

Kleiner Kratzer – grosse Folgen

Eine seltene Krankheit mit Komplikationen

Florian Köhn^{a,c}, dipl. Arzt; Dr. med. Linda Berney-Meyer^b; Dr. med. Andrea Fisler^b; PD Dr. med. Helmut Hopper^d; Dr. med. Hans-Rudolf Rätz^b; Dr. med. Andrée Friedl^c; Dr. med. Lilly Meyer^c
Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden: ^a Allgemeine Innere Medizin, ^b Nephrologie, ^c Infektiologie; ^d Klinik für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Hintergrund

Die infektiöse Endokarditis ist eine Erkrankung mit hoher Morbidität und einer 1-Jahres-Mortalität bis zu 30% trotz optimaler Therapie [1]. In 5–7% der Fälle kann auch nach sieben Tagen Inkubation kein Erreger in den Blutkulturen nachgewiesen werden, man spricht dann von einer Kultur-negativen Endokarditis [2].

Die häufigste Ursache für ein fehlendes Keimwachstum ist eine antibiotische Therapie vor Abnahme der Blutkulturen. Anspruchsvolle Erreger, wie beispielsweise die Bakterien der HACEK-Gruppe (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) oder Pilze, können durch moderne mikrobiologische Methoden nach fünftägiger Inkubation von Blutkulturen in den meisten Fällen isoliert werden. Bei Verdacht auf Infektion mit *Cutibacterium acnes* (Risikofaktor u.a. künstliche Herzklappe) muss eine längere Bebrütung veranlasst werden [3, 4]. «Echte» Ursachen einer Kultur-negativen Endokarditis stellen Bakterien dar, die nicht routinemässig kultiviert werden können (z.B. intrazelluläre Erreger) oder spezielle Kulturmedien benötigen (z.B. Legionellen, Pilze) (Tab. 1). Die drei häufigsten Erreger sind *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. und *Tropheryma whippelii* [5].

Zu den häufigen Komplikationen der infektiösen Endokarditis zählt das akute Nierenversagen, man findet es in bis zu 50% der Patientinnen und Patienten. Die Ursachen reichen von prärenal Niereninsuffizienz über Parenchyminfarkte, Mikroabszesse und

Tabelle 1: Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis [6, 7]

Erreger	Diagnostik
<i>Coxiella burnetii</i>	Serologie (IgG Phase I >1:800), PCR aus Blut oder Gewebe, Kultur und Immunhistologie aus chirurgischem Material
<i>Bartonella</i> spp. (<i>B. henselae</i> , <i>B. quintana</i>)	Blutkulturen, Serologie (IgG >1:800), PCR aus Blut oder Gewebe, Kultur und Immunhistologie aus Gewebe
<i>Tropheryma whippelii</i>	PCR aus Blut, Histologie und PCR aus chirurgischem Material
<i>Brucella</i> spp.	Blutkulturen, Serologie, Kultur, Immunhistologie und PCR aus Gewebe
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serologie, Kultur, Immunhistologie und PCR aus chirurgischem Material
<i>Legionella</i> spp.	Blutkulturen, Serologie, Kultur, Immunhistologie und PCR aus chirurgischem Material
Pilze (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp.)	Blutkulturen, Serologie, PCR aus chirurgischem Material

IgG: Immunglobulin G; PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

interstitielle Nephritiden bis hin zu Glomerulonephritiden.

Wir schildern den Fall eines Patienten mit akutem Nierenversagen aufgrund einer c(anti-PR3)-ANCA-positiven Glomerulonephritis bei Kunstklappenendokarditis mit *Bartonella henselae*.

Fallbericht

Anamnese

Ein über 60-jähriger Patient mit bekannter koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 1

und Status nach biologischem Aortenklappenersatz wurde vom Hausarzt aufgrund progredienter Beinödeme ins Spital zugewiesen.

Der Patient berichtete über eine Gewichtszunahme in den letzten drei Monaten und vermehrte Müdigkeit. Fieber, Dyspnoe oder pektanginöse Beschwerden wurden verneint. Beruflich besterbe eine Tierexposition, unter anderem zu Katzen.

Status

Bei Eintritt war der Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand, subfebril bei 37,4 °C.

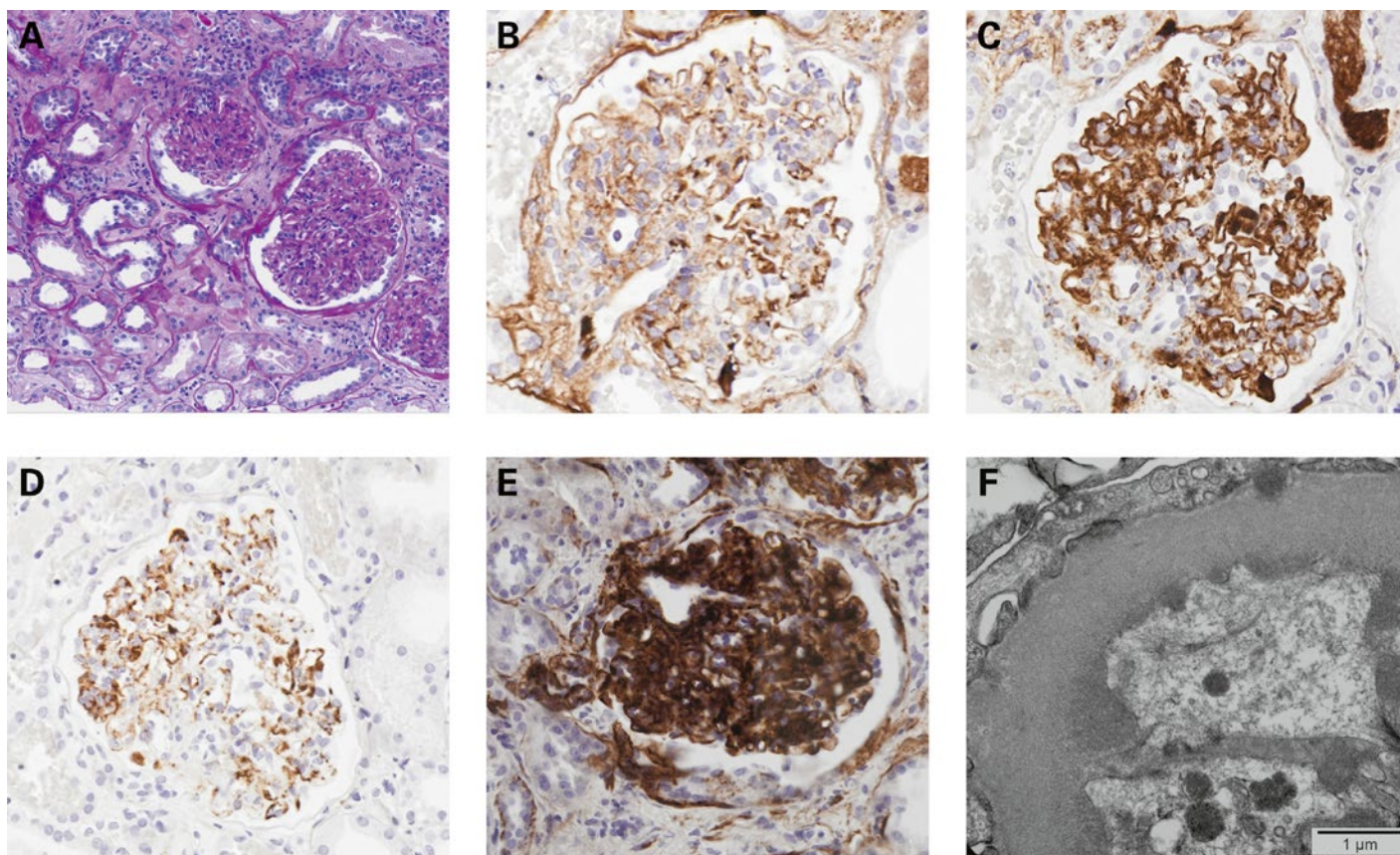


Abbildung 1: Histologische Schnitte der Nierenbiopsie. **A)** Periodic-Acid-Schiff (PAS)-Färbung, 400-fache Vergrößerung: Proliferative Immunkomplex- Glomerulonephritis; **B–E)** Immunhistochemie, 400-fache Vergrößerung: Immunkomplexe mit Ablagerung von IgG (minimal) (**B**), IgM (stark) (**C**), C3c (moderat) (**D**) und C5b-9 (**E**); **F)** Transmissionselektronenmikroskopie, 4400-fache Vergrößerung: mesangiale und subepitheliale «humps».

In der klinischen Untersuchung fiel ein 3/6-Systolikum mit Punctum maximum im zweiten Intercostalraum rechts mit Ausstrahlung in die Arteriae carotis beidseits auf. Es zeigten sich gestaute Halsvenen und ausgeprägte Beinödeme bei unauffälliger pulmonaler Auskultation. Klinisch fanden sich weder ein Infektfokus noch fokale neurologische Defizite.

Befunde

Laboranalytisch fielen eine Inflammation (C-reaktives Protein 59 mg/l; Norm <5 mg/l) und ein akutes Nierenversagen mit einem Kreatinin von 307 µmol/l (Kreatinin-Baseline 89 µmol/l drei Monate zuvor) mit einer Proteinurie von 3,7 g/Tag und einer glomerulären Mikrohämaturie (>50 Erythrozyten/Gesichtsfeld) auf. Eine postrenale Abflussstörung wurde sonographisch ausgeschlossen. Als Ursache der akuten Niereninsuffizienz mit nephritischem Urinsediment wurde bei begleitendem Entzündungszustand und Systolikum bei voroperierter Herzklappe eine Infekt-assoziierte Glomerulonephritis, differentialdiagnostisch eine Endokarditis vermutet.

Die weitere Abklärung ergab erhöhte Rheumafaktoren mit 73 U/ml (Norm <14 U/ml), grenzwertige Titer der Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) von

1:80, negative Myeloperoxidase-(MPO)-Antikörper, positive c-(anti-MPO)-ANCA (im Verlauf bis maximal 19 U/ml; Norm <7 U/ml) und tiefe Komplementfaktoren C3 und C4. Die übrigen Autoantikörper und Serologien auf virale Hepatitiden und HIV waren negativ. Trotz anhaltendem Entzündungszustand und intermittierendem Fieber blieben wiederholte Blutkulturen ohne Wachstum. Die Nierenbiopsie zeigte eine Immunkomplex-Glomerulonephritis in Kombination mit einer fokale und segmentale proliferativen diffusen diabetischen Glomerulosklerose (Abb. 1).

Differentialdiagnostisch wurde neben einer Infektion auch an eine Kryoglobulinämie oder eine Autoimmunkrankheit als Ursache für die Glomerulonephritis gedacht, wobei diese weniger wahrscheinlich schienen. Im Verlauf musste aufgrund der sich rasch verschlechternden Nierenfunktion mit urämischem Symptomen eine Dialysetherapie begonnen werden.

Verlauf, Diagnose und Therapie

Zur weiteren Abklärung des Verdachts einer Endokarditis erfolgte eine transösophageale Echokardiographie, bei der sich fragliche Vegetationen im Bereich des Klappenersatzes zeigten. Mittels Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) konnte bei

vermehrter metabolischer Aktivität um die Aortenklappenprothese die Diagnose einer Kultur-negativen Prothesenklappenendokarditis gestellt werden (1 Major-Duke-Kriterium: abnorme metabolische Aktivität im PET-CT; 3 Minor-Duke-Kriterien: Fieber, Prädisposition, Immunkomplex-Glomerulonephritis) [6].

Die empirische antibiotische Therapie erfolgte bei Implantation der Prothesenklappe vor >1 Jahr mit Co-Amoxicillin und Gentamicin intravenös. Gentamicin wurde trotz potentieller Nephrotoxizität im Sinne einer optimalen Therapie bei kritisch krankem Patienten mit bereits bestehender Dialysepflichtigkeit gewählt.

Zur Suche Kultur-negativer Endokarditis-erreger wurden Serologien auf *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Brucella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* abgenommen. *Tropheryma whippelii* wurde mittels Histologie aus dem Duodenum und Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Blut gesucht. Die Resultate waren bis auf eine schwach positive Serologie auf *Coxiella burnetii* (IgG Phase I negativ, IgM Phase II 1,3 [Norm <0,8], IgG Phase II 36 IU/ml [Norm <20 IU/ml]) negativ. Bei möglicher beruflicher Exposition mit Coxiellen und fehlender Alternativdiagnose, inklusive nicht infektiöser Ursachen, wurde bei Verdacht auf eine

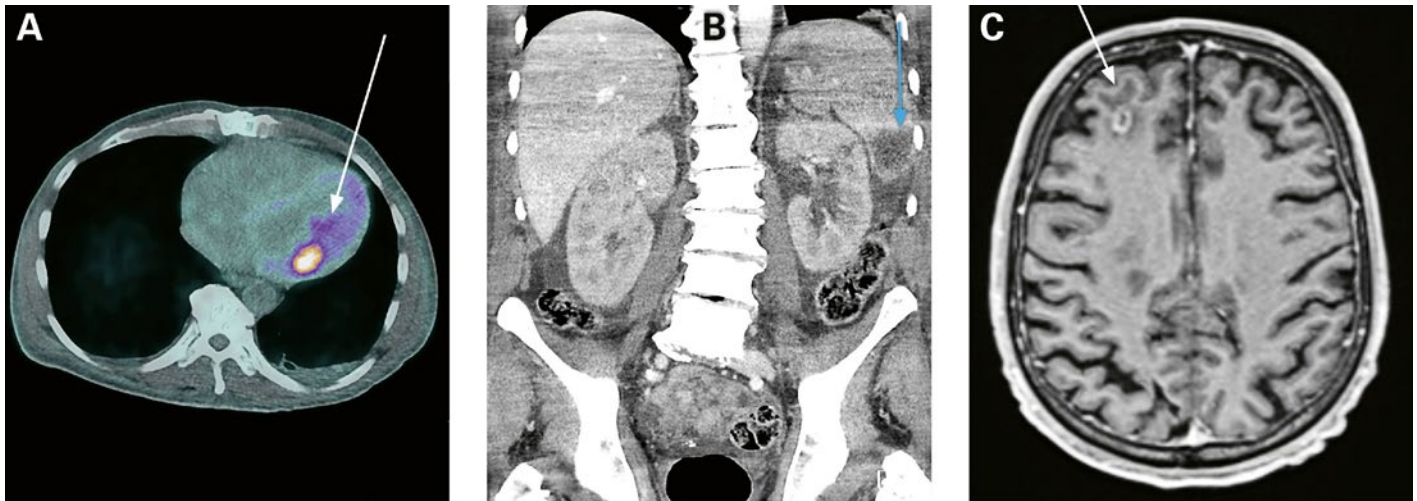


Abbildung 2: A) (18F)FDG-PET-CT-Aufnahme des Herzens (Axialschnitt) mit vermehrter Aktivität im Bereich der Aortenklappenprothese. B) Computertomogramm des Abdomens (Koronarschnitt) mit septischen Embolien in der Milz. C) Magnetresonanztomogramm des Neurokraniums (Axialschnitt) mit septischen zerebralen Embolien.

(18F)FDG-PET-CT: Positronenemissionstomographie-Computertomographie mit radioaktiv markierter 18F-Fluorodesoxyglukose.

Q-Fieber-Endokarditis die antibiotische Therapie auf Doxycyclin und Hydroxychloroquin umgestellt. Die Verlaufsserologien auf *Coxiella burnetii* nach drei Wochen zeigten keine Befunddynamik. Weiterhin waren lediglich die Immunglobulin-G-(IgG-)Phase-II-Antikörper diskret positiv bei negativen IgG-Phase-I-Antikörpern. Diese Konstellation passte nicht zu einer chronischen Q-Fieber-Infektion, die bei einer Endokarditis vorliegen würde. Zusätzlich war die erregerspezifische PCR im Blut auf *Coxiella burnetii* negativ. In der Zwischenzeit hatten sich stark erhöhte IgG-Antikörpertiter auf *Bartonella henselae* von 1:8192 (Norm <1:64) gezeigt. Passend zur Exposition (Kontakt mit Katzen) und Prädisposition (Klappenprothese) konnte die Diagnose einer Prothesenklappenendokarditis mit *Bartonella henselae* gestellt werden. Die antibiotische Therapie wurde auf Doxycyclin per os plus Gentamicin intravenös umgestellt entsprechend internationalen Empfehlungen [7]. Am interdisziplinären Endokarditis-Board wurde aufgrund der stabilen Klinik primär gegen eine notfallmässige Operation entschieden.

Im Verlauf konnte echokardiographisch eine Progression mit möglicher Abszedierung an der Aortenklappe gezeigt werden, zusätzlich fanden sich radiologisch septische Embolien in die Milz und zerebral (Abb. 2).

Daraufhin erfolgte der kardiochirurgische Aortenklappenersatz. Die bakterielle Breit-spektrum-PCR der resezierten Aortenklappenprothese war positiv auf *Bartonella henselae*. Postoperativ musste der Patient reanimiert werden. Aufgrund der schlechten Prognose und bei erneut drohender Dialysepflichtigkeit (nach kurzzeitiger Erholung der Nierenfunktion) wurde auf ein palliatives Prozedere umgestellt. Der Patient verstarb kurze Zeit später.

Diskussion

Einleitung und Epidemiologie

Bartonella henselae ist ein global vorkommendes gramnegatives, fakultativ intrazelluläres Stäbchenbakterium. Das Reservoir sind Katzen, eine Übertragung auf den Menschen erfolgt durch einen Kratzer, Biss oder durch Katzenflöhe. Die häufigste klinische Manifestation ist die Katzenkratzkrankheit. Bei Immunsupprimierten kann eine bazilläre Angiomatose auftreten. Eine Endokarditis durch *Bartonella* spp. ist insgesamt eine seltene Erkrankung, der Erreger stellt nach *Coxiella burnetii* jedoch die zweithäufigste Ursache einer Kultur-negativen Endokarditis dar. Sechs verschiedene *Bartonella* spp. sind als Ursache einer Endokarditis beschrieben, wobei 95% der Fälle durch *Bartonella henselae* oder *Bartonella quintana* verursacht werden. Eine voroperierte Herzklappe ist ein Risikofaktor für eine Infektion mit *Bartonella henselae* [8].

Klinik

Die Symptome einer Endokarditis sind unspezifisch und der Verlauf ist häufig subakut. Neben einem neuen Herzgeräusch, Fieber, Schwäche oder Müdigkeit können im Verlauf unter anderem septische Embolien oder immunologische Phänomene klinisch apparent werden, wie im vorliegenden Fall. Bei einer Prothesenklappenendokarditis kommt es häufiger zu einem schweren Verlauf mit Notwendigkeit einer operativen Intervention [9].

Diagnose

Die weitere Abklärung einer anhand der Duke-Kriterien gesicherten Endokarditis mit negativen Blutkulturen ist herausfordernd, wobei die Anamnese erste Hinweise geben kann (vorgängige antibiotische Therapie, Ex-

position zu nicht routinemässig kultivierbarem Erreger). Neben einer verlängerten Inkubation von Blutkulturen oder dem Verwenden spezieller Kulturmedien in Abhängigkeit des epidemiologischen Verdachts sollten Serologien für *Coxiella burnetii* und *Bartonella* spp. veranlasst werden. In der Praxis werden aufgrund der Schwere der Erkrankung oft parallel zusätzlich seltenere Erreger (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumophila*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, Pilze) gesucht. Eine Diagnostik auf *Tropheryma whippelii* ist in einem weiteren Schritt empfohlen. Im Falle einer Operation sollte die resezierte Klappe mikrobiologisch (Kultur, PCR) und histologisch aufgearbeitet werden. Bei negativen Befunden sollten auch nicht infektiöse Ursachen einer Endokarditis bedacht werden (marantische Endokarditis bei Tumorleiden, systemischer Lupus erythematoses, Antiphospholipidsyndrom) [10].

Gemäss einem kürzlich erschienenen Update der modifizierten Duke-Kriterien gelten IgG-Antikörpertiter auf *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* >1:800 sowie der Nachweis von *Bartonella* spp. mittels PCR aus dem Blut neu als Major-Kriterien für eine Bartonellenendokarditis. Bei inkonklusiver Echokardiographie und klinischem Verdacht einer Prothesenklappenendokarditis ist ein PET-CT mit radioaktiv markierter 18F-Fluorodesoxyglukose (18F-FDG) indiziert [6].

Eine Glomerulonephritis kann in bis zu 26% der Fälle einer Endokarditis auftreten (Minor-Duke-Kriterium) [11]. *Bartonella*-assoziierte Glomerulonephritiden zeigen meistens eine Immunkomplex-Glomerulonephritis, die mehrheitlich mit einer extrakapillären Proliferation einhergeht (Abb. 1) [12]. Selten sieht man eine pauci-immune Glo-

merulonephritis mit positiven ANCA-Titern, eine ANCA-Vaskulitis imitierend wie in diesem Fall. Dabei sind in bis zu 50% PR3-spezifische ANCA, seltener MPO-spezifische ANCA, beschrieben [13, 14].

Therapie

Zur Behandlung der Bartonellenendokarditis wird eine duale Therapie mit Doxycyclin und Gentamicin für zwei Wochen mit anschließender Monotherapie mit Doxycyclin empfohlen. Die Therapiedauer ist lang und in Abhängigkeit von Verlaufsserologien und des kardiochirurgischen Vorgehens interdisziplinär festzulegen, optimalerweise im Endokarditis-Board [7]. Die Therapie der Endokarditis-assoziierten Glomerulonephritis besteht aus der Behandlung der Infektion und benötigt in der Regel keine Immunsuppression.

Korrespondenz

Florian Köhn
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Baden AG
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
florian.koehn[at]ksb.ch

Verdankung

Ein Dank für die Bereitstellung der Radiologiebilder geht an Herrn Dr. med. Philippe Appenzeller (Radiologie, Kantonsspital Baden). Für die kritische Durchsicht des Manuskripts bedanken wir uns herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Barbara Hasse (Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich).

Conflict of Interest Statement

AFi erhielt ein Vortragshonorar sowie Reisekostenunterstützung von Fresenius Medical Care. LBM, FK, HH, HRR, AFR und LM haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965–75.
- 2 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318–30.
- 3 Schneider L, Greiner M, Köpfli P, Beer J H. Ein Pickel auf der Klappe. *Swiss Med Forum*. 2022;22(00). Epub 2022 Jan 1.
- 4 Fihman V, Faury H, Moussafeur A, Huguet R, Galy A, Gallien S, et al. Blood cultures for the diagnosis of infective endocarditis: What is the benefit of prolonged incubation? *J Clin Med*. 2021;10(24):5824.
- 5 Tattavin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect*. 2015;45(1–2):1–8.
- 6 Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke

- Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518–26.
- 7 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128.
- 8 Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):177–207.
- 9 Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(4):245–51.
- 10 Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):131–40.
- 11 Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1782–7.
- 12 Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, Zaheer M, Lipkowitz MS, Timpone JG, Kumar PN. Bartonella endocarditis and pauci-immune glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltimore)*. 2016;24(5):254–60.
- 13 Khalighi MA, Nguyen S, Wiedeman JA, Palma Diaz MF. Bartonella endocarditis-associated glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):1060–5.
- 14 Dietz BW, Winston LG, Koehler JE, Margaretten M. Copycat. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1797–802.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Patientinnen und Patienten mit künstlicher Herzklappe und unklarem Entzündungszustand muss eine Kultur-negative Endokarditis differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. *Coxiella burnetii* und *Bartonella* spp. gehören zu den häufigsten Erregern.
- Die diagnostische Abklärung umfasst neben einer guten Anamnese eine verlängerte Bebrütung von Blutkulturen und die Suche nach speziellen Erregern (Tab. 1), wobei die serologische Beurteilung herausfordernd sein kann. Nicht infektiöse Ursachen müssen bei negativen Befunden bedacht werden.
- Die Diagnose einer Bartonellenendokarditis wird basierend auf den Duke-Kriterien gestellt. Ein IgG-Antikörpertiter >1:800 oder eine positive PCR aus dem Blut gehören neu zu den Major-Kriterien.
- Eine Endokarditis ist in bis zu 25% der Fälle mit einer Glomerulonephritis assoziiert, die als Minor-Duke-Kriterium gilt und mittels Urinsediment gesucht werden soll.



Florian Köhn, dipl. Arzt
Allgemeine Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden