

Kultur-negative Endokarditis

Spezifischer Erregernachweis durch serologische und molekulare Diagnostik

Ätiologie

Die infektiöse Endokarditis ist eine meist bakteriell verursachte Erkrankung mit einer Letalität von 20–30%. Eine Ursache für die hohe Letalität ist die oft lange Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung und damit dem Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie.

Bei bis zu 31% der Patienten mit einer Endokarditis kann mittels Blutkulturdiagnostik kein Erregernachweis geführt werden. Diese sogenannte Kultur-negative Endokarditis kann unterschiedliche Ursachen haben, insbesondere eine vorausgehende Antibiotikatherapie oder eine Verursachung durch Infektionserreger, die schwierig oder gar nicht in Blutkulturmedien anzüchtbar sind.

Erreger

Während sich die schwierig zu kultivierenden Erreger der sogenannten HACEK-Gruppe (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) in den heute üblichen Blutkulturmedien recht zuverlässig anzüchten lassen, sind die klassischen Erreger der Kultur-negativen Endokarditis in der Regel nur serologisch oder mittels molekularbiologischer Verfahren (NAT) nachweisbar. Durch serologische Verfahren lässt sich in bis zu 8% aller Patienten mit einer infektiösen Endokarditis die Diagnose nach den modifizierten Duke-Kriterien sichern. Ein Nachweis von IgG-Antikörpern gegen *Coxiella-burnetii*-Phase-I-Antigen mit einem Titer >800 gilt als Major-Kriterium der Diagnosekriterien.

Die häufigsten bakteriellen Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis stellen in Mitteleuropa *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.* und *Tropheryma whippelii* dar. Durch serologische Verfahren lassen sich *C. burnetii* bei 13–48% und Bartonellen bei 10–29% der Patienten mit einer Kultur-negativen Endokarditis nachweisen. *T. whippelii* kann nur mittels NAT in Herzklappenmaterial detektiert werden. Dieser Erreger wurde in einer großen deutschen Studie sogar häufiger als die beiden erstgenannten nachgewiesen.

Wesentlich seltener und zum Teil abhängig von Risikofaktoren, Anamnese und Herkunft des Patienten kommen *Legionella spp.*, *Aspergillus spp.* und andere

Das Wichtigste auf einen Blick

Bei klinischem Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis und wiederholt negativen Blutkulturen sollte an das Vorliegen einer Kultur-negativen Endokarditis gedacht werden und eine serologische Diagnostik bezüglich *Coxiella burnetii* und *Bartonella spp.* erfolgen (Tabelle 1).

Sofern Herzklappenmaterial diagnostisch zur Verfügung steht, ist eine molekulare Diagnostik bezüglich der relevanten Erreger, insbesondere *T. whippelii*, anzustreben.

Eine serologische Abklärung weiterer, seltenerer Erreger (Tabelle 2) sollte abhängig von speziellen Risikofaktoren durchgeführt werden.

Fadenpilze, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Francisella tularensis*, *Brucella spp.* u. a. als Erreger vor.

Labordiagnostik

Grundsätzlich sollen bei Patienten mit Verdacht auf Endokarditis mindestens 3 Blutkultursets innerhalb von 24h entnommen werden. Das Labor sollte über die Verdachtsdiagnose informiert werden, damit die Blutkulturflaschen gegebenenfalls verlängert bebrütet werden. Die spezifische Labordiagnostik der Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben.

Therapie

Die Therapie einer Kultur-negativen Endokarditis richtet sich nach dem nachgewiesenen Erreger. Nur ein gezielter Erregernachweis ermöglicht eine spezifische antiinfektive Therapie. Da diese bei einigen Erregern über eine sehr lange Dauer erfolgen muss (z. B. bei Q-Fieber-Endokarditis mindestens 18 Monate, bei Brucellose 3–6 Monate), ist eine Diagnosesicherung vor Therapiebeginn dringend anzuraten. Die Auswahl der Antibiotika richtet sich nach den aktuell gültigen Leitlinien. Es ist jedoch empfehlenswert, vor Therapiebeginn Rücksprache mit einem Infektiologen oder Mikrobiologen zu halten.

Tabelle 1: Häufige Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis

Erreger	Epidemiologie/Risikofaktoren	Labordiagnostik
<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber)	Kontakt zu Schafen und Schafsprodukten; Zeckenstiche; Schwangerschaft, Herzklappenvitien oder künstliche Herzklappen, Immunsuppression	Antikörpernachweis (IgM und IgG gegen <i>C. burnetii</i> Phase-I- und -II-Antigene, vorzugsweise mittels IFT) im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Bartonella</i> spp. (Bartonellose)	<i>B. henselae</i> : Katzenkontakt, künstliche Herzklappen; <i>B. quintana</i> : Läusekontakt, chronischer Alkoholismus, i.v.-Drogenabusus, Immunsuppression	Antikörpernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Tropheryma whipplei</i> (Morbus Whipple)	Auftreten auch ohne systemische Symptome eines Morbus Whipple	NAT aus Herzklappenmaterial, ggf. auch aus EDTA-Blut

Tabelle 2: Seltenerer Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis

Erreger	Epidemiologie/Risikofaktoren	Labordiagnostik
<i>Aspergillus</i> spp. und andere Fadenpilze	Künstliche Herzklappen; Immunsuppression	NAT aus Herzklappenmaterial und ggf. EDTA-Blut; Aspergillus-Antigen- und -Antikörpernachweis im Serum möglich (Sensitivität und Spezifität bei Endokarditis jedoch unklar); spezifische Diagnostik von Nicht-Aspergillus-Fadenpilzen in der Regel nicht möglich
<i>Brucella</i> spp. (Brucellose)	Aufenthalt im Mittelmeerraum/Türkei; Verzehr von nicht pasteurisierten Milchprodukten; Kontakt zu Schafen, Ziegen und anderen Nutztieren; Metzger, Tierärzte etc.	Antikörpernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Chlamydia</i> spp. (Psittakose, Chlamydien-Infektion)	<i>C. psittaci</i> : Kontakt zu Vögeln, insbes. Papageien; <i>C. pneumoniae</i> : Respiratorischer Infekt	<i>C. psittaci</i> : Antikörpernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis); andere Chlamydien-Arten: NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis)
<i>Francisella tularensis</i> (Tularämie)	Kontakt zu Hasen und Kaninchen; Jäger, Metzger; Zeckenstiche	Antikörpernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Legionella</i> spp. (Legionellose)	Kontakt zu Aerosolen aus Klimaanlage, Verneblern etc.; künstliche Herzklappen; zum Teil vorausgehende Pneumonie	Antikörpernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial; <i>L.-pneumophila</i> -Antigennachweis im Urin (Sensitivität bei Endokarditis jedoch unklar); Hinweis: Eine Legionellen-Endokarditis ist häufiger durch <i>Non-pneumophila</i> - <i>Legionella</i> -Arten verursacht und daher ggf. nur durch NAT nachweisbar!
<i>Mycoplasma hominis</i> und <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i> : künstliche Herzklappen	NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis); bzgl. <i>M. pneumoniae</i> zusätzlich Antikörpernachweis im Serum möglich

Autor:

Prof. Dr. Nele Wellinghausen, Limbach Gruppe

Literatur:

- Geißdörfer W, Moos V, Moter A et al.: High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2011, 50: 216-222.
- Habib G et al.: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2015; 36, 3075-3128.
- Houpikian P, Raoult D: Blood culture-negative endocarditis in a reference center. *Medicine* 2005, 84: 162-173.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al.: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 633-638.
- Raoult D, Casalta JP, Richet H et al.: Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 5238-5242.

Stand: Mai/2016

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Gabriela Sitaru
Fachbereich Mikrobiologie
E-Mail: g.sitaru@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-303