkultur:** Entscheidend für eine zuverlässige und erfolgreiche Diagnosestellung mit Hilfe der Blutkultur ist deren sorgfältige Entnahme und Handhabung (**Tab. 6**). Die Blutkulturdiagnostik kann in verschiedenen manuellen oder teilautomatisierten Systemen durchgeführt werden [17, 18]. Die konfektionierten Blutkulturmedien sind zur Primärbeimpfung für al-

**Tab. 2. Kriterien zur Klassifikation\* der infektiösen Endokarditis (IE)**

Aktivität	Eine infektiöse Endokarditis gilt als aktiv – bei fortbestehender Infektionssymptomatik und Bakteriämie und/oder – vor Abschluss einer leitliniengerechten Behandlung – bei intraoperativem Erregernachweis bzw. makroskopisch/histologischem Entzündungsnachweis
Sequenz	– Erstereignis – Rezidivkrankung (identischer Erreger) – Reinfektion (neuerliche IE nach vollständiger Ausheilung der Primärinfektion durch einen nicht-identischen Erreger)
Diagnosestatus	– Gesichertes Vorliegen einer IE – Wahrscheinliches Vorliegen einer IE – Differentialdiagnostisch mögliches Vorliegen einer IE
Betroffene Struktur	– Native kardiale Struktur (angeborene/erworbene Vitien) – Fremdmaterialien-assoziierte IE a) z.B. Schrittmacherelektroden b) Prothesen-Endokarditis: perioperativ oder nosokomial Prothesen-Frühendokarditis: Klappenimplantation vor < 1 Jahr
Sonderfälle	– Intravenös Drogenabhängige – IE bei immunkompromittierten Patienten
Lokalisation	– Linksherz-Endokarditiden – Rechtsherz-Endokarditiden
Mikrobiologischer Befund	– Ursächlicher Erreger – Information zu negativen Befunden aus Blutkulturen, serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen

\*Weitere Erläuterungen zur Klassifikation der infektiösen Endokarditis in [3]

**Tab. 3. Klinische Präsentation der infektiösen Endokarditis (IE)**

<b>Typische Symptome, die den dringenden Verdacht einer IE nahe legen</b>
Ungeklärtes Fieber: häufigstes klinische Zeichen einer IE. Kann jedoch bei älteren Patienten, nach antibiotischer Vorbehandlung oder bei einer Infektion mit weniger virulenten und atypischen Mikroorganismen fehlen.
Neuaufreten oder Aggravierung eines Herzgeräusches (im Sinne einer Regurgitation) – bei Infektionen von Klappenprothesen oft Ausdruck einer perivalvulären Ausbreitung.
<b>Zeichen klinischer Komplikationen bei schweren Verlaufsformen</b>
Progrediente Belastungsdyspnoe/Orthopnoe, meist als Folge einer schweren Klappendestruktion mit konsekutiver akuter Volumenbelastung.
Zeichen einer zentralen Embolisierung von Vegetationsmaterial: Unspezifische Bewusstseinsstörungen/fokal neurologische Ausfälle.
Zeichen einer peripheren Mikro- oder Makroembolie und/oder immunologische Phänomene, u. a. Roth'sche Flecken, Janeway-Läsionen, Osler-Knötchen und Splinter-Hämorrhagien. Bei der Rechtsherz-Endokarditis Symptome einer pulmonalen Embolisierung.
<b>Weniger spezifische Symptome bei subakuten Verläufen</b>
Subfebrile Temperaturen
Kopfschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit
Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
Nachtschweiß
Myalgien und Arthralgien

le durch Anzüchtung in synthetischen Medien nachweisbaren Erreger geeignet. Die Verdachtsdiagnose „infektiöse Endokarditis“ sollte dem mikrobiologischen Labor durch den Kliniker mitgeteilt werden, damit eine verlängerte Bebrütungszeit von bis zu 30 Tagen zum Nachweis langsam wachsender Erreger gewährleistet wird und ggf. zusätzliche Diagnoseverfahren (**Tab. 7**) durchgeführt werden können. Die Erreger soll-

ten mindestens ein Jahr asserviert werden **[IC]**.

**b) Kultur von resezierten Herzklappengewebe oder von Biopsiematerialien:** Die kulturelle Untersuchung von Gewebe kann besonders bei schwer nachweisbaren Erregern hilfreich sein [19]. Die routinemäßige kulturelle Untersuchung exzidierten Nativklappen ohne Infektionsverdacht ist jedoch auf-

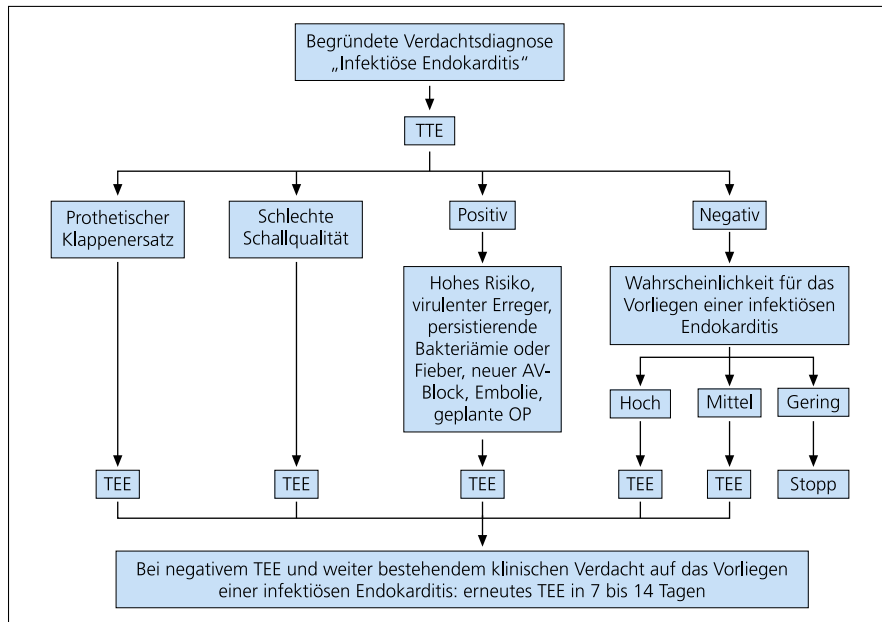


Abb. 1. Einsatz der Echokardiographie in der Diagnostik der infektiösen Endokarditis (TTE = transthorakale Echokardiographie, TEE = transösophageale Echokardiographie)

Tab. 4. Indikationen zum Einsatz der Echokardiographie

- Vegetationsnachweis:** Ab 2 bis 3 mm, bei komplexen Vitien, stark vorgeschädigten Klappen oder Kunstklappen erschwert [IB] [9, 10]
- Schweregradbeurteilung** von Regurgitationen [IB]
- Nachweis von Komplikationen:** Sehnenfädenabriss, Prothesenteilausriss, Segelperforationen, intrakardiale Shunts/Fisteln [IB] [8]
- Ausbreitung des Entzündungsprozesses:** Abszesse, „kissing lesions“ [IB] [11, 12]
- Kontrolle der ventrikulären Funktion [IB]**
- Therapiekontrolle:** Größe einer Vegetation, Befundprogress [IIaB] [15, 16]
- Embolierisiko:** 2- bis 3fach erhöht bei mobilen Vegetationen >10 mm insbesondere an der Mitralklappe [IB] [15, 16]

Tab. 5. Differentialdiagnostische Erwägungen beim Vegetationsnachweis

- Ausgeheilte/floride Vegetation
- Mitralklappenprolaps-Syndrom
- Sehnenfäden/Papillarmuskelabriss
- Klappenverkalkungen
- Lambll'sche Exkreszenzen („valvular strands“)
- Klappentumoren (z. B. Fibroelastom)
- Thrombotische Auflagerungen (z. B. am Prothesenring und intrakardialen Nahtmaterial)
- Nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis bei Tumorerkrankungen
- Traumatische Klappenschäden
- Kollagenosen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis wie Lupus erythematodes, M. Wegener, M. Bechterew

grund der hohen Kontaminationsrate nicht sinnvoll [20] [IB]. Das entnommene Material soll umgehend (Transportzeit <2 h) und nativ in einem sterilen Container in das Untersuchungslabor geschickt werden [IIaC]. Kleinere Gewebstücke werden durch Zugabe einiger Tropfen steriler Kochsalzlösung feucht gehalten; ein Austrocknen von Gewebeproben ist zu vermeiden [IC].

**c) Gewebekultur:** Gewebekulturverfahren, insbesondere so genannte „shell viral assays“, werden vor allem zum kulturellen Nachweis intrazellulärer Erreger wie *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. und *Chlamydia psittaci* verwendet [21], ihre Sensitivität ist jedoch offensichtlich geringer als die von Nucleinsäure-Amplifikationstechniken [18].

4.3.2 Nucleinsäure-Amplifikationstechniken (PCR)

Die DNA-Amplifikation Eubakterien-spezifischer Sequenzen ist eine neue Methode zum ätiologischen Nachweis einer IE. Das Verfahren ist erfolgreich sowohl aus Herzklappengewebe als auch aus Blut angewendet worden [22–25]. Da eine Standardisierung bezüglich der verwendeten Techniken noch aussteht, können diese derzeit nicht als Routinetechniken angesehen werden [IIbC].

4.3.3 Histopathologische Verfahren

Die histopathologische Untersuchung von Herzklappen zum Nachweis von

Tab. 6. Entnahme und Transport von Blutkulturen zur Endokarditis-Diagnostik

- Blutkulturdiagnostik grundsätzlich vor Beginn der antimikrobiellen Therapie [IB]
- 3–5 separat entnommene Blutkulturen; bei akut-septischem Verlauf möglichst innerhalb 1 bis 2 h; bei antimikrobieller Vorbehandlung evtl. auch eine größere Anzahl [IB]
- Entnahme unabhängig vom Verlauf der Körpertemperatur (kontinuierliche Bakteriämie) [IB]
- Entnahme durch Kubitalvene [IIaC], nicht aus Venenverweilkathetern
- Adäquate Desinfektion von Haut und Verschlussstopfen des Kulturmediums (alkoholisches Desinfektionsmittel, Einwirkungszeit beachten, keine Nach-Palpation) [IB]
- Abnahme von 5–10 ml Blut je aerober und anaerober Blutkulturflasche [IB]
- Aufbewahrung bei Raumtemperatur oder besser Vorerwärmung der zu beimpfenden Kulturmedien auf Körpertemperatur [IB]
- Vor Beimpfung des Kulturmediums: Wechsel der Injektionskanüle [IB]; keine Belüftung der aeroben Flaschen (Belüftung nur, sofern vom Hersteller vorgeschrieben, unter sterilen Bedingungen im Labor) [IB]
- Hinweis zur Verdachtsdiagnose „Infektiöse Endokarditis“ an das Untersuchungslabor [IC]
- Transport der Blutkulturflaschen ins Untersuchungslabor innerhalb von 2 h [IC]

Vegetationen, Entzündungsreaktionen und Mikroorganismen ist weiterhin von größter Bedeutung für die Endokarditis-Diagnostik [26] insbesondere dann, wenn klinische, bildgebende und mikrobiologische Verfahren keinen sicheren Aufschluss erbringen [IB].

4.3.4 Serologie

Serologische Verfahren spielen eine besondere Rolle zur Untersuchung von *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* und *Brucella* spp. [21, 27] [IB].

4.4 Integrierte Diagnosekriterien

Zur Objektivierung der komplexen Symptomatik und Befundlage in wissenschaftlichen Studien zur IE wurden 1994 durch Durack et al. die sogenannten Duke-Kriterien vorgestellt [28]. Diese Diagnose-Kriterien bezogen erstmals die Echokardiographie als morphologische Kriterium in die Diagnosestellung ein, was bei annähernd gleicher Spezifität zu einer signifikante Verbesserung der Sensitivität gegenüber früheren Diagnose-Kriterien führte [29]. Wegen die-

ser überzeugenden Ergebnisse werden die Duke-Kriterien heute verbreitet in der Klinik eingesetzt. Die Sensitivität und Spezifität der Duke-Kriterien hängen allerdings wesentlich von der Beurteilung der Kategorie „mögliche Endokarditis“ ab, die bisher nicht eindeutig geklärt ist. Zudem sind, insbesondere bei der kulturnegativen IE oder in Fällen mit einem nicht-richtungsweisenden Echokardiographiebefund, die Sensitivität und die Spezifität der Kriterien stark eingeschränkt [29–32]. Daher sollten die Duke-Kriterien im Einzelfall nicht als alleiniges diagnostisches Werkzeug verwendet werden, um die Diagnose IE zu bestätigen oder zu verwerfen.

Mit dem Ziel einer weiteren Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit und Empfindlichkeit wurden in den letzten Jahren zahlreiche Modifikationen der Duke-Kriterien vorgestellt, die meist auf monozentrischen Untersuchungen an verhältnismäßig kleinen Kollektiven basieren [29]. Diese zeigen zwar, dass es möglich ist, mit zusätzlichen Kriterien die Sensitivität der Duke-Kriterien weiter zu verbessern, unabhängige Untersuchungen und Angaben zum Einfluss der Modifikationen auf die diagnostische Spezifität fehlen jedoch meist. Daher ist ihr möglicher Nutzen für den klinischen Einsatz nicht abschließend geklärt.

## 5. Antimikrobielle Therapie

### 5.1 Allgemeine Grundsätze

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt grundsätzlich vor Einleitung einer antibiotischen Therapie [IB].

Bei akuten Erkrankungsformen, bei hämodynamischer Instabilität, bei großen Vegetationen oder Verdacht auf eine Prothesen-Endokarditis sollte möglichst umgehend eine kalkulierte antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Bei einem klinisch stabilen Patienten kann meist das Ergebnis der Diagnostik abgewartet werden, um dann eine gezielte Therapie einzuleiten [IC]. Bei Patienten mit antimikrobieller Vorbehandlung ist individuell nach klinischer Gesamtbewertung über eine Unterbrechung der Antibiotika-Gabe zu entscheiden um die Sensitivität der mikrobiologischen Diagnostik zu verbessern. Grundsätzlich erfolgt die Therapie der IE unter stationären Bedingungen mittels parenteraler Verabreichung bakterizider Antibiotika [IB]. Zu den Möglichkeiten einer ambulanten Behandlung siehe 5.7. Zur

Tab. 7. Labordiagnose schwer kultivierbarer Endokarditis-Erreger

Granulicatella adjacens und Abiotrophia defectiva (Pyridoxal-abhängige Streptokokken)	Standard-Blutkultur, Subkultur auf Pyridoxal- oder Thiol-supplementierten Medien (oder <i>S. aureus</i> „Amme“); PCR
Bartonella spp. (bes. <i>B. henselae</i> und <i>B. quintana</i> )	Serologie, Standard-Blutkultur, spezifische Kulturverfahren erforderlich, PCR
Coxiella burnetii, Rickettsien, Chlamydia psittaci	Serologie, Immunhistologie (Kultur, PCR)
HACEK	Standard-Blutkultur, verlängerte Bebrütungsdauer
Tropheryma whipplei	Histologie (Silber-, PAS-Färbung), PCR (A29, A30)
Legionella spp.	Standard-Blutkultur, Antigennachweis im Urin, Immunhistologie, Serologie
Brucella spp.	Serologie, Standard-Blutkultur, spezifische Kulturverfahren erforderlich
Pilze	Standard-Blutkultur (inkl. Pilzblutkultur-Flasche)

Manche der angegebenen Erreger benötigen z.T. deutlich verlängerte (bis 30 Tage) Bebrütungszeiten von Primär- und Subkulturen.

Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik siehe 4.3. Zur Frage der Antikoagulation siehe 6.3.

Die parenterale Antibiotika-Applikation erfolgt mittels peripherer Venenpunktion oder peripherer Verweilkanüle und nur im Ausnahmefall, mangels anderen Zugangs, über einen zentralen Venenkatheter [IC].

Die Behandlungsdauer reicht erregerabhängig von 2 bis 6 Wochen, bei mangelndem Ansprechen auch länger. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Ausheilung werden klinische und echokardiographische Kriterien, Entzündungsparameter sowie Blutkulturkontrollen herangezogen (siehe 6.1). Zum weiteren Procedere nach prothetischem Klappenersatz wegen aktiver IE siehe 6.5.3

### 5.2 Grampositive Mikroorganismen

**5.2.1 Streptokokken:** „Viridans-Streptokokken“, *Streptococcus bovis*, *beta-hämolyisierende Streptokokken*, *Streptococcus pneumoniae*.

Erregercharakterisierung: „Viridans-Streptokokken“ sind beim nichtdrogenabhängigen Patienten der häufigste Erreger der bakteriellen Endokarditis an Nativklappen. Die wichtigsten Spezies der Viridans-Gruppe umfassen *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. anginosus*, *S. oralis* und *S. salivarius*. Mittlerweile findet sich weltweit, abhängig von Region und Grunderkrankung, eine relative Penicillin-Resistenz bei 15 bis zu mehr als 50 % der Stämme (MHK  $\geq 1,0$  µg/ml) [33]. Nutritionsmutanten werden heute als eigene Spezies *Abiotrophia* bzw. *Granulicatella* geführt. Der Erkrankungsverlauf durch diese Spezies ist durch eine höhere Letalität ge-

kennzeichnet (34). Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und G sind seltene Endokardiserreger, mit meist voller Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK  $\leq 0,125$  µg/ml). Andere seltene Endokardiserreger sind *S. pneumoniae* (Lungen- oder Meningebeteiligung), *S. bovis* (Assoziation mit gastrointestinalen Tumoren und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen; MHK für Penicillin  $< 0,125$  bzw.  $\leq 0,5$  µg/ml).

**Therapieprinzipien (Tab. 8):** Monotherapie mit parenteralem Benzylpenicillin (Penicillin G) bzw. Ceftriaxon über 4 Wochen mit Heilungsraten bis 98 % [37–38]. Der Vorteil einer Kombinationsbehandlung von Penicillin bzw. Ceftriaxon mit Gentamicin beruht auf einer verkürzten Behandlungsdauer bei gleicher Wirksamkeit [37, 38].

Wegen erschwelter Erregereradikation wird bei Prothesen-Endokarditis zu einer wenigstens sechswöchigen Beta-Lactam-Gabe geraten und bei Vorliegen einer relativen Penicillin-Resistenz die Kombinationsbehandlung empfohlen. Die Letalität der Viridans-Endokarditis beträgt derzeit  $< 10$  %.

#### 5.2.2. Enterokokken

**Erregercharakterisierung:** Der wichtigste Vertreter ist *E. faecalis*, seltener sind *E. faecium* und *E. durans*. Gewöhnlich werden subakute, protrahierte Verläufe beobachtet. Zunehmend werden nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Enterokokken beobachtet.

Enterokokken zeigen eine generelle, meist intrinsische Resistenz gegen Beta-Lactam-Antibiotika, meist durch veränderte Penicillinbindepoteine (MHK für Penicillin 2 µg/ml), Bakterizidie

**Tab. 8. Endokarditis durch „Viridans“-Streptokokken (MHK Penicillin  $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ ) und *S. bovis* (MHK  $> 0,125 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ) (ED = Einzeldosis, EBM = Evidenz-basierte Medizin)**

Konstellation	Antibiotikum/Dosis	Therapie-dauer	EBM/Literatur
Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität Vorschädigung des Nervus VIII und I MHK Penicillin $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$	Benzylpenicillin 20 Mio. E/Tag i. v. (3–4 ED)	4 Wochen	IB [35, 39]
Unkomplizierter Verlauf, niedriges Alter, Krankheitsdauer < 3 Monate, MHK Penicillin $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$	Benzylpenicillin 20 Mio. E/Tag i. v. (3–4 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	2 Wochen 2 Wochen	IB [37, 40, 41]
Komplizierter Verlauf, große Vegetation, Krankheitsdauer $\geq 3$ Monate, Prothese MHK Penicillin $> 0,125 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$	Benzylpenicillin 20 Mio. E/Tag i. v. (3–4 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen <sup>1</sup> 2 Wochen	IB [34, 42, 43]
Penicillin-Unverträglichkeit	Vancomycin <sup>2</sup> 30 mg/kg i. v. (2–3 ED) oder Teicoplanin <sup>3</sup> 400 mg/Tag i. v. (1 ED) oder Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 g/Tag (1 ED) als Substitut für Penicillin in o. g. Therapieschemata	4 Wochen 4 Wochen 4 Wochen	IB [44] IIa B [45, 46] IA [36]

- Kurzinfusion der Beta-Lactam-Antibiotika über ca. 60 min, der Aminoglykoside über 30–60 min, Vancomycin über mindestens 60 min (cave „Red-Man-Syndrom“)
  - Serumspiegel Vancomycin: Talspiegel  $< 10 \mu\text{g/ml}$ , Spitzenspiegel (1 h nach Infusion)  $< 45 \mu\text{g/ml}$  bei 1-g-Dosis,  $< 35 \mu\text{g/ml}$  bei 0,5 g-Dosis  
Gentamicin-Talspiegel  $< 2 \mu\text{g/ml}$ , Spitzenspiegel  $< 10 \mu\text{g/ml}$
  - Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind die Aminoglykoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen.
1. Bei Prothesen-Endokarditis: 6-wöchige Behandlung mit Beta-Lactam-Antibiotikum, wenigstens 2 Wochen Gentamicin.
  2. Teicoplanin: Loading-Dose 800–1 200 mg/Tag über 4–5 Tage
  3. Cave Nephrotoxizität
  4. Bei Penicillin-Unverträglichkeit vom Sofort-Typ ist von der Gabe von Ceftriaxon abzuraten

wird erst durch Kombination mit einem Aminoglykosid erzielt.

Wenigstens 60 % der Enterokokken zeigen eine „High Level Resistance“ gegen Streptomycin (MHK  $> 2000 \mu\text{g/ml}$ ) und bis zu 35 % gegen Gentamicin (MHK  $> 500 \mu\text{g/ml}$ ) [47] mit Verlust der synergistischen bakteriziden Wirkung. Eine Empfindlichkeit gegen andere Aminoglykoside ist dann ebenfalls nicht zu erwarten.

Glykopeptid-resistente Enterokokken wurden beschrieben [48], bei Niedrigresistenz gegen Vancomycin (MHK 16–32  $\mu\text{g/ml}$ ) kann die Empfindlichkeit gegen Teicoplanin erhalten sein.

**Therapieprinzipien (Tab. 9):** Die Behandlung der Enterokokken-Endokarditis setzt eine Empfindlichkeitsbestimmung gegen Ampicillin, Gentamicin und ggf. Vancomycin/Teicoplanin voraus. Im seltenen Fall einer Beta-Lactamase-Produktion kommt eine Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam oder Vancomycin in Betracht. Bei Hochresistenz gegen Gentamicin ist der Rat eines Infektiologen oder eines klinischen Mikrobiologen einzuholen.

Eine Langzeitbehandlung mit hoch dosiertem Ampicillin über minimal 8 Wochen ergibt Heilungsraten von 40 bis 50 % [48]. Bei Stämmen mit hoher Resistenz gegen Vancomycin kann eine Behandlung mit Quinupristin/Dalfopristin

(nur bei *E. faecium*) oder Linezolid erfolgreich sein [49, 50].

Insgesamt ist bei der Enterokokken-Endokarditis mit einer Heilungsrate von bis zu 85 % zu rechnen [51]. Bei hochresistenten Stämmen ist aber von höherer Letalität und häufigeren Rezidiven auszugehen.

### 5.2.3 *Staphylococcus aureus*

**Erregercharakterisierung:** 20 bis 30 % aller infektiösen Endokarditiden werden durch *Staphylococcus aureus* verursacht mit zunehmendem Anteil in den vergangenen Jahrzehnten. Wichtige Risikofaktoren der *Staphylococcus-aureus*-Endokarditis sind i. v. Drogenabusus, Hämodialyse und Diabetes mellitus [55]. Die Letalität ist unverändert hoch um 40 %.

Mehr als 90 % der Staphylokokken-Stämme sind Penicillinasebildner. In den letzten Jahren wird ein zunehmender Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme (MRSA; ca. 10–15 %) [56] beobachtet. Vereinzelt treten auch Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Vancomycin in Deutschland auf. Viele MRSA-Stämme weisen gleichzeitige Resistenz gegen Makrolide, Tetracycline, Aminoglykoside sowie gegen Fluorchinolone auf. Erste Isolate mit konstitutiver Vancomycin-Resistenz (VRSA) sind 2002 identifiziert worden [57].

**Therapieprinzipien (Tab. 10):** Die antimikrobielle Therapie erfolgt mit einem Isoxazolyl-Penicillin. Alternativ können Cephalosporine der Gruppe 2 eingesetzt werden.

Glykopeptide kommen bei Penicillin-Allergie vom Sofort-Typ sowie bei Methicillin-Resistenz zum Einsatz. Sie gelten aber als Mittel der zweiten Wahl [58].

Die zusätzliche Gabe von Aminoglykosiden solle, allerdings bei unveränderter Letalität, zu einer rascheren Entfieberung und schnelleren Sterilisierung des Blutes führen [59]. Der Nutzen einer Kombination mit Rifampicin bei der Nativklappen-Endokarditis ist unbewiesen [64].

Bei Prothesen-Endokarditis wird grundsätzlich über die gesamte Therapiedauer mit Rifampicin sowie über 2 Wochen mit einem Aminoglykosid kombiniert [60, 61]. Bei Aminoglykosid-Resistenz kann eine alternative Substanz, z. B. ein Fluorchinolon mit nachgewiesener Aktivität gegenüber dem Isolat [62, 63] eingesetzt werden.

### 5.2.4 *Koagulase-negative Staphylokokken*

**Erregercharakterisierung:** Koagulase-negative Staphylokokken sind häufige Verursacher von Prothesen-Frühendokarditiden (weniger als ein Jahr nach Klappenersatz). Meist wird ein subakuter Verlauf beobachtet. Häufig

Tab. 9. Enterokokken-Endokarditis inkl. Streptokokken mit MHK Penicillin &gt; 0,5 µg/ml und Abiotrophia

Bedingung	Antibiotikum/Dosis <sup>1</sup>	Therapiedauer <sup>2</sup>	EBM/Literatur
Penicillin-Verträglichkeit	Ampicillin 12–24 g/Tag i. v. (3–4 ED) <sup>3</sup> + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB [52]
Penicillin-Unverträglichkeit	Vancomycin <sup>4</sup> 30 mg/kg/Tag i. v. (2–3 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB [53, 54]

• Applikationsmodus, Serumspiegel und Dosisanpassung s. Tabelle 1

1. Notwendig ist der Nachweis/Ausschluss einer „High Level Resistance“ von Gentamicin sowie eine Vancomycin-Resistenz (VanA) und ggf. Teicoplanin-Resistenz, bei High-Level-Resistance-Stämmen sowie bei Vorliegen einer Infektion durch *Enterococcus faecium* ist die Beratung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen empfohlen
2. Prothesen-Endokarditis: wenigstens 6-wöchige Behandlung, zumeist ist eine kombiniert chirurgisch-medikamentöse Behandlung erforderlich
3. Anstelle von Ampicillin ist auch die Mezlocillin-Gabe (12–20 g/Tag in 3–4 ED) möglich
4. Anstelle von Vancomycin ist auch eine Teicoplanin-Gabe möglich, Loading-Dose bei Teicoplanin 800–1 200 mg/Tag über 4–5 Tage

Tab. 10. Antimikrobielle Therapie der Staphylokokken-Endokarditis (*S. aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken)

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Therapiedauer	EBM/Literatur
Methicillin-sensibel MHK ≤ 1 µg/ml	Oxacillin oder Flucloxacillin 8–12 g/Tag i. v. (4–6 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen 3–5 Tage	IA [59]
Methicillin-resistent MHK > 1 µg/ml oder Penicillin-Unverträglichkeit	Vancomycin 2 g (in 2–3 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen 3–5 Tage	IB [58]
Prothese, Methicillin-sensibler Erreger	Oxacillin oder Flucloxacillin 8–12 g/Tag + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED) + Rifampicin 900 mg/Tag i. v. (3 ED)	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB IIaC [60]
Prothese, Methicillin-resistenter Erreger MHK > 1 µg/ml oder Penicillin-Unverträglichkeit	Vancomycin 2 g/Tag i. v. (2–3 ED) + Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED) Rifampicin 900 mg/Tag i. v. (3 ED)	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB [60, 61, 64]

• Kurzinfusion der Beta-Lactam-Antibiotika über ca. 60 min, der Aminoglykoside über 30–60 min, Vancomycin über mindestens 60 min (cave „Red-Man-Syndrom“)

- Serumspiegel: Vancomycin-Talspiegel < 10 µg/ml, Gentamicin-Talspiegel < 2 µg/ml
- Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind Aminoglykoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen
- Bei Penicillin-Unverträglichkeit vom verzögerten Typ ist die Gabe von Cefazolin 6 g/Tag in 3 ED oder analoges Erstgenerations-Cephalosporin möglich

kommt es allerdings zu Komplikationen wie Embolien oder einer Herzinsuffizienz. Bei Nativklappenendokarditiden beträgt der Anteil Koagulase-negativer Staphylokokken nur 5 %. Meist handelt es sich um *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* mit klinisch deutlich virulenterem Erkrankungsverlauf [65].

**Therapieprinzipien (Tab. 10):** Wegen erhöhter Raten von Methicillin-Resistenz erfolgt die Primärtherapie bei Verdacht auf Prothesen-Endokarditis mit einem Glykopeptid in Kombination mit einem Aminoglykosid. Bei nachgewiesener Methicillin-Empfindlichkeit sollte aber vom Glykopeptid auf ein Isoxazolyl-Penicillin umgestellt werden.

### 5.3 Gramnegative Mikroorganismen

#### 5.3.1 HACEK-Erreger

**Erregercharakterisierung:** Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. influenzae*, *H. paraprothophilus*, *Haemophilus* (frü-

her *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) sind langsam wachsende, gramnegative Bakterien. Sie sind für bis zu 3 % aller Endokarditiden verantwortlich, von eher niedriger Virulenz und besiedeln bevorzugt vorgeschädigte Klappen oder Klappenprothesen. Die meist verhältnismäßig großen Vegetationen sind nicht mit einem erhöhten Embolierisiko assoziiert. Trotz schwieriger mikrobiologischer Diagnose haben HACEK-Endokarditiden bei adäquater Therapie eine gute Prognose [66].

**Therapieprinzipien (Tab. 11):** Wegen des vermehrten Auftreten von Beta-Lactamase-produzierenden Stämmen werden heute Cephalosporine der Gruppe 3 gegeben. Bei Beta-Lactam-Unverträglichkeit kommen alternativ Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fluorchinolone mit nachgewiesener Aktivität gegenüber dem Isolat oder Imipenem in Betracht.

#### 5.3.2 *Pseudomonas* spp. und *Enterobacteriaceae*

**Erregercharakterisierung:** Insgesamt sind *Pseudomonas* spp. und *Enterobacteriaceae* seltene Endokarditis-Erreger. Sie werden bevorzugt bei Endokarditis-Patienten mit intravenösem Drogenkonsum, Klappenprothesen oder Katheterinfektionen beobachtet.

**Therapieprinzipien (Tab. 11):** Bei isoliertem Befall der Trikuspidalklappe ist die medikamentöse Therapie in der Regel erfolgreich. Bei Linksherz-Endokarditis oder Protheseninfektion ist häufig eine kombinierte medikamentöse und chirurgische Behandlung erforderlich.

### 5.4 Andere Mikroorganismen

#### 5.4.1 *Candida* und *Aspergillus*

**Erregercharakterisierung:** *Candida* und *Aspergillus* stellen 1 bis 10 % der Endokarditis-Erreger [72]. Risikokonditionen sind Immunsuppression, protrahierte antimikrobielle Therapie (*Candida albicans*, *Candida glabrata*,

Tab. 11. Endokarditis durch gramnegative Erreger

Erreger	Antibiotikum/Dosis	Therapiedauer	EBM/Literatur
HACEK <sup>1</sup>	Ceftriaxon 2 g/Tag (1 ED)	4 Wochen	IC [66]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>2,3</sup>	Piperacillin + Beta-Lactamase-Inhibitor 20 g (3–4 ED) oder Ceftazidim 6–8 g/Tag (3–4 ED) + Tobramycin 3–5 mg/kg (in 3 ED)	Wenigstens 6 Wochen	IC [67–70] IB
Enterobacteriaceae <sup>2,3</sup>	Ceftriaxon 2 g/Tag (1 ED) oder Cefotaxim 6–8 g/Tag (3–4 ED) + Gentamicin 3–5 mg/kg (in 3 ED)	Wenigstens 4 Wochen	IC [71]

• Serumspiegel, Infusionsdauer, Dosierung bei Niereninsuffizienz siehe Vortabellen

1. *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *Haemophilus (Actinobacillus) actinomycescomitans*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*

2. Bei der Behandlung sind die In-vitro-Empfindlichkeiten zu berücksichtigen. Chinolone und Imipenem sind im Einzelfall zu erwägen. Häufig ist ein Klappenersatz notwendig

3. Bei *Pseudomonas* und Enterobacteriaceae ist Ciprofloxacin als Alternative zu Aminoglykosiden möglich (IIaC)

unter Fluconazol-Prophylaxe *Candida krusei*), Drogenkonsum (Non-Albicans-Stämme z.B. *Candida parapsilosis*), Präsenz von Fremdkörpern sowie vorausgegangene herzchirurgische Eingriffe.

Die Diagnose ist schwierig wegen häufig negativer Blutkulturen [72]. Im Echo finden sich oft große Vegetationen [73]. Die mikrobiologisch-histologische Untersuchung von embolischem Material kann zum Erregernachweis führen. Trotz möglicher wertvoller diagnostischer Hinweise durch Antigen-Nachweisverfahren (u.a. von Pilz-Galactomannanen) ist deren klinischer Stellenwert derzeit noch nicht gesichert. Molekulare Nachweisverfahren (PCR) sind noch ungenügend standardisiert.

**Therapieprinzipien (Tab. 12):** Sowohl die Nativ- als auch die Prothesen-Endokarditis sollen einer frühzeitigen chirurgischen Behandlung zugeführt werden, mit einer postoperativen Fortführung der Antimykotika-Therapie für wenigstens 6 Wochen [72]. Der Stellenwert neuerer Antimykotika wie von liposomalem Amphotericin B, Caspofungin oder Voriconazol ist noch ungesichert. Wegen hoher Rezidivneigung wird eine Sekundärprophylaxe mit Fluconazol bei *Candida*-Endokarditis und Itraconazol bei *Aspergillus*-Endokarditis für mindestens 2 Jahre empfohlen [74].

5.4.2 *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp., *Bartonella* spp.

**Coxiella burnetii:** Infektionen sind häufig bei Personen mit engem Tierkontakt wie Schäfern, Viehzüchtern, Metzgern, Melkern oder Veterinären. Typisch ist der chronisch-protrahierte Verlauf mit Fieber, Gewichtsabnahme, Hepatosplenomegalie und Herzinsuffizienz. Die

mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt etwa 8 Monate. Die Erregerdiagnose wird serologisch gestellt. Die Letalität liegt bei 25%. Die Rezidivrate ist bei unzureichender Therapiedauer hoch. Der Wert der serologischen Titerkontrollen zur Bestimmung der Behandlungsdauer ist fraglich [75]. Die Kriterien für eine Ausheilung der Q-Fieber-Endokarditis sind noch nicht definiert. Zur Therapie siehe **Tabelle 13**.

#### **Brucella spp.:**

Infektionen sind häufig bei Beschäftigten der Landwirtschaft, Viehzüchtern, Schlachtern oder Veterinären. Meist kommt es zu subakuten bis chronischen Verläufen mit Fieber und Arthralgien. Kardiale und thromboembolische Komplikationen sind häufig. Die mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung liegt bei 3 Monaten.

Häufig gelingt kein Nachweis in der Blutkultur, daher ist eine ergänzende serologische Diagnostik erforderlich. Die Therapie erfolgt meist chirurgisch mit postoperativer Fortführung der antibiotischen Therapie. Eine frühzeitige Operation muss insbesondere bei großen Vegetationen oder zunehmender Herzinsuffizienz erwogen werden [76]. Zur Therapie siehe **Tabelle 13**.

#### **Bartonella quintana, Bartonella henselae:**

*B. quintana* wird vorwiegend bei Alkoholikern und Obdachlosen oder auch bei HIV-Infizierten gefunden, *B. henselae* hingegen bei Katzenexposition [77]. Die Diagnose wird meist serologisch oder durch DNA-Amplifikation von Klappengewebe gestellt. Serologisch sind Kreuzreaktionen mit *Chlamydia* spp. möglich. Die Therapie erfolgt meist chirurgisch mit postoperativer Fortführung

der antibiotischen Therapie. Zur Therapie siehe **Tabelle 13**.

### 5.5 Kulturnegative Endokarditis

Bei 4 bis 10% aller Endokarditiden bleibt der Erreger unbekannt, meist ist eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie ursächlich, seltener eine Infektion mit atypischen Erregern (*Chlamydia*, *Coxiella*, *Brucella*, *Bartonella*). Auch bei IE durch HACEK-Organismen, *Abiothrophia (Granulicatella)* oder Pilzen ist der kulturelle Erregernachweis erschwert. Differentialdiagnostisch sollten auch nichtinfektiöse Ursachen für einen echokardiographischen Befund (**Tab. 5**) in Betracht gezogen werden. Folgendes praktisches Vorgehen bei kulturnegativer Endokarditis wird empfohlen:

- Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor zwecks optimierter Kulturbedingungen (Subkulturen, CO<sub>2</sub>, Mediumzusätze u. a.),
- Durchführung der entsprechenden serologischen sowie molekularbiologischen Diagnostik (s. 4.3).
- Zum Vorgehen bei antibiotisch vorbehandelten Patienten siehe 5.1.
- Bei weiter fehlendem Erregernachweis erfolgt die Einleitung der kalkulierten Therapie über 4 bis 6 Wochen (**Tab. 14**).

### 5.6 Besondere Indikationen

#### 5.6.1 Polymikrobielle Endokarditis

Eine polymikrobielle Ätiologie wird in 3 bis 4% der Endokarditiden gefunden. Risikofaktoren sind i. v.-Drogenabusus sowie Klappenprothesen [82]. Die Therapie richtet sich nach den Resistenzergebnissen und wird zumeist eine Kombination bakterizider Antibiotika umfassen. Eine frühzeitige chirurgische Intervention ist zu erwägen.

Tab. 12. Therapie der Pilz-Endokarditis

Erreger	Antibiotikum/Dosis	Therapie-dauer	EBM/Literatur
Candida	Amphotericin B <sup>1,2,3</sup> 1 mg/kg i.v., 0,8–1,0 mg/kg i.v. (1 ED) + Flucytosin 150 mg/kg i.v. (3 ED)	Wenigstens 6 Wochen	IC [72]
Aspergillus <sup>5</sup>	Amphotericin B <sup>1,2,3,4,5</sup> 1–1,2 mg/kg i. v.	Wenigstens 6 Wochen	IC [72]

1. Unter hoher Volumen- und Salzzufuhr ist die Nephrotoxizität von Amphotericin B verringert, maximale Dosierung 1,2 mg/kg/Tag. Maximale Gesamtdosis 2–5 g
2. Im Einzelfall Entscheidung über Gabe von liposomalem Amphotericin B: 3–7 mg/kg/Tag
3. Stets Indikation zur Frühoperation, Therapiedauer nach Klappenersatz mindestens 6 Wochen
4. Bei Aspergillus ggf. nach Testung zusätzliche Gabe von Flucytosin und/oder Rifampicin
5. Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Literatur können auch neuere Antimykotika mit Aspergillus-Aktivität eingesetzt werden

Tab. 13. Endokarditis durch *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Bartonella*<sup>1</sup>

Erreger	Antibiotikum/Dosis	Therapie-dauer	EBM/Literatur
<i>Coxiella burnetii</i> <sup>2</sup>	Doxycyclin + Co-trimoxazol oder Rifampicin oder Chinolon	≥ 18 Monate	IaC [78, 79]
<i>Brucella</i> spp. <sup>3</sup>	Doxycyclin + Aminoglykosid + Rifampicin oder Co-trimoxazol	Mindestens 8 Wochen bis 10 Monate nach Klappenersatz	IaC [76]
<i>Bartonella</i> spp. <sup>3</sup>	Doxycyclin oder Erythromycin oder Azithromycin + Gentamicin oder Ceftriaxon	4–6 Wochen 8–12 Wochen	IaC [77, 80]

1. Bei seltener Erkrankung und schwieriger, langwieriger Therapie empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen, ein rascher Klappenersatz bei Herzinsuffizienz, unkontrollierter Infektion oder Protheseninfektion ist anzustreben. Nach Prothesenersatz ist auch eine Langzeitsuppression zu erwägen
2. Zum Einsatz von Hydroxychloroquin siehe [81]
3. Chirurgischer Klappenersatz überwiegend erforderlich

### 5.6.2 Endokarditis des Drogenabhängigen

Bei der IE des Drogenabhängigen ist in 2/3 der Fälle die meist nicht vorgeschädigte Trikuspidalklappe betroffen. Klinisch findet man pleuropulmonale Beschwerden, oft korreliert mit nodulären und segmentalen Infiltraten. In etwa einem Drittel der Fälle finden sich linksseitige Endokarditiden. Wichtigster Erreger ist *S. aureus* (60 bis 90 %), deutlich seltener sind *Streptococcus* spp. (Serogruppen A, B, G), *Enterococcus*, *Pseudomonas* oder *Serratia*.

Bei einer isolierten Rechtsherz-Endokarditis ist die Prognose grundsätzlich günstig, eine chirurgische Behandlung ist meist entbehrlich. Die Trikuspidal-Endokarditis durch *S. aureus* wird üblicherweise mit Oxacillin und Gentamicin behandelt, bei unkompliziertem Verlauf kann ein 2-Wochen-Regime ausreichen [55, 83, 84]. In ausgesuchten Fällen kann auch eine orale Therapie mit z. B. Ciprofloxacin und Rifampicin durchgeführt werden [85].

Die linksseitige IE ist prognostisch ungünstiger, die Therapie erfolgt analog zur Infektion von Nicht-Drogenabhängigen. Wegen hoher Rezidivraten und schlechter Langzeitprognose wird anstelle des prothetischen Ersatzes die Klappenrekonstruktion angestrebt.

### 5.6.3 Endokarditis bei HIV-Infektion und Immunsuppression

Ein erhöhtes Endokarditis-Risiko wegen Immunsuppression besteht nicht [86]. Beim nicht-drogenabhängigen HIV-Patienten sind die rechts- und linksseitige IE gleich häufig [87, 88], eine erhöhte Endokarditis-Inzidenz wird nicht berichtet. Die Letalität ist vergleichbar zur Erkrankung von HIV-negativen Patienten. Im manifesten AIDS-Stadium sind Komplikationen wie eine Herzinsuffizienz,

eine invasiv-destruierende Infektion oder Embolien typisch [88].

Häufigste Erreger sind *S. aureus* gefolgt von *S. pneumoniae* und *H. influenzae* [87]. Mit zunehmender Immundefizienz können auch ungewöhnliche Erreger wie *Candida*, *Aspergillus* oder HACEK-Erreger gefunden werden. Die medikamentöse Behandlung richtet sich nach dem Erreger, die Behandlungsdauer ist aber – abhängig vom klinischen Verlauf – häufig länger als bei Immun-

Tab. 14. Kalkulierte Therapie bei unbekanntem Erreger<sup>1</sup>

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Therapie-dauer
Nativklappen <sup>2,3</sup>	Ampicillin 12–24 g/Tag i. v. (3–6 ED)	4–6 Wochen
	+ Gentamicin <sup>4</sup> 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen
	+ Cefotaxim 6 g/Tag i. v. (3 ED)	4–6 Wochen
	oder Ceftriaxon 2 g/Tag i. v. (1 ED)	4–6 Wochen
Klappenprothese	Vancomycin <sup>5</sup> 2 g/Tag (2–3 ED)	≥ 6 Wochen
	+ Gentamicin 3 mg/kg/Tag i. v. (3 ED)	2 Wochen
	+ Rifampicin 900 mg/Tag i. v. (3 ED)	≥ 6 Wochen

1. Es empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen
2. Bei mangelndem Ansprechen der Nativklappen-Endokarditis mit unbekanntem Erreger ist eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Carapenems bzw. eine Kombinationstherapie aus Vancomycin und Gentamicin [3] zu erwägen
3. Bei foudroyantem Verlauf und bei i. v. Drogenabhängigen ist statt Ampicillin die gezielte Gabe eines Isoxazolylpenicillins zu erwägen
4. Bei gutem klinischen Ansprechen kann die Behandlungsdauer von Gentamicin auf 2 Wochen limitiert werden
5. Alternativ zu Vancomycin kann Teicoplanin mit einer Initialdosis von 800–1 200 mg/Tag über 4–5 Tage und einer Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag eingesetzt werden

**Tab. 15. Voraussetzungen für eine ambulante i. v. Therapie der infektiösen Endokarditis (IE)**

Nativklappenendokarditis durch empfindliche „Viridans“-Streptokokken (MHK $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ )
Vegetationsgröße $\leq 10 \text{ mm}$
Ausschluss von Komplikationen, Herzinsuffizienz, septischer Embolie oder invasiv-destruierender Infektion
Kooperativer, bewusstseinsklarer Patient
Geeignete häusliche Verhältnisse und ärztliche Versorgung des Patienten, günstige Verkehrslage zum Krankenhaus

kompetenten. Die Operationsindikation wird heute wie beim HIV-negativen Patienten gestellt.

### 5.7 Ambulante Therapie

Evidenzbasierte Daten liegen nur zur Streptokokken-Endokarditis vor. Die Behandlung kann allerdings nur nach einer initial 1- bis 2-wöchigen, stationären Behandlung in einem selektionierten Patientenkollektiv mit niedrigem Risiko ambulant weitergeführt werden. Die Voraussetzungen für eine ambulante Weiterbehandlung der IE sind in **Tabelle 15** aufgeführt. Zur Möglichkeit einer ambulanten Therapie bei Drogenabhängigen mit Rechtsherzendokarditis siehe 5.6.2.

Eine wöchentliche Vorstellung im behandelnden Krankenhaus ist wünschenswert, bei Komplikationen ist eine umgehende stationäre Aufnahme erforderlich. Eine ausschließlich ambulante Behandlung [89, 90] kann derzeit nicht empfohlen werden.

## 6. Management und Komplikationen

### 6.1 Beurteilung des Therapieerfolgs

Bei persistierendem Fieber über mehr als 10 bis 14 Tage ist an die Möglichkeit eines Therapieversagens zu denken. Dagegen muss bei erneutem Auftreten von Fieber nach Entfieberung auch an Medikamentenreaktionen (toxisch-allergische Reaktionen unter Penicillin und Oxacillin), embolische Vorgänge, Venenkatheterinfektionen oder eine neue Infektion aus einem perivalvulären oder peripheren Abszess gedacht werden.

Der Rückgang und die Normalisierung der unspezifischen Entzündungsparameter sind aussagekräftige Parameter einer

erfolgreichen Behandlung. Die tägliche ärztliche Kontrolle des Patienten und mindestens wöchentliche echokardiographische Verlaufsuntersuchungen werden empfohlen.

Nach Beendigung der empfohlenen Antibiotika-Therapie und Normalisierung der Entzündungsparameter ist eine orale Anschlusstherapie nicht erforderlich. Zur Erfassung eines Frührezidivs wird die Abnahme von Blutkulturen 4 und 8 Wochen nach Therapieende empfohlen.

### 6.2 Monitoring und Durchführung der antimikrobiellen Therapie

**Beta-Lactam-Antibiotika:** Bei Einhaltung der Standarddosierungen werden mehr als ausreichend hohe Spitzenspiegel erzielt. Penicillin-Einzeldosierungen  $> 10 \text{ Mio. Einheiten}$  sollten vermieden werden.

Die bakterizide Wirkung ist eng mit der Zeitdauer korreliert, während der die Serumkonzentration oberhalb der MHK des zu behandelnden Erregers liegt. Für z. B. Benzylpenicillin (Penicillin G) sind daher mindestens 3 bis 4 Dosen pro 24 Stunden erforderlich, da die initial hohen Spitzenkonzentrationen rasch abfallen (Halbwertszeit 40 Minuten).

**Aminoglykoside:** Eine Kontrolle von Aminoglykosid-Serumspiegeln ist generell zu empfehlen (Gentamicin-Talspiegel  $< 1,0 \text{ mg/l}$ ). Zur Therapie von bakteriellen Endokarditiden wird die Aufteilung der täglichen Gesamtdosis auf drei Einzelgaben empfohlen.

**Glykopeptide:** Vancomycin erzielt seine optimale Wirkung, wenn die Serumkonzentration konstant oberhalb der MHK des zu behandelnden Erregers liegt. Dazu sind in der Regel Dosierungen von  $30 \text{ mg/kg}$  täglich erforderlich, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt werden. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (Red-Man-Syndrom) ist eine mindestens 60-minütige Infusionszeit einzuhalten. Die Serumtalspiegel ( $< 10 \text{ mg/l}$ ) sollten bei normaler Nierenfunktion mindestens einmal wöchentlich, bei Kombinationen mit einem Aminoglykosid 2- bis 3-mal wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Teicoplanin ist eine einmalige Gabe ausreichend. Die Wirkung ist jedoch an die ausreichende initiale Aufsättigung gebunden, so dass für 4 bis 5 Tage mindestens die doppelte Erhaltungsdosis von  $10 \text{ mg/kg}$  täglich erforderlich ist.

### 6.3 Antikoagulation

Bei Nativklappenendokarditiden kann es durch eine therapeutische Antikoagulation oder die Anwendung von Thrombozytenfunktionshemmern zu vermehrten zerebralen Einblutungen kommen [91, 92]. Gegen eine allgemeine Thromboseprophylaxe (Low-Dose-Heparin) bestehen keine Bedenken. Bei Patienten mit einem mechanischen Klappenersatz sollte die orale Antikoagulation unverzüglich auf eine intravenöse Dauerinfusion mit Heparin umgestellt werden. Der Einsatz von niedermolekularen Heparinen ist derzeit für diese Indikation nicht hinreichend belegt. Bei Auftreten von neurologischen Symptomen ist die antikoagulative Therapie zu unterbrechen, bis eine intrazerebrale Blutung mittels CT oder MRT ausgeschlossen ist.

### 6.4 Komplikationen

#### 6.4.1 Herzinsuffizienz und Sepsis

Der klinische Grad der Herzinsuffizienz bei Einweisung ist ein entscheidender Prädiktor der stationären Letalität [93]. Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz und der Sepsis erfolgen entsprechend den aktuellen Leitlinien im Rahmen der zugrunde liegenden Ursache [94, 95]. Bei Patienten im Lungenödem und/oder kardiogenem Schock, bei denen kurzfristig keine Verbesserung des Zustandes zu erkennen ist, muss – auch im Rahmen einer Sepsis – eine sofortige operative Korrektur der ursächlichen Klappeninsuffizienz erfolgen.

#### 6.4.2 Paravalvuläre Ausbreitung

Neben der akuten Zunahme einer Regurgitation kann es durch Ausbreitung ins intraventrikuläre Septum zu einem AV-Block III. Grades kommen. Die Entwicklung eines Hämoperikards ist eine Rarität. Paravalvuläre Ausbreitungen treten gehäuft bei Endokarditiden durch *S. aureus*, *P. aeruginosa* sowie bei Prothesen- und Aortenklappenendokarditiden auf [11, 96, 97]. Ihr Auftreten unter adäquater antibiotischer Therapie gilt als Operationsindikation [96–99]. Lediglich in begründeten Einzelfällen kann hier ein konservatives Vorgehen erwogen werden [96, 99].

#### 6.4.3 Embolie und Abszessbildung

Die effektivste Maßnahme zur Reduktion septischer Embolien ist die rasche Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie [100, 101]. Die operative Sanierung extrakardialer Abszesse sollte einer operativen Sanierung

der endokarditisch veränderten Klappe möglichst vorausgehen. Bei Patienten mit aktiver oder ausgeheilter IE muss bei akut auftretenden Schmerzen die Möglichkeit eines mykotischen Aneurysmas (septische Gefäßwandembolie) erwogen und diagnostisch zügig abgeklärt werden. Bei akuten zerebralen Embolien bzw. Verdacht auf eine zerebrale Abszessbildung sollte umgehend ein Neurologe bzw. ein Neurochirurg hinzugezogen werden. Bei multiplen Abszessen der Milz muss eine Splenektomie in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine Pneumokokken- und H.-influenzae-Impfung durchzuführen [102].

### 6.5 Indikationen für die chirurgische Intervention und perioperative Maßnahmen

Bei einer gesicherten IE ist in jedem Fall die frühzeitige Information des Herzchirurgen erforderlich, damit bei akuter Verschlechterung des Patienten eine unmittelbare Intervention eingeleitet werden kann. Zur Vorbereitung einer operativen Sanierung sollte eine aktuelle transösophageale Echokardiographie und, abhängig von Alter und Risikoprofil, ggf. eine Koronarangiographie durchgeführt werden.

#### 6.5.1 Endokarditis der nativen Herzklappen

Die Indikationen für die chirurgische Therapie bei aktiver Endokarditis einer nativen Herzklappe sind in **Tabelle 16** aufgeführt.

Eine dringliche Operationsindikation stellt das Auftreten eines Lungenödems bei akuter Aortenklappeninsuffizienz dar, da das Versagen des akut volumenbelasteten Ventrikels medikamentös kaum rekompensierbar ist. Bei einer akuten Mitralklappeninsuffizienz bestehen dagegen zunächst durchaus konservative Möglichkeiten der Rekompensation (Natriumnitroprussid, Dobutamin, intraaortale Ballon-Gegenpulsation), jedoch ist auch hier meist ein chirurgisches Vorgehen erforderlich [103].

Bei akuter zerebraler Embolie sollte, nach Ausschluss einer Reperfusionshemorrhagie mittels CCT, die Operation rasch (möglichst innerhalb von 24 Stunden) durchgeführt werden. Da das Maximum der Blut-Hirn-Schranken-Störung nach 8 Tagen auftritt, führt die häufig empfohlene Latenz bis zu einer Operation (8 Tage bis 3 Wochen) dazu, dass eine besonders hohe Rate von intraoperati-

**Tab. 16. Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei aktiver Endokarditis**

Indikation	Evidenz
Akute Aortenklappeninsuffizienz oder Mitralklappeninsuffizienz mit kardialem Pumpversagen/Lungenödem	IB
Perivalvulärer Abszess, Fistelbildung	IB
IE durch schwer therapierbare Erreger (z. B. MRSA, Pilze)	IC
Schwere Sepsis und septischer Schock > 48 h	IlaC
Persistierendes Fieber <sup>1</sup> trotz adäquater antibiotischer Therapie über 5 bis 10 Tage	IlaC
Persistierendes Bakteriämie/Fungämie trotz adäquater antibiotischer Therapie	IC
Rezidivierende Embolien nach adäquater antibiotischer Therapie	IC
Frische mobile Vegetationen > 10 mm an der Mitralklappe	IlaC
Größenzunahme der Vegetation/Ausbreitung auf weitere native Klappen/lokal destruierender Verlauf	IlaC
Akute zerebrale Embolie <sup>2</sup>	IlaC
Prothesen-Endokarditis <sup>3</sup>	IC

1. Cave Medikamenten-induziertes Fieber

2. Nach Ausschluss einer Hirnblutung, s. Text

3. Prothesen-Endokarditiden durch Penicillin-sensible Streptokokken rechtfertigen zunächst eine konservative Therapiestrategie

ven zerebralen Blutungskomplikationen eintritt [104].

#### 6.5.2 Endokarditis prothetischer Herzklappen

Die häufigste Erreger bei einer frühen Klappenprothesen-Endokarditis (< 1 Jahr post OP) sind Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von *S. aureus* und Enterokokken [105]. Das Erregerspektrum bei einer späteren Klappenprotheseninfektion entspricht dagegen weitgehend dem bei Infektion nativer Klappen [106]. Entscheidend für die Therapiestrategie bei Vorliegen einer prothetischen Herzklappeninfektion ist der Erregernachweis. Bei MRSA, Koagulase-negativen Staphylokokken, *Enterococcus faecalis* und *faecium* ist eine *frühzeitige* Re-Operation zu empfehlen. Prothesen-Endokarditiden durch Penicillin-sensible Streptokokken rechtfertigen dagegen zunächst eine konservative Therapiestrategie (**Tab. 8**). Zur Antikoagulationstherapie siehe 6.3. Ansonsten gelten, auch bei Infektion rekonstruierter Mitralklappen und aortalen Allo- bzw. Autografts, die gleichen Kriterien wie bei Endokarditiden nativer Herzklappen (**Tab. 16**).

#### 6.5.3 Besondere chirurgische Aspekte und postoperative Therapie

Wichtigstes Ziel ist die radikale Entfernung allen infizierten Gewebes bzw. Prothesenmaterials und Rekonstruktion mit autologem oder bovinem Perikard oder synthetischem Material. Intraope-

rativ ist die ausreichende Gewinnung von Material für die Histopathologie und unfixiertem Klappengewebe für die mikrobiologische Untersuchung als Standard anzusehen. Infizierte Herzschritt- bzw. Defibrillator-Sonden und -Aggregate müssen komplett explantiert werden und bei Bedarf durch temporäre Schrittmacher-Sonden ersetzt werden. Die Frage nach dem optimalen Substitut für die infizierte native Herzklappe bzw. die infizierte Herzklappenprothese wird unterschiedlich beurteilt [107, 108].

Postoperative Komplikationen sind häufig: zu nennen ist insbesondere die massive Koagulopathie nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei septischen Patienten. Nach radikaler Resektion eines aortalen Wurzelabszesses ist ein kompletter AV-Block häufig.

Nach prothetischem Klappenersatz wegen aktiver IE ist postoperativ eine wenigstens zweiwöchige antibiotische Behandlungsdauer erforderlich, bei intraoperativ nachgewiesenen Entzündsherden oder positiven Kulturen der Klappe hingegen eine volle Therapie-dauer von 4 bis  $\geq 6$  Wochen. Zur Erfassung eines Frührezidivs wird die Abnahme von Blutkulturen 4 und 8 Wochen nach Therapieende empfohlen.

#### Literatur

Im Internet unter [www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ) > Inhalt > Jahr 2004 > Heft 6