

Aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und dem Herzzentrum Ludwigshafen akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Endokarditis an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung:
Klinische Charakteristika, Therapie und hospitale Ereignisse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Philippe Maximilian Barth
aus Wadern

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06.07.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	8
1. EINLEITUNG	9
2. LITERATURDISKUSSION	11
2.1 DEFINITION.....	11
2.2 GESCHICHTE.....	11
2.3 EPIDEMIOLOGIE.....	12
2.4 PATHOGENESE.....	13
2.5 MIKROBIOLOGIE.....	14
2.6 KLINISCHE PRÄSENTATION.....	16
2.7 VERLAUFSFORMEN	17
2.8 DIAGNOSTIK.....	17
2.8.1. <i>Mikrobiologische Diagnostik</i>	19
2.8.2. <i>Bildgebende Diagnostik</i>	19
2.9 THERAPIE	20
2.9.1. <i>Antibiotika- Therapie</i>	20
2.9.2 <i>Chirurgische Therapie</i>	21
2.10 PROGNOSE	23
2.11 HERZKLAPPENPROTHESEN ENDOKARDITIS.....	23
2.12 KARDIALE ELEKTRONISCHE IMPLANTATE	24
2.13 RECHTSHERZENDOKARDITIS	24
2.14 ANTIBIOTIKA- PROPHYLAXE.....	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	27
3.2 DATENERFASSUNG.....	27
3.3 DATENBANK.....	28
3.3.1 <i>Erfassung der Patientencharakteristika</i>	29
3.4 STATISTISCHE ANALYSE	29
4. ERGEBNISSE	30
4.1 ALLGEMEINES PATIENTENKOLLEKTIV	30
4.1.1 <i>Vorerkrankungen und Risikogruppen</i>	30
4.1.2 <i>Zuweiserrate</i>	31
4.1.3 <i>Klinische Präsentation</i>	32
4.1.4 <i>Mikrobiologie</i>	34
4.1.5 <i>Labor</i>	34
4.1.6 <i>Bildgebung</i>	35
4.1.7 <i>Diagnosestellung und weiteres klinisches Vorgehen</i>	38
4.2 VERGLEICH DER OPERATIV VERSORGTEN UND KONSERVATIV BEHANDELTEN PATIENTEN	40
4.2.1 <i>Vorerkrankungen und besondere Patientengruppen</i>	40
4.2.2 <i>Zuweiserrate</i>	40
4.2.3 <i>Mikrobiologie</i>	40
4.2.4 <i>Labor</i>	41
4.2.5 <i>Bildgebung</i>	41
4.2.6 <i>intra-hospitale Letalität</i>	41
4.2.7 <i>chirurgische Therapie</i>	42
4.3 DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN LETALITÄT.....	44
4.3.1 <i>Vorerkrankungen</i>	44
4.3.2 <i>Klinische Präsentation</i>	45
4.3.3 <i>Labor</i>	45
4.3.4 <i>Mikrobiologie</i>	45
4.3.5 <i>Bildgebung</i>	46

4.3.6 Klinisches Vorgehen	46
5.DISKUSSION	50
5.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE PATIENTENMERKMALE.....	51
5.2 BESTEHENDER HERZKLAPPENERSATZ UND ELEKTRONISCHE KARDIALE DEVICES.....	51
5.3 RISIKOFAKTOREN	52
5.4 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA UND PRÄSENTATION	54
5.5 BLUTKULTUREN	56
5.6 MIKROBIOLOGIE.....	57
5.7 BILDGEBUNG.....	58
5.8 STERBLICHKEIT	60
5.9 DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN LETALITÄT.....	60
5.9.1 Sterile Blutkulturen.....	61
5.9.2 C-reaktive Protein.....	61
5.10 VERGLEICH DER OPERATIV UND KONSERVATIV VERSORGTEN PATIENTEN	62
5.11 BESONDERE PATIENTENGRUPPE: ENDOKARDITIS NACH DURCHGEFÜHRTER TAVI.....	64
5.12 SCHLUSSFOLGERUNG	65
5.13 LIMITATIONEN.....	66
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	70
DANKSAGUNG	75
LEBENS LAUF.....	76

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CCT	kraniale Computertomographie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C- reaktives Protein
ESC	European Society of Cardiology
¹⁸ F- FDG PET / CT	¹⁸ F-Fluordesoxyglukose und Positronenemissionstomographie / Computertomographie
g	Gramm
HIV	Humane Immundefizienz- Virus
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ICD Code	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KliLU	Klinikum der Stadt Ludwigshafen
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
nl	Nanoliter
PCT	Procalcitonin
PET CT	Positronenemissionstomographie Computertomographie
PM	Pacemaker
p.o.	per os

S. aureus	Staphylococcus aureus
S. lugdunensis	Staphylococcus lugdunensis
SPECT / CT	Single Photon Emission Computed Tomography
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	transesophageal echocardiography
TTE	transthoracic echocardiography
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PATIENTENZAHLEN IN DEN JAHREN 2013 BIS 2016	30
TABELLE 2: ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	33
TABELLE 3: MIKROBIOLOGIE UND LABOR	35
TABELLE 4: ECHOKARDIOGRAPHIE.....	37
TABELLE 5: WEITERE BILDGEBENDE VERFAHREN.....	38
TABELLE 6: CHIRURGISCHE THERAPIE.....	39
TABELLE 7: LETALITÄT	39
TABELLE 8: VERGLEICH DER OPERATIV VERSORGTE UND KONSERVATIV BEHANDELTE PATIENTEN	42
TABELLE 9 LOGISTISCHES REGRESSIONSMODELL KONSERVATIVE UND OPERATIVE THERAPIE	43
TABELLE 10: DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN LETALITÄT	47
TABELLE 11 LOGISTISCHES REGRESSIONSMODELL DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN LETALITÄT.....	49

Abbildungsverzeichnis:

ABBILDUNG 1: DEFINITION DER IN DEN ESC 2015- MODIFIZIERTEN DUKE- KRITERIEN ZUR DIAGNOSE DER INFEKTIOSEN ENDOKARDITIS (4).....	19
--	----

1. Einleitung

Die Infektiöse Endokarditis beschreibt eine Entzündung der innersten Schicht der Herzwand (Endokard), welche meist durch Bakterien, seltener durch Pilze hervorgerufen wird. Die Epidemiologie der Infektiösen Endokarditis hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte verändert: Die mikrobielle Infektion der Herzinnenhaut betrifft immer mehr ältere, chronisch kranke und multimorbide Patienten. (1) Sie zählt auch heute noch zu den Infektionskrankheiten mit einer vergleichsweise hohen intrahospitalen Mortalität von 15–22% in den Industrienationen.(2) Diese relativ hohe Morbidität und Mortalität hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten trotz neu entwickelter Antibiotika und besserer Therapieoptionen nicht wesentlich verändert. (3)

In den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology sind der Erregernachweis in Blutkulturen und die Echokardiografie weiterhin die Hauptsäulen der Diagnosestellung.(4) Für den Fall, dass mittels der klassischen Duke- Kriterien eine definitive Diagnosestellung nicht möglich ist, sollten bei weiterhin hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis erneut Blutkulturen abgenommen und eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt werden.(4, 5) Des Weiteren sollen auch ergänzende bildgebende Verfahren in die Diagnostik miteinbezogen werden. Hierzu zählen Mehrschicht- Computertomographie (MSCT), Magnetresonanztomographie (MRT), ¹⁸F- Fluordesoxyglukose (FDG) und Positronenemissionstomographie (PET) / CT. (5)

Die für die Diagnosestellung formulierten Duke- Kriterien haben für die Nativklappen-Endokarditis eine hohe Sensitivität (70–80%). Da die Sensitivität für die Klappenprothesen- Endokarditis geringer ist, sollten hier auch weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen. (4) Das aus den Blutkulturen isolierte Keimspektrum hat sich im Laufe der Jahre gewandelt. Die Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* verzeichnet in den letzten Jahrzehnten einen Zuwachs und gilt als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität.(6) In den aktuellen Leitlinien wird auch dem „Endokarditis- Team“ eine große Bedeutung zugemessen, welches in die interdisziplinäre und individuelle Versorgung der Patienten implementiert werden soll. Das Endokarditis- Team soll sich aus verschiedenen Berufsgruppen zusammensetzen. Dazu gehören Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten, Infektiologen, Mikrobiologen, Neurologen sowie gegebenenfalls auch Spezialisten im Bereich der bildgebenden Diagnostik. (4)

So bleibt die Infektiöse Endokarditis auch in der heutigen Zeit, trotz Entwicklungen in der Antibiotikatherapie sowie der chirurgischen Intervention mittels Klappenprothesen, ein Krankheitsbild mit hohem Letalitätsrisiko.

Insgesamt ist die Datenlage zur Infektiösen Endokarditis jedoch überschaubar. Daten aus aktuellen Registern aus dem klinischen Alltag sind rar.

Ziel der Arbeit ist es, die klinischen Charakteristika der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis darzustellen sowie den hospitalen Verlauf zu beschreiben und Determinanten für einen letalen Verlauf zu bestimmen. Des Weiteren wird die Rolle des Klinikum Ludwigshafen als Maximalversorger der Region im Hinblick auf Zuweiserzahlen und kardiochirurgische Eingriffe untersucht.

2. Literaturdiskussion

2.1 Definition

Bei der infektiösen Endokarditis handelt es sich um eine meist durch Bakterien, seltener durch Pilze, hervorgerufene Entzündung der innersten Schicht der Herzwand (Endokard). Hier sind insbesondere die Herzklappen, aber auch intrakardial implantiertes Fremdmaterial von der Entzündung betroffen.

Der Infektionsweg wird durch eine Bakteriämie mit folgender Absiedlung der Erreger an endokardiale Strukturen beschrieben. Ursachen für eine Bakteriämie sind unter anderem operative Eingriffe, die Streuung bakterieller Infektionen anderer Organsysteme sowie vor allem bei Rechtsherzendokarditiden unsterile Injektionen.

Die jährliche Inzidenz wird in der Literatur mit 3 bis 9 Fällen auf 100.000 Personen beschrieben, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. (2)

Besonders gefährdet sind Personen mit künstlichen Herzklappen, schweren angeborenen Herzfehlern, implantierten Herzschrittmachern und Defibrillatoren sowie Patienten mit einer durchgemachten Endokarditis. (7)

2.2 Geschichte

Die infektiöse Endokarditis war vor mehr als drei Generationen noch eine unbekannt und nicht behandelbare Erkrankung, die fast immer tödlich verlief. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde das Krankheitsbild zu einer bekannten Entität, es fehlte aber an Behandlungsoptionen. Erst im Verlauf des 20. Jahrhunderts konnten große Fortschritte in der Diagnostik, der Behandlung und der Therapie der infektiösen Endokarditis erzielt werden.

1806 beschrieb Corvisart anhand einer anatomisch-pathologischen Studie das erste Mal „warty“ Läsionen an Herzklappen, die rückblickend als Vegetationen angesehen werden können. (8) In den darauffolgenden 75 Jahren konnten die rheumatische Endokarditis und die bakterielle Endokarditis nicht explizit voneinander unterschieden werden. 1852 wurde durch Kirkes erstmals beschrieben, dass es durch infizierte und dadurch veränderte Herzklappen zu Embolien im Gehirn, den Nieren, der Milz und anderen arteriellen Endstromgebieten kam. (9) In den nächsten Jahren konnten Virchow und Beckmann nachweisen, dass diese embolischen Phänomene Elemente enthielten, bei denen es sich am wahrscheinlichsten um Bakterien handelte. Cayley verwendete 1877 das erste Mal den Begriff „Infektiöse Endokarditis“ und löste somit

den vorher gebräuchlichen Begriff „ulzerative Endokarditis“ ab. (10) Richtungsweisende Fortschritte brachten die Veröffentlichungen von Osler 1885, der in einem Vortrag über den klinischen Verlauf und das Ergebnis von 209 Fällen berichtete. Er identifizierte, dass Bakterien sich vornehmlich auf „erkrankten Klappen“ lokalisieren und erwähnte als erster die Bedeutung von Bakterienkulturen. (11) Auch wurden die klinischen Merkmale, wie Fieber und neu aufgetretene Herzgeräusche als klassische Präsentationen der Erkrankung von Osler beschrieben. (8, 11) Jaccoud und Osler stellten die lange Krankheitsdauer und den möglichen subakuten Verlauf der Erkrankung in den Fokus. (10) 1893 beschrieb Osler das erste Mal an einem Patienten rot geschwollene Stellen an den Fingerspitzen, die auch heute noch als Osler-Knoten bezeichnet werden. 1899 entdeckte Janeway schmerzlose Läsionen an den Handflächen und Fußsohlen bei Patienten, die an einer Endokarditis litten. (10) Diese Erscheinungen sind heute unter dem Begriff der Janeway-Läsionen bekannt. Am Ende des 19. Jahrhunderts wurden der klinische Verlauf und die mikrobielle Ätiologie der Endokarditis vollständig beschrieben.

Ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Infektiösen Endokarditis erfolgte 1944, als Loewe und seine Kollegen sieben aufeinanderfolgende Patienten erfolgreich mit Penicillin behandelten. Durch diesen Therapieansatz und den zunehmend leichteren Zugang zu Penicillin und anderen Antibiotika kam es zu erfolgreichen Therapien.

In den letzten Jahrzehnten wurden bei der Diagnose und Behandlung der bakteriellen Endokarditis enorme Fortschritte erzielt, welche auch heute noch als Grundlage für eine effektive Behandlung dienen. (10)

2.3 Epidemiologie

Das Krankheitsbild der Infektiösen Endokarditis variiert weltweit sehr stark, da die Entstehung und der Verlauf der Erkrankung maßgeblich von den lokal vorherrschenden Lebensstandards, Hygienestandards und der Verfügbarkeit einer Antibiotikatherapie abhängig sind. So gleicht die Epidemiologie der Infektiösen Endokarditis in einkommensschwachen Ländern, derjenigen von einkommensstarken Ländern zu Zeiten vor der Einführung der Antibiotikatherapie. (12, 13)

Die Endocarditis rheumatica ist in einkommensschwachen Ländern die häufigste Entzündung der Herzinnenhaut und macht dort etwa zweidrittel der Fälle aus. Sie betrifft vor allem junge Erwachsene und befällt vor allem die Schließungsblätter der Mitral- und Aortenklappe. Die Erkrankung wird meist durch eine Pharyngitis mit penicillinsensiblen Streptokokken verursacht, welche aufgrund mangelnder Therapie

durch das geringe Vorhandensein von Antibiotika sich zu diesem Krankheitsbild entwickeln. (14) Die Endocarditis rheumatica ist Teilerscheinung einer Pankarditis bzw. des rheumatischen Fiebers.

Im Laufe der Zeit wurde die Endocarditis rheumatica als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Infektiösen Endokarditis durch neue wesentliche Risikofaktoren, wie degenerative Herzklappenerkrankungen, Diabetes mellitus, kanzerogene Erkrankungen, intravenöser Drogenkonsum und angeborene Herzerkrankungen, abgelöst. Auch das durchschnittliche Erkrankungsalter hat sich gewandelt: So lag das durchschnittliche Alter der Patienten Anfang der 1980er Jahre bei Mitte 40, in den Jahren 2001–2006 aber bei über 70 Jahre. (15)

Durch invasivere Diagnostik und Therapie im Vergleich zu früher kommt es zu einem Anstieg der nosokomialen Infektiösen Endokarditiden. Durch beispielsweise intravenöse Infusionstherapien, die Implantation von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren, sowie die Implantationen von Klappenprothesen kommt es vermehrt zu Bakteriämien und letztendlich zu Infektionen. Infektiöse Endokarditiden, welche im Gesundheitswesen erworben wurden, machen mittlerweile ca. 25–30% der Erkrankungen aus. (16)

Bei Kindern besteht das höchste Risiko an einer Infektiösen Endokarditis zu erkranken, wenn sie mit einem zyanotischen Herzfehler, einem atrioventrikulärem Septumdefekt oder mit hochfrequenten Jets im Rahmen eines Ventrikelseptumdefekts geboren werden. (17)

2.4 Pathogenese

Die Schwere des Krankheitsbildes einer Infektiösen Endokarditis wird durch verschiedene prädisponierende Faktoren beeinflusst. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem eine Vorschädigung des Herzens (Endothelschaden), die Virulenz der Erreger sowie die Abwehrlage des Patienten. (18)

In den meisten Fällen befällt die Infektiöse Endokarditis einen bereits defekten Klappenapparat. Dieser Defekt kann auf einen kongenitalen Herzfehler oder auch auf erworbene Erkrankung des Herzens zurückzuführen sein.

Eine zunehmende Rolle für die Prädisposition spielen vor allem bei älteren Menschen arteriosklerotische Veränderungen der Aortenklappe, aber auch ein Mitralklappenprolaps mit einer Mitralklappeninsuffizienz. (18)

Durch transitorische Bakteriämien zirkulieren für kurze Zeit Bakterien im Blut, welche in aller Regel durch im Serum befindliche Bakterizide rasch unschädlich gemacht

werden. Bestehen allerdings Endothelalterationen kommt es zu thrombotischen Ablagerungen (Plättchen- Fibrin- Thromben), die einen idealen Absiedlungsort für Erreger darstellen. Adhäsionsproteine, wie Fibronectin- Bindungsprotein und Staphylokokken- Clumping- Faktor A und B, sind maßgebliche Faktoren für die Adhärenz der Bakterien und nehmen somit eine Schlüsselrolle der Pathogenität ein. (19) Die Bakterien produzieren einen Biofilm, der die bakterielle Persistenz unterstützt und zur Antibiotikaresistenz beiträgt. Dieser natürliche Biofilm besteht aus einer mehrschichtigen Masse, welche Polysaccharide und eine proteinhaltige Matrix enthält. (20)

Ursachen für transitorische Bakteriämien können beispielsweise Infektionskrankheiten, kleinere operative Eingriffe, wie eine Tonsillektomie, aber auch das tägliche Reinigen der Zähne sein. (18)

Klinisch äußert sich die Erkrankung zum einen durch allgemein- entzündliche Symptome, die durch die Freisetzung von Zytokinen ausgelöst werden. Zum anderen kann es zur lokalen Destruktion der Herzklappen und zur Myokardschädigung, zur Embolisation von Vegetationen in die Peripherie sowie zu Immunkomplexablagerungen und Gewebedestruktion führen. (18)

2.5 Mikrobiologie

Im Laufe der Jahre haben sich die Häufigkeitsverteilungen der Erreger, welche bei einer Infektiösen Endokarditis nachgewiesen werden, gewandelt. Die früher am häufigsten beobachtete Streptokokken- Endokarditis wird nun nur noch in ca. 30% der Fälle aus Blutkulturen in den Industrienationen isoliert.(18) Vor allem die durch die orale Viridans- Gruppe verursachte Streptokokken- Endokarditis ist in einkommenschwachen Ländern nach wie vor die häufigste Form der Endokarditis. Zu dieser Gruppe zählen: Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus anginosus, Streptococcus mitis und Streptococcus sanguinis. Diese Mikroorganismen kommen vor allem in der oralen Flora sowie im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt vor. Des Weiteren können aber auch Streptokokken der Gruppe D eine Infektiöse Endokarditis verursachen. Vertreter dieser Gruppe sind Streptococcus gallolyticus und Streptococcus bovis. Sollten diese Bakterien in einer Blutkultur angezüchtet werden, sollte immer auch an das Vorhandensein eines Kolonkarzinoms gedacht werden, welches die Eintrittspforte für die Bakteriämie darstellt. (13, 21) Es wird empfohlen im entzündungsfreien Intervall eine komplette Koloskopie durchzuführen.

Eine Zunahme ist bei der Infektiösen Endokarditis mit Staphylokokken zu beobachten, welche mittlerweile in ca. 45–65% der Fälle nachgewiesen werden kann. S. au-

reus ist der häufigste isolierte Mikroorganismus, der in einkommensstarken Ländern mit der Infektiösen Endokarditis in Verbindung gebracht werden kann. Nicht nur die herkömmlichen Risikogruppen wie Hämodialyse- Patienten oder Personen mit intravenösem Drogenkonsum sind gefährdet an einer Staphylokokken- Endokarditis zu erkranken, auch immer mehr ältere und multimorbide Patienten sind unter den Betroffenen. (13, 21) Die Staphylokokken- Endokarditis birgt das Risiko einer Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. Vor allem Methicillin- resistente Stämme kommen weltweit gehäuft vor.

Enterokokken, grampositive Bakterien, werden in ca. 10% der Endokarditis- Patienten als Ursache beobachtet und befallen auch native sowie prothetische Herzklappen. Meistens lässt sich *Enterococcus faecalis* aus den Blutkulturen isolieren. (13, 18) Ein weiteres häufig isoliertes Bakterium aus der Gruppe der Enterokokken ist *Enterococcus faecium*. Bei diesem grampositiven Erreger kommt es zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegen eine antibiotische Therapie mit Vancomycin, Aminoglykosiden und Ampicillin. (22)

Zu den selteneren Erregern, die eine Infektiöse Endokarditis verursachen können, zählen schwer anzüchtbare Bakterien, zoonotische Bakterien und Pilze. Erreger der HACEK- Gruppe (*Hämophilus*-, *Aggregatibacter*-, *Cardiobakterium*-, *Eikenella*-, und *Kingella*- Spezies) sind langsam wachsende Organismen, welche den Oropharynx besiedeln und in etwa 3% der Patienten nachgewiesen werden können. Auslöser für eine seltene zoonotische Endokarditis können folgende Erreger sein: *Coxiella burnetii* und *Brucella* (von Nutztieren), *Bartonella henselae* (von Katzen) und *Chlamydia psittaci* (von Papageien oder Tauben). (23)

Andere seltene Erreger, die für eine Infektiöse Endokarditis ursächlich sein können, sind gramnegative Bakterien (z.B. *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella* spp., *Mykoplasma* spp. und *Tropheryma whippelii*.

Eine Pilzendokarditis ist selten und verläuft in den meisten Fällen tödlich. Patienten, welche an einer Pilzendokarditis erkranken, sind meist immunsupprimiert oder wurden vor kurzem am Herzen operiert. Die wichtigsten Vertreter aus der Gruppe der Pilze sind der Hefepilz *Candida* und der Schimmelpilz *Aspergillus*. (24)

Zu beachten ist allerdings, dass bei etwa 10%–30% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis die Blutkulturen steril bleiben und ein Erregernachweis nicht gelingt- sogenannte „kultur-negative“ Endokarditiden. (18)

2.6 Klinische Präsentation

Das klinische Erscheinungsbild der Infektiösen Endokarditis ist sehr variabel und unspezifisch. Dies sind Gründe dafür, weshalb die Diagnose dieser Erkrankung in manchen Fällen leicht übersehen bzw. erst verzögert gestellt werden kann. Eine verzögerte Diagnosestellung und eine zu spät eingeleitete Therapie sind Ursachen für die hohe Letalität der Infektiösen Endokarditis.

Fieber gehört mit über 90% zu dem am häufigsten beobachteten Symptom bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis. Bei jedem Patienten mit länger bestehendem, unklarem Fieber oder einer Sepsis mit unklarem Fokus sollte eine Infektiöse Endokarditis in Betracht gezogen bzw. ausgeschlossen werden. Deshalb sollten bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis die modifizierten Duke-Kriterien angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung zu erhöhen.

Bei der klinischen Untersuchung des Patienten sind Fieber (ca. 90%) und ein neu aufgetretenes Herzgeräusch (ca. 85%) Symptome, die häufig beobachtet werden können. Weiterhin sind unspezifische Symptome, wie Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, vermehrtes nächtliches Schwitzen und Arthralgien zu beobachten. Manifestationen, wie Petechien oder Splinter-Blutungen unter den Nägeln sind unterstützende Anzeichen.

Die für dieses Krankheitsbild populären Phänomene, wie Osler-Knötchen, Janeway-Läsionen und Roth's Spots, kommen nur sehr selten vor. Bei den Osler-Knötchen handelt es sich um linsengroße schmerzhaft rötliche Knötchen, die sich besonders an den Fingern und Zehen manifestieren und Folge einer immunkomplexbedingten Vaskulitis sind. Janeway-Läsionen beschreiben nicht schmerzhaft hämorrhagische Läsionen im Bereich der Handflächen bzw. Fußsohlen.

Retinale Einblutungen, die sich in der Ophthalmoskopie als runde oder ovale rote Punkte mit weißem oder abgeblasstem Zentrum darstellen, werden als Roth's Spots bezeichnet.

Die Komplikationen des Krankheitsbildes können weitreichend sein. Es kann zu einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz oder auch zur Streuung der Infektion in andere Körperbereiche führen, wie z.B. Abszesse oder Spondylodiszitis. Gefürchtet sind bakterielle Mikroembolien, die zu einem Apoplex, Niereninfarkten oder auch zu einem Milzinfarkt führen können sowie septische Krankheitsbilder.

Laborchemisch fallen vor allem unspezifische Entzündungszeichen auf, die sich in einer Leukozytose, erhöhten BSG- und CRP-Werten äußern. Normwertige BSG-

Werte sprechen hingegen gegen die Diagnose einer Infektiösen Endokarditis. (18) In über 80% der Patienten lässt sich eine normozytäre, normochrome Anämie feststellen. Rheumafaktoren, anti-endotheliale oder anti-sarkolemmale Antikörper können positiv sein, vor allem bei einem subakuten Verlauf der Infektiösen Endokarditis.

Falls im Elektrokardiogramm Hinweise auf eine Reizleitungsstörung zu finden sind, sollte an eine paravalvuläre oder myokardiale Ausbreitung der Infektion gedacht werden.

2.7 Verlaufsformen

Bei der Infektiösen Endokarditis können zwei Verlaufsformen in Abhängigkeit der Virulenz der verursachenden Bakterien unterschieden werden.

Zum einen die *Endocarditis acuta*: Bei dieser Form lassen sich insbesondere hochvirulente Erreger wie *S. aureus* aus den Blutkulturen isolieren. Ein rasch fortschreitender Verlauf mit Zerstörung der Klappe und einer daraus resultierenden akuten Klappeninsuffizienz sind für diese Form charakteristisch. Ohne sofortige Therapie verläuft die *Endocarditis acuta* meist letal. Die pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates zeigt meist eine *Endocarditis ulcerosa*.

Zum anderen die *Endocarditis lenta*: Typische Erreger sind die Streptokokken der Viridans- Gruppe. Diese Form der Endokarditis zeichnet sich vor allem durch einen subklinischen Verlauf mit unklarem Fieber und einer Bildung von Vegetationen innerhalb von Wochen oder Monaten aus. Meistens zeigt sich hier im pathologischen Präparat eine *Endocarditis polyposa* oder eine *Endocarditis ulceropolyposa*.

2.8 Diagnostik

Eine der zentralen Herausforderungen der Erkrankung ist die möglichst rasche Diagnosestellung, sodass umgehend die Therapie eingeleitet werden kann. Ein verzögerter Therapiebeginn führt häufig zu Komplikationen und schlechteren klinischen Ergebnissen. (25)

Die Hauptsäulen der Diagnostik bilden die Zusammenschau der klinischen Befunde des Patienten sowie mikrobiologische Analysen und bildgebende Verfahren. (13) Immense Bedeutung haben die vor Therapiebeginn gewonnenen Blutkulturen sowie die transthorakale und transösophageale Echokardiographie. Es sollen mindestens drei Paar (aerobe und anaerobe) Blutkulturen entnommen werden. Bei weiterhin hohem klinischem Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis, aber dem Fehlen von en-

dokarditistypischen Veränderungen in der Echokardiographie, sollen auch andere bildgebende Verfahren Anwendung finden, wie das PET- CT oder ein Herz- CT.

Die modifizierten Duke- Kriterien, welche ursprünglich für Forschungszwecke entwickelt wurden, dienen als Leitstruktur für die Diagnosestellung einer Infektiösen Endokarditis. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Kriterien im Hinblick auf eine Prothesenklappenendokarditis und eine Device- Infektion eine geringere Sensitivität haben.
(26)

Das Vorliegen von:

- zwei Hauptkriterien oder
- einem Hauptkriterium und drei Nebenkriterien oder
- fünf Nebenkriterien

verifiziert die Diagnose einer Infektiösen Endokarditis.

Hauptkriterien:

1. positive Blutkulturen

a) Endokarditis- typische Mikroorganismen in zwei unabhängigen Blutkulturen:

- Viridans- Streptokokken, Streptococcus gallolyticus (S. bovis), HACEK- Gruppe, Staphylococcus aureus; oder
- ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus; oder

b) Mikroorganismen vereinbar mit einer Infektiösen Endokarditis in anhaltend positiven Blutkulturen:

- Mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder
- Jede von drei oder eine Mehrzahl von ≥ 4 unabhängigen Blutkulturen (erste und letzte Probe in mindestens einer Stunde Abstand entnommen); oder

c) Eine einzelne positive Blutkultur mit Coxiella burnetii oder Phase - I- IgA Antikörpertiter $> 1:800$

2. Bildgebende Diagnostik positiv für eine Infektiöse Endokarditis

a) Echokardiographie (TEE) positiv

- Vegetationen
- Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel
- Klappenperforation oder Aneurysma
- neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese

b) Abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im ^{18}F -FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten

c) Im Herz- CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen

Nebenkriterien:

1. Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
2. Fieber: Körpertemperatur > 38,0°C
3. Vaskuläre Phänomene (einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden): schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway- Läsionen
4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler- Knoten, Roth's Spots, Rheumafaktoren
5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarem Organismus

Abbildung 1: Definition der in den ESC 2015- modifizierten Duke- Kriterien zur Diagnose der Infektiösen Endokarditis (4)**2.8.1. Mikrobiologische Diagnostik**

Es sollten immer drei Paar Blutkulturen (aerob und anaerob) für die Diagnostik abgenommen werden, möglichst vor der Einleitung einer antibiotischen Therapie. Der Zeitpunkt der Probeentnahme ist unabhängig von Fieberspitzen, da bei einer Infektiösen Endokarditis kontinuierlich eine Bakteriämie vorliegt. Es sollte bei der Gewinnung der Proben auf strikt aseptisches Arbeiten geachtet werden und die Proben sollen von drei verschiedenen Punktionsstellen entnommen werden, um die Rate an falsch- positiven Ergebnissen zu minimieren. (13, 27) Ursachen für sterile Blutkulturen können unter anderem eine vorangegangene Antibiotikatherapie, Infektionen mit anspruchsvollen Bakterien oder Pilzen und alternative Diagnosen, wie eine abakterielle thrombotische Endokarditis, sein, welche bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung auftreten kann. (13) Sollten die Blutkulturen auch nach längerer Bebrütungszeit steril bleiben, sollten serologische Untersuchungen auf seltene Erreger, wie Coxiella, Bartonella, Brucella, Mykoplasmen und Legionellen, durchgeführt werden. (27)

2.8.2. Bildgebende Diagnostik

Im Zentrum der bildgebenden Diagnostik steht die Echokardiographie, durch sie kann die Diagnose gesichert und Komplikationen erkannt werden. Des Weiteren sind durch die Echokardiographie entdeckte Auffälligkeiten Hauptkriterium bei den modifizierten Duke- Kriterien. (28) Durch die Echokardiographie können die Klappenstruk-

turen, die rechts- und linksventrikuläre systolische Funktion sowie die beeinflusste Hämodynamik durch die Infektiöse Endokarditis beurteilt werden. Bei dem Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis sollte frühzeitig eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt werden. Die TTE hat für den Nachweis von Vegetationen eine Sensitivität von ca. 75% und eine Spezifität von ca. 90%. (28) Ferner sollte die TTE auch in der Nachsorge von Patienten mit durchgemachter Endokarditis Anwendung finden. Bei weiterem Abklärungsbedarf oder negativem TTE Befund, aber gleichzeitig hohem klinischen Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis, sollte eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ergänzend durchgeführt werden. Die TEE hat eine Sensitivität von mehr als 90% und eignet sich auch um Komplikationen, wie Abszesse, Pseudoaneurysmen, Fisteln und Perforationen, zu detektieren. Auch bei dem Verdacht auf eine Device- Infektion ist die TEE das Mittel der Wahl zur Diagnosestellung. Deshalb wird empfohlen diese in regelmäßigen Abständen bei Patienten mit einer diagnostizierten Infektiösen Endokarditis durchzuführen. (29)

2.9 Therapie

Die Behandlung von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis sollte durch ein sogenanntes „Endokarditis- Team“ erfolgen. Diesem Team aus Spezialisten gehören die Berufsgruppen Kardiologen, Herzchirurgen, Infektiologen, Mikrobiologen, Neurologen, Neurochirurgen und Radiologen an. Durch regelmäßige Fallbesprechungen und Evaluationen der Therapie und des aktuellen Status quo des Erkrankten, sollen optimale Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. (25) Demnach kann die Mortalität durch eine Therapie, welche von dem multidisziplinären Endokarditis-Team beschlossen wird, von ca. 20% auf < 10% gesenkt werden. (18)

2.9.1. Antibiotika- Therapie

Nach der Abnahme von Blutkulturen sollte möglichst zügig mit einer kalkulierten antibiotischen Initialtherapie begonnen werden. Die antimikrobielle Therapie kann im Verlauf, nach Erhalt der Kulturergebnisse und des Antibiogramms, modifiziert werden. Im Allgemeinen werden intravenöse Kombinationstherapien gegenüber einer antibiotischen Monotherapie bevorzugt, da diese Kombinationen Resistenzen verhindern und synergistische Effekte in der Therapie bewirken sollen. (13) Des Weiteren muss eine ausreichend lange antibiotische Behandlung von ca. 4–6 Wochen

durchgeführt werden, in Ausnahmefällen, wie bei der Q- Fieber Infektiösen Endokarditis müssen auch wesentlich längere Therapiezeiten beachtet werden.

Die kalkulierte Initialtherapie bei noch unbekanntem Erreger sollte für eine ambulant erworbene Infektiöse Endokarditis der Nativklappen oder der Klappenprothesen, sofern die Operation mehr als zwölf Monate zurück liegt, Ampicillin 12g / Tag in vier bis sechs Einzeldosen sowie zusätzlich Flucloxacillin oder Oxacillin 12g / Tag in vier bis sechs Einzeldosen und Gentamicin 3mg / kg Körpergewicht in einer Einzeldosis enthalten. Bei Patienten mit einer Allergie gegen β - Laktame (Penicillin Allergie) sollte Vancomycin mit Gentamicin kombiniert werden.

Bei einer nosokomialen Endokarditis oder einer Infektion der Klappenprothese, welche weniger als zwölf Monate implantiert ist, muss eine andere kalkulierte Initialtherapie appliziert werden. In diesem Fall erhält der Patient Vancomycin 30 mg/ kg Körpergewicht verteilt auf zwei Einzeldosen pro Tag in Kombination mit Gentamicin 3 mg/ kg Körpergewicht in einer Einzeldosis und Rifampicin 900–1200 mg pro Tag verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen. Es müssen regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Leberwerte erfolgen, da die verwendeten Antibiotika zum Teil hepatotoxisch, nephrotoxisch und ototoxisch sind. (18) Deshalb empfiehlt es sich auch den Patienten einen Hörtest vor Therapiebeginn durchführen zu lassen.

Gelingt der Erregernachweis und liegt dann ein Antibiotogramm vor, kann das Antibiotikaregime angepasst werden.

2.9.2 Chirurgische Therapie

Zwischen 40–50% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis müssen im Verlauf der Erkrankung operativ versorgt werden.

Hauptindikationen für eine Operation sind:

- persistierende, konservativ nicht beherrschbare Infektionen
- sehr große Vegetationen an den Herzklappen (> 10 mm)
- paravalvuläre Abszesse
- cerebrale Embolien (>1 Embolie)
- Device-Infektionen oder Infektionen einer bio- oder mechanischen Prothese
- hämodynamisch relevante Klappenvitien, die zu einer akuten Herzinsuffizienz führen (30)

Ziel einer operativen Versorgung ist es, die Infektion zu entfernen und die kardialen Strukturen zu rekonstruieren. Für die operative Versorgung sollten eine Herzklappen-

rekonstruktion oder ein mechanischer oder biologischer Herzklappenersatz in Betracht gezogen werden.

Eine akute Herzinsuffizienz in Folge eines Herzklappenvitiums ist eine häufige Indikation für ein operatives Vorgehen. Bei Patienten mit therapierefraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock ist eine Notoperation unumgänglich. (31) Eine weitere Indikation für ein operatives Vorgehen ist eine persistierende, nicht beherrschbare Infektion. Vor allem eine Ausbreitung der Infektion über den Klappenring hinaus kann Abszesse, Pseudoaneurysmen, Fisteln und atrioventikuläre Blöcke verursachen und erfordert einen operativen Eingriff. In sehr seltenen Fällen kann es durch ein Fortschreiten der perivalvulären Infektion zu einer Fistelbildung kommen (aortokavitär), was trotz chirurgischer Intervention mit einer Mortalität von mehr als 40% einhergeht. Des Weiteren können auch trotz adäquater Antibiotika-Therapie persistierende Infektionen, welche durch aggressive oder antibiotikaresistente Mikroorganismen verursacht werden, eine Indikation für einen operativen Eingriff sein. Zu diesen Mikroorganismen zählen beispielsweise *S. aureus*, *Pseudomonas*, *S. lugdunensis* und Pilze. (32)

Eine weitere Indikation für ein operatives Prozedere stellt die Prävention von Embolien dar. Embolien sind häufige Komplikationen, die ca. 25–50% der Patienten betreffen. Am häufigsten ist der Schlaganfall, generell können Embolien in jedem Organ vorkommen und dort ein Endorganinfarkt verursachen (Nieren, Milz, Mesenterium und Extremitäten). (33) Die meisten Embolien treten in den ersten Wochen nach Diagnosestellung einer infektiösen Endokarditis auf und nehmen mit zunehmender Dauer der Antibiotikatherapie wieder ab. Sie treten vermehrt bei relativ großen Vegetationen (> 10 mm), sehr flottierenden Vegetationen und bei Vegetationen, welche an der Mitralklappe lokalisiert sind, auf. Die Indikation für einen operativen Eingriff kann bei rezidivierenden Embolien oder bei einer echokardiographisch gesicherten bedrohlichen Vegetation gestellt werden, um weitere Embolien zu vermeiden. In den aktuellen ESC-Richtlinien von 2015 wird eine dringende Operation für eine große, isolierte Vegetation (> 15mm) und für eine Vegetation > 10 mm mit neu aufgetretenem embolischem Ereignis unter antibiotischer Therapie empfohlen.(34) Nach einem ischämischen Schlaganfall ist eine Operation nicht kontraindiziert, sollte aber bei einer Hirnblutung erst einen Monat später durchgeführt werden.

Nach den ESC-Richtlinien von 2015 werden Operationen, die innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung durchgeführt werden müssen als „Notfall“ deklariert. Wird die Operation als „dringend“ angesehen, muss diese in weniger als 7 Tagen

durchgeführt werden. „Elektive“ Operationen finden nach mindestens zwei-/ dreiwöchiger Antibiotika- Therapie statt. (34)

2.10 Prognose

Die Sterblichkeit der Infektiösen Endokarditis wird intrahospital auf ca. 20% geschätzt.(13) Unbehandelt verläuft die Erkrankung meist infaust. Unter Antibiotikatherapie ist die Prognose von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu diesen Faktoren zählen eine Vorschädigung des Herzens, die Immunkompetenz und das Alter des Patienten, die Virulenz und Empfindlichkeit der Erreger gegen die antibiotische Therapie und der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Patientenkollektive, welche eine ungünstige Prognose haben, sind Patienten mit Herzklappenprothesen, Linksherz- Endokarditiden, Infektionen mit gramnegativen Erregern und Pilzen, zyanotischen kongenitalen Herzfehlern und akutem Krankheitsverlauf und zusätzlicher Herzinsuffizienz. (18)

Nach Abschluss der Akutbehandlung der Infektiösen Endokarditis empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie nach 1,3,6 und 12 Monaten Kontroll- TTE Untersuchungen durchzuführen und das Blut regelmäßig auf Entzündungsmarker zu untersuchen. (35) Ferner wird empfohlen, dem Patienten einen Endokarditis- Ausweis auszuhändigen.

2.11 Herzklappenprothesen Endokarditis

Die Herzklappenprothesen Endokarditis tritt bei 3–4% der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre auf und betrifft gleichermaßen biologische und mechanische Klappenprothesen. In den meisten Fällen handelt es sich um frühe Infektionen der Herzklappenprothesen nach einer Operation, die weniger als 12 Monate zurückliegt. Bei diesen Frühinfektionen lässt sich in den ersten zwei Monaten postoperativ ein vermehrtes Vorkommen verzeichnen. Ein anderes Keimspektrum lässt sich bei diesem Patientenklientel nachweisen: Vor allem Koagulase- negative Staphylokokken und *S. aureus*. Nach einem Jahr postoperativ finden sich die gleichen Mikroorganismen wie bei der Nativklappenendokarditis wieder. (36) Generell lässt sich sagen, dass die Sterblichkeit bei der Klappenprothesen Endokarditis, vor allem bei einer Infektion mit *S. aureus*, stark erhöht ist. Hier beträgt die 1- Jahres- Mortalität fast 50%.

2.12 Kardiale elektronische Implantate

Kardiale elektronische Implantate, wie Herzschrittmacher, implantierbare Defibrillatoren und Geräte zur kardialen Resynchronisationstherapie, haben mittlerweile in Deutschland einen großen Stellenwert in der Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen, zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes oder der Therapie der Herzinsuffizienz eingenommen. Mit zunehmender Verwendung dieser kardialen elektronischen Implantate erhöht sich auch die Anzahl an Device- Infektionen. In den ersten fünf Jahren nach der Implantation sind bis zu 2% der Patienten von einer Infektion der kardialen elektronischen Implantate betroffen. Es kann entweder zu einer Tascheninfektion, zu einer Infektion an den Strukturen des Implantates oder des umgebenden endokardialen Gewebes kommen. Risikofaktoren, die eine Infektion der kardialen elektronischen Implantate begünstigen sind die Bildung eines postoperativen Hämatoms an der Inzisionsstelle, Nierenversagen, Revisionsoperationen und das Fehlen einer perioperativen Antibiotikaphylaxe. (37) Symptome einer solchen Tascheninfektion sind Schmerzen, Dehiszenz, übermäßige Wundsekretion und Allgemeinsymptome wie Fieber. Sollte es sich nicht nur um eine oberflächliche Infektion handeln, sondern um eine Infektion des kardialen elektronischen Implantates, ist eine vollständige Entfernung des Geräts inklusive der Sonden erforderlich. Eine Neuimplantation kann erst dann wieder erfolgen, wenn keinerlei Anzeichen einer systemischen oder lokalen Infektion mehr nachweisbar sind.

2.13 Rechtsherzendokarditis

Eine infektiöse Rechtsherzendokarditis ist mit einem Anteil von 5–10% eine eher seltenere Erkrankung. Sie kommt überwiegend bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum, bei einer Infektion von kardial elektronischen Implantaten, bei liegenden zentralen Venenkathetern, bei HIV und angeborenen Herzfehlern vor. Am häufigsten ist bei der infektiösen Rechtsherzendokarditis die Trikuspidalklappe betroffen. Neben den allgemeinen Symptomen einer Sepsis sind bei der Rechtsherzendokarditis vor allem Symptome des Respirationstraktes, welche auf eine Lungenembolie, eine Pneumonie oder einen Lungenabszess zurückzuführen sind, zu beobachten. Die Schwierigkeit der Behandlung besteht vor allem in der langfristigen Behandlung und der damit verbundenen Incompliance des Patientenkollektivs der Drogenabhängigen. (38)

2.14 Antibiotika- Prophylaxe

Im Laufe der letzten Jahre hat sich der Einsatz der Antibiotika- Prophylaxe zur Prävention einer Infektiösen Endokarditis gewandelt. Zwischen den Jahren 2007 bis 2009 wurden die Guidelines der USA und Europas überarbeitet, um den Einsatz der Antibiotika- Prophylaxe einzuschränken. Vor diesem Zeitraum sollte jeder Patient, bei dem eine Herzerkrankung zugrunde liegt und eine zahnärztliche Behandlung durchgeführt wurde, eine Antibiotika- Prophylaxe erhalten. Mehrere Gründe haben zur Novellierung der Empfehlungen geführt. Zum einen gibt es keine randomisiert kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit einer Antibiotika- Prophylaxe im Rahmen einer Zahnextraktion belegt. Zum anderen gab es Zweifel an der Wirksamkeit einer Antibiotika- Prophylaxe, da eine Versagensrate von bis zu 50% nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus sollte der massive Einsatz von Antibiotika eingedämmt werden, da eine zunehmende Resistenzentwicklung der Bakterien zu beobachten war. (39)

Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen nur noch eine Prophylaxe bei Patienten, die eine höchste Wahrscheinlichkeit haben, an einem schweren oder letalen Verlauf einer Infektiösen Endokarditis zu erkranken. Der Einsatz einer Antibiotika- Prophylaxe wird für Patienten mit einem Herzklappenersatz, einer rekonstruierten Herzklappe, einer überstandenen Endokarditis, einem angeborenen Herzfehler und bei Patienten mit operativ oder interkonventionell behandelten Herzfehlern mit prothetischem Material und bei Persistenz einer Klappeninsuffizienz sowie residualem Shunt, empfohlen. (5)

Eine Antibiotika- Prophylaxe wird nicht mehr für Patienten mit einem intermediären Risiko empfohlen. Darunter fallen auch alle Erkrankungen von nativen Herzklappen. Bei Zahnbehandlungen, die zur Manipulation der oralen Schleimhaut oder der Gingiva führen, wird für die oben vorgestellten Patientengruppen eine Antibiotika- Prophylaxe empfohlen. Beispiele für dentale Eingriffe sind: Zahnextraktion, parodontale Eingriffe, Zahnsteinentfernung, Implantationsverfahren und Replantation von luxierten Zähnen und prophylaktische Säuberung der Zähne oder Implantate, wenn Blutungen nicht ausgeschlossen werden können.

Zudem wird eine Antibiotika- Prophylaxe für die oben genannte Patientenkohorte bei Eingriffen am Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltrakt empfohlen, sofern in den untersuchten und manipulierten Lokalisationen Entzündungen vorliegen. Besteht keine Infektion in diesen Arealen, ist keine Prophylaxe empfohlen. (5) (18)

Zur empfohlenen Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen sollte Erwachsenen Amoxicillin 2g p.o. verabreicht werden. Kann eine orale Medikation nicht eingenommen werden, sollte Ampicillin 2g i.v. appliziert werden. Bei Penicillin - oder Ampicillin-Allergien werden 600 mg Clindamycin p.o./ i.v. empfohlen. (18)

Bei herzchirurgischen Eingriffen sollte immer eine perioperative Antibiotika- Prophylaxe verabreicht werden, die bei längerer Operationsdauer intraoperativ wiederholt werden soll. Diese Antibiotika Prophylaxe muss eine Wirksamkeit gegen Koagulase-negative Staphylokokken und *S. aureus* besitzen. Des Weiteren wird vor jeder herzchirurgischen Operation geraten, den Patienten einem präoperativen Abstrich-Screening auf multiresistente Erreger zu unterziehen.

3. Material und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse von Patienten, die sich zwischen 01/2013 und 12/2016 mit der Entlassungsdiagnose „akute und subakute Endokarditis“ im Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH behandeln ließen.

3.1 Patientenkollektiv

Zur Rekrutierung des Patientenkollektivs wurden zunächst durch die Codier- Abteilung alle Fallnummern von Patienten, die sich im Zeitraum 01/2013 bis 12/2016 in ärztlicher Behandlung befanden, mit der Entlassungsdiagnose „akute und subakute Endokarditis“ und dem ICD- Code I33.0 zur Verfügung gestellt. So konnten über einen Zeitraum von drei Jahren 171 Patienten, die mit der Entlassungsdiagnose „akute und subakute Endokarditis“ (I33.0) im Klinikum Ludwigshafen behandelt wurden, eingeschlossen werden.

3.2 Datenerfassung

Für die vorliegende Studie wurde zur Datenerfassung und Datenaggregation eine Arbeitsdatenbank in Microsoft Excel[®] erstellt.

Die Datenerhebung wurde anhand der Patientenakten und der Entlassungsbriefe erstellt. Aufgrund des langen Zeitraums und der technischen Innovation wurden die Daten aus dem Administrationssystem SAP GUI 7.30, aus dem Computerarchiv Nexus MedFolio und aus der Medizinischen Klinik B Patientenverwaltung extrahiert. Patienten, deren Entlassungsbriefe unvollständig oder fehlend waren, wurden ausgeschlossen und nicht mit in die Datenbank aufgenommen. Außerdem wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei denen die codierte Entlassungsdiagnose nicht mit der Epikrise und der tatsächlichen Entlassungsdiagnose übereingestimmt hat. (N= 21)

Die für die Datenauswertung relevanten Informationen wurden anschließend manuell in die Arbeitsdatenbank eingegeben.

Die Patientendaten wurden völlig pseudonymisiert in der Datenbank erfasst, sodass keinerlei Rückschlüsse auf die Identität und den individuellen Krankheitsverlauf der Patienten möglich sind.

3.3 Datenbank

Die in Microsoft Excel[®] erstellte Arbeitsdatenbank umfasst 26 untersuchte Kriterien, die nochmals in Untergruppen aufgeteilt sind. Diese Datenbank wurde in Anlehnung an das europäische Endokarditis- Register erstellt.(40) Zur Eingabe der Daten stehen Freitextfelder sowie vorgegebene Auswahlmöglichkeiten (wie z.B. ja/nein Felder; biologisch/mechanisch/keine) zur Verfügung, um die Fehlerquellen zu minimieren.

Die 26 untersuchten Hauptkriterien teilen sich wie folgt auf:

- Alter
- Geschlecht
- Lungenerkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Nierenfunktionsstörungen
- bestehender Klappenersatz
- sonstiges (HIV/ i.v. Drogenabusus)
- angeborene Herzfehler
- Aufnahmeart
- Erstinfektion/ Rezidivinfektion
- Kiefer-/ zahnchirurgischer Eingriff
- Katheterinfektion
- Schrittmacher- / ICD- Infektion
- Symptome/ Klinische Untersuchung
- Labor / Mikrobiologie
- TTE- Befund
- TEE- Befund
- CCT- Befund
- MRT- Befund
- CT- Abdomen Befund
- Sonographie Abdomen Befund
- PET- CT Befund
- Medikamentöse Therapie
- Interdisziplinäre Diagnosestellung und Therapieentscheidung
- Chirurgische Eingriffe
- Komplikationen

3.3.1 Erfassung der Patientencharakteristika

Folgende Daten wurden unter Zuhilfenahme der Behandlungsunterlagen erfasst: Demographische Merkmale wie Alter und Geschlecht, Vorerkrankungen, i.v.- Drogenkonsum, HIV- Infektion, vorbestehender Herzklappenersatz, angeborene Herzfehler, vorausgegangene Endokarditiden, Katheter- oder Device assoziierte Infektionen und Symptome sowie klinische Erscheinungen.

Es wurden Labordaten bei der Aufnahme (Leukozytenzahl, BSG, CRP, PCT), mikrobiologische Ergebnisse aus den Blutkulturen und das Auftreten von Komplikationen erfasst.

3.4 Statistische Analyse

Die Daten der Arbeitsdatenbank wurden nach Beendigung der Erfassung in SAS[®] exportiert. Alle kategoriellen Parameter wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, kontinuierliche Parameter als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Quartile (bei nicht-normalverteilten Parametern). Bei dem Vergleich zwischen den Patientengruppen (konservative Therapie vs. operative Therapie sowie Überlebende vs. Verstorbene) wurde der Chi²- Test bei kategoriellen Variablen bzw. der Mann-Whitney-Wilcoxon- Test bei kontinuierlichen Parametern angewendet.

Zur Bestimmung von unabhängigen Determinanten der hospitalen Sterblichkeit und der Entscheidung zu einer konservativen Behandlungsstrategie wurden zwei logistische Regressionsmodelle angepasst. Der Einfluss der unabhängigen Parameter im Modell werden jeweils als Odds Ratio (und 95% Konfidenzintervall) beschrieben. P-Werte < 0,05 werden als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeines Patientenkollektiv

In dem Zeitraum vom 01.01.2013–31.12.2016 wurden im Klinikum der Stadt Ludwigshafen 171 Patienten mit dem ICD Code I33.0 (akute und subakute Infektiöse Endokarditis) behandelt, welche in die Datenbank aufgenommen werden konnten.

Bei der Verteilung der behandelten Patienten über die Jahre von 2013 bis 2016 wurden im Jahr 2016 mit 39,8% (68 Patienten) die meisten Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis im Klinikum Ludwigshafen stationär behandelt. Gefolgt von 45 stationär behandelten Patienten im Jahr 2014 (26,3%). Mit einem Prozentsatz von 12,3% (21 Patienten) wurden 2013 die wenigsten stationären Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis innerhalb des Beobachtungszeitraumes behandelt. (**Tabelle 1**)

Tabelle 1: Patientenzahlen in den Jahren 2013 bis 2016

Behandlungsjahr	Patientenzahl (n= 171)	Patientenzahl in %
2013	21	12,3
2014	45	26,3
2015	37	21,6
2016	68	39,8

Das durchschnittliche Alter der behandelten Patienten bei der Aufnahme beträgt im Mittelwert 66,5 Jahre (\pm 13,8). Die meisten Patienten, die sich in diesem Zeitraum wegen einer Infektiösen Endokarditis behandeln ließen, waren männlich, der Anteil an weiblichen Erkrankten beläuft sich auf 25,1%. (**Tabelle 2**)

4.1.1 Vorerkrankungen und Risikogruppen

Pulmonale Vorerkrankungen bestanden bei 25,8% der Kohorte. Am häufigsten litten die Patienten unter einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und einer Pneumonie, welche bei der Aufnahme in das Krankenhaus diagnostiziert wurde.

Mehr als ein Viertel der Patienten haben einen bekannten Diabetes mellitus, bei 21,7% war dieser insulinpflichtig.

Als ein weiterer wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist die Hyperlipidämie anzusehen. Diese wurde bei 29,2% der in der Datenbank erfassten Patienten medikamentös therapiert.

Zu der Risikogruppe zählen unter anderem Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, in 3,5% der Fälle war diese in der Studie aus Ludwigshafen vertreten. Diese Patienten sind abhängig von der Hämodialyse.

Bei einem Patienten in der Kohorte war eine Infektion mit HIV bekannt, 2,3% der Patienten waren i.v. Drogen abhängig.

Als eine weitere Risikogruppe für eine infektiöse Endokarditis gelten Patienten mit angeborenen Herzfehlern, welche in der untersuchten Kohorte mit 1,8% vertreten waren.

6,4% der Fälle der untersuchten Kohorte erkrankten bereits in der Vergangenheit an einer infektiösen Endokarditis und wurden mit einem Rezidiv der Erkrankung vorstellig.

In der Gesamtheit der Kohorte konnte bei 3,5% der Patienten ein unmittelbar im Zusammenhang mit dem Auftreten einer infektiösen Endokarditis stehender kiefer- oder zahnchirurgischer Eingriff eruiert werden.

In der untersuchten Kohorte hatten 36,9% der Patienten vor Krankheitsbeginn einen bereits bestehenden Herzklappenersatz. Am häufigsten war ein vorbestehender Klappenersatz an der Aortenklappe beschrieben, 19,3% der Patienten hatten einen biologischen und 3,5% der Patienten einen mechanischen Aortenklappenersatz.

Am zweithäufigsten konnte ein Ersatz der Mitralklappe festgestellt werden. 5,3% der Patienten hatten einen biologischen und 1,8% der Patienten einen mechanischen Herzklappenersatz.

6,4% der untersuchten Patienten hatten vor Diagnosestellung der infektiösen Endokarditis eine Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) erhalten.

Bei 17,0% der Patienten wurde bei Aufnahme oder im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine Infektion von kardialen elektronischen Implantaten diagnostiziert. Unter diesem Überbegriff wurden Sondeninfektionen und Tascheninfektionen von kardialen Schrittmachern, Defibrillatoren und Geräten zur kardialen Resynchronisationstherapie zusammenfassend dargestellt.

Im untersuchten Zeitraum konnte als mögliche Ursache der infektiösen Endokarditis bei 4 Patienten eine Katheter-assoziierte Infektion in Betracht gezogen werden, bei 1,8% lag eine Port-Infektion vor und bei 0,6% eine Infektion des zentralen Venenkatheters. **(Tabelle 2)**

4.1.2 Zuweiserrate

Auffällig bei der Datenauswertung war, dass viele Patienten aus externen

Krankenhäusern in das Klinikum der Stadt Ludwigshafen, welches ein Haus der Maximalversorgung in der Metropolregion Rhein- Neckar darstellt, verlegt wurden. 62,6% der Patienten wurden aus einem externen Krankenhaus zur weiteren Therapie in das Klinikum nach Ludwigshafen verlegt. (**Tabelle 2**)

4.1.3 Klinische Präsentation

Die erfassten Parameter bezüglich der Symptome und der klinischen Präsentation beziehen sich auf den Aufnahmebefund oder im Verlauf der stationären Behandlung auftretende klinische Erscheinungen.

Fieber und ein neu aufgetretenes Herzgeräusch gelten als Charakteristikum für diese Erkrankung. In der vorliegenden Studie war Fieber $> 38,0^{\circ}\text{C}$ mit Abstand das häufigste Symptom der behandelten Patienten, bei 79,5% der Patienten wurde es erfasst. Ein neu aufgetretenes Herzgeräusch konnte allerdings nur in 8,8% der Fälle gesichert werden.

Als wichtiges und von den Patienten objektivierbares Allgemeinsymptom geben 21,6% der Patienten einen Gewichtsverlust bei der Aufnahmeuntersuchung an.

Zunehmende Zeichen einer Herzinsuffizienz lassen Rückschlüsse auf die Schwere der Klappeninsuffizienz zu. Eine zunehmende Dyspnoe wurde von 22,2% der Patienten genannt. Mit einer akuten kardialen Dekompensation stellten sich 18,1% der Patienten im Klinikum Ludwigshafen vor.

Extrakardiale Manifestationen stellen vor allem Zeichen einer hämatogenen Streuung dar, wodurch es zu bakteriellen Mikroembolien kommen kann. Aber auch durch immunologische Prozesse kann es zu Immunkomplexablagerungen kommen.

Wie in **Tabelle 2** ersichtlich, wurde bei den meisten Patienten ein Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke diagnostiziert. Diese kann entweder im Verlauf als Komplikation aufgetreten sein oder die Patienten stellten sich mit der Hauptsymptomatik eines Schlaganfalls in der Notaufnahme vor und im Verlauf wurde als Ursache dieses Krankheitsbildes eine Infektiöse Endokarditis identifiziert.

Periphere Embolien als eine weitere mögliche Folge der hämatogenen Streuung wurden bei 4,7% der Patienten erkannt.

Immunologische Phänomene, vor allem für die Erkrankung populären Erscheinungen wie Osler- Knötchen und Janeway- Läsionen, wurden bei jeweils 1,2% der Patienten festgestellt. In dem untersuchten Zeitraum wurde bei keinem der Patienten sogenannte Roth`s Spots diagnostiziert.

2,3% der Patienten präsentierten sich mit einer Splenomegalie. (**Tabelle 2**)

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika

	Total (n=171)
Alter	66,5 ± 13,8 Jahre
Frauen	25,1% (n=43)
Pulmonale Vorerkrankungen	
• COPD	11,1% (n=19)
• Pneumonie	11,1% (n=19)
• Asthma bronchiale	1,8% (n=3)
• Lungenemphysem	1,2% (n=2)
• Lungenfibrose	0,6% (n=1)
Stoffwechselstörungen	
• Diabetes mellitus	26,9% (n=46)
→ davon insulinpflichtig	21,7% (10/46)
• Hyperlipidämie	29,2% (n=50)
Risikogruppen	
• Chronische Niereninsuffizienz	32,7% (n=56)
• Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	3,5% (n=6)
• HIV	0,6% (n=1)
• i.v. Drogenabusus	2,3% (n=4)
• angeborene Herzfehler	1,8% (n=3)
• Z.n. vorheriger Endokarditis	6,4% (n=11)
Katheter Infektionen	
• Port	1,8% (n=3)
• Zentralvenöser Zugang	0,6% (n=1)
Kiefer-/zahnchirurgischer Eingriff	3,5% (n=6)
• Vorab Endokarditisprophylaxe	33,3% (2/6)
Verlegung aus externem Krankenhaus	62,6% (n=107)
Bestehender Klappenersatz	36,9% (n=63)
• Biologische Aortenklappe	19,3% (n=33)
• Mechanische Aortenklappe	3,5% (n=6)
• Biologische Mitralklappe	5,3% (n=9)
• Mechanische Mitralklappe	1,8% (n=3)
• Biologische Trikuspidalklappe	0,6% (n=1)

• TAVI	6,4% (n=11)
Device Infektion	17,0% (n=29)
Klinische Präsentation	
• Fieber > 38° C	79,5% (n=136)
• Dyspnoe	22,2% (n=38)
• Gewichtsverlust	21,6% (n=37)
• Kardiale Dekompensation	18,1% (n=31)
• Apoplex/ TIA	17,5% (n=30)
• Neu aufgetretenes Herzgeräusch	8,8% (n=15)
• Periphere Embolien	4,7% (n=8)
• Splenomegalie	2,3% (n=4)
• Osler Knötchen	1,2% (n=2)
• Janeway- Läsionen	1,2% (n=2)

4.1.4 Mikrobiologie

Eines der Hauptkriterien der modifizierten Duke- Kriterien ist der Erregernachweis mittels positiver Blutkulturen. In 80,1% der Fälle waren die Blutkulturen positiv und es konnten Erreger isoliert werden, wodurch eine zielgerichtete Antibiotikatherapie nach Resistogramm möglich war.

Grampositive Bakterien wurden in 97,8% der positiven Blutkulturen nachgewiesen. Die häufigsten Mikroorganismen waren hier: Staphylococcus aureus (21,9%), Enterococcus faecalis (19,7%), Staphylococcus epidermidis (16,1%) und Staphylococcus haemolyticus (2,2%).

Wesentlich seltener wurden gramnegative Bakterien aus den Blutkulturen isoliert (2,2%). Beispiele hierfür sind Escherichia coli (0,7%), Aggregatibacter actinomyces-temcomitans (0,7%) und Serratia marcescens (0,7%).

In 19,9% der Fälle blieben die Blutkulturen steril. (**Tabelle 3**)

4.1.5 Labor

Bei der Erkrankung kommt es in der Regel zu einer unspezifischen Erhöhung der Entzündungsparameter im Blut. Dies konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden. Die Leukozyten lagen im Median bei 10,7/nl (8,1; 14,2) im Aufnahmelabor und zeigen keine signifikante Erhöhung an. Das C- reaktive Protein hingegen zeigt

einen deutlichen Anstieg im Aufnahmelabor der untersuchten Patienten und liegt eindeutig über dem Grenzwert von 5 mg/l. Der Median der CRP Werte liegt in der Studie bei 72,6 mg/l (32,0; 153,8). In einigen Fällen wurde das Procalcitonin, als Marker für systemische und septisch verlaufende bakterielle Infektionskrankheiten bestimmt. Das PCT hat eine höhere Spezifität als das CRP. Der Median des PCT beträgt in der untersuchten Kohorte 3,7 ng/ml (1,2; 6,6). (**Tabelle 3**)

Tabelle 3: Mikrobiologie und Labor

Grampositive Erreger	97,8% (134/137)
• Staphylococcus aureus	21,9% (30/137)
• Enterococcus faecalis	19,7% (27/137)
• Staphylococcus epidermidis	16,1% (22/137)
• Staphylococcus haemolyticus	2,2% (3/137)
• Staphylococcus aureus MRSA	2,2% (3/137)
Gramnegative Erreger	2,2% (3/137)
• Escherichia coli	0,7% (1/137)
• Aggregatibacter actinomycetem-comitans	0,7% (1/137)
• Serratia marcescens	0,7% (1/137)
Labor	
• Leukozyten (/nl) (Median/Quartile)	10,7 (8,1; 14,2)
• CRP (mg/l) (Median/Quartile)	72,6 (32,0; 153,8)
• PCT (ng/ml) (Median/Quartile)	3,7 (1,2; 6,6)

4.1.6 Bildgebung

Echokardiographie

Ein weiteres Hauptkriterium nach Duke ist die bildgebende Diagnostik. Wichtigster Bestandteil dieser Diagnostik sind vor allem die transthorakale sowie die transösophageale Echokardiographie. Im Hinblick auf das Krankheitsbild werden hier die linksventrikuläre Funktion, oszillierende intrakardiale Strukturen, sogenannte Vegetationen, Abszesse, neue Dehiszenzen von Klappenprothesen oder neu aufgetretene Klappeninsuffizienzen, Pseudaneurysmen, Fisteln oder Perforationen begutachtet.

Die TTE wurde bei 100% der untersuchten Patienten und die TEE bei 95,3% der an der Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt.

In der untersuchten Gruppe wurde bei 55,0% der Patienten eine normale linksventrikuläre Funktion beschrieben, in 21,6% der Fälle eine leicht eingeschränkte, bei 15,8% der Patienten eine mittelgradig eingeschränkte und bei 7,6% eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion.

Im direkten Vergleich zwischen der transthorakalen und der transösophagealen Echokardiographie wurden mittels der transösophagealen Untersuchung deutlich mehr Vegetationen diagnostiziert, wie **Tabelle 4** aufzeigt. An der Aortenklappe wurden mittels TTE 39,2% Vegetationen und bei 4,7% der Patienten ein paravalvulärer Abszess detektiert. Im Gegensatz dazu wurde durch das TEE bei 50,3% der Patienten Vegetationen an der Klappe und in 14,1% der Fälle ein paravalvulärer Abszess festgestellt. Das veranschaulicht die bessere Sensitivität der transösophagealen Echokardiographie. Auch bei den anderen Herzklappen sind die diagnostizierten Vegetationen und paravalvulären Abszesse durch die transösophageale Bildgebung höher. An der Mitralklappe konnten bei den untersuchten Patienten durch die TTE 28,1% Vegetationen und kein paravalvulärer Abszess beschrieben werden. Durch die TEE wurden bei 35,6% der Patienten Vegetationen im Bereich der Mitralklappe und bei 1,8% ein paravalvulärer Abszess dargestellt.

In 5,3% der Fälle wurde durch die TTE eine Vegetation an der Trikuspidalklappe beschrieben, durch die TEE hingegen in 8,6% der Fälle. Um die Trikuspidalklappe wurde bei keinem Patienten des untersuchten Kollektivs ein paravalvulärer Abszess diagnostiziert.

Bei etlichen Patienten konnten mittels der Echokardiographie Insuffizienzen der Herzklappen diagnostiziert werden. Eine schwere Aortenklappeninsuffizienz konnte am häufigsten nachgewiesen werden. An zweiter Stelle wurde eine schwere Insuffizienz der Mitralklappe beobachtet und bei 8,9% eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. (**Tabelle 4**)

Tabelle 4: Echokardiographie

	TTE	TEE
Aortenklappe		
• Vegetationen	39,8% (68/171)	50,3% (82/163)
• Paravalvulärer Abszess	4,7% (8/171)	14,1% (23/163)
Mitralklappe		
• Vegetationen	28,1% (48/171)	35,6% (58/163)
• Paravalvulärer Abszess	0,0%	1,8% (3/163)
Trikuspidalklappe		
• Vegetationen	5,3% (9/171)	8,6% (14/163)
• Paravalvulärer Abszess	0,0%	0,0%

Erweiterte Diagnostik

Bei 19,3% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis wurde eine kraniale Computertomographie durchgeführt. Hier zeigte sich bei 78,8% der untersuchten Patienten ein pathologischer Befund. Ein MRT Schädel bzw. Wirbelsäule wurde bei 18,7% der Kohorte durchgeführt. Durch das verwendete bildgebende Verfahren konnte bei allen untersuchten Patienten ein pathologischer Befund aufgezeigt werden. In der untersuchten Patientengruppe stellten sich bildmorphologisch am häufigsten intrakranielle septische Embolien sowie intrakranielle Infarktareale dar. In der untersuchten Kohorte wurden bei 24 Patienten zerebrale Infarktareale und bei dreizehn Patienten septische Embolien in der erweiterten Bildgebung beschrieben. Sieben Patienten zeigten in den bildgebenden Untersuchungen Anzeichen für eine Spondylodiszitis. Bei zwei Patienten zeigte sich eine intrakranielle Blutung.

Bei 17% der behandelten Patienten wurde eine computertomographische Untersuchung des Abdomens durchgeführt. 82,8% der untersuchten Patienten zeigten in der bildgebenden Diagnostik pathologische Befunde auf. In 51,7% der pathologischen Befunde bestätigten sich septische Milzinfarkte. Bei 27,6% der Patienten wurden pathologische Befunde der Niere festgestellt. Hier zeigten sich unter anderem septische Niereninfarkte oder auch eine Embolisierung der Arteria renalis sinister wurde beschrieben.

Die genannten Komplikationen waren zum Teil auch bei der Sonographie des Abdomens zu erkennen. In dieser Studie wurde bei 11,7% der Patienten eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt. In 80% der Fälle konnte durch die bildgebende Diagnostik pathologische Befunde beschrieben werden. Dadurch zeigt sich, dass die Untersuchung des Abdomens mittels Computertomographie mehr Erkrankungen des Bauchraums detektiert. (**Tabelle 5**)

Tabelle 5: weitere bildgebende Verfahren

	Verwendung bildgebender Verfahren	Pathologische Befunde
CCT	19,3% (33/171)	78,8% (n=26)
MRT Schädel/ Wirbelsäule	18,7% (32/171)	100% (n=32)
PET CT	5,8% (10/171)	90% (n=9)
CT Abdomen	17,0% (29/171)	82,8% (n=24)
• Leber		10,3% (n=3)
• Milz		51,7% (n=15)
• Niere		27,6% (n=8)
Sonographie Abdomen	11,7% (20/171)	80% (n=16)
• Leber		5% (n=1)
• Milz		75% (n=15)
• Niere		15% (n=3)

4.1.7 Diagnosestellung und weiteres klinisches Vorgehen

Endokarditis- Team

In über 95% der Fälle wurde bei gestellter Diagnose im interdisziplinären Team über das weitere Vorgehen und die Therapie des Patienten gemeinsam entschieden. Davon wurde nur in speziellen Fällen abgewichen, wo die Lage zum Beispiel für ein rein konservatives Vorgehen eindeutig war.

Duke- Kriterien

Durch Anwendung der modifizierten Duke- Kriterien kann abgeschätzt werden, ob es sich um eine definitive oder um eine mögliche Infektiöse Endokarditis handelt. In dieser Kohorte konnten 67,8% der Gruppe der definitiven Infektiösen Endokarditis und 32,2% in die der möglichen Infektiösen Endokarditis zugeordnet werden.

Chirurgische Therapie

Ein großer Teil der im Klinikum der Stadt Ludwigshafen behandelten Patienten mit einer infektiösen Endokarditis wurde operativ versorgt. Dieser Anteil beläuft sich auf 81,3% der behandelten Patienten.

Der am häufigsten durchgeführte operative Eingriff ist mit 76,3% der biologische Herzklappenersatz. An der zweiten Stelle mit 20,1 % der operativ versorgten Patienten steht die Entfernung von infizierten Devices.

Bei 10,8% der Patienten wurde ein Debridement durchgeführt. 9,4% der Patienten konnte durch eine Rekonstruktion der beschädigten Klappe geholfen werden. Nur 3,6% der in diesem Zeitraum behandelten Patienten erhielten eine mechanische Herzklappe und 3,9% erhielten ein klappentragendes Konduit. (**Tabelle 6**)

Tabelle 6: Chirurgische Therapie

Chirurgische Therapie	81,3% (139/171)
• Biologischer Klappenersatz	76,3% (106/139)
• Entfernung infizierter PM/ICD/Port	20,1% (28/139)
• Debridement	10,8% (15/139)
• Klappenrekonstruktion	9,4% (13/139)
• Mechanischer Klappenersatz	3,6% (5/139)
• Klappentragendes Konduit	3,6% (5/139)

Intrahospitale Letalität

Die intrahospitale Sterblichkeit in dieser Studie beläuft sich auf 21,6%. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Sterblichkeit zwischen den operativ und konservativ versorgten Patienten. (**Tabelle 7**)

Tabelle 7: Letalität

Intrahospitaler Exitus letalis	21,6% (37/171)
• Konservative Therapie	21,9% (7/32)
• Chirurgische Therapie	21,6% (30/139)

4.2 Vergleich der operativ versorgten und konservativ behandelten Patienten

Insgesamt 81,3% der im Klinikum Ludwigshafen versorgten Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis wurden operativ und 18,7% konservativ versorgt.

Das Alter der operativ versorgten Patienten beträgt im Mittelwert 65,1 Jahre (Standardabweichung $\pm 13,0$). Im Gegensatz dazu beläuft sich der Mittelwert des Alters der konservativ behandelten Kohorte auf 72,8 Jahre (Standardabweichung $\pm 15,7$).

(**Tabelle 8**)

4.2.1 Vorerkrankungen und besondere Patientengruppen

Eine weitere Auffälligkeit in Bezug auf die Vorerkrankungen zeigt sich im Hinblick auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung bei den Patientenkollektiven. 18,8% der konservativ behandelten Patienten und nur 9,4% der operierten litten unter einer COPD.

TAVI Patienten

Zudem zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert $< 0,001$ bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis, die bereits mittels einer Transkatheter- Aortenklappen- Implantation in der Vergangenheit versorgt wurden. Bei diesem Patientenkollektiv wurden 90,9% konservativ und nur 9,1% operativ im Rahmen ihrer Infektiösen Endokarditis behandelt. (**Tabelle 8**)

4.2.2 Zuweiserrate

Auch der Vergleich der beiden Kohorten bezüglich der Zuweiserrate aus externen Krankenhäusern verdeutlicht, dass manche Patienten explizit in das Herzzentrum des Klinikum Ludwigshafen zur kardiochirurgischen Therapie überwiesen wurden. Der Anteil der operativ versorgten Patienten, welche aus einem externen Krankenhaus ins Klinikum Ludwigshafen verlegt wurden beträgt 68,3%. Im Gegensatz dazu wurden von den konservativ behandelten Patienten nur 37,5% aus einem externen Krankenhaus aufgenommen. (**Tabelle 8**)

4.2.3 Mikrobiologie

Bei genauer Betrachtung der Mikrobiologie und des Keimspektrums konnten in den untersuchten Kohorten, konservative gegen operative Versorgung der Patienten,

keine signifikanten Unterschiede ausfindig gemacht werden. Stattdessen zeigen beide Gruppen sehr ähnliche Verteilungen des Keimspektrums auf. Am häufigsten konnten aus den Blutkulturen grampositive Keime, vor allem Staphylokokken, isoliert werden. In der operativ versorgten Kohorte wurden am zweithäufigsten Streptokokken (21,6%), dicht gefolgt von Enterokokken (20,7%) aus den Blutkulturen angezüchtet. Bei den konservativ behandelten Patienten wurden am zweithäufigsten Enterokokken (34,6%), gefolgt von Streptokokken (19,2%) aus den Blutkulturen gewonnen. (**Tabelle 8**)

4.2.4 Labor

Hinsichtlich der Laborparameter lassen sich in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten deutlich erhöhte Procalcitonin- Werte im Vergleich zur operativ versorgten Kohorte feststellen. Im Median lag das PCT der nicht chirurgisch versorgten Patienten bei 11,3 ng/ml (5,2; 16,3). Die Patienten, welche mittels chirurgischem Eingriff versorgt wurden, zeigten einen PCT- Wert im Median von 2,3 ng/ml (1,1; 5,7) auf. (**Tabelle 8**)

4.2.5 Bildgebung

Echokardiographie

In der Echokardiographie stellte sich vor allem ein Unterschied der gegeneinander ausgewerteten Kohorten dar, in der Gruppe der konservativ behandelten waren mit 12,5% prozentual gesehen doppelt so viele Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Dies spiegelt unter Umständen die mögliche Inoperabilität des Patientenguts wider. (**Tabelle 8**)

4.2.6 intrahospitale Letalität

Die intrahospitale Letalität der beiden untersuchten Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied auf. Die Sterblichkeit in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten liegt bei 21,9% und die der operativ versorgten Kohorte bei 21,6%. (**Tabelle 8**)

4.2.7 chirurgische Therapie

Bei der chirurgischen Behandlung von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis stehen in Abhängigkeit der Indikationsstellung verschiedene Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. In der herzchirurgischen Abteilung des Herzzentrums am Klinikum Ludwigshafen wurde in dem Beobachtungszeitraum am häufigsten mit 76,3% ein biologischer Herzklappenersatz implantiert. An zweiter Stelle mit 20,1% wurde die chirurgische Entfernung eines kardialen Schrittmachers, Defibrillators oder eines Gerätes zur kardialen Resynchronisationstherapie bei einer sogenannten Device Infektion durchgeführt. Weitere operative Eingriffe stellten das Debridement mit 10,8% sowie eine Klappenrekonstruktion mit 9,4% dar. Ein mechanischer Herzklappenersatz sowie ein klappentragendes Konduit wurden nur bei jeweils 5 Patienten (jeweils 3,6%) innerhalb des Zeitraums der klinischen Studie durchgeführt.

Tabelle 8: Vergleich der operativ versorgten und konservativ behandelten Patienten

	Konservative Therapie (n= 32)	Chirurgische Therapie (n= 139)	p- Wert
	18,7%	81,3%	
Alter (in Jahre)	72,8 ± 15,7	65,1 ± 13,0	
Frauen	28,1% (9/32)	24,5% (34/139)	0,67
Pulmonale Vorerkrankungen			
• COPD	18,8% (6/32)	9,4% (13/139)	0,13
• Pneumonie	3,1% (1/32)	12,9% (18/139)	0,11
Stoffwechselstörungen			
• Diabetes mellitus	25,0% (8/32)	27,3% (38/139)	0,79
• Chronische Niereninsuffizienz	43,8% (14/32)	30,2% (42/139)	0,14
• Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	6,3% (2/32)	2,9% (4/139)	0,35
Bestehender Klappenersatz			
• TAVI	31,3% (10/32)	0,7% (1/139)	< 0,001

Verlegung aus externem Krankenhaus	37,5% (12/32)	68,3% (95/139)	0,001
Mikrobiologie			
• Staphylococcus aureus	19,2% (5/26)	22,5% (25/111)	0,71
• Enterococcus faecalis	30,8% (8/26)	17,1% (19/111)	0,12
• Staphylococcus epidermidis	15,4% (4/26)	16,2% (18/111)	0,92
Labor			
• PCT (ng/ml) (Median/ Quartile)	11,3 (5,2; 16,3)	2,3 (1,1; 5,7)	0,013
LV Funktion			
• normal	50,0% (16/32)	56,1% (78/139)	
• leicht eingeschränkt	28,1% (9/32)	20,1% (28/139)	
• mittelgradig eingeschränkt	9,4% (3/32)	17,3% (24/139)	
• hochgradig eingeschränkt	12,5% (4/32)	6,5% (9/139)	
Intrahospitaler Exitus letalis	21,9% (7/32)	21,6% (30/139)	0,97

4.2.8 Logistisches Regressionsmodell bzgl. der Entscheidung konservative versus operative Therapie

Tabelle 9 Logistisches Regressionsmodell konservative und operative Therapie

Kovariante	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Frauen	1,07	0,42–2,72	0,88
Alter in 10 Jahren	1,61	1,11–2,32	0,01
Lungenerkrankungen	1,25	0,48–3,20	0,65
Apoplex/ TIA	1,63	0,59–4,52	0,35

Vegetationen/Abszesse an den Herzklappen	0,36	0,15–0,83	0,016
---	------	-----------	-------

In der logistischen Regressionsanalyse wurden verschiedene Parameter als unabhängiger Prädiktor für eine konservative Therapie untersucht. Es wird deutlich, dass ein höheres Lebensalter statistisch signifikant für ein konservatives Prozedere spricht. Des Weiteren veranschaulicht das Regressionsmodell, dass das Vorhandensein einer Vegetation oder eines Abszesses an der Herzklappe ein unabhängiger Prädiktor für eine chirurgische Therapie ist. (**Tabelle 9**)

Folgende Faktoren, die zwar zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich waren, konnten wegen zu geringer Fallzahlen nicht in das logistische Regressionsmodell aufgenommen werden: der PCT- Wert, Patienten, welche vor Erkrankungsbeginn eine TAVI erhalten hatten und die Zuweiserrate aus externen Krankenhäusern.

4.3 Determinanten der intrahospitalen Letalität

Generell zeigen sich beim Vergleich der Kohorten in dieser klinischen Studie nur wenige statistisch signifikante Unterschiede, nichtsdestotrotz lassen sich einige Aussagen durch die Häufigkeitsverteilungen im direkten Vergleich treffen.

Das durchschnittliche Alter der während des Krankenhausaufenthalts verstorbenen Patienten beträgt 69,1 Jahre (Standardabweichung $\pm 11,3$) und ist damit höher als der Altersdurchschnitt der Patienten, welche die Krankheit während der stationären Behandlung überlebt haben ($65,8 \pm 14,4$ Jahre).

4.3.1 Vorerkrankungen

In der Kohorte der Verstorbenen sind auch die Nebenerkrankungen deutlich häufiger vertreten, was die Multimorbidität des Patientenlientels widerspiegelt: Jeweils mit 18,9% zeigten die Patienten neben der Infektiösen Endokarditis zusätzlich eine Pneumonie oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Am zweithäufigsten hatten die Patienten außerdem als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus (35,1%), welcher in 38,5% der Fälle mit Insulin therapiert wurde. Ein weiterer häufig vertretener kardiovaskulärer Risikofaktor ist die Hyperlipidämie, die bei 37,8% der intrahospital verstorbenen Patienten therapiert wurde. Eine chronische Niereninsuffizienz ist bei 37,8% als Nebendiagnose vorhanden und 5,4% mussten regelmäßig hämodialysiert werden. (**Tabelle 10**)

4.3.2 Klinische Präsentation

In der Präsentation der klinischen Symptome dominieren in der Gruppe der verstorbenen Patienten vor allem schwerwiegende Symptome und Folgen resultierend aus Komplikationen der Infektiösen Endokarditis. Am häufigsten mit 29,7% stellten sich die Patienten, welche im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, mit Dyspnoe in der Notaufnahme vor. In der Kohorte der entlassenen Patienten präsentierten sich nur 20,1% bei der Aufnahme mit Atemnot. 24,3% der Patienten mit letalem Verlauf wurden aufgrund einer kardialen Dekompensation vorstellig. Im Gegensatz dazu war dieses Symptom nur bei 16,4% in der Gruppe der Überlebenden zu beobachten. 18,9 % der verstorbenen Patienten stellten sich mit einem Apoplex oder einer transischämischen Attacke vor oder erkrankten im Verlauf während ihres Krankenhausaufenthaltes daran, ähnliche Werte wurden in der Kohorte der Überlebenden ermittelt (17,2%). Einen deutlicheren Unterschied lässt sich zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf periphere Embolien aufzeigen. Diese traten bei 8,1% der Verstorbenen und bei nur 3,7% der Überlebenden auf. (**Tabelle 10**)

4.3.3 Labor

Laborchemisch imponieren in der Gruppe der verstorbenen Patienten vor allem die stark erhöhten CRP- Werte. Diese lagen im Median bei 123,4 mg/l (65,5; 227,6), in der Kohorte der Überlebenden lag der Median bei 62,4 mg/l (22,4; 136,7). Dieser Unterschied ist mit einem p- Wert < 0,05 statistisch signifikant.

Der mikrobiologische Nachweis von Keimen aus der Blutkultur gelang bei der Kohorte der verstorbenen Patienten seltener als bei den Überlebenden. In 73,0% der Fälle waren die Blutkulturen in der Gruppe der Verstorbenen positiv und in 82,1% der Fälle bei den Überlebenden. (**Tabelle 10**)

4.3.4 Mikrobiologie

Beim isolierten Keimspektrum zeigt sich bei den beiden untersuchten Kohorten eine sehr ähnliche Häufigkeitsverteilung der Bakterien. Die Studie veranschaulicht allerdings, dass eine Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* signifikant häufiger in der Gruppe der intrahospital verstorbenen Patienten vorkommt. (p- Wert 0,03) (**Tabelle 10**)

4.3.5 Bildgebung

Echokardiographie

In der transthorakalen Echokardiographie wurden vor allem in der Gruppe der intrahospital verstorbenen Patienten gegenüber der Gruppe der Überlebenden vermehrt Vegetationen an den Herzklappen diagnostiziert. An der Aortenklappe fanden sich in der Gruppe der Verstorbenen in 51,4% der Fälle echokardiographisch darstellbare Vegetationen, dem gegenüber konnten in der Gruppe der Überlebenden nur in 36,6% der Fälle Vegetationen festgestellt werden. Auch an der Mitralklappe sind bei den Verstorbenen mehr Vegetationen mittels TTE (29,7%) als bei den Überlebenden (27,6%) diagnostiziert worden.

Durch die transösophageale Echokardiographie konnten vor allem Vegetationen an der Aortenklappe detektiert werden. Hier zeigt sich ein prozentualer Unterschied zwischen den beiden Kohorten. Bei den Verstorbenen wurde mittels TEE in 60% der Fälle Vegetationen der Aortenklappe beschrieben. Im Gegensatz dazu konnten bei 47,7% der entlassenen Patienten mittels TEE Vegetationen dargestellt werden. Bei der Mitral-/ Trikuspidalklappe sind die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Diagnostik von Vegetationen nicht mehr so eindeutig und die Prozentzahlen nähern sich an. Daraus lässt sich schließen, dass zur Detektion von Vegetationen die transösophageale Echokardiographie wesentlich sensitiver gegenüber der transthorakalen Untersuchungsmethode ist.

Erweiterte Diagnostik

In der erweiterten bildgebenden Diagnostik lassen sich vor allem bei der Computertomographie des Abdomens mögliche Determinanten für die intrahospitale Letalität feststellen. Vor allem pathologische Veränderungen, welche die Nieren betreffen, treten in der Gruppe der Verstorbenen verstärkt auf. Dies sind am häufigsten uni- oder bilaterale septische Niereninfarkte. In einem Fall sind multiple Embolien oder eine subtotale Thrombosierung der Beckenachse beschrieben. (**Tabelle 10**)

4.3.6 Klinisches Vorgehen

Speziell im Hinblick auf die Art der Behandlung der Patienten konnte zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ob die Patienten chirurgisch oder konservativ therapiert wurden, hat laut dieser klinischen Studie keine signifikante Auswirkung auf das Überleben der Patienten. Die Prozentzahlen der chirurgisch versorgten Patienten in der Kohorte der Verstorbenen

decken sich annähernd mit denen der Überlebenden. Bei einer konservativen Therapie sieht es bei dem Vergleich der beiden Gruppen ähnlich aus. (**Tabelle 10**)

Tabelle 10: Determinanten der intrahospitalen Letalität

	Intrahospital verstorbene Patienten (n=37)	Entlassene Patienten (n=134)	p- Wert
	21,6%	78,4%	
Alter (in Jahre)	69,1 ± 11,3	65,8 ± 14,4	
Frauen	21,6% (8/37)	26,1% (35/134)	0,58
Pulmonale Vorerkrankungen			
• COPD	18,9% (7/37)	9,0% (12/134)	0,09
• Pneumonie	18,9% (7/37)	9,0% (12/134)	0,09
Stoffwechselstörungen			
• Diabetes mellitus → Insulintherapie	35,1% (13/37) 38,5% (5/13)	24,6% (33/134) 15,2% (5/33)	0,2 0,08
• Chronische Niereninsuffizienz	37,8% (14/37)	31,3% (42/134)	0,46
• Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	5,4% (2/37)	3,0% (4/134)	0,48
Klinische Präsentation			
• Fieber	75,7% (28/37)	80,6% (108/134)	0,51
• Dyspnoe	29,7% (11/37)	20,1% (27/134)	0,21
• Kardiale Dekompensation	24,3% (9/37)	16,4% (22/134)	0,27
• Apoplex/ TIA	18,9% (7/37)	17,2% (23/134)	0,8
• Periphere Embolien	8,1% (3/37)	3,7% (5/134)	0,26
Bestehender Klappenersatz			
• TAVI	5,4% (2/37)	6,7% (9/134)	0,77
Verlegung aus externem Krankenhaus	64,9% (24/37)	61,9% (83/134)	0,74
Positive Blutkulturen	73,0% (27/37)	82,1% (110/134)	0,22

Mikrobiologie			
• Staphylococcus aureus	37,0% (10/27)	18,2% (20/110)	0,03
• Enterococcus faecalis	18,5% (5/27)	20,0% (22/110)	0,86
• Staphylococcus epidermidis	7,4% (2/27)	18,2% (20/110)	0,17
Labor			
• PCT (ng/ml) (Median/ Quartile)	3,8 (1,2; 11,3)	3,0 (1,2; 6,2)	0,42
• CRP (mg/l) (Median/ Quartile)	123,4 (65,5; 227,6)	62,4 (22,4; 136,7)	< 0,05
TTE: Nachweis von Vegetationen			
• Aortenklappe	51,4% (19/37)	36,6% (49/134)	0,1
• Mitralklappe	29,7% (11/37)	27,6% (37/134)	0,8
• Trikuspidalklappe	8,1% (3/37)	4,5% (6/134)	0,38
TEE: Nachweis von Vegetationen			
• Aortenklappe	60,0% (21/35)	47,7% (61/128)	
• Mitralklappe	34,3% (12/35)	35,9% (46/128)	
• Trikuspidalklappe	8,6% (3/35)	8,6% (11/128)	
Pathologische CT Befunde von:			
• Milz	50,0% (5/10)	52,6% (10/19)	
• Niere	40,0% (4/10)	21,1% (4/19)	
• Leber	10,0% (1/10)	10,5% (2/19)	
Therapie			
• Operative Behandlung	81,1% (30/37)	81,3% (109/134)	0,97
• Konservative Therapie	18,9% (7/37)	18,7% (25/134)	

4.3.7 Logistisches Regressionsmodell Determinanten der intrahospitalen Letalität

Tabelle 11 Logistisches Regressionsmodell Determinanten der intrahospitalen Letalität

Kovariante	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p- Wert
Frauen	0,70	0,26–1,87	0,47
Alter in 10 Jahren	1,37	0,98–1,91	0,07
CRP- Wert	1,01	1,0–1,01	<0,001
Lungenerkrankungen	1,43	0,57–3,56	0,45
Negative Blutkulturen	2,35	0,91–6,08	0,08
Vegetationen/ Abszesse an den Herzklappen	3,09	1,05–9,09	0,04

In dieser klinischen Studie konnten höhere CRP- Werte sowie das Vorkommen von Vegetationen oder Abszessen an den Herzklappen als unabhängige Determinanten für eine intrahospitale Sterblichkeit identifiziert werden. Das Vorhandensein von negativen Blutkulturen zeigte einen grenzwertigen p- Wert und ein Konfidenzintervall, welches die Eins knapp beinhaltet, sodass negative Blutkulturen statistisch signifikant nicht zu den unabhängigen Determinanten für eine intrahospitale Sterblichkeit gezählt werden können. Auch die Höhe des Lebensalters zeigt einen grenzwertigen p-Wert und ein Konfidenzintervall, welches die Eins knapp beinhaltet auf, sodass auch dieses nicht als statistisch signifikante Variable für ein eine intrahospitale Sterblichkeit angesehen werden kann. (**Tabelle 11**)

5.Diskussion

Die Infektiöse Endokarditis ist auch heute noch eine lebensbedrohliche Erkrankung mit häufig tödlichem Ausgang, obwohl im Laufe der Jahrzehnte Veränderungen in der Mikrobiologie, der diagnostischen Bildgebung und der Therapie zu verzeichnen sind. (40)

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch William Osler 1885 haben sich sowohl die klinische Präsentation als auch die Merkmale der Infektiösen Endokarditis verändert. In der heutigen Zeit wird vor allem in den westlichen Ländern eine Abnahme der rheumatischen Herzkrankheit beschrieben. Im Gegensatz dazu ist eine Zunahme bei dem Alter der behandelten Patienten und ihren Komorbiditäten zu verzeichnen. Auch werden heutzutage immer mehr invasive Behandlungsoptionen für Patienten angeboten, sodass das Risiko an einer Infektiösen Endokarditis zu erkranken steigt. Hierzu gehören unter anderem die Implantation einer Herzklappenprothese oder auch eines kardialen elektronischen Gerätes, aber auch die regelmäßige Behandlung von Patienten bei terminaler Niereninsuffizienz mittels Hämodialyse. (41)

Auch im Hinblick auf die Mikrobiologie lassen sich im Laufe der Jahrzehnte Veränderungen darstellen. Aktuell werden die meisten Infektiösen Endokarditiden durch Staphylokokken verursacht, früher waren hauptsächlich Streptokokken der Viridans Gruppe bei dem Erkrankungsbild nachweisbar. (41)

Im Laufe der Zeit wurden die Leitlinien bezüglich der präventiv durchzuführenden Antibiotikaphylaxe revidiert. Zum einen wegen fehlender Nachweise der Effektivität der Prophylaxe und zum anderen um Resistenzentwicklungen in der Antibiotikatherapie zu verhindern. (4)

Deshalb wurden im Rahmen unserer retrospektiven monozentrischen Studie 171 Patienten aus den Jahren 2013–2016 mit der Entlassungsdiagnose Infektiöse Endokarditis am Klinikum Ludwigshafen untersucht. Ziel der klinischen Studie war es, die Patientencharakteristika, die Behandlung sowie die den klinischen Verlauf von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis zu untersuchen.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse dieser Studie durch Bildung von Patientenkohorten dazu genutzt, um Vergleiche zwischen den konservativ antibiotisch behandelten Patienten und den kardiochirurgisch versorgten Patienten zu ziehen. Des Weiteren wurde die Gruppe der intrahospital Verstorbenen mit den Überlebenden gegenüber-

gestellt und versucht unabhängige Determinanten für die Krankenhaussterblichkeit ausfindig zu machen.

5.1 Demographische und klinische Patientenmerkmale

In dem von der European Society of Cardiology 2019 veröffentlichten ESC- EROP EURO-ENDO Register beläuft sich das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten auf 59,3 Jahre ($\pm 18,03$), in nur 31,1% der Fälle waren Frauen betroffen. (40) Ähnliche Daten lieferte auch eine im Jahre 2014 von Matteo Bassetti et al. veröffentlichte multizentrische Studie aus Italien: In dieser Studie wurde das mittlere Erkrankungsalter mit 59 Jahren angegeben und der Anteil an Frauen beträgt 32,1%. (1) In der im Klinikum Ludwigshafen durchgeführten klinischen Studie ist das Erkrankungsalter der behandelten Patienten deutlich höher (Mittelwert $66,5 \pm 13,8$ Jahre) und der Anteil an weiblichen Patienten noch etwas geringer (25,1%). Gründe für diese leichten Abweichungen sind am ehesten durch die divergierende Größe der untersuchten Kohorte (3116 Habib et al. vs. 171 Patienten KliLU) sowie durch unterschiedliche Spezialisierungen der teilnehmenden Krankenhäuser erklärbar. (40) Eine Erklärung für die höhere Inzidenz bei Männern ist am ehesten darin begründet, dass diese häufiger an Risikofaktoren und degenerativen Klappenerkrankungen leiden. Diese gelten unter anderem als prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer Infektiösen Endokarditis. (42)

Generell lässt sich sagen, dass eine Veränderung des Patienten Klientel zu verzeichnen ist: Im Laufe der Zeit haben das Erkrankungsalter und der Anteil männlicher Patienten zugenommen. (43)

5.2 Bestehender Herzklappenersatz und elektronische kardiale Devices

In der im Klinikum Ludwigshafen durchgeführten klinischen Studie hatten 36,9% der an einer Infektiösen Endokarditis erkrankten Patienten bereits einen bestehenden Herzklappenersatz. Bei weiteren 17,0% der Patienten wurde eine Infektion von kardialen elektronischen Implantaten diagnostiziert. In den durch das EURO- ENDO registry veröffentlichten Daten von 2019 liegt der Anteil der Patienten, welche an einer Infektiösen Endokarditis einer Klappenprothese erkranken, bei 30,1%. 9,9% der Patienten zeigen eine Infektiöse Endokarditis aufgrund einer Infektion ihres kardial elektronischen Implantats auf. (40)

Das vermeintlich höhere Vorkommen von Infektiösen Endokarditiden bei Klappenprothesen und bei kardialen elektronischen Implantaten im Klinikum Ludwigshafen verglichen mit den Daten des EURO- ENDO- Registers ist durch das kardiologisch-herzchirurgische Zentrum in Ludwigshafen begründet, welches Patienten aus der ganzen Metropolregion Rhein Neckar behandelt.

Durch den direkten Kontakt der mechanischen, aber auch der bioprothetischen Herzklappen mit dem zirkulierenden Blut ist bei transienten Bakteriämien mit einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen. Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte konnte eine steigende Prävalenz von Infektiösen Endokarditiden bei prothetischem Herzklappenersatz beobachtet werden. Aktuell ist davon auszugehen, dass etwa 20% der Endokarditisfälle auf der Basis einer prothetischen Klappenendokarditis entstehen.(44) Generell zählt die Gruppe der Patienten mit einem prothetischen Herzklappenersatz zur Risikogruppe für eine Infektiöse Endokarditis. Bei Infektionen, die weniger als 60 Tage nach einer operativen Versorgung mittels prothetischer Herzklappe in Erscheinung treten, sind bei der kalkulierten antibiotischen Therapie ein anderes Keimspektrum zu beachten. Auch die im EURO- ENDO Register veröffentlichten Zahlen bezüglich der therapieassoziierten Infektiösen Endokarditiden belaufen sich auf 32,96%. Dem gegenüber stehen die Zahlen der ambulant erworbenen Infektiösen Endokarditiden, welche 65,66% ausmachen. (40)

5.3 Risikofaktoren

Die im EURO- ENDO- Register identifizierten Risikofaktoren haben große Schnittmengen mit denen der Studie des Klinikums Ludwigshafen.

Vor allem sind allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie (EURO- ENDO 48,3%) oder Nikotinabusus (EURO- ENDO 25,8%), zu nennen. (40) Diese führen vor allem zu arteriosklerotisch veränderten Gefäßen, aber auch zu degenerativen Veränderungen an nativen Herzklappen. Die arteriosklerotischen oder degenerativen Veränderungen wiederum stellen eine Prädisposition für die Entstehung einer Infektiösen Endokarditis dar.

Andere für eine Infektiöse Endokarditis signifikanten Risikofaktoren wurden in der Fall- Kontroll- Studie von Strom et al. aus dem Jahre 2000 identifiziert. Zu ihnen gehören unter anderem die chronische Niereninsuffizienz und vor allem die bei der terminalen Niereninsuffizienz verwendete Hämodialyse. (45) Dies konnte auch in der am Klinikum Ludwigshafen durchgeführten klinischen Studie beobachtet werden: 32,7 % der an einer Infektiösen Endokarditis erkrankten Patienten hatten als Komor-

bidität eine chronische Niereninsuffizienz und 3,5% benötigen regelmäßig eine Hämodialyse. Ähnliche Daten liefert auch das EURO- ENDO- Register. (40) Ob als ursächlicher Risikofaktor die chronische Nierenerkrankung oder die in regelmäßigen Abständen durchgeführte Hämodialyse gilt, konnte in der Fall-Kontroll- Studie von Strom et al. aufgrund der Kolinearität nicht sicher geklärt werden. (45) Durch die regelmäßigen transkutanen Punktionen bei der Hämodialyse können Bakterien der residenten Hautflora in die Blutbahn gelangen und dadurch eine transiente Bakteriämie verursachen.

Als weitere Komorbidität stellte sich in dem Register von der EURO- ENDO eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder ein Asthma bronchiale mit 10,2% dar. (40) In der klinischen Studie aus Ludwigshafen litten ähnlich viele Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis an einer COPD (11,1%) und 1,8% an einem Asthma bronchiale.

In der Veröffentlichung von Strom et al wird auch Diabetes mellitus als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung einer Infektiösen Endokarditis beschrieben. (45) Auch in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass 26,9% der erkrankten Patienten an einem Diabetes mellitus leiden. 21,7% der Blutzuckerkranken hatten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

In der von Wei et al. veröffentlichten Studie zeigte sich, dass Prädiabetes und Diabetes mellitus bei Patienten, welche an einer Infektiösen Endokarditis erkrankt sind mit einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitmortalität einhergehen. (46) Gründe für eine schlechtere Prognose bei Patienten mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellage kommen unter anderem durch eine erhöhte Sekretion von Interferon-6 und dem Tumor- Nekrose- Faktor- alpha durch einen oxidativen Mechanismus zustande. (47) Durch die erhöhte Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine kann sich eine Sepsis verschlechtern und führt infolgedessen zu einer schlechteren Prognose. (48) Dies veranschaulicht auch die am Klinikum Ludwigshafen durchgeführte klinische Studie, denn der Anteil der intrahospital an einer Infektiösen Endokarditis verstorbenen Patienten mit der Komorbidität Diabetes mellitus ist höher als der Anteil der Überlebenden.

In dem Register der EURO- ENDO konsumieren 6,9% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis intravenös Drogen und 1% der Patienten leidet unter dem Humanen- Immundefizienz- Virus. (40) Ähnliche Daten liefert auch die Ludwigshafener Studie, nur der Anteil der Patienten, welche intravenös Drogen appliziert, liegt mit 2,3% unter dem Wert des EURO- ENDO- Registers. In einer im „International Journal

of Cardiology“ veröffentlichten Studie von Vasudev et al. konnte gezeigt werden, dass HIV- Patienten, die sich unter einer kombinierten antiviralen Therapie befinden, keinen verlängerten Krankenhausaufenthalt oder eine erhöhte intrahospitale Sterblichkeit im Vergleich zu einer Gruppe mit ähnlichen Komorbiditäten und Risikofaktoren nachweisen lässt. (49)

5.4 Klinische Charakteristika und Präsentation

Durch die wenig wegweisende und die extrem variable klinische Symptomatik der Erkrankung wird die Diagnosestellung der Infektiösen Endokarditis erschwert. (50)

Bei den klinischen Symptomen und auch den Ergebnissen der Labordiagnostik ergibt sich die Problematik der niedrigen Spezifität für die Infektiöse Endokarditis. Umso wichtiger ist es, sich die Befunde in der Zusammenschau zu betrachten und mittels der Duke- Kriterien die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektiösen Endokarditis zu evaluieren.

In dem EURO- ENDO- Register sowie in der Studie des Klinikum Ludwigshafen zeichnet sich ab, dass Fieber das häufigste Symptom der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis ist (EURO- ENDO 77,7%, KliLU 79,5%). Fieber ist ein unspezifisches Allgemeinsymptom und kann sich als kontinuierliche oder remittierende Körperkerntemperaturerhöhung manifestieren. Allerdings ist zu bedenken, dass Fieber bei älteren Patienten mit einem subakutem Verlauf einer Infektiösen Endokarditis sowie bei Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz, einer zerebralen Blutung oder auch medikamentenbedingt fehlen kann. (50)

27,2% der Patienten wurden im EURO- ENDO- Register mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz auffällig. Eine ähnliche Datenlage konnte in der klinischen Studie aus Ludwigshafen beobachtet werden: 18,1% der Patienten zeigten Symptome einer kardialen Dekompensation und 22,2% wurden aufgrund von Dyspnoe im Krankenhaus vorstellig. Gründe dafür sind am ehesten durch die Destruktion der Herzklappen mit konsekutivem Vitium erklärbar. Die klassischen Vegetationen an den Herzklappen sind an dem Verschlussrand der Klappen lokalisiert. Bei den Atrioventrikularklappen befinden sich die Vegetationen meist an der zum Vorhof zeigenden Herzklappenoberfläche. Bei den Taschenklappen hingegen sind die Vegetationen meist im Bereich der zum Ventrikel zeigenden Oberfläche zu finden. Durch die Infektiöse Endokarditis kann es zu einer Perforation der Herzklappe, zu einer Ruptur der Chordae tendinae, des interventrikulären Septums oder auch des Papillarmuskels kommen, was sich durch Symptome einer akuten Herzinsuffizienz äußern kann. (7)

Ein weiteres wichtiges Symptom, welches den Untersucher an eine Infektiöse Endokarditis denken lassen sollte, ist neben dem Fieber ein neu aufgetretenes Herzgeräusch. Allerdings muss bedacht werden, dass nicht immer die Möglichkeit besteht herauszufinden, ob es sich um ein neu aufgetretenes Herzgeräusch oder ein Geräusch aufgrund eines vorbestehenden Klappenvitiums handelt. Deshalb sollten bei einem pathologischen Auskultationsbefund Vorbefunde des Patienten angefordert werden. Im EURO- ENDO Register war bei 64,5% der Patienten ein Herzgeräusch auskultierbar. In der monozentrischen Studie aus Ludwigshafen konnte nur bei 8,8% der Patienten ein Herzgeräusch diagnostiziert werden. In einem Artikel von Klein et al. wird ein positiver Auskultationsbefund im Rahmen einer Infektiösen Endokarditis sogar im Bereich von 80–85% angegeben. Diese relativ hohe Sensitivität des Auskultationsbefundes unterstreicht nochmals die Wichtigkeit einer sorgfältigen kardiologischen Eingangsuntersuchung, da gegebenenfalls andere Anzeichen der Erkrankung fehlen können. (51) Vor allem bei einem neu oder sich veränderndem Herzgeräusch in Kombination mit Fieber sollten weitere diagnostische Schritte zur Abklärung einer Endokarditis in die Wege geleitet werden.

Als Komplikation oder Symptom bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis können embolische Ereignisse angesehen werden. Diese können prinzipiell in allen Organen auftreten. In einem von Vincent et al. veröffentlichten Artikel wird postuliert, dass bei bis zu 25% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis embolische Ereignisse nachweisbar sind. Deshalb sollte sich an eine stattgefundene embolische Manifestation eine kardiologische Untersuchung, zum Beispiel mittels TTE anschließen, um eine mögliche Endokarditis ausschließen zu können. (44) Dem zu Folge konnten auch im EURO- ENDO- Register embolische Ereignisse bei 25,3% der Patienten nachgewiesen werden. Am häufigsten sind Schlaganfälle mit 44,4%, gefolgt von Lungenembolien (24,7%) und Embolien der Milz (22,3%) zu diagnostizieren. Periphere Embolien (11,7%) sowie eine Embolisation der Lebergefäße (2,2%) wurden weniger häufig beobachtet. (40)

Auch die im Klinikum Ludwigshafen erhobenen Daten zeigen, dass bei 17,5% der Patienten ein Apoplex oder eine transischämische Attacke und bei 4,7% eine periphere Embolie im Rahmen einer Infektiösen Endokarditis nachgewiesen werden konnte.

Neurologische Manifestationen können bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis am ehesten durch zerebrale Embolien begründet werden. Laut Holland et al. sind diese bei 20–30% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis klinisch zu be-

obachten. Durch eine rasche Diagnostik der auslösenden Erkrankung und eine zügige kalkulierte Antibiotikatherapie kann die Inzidenz der Schlaganfälle im Rahmen einer Infektiösen Endokarditis allerdings gesenkt werden. Da die Inzidenz von Schlaganfällen nach Beginn einer Antibiotikatherapie recht schnell abnimmt. (7)

Eher selten sind vaskuläre oder immunologische Phänomene zu beobachten. In dem EURO- ENDO- Register wurden bei 1,9% der Patienten Osler- Knoten (KliLU 1,2%), 3,5% Janeway- Läsionen (KliLU 1,2%) und 1,4% Roth- Spots (KliLU 0%) diagnostiziert. Auffällig ist, dass diese Phänomene signifikant häufiger bei Patienten mit einer nativen Klappenendokarditis in Erscheinung treten. Mikroskopisch zeigt sich bei Osler- Knoten eine Intimaproliferation der Arteriolen, Venolen und Kapillaren, welche von Thrombosen oder auch Nekrosen begleitet sein kann. Die Hautgefäße werden von einem perivaskulären Infiltrat aus Neutrophilen und Monozyten umgeben. (7) Diese Erscheinung zählt zu der Gruppe der Immunkomplexvaskulitiden. Bei den Janeway- Läsionen findet man septische Embolien in Kombination mit Bakterien, Neutrophilen, Nekrosen und subkutanen Blutungen. Ein weiteres immunologisches Phänomen sind die in der Fundoskopie sichtbaren Roth- Spots. Diese stellen sich in der Untersuchung als Netzhautleinblutungen mit einem blassem Zentrum dar. Mikroskopisch lassen sich Fibrin- Plättchen oder Lymphozyten darstellen, welche von einem Ödem und Einblutungen der Netzhaut umgeben sind. (7)

5.5 Blutkulturen

Blutkulturen sind eine der wichtigen Säulen bei der Diagnostik der Infektiösen Endokarditis. In der Auswertung des EURO- ENDO- Registers konnten bei 79,0% der Patienten positive Blutkulturen nachgewiesen werden. (40) Eine sehr ähnliche Prozentzahl zeigte sich in der klinischen Studie aus Ludwigshafen: Hier hatten 80,1% der Patienten eine positive Blutkultur. Im Umkehrschluss blieben bei beiden Studien circa 20% der Blutkulturen negativ. In einer italienischen Studie aus dem Jahre 2017 von Cresti et al. konnten nur 11% negative Blutkulturen festgestellt werden, was im Vergleich zu anderen Ländern Europas eine relativ geringe Prozentzahl darstellt. (41)

Ein Grund für negative Blutkulturen kann unter Umständen eine ungezielt begonnene antibiotische Therapie sein. (50) Diese sollte dann umgehend abgesetzt werden, um nach einem antibiotikafreien Intervall von 3–7 Tage Voraussetzungen für einen erfolgreichen Erregernachweis zu schaffen. (35) Des Weiteren verringern in Fieberspitzen abgenommene Blutkulturen die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutkulturen positiv sind, da dieser Zeitpunkt durch den pyogenen Zerfall von Bakterien mitverursacht

wird. (50) Außerdem beschreibt Horstkotte, dass arteriell gewonnene Proben auch bei Linksherzendokarditiden aufgrund strömungsdynamischer Faktoren venös entnommenen Blutkulturen unterlegen sind. (50)

Da ein positiver Erregernachweis durch Blutkulturen enorm wichtig für die Diagnostik, aber auch für die Therapie der Infektiösen Endokarditis ist, sollten unbedingt mindestens drei Paar (aerob/ anaerob) durch dreimalige Punktion an unterschiedlichen Lokalisationen gewonnen werden. Auf eine möglichst sterile Arbeitsweise ist zu achten, um die Blutkulturen nicht zu kontaminieren.

„Echte“ kulturnegative Endokarditiden werden meist durch anspruchsvolle Mikroorganismen verursacht und seltener durch nicht- infektiöse Endokarditiden. Deshalb sollten bei weiterhin negativen Ergebnissen der Blutkulturen, aber weiterhin starken Verdacht auf eine Infektiöse Endokarditis hochspezialisierte Tests, wie serologische Untersuchungen und Polymeraseketten- Reaktionen von Blut- und Klappenbiopsien in der weiterführenden Diagnostik angewendet werden. Dadurch gelingt es in weiteren bis zu 60% der Fälle einen Krankheitserreger zu identifizieren. (52) Vor allem sollte an folgende Erreger in der weiterführenden Diagnostik gedacht werden: *Coxiella burnetii* (Erreger des Q- Fiebers), *Bartonella* Spezies, *Brucella* Spezies und *Tropheryma whipplei*. Auch sollten geographische und epidemiologische Besonderheiten in der weiteren Ursachensuche berücksichtigt werden. (7) Hierzu gehören spezifische Risikogruppen, die zum Beispiel Kontakt mit Vieh oder zu Schlachthöfen (*Brucella* und *Coxiella*) ausgesetzt sind, Obdachlosigkeit und Alkoholismus (*Bartonella quintana*), Reisen in den Nahen Osten oder ans Mittelmeer oder der Konsum von nicht pasteurisierten Milchprodukten (*Brucella*) oder der Kontakt zu Katzen (*Bartonella henselae*). (7)

In einer von Fournier et al. durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass es sich bei 2,5% der Patienten mit einer negativen Blutkultur um eine nicht- infektiöse Endokarditis handelt. Deshalb sollte auch in Betracht gezogen werden, das Blut des Patienten auf Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper zu untersuchen sowie eine histopathologische Analyse aller Klappenbiopsien durchzuführen. (52)

5.6 Mikrobiologie

Die in der klinischen Studie aus Ludwigshafen erhobenen Daten bezüglich der Mikrobiologie und des Keimspektrums decken sich mit denen von europäischen und internationalen Studien veröffentlichten Zahlen. Über 80% der Infektiösen Endokarditiden werden laut Holland et al. durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht.

Eine Varianz des Anteils der beiden Organismen ist je nach Region feststellbar, auch hat sich im Laufe der Zeit eine Veränderung der Häufigkeitsverteilung gezeigt. (7)

In dem EURO- ENDO Register wurden am häufigsten Staphylokokken mit 44,1% aus den Blutkulturen angezüchtet, an zweiter Stelle waren mit 15,8% Enterokokken nachweisbar und in 12,4% der Fälle konnten orale Streptokokken nachgewiesen werden. (40) Im Vergleich dazu wurde in der monozentrischen Studie aus Ludwigs-hafen in 48,9% Staphylokokken, in 23,4 % Enterokokken und in 21,2% Streptokokken aus den Blutkulturen isoliert.

Vergleicht man die Werte der Enterokokken bedingten Endokarditis dieser beiden Studien mit Werten aus einer französischen Studie von 2002 (8%) (53) und einer internationalen von 2009 (10%) (16) fällt auf, dass es zu einer signifikanten Zunahme dieser Infektionen kam. Habib et al. führen das auf die Zunahme des Erkrankungsalters zurück. (40)

Im Wesentlichen konnte aber im Laufe der Jahre durch einige Untersuchungen gezeigt werden, dass es zu einer stetigen Zunahme von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* kommt. Diese mikrobiologischen Veränderungen sind zum Teil auf Risikofaktoren zurückzuführen, welche in einem Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus* bedingten Endokarditiden stehen. Zu diesen Risikofaktoren gehören unter anderem intravenöser Drogenkonsum, invasive Therapien sowie die Behandlung in Gesundheitseinrichtungen. Als problematisch ist vor allem die Resistenzbildung der Mikroorganismen einzustufen, wodurch es zu potentiell tödlichen Infektionen kommen kann. (16)

Horstkotte et al. geht in seinem Artikel auch auf die besonderen Eigenschaften der Mikroorganismen ein. So sind grampositive Erreger (Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken) vor allem durch ihre besonderen Adhäsionseigenschaften an endokardständigen Thromben bei Nativklappenendokarditiden zu finden. Im Gegensatz dazu findet man *S. epidermidis* bevorzugt bei polymer- assoziierten Endokarditiden, da der Erreger die Fähigkeit besitzt irreversibel an Polymeroberflächen zu haften und eine Matrix zu bilden. (50)

5.7 Bildgebung

Eine weitere wichtige Säule der Diagnostik, neben der Erregeridentifikation, sind die bildgebenden Verfahren, vor allem die Echokardiographie, welche am häufigsten durchgeführt wird. Leitliniengerecht soll zunächst eine TTE bei Verdacht auf eine Endokarditis durchgeführt werden. Bei möglicher Beteiligung intrakardialer Implantate,

weiterhin hochgradigem Verdacht auf eine Endokarditis, mangelhafter Bildqualität der TTE oder der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention sollte sich eine TEE zur weiteren Abklärung anschließen. Ausdrücklich wurde in den neuen ESC- Richtlinien die Verwendung neuer bildgebender Verfahren, wie PET- oder Herz- CT, bei in der Echokardiographie nicht gesichertem Nachweis einer Infektiösen Endokarditis gefordert. (4)

In den vom EURO- ENDO- Register veröffentlichten Zahlen zeigt sich, dass das TEE vor allem bei Patienten mit einem Verdacht auf eine prothetische Klappenendokarditis durchgeführt wird. Überraschenderweise wurde eine TEE allerdings nur bei 58,1% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis, laut Zahlen des Registers, durchgeführt.

Die Aufnahme der bildgebenden Methoden, SPECT/CT oder das Herz- CT als Hauptkriterium der Duke- Kriterien durch die ESC- Richtlinien von 2015 ermöglicht neue diagnostische Verfahren. (4) Die Studie der EURO- ENDO zeigt allerdings, dass diese Methoden aktuell noch eher verhalten angewendet werden. Die Studie veranschaulicht, dass die Verwendung von ^{18}F -FDG-PET/CT vor allem eine höhere Sensitivität in der Erkennung einer Prothesenklappenendokarditis (63%) gegenüber der Nativklappenendokarditis (28%) aufzeigt. Weshalb sie bei Verdacht auf eine Prothesenklappenendokarditis Anwendung finden sollte. (40)

Ein Kardio- CT wurde laut der Studie nur bei 10% der Patienten durchgeführt. Diese diagnostische Methode kommt vor allem in der Darstellung von perivalvulären Läsionen in Frage. (40) Diese neueren bildgebenden Verfahren eignen sich gut zur Detektion von Abszessen sowie zur Beurteilung einer möglichen Endokarditis einer Klappenprothese.

Die Studie zeigt auf, dass die neuen bildgebenden Verfahren noch sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Das kann allerdings auch an der nicht überall vorhandenen Verfügbarkeit dieser bildgebenden Verfahren liegen.

Auch in der klinischen Studie aus Ludwigshafen, welche im Zeitraum von 2013–2016 erfolgte, wurde nur bei 5,8% der Patienten ein PET- CT durchgeführt. Diese niedrige Quote an durchgeführten PET- CTs im Klinikum Ludwigshafen liegt am ehesten darin begründet, dass die Novellierung der ESC- Guidelines 2015 zur Infektiösen Endokarditis während des Untersuchungszeitraums stattgefunden hat. Die Möglichkeit der Diagnostik mittels PET- CT ist im Klinikum Ludwigshafen seit 2011 verfügbar. (54)

5.8 Sterblichkeit

Die in der monozentrischen Studie des Klinikums Ludwigshafen ermittelte intrahospitale Sterblichkeit von 21,6% erscheint recht hoch, korreliert aber mit den Werten internationaler und nationaler Studien. Auch die von Keller et al. in den Jahren von 2005–2014 durchgeführte deutsche Studie verdeutlicht, dass die Infektiöse Endokarditis mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. In dem untersuchten Zeitraum von 10 Jahren starben 17% der in Deutschland mit einer Infektiösen Endokarditis diagnostizierten Patienten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes. (55) Auch das EURO-ENDO- Register veröffentlichte eine Mortalität dieser Erkrankung von 17,1%. (40)

5.9 Determinanten der intrahospitalen Letalität

Um Determinanten für die intrahospitale Sterblichkeit ausfindig zu machen, wurden in der vom Klinikum Ludwigshafen durchgeführten Studie die Gruppe der Überlebenden mit der Gruppe der verstorbenen Patienten verglichen. Im Anschluss wurde ein logistisches Regressionsmodell angewendet um signifikante Variablen für die intrahospitale Mortalität ausfindig zu machen.

Als statistisch signifikante Determinanten konnten erhöhte CRP- Werte sowie das Vorhandensein von Abszessen oder Vegetationen an einer Herzklappe identifiziert werden. Das Vorkommen negativer Blutkulturen und die Höhe des Lebensalters waren grenzwertig mit der Mortalität assoziiert. Durch negative Blutkulturen könnte es zu einer vorzeitigen Beendigung der initial eingeleiteten und ein breites Keimspektrum abdeckenden antibiotischen Therapie kommen um mögliche Nebenwirkungen und auch die Therapiedauer zu minimieren.

In der epidemiologischen Studie von Cresti et al. wurden unabhängige Prädiktoren für die Sterblichkeit von Patienten, die an einer Infektiösen Endokarditis erkrankten, ermittelt. Zu diesen unabhängigen Variablen zählen unter anderem ein höheres Lebensalter, eine Infektion mit *S. aureus*, ein Herzversagen, ein septischer Schock und eine persistierende Bakteriämie. (41)

Das EURO- ENDO- Register veröffentlichte Risikofaktoren, welche zu einer erhöhten intrahospitalen Mortalität beitragen. Zu diesen Risikofaktoren gehören die prothetische Klappenendokarditis, das Alter der Patienten, die Komorbiditäten, eine Infektion mit *S. aureus*, Herzversagen, zerebrale Komplikationen, perivalvuläre Läsionen und die Größe der Vegetationen. (40)

Diese Prädiktoren sind zum Teil auch in der monozentrischen klinischen Studie aus Ludwigshafen erkennbar. Es konnte in dieser gezeigt werden, dass eine Bakteriämie

mit *Staphylococcus aureus* signifikant häufiger in der Kohorte der Verstorbenen nachzuweisen ist. (p-Wert 0,03)

5.9.1 Sterile Blutkulturen

Insgesamt zeigte sich, dass bei 19,9% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis kein Keimnachweis gelang und die Blutkulturen steril blieben. Es fällt jedoch auf, dass der prozentuale Anteil von negativen Blutkulturen in der Gruppe der Verstorbenen (27,0%) höher als in der Gruppe der Patienten, welche überlebt haben (17,9%), ist. Das lässt vermuten, dass eine Infektiöse Endokarditis mit negativen Blutkulturen mit einer höheren Sterblichkeit vergesellschaftet ist. Ein Grund für die höhere intrahospitale Mortalität könnte durch den mangelnden Nachweis von Mikroorganismen und die damit nicht zielgerichtete antibiotische Therapie gegeben sein. In dem durchgeführten logistischen Regressionsmodell kann allerdings nur ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Das konnte auch in einer Studie um Díez- Villanueva et al. nachgewiesen werden. Es wurde festgestellt, dass das Fehlen einer mikrobiologischen Diagnose häufiger zu einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz führt. Des Weiteren wurde postuliert, dass eine negative Blutkultur als ein unabhängiger Prädiktor für die intrahospitale Sterblichkeit zu werten ist. Deshalb wird empfohlen weitere mikrobiologische sowie serologische Untersuchungen anzuschließen, um mit Hilfe eines multidisziplinären Teams die Ätiologie der Infektiösen Endokarditis zu klären. (56)

5.9.2 C- reaktive Protein

Als eine Determinante für die intrahospitale Sterblichkeit wurde in der klinischen Studie aus Ludwigshafen die Höhe des Ausgangswertes des C- reaktiven Proteins auffindig gemacht. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der verstorbenen und überlebten Patienten. Die Signifikanz äußert sich mit einem p-Wert von $< 0,05$. Auch die Daten der logistischen Regressionsanalyse zeigen, dass der CRP- Wert als statistisch signifikante Determinante für die intrahospitale Letalität angesehen werden kann. Die Odds Ratio beträgt 1,008 und der p- Wert 0,0004. In der Gruppe der im Krankenhaus verstorbenen Patienten zeigte sich im Median ein CRP- Wert von 123,4 (65,5; 227,6) mg/l. Dem gegenüber wurde in der Gruppe der Überlebenden ein im Durchschnitt wesentlich niedriger CRP- Wert bei der Eingangsunter-suchung ermittelt: Median 62,4 (22,4; 136,7) mg/l.

In einer von Mohanan et al. durchgeführten prospektiven Single- Center- Studie aus Asien wurde festgestellt, dass ein hoher CRP- Spiegel bei Aufnahme der stärkste Prädiktor für ein schlechtes Outcome der Patienten ist. (57) In dieser Studie wurde die Höhe des CRP- Ausgangswerts als starker unabhängiger Prädiktor für Komplikationen, Krankenhaussterblichkeit und die Mortalität innerhalb von sechs Monaten identifiziert. Mohanan et al. postulieren auch, dass ein CRP- Wert über 40 mg/l mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 99% eine Aussage über das Eintreffen unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis vorhersagen kann. So kann festgehalten werden, dass bei einem CRP- Wert über 40 mg/l ein zehnfach höheres Risiko für schwerwiegende Komplikationen und ein achtmal höheres Risiko für eine Krankenhaussterblichkeit besteht. (57) Alles in allem kann durch diese Ergebnisse gezeigt werden, dass die Bedeutung des CRP- Wertes zur Risikostratifizierung bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis herangezogen werden kann.

5.10 Vergleich der operativ und konservativ versorgten Patienten

In der klinischen Studie aus Ludwigshafen wurden die operativ und die konservativ versorgten Patienten mit der Intention Unterschiede ausfindig machen zu können, verglichen. Vor allem fällt in dieser Studie die hohe Rate an operativ versorgten Patienten auf. Der prozentuale Anteil an Patienten, welche im Herzzentrum des Klinikum Ludwigshafen operativ versorgt wurden, beläuft sich auf 81,3% und liegt damit weit über Angaben anderer internationaler Studien. Laut der Untersuchung des EURO-ENDO- Registers wurden zirka 50% der Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes operiert. (40) Auch in einem Artikel von Cahill et al. wird postuliert, dass 50–60% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis operiert werden. (25) Diese hohe Rate an Operationen bei Patienten mit Infektiöser Endokarditis im Klinikum Ludwigshafen steht am ehesten in Zusammenhang mit der hohen Zuweiserrate aufgrund der dort verfügbaren Klinik für Herzchirurgie. In Rheinland- Pfalz gibt es nur fünf Kliniken für Herzchirurgie, eine davon befindet sich in Ludwigshafen. Des Weiteren fällt bei der Auswertung der Daten aus Ludwigshafen die hohe Zuweiserrate bei Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis auf. 62,6% der im Klinikum Ludwigshafen an diesem Krankheitsbild behandelten Patienten wurden aus einem externen Krankenhaus zur weiteren Therapie in das Haus der Maximalversorgung verlegt. Indikationen für eine herzchirurgische Operation bei der Infektiösen Endokarditis sind unter anderem eine progressive Gewebe- und Klappenschädigung, eine unkontrol-

lierte Infektion, ein paravalvulärer Abszess, sowie ein hohes Embolierisiko bzw. bereits stattgefundenen Embolien. Unter dem Aspekt einer unkontrollierten Infektion werden eine persistierende Bakteriämie, eine zunehmende paravalvuläre Ausbreitung und eine Abszessbildung zusammengefasst. Diese Indikationen für eine operative Versorgung von Patienten, welche an einer infektiösen Endokarditis erkranken, wurden vor allem aus Beobachtungsstudien der Vergangenheit abgeleitet. (25)

Im EURO- ENDO- Register ist erkennbar, dass 58,3% der Patienten einen biologischen Aortenklappenersatz erhielten. (58) Im Gegensatz dazu wurden im Jahre 2005 durch die Euro heart survey Daten veröffentlicht, aus denen hervor ging, dass zu diesem Zeitpunkt 63% der Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz und 21% mit einer biologischen Herzklappe versorgt wurden. (59) Auch am Klinikum Ludwigshafen wurden in 76,3% der Fälle biologische Herzklappen bei der operativen Versorgung der Patienten verwendet. Einen Grund für diese Trendwende liegt am ehesten in dem steigenden Patientenalter und den Komorbiditäten der Erkrankten begründet.

Aus dem Artikel von Cahill et al. geht auch hervor, dass die operative Versorgung von Patienten mit einer infektiösen Endokarditis einer elektiven Klappenoperation hinsichtlich des Langzeitüberlebens unterlegen ist. Die 10- Jahres- Überlebensrate liegt zwischen 40 und 60%. Allerdings ist nicht klar, ob diese verkürzte Lebenserwartung nicht in Zusammenhang mit den aus einer infektiösen Endokarditis resultierenden Komplikationen steht. Denn Ursachen für diese Sterblichkeit können unter anderem auch neu auftretende Komplikationen an den operativ versorgten Herzklappen, extrakardiale Manifestationen der Grunderkrankung und eine Persistenz des Biofilmmplexes der Bakterien sein. (25)

In der Studie aus Ludwigshafen zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der konservativ therapierten Patienten (21,9%) und der operativ versorgten Kohorte (21,6%) im Hinblick auf die intrahospitale Mortalität.

In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse konnten statistisch signifikante Determinanten für eine konservative oder operative Therapie aufgezeigt werden. Für eine operative Therapie konnte das Vorhandensein von Abszessen oder Vegetationen an einer Herzklappe mit einem p- Wert von 0,016 und einer Odds Ratio von 0,356 ermittelt werden. Dem gegenüber konnte als unabhängige Variable für eine konservative Therapie das höhere Lebensalter mit einem p- Wert von 0,0111 und einer Odds Ratio von 1,607 aufgefunden gemacht werden.

In der International Collaboration Study von Chu et al. wurde festgestellt, dass Patienten, welche trotz Indikation nicht operativ versorgt wurden, deutlich häufiger Komorbiditäten besitzen. Zu diesen Komorbiditäten zählen vor allem die koronare Herzkrankheit, eine bekannte Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienzen und Infektionen mit *S. aureus*. Des Weiteren wurde durch die Studie ersichtlich, dass Patienten, welche konservativ therapiert wurden, eine höhere Krankenhausmortalität und eine höhere 6- Monats Mortalität gegenüber der Gruppe der operativ versorgten Patienten aufwiesen. (60)

Der richtige Zeitpunkt für die Durchführung einer operativen Versorgung von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die ESC Leitlinien von 2015 unterscheiden zwischen Notfalloperationen (innerhalb von 24 Stunden), dringlichen Operationen (innerhalb weniger Tage) und elektiven Operationen (ein bis zwei Wochen nach Beginn der antibiotischen Therapie). (4) In den Leitlinien sind für jede beschriebene Operationsdringlichkeit die jeweiligen Indikationen verankert. Sobald Indikationen zur Durchführung einer operativen Versorgung des Patienten vorliegen, sollte dies möglichst schnell und in einem Kompetenzzentrum im Umgang mit Infektiöser Endokarditis durchgeführt werden, so Cahill et al. (25) Dadurch kann die Prognose des Erkrankten verbessert und die Mortalität gesenkt werden.

5.11 Besondere Patientengruppe: Endokarditis nach durchgeführter TAVI

Eine besondere Patientengruppe stellen Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis dar, die zuvor eine transkatheter - Aortenklappenimplantation (TAVI) erhalten haben. Durch eine geringere Invasivität können Patienten, die zuvor als inoperabel galten oder bei denen ein Operationsrisiko als zu hoch eingestuft wurde, mit einer neuen Herzklappe versorgt werden. Daraus resultierend ergibt sich die Frage, wie Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis nach durchgeführter TAVI behandelt werden sollen.

In der monozentrischen Studie aus Ludwigshafen betrug der Anteil der Patienten, welche in der Vergangenheit eine TAVI erhalten hatten unter allen Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis 6,4%. Bei diesen Patienten wurde sich signifikant häufiger für ein konservatives Prozedere entschieden (p- Wert < 0,001).

Auch in dem Artikel von Cahill et al. wird beschrieben, dass laut Studienlage bei weniger als 20% dieser Patientengruppe nach Diagnosestellung einer Infektiösen En-

dokarditis der TAVI eine Operation am offenen Herzen oder ein valve-in-valve Verfahren Anwendung findet. (25)

In einer deutschen Studie von Mangner et al. wurden unabhängige Prädiktoren ermittelt, welche im Zusammenhang mit einer Infektiösen Endokarditis bei TAVI Patienten stehen. Dazu gehören unter anderem die chronische Hämodialyse und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Diese Studie verdeutlicht auch, dass bei 83,6% dieser Patientenkohorte eine reine konservative antibiotische Therapie durchgeführt wurde, obwohl 64,8% mindestens eine Indikation zur operativen Versorgung hatte. Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patientengruppe belief sich auf 63,8% und es wurde eine 1- Jahres Mortalitätsrate von 74,5% angegeben. (61)

Durch den Wandel der Indikationsstellung für eine Versorgung mittels TAVI mit dem Trend zu deutlich weniger multimorbiden und jüngeren Patienten, ist jedoch diese Zurückhaltung bei der Bereitschaft zur operativen Versorgung von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis im interdisziplinären Heart- Team jeweils individuell zu prüfen.

5.12 Schlussfolgerung

Auch in Zeiten von Verfügbarkeit von Antibiotikatherapien und neusten diagnostischen Methoden zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Infektiöse Endokarditis eine komplikationsreiche Erkrankung mit hoher Letalität ist. Durch die vielfältige klinische Präsentation und durch den individuellen Krankheitsverlauf stellt sie eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Um eine möglichst umfangreiche Behandlung der Patienten zu ermöglichen, sollte dies durch ein interdisziplinäres Endokarditis Team in einem Kompetenzzentrum erfolgen.

Da wie in dieser Studie ersichtlich wird, Fieber als eines der häufigsten Symptome auftritt, sollte bei persistierendem oder rekurrentem Fieber und evtl. zusätzlich apoplektiformer Symptomatik, Zeichen der Herzinsuffizienz, unklarer Schmerzsymptomatik, Z.n. einer Klappenoperation oder Device- Implantation oder reduziertem Allgemeinbefinden in Kombination mit erhöhten Entzündungsparametern die Infektiöse Endokarditis in die Differentialdiagnostik mit einbezogen werden.

In einem solchem Fall sollten als erste diagnostischen Schritte Blutkulturen abgenommen und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden.

Ferner sollte eine umfangreiche Fokussuche des ursächlichen Infektes erfolgen.

Die erhobenen Daten verdeutlichen die Veränderung des Keimspektrums. Es konnten hohe Raten an Staphylokokken und Enterokokken Infektionen nachgewiesen

werden. Diese Zahlen zeigen die Notwendigkeit der Einhaltung hygienischer Vorschriften und die sorgfältige Indikationsstellung bei allen invasiven und therapeutischen Behandlungsoptionen im Krankenhaus auf. Ziel sollte es sein transiente Bakteriämien zu minimieren und dadurch die Gefahr einer Infektiösen Endokarditis zu senken.

5.13 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten, die den Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2016 erfasst. Diese erhobenen Daten können nur einen zeitlich begrenzten Ausschnitt wiedergeben.

Die vorliegenden Ergebnisse können die Gesamtheit der Infektiösen Endokarditiden während des Untersuchungszeitraumes im Städtischen Klinikum Ludwigshafen nicht vollständig darstellen, da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse handelt.

Als mögliche Fehlerquelle dieser Arbeit kommt der Dokumentationswandel in Frage, da es im Verlauf dieser Studie zu einer Digitalisierung kam. Ziel dieser Digitalisierung war die einheitliche und möglichst nur in einem Computersystem verfügbare Dokumentation von Patientendaten. Dadurch waren nicht alle Patientenakten und Daten auswertbar.

Des Weiteren ist von einem Selektionsbias auszugehen. Dieser wird durch die hohe Zuweiserrate aus externen Krankenhäusern ersichtlich. Deshalb ist anzunehmen, dass das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv sich von der Grundgesamtheit unterscheidet. Es ist davon auszugehen, dass die Stichprobe nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit ist. Denn es wurden überwiegend kritisch Kranke oder hämodynamisch instabile Patienten aus externen Krankenhäusern in das Haus der Maximalversorgung nach Ludwigshafen verlegt, sodass es möglicherweise zu einer Selektion von eher schwerer kranken Patienten kam.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende monozentrische klinische Studie aus Ludwigshafen umfasst ein Gesamtkollektiv von 171 Patienten, welche sich in dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2016 im Klinikum Ludwigshafen aufgrund einer diagnostizierten Infektiösen Endokarditis behandeln ließen.

Anhand der Patientencharakteristika, dem stationären Verlauf und dem Vergleich mit den aktuellen ESC- Leitlinien wurde die Behandlung von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis im Klinikum Ludwigshafen evaluiert.

Das durchschnittliche Alter der im Klinikum Ludwigshafen wegen einer Infektiösen Endokarditis behandelten Patienten betrug 66,5 Jahre. Die Patienten der Studie waren zu Dreiviertel männlich.

In unserer Studie konnten neben den typischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus 26,9%, Hyperlipidämie 29,2%), auch chronisch- obstruktive Lungenerkrankungen (11,1%), Asthma bronchiale (1,8%), Pneumonien (11,1%) sowie chronische Niereninsuffizienzen (32,7%) als Nebendiagnosen ausfindig gemacht werden.

Auch konnte in der Studie aus Ludwigshafen gezeigt werden, dass 79,5% der Patienten mit Fieber vorstellig wurden. Im Gegensatz dazu wurde allerdings in der Aufnahmeuntersuchung nur bei 8,8% ein Herzgeräusch diagnostiziert.

In den letzten Jahrzehnten wird in der Literatur ein Wandel des Keimspektrums bei Patienten, die an einer Infektiösen Endokarditis erkranken, beschrieben. In unserer Studie konnte dies auch belegt werden: In 48,9% der Fälle konnten Staphylokokken aus den Blutkulturen isoliert werden, in 23,4% Enterokokken und in 21,2% Streptokokken. Dieser Wandel des Keimspektrums wird zum einen auf das steigende Erkrankungsalter, zum anderen auf eine zunehmende Invasivität von Behandlungsoptionen der modernen Medizin zurückgeführt.

Des Weiteren konnte in der Studie gezeigt werden, dass nur in 5,8% der Fälle ein PET/CT durchgeführt wurde. Vor allem bei Verdacht auf eine Prothesenklappen Endokarditis sollte bei Verfügbarkeit ein PET/CT zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Diese neuen bildgebenden Verfahren gilt es in Zukunft weiter in die Diagnostik der Infektiösen Endokarditis zu implementieren, da ein pathologischer Befund in den aktuellen ESC- Leitlinien als ein Hauptkriterium der modifizierten Duke- Kriterien gewertet wird.

Weiterhin fällt bei den Ergebnissen aus Ludwigshafen auf, dass das Haus der Maximalversorgung eine relativ hohe Zuweiserrate an Patienten mit Infektiöser Endokar-

ditis aus externen Krankenhäusern zu verzeichnen hat. Dies steht im Zusammenhang mit der dort verfügbaren Klinik für Herzchirurgie. Das zeigt auch die im Vergleich zu anderen nationalen und internationalen Studien hohe Rate an operativ versorgten Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis. Denn 81,3% der im Klinikum Ludwigshafen an einer Infektiösen Endokarditis behandelten Patienten wurden mittels einer operativen Therapie versorgt.

Ein weiteres Augenmerk sollte auf die Gruppe von Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis gelegt werden, die in der Vergangenheit mit einer transkatheter Aortenklappenimplantation versorgt wurden. Diese Patientengruppe wurde im Klinikum Ludwigshafen statistisch signifikant häufiger konservativ therapiert. Auch andere Studien zeigen, dass diese Patienten häufiger rein konservativ versorgt werden, obwohl eine Indikation zur operativen Versorgung besteht. Dies zeigt auf, dass weitere Studien die Behandlungsoptionen für dieses besondere Patienten Klientel untersuchen sollten.

Im Vergleich der konservativ und operativ versorgten Patienten konnte mittels der logistischen Regressionsanalyse statistisch signifikante Determinanten ausfindig gemacht werden, welche jeweils für die eine oder andere Therapieoption sprechen. Ein höheres Patientenalter gilt als statistisch signifikante Variable für ein konservatives Prozedere. Im Gegensatz dazu konnte bei der Analyse aufgezeigt werden, dass ein Abszess oder eine Vegetation an der Herzklappe eine statistisch signifikante Determinante für eine operative Versorgung des Patienten darstellt.

Allerdings verdeutlicht die Studie auch die weiterhin hohe intrahospitale Sterblichkeit von Patienten, die an einer Infektiösen Endokarditis erkranken. Trotz Fortschritten in der Diagnostik sowie bei den medikamentösen und chirurgischen Therapieoptionen in den letzten Jahrzehnten hat sich die Mortalität unwesentlich verändert. Im Klinikum Ludwigshafen wurde aus den ausgewerteten Daten eine intrahospitale Sterblichkeit von 21,6% ermittelt.

In der Studie wurde durch den Vergleich der Überlebenden und der Verstorbenen versucht, Determinanten für die intrahospitale Sterblichkeit ausfindig zu machen. Statistisch signifikante Determinanten der intrahospitalen Letalität sind ein erhöhter CRP- Wert sowie Abszesse oder Vegetationen an der betroffenen Herzklappe.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Infektiöse Endokarditis auch heute noch eine Erkrankung mit einer vergleichsweise hohen intrahospitalen Mortalität ist. Auch die Epidemiologie des Krankheitsbildes verändert sich: Es erkranken immer mehr ältere und multimorbide Patienten und auch das Keimspektrum durchläuft eine Ver-

änderung. Deshalb sollten bei Verdacht auf eine mögliche Endokarditis die modifizierten Duke- Kriterien Anwendung finden und ein Endokarditis-Team etabliert werden, um die Verdachtsdiagnose zu evaluieren und bestmögliche Therapieansätze zu diskutieren. Denn durch eine zügig eingeleitete adäquate Therapie können Komplikationen, die Morbidität und die Mortalität reduziert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, Ansaldi F, Orsi A, Della Mattia A, et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *International journal of cardiology*. 2014;177(2):636-8.
2. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):785.
3. Wang A. The changing epidemiology of infective endocarditis: the paradox of prophylaxis in the current and future eras. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1977-8.
4. 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
5. The 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3036-7.
6. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162(1):90-4.
7. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16059.
8. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autops Case Rep*. 2013;3(4):5-12.
9. Kirkes WS. On Some of the Principal Effects Resulting from the Detachment of Fibrinous Deposits from the Interior of the Heart, and Their Mixture with the Circulating Blood. *Edinb Med Surg J*. 1853;80(196):119-55.
10. Chan K-L, Embil JM. *Endocarditis, Diagnosis and Management*: Springer London; 2006.
11. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1264):577-9.
12. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(4):367-72.
13. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
14. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67-84.
15. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422-6.
16. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
17. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation*. 2013;128(13):1412-9.
18. Herold G. *Innere Medizin 2019* 2018.
19. Veloso TR, Chaouch A, Roger T, Giddey M, Vouillamoz J, Majcherczyk P, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the

- role of *Staphylococcus aureus* adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun*. 2013;81(3):697-703.
20. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623-33.
 21. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *The New England journal of medicine*. 2001;345(18):1318-30.
 22. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(10):431.
 23. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33.
 24. Baddley JW, Benjamin DK, Jr., Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(7):519-29.
 25. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44.
 26. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1185-91.
 27. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269-89.
 28. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):202-19.
 29. De Castro S, Cartoni D, d'Amati G, Beni S, Yao J, Fiorell M, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic and multiplane transesophageal echocardiography for valvular perforation in acute infective endocarditis: correlation with anatomic findings. *Clin Infect Dis*. 2000;30(5):825-6.
 30. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121(9):1141-52.
 31. Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1983;51(10):1650-5.
 32. Malhotra A, Rayner J, Williams TM, Prendergast B. Infective endocarditis: therapeutic options and indications for surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(4):464.
 33. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75.
 34. Oliver L, Lepeule R, Moussafeur A, Fiore A, Lim P, Ternacle J. Early surgery in infective endocarditis: Why should we wait? *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(12):651-4.
 35. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
 36. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(4):274-81.

37. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *The New England journal of medicine*. 2012;367(9):842-9.
38. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J*. 2005;150(5):1099-106.
39. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*. 1992;339(8786):135-9.
40. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.
41. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27-35.
42. Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekstrom T, Rautava P, Kyto V. Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026811.
43. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965-75.
44. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):86.
45. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation*. 2000;102(23):2842-8.
46. Wei XB, Liu YH, Huang JL, Chen XL, Yu DQ, Tan N, et al. Prediabetes and diabetes are both risk factors for adverse outcomes in infective endocarditis. *Diabet Med*. 2018;35(11):1499-507.
47. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia*. 2002;45(6):805-12.
48. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(2):138-50.
49. Vasudev R, Shah P, Bikkina M, Shamoan F. Infective endocarditis in HIV. *International journal of cardiology*. 2016;214:216-7.
50. Horstkotte D, Piper C. [Infective endocarditis]. *Herz*. 2015;40(2):265-78; quiz 79-80.
51. Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. *J Intensive Care Med*. 2016;31(3):151-63.
52. 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.
53. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288(1):75-81.
54. Ludwigshafen ZfDuIRZaK. Klinikum Ludwigshafen verfügt über PET/CT der neuesten Generation 17.03.2011 [10.12.2019]. Available from: https://www.klilu.de/presse_termine/pressemittelungen/pressearchiv/2011/klinikum_ludwigshafen_verfuegt_ueber_pet_ct_der_neuesten_generation/index_ger.html.

55. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol.* 2017;119(2):317-22.
56. Diez-Villanueva P, Munoz P, Marin M, Bermejo J, de Alarcon Gonzalez A, Farinas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *International journal of cardiology.* 2016;220:162-5.
57. Mohanan S, Gopalan Nair R, Vellani H, C GS, George B, M NK. Baseline C-reactive protein levels and prognosis in patients with infective endocarditis: A prospective cohort study. *Indian Heart J.* 2018;70 Suppl 3:S43-S9.
58. Habib G, Lancellotti P, Erba PA, Sadeghpour A, Meshaal M, Sambola A, et al. Cohort profile The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019.
59. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005;91(5):571-5.
60. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015;131(2):131-40.
61. Mangner N, Woitek F, Haussig S, Schlotter F, Stachel G, Hollriegel R, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Patients Developing Infective Endocarditis Following Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2907-8.

„Alle Träume können wahr werden, wenn wir den Mut haben, ihnen zu folgen.“

- Walt Disney -

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die außerordentliche Betreuung während des gesamten Zeitraumes der Erstellung der Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Herr Dr. für die statistische Betreuung und Beratung bedanken.

Der größte Dank geht an meine Familie die mich während meines gesamten Studiums und auch während der Erstellung der Dissertation immer unterstützt, motiviert und mir Rückhalt gegeben haben.

Lebenslauf Seite 2