



# Ein kurzer Blick nach Italien.....

Barbara Hasse

## 63jähriger Patient: Erstvorstellung in der Hausarztpraxis

### **Anamnese**

- Gesichtserythem
- Sechs Monate rezidivierende Fieberschübe mit nächtlichen Schweissausbrüchen
- Gewichtsverlust (-22 kg Gewicht)

### **Patientenanamnese**

- St. n. biologischem Aortenklappenersatz
- Koronare 1-Gefässerkrankung
- Bekannte Epilepsie

## 63jähriger Patient: Abklärungen/Verlauf in der Hausarztpraxis

### Labor

- Leukopenie (3.3 G/L), Anämie (Hb 11,1 g/dL) und Thrombozytopenie (91 G/L)
- Transaminasen (ASAT 106 U/L)
- C-reaktive Protein (59 mg/L)
- Anti-nukleärer Antikörper (ANA) normal

### Beurteilung.

- Gesichtserythem als (atypisches) Erysipel beurteilt
- Therapie: 7 Tage Amoxicillin/ Clavulansäure verabreicht
- Klinisch und aufgrund des CRP-Verlaufs (4.5 mg/L) gutes Ansprechen

## 63jähriger Patient: erneute Vorstellung in der Hausarztpraxis

### Anamnese

- Purpura beider Unterschenkel

### Abklärung

- Leukopenie (3.5 G/L), Anämie (Hb 9.0 g/dL); C-reaktive Protein (12.9 mg/L), Antinukleärer Antikörper (1:1250)
- Sonographisch Splenomegalie.

Planung einer **hämatologischen Abklärung** durch den betreuenden Kollegen

## 63jähriger Patient: es kommt anders....

### Anamnese

Patient wird erneut febril (38.1°C), Pektanginöse Schmerzen

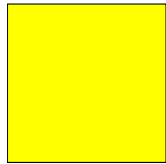
### Hospitalisation im Spital Limmattal

- hs Troponin T maximal (479 ng/L), CK normwertig, CRP (19 mg/L), ANA (1:640), Rheumafaktoren (478 U/mL), Blutkulturen (11x2 negativ)
- EKG mit AV-Block I° ohne Ischämiezeichen
- Transthorakale Echokardiographie: degenerativ veränderte biologische Aortenklappenprothese mit leichter Insuffizienz; inferiore linksventrikuläre Hypokinesie
- CT Thorax/Abdomen: Lymphadenopathie und Splenomegalie

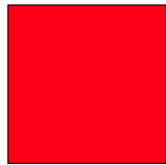
## Was würden Sie als nächstes tun?



Koronarangiographie bei Verdacht auf (Typ 2) NSTEMI

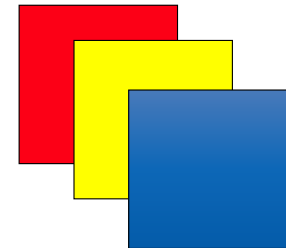


Erneute Bildgebung (Transösophageale Echokardiographie, PET/CT)

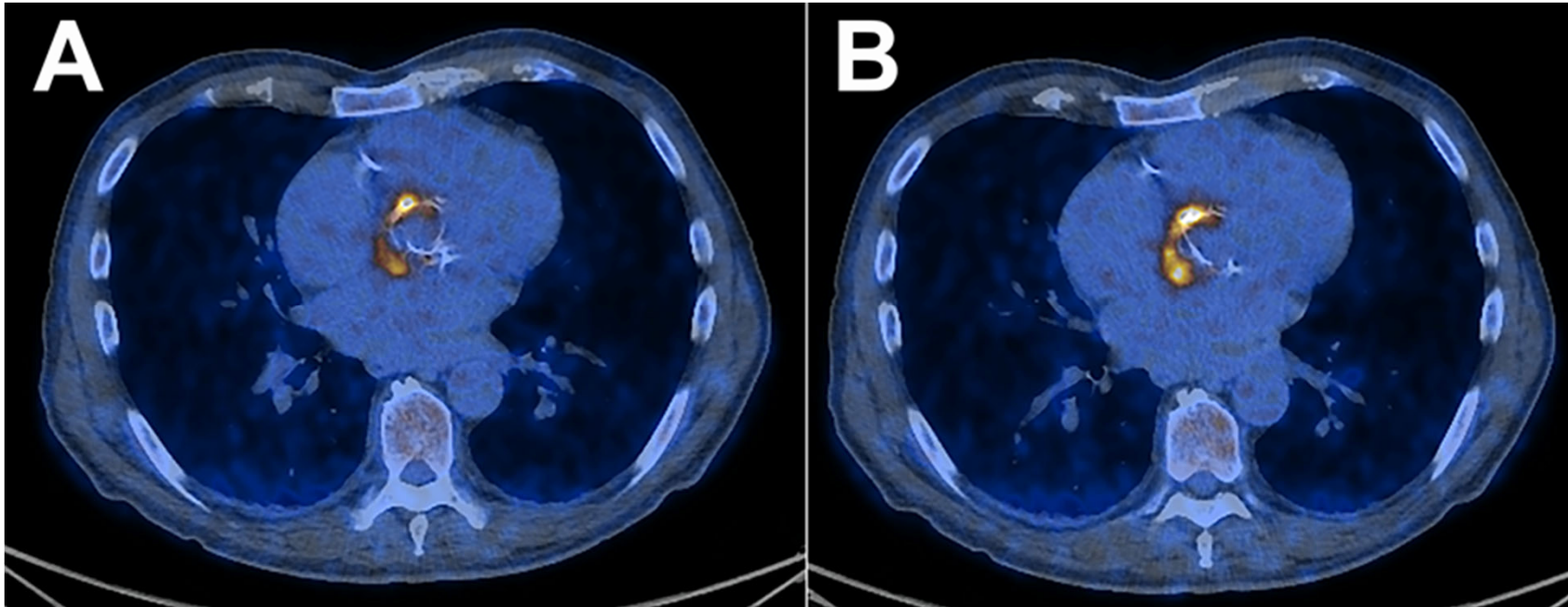


Weitere mikrobiologische Untersuchungen

Ich will noch mehr zum Patienten wissen

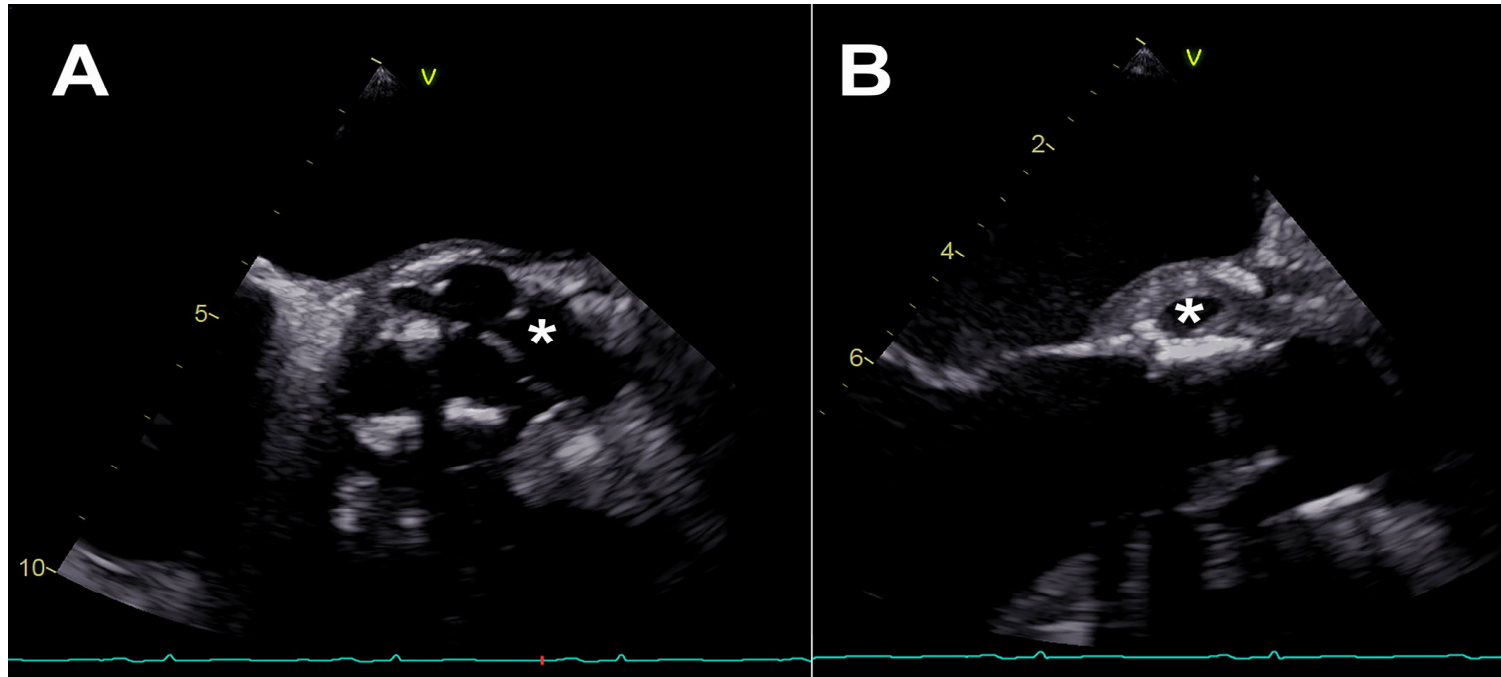


## 63jähriger Patient: was wurde gemacht...



**Positronenemissions-Computertomographie (PET/CT)** (angemeldet primär wegen Verdachts auf eine lymphoproliferative Erkrankung): starke metabolische Aktivität um die Aortenklappenprothese. Darstellung eines paravalvulären Abszesses an der Aortenprothese (gelb).

## 63jähriger Patient: was wurde gemacht...



Standbild der **transösophagealen Echokardiographie**, welches die biologische Aortenklappe in der kurzen Achse (A) und in der langen Achse (B) zeigt. Paravalvuläre Abszess (\*), leichte trans- und paravalvuläre Aorteninsuffizienz, keine Klappenvegetationen.



# Diagnostische Kriterien für eine Kunstklappenendokarditis

**Table 13** Definition of infective endocarditis according to the modified Duke criteria (adapted from Li et al.<sup>87</sup>)

Definite IE
<p><b>Pathological criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganisms demonstrated by culture or on histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or</li> <li>• Pathological lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis</li> </ul> <p><b>Clinical criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 major criteria; or</li> <li>• 1 major criterion and 3 minor criteria; or</li> <li>• 5 minor criteria</li> </ul>
Possible IE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 major criterion and 1 minor criterion; or</li> <li>• 3 minor criteria</li> </ul>
Rejected IE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Firm alternate diagnosis; or</li> <li>• Resolution of symptoms suggesting IE with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li> <li>• No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li> <li>• Does not meet criteria for possible IE, as above</li> </ul>

## Major criteria

### 1. Blood cultures positive for IE

- Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:
  - Viridans streptococci, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or
  - Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or
- Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:
  - $\geq 2$  positive blood cultures of blood samples drawn  $>12$  h apart; or
  - All of 3 or a majority of  $\geq 4$  separate cultures of blood (with first and last samples drawn  $\geq 1$  h apart); or
- Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titre  $>1:800$

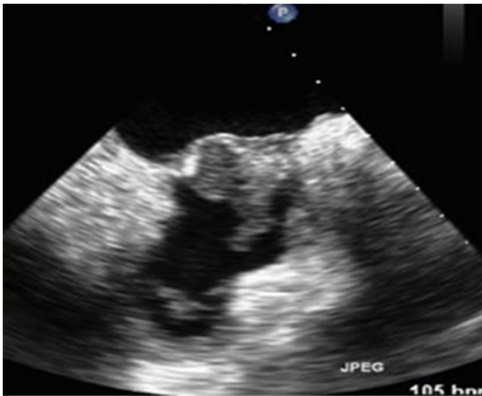
### 2. Imaging positive for IE

- Echocardiogram positive for IE:
  - Vegetation;
  - Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula;
  - Valvular perforation or aneurysm;
  - New partial dehiscence of prosthetic valve.
- Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for  $>3$  months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.
- Definite paravalvular lesions by cardiac C.T.

# Bildgebung bei Verdacht auf Prothesenklappenendokarditis

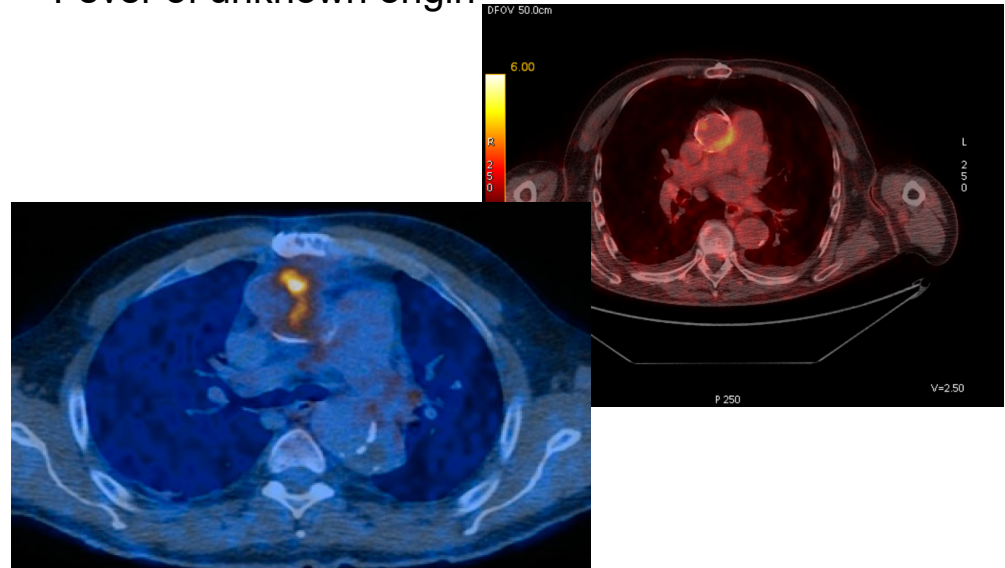
## Transesophageale Echokardiographie

- Vegetationen
- Aortenwurzelkollktionen/abszesse
- Evaluation der Klappenfunktion

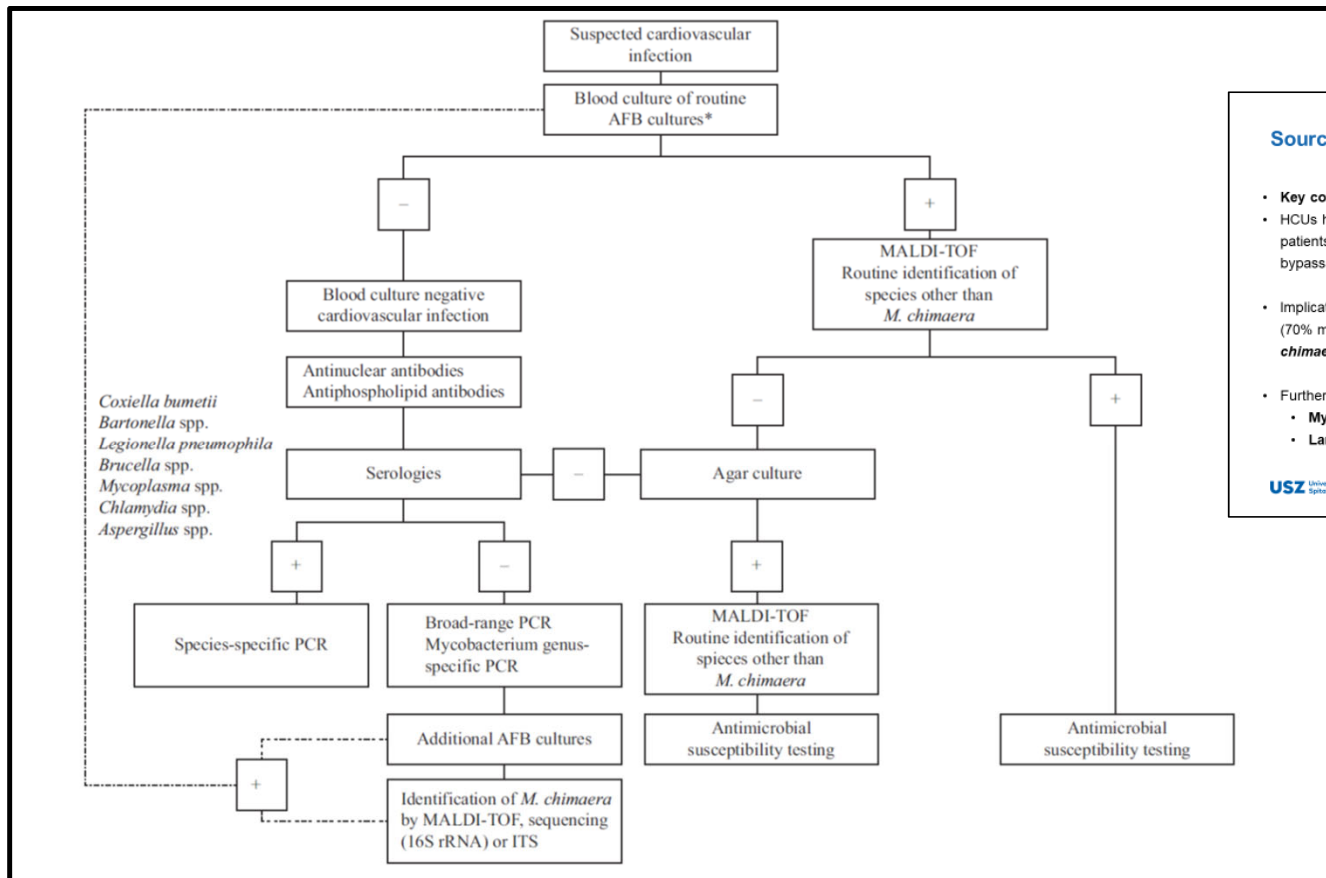


## PET/CT

- Aortengraftinfektion
- Endokarditis mit neg TEE
- Fever of unknown origin

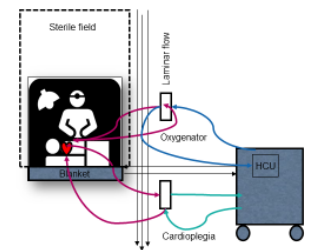


# Mikrobiologische Abklärung Kultur-negative Prothesenendokarditis



## Source of outbreak: Heater Cooler Devices (HCD)

- Key component of open cardiac procedures
- HCUs have three water circuits to warm/ cool patients; the cardioplegia circuit or the cardiac bypass circuit
- Implicated devices (3T-HCD) widely distributed (70% market share). **Global outbreak with *M. chimaera***
- Further aspects:
  - Mycobacterial biofilm formation in HCD
  - Laminar airflow management problem



## Reiseanamnese und Tierkontakt wichtig

Keim	Krankheit	Nachweis	Kontext
<i>Coxiella burnetii</i>	Q-Fieber	Serologie PCR aus Gewebe (Herzklappe u.a.). Cave Kreuzreaktionen mit Bartonella henselae	Tierkontakt, Zoonose
<i>Bartonella spp.</i>	Katzenkratzkrankheit (B. henselae) ; Fünf-Tage-Fieber (B. quintana)	Serologisch, PCR aus Blut oder Gewebe	Kontakt mit Katzen (B. henselae) resp. Leben unter prekären hygienischen Bedingungen (B. quintana; übertragen durch Läuse)
<i>Brucella spp.</i>	Brucellose	Serologie, PCR	Tierkontakt, Zoonose; Reisen in Mittelmeerländer, Konsum unpasteurisierter Milch
<i>Tropheryma whipplei</i>	M. Whipple	PCR, Duodenalbiopsie mit Nachweis PAS- positiver Makrophagen	Arthralgien, Diarrhoe und Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, v.a. Männer betroffen. Seltene Erkrankung
<i>Chlamydia spp.</i>	Pneumonie (C. pneumoniae), Trachom (C. trachomatis), Psittakose (C. psittaci)	Serologie; cave Kreuzreaktionen mit Bartonella spp. häufig	Endokarditis sehr selten
<i>Mycoplasma spp.</i>	Pneumonie	Serologie	Endokarditis selten
<i>Legionella spp.</i>	Pneumonie	Antigen im Urin, Serologie, PCR	Endokarditis selten
<i>Francisella tularensis</i>	Tularämie, Hasenpest	Serologie, PCR Blut	Tierkontakt, Zoonose. Lymphadenopathie, Fieber, Pneumonie. Endokarditis selten.
<i>Aspergillus spp.</i>	Aspergillose	PCR, Nachweis freien Galactomannans	Träger künstlicher Herzklappen, Immunsupprimierte
<i>Candida spp.</i>	Candidiasis	PCR, Spezielle Kulturmedien, Candida-Antigen- und -Antikörpernachweis (Mannan und Antimannan)	Drogenabusus, parenterale Ernährung, extensive Darmchirurgie, Malignom, vorgängige Antibiotikatherapie

## 63jähriger Patient: Behandlung im Triemli

### Medikamentöse Therapie

- Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin empirisch
- Clarithromycin und Ethambutol ergänzt.

### Chirurgie

- Biologische Prothese explantiert,
- Debridement Aortenwurzel
- Rekonstruktion linksventrikuläre Ausflusstrakt
- Implantation einer Aortenwurzel-Bioprothese
- Venöser aortokoronarer Bypass (ABCP x 1)

## 63jähriger Patient: Postoperative Komplikation

### CT Schädel

- Grosse parietotemporale Einblutung rechts mit Ventrikeleinbruch und perifokalem Ödem
- Mittellinienverlagerung und subfalcine Herniation nach links, Uncale Herniation rechts, Liqouraufstau

### Neurochirurgie

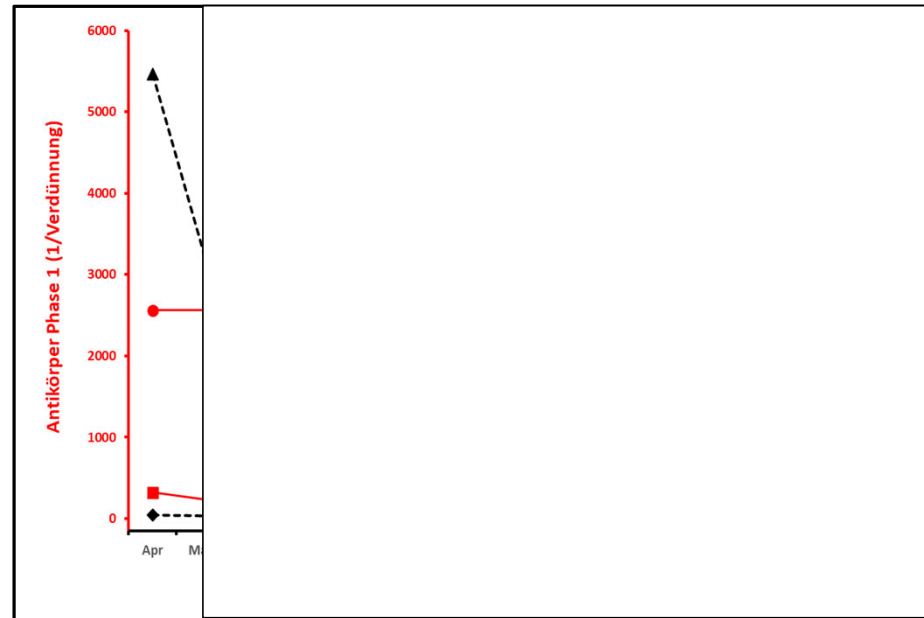
- Ventrikeldrainage, Evakuierung Hämatom



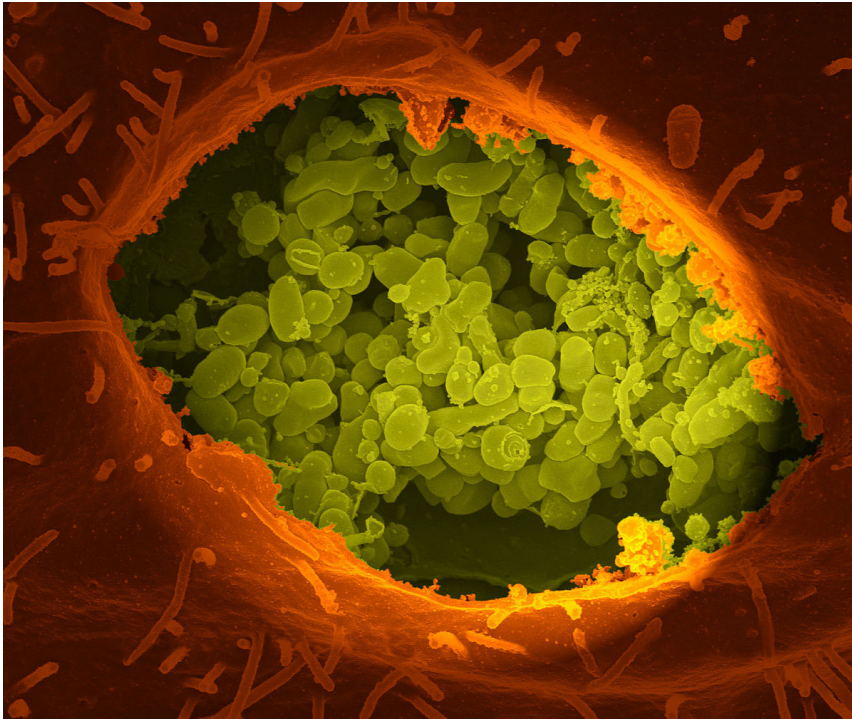
## Diagnose.....Chronische Q-Fieber Endokarditis

- **Bakterielle Breitspektrum-PCR** der explantierten Aortenklappe war für *C. burnetii* positiv, ebenso die **PCR** aus dem Hirngewebe und die **Serologie** im Blut

	09.04.2019
Coxiella ph 1 IgG	2'560
Coxiella ph 1 IgM	320
Coxiella ph 2 IgG	163'840
Coxiella ph 2 IgM	1'280



## Behandlung Chronische Q-Fieber Endokarditis



- Bisher verabreichte Antiinfektiva stop
- Neu Doxycyclin und Ciprofloxacin
- Im Verlauf wurde Ciprofloxacin auf die Erstlinientherapie mit Hydroxychloroquin umgestellt.
- Serologischen Verlaufskontrollen unter Therapie
- Neurorehabilitation in Bellikon



## Q-Fieber

Weltweit verbreitete Zoonose durch *C. burnetii*

Reservoir: Zecken und verschiedene Säugetiere  
u.a. Schafe, Rinder oder Ziegen

Inkubationszeit: 2-3 Wochen

Symptomatische Fälle

- Grippeähnlich, als atypische Pneumonie oder Hepatitis.
- Livide Exantheme mit Fieber 20%,
- Meningoenzephalitis
- (Peri-) Myokarditis in 0,5-1%



## Q Fieber

### Chronisches Q Fieber:

- 1% der Fälle,  $\frac{2}{3}$  als Endokarditis oder Gefäßprotheseninfektion. Prädisponierend hierfür sind Valvulopathien, implantiertes Fremdmaterial und eine Immunkompromittierung. *C. burnetii* verantwortlich für mehr als 50% aller kulturnegativen Endokarditiden

### Diagnose basiert auf dem Antikörpernachweis

- Akuten Erkrankung: Antikörper gegen das Phase-II-Antigen
- Chronischer Verlauf: hochtitrige anti-Phase-I-Antikörper (Phase-I IgG >1:800 diagnostisch für Endokarditis)
- Isolation aus Gewebe mittels Immunhistochemie oder spezies-spezifischen PCR nachgewiesen werden.

## Q Fieber - Behandlung

### Kombination von Doxycyclin und Hydroxychloroquin

- Doxycyclin als Monotherapie ist aufgrund der Azidität in den Phagolysosomen nicht bakterizid. Hydroxychloroquin wirkt dort alkalinisierend; die Kombination beider Präparate ist bakterizid
- Serumspiegel:  $1 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$  für Hydroxychloroquin;  $>5 \mu\text{g/mL}$  für Doxycyclin

### Alternativ Kombination von Doxycyclin und Ciprofloxacin

#### Dauer

- 18 bis 24-monatigen Kombinationstherapie (niedrigste Rückfallrate beschrieben). Ziel: Abfall der Phase-I IgG-Titer auf  $<1:200$ ; Guter Indikator für erfolgreiche Therapie: mindestens 4-facher Rückgang des Titers nach dem ersten Jahr

Raoult, D., et al. Arch Intern Med, 1999. 159(2): p. 167-73.

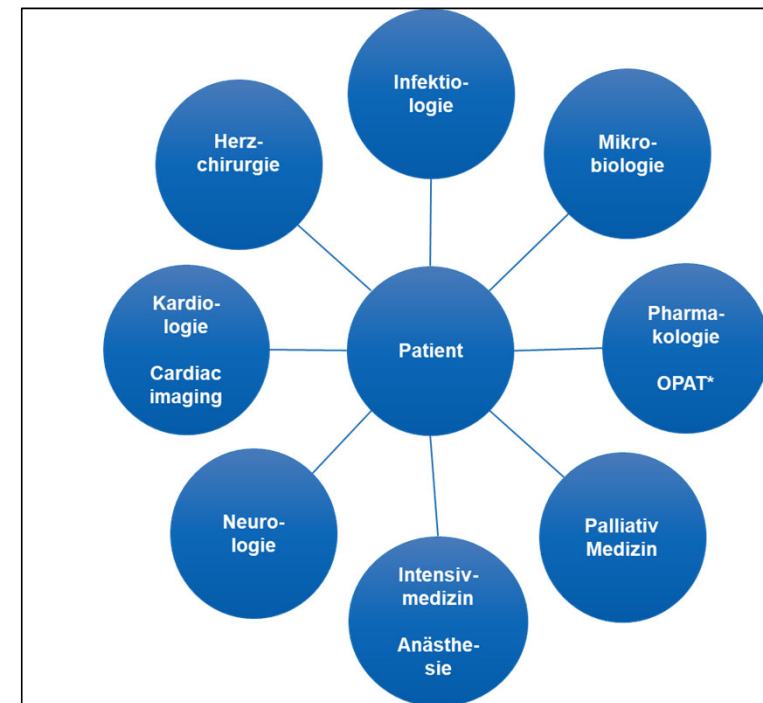
Maurin, M. and D. Raoult, Clin Microbiol Rev, 1999. 12(4): p. 518-53.

Million, M., et al., Lancet Infect Dis, 2010. 10(8): p. 527-35.

Rolain, J.M., M.N. Mallet, and D. Raoult, J Infect Dis, 2003. 188(9): p. 1322-5.

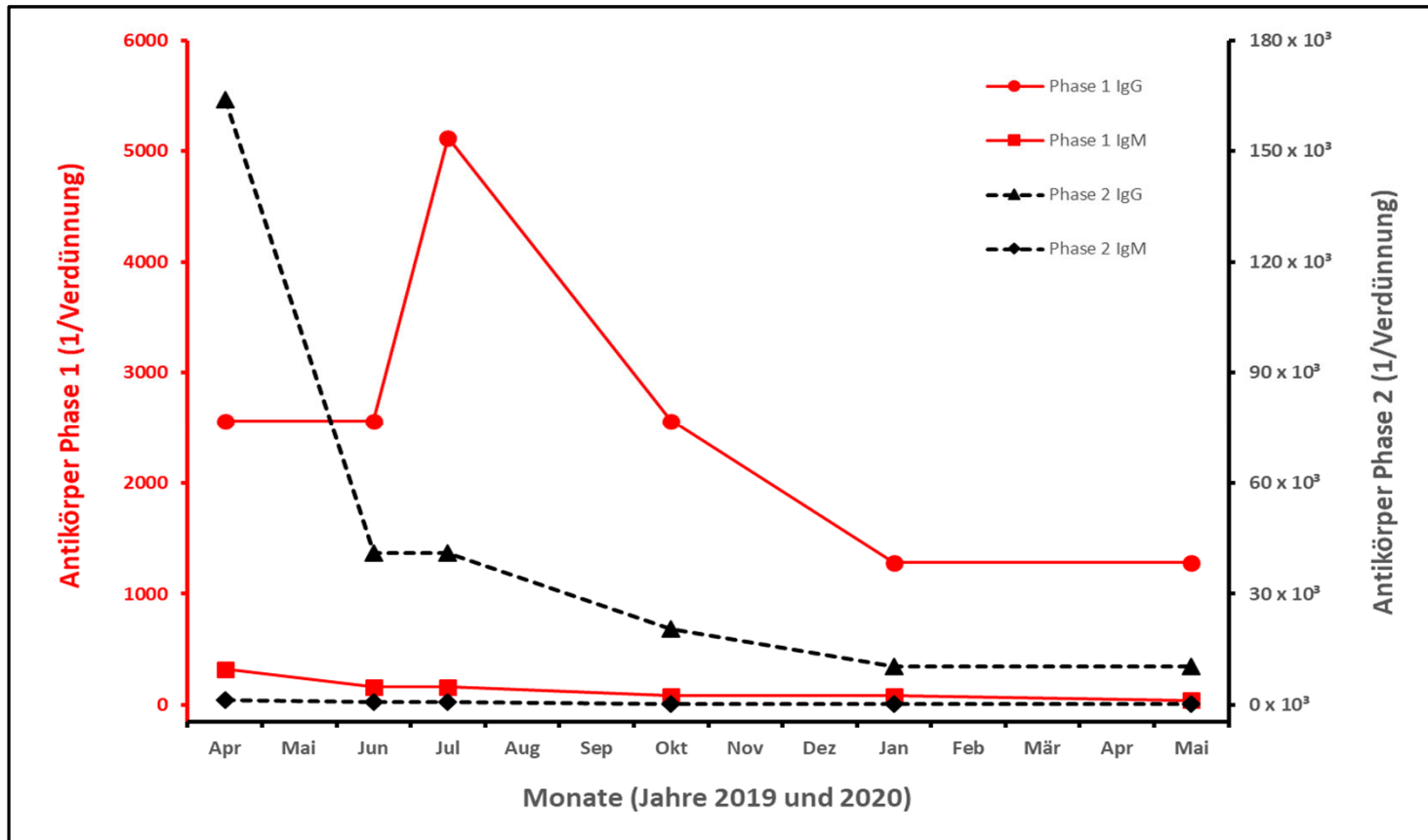
## Chronische Q-Fieber Endokarditis – das wichtigste für die Praxis

- Bei Patienten mit künstlicher Herzklappe und Entzündungszustand frühzeitig an Endokarditis denken.
- Abklärung und Behandlung erfolgen interdisziplinär („Endokarditis-Team“).
- Bei negativen Blutkulturen Suche nach kultur-negativen Erregern, wobei *C. burnetii* der prävalenteste Erreger ist.
- Doxycyclin und Hydroxychloroquin sind Therapie der Wahl.
- Regelmässige Verlaufsserologien und Kontrollen der Medikamentenspiegel sind notwendig.



Habib, G., et al., Eur Heart J, 2015. **36**(44): p. 3075-3128.

# Gutes Therapieansprechen und Stop der Therapie im Okt 2020



# «Endokarditis-Team» institutionsübergreifend

## Danke ans Behandlungsteam

- Hausarzt
- Neurorehabilitation Bellikon
- Institut für Intensivmedizin USZ: Szilvia Szentes, Simone Unseld
- Klinik für Neurochirurgie USZ: Menno Germanns
- Klinik für Neuroradiologie USZ: Andrea Bink
- Klinik für Infektionskrankheiten USZ: Lilly Meyer, Michael Burkhard
- Spital Limmattal: Thomas Herren Kardiologie, Roberto Buonomano Infektiologie
- Spital Triemli: O. Dzemali, N. Papadopoulos Kardiochirurgie
- Institut für Medizinische Mikrobiologie UZH Reinhard Zbinden

