

Aus dem Zentrum für Kardiologie
Herzzentrum im Klinikum Ludwigshafen,
Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Mainz

Langzeitverlauf nach einer Endokarditis
an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung

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

Elvin Jevdet Taner
aus Popovo, Bulgarien

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

25. April 2024

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG:	8
2. LITERATURDISKUSSION	10
2.1. DEFINITION.....	10
2.2. GESCHICHTE	11
2.3. EPIDEMIOLOGIE.....	12
2.4. PATHOGENESE.....	13
2.5. MIKROBIOLOGIE	14
2.6. KLINISCHE PRÄSENTATION	19
2.7. VERLAUFSFORMEN.....	21
2.8. DIAGNOSTIK.....	22
2.8.1. Laborchemische und mikrobiologische Diagnostik	24
2.8.2. Bildgebende Diagnostik	27
2.9. THERAPIE	29
2.9.1. Antibiotika- Therapie.....	29
2.9.2. Chirurgische Therapie.....	31
2.10. PROGNOSE	32
2.11. HERZKLAPPENPROTHESEN ENDOKARDITIS	33
2.12. KARDIALE ELEKTRONISCHE IMPLANTATE-ENDOKARDITIS	33
2.13. RECHTSHERZENDOKARDITIS	34
2.14. ANTIBIOTIKA- PROPHYLAXE	34
3. MATERIAL UND METHODEN.....	36
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	36
3.2. DATENERFASSUNG.....	36
3.3. DATENBANK.....	37
3.3.1. Erfassung der Patientencharakteristika.....	37
3.4. STATISTISCHE ANALYSE	37
4. ERGEBNISSE.....	39
4.1. ALLGEMEINES PATIENTENKOLLEKTIV	39
4.1.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND BEGLEITERKRANKUNGEN	39
4.1.2. KLINISCHE PRÄSENTATION UND BEFUNDE	42
4.1.3. KLINISCHER VERLAUF	45
4.1.4. INTRAHOSPITALE MORTALITÄT.....	46
4.1.5. MORTALITÄT IN FOLLOW-UP UND PRÄDIKTOREN.....	46
4.2. KONSERVATIVE UND OPERATIVE BEHANDLUNG	52
4.2.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND BEGLEITERKRANKUNGEN	52
4.2.2. KLINISCHE PRÄSENTATION UND BEFUNDE	55
4.2.3. KLINISCHER VERLAUF	57
4.2.4. LANGZEITVERLAUF NACH ENDOKARDITIS.....	58
4.2.5. KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION	62
4.3. NATIVKLAPPEN- /PROTHESEN- / CIED- ENDOKARDITIS.....	73
4.3.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND BEGLEITERKRANKUNGEN	73
4.3.2. KLINISCHE PRÄSENTATION UND BEFUNDE	75
4.3.3. KLINISCHER VERLAUF	78
4.3.4. LANGZEITVERLAUF NACH ENDOKARDITIS.....	80
4.4. KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS.....	83
4.4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND BEGLEITERKRANKUNGEN	83
4.4.2. BEFUNDE	85
4.4.3. KLINISCHER VERLAUF	85
4.4.4. LANGZEITVERLAUF NACH ÜBERLEBTER ENDOKARDITIS (VERGLEICH KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS).....	87

5. DISKUSSION	90
5.1. DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE PATIENTENMERKMALE	90
5.1.1. ALTER	90
5.1.2. GESCHLECHT	91
5.1.3. KOMORBIDITÄTEN	92
5.1.4. KLINISCHE PRÄSENTATION	94
5.1.5. BILDGEBUNG	98
5.1.6. MORTALITÄT	100
5.1.7.1. DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN LETALITÄT	102
5.1.7.2. DETERMINANTEN DER LETALITÄT IN FOLLOW-UP	103
5.1.8. LEBENSQUALITÄT NACH ÜBERLEBTER ENDOKARDITIS	103
5.2. VERGLEICH ZWISCHEN OPERATIVER UND KONSERVATIVER BEHANDLUNG- FOLLOW UP ..	105
5.2.1. ZEITPUNKT DER OPERATIVEN BEHANDLUNG	108
5.2.2. KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT OPERATIONSINDIKATION	112
5.3. NATIVKLAPPEN-/PROTHESEN- UND CIED-ENDOKARDITIS- VERGLEICH	115
5.4. KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS- VERGLEICH	119
6. ZUSAMMENFASSUNG	124
7. LITERATURVERZEICHNIS	127
DANKSAGUNG	146
LEBENS LAUF	147

Abkürzungsverzeichnis

AHA/ACC	American/heart association/American College of Cardiology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	Zirka
CCT	Kraniale Computertomographie
CCF	Congestive cardiac failure
CIED	Cardiac implantable electronic devices
CIED-IE	Cardiac implantable electronic devices-infektiöse Endokarditis
CNIE	Culture negative infective endocarditis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPIE	Culture positive infective endocarditis
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
IE	Infektiöse Endokarditis
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KliLU	Klinikum der Stadt Ludwigshafen
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRT	Magnetresonanztomographie
nl	Nanoliter
NV	Native valve
NV-IE	Native valve-infektive endocarditis
PCT	Procalcitonin
PET CT	Positronenemissionstomographie Computertomographie
PM	Pacemaker
p.o.	per os
PV	Prosthetic valve
PV-IE	Prosthetic valve-infective endocarditis
nl	Nanoliter
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
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis:

TABELLE 1- PATIENTENZAHLEN UND ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	41
TABELLE 2- MIKROBIOLOGIE UND ERREGER	43
TABELLE 3- BEHANDLUNGSARTEN	46
TABELLE 4-TODESURSACHE	48
TABELLE 5- MORTALITÄT.....	48
TABELLE 6- REHOSPITALISATIONEN.....	51
TABELLE 7 - VERGLEICH -OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG.....	53
TABELLE 8- MIKROBIOLOGIE- VERGLEICH-OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG.....	56
TABELLE 9- REHOSPITALISIERUNGEN - VERGLEICH-OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG	58
TABELLE 10- MORTALITÄT- VERGLEICH-OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG	60
TABELLE 11- TODESURSACHE VERGLEICH-OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG.....	61
TABELLE 12- PATIENTENCHARAKTERISTIKA-VERGLEICH (OPERATIVE BEHANDLUNG, KONSERVATIVE MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION)	63
TABELLE 13-MIKROBIOLOGIE-VERGLEICH (OPERATIVE BEHANDLUNG, KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION)	67
TABELLE 14- MORTALITÄT- VERGLEICH (OPERATIVE BEHANDLUNG, KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION)	70
TABELLE 15-TODESURSACHE- VERGLEICH (OPERATIVE BEHANDLUNG, KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION)	71
TABELLE 16- REHOSPITALISIERUNGEN - VERGLEICH (OPERATIVE BEHANDLUNG, KONSERVATIVE BEHANDLUNG MIT UND OHNE OPERATIONSINDIKATION).....	72
TABELLE 17- PATIENTENCHARAKTERISTIKA VERGLEICH- NATIVKLAPPEN-/PROTHESEN-/CIED-ENDOKARDITIS	74
TABELLE 18- MIKROBIOLOGIE-VERGLEICH- NATIVKLAPPEN-/ PROTHESEN- /CIED- ENDOKARDITIS	77
TABELLE 19-THERAPIE-VERGLEICH- NATIVKLAPPEN- / PROTHESEN- /CIED- ENDOKARDITIS.....	79
TABELLE 20- MORTALITÄT-VERGLEICH- NATIVKLAPPEN- / PROTHESEN- /CIED- ENDOKARDITIS.....	81
TABELLE 21- REHOSPITALISATIONEN- NATIVKLAPPEN- / PROTHESEN- /CIED- ENDOKARDITIS	82
TABELLE 22- PATIENTENCHARAKTERISTIKA-VERGLEICH- KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS	84
TABELLE 23-THERAPIE -VERGLEICH- KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS.....	86
TABELLE 24- MORTALITÄTSVERGLEICH- KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS	88
TABELLE 25- REHOSPITALISATIONEN- VERGLEICH- KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS.....	89

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 - MODIFIZIERTE DUKE-KRITERIEN, (18)	23
ABBILDUNG 2 MORTALITÄT – FOLLOW UP:.....	47
ABBILDUNG 3- PRÄDIKTOREN FÜR WAHRSCHEINLICHE/SICHERE IE-BEZOGENE MORTALITÄT	49
ABBILDUNG 4- MORTALITÄT UND REHOSPITALISATIONEN- FOLLOW UP	50
ABBILDUNG 5- MORTALITÄT- VERGLEICH-OPERATIVE UND KONSERVATIVE BEHANDLUNG	60
ABBILDUNG 6- MORTALITÄT/REHOSPITALISATIONEN- NATIVKLAPPEN-/PROTHESEN- /CIED- ENDOKARDITIS ..	80
ABBILDUNG 7- MORTALITÄT- VERGLEICH- KULTURPOSITIVE UND KULTURNEGATIVE ENDOKARDITIS	87

Anhangsverzeichnis

ANHANG 1- 5Q-5D-5L FRAGEBOGEN	136
ANHANG 2- PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG.....	137
ANHANG 3- FRAGEBOGEN	142

1. Einleitung:

Die infektiöse Endokarditis ist eine durch Krankheitserreger verursachte Entzündung der innersten Schicht der Herzwand (Endokard), die insbesondere auch die Herzklappen befällt. Die Entzündung wird meistens durch eine bakterielle Infektion verursacht, seltener durch Pilze. Klinisch macht sich die Erkrankung durch allgemeine Symptome wie Leistungsabfall, Fieber oder Blässe bemerkbar, während spezifische Symptome sowohl am Herzen (Tachykardie, Herzinsuffizienz, erneutes Herzgeräusch) als auch an anderen Organen auftreten können, z.B. im Rahmen von immunologischen oder mikroembolischen Ereignissen (z.B. Haut- oder Nierenschäden, ischämischer Schlaganfall).

Die Diagnose wird anhand der sogenannten "Duke-Kriterien" gestellt, wobei positive Blutkulturen und der Nachweis einer endokardialen Beteiligung in der Bildgebung (Echokardiographie, CT oder nuklearmedizinische Verfahren wie 18F-Fluorodesoxyglukose) am aussagekräftigsten für das Vorliegen einer Endokarditis sind (1).

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine lebensbedrohliche Krankheit, wenn sie nicht rechtzeitig mit Antibiotika oder gegebenenfalls in Kombination mit einer Operation behandelt wird. Die Inzidenz der Krankheit ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund veränderter Risikofaktoren nicht zurückgegangen. Komplikationen der IE können kardiale Strukturen oder extrakardiale Organe betreffen, wenn die Ursache embolischer Genese ist. Die Häufigkeit von Komplikationen hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel dem Erreger, der Dauer der Erkrankung vor der Therapie und der Art der Behandlung.

Die hospitalen Mortalitätsraten liegen trotz Operation und moderner Antibiotikatherapie bei 10% bis 30%. Patienten mit infektiöser Endokarditis werden in der Regel bis zu 6 Wochen lang mit intravenösen Antibiotika behandelt (2).

In bestimmten Fällen von Endokarditis reichen Antibiotika allein nicht aus, um die Infektion zu bekämpfen. Die Herzchirurgie ist die einzige Möglichkeit, infiziertes Gewebe, Fremdmaterial wie Schrittmacher oder Zugänge zu entfernen, paravalvuläre Abszesse zu drainieren, potenzielle Emboliequellen zu beseitigen und die endokardiale und valvuläre Integrität wiederherzustellen. Bei bestimmten Patientengruppen wurde gezeigt, dass die frühzeitige Operation die Sterblichkeit verringert. Die Vorteile des Eingriffs gelten jedoch nicht einheitlich für alle Patienten.

Der optimale Zeitpunkt für eine frühzeitige Operation in dieser komplexen Situation ist unklar (3).

In der Doktorarbeit vom Dr. Barth et al. und der Studie vom Prof. Dr. Zahn et al. (4) wurde bereits der akute Endokarditis-Verlauf in der Klinik beobachtet. Es gibt allerdings wenig Daten bezüglich des Langzeitverlaufs nach einer Endokarditis.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist den Langzeit Verlauf von 5 Jahren zu beobachten.

2. Literaturdiskussion

2.1. Definition

Die infektiöse Endokarditis ist eine schwere Erkrankung des Endokards des Herzens und der Herzklappen, die durch eine Vielzahl von Infektionserregern verursacht wird, die von Streptokokken bis hin zu Rickettsien reichen.

Die typische Läsion der Endokarditis ist die Vegetation, die in ihren frühesten Stadien aus Fibrin und Blutplättchen besteht und nur wenige oder gar keine Entzündungszellen aufweist. Bakterien sind in den meisten Fällen die Ursache, aber auch Pilze können beobachtet werden, insbesondere bei immungeschwächten (z. B. AIDS) oder immunsupprimierten (z. B. nach Chemotherapie oder nach Transplantation) Patienten.

Viele Jahre lang wurden die Begriffe "akute bakterielle Endokarditis" (ABE) und "subakute bakterielle Endokarditis" (SBE) verwendet, aber mit der zunehmenden Kenntnis einer Vielzahl von Erregern und ihren unterschiedlichen klinischen Präsentationen hat sich der Begriff "infektiöse Endokarditis" als Standard etabliert.

In den "akuten" Fällen wurden häufig Staphylokokken oder Streptokokken identifiziert, die typischerweise eine chronisch geschädigte (z. B. kalzifizierende Aortenstenose) oder angeborene Missbildung betreffen. Der Anteil der Fälle im Zusammenhang mit rheumatischer Valvulopathie und Zahnchirurgie ist in den letzten Jahren zurückgegangen, während eine Endokarditis im Zusammenhang mit intravenösem Drogenmissbrauch, Klappenprothesen, degenerativen Klappenerkrankungen, implantierten Herzgeräten und iatrogenen oder nosokomialen Infektionen zugenommen hat. Ein steriler vegetativer Prozess kann auch die Klappen betreffen und wird normalerweise als Libman-Sacks-Endokarditis bezeichnet (5).

Die hospitalen Mortalitätsraten liegen trotz Operation und moderner Antibiotikatherapie bei 10% bis 30%. Patienten mit infektiöser Endokarditis werden in der Regel bis zu 6 Wochen lang mit intravenösen Antibiotika behandelt (2).

In bestimmten Fällen von Endokarditis reichen Antibiotika allein nicht aus, um die Infektion zu besiegen. Die Hauptindikationen für eine Operation bei der Endokarditis sind Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion, größere Vegetationen, Klappenfehler und Embolisation. Die ESC-Leitlinie klassifiziert die chirurgischen Indikationen bei

der Endokarditis als Notfall (innerhalb von 24 Stunden), dringend (innerhalb weniger Tage) und elektiv (nach 1-2 Wochen Antibiotikatherapie) (6). Die AHA/ACC-Leitlinie definiert frühe chirurgische Eingriffe als solche, die während des anfänglichen Krankenhausaufenthalts und vor Abschluss einer vollständigen Antibiotika-Therapie durchgeführt werden (7) .

2.2. Geschichte

Die folgende Darstellung erfolgte in Anhand von der Arbeit Geller et al.(5). Endokarditis wurde im Laufe der Jahrhunderte diagnostiziert, jedoch gibt es keine Dokumentation von Herzklappen-/Endothelentzündungen, bis Lazare Rivière (1589-1655) im Jahr 1646 einen Fall als den ersten Bericht über Aortenklappenerkrankungen mit Vegetationen bei Endokarditis beschrieb.

Die Arbeit von Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) legte die medizinischen Grundlagen durch die Etablierung klinischer und pathologischer Zusammenhänge zur Krankheitsentstehung.

Jean-Nicolas Corvisart (1755-1821) definierte die erste Beschreibung der Endokarditis der Mitralklappe und führte den Begriff "Vegetation" ein.

Joseph Hodgson (1788-1869) verwendete in seinem 1815 erschienenen Buch "On the Diseases of Arteries and Veins" den Begriff "Pilz", um "Wandverdickungen" zu beschreiben, die bei einem 18-jährigen Patienten auftraten, der auch an Abszessbildung der Aortenwurzel mit peripherer Embolisation litt.

René-Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), der Erfinder des Stethoskops und eine herausragende Persönlichkeit in der Geschichte der Medizin, berichtete über eine Reihe von Patienten mit infektiöser Endokarditis und beschrieb zwei Formen von Vegetationen (verruköse und kugelförmige).

Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881) beschrieb die verschiedenen Stadien der Endokarditis.

Der früheste Hinweis darauf, dass Mikroben die Ursache einer Endokarditis sind, stammt von Emanuel Fredrik Hagbarth Winge (1827-1894).

Sir Samuel Wilks (1824-1911) postulierte, dass die systemischen Symptome meist Effekte einer "arteriellen Pyämie" waren, so dass die infektiöse Endokarditis immer als mögliche Diagnose bei Patienten mit Fieber unbekannter Ursache in Betracht gezogen werden sollte.

Sir Byrom Bramwell (1847-1931) betonte als einer der ersten, dass die linken Klappen häufiger betroffen war als die rechten.

Sir William Osler (1849-1919), einer der bedeutendsten Ärzte aller Zeiten und einer der Gründungsärzte der Johns Hopkins School of Medicine, erweiterte das Verständnis der klinischen Manifestationen und Pathologie von infektiöser Endokarditis erheblich. Osler identifizierte und beschrieb die charakteristischen schmerzhaften roten Hautknötchen der bakteriellen Endokarditis ("Osler-Knötchen"), die zuerst von Kirkes beschrieben wurden. Er untersuchte Blutplättchen und Fibrin in den Vegetationen und stellte fest, dass sie aus dem Blutkreislauf stammten und keine Produkte einer Klappenschädigung waren.

Emanuel Libman (1872-1946), auch bekannt als "Osler der Jude", leistete als brillanter Arzt einen immensen Beitrag zum Verständnis der infektiösen Endokarditis. Er trug dazu bei, unser Wissen über die subakuten Formen der Krankheit zu verbessern.

Diese Fortschritte in der medizinischen Forschung und die Arbeit dieser herausragenden Ärzte haben zu einem verbesserten Verständnis der Endokarditis beigetragen.

Diese Zusammenfassung bietet einen Überblick über einige wichtige Persönlichkeiten und Meilensteine in der Geschichte der Endokarditis. Es gibt zahlreiche weitere Forscher und Ärzte, die ebenfalls einen Beitrag geleistet haben und das Verständnis dieser komplexen Erkrankung weiter vorangetrieben haben.(5)

2.3. Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der infektiösen Endokarditis beträgt 3-10 pro 100.000 Einwohner, mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 30 % innerhalb von 30 Tagen. (8) Derzeit ist *S. aureus* in den meisten Studien die häufigste Ursache für IE und macht etwa 26,6 % aller Fälle aus, gefolgt von Streptokokken der Viridans-Gruppe mit 18,7 %, anderen Streptokokken mit 17,5 % und Enterokokken mit 10,5 %. Zusammen machen diese Organismen etwa 80-90 % aller Fälle von Endokarditis aus(9).

Prädisponierende Erkrankungen wie die rheumatische Herzkrankheit werden seltener bei Fällen von infektiöser Endokarditis festgestellt, aber die Bedeutung solcher prädisponierenden Erkrankungen in Ländern mit niedrigem Einkommen bleibt bestehen (10). Obwohl weltweit weniger Fälle im Zusammenhang mit injizierendem Drogenkonsum auftreten, hat die dramatische Zunahme dieser Praxis

die Epidemiologie der Endokarditis in Nordamerika (11) und einigen osteuropäischen Ländern (12) beeinflusst.

2.4. Pathogenese

Alle Fälle von infektiöser Endokarditis entstehen durch einen komplexen Prozess:

1. Bakteriämie (nosokomial oder spontan), bei der die Organismen an die Oberfläche der Klappe gelangen.
2. Adhäsion der Organismen.
3. Eventuelle Invasion der Klappensegel

Der Schweregrad des Krankheitsbildes einer infektiösen Endokarditis wird durch verschiedene prädisponierende Faktoren beeinflusst. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem Vorschädigungen des Herzens (Endothelschaden), Erregervirulenz und das Immunsystem des Patienten (13).

Eine infektiöse Endokarditis tritt am häufigsten in der Mitralklappe auf, gefolgt von der Aortenklappe, der kombinierten Mitralklappe und Aortenklappe, der Trikuspidalklappe und selten der Pulmonalklappe. Die Infektionsraten für mechanische Klappenprothesen und bioprothetische Klappen sind identisch.

Das Fortschreiten des subakuten IE ist abhängig von einer bakteriellen Inokulation, die den Eintritt in bereits bestehende Thromben ermöglicht.

Bei der akuten IE kann der Thrombus durch den eingedrungenen Organismus, zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, entstehen oder durch ein Herzklappen-Trauma verursacht werden, z. B. durch intravenöse Katheter oder Schrittmacherdrähte. *S. aureus* kann in die Endothelzellen eindringen (Endotheliose) und die Expression von Adhäsionsmolekülen und gerinnungsfördernder Aktivität auf der Zelloberfläche erhöhen.

Es scheint schwierig zu sein, dass zirkulierende Bakterien an normalen Endotheloberflächen haften. Eine Verletzung der Herzklappe führt jedoch zu einer Veränderung der Endothelzellen, was entweder zu einer Störung der Oberfläche und zur Ablagerung von Blutplättchen und Fibrin oder zu anderen Phänomenen führt, die die Oberfläche für die Besiedlung durch zirkulierende Bakterien begünstigen (14).

Die Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von IE. Nach der bakteriellen Besiedlung der Klappe vergrößert sich die Vegetation durch weitere Zyklen der Thrombozyten-Fibrin-Ablagerung und der bakteriellen Proliferation. Einige Bakterienstämme, insbesondere IE-verursachende Staphylokokken- und

Streptokokkenstämme, können die Thrombozytenaggregation aktiver fördern als andere Bakterien. *S. aureus* kann Thrombozyten entweder über den von den Thrombozyten stammenden von-Willebrand-Faktor oder direkt an den Rezeptor des von-Willebrand-Faktors binden. Thrombozyten haben auch eine wichtige Rolle bei der Wirtsabwehr gegen die Vermehrung von Organismen in der Herzvegetation. Sie phagozytieren zirkulierende Bakterien und setzen antimikrobielle Peptide frei, die als mikrobizide Thrombozytenproteine bezeichnet werden. Die Empfindlichkeit eines bestimmten Staphylokokkenstamms gegenüber diesen Thrombozytenproteine kann die Virulenz der IE beeinflussen.

Des Weiteren können Bakterien, die tief in der Vegetation verborgen sind, eine reduzierte Stoffwechselaktivität aufweisen, da sie keine wichtigen Nährstoffe aufnehmen können. Dieser veränderte Stoffwechselzustand fördert die Resistenz des Organismus gegenüber bestimmten Antibiotika.

Die Rolle der Biofilmbildung und den Folgen von IE wird derzeit diskutiert. Es ist bekannt, dass IE im Zusammenhang mit implantierbaren Herzgeräten Biofilme in der Umgebung des Geräts verursachen kann, was zur Entwicklung von geräteassoziierten Vegetationen führt. Der Beitrag der Biofilmbildung zur nativen Herzklappen-IE ist jedoch nicht eindeutig nachgewiesen (15).

Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis kann durch verschiedene zugrunde liegende Zustände oder Erkrankungen verursacht werden, darunter Stress, Nierenversagen, Unterernährung, systemischer Lupus erythematodes und Neoplasien (16).

2.5. Mikrobiologie

Mit der Änderung der Patientenrisikofaktoren ändern sich auch die mikrobiologischen Merkmale der infektiösen Endokarditis (IE). Obwohl Streptokokken und Staphylokokken zusammen für etwa 80% der IE-Fälle verantwortlich waren, variiert der Anteil dieser beiden Organismen je nach Region und hat sich im Laufe der Zeit verändert. Das Auftreten von IE im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen ging mit einem Anstieg der Prävalenz von *Staphylococcus aureus* und koagulasenegativen Staphylokokken einher, während der Anteil von IE aufgrund von Streptokokken der Viridans-Gruppe (VGS) zurückgegangen ist. Enterokokken sind die dritthäufigste Ursache von IE und werden zunehmend mit Kontakten im Gesundheitswesen in Verbindung gebracht (17).

Heutzutage machen Staphylokokken und Streptokokken zusammen 80 % der Fälle aus. *Staphylococcus aureus* bleibt der häufigste Erreger und verursacht 25 bis 30 % der Fälle, während koagulasenegative Staphylokokken für 11 % der Fälle verantwortlich sind (18), (19).

Staphylococcus aureus ist weltweit die führende Ursache für infektiöse Endokarditis (IE) (19), (20). Diese Verschiebung ist teilweise auf das Vorhandensein von Risikofaktoren für *S. aureus*-assoziierte IE auf globaler Ebene zurückzuführen, wie intravenöser Drogenkonsum, Kontakt mit dem Gesundheitswesen und invasive Verfahren. Angesichts der zunehmenden Resistenz von *S. aureus* gegen antimikrobielle Therapien, einschließlich Vancomycin, nimmt die Bedeutung dieses Erregers als potenziell lebensbedrohliche Infektion stark zu (21).

Die koagulase-negativen Staphylokokken, darunter *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* und *Staphylococcus capitis*, gehören zur Familie der Staphylokokken und sind weit verbreitete Begleiter der Hautflora. Die koagulase-negativen Staphylokokken weisen bestimmte Merkmale auf, wie die Besiedlung von Verweilkanälen und kardialen implantierbaren elektronischen Geräten (CIEDs). Sie sind die häufigsten Erreger bei Patienten mit früher Prothesen-Endokarditis (22), (23), (24), (25). Zudem sind sie oft für im Krankenhaus erworbene Endokarditis an nativen Klappen verantwortlich. Eine besorgniserregende Eigenschaft dieser Kommensalen ist ihre Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen, die zu Abszessbildung führen können und eine hohe Resistenz gegenüber mehreren Antibiotikaklassen fördern können (26).

Die häufigsten Streptokokken, die bei Patienten mit Endokarditis isoliert werden, sind immer noch *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mutans* und *Streptococcus mitis*. Insbesondere die durch *Streptococcus bovis* verursachte infektiöse Endokarditis ist bei älteren Menschen weit verbreitet und wird mit bereits vorhandenen Kolonläsionen in Verbindung gebracht (21), (27).

Streptokokken, insbesondere Streptokokken der Viridans-Gruppe, sind für etwa 30 % der Fälle verantwortlich, wobei *Streptococcus gallolyticus* (ein Mitglied der *Streptococcus-bovis*-Gruppe) in 20 % bis 50 % der Streptokokken-Fälle beteiligt ist (18), (19).

Enterococcus spp. verursachen bis zu 30 % der nosokomialen Endokarditis und sind nach *Staphylococcus* spp. die zweithäufigste Ursache für erworbene Endokarditis. Die beiden am häufigsten für Endokarditis beim Menschen verantwortlichen

Enterokokkenarten sind *E. faecalis* und *E. faecium*. Etwa 10 % der Fälle werden durch Enterokokken, insbesondere *Enterococcus faecalis*, verursacht (18), (19). Leider sind die meisten *E. faecium*-Stämme, die derzeit in Krankenhäusern vorkommen, gegen Zellwandwirkstoffe wie Beta-Lactame und Vancomycin resistent und zeigen auch eine hohe Resistenz gegenüber Gentamicin und Streptomycin, den beiden am häufigsten gegen Enterokokken eingesetzten Aminoglykosiden in der klinischen Praxis (28).

Enterokokken sind häufig in nosokomialen Bakteriämien involviert und können auch eine medikamentenresistente infektiöse Endokarditis verursachen. Allerdings ist Enterokokken-Endokarditis im Vergleich zur Enterokokkenbakteriämie viel seltener anzutreffen. Die Häufigkeit der infektiösen Endokarditis bei Patienten mit Enterokokkenbakteriämie liegt bei weniger als 10 Prozent (29, 30) .

Gramnegative Bazillen machen etwa 5 % der Fälle aus und umfassen hauptsächlich die Organismen der HACEK-Gruppe, zu der *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* und *Kingella* gehören. Ebenfalls selten sind gramnegative Bazillen außerhalb der HACEK-Gruppe, wie *Enterobacteriaceae* und nicht fermentierende gramnegative Bazillen (31).

Die HACEK-Bakteriengruppe, bestehend aus *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp. (*A. actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus* und *A. segnis*), *Cardiobacterium hominis* und *valvarum*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* und *Denitrificans*, sind gramnegative Bakterien mit anspruchsvollen Anforderungen. Sie gehören zur normalen Mikrobiota des oralen und oberen Respirationstraktes des Menschen. Obwohl sie normalerweise eine geringe Pathogenität aufweisen, sind sie für 1-3 % der infektiösen Endokarditis verantwortlich (32).

Die HACEK-Endokarditis tritt hauptsächlich bei Patienten mit Herzkrankheiten oder künstlichen Herzklappen auf und zeichnet sich durch einen schleichenden Verlauf aus. Die Diagnoseverzögerung beträgt durchschnittlich 1 Monat bei *Haemophilus* spp. und bis zu 3 Monate bei *Aggregatibacter* und *Cardiobacterium* spp. Es ist verdeutlicht, dass *Actinobacillus actinomycetemcomitans* die häufigste Ursache und *Eikenella corrodens* die seltenste Ursache für Endokarditis innerhalb der HACEK-Gruppe ist (33).

Die pilzbedingte Endokarditis ist selten, wobei *Candida*-Arten und *Aspergillus* die wichtigsten Vertreter sind. *Candida*-Arten kommen am häufigsten vor und sollten in

routinemäßigen Blutkulturen nachgewiesen werden können. Eine Endokarditis durch andere Pilze, wie *Histoplasma capsulatum* und *Aspergillus*-Arten, ist selten und erfordert spezielle Tests wie den Nachweis von Antigenen oder speziellen Pilz-Blutkulturen. Diese sollten nur in Betracht gezogen werden, wenn Patienten besondere Risikofaktoren aufweisen, wie z. B. Krebserkrankungen, intravenösen Drogenkonsum, längeren Krankenhausaufenthalt oder das Vorhandensein einer Herzklappenprothese, nachdem häufigere Ursachen ausgeschlossen wurden.

Bei Patienten, die keine Antibiotika erhalten haben, sind *Coxiella burnetii* und *Bartonella*-Arten die häufigsten Erreger bei kulturell negativer Endokarditis. *C. burnetii* ist für 28 % bis 37 % der Fälle verantwortlich, während *Bartonella*-Spezies für 12 % bis 28 % der Fälle verantwortlich sind (34-36).

Andere seltene Erreger, die eine infektiöse Endokarditis verursachen können, sind gramnegative Bakterien wie *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Mykoplasma* spp. und *Tropheryma whippelii*. *Tropheryma whippelii* ist für bis zu 6 % der Fälle von kulturell negativer Endokarditis verantwortlich (37, 38). *C. acnes*, obwohl selten, kann ebenfalls eine kulturell negative Endokarditis verursachen, da einige Stämme eine längere Inkubationszeit in der Blutkultur benötigen (18). Darüber hinaus können einige Stämme von *C. acnes* in Blutkulturen möglicherweise nicht wachsen (39).

Die polymikrobielle infektiöse Endokarditis ist zwar selten, tritt aber am häufigsten in Assoziation mit injizierendem Drogenkonsum auf (21).

Eine Standard-Inkubationszeit von 5 Tagen für Blutkulturen ist ausreichend, um fast alle kultivierbaren Erreger der Endokarditis, einschließlich *Candida*-Arten, nachzuweisen. Die HACEK-Organismen galten aufgrund ihrer empfindlichen Natur traditionell als schwierig in Blutkulturen nachweisbar, weshalb längere Inkubationszeiten empfohlen wurden.

Moderne Blutkultursysteme enthalten jedoch ausreichend Zusätze, um das Wachstum von *Abiotrophia*- und *Granulicatella*-Arten (ernährungsbedingte Streptokokken) zu fördern. *Brucella*-Spezies sind in den Vereinigten Staaten eine seltene Ursache von Endokarditis, und der Nachweis in Routine-Blutkulturen erfolgt normalerweise innerhalb der üblichen 5-tägigen Inkubationszeit. Bei Verdacht auf *Brucella*-Endokarditis kann eine serologische Untersuchung besonders hilfreich sein.

Es ist jedoch wichtig, die besondere Beachtung auf *Propionibacterium acnes* (ehemals *Propionic acnes*) zu lenken, da einige Stämme dieser Spezies eine längere Inkubationszeit von beispielsweise 14 Tagen in Blutkulturen erfordern können (39).

Wenn in den Blutkulturen kein Wachstum festgestellt wird (was bei etwa 10% bis 30% der Patienten der Fall ist) und der klinische Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis weiterhin besteht, insbesondere wenn keine vorherige Antibiotikabehandlung erfolgte, sollte nach Rücksprache mit dem Labor eine Verlängerung der Inkubationszeit in den Blutkulturflaschen erwogen werden. Zusätzlich sollten serologische Tests durchgeführt werden. Es sollten mögliche Ursachen für eine kulturnegative Endokarditis in Betracht gezogen werden, wie *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei* und einige Pilze, insbesondere *Aspergillus* spp. *C. burnetii* ist bei 28% bis 37% der Fälle verantwortlich, während *Bartonella*-Spezies bei 12% bis 28% der Fälle nachgewiesen werden (37, 38). Im Allgemeinen führen diese Erreger zu einer subakuten Endokarditis, die zu erhöhten IgG-Titern führt (13).

Bei Patienten, die aufgrund einer Endokarditis einer Klappenoperation unterzogen werden, kann der Erreger in den meisten Fällen durch den Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus dem Klappengewebe identifiziert werden. Die Anwendung einer breitbandigen PCR auf Vollblut wird aufgrund ihrer geringen Empfindlichkeit nicht empfohlen.

Wenn alle mikrobiologischen Tests negativ ausfallen, sollten andere Ursachen für eine nicht-bakterielle thrombotische (marantische) Endokarditis in Betracht gezogen werden. Dazu gehören maligne Erkrankungen, hyperkoagulierbare Zustände, systemischer Lupus erythematoses (Libman-Sacks-Endokarditis) und Traumata. Diese können durch geeignete Untersuchungen und Tests ausgeschlossen werden (8).

Serologische Tests sind bei der Diagnose von Endokarditis für bestimmte Organismen wie *C. burnetii* und *Bartonella*-Spezies nachweislich hilfreich. Bei einer Infektion mit diesen Erregern kommt es häufig zu einer erhöhten Produktion spezifischer Antikörper. Der Nachweis von Antikörpern im Blutserum kann dazu beitragen, eine aktuelle oder frühere Infektion zu bestätigen.

2.6. Klinische Präsentation

Das klinische Krankheitsbild der IE ist äußerst variabel und kann in akuter, subakuter oder chronischer Form auftreten. Es hängt von den verschiedenen Mikroorganismen, den zugrunde liegenden kardialen Bedingungen und bestehenden Begleiterkrankungen ab. Bis zu 90 % der Patienten präsentieren sich mit Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Appetitverlust. Etwa 25 % der Patienten zeigen bei der Vorstellung Anzeichen von embolischen Phänomenen. Bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren, Herzgeräuschen sowie vaskulitischen und embolischen Phänomenen, die mit einer IE assoziiert sind, sollte eine sorgfältige Diagnosestellung in Betracht gezogen werden (6, 34, 40-42).

Das klinische Bild der infektiösen Endokarditis (IE) kann zu charakteristischen pathologischen Veränderungen in mehreren Organen führen. Thrombozyten-Fibrin-Matrix-Teile der Vegetationen können sich von der infizierten Herzklappe lösen und mit dem arteriellen Blut wandern, was zu septischen Embolien führt. Diese Embolien können nahezu jedes Organsystem betreffen und sich auf unterschiedliche Weise klinisch manifestieren. Große Embolien können das umliegende Gewebe ausreichend blockieren, um eine Sauerstoffversorgung zu verhindern und einen Infarkt im betroffenen Gewebe zu verursachen. Dieser pathogenetische Prozess kann zu embolischen Schlaganfällen, Herzinfarkten sowie Nieren-, Milz-, Darm- und Hautinfarkten führen. Bakterien, die in den Embolien eingebettet sind, können in das umgebende Gewebe eindringen und dort Abszesse bilden. Darüber hinaus können extrakardiale Manifestationen durch die Ablagerung von Immunkomplexen oder die direkte Besiedlung anderer Gewebe aufgrund von Bakteriämie entstehen.

Im Herzen treten typischerweise Vegetationen an der Schließlinie eines Klappenblattes auf der atrialen Oberfläche der atrioventrikulären Klappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe) oder auf der ventrikulären Oberfläche der semilunaren Klappen (Aortenklappe und Pulmonalklappe) auf. Diese Vegetationen können unterschiedlich groß sein und einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreichen. Die Infektion kann zu Perforationen der Klappenblätter oder zur Ruptur von Chordae tendineae, des Interventrikularseptums oder des Papillarmuskels führen. Klappenringabszesse mit Fistelbildung im Myokard oder Herzbeutel können insbesondere bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* auftreten. Myokardinfarkte können als embolische Komplikationen der IE auftreten, insbesondere bei Patienten mit Aortenklappen-IE.

Nierenmanifestationen bei IE können Infarkte aufgrund von Embolien, Abszesse aufgrund direkter Besiedlung durch Emboli oder eine glomeruläre Nephritis umfassen. Neurovaskuläre Manifestationen können durch Mykotische Aneurysmen verursacht werden, die lokale Ausweitungen von infizierten Arterien darstellen. Diese Aneurysmen können durch direkte bakterielle Invasion der Arterienwand, Verschluss der Vasorum oder Ablagerung von Immunkomplexen entstehen. Sie treten häufig in Hirngefäßen auf, können aber in fast jedem Gefäßbett auftreten. Mykotische Aneurysmen können symptomatisch sein und zu Blutungen führen oder bei Patienten ohne neurologische Symptome entdeckt werden.

Thromboembolisches Showering, bei dem winzigen Emboli kleine Gefäße verstopfen, kann zur Bildung septischer Lungenembolien führen. Dies tritt häufig bei Trikuspidalklappeninfektionen auf oder kann auch von anderen Quellen von Mikroembolien wie zentralen Venenkathetern ausgehen. Septische Lungenembolien gehen oft mit Lungenentzündungen, Pleuraergüssen oder Empyemen einher. Auf Röntgenbildern des Brustkorbs erscheinen sie normalerweise als keilförmige Verdichtungen an den Rändern der Lunge, manchmal jedoch auch als runde "Cannonball"-Läsionen, die Tumoren ähneln können (43).

Hautmanifestationen bei IE umfassen Petechien, Hautinfarkte, Osler-Knoten und Janeway-Läsionen. Osler-Knoten bestehen aus einer Intimaproliferation der Arteriolen, die sich auf Venolen und Kapillaren ausdehnen kann, und gehen oft mit Thrombose und Nekrose einher (44). Ein diffuses perivaskuläres Infiltrat aus Neutrophilen und Monozyten umgibt die Hautgefäße. In den Läsionen können auch Immunkomplexe gefunden werden. Janeway-Läsionen werden durch septische Embolien verursacht und sind durch das Vorhandensein von Bakterien, Neutrophilen, Nekrosen und subkutanen Blutungen gekennzeichnet (45, 46, 47).

Bei IE-Patienten können Roth'sche Flecken in den Augen auftreten. Diese immunologischen Phänomene manifestieren sich bei einer funduskopischen Untersuchung als Netzhautblutungen mit einem blassen Zentrum. Darüber hinaus kann es zu einer direkten bakteriellen Besiedlung des Auges kommen, was zu einer Endophthalmitis führt, einer Entzündung, die den Glaskörper und/oder das Kammerwasser betrifft. Eine Endophthalmitis tritt besonders häufig bei IE durch *Staphylococcus aureus* auf (48).

Diese verschiedenen Manifestationen der IE betreffen verschiedene Organsysteme und tragen zur Komplexität und Heterogenität der Krankheit bei.

2.7. Verlaufsformen

Die IE ist keine einzelne Krankheit. Es gibt mehrere Formen der IE mit unterschiedlichen klinischen Bildern, Behandlungsansätzen und Prognosen. Daher muss die IE entsprechend der Infektionslokalisierung (linksseitige native Klappe, prothetische Klappe, rechtsseitige Klappe und gerätebedingte Infektion) sowie nach der Art des Erwerbs (in der Gemeinschaft erworben, im Gesundheitswesen erworben oder durch intravenösen Drogenmissbrauch erworben) klassifiziert werden (49).

In der Vergangenheit wurde die IE als akut, subakut oder chronisch eingeteilt (50). Die derzeitige Klassifizierung bezieht sich auf die Aktivität der Erkrankung und ihre Rezidivrate, den Diagnosestatus (definitiv / möglich), die anatomische Lokalisation (links / rechts), ob es sich um eine native Klappen-IE (NVE) oder eine Klappenprothese-IE (PVE) handelt, und die Mikrobiologie der Erkrankung (d. h. den beteiligten Mikroorganismus und die Kultur / Serologie / PCR / histologische Ergebnisse). Auch die Charakterisierung der Patientenpopulation ist zu einem wichtigen Faktor geworden (d. h. ob es sich um ältere Menschen handelt oder ob sie durch nosokomiale IE, angeborene Herzerkrankungen, intravenösen Drogenmissbrauch usw. gekennzeichnet sind).

Eine Besonderheit ist die IE von Prothesenklappen (PVE). Als frühe PVE wird eine IE definiert, die innerhalb eines Jahres nach der Operation auftritt, und als späte PVE eine IE, die nach einem Jahr auftritt, da es signifikante Unterschiede zwischen den mikrobiologischen Profilen vor und nach diesem Zeitpunkt gibt. Dies ist jedoch eine artifizielle Unterscheidung. Von Bedeutung ist nicht die Zeit zwischen dem Klappenersatzverfahren und dem Auftreten einer IE, sondern ob die IE perioperativ erworben wird und welcher Mikroorganismus beteiligt ist. Ein großes, prospektives, multizentrisches, internationales Register berichtete, dass 37 % der PVE-Fälle mit nosokomialen Infektionen oder nicht-nosokomialen, durch das Gesundheitswesen bedingten Infektionen bei ambulanten Patienten mit umfangreichem Kontakt zum Gesundheitswesen in Verbindung standen(51).

Cardiovascular implantable electronic devices – Endokarditis (CIED-Endokarditis) ist definiert als eine Infektion, die sich auf die Elektrodenleitungen, die Herzklappen oder die endokardiale Region ausdehnt. Die Unterscheidung zwischen lokaler Geräteinfektion und CIED-IE ist jedoch häufig schwierig. Eine lokale Geräteinfektion ist definiert als eine auf die Tasche des Herzgeräts begrenzte Infektion und wird klinisch vermutet, wenn lokale Entzündungszeichen an der Taschenstelle des

Aggregats vorhanden sind, einschließlich Erythem, Wärme, Fluidität, Wunddehiszenz, Erosion, Empfindlichkeit oder eitrige Drainage (18).

Eine Rechtsseitige IE macht 5-10 % der IE-Fälle aus, meistens bei Patienten mit Herzschrittmacher, ICD, zentralem Venenkatheter oder KHK also wird diese Situation am häufigsten bei IVDA's beobachtet, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitiger Seropositivität für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder bei immunsupprimierten Patienten (52).

Die nichtbakterielle thrombotische Endokarditis (d. h. marantische Endokarditis, Libman-Sacks-Endokarditis oder verruköse Endokarditis) ist durch das Vorhandensein steriler Vegetationen aus Fibrin und Thrombozytenaggregaten auf Herzklappen und konsekutiver Destruktion gekennzeichnet. Die nichtbakterielle thrombotische Endokarditis wird mit zahlreichen Krankheiten in Verbindung gebracht, wie z. B. Krebs, Bindegewebserkrankungen (d. h. Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, die Antiphospholipid-Antikörper, die so genannte Libman-Sacks-Endokarditis, besitzen), Autoimmunerkrankungen, hyperkoagulierbaren Zuständen, Septikämie, schweren Verbrennungen oder chronischen Krankheiten wie Tuberkulose, Urämie oder AIDS. Es handelt sich um eine potenziell lebensbedrohliche Quelle für Thromboembolien, deren wichtigste klinische Manifestation (53).

Die Inzidenz von IE während der Schwangerschaft wurde mit 0,006 % angegeben (54). Die Inzidenz von IE bei Patientinnen mit Herzerkrankungen liegt bei 0-1,2 % und ist bei Frauen mit einer mechanischen Klappenprothese höher.

2.8. Diagnostik

Die Diagnose einer IE gestaltet sich nicht immer einfach. Zur Erfassung dieser Erkrankung wurde eine Strategie entwickelt, die klinische, mikrobiologische und echokardiographische Befunde kombiniert und als modifizierte Duke-Kriterien bekannt ist (Abbildung 1).

Abbildung 1 - Modifizierte Duke-Kriterien, (18)

Definition der in den ESC 2015-modifizierten Kriterien zur Diagnose der IE benutzten Begriffe (Modifizierungen in Fettdruck)
Hauptkriterien
<p>1. Blutkulturen positiv für eine IE</p> <p>a. Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen: › Viridans-Streptokokken, Streptococcus gallolyticus (S. bovis), HACEK-Gruppe, Staphylococcus aureus; oder › ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus; oder</p> <p>b. Mikroorganismen vereinbar mit einer IE 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</p> <p>c. Eine einzelne positive Blutkultur mit Coxiella burnetii oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer $> 1:800$</p>
<p>2. Bildgebung positiv für eine IE</p> <p>a. Echokardiogramm positiv für IE: › Vegetation › Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel › Klappenperforation oder Aneurysma › neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese</p> <p>b. Abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im 18F-FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten</p> <p>c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen</p>
Nebenkriterien
1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
2. Fieber: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$
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-Spots, Rheumafaktoren
5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium (s.o.) entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Organismus
HACEK = Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae und K. denitrificans.

In den aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology bleibt der Erregernachweis mittels Blutkulturen und Echokardiographie die zentrale diagnostische Methode. Wenn ein hoher klinischer Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis besteht, sollten wiederholte Blutkulturen entnommen und eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden. Zusätzlich können bildgebende Verfahren wie die Multislice-Computertomographie (MSCT), Magnetresonanztomographie (MRT), ^{18}F -Fluordesoxyglukose-

Positronenemissionstomographie (FDG-PET) und Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) eingesetzt werden (15).

Die Diagnose einer IE basiert in der klinischen Praxis in der Regel auf der Verbindung eines infektiösen Syndroms mit dem Hinweis auf Klappenerkrankungen. Um die Schwierigkeiten bei der Diagnose dieser Krankheit zu erleichtern, wurden verschiedene Kriterien vorgeschlagen. Im Jahr 2000 wurden die modifizierten Duke-Kriterien zur diagnostischen Klassifizierung empfohlen (DUKE Kriterien-Abbildung 1). Diese Kriterien beruhen auf klinischen, echokardiografischen und laborbasierten Befunden sowie auf den Ergebnissen von Blutkulturen und Serologien. Bei der Auswertung epidemiologischer Studien am Ende der Nachbeobachtung der Patienten zeigen die modifizierten Duke-Kriterien eine Gesamtsensitivität von etwa 80 %. Es ist jedoch zu beachten, dass die diagnostische Genauigkeit der modifizierten Duke-Kriterien in der klinischen Praxis, insbesondere bei Endokarditis von Herzklappenprothesen (PVE) und bei Herzschrittmacher- oder Defibrillatorleitungen, geringer ist. In diesen Fällen kann die Echokardiographie in bis zu 30 % der Fälle normal oder nicht aussagekräftig sein (18).

Bei Blutkultur-negativer IE gestaltet sich die Diagnose besonders schwierig, und es wurden neue mikrobiologische und bildgebende Verfahren entwickelt, um das Vorhandensein der IE nachzuweisen. Nach der Diagnosestellung ist die Behandlung am effektivsten, wenn ein multidisziplinäres Team mit Fachkenntnissen in Infektionskrankheiten, Kardiologie und Herzchirurgie beteiligt ist. Dieses Team kann gemeinsam die beste therapeutische Strategie festlegen und den Patienten entsprechend behandeln (15).

Die Diagnose einer infektiösen Endokarditis (IE) basiert auf dem klinischen Bild, den echokardiografischen Befunden und der mikrobiologischen Diagnose. Die Duke-Kriterien und die modifizierten Duke-Kriterien sind diagnostische Kriterien, die eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der IE bieten.

2.8.1. Laborchemische und mikrobiologische Diagnostik

Zusätzlich zu speziellen mikrobiologischen und bildgebenden Untersuchungen wurden Laboruntersuchungen und Biomarker bei Sepsis-Syndromen und Endokarditis untersucht. Allerdings haben diese Biomarker aufgrund ihrer geringen Spezifität für Endokarditis und ihrer primären Rolle bei der Diagnose von Sepsis keine herausragende Bedeutung als Hauptdiagnosekriterien für Endokarditis.

Der Schweregrad einer Sepsis kann durch eine Reihe von Laboruntersuchungen bestimmt werden, darunter der Grad der Leukozytose/Leukopenie, die Anzahl unreifer weißer Blutkörperchen, die Konzentrationen von CRP (C-reaktives Protein), und Procalcitonin, die BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) sowie Marker für Funktionsstörungen der Endorgane wie Laktatämie, erhöhtes Bilirubin, Thrombozytopenie und Veränderungen der Serumkreatininkonzentration. Keiner dieser Biomarker ist jedoch spezifisch für Endokarditis.

Bestimmte Laboruntersuchungen werden auch in chirurgischen Scoring-Systemen verwendet, die zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Endokarditis relevant sind. Dazu gehören Bilirubin, Kreatinin und Thrombozytenzahl im Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score sowie die Kreatinin-Clearance im European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II. Diese Laborparameter helfen bei der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands und des Risikos von Komplikationen bei Patienten mit Endokarditis, ersetzen jedoch nicht die klinische Beurteilung und die spezifischen diagnostischen Verfahren (18).

Blutkulturen sind der Standardtest zur Bestimmung der mikrobiologischen Ätiologie der infektiösen Endokarditis (55, 56). Die Empfehlungen bezüglich der Anzahl und des Zeitpunkts von Blutkulturen unterscheiden sich je nach Leitlinie. Die American Heart Association und die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfehlen mindestens drei Blutkultur-Sets (jeweils mit 10 ml Blut), wobei jedes Set eine aerobe und eine anaerobe Flasche enthält (15).

Bei positivem serologischem Befund sollte eine Polymerase-Kettenreaktion im Blut durchgeführt werden, um die verursachenden Bakterien zu identifizieren (57).

Wenn ein Mikroorganismus identifiziert wurde, sollten die Blutkulturen nach 48-72 Stunden wiederholt werden, um die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen. Automatisierte Geräte überwachen kontinuierlich das Bakterienwachstum, sodass den Ärzten schnell Berichte zur Verfügung gestellt werden können. Wenn eine positive Blutkulturflasche identifiziert wird, erfolgt die vorläufige Identifizierung anhand der Gram-Färbung (18).

Falls die Blutkulturen negativ sind, was in den meisten Fällen darauf zurückzuführen ist, dass der Patient vor der diagnostischen Untersuchung Antibiotika erhalten hat, spricht man von einer Blutkultur-negativen infektiösen Endokarditis (BCNIE). BCNIE tritt in 2,5-31 % aller Fälle von infektiöser Endokarditis auf und kann die Diagnose und den Behandlungsbeginn häufig verzögern. Bei negativen Blutkulturen und

vorheriger Antibiotikatherapie sollten in der Regel die Antibiotika abgesetzt und die Blutkulturen erneut entnommen werden.

Ein zunehmendes Problem ist die Infektion mit Antibiotika-resistenten Organismen, die mit herkömmlichen mikrobiologischen Techniken schwer zu isolieren sind. Infektionen mit gramnegativen Bakterien und Pilzerregern bei infektiöser Endokarditis sind selten und treten in erster Linie im Gesundheitswesen auf. Spezialisierte Tests wie serologische Tests und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) unter Verwendung von Blut oder Klappenbiopsien können in bis zu 60 % der Fälle den verursachenden Erreger nachweisen. Die Ätiologie einer kulturell negativen infektiösen Endokarditis variiert je nach geografischen und epidemiologischen Faktoren. Zu den wichtigen Erregern gehören *Coxiella burnetii* (der Erreger des Q-Fiebers), *Bartonella*-Arten, *Brucella*-Arten und *Tropheryma whippelii*. Bestimmte Risikofaktoren wie Kontakt mit Vieh oder Schlachthöfen (für *Brucella* und *Coxiella*), Obdachlosigkeit oder Alkoholismus (für *Bartonella quintana*), Reisen in den Nahen Osten oder den Mittelmeerraum oder der Verzehr von nicht pasteurisierten Milchprodukten (für *Brucella*), Kontakt mit Katzen (für *Bartonella henselae*) oder ausgedehnter Kontakt mit dem Gesundheitswesen bei einem Patienten mit einer Herzklappenprothese und negativen Blutkulturen (für *Aspergillus*) können bei der Beurteilung potenzieller Fälle von infektiöser Endokarditis hilfreiche Hinweise liefern (15).

Sind die serologischen Befunde negativ, ist eine molekulare Untersuchung von Blut oder exzidiertem Klappenmaterial sinnvoll, einschließlich einer breiten Polymerase-Kettenreaktion für bakterielle 16S-Ribosomen-Ribonukleinsäure-Gene sowie gezielte Polymerase-Kettenreaktionen für *Tropheryma whippelii*, *Bartonella*-Arten und Pilze.

Bleibt die mikrobiologische Untersuchung negativ, sollte eine Autoimmunerkrankung in Betracht gezogen werden. Es sollten Tests auf antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren sowie Tests auf das Antiphospholipid-Syndrom (Antikardiolipin-Antikörper [Immunglobulin (Ig)G] und Anti-B2-Glykoprotein-1-Antikörper [IgG und IgM]) durchgeführt werden (57, 58).

Wenn alle anderen Tests negativ ausfallen und der Patient eine Bioprothese vom Schwein erhalten hat, zusammen mit Anzeichen einer allergischen Reaktion, sollte nach Antikörpern gegen Schweinefleisch gesucht werden (18).

2.8.2. Bildgebende Diagnostik

Die Echokardiographie spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnose und dem Management von Komplikationen der infektiösen Endokarditis (IE). Sie ist entscheidend für die Diagnose und Bewertung des Schweregrads der Erkrankung, die Einschätzung der kurz- und langfristigen Prognose, die Vorhersage von Embolien und die Nachsorge von Patienten unter spezifischer Antibiotikatherapie (6).

Die Echokardiographie sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf infektiöse Endokarditis (IE) als erste bildgebende Untersuchung durchgeführt werden. Wenn die transthorakale Echokardiographie (TTE) negativ ausfällt und weiterhin ein hoher Verdacht auf IE besteht, sollte eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose erfolgen, da sie eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Vegetationen aufweist (90 %-100 % für TEE im Vergleich zu 40 %-63 % für TTE)(6).

Im Jahr 1994 schlug Durack eine neue Klassifizierung der infektiösen Endokarditis (IE) vor, bekannt als die Duke-Kriterien. Diese Kriterien führten zum ersten Mal die Echokardiographie als Hauptkriterium für die Diagnose von IE ein. Die wichtigsten echokardiographischen Kriterien für IE umfassen das Vorhandensein von Vegetationen (abnormale Wachstumsmassen auf den Herzklappen), Abszessen und neuen Dehiszenzen (Aufbrechen von Nahtstellen) bei Prothesenklappen. Diese Befunde sind entscheidend für die Diagnosestellung und die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung (59).

Die dreidimensionale transösophageale Echokardiographie (3D-TEE) bietet eine zusätzliche Option zur Darstellung von Klappenvegetationen, Abszessen, Perforationen, paravalvulären Lecks, Dehiszenzen und der Lokalisierung von Infektionen in Bezug auf die Klappen- und Herzstruktur. Im Vergleich zur herkömmlichen zweidimensionalen TEE ermöglicht die 3D-TEE eine genauere räumliche Darstellung der betroffenen Bereiche. Dadurch kann die 3D-TEE eine wertvolle Ergänzung bei der Diagnosestellung und der Bewertung der Schwere und Ausdehnung der infektiösen Endokarditis (IE) sein. Sie kann auch bei der Planung von chirurgischen Eingriffen und der Überwachung des Behandlungsverlaufs hilfreich sein (60).

Die EKG-gesteuerte kardiale CT mit Angiographie (CTA) oder ohne Angiographie ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem sowohl Klappen- als auch perivalvuläre IE-Läsionen beurteilt werden können(18).

Bei einer Aorten-IE kann die CT außerdem geeignet sein, die Größe, Anatomie und Verkalkung der Aortenklappe, der Aortenwurzel und des aufsteigenden Aortensegments zu bestimmen, was für die chirurgische Planung von Bedeutung sein kann. Eine kontrastmittelverstärkte MSCT kann begleitende Lungenerkrankungen wie Abszesse und Infarkte nachweisen und ermöglicht eine schnelle und umfassende Untersuchung des systemischen arteriellen Gefäßsystems(61).

Die Herz-CT wird häufig zur präoperativen Beurteilung des Vorliegens einer Koronararterienerkrankung bei IE eingesetzt, wenn die Durchführung einer Koronarangiographie das Risiko einer Vegetationsembolie und/oder einer hämodynamischen Dekompensation beinhaltet(18).

Eine abnorme Aktivität im Bereich der Klappenprothese, die mittels Fluor-18-Fluordesoxyglukose ([¹⁸F]FDG) PET/CT oder radioaktiv markierten Leukozyten SPECT/CT nachgewiesen wird, gilt als ein wichtiges Kriterium gemäß den ESC 2015 IE-Kriterien. Die PET-Technologie ermöglicht hochauflösende Bilder durch den Einsatz von biologisch aktiven Substanzen, die mit Positronen-Emittern markiert sind.

Die Hauptvorteile von PET/CT und WBC SPECT/CT sind die Möglichkeit, einer simultanen Untersuchung der kardialen und extrakardialen Untersuchung in einem einzigen bildgebenden Verfahren durchzuführen und gleichzeitig das Vorhandensein von extrakardialen Infektionsherden aufgrund sowohl septischer Embolien als auch primärer Infektionsprozesse zu erkennen(60, 62).

Die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) ist genauer als die zerebrale CT, um Embolien im Gehirn nachzuweisen. Gemäß den Richtlinien der American Heart Association sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter infektiöser Endokarditis und neurologischer Beeinträchtigung, definiert als Kopfschmerzen, meningeale Symptome oder neurologische Defizite, sowie bei Verdacht auf Spondylodiszitis eine zerebrale MRT durchgeführt werden.

Es ist wichtig, Wirbelsäuleninfektionen wie Spondylodiszitis und Osteomyelitis bei Patienten mit infektiöser Endokarditis zu diagnostizieren, da beide Zustände mit einer hämatogenen Ausbreitung zusammenhängen. Etwa ein Drittel der Fälle von Spondylodiszitis wird durch eine infektiöse Endokarditis verursacht (63).

2.9. Therapie

Die Behandlung der infektiösen Endokarditis (IE) erfordert eine koordinierte Zusammenarbeit eines spezialisierten Teams, das idealerweise in einem Referenzzentrum untergebracht ist. Dieses Team sollte aus verschiedenen Fachärzten bestehen, darunter Kardiologen mit Schwerpunkt auf Herzklappenerkrankungen und kardialer Bildgebung, Infektionskrankheiten- oder Mikrobiologie-Spezialisten, Herzchirurgen sowie Spezialisten für kardiale Geräte.

Zusätzlich sollte das Team Zugang zu neurologischem und neurochirurgischem Fachwissen haben, da neurologische Komplikationen bei IE auftreten können und eine multidisziplinäre Betreuung erfordern.

Die Zusammenarbeit und das Expertenwissen dieser verschiedenen Fachbereiche ermöglichen eine rasche Diagnosestellung, eine effektive Behandlungsplanung und eine adäquate Überwachung der Patienten mit IE. Ein spezialisiertes Team kann die besten Behandlungsstrategien entwickeln und eine optimale Versorgung sicherstellen(8).

2.9.1. Antibiotika- Therapie

Das antimikrobielle Behandlungsschema kann je nach Kulturergebnissen, Resistenz, Schweregrad der Infektion und Vorhandensein von prothetischem Material angepasst werden. Im Allgemeinen wird eine Kombinationstherapie bevorzugt, um das Auftreten von Resistenzen zu verringern und eine synergistische antimikrobielle Aktivität zu erzielen. Eine Ausnahme bildet der meticillinsensitive *Staphylococcus aureus*, für den eine Monotherapie mit Flucloxacillin ausreichend ist und die Zugabe von Gentamicin die Nephrotoxizität erhöht.

Wenn Beta-Lactame nicht verabreicht werden können, sollte, sofern verfügbar, Daptomycin verwendet werden und in Kombination mit einem anderen wirksamen Antistaphylokokkenmittel gegeben werden, um die Wirksamkeit zu erhöhen und die Entwicklung von Resistenz zu vermeiden. In der Regel ist eine Behandlung von mindestens 4-6 Wochen erforderlich, in einigen Fällen sogar deutlich länger (z. B. bei infektiöser Endokarditis durch Q-Fieber)(64).

Patienten mit unkomplizierter nativer Klappenendokarditis aufgrund von Penicillinempfindlichen oralen Streptokokken und *Streptococcus bovis* profitieren von einer kurzfristigen 2-wöchigen Therapie, bei der Penicillin oder Ceftriaxon mit Gentamicin oder Netilmicin kombiniert wird (abhängig von der Nierenfunktion).

Bei Penicillin-resistenten Fällen muss die Aminoglykosid-Behandlung mindestens 2 Wochen lang durchgeführt werden, und kurzfristige Therapieschemata werden nicht empfohlen. In solchen Fällen könnte Vancomycin bevorzugt werden (in Kombination mit Aminoglykosiden).

Bei Methicillin-resistenten und Vancomycin-resistenten Staphylokokken können Vancomycin und Daptomycin die einzigen Optionen zur Behandlung schwerer Infektionen sein.

Enterokokken sind hochgradig resistent, und die Eradikation erfordert eine verlängerte Verabreichung (bis zu 6 Wochen) von synergistischen bakteriziden Kombinationen von zwei Zellwandinhibitoren (Ampicillin plus Ceftriaxon, die sich durch Hemmung komplementärer PBPs) oder eines Zellwandinhibitors mit Aminoglykosiden.

Für Bazillen der HACEK-Gruppe, die Beta-Laktamasen produzieren, ist die Standardbehandlung Ceftriaxon 2 g/Tag für 4 Wochen bei NVE und für 6 Wochen bei PVE. Wenn sie keine Beta-Laktamase produzieren, ist eine Option Ampicillin (12 g/Tag i.v. in vier oder sechs Dosen) plus Gentamicin (3 mg/kg/Tag in zwei oder drei Dosen) für 4-6 Wochen.

Die medikamentöse Behandlung der PVE sollte länger dauern (mindestens 6 Wochen) als die der nativen Klappenendokarditis (NVE) (2-6 Wochen), ist aber insgesamt vergleichbar, mit Ausnahme der Staphylokokken-PVE, bei der das Regime Rifampicin enthalten sollte, wenn der Stamm empfindlich ist.

Wenn bei NVE während der Antibiotikatherapie ein Klappenersatz erforderlich ist, sollte das postoperative Antibiotikaregime für NVE und nicht für PVE empfohlen werden. Sowohl bei NVE als auch bei PVE richtet sich die Dauer der Behandlung nach dem ersten Tag einer wirksamen Antibiotikatherapie (negative Blutkultur im Falle einer ersten positiven Kultur) und nicht nach dem Tag der Operation (19).

Eine frühzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus wird häufig durch den Einsatz einer ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (OPAT) erreicht. Die OPAT kann bei bestimmten Patienten nach Abschluss der ersten 2 Wochen der Behandlung eingeleitet werden, da das Risiko von Komplikationen zu diesem Zeitpunkt geringer ist. OPAT ist jedoch kontraindiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz, komplexen Infektionen, hohem Embolierisiko, neurologischen Komplikationen oder Nierenfunktionsstörungen(57).

2.9.2. Chirurgische Therapie

In vielen Fällen reichen Antibiotika allein nicht aus, um eine Endokarditis zu bekämpfen. Die ESC-Leitlinie klassifiziert die chirurgischen Indikationen bei Endokarditis als Notfall (innerhalb von 24 Stunden), dringlich (innerhalb weniger Tage) und elektiv (nach 1-2 Wochen Antibiotikatherapie). Die AHA/ACC-Leitlinie definiert frühe chirurgische Eingriffe als solche, die während des initialen Krankenhausaufenthalts und vor Abschluss einer vollständigen Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

Eine chirurgische Behandlung wird bei 50-70 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis empfohlen. Die Ziele der Operation sind die Beseitigung der Infektion und die Wiederherstellung der anatomischen Gegebenheiten. Sowohl Klappenreparatur als auch -ersatz sind Optionen für die Rekonstruktion. Das verwendete Rekonstruktionsmaterial sollte idealerweise haltbar sein und eine geringe Reinfektionsrate aufweisen.

Es gibt drei Hauptindikationen für eine chirurgische Intervention:

- a) Klappenfunktionsstörungen, die zu Herzinsuffizienz führen,
- b) unkontrollierte Infektionen und
- c) die Prävention von Embolien.

Eine Ausbreitung der Infektion über den Klappenannulus kann zu Abszessen, Pseudoaneurysmen, Fisteln oder atrioventrikulären Blockaden führen (65).

Eine kongestive Herzinsuffizienz (CCF) tritt bei IE häufig aufgrund einer Klappeninsuffizienz auf, die entweder schleichend oder akut auftreten kann. In seltenen Fällen können auch Klappenzerstörung und Fistelbildung zu Herzversagen führen. Etwa 60 % der Patienten, die sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen, haben eine CCF, wodurch sie zum häufigsten Grund für einen chirurgischen Eingriff bei Endokarditis werden.

Zu den unkontrollierbaren Infektionen bei Endokarditis gehören persistierende Bakteriämie trotz adäquater antimikrobieller Therapie, perivalvuläre Ausbreitung der Infektion und das Wachstum resistenter Keime. Diese Gruppe von Komplikationen stellt die zweithäufigste Indikation für eine chirurgische Behandlung dar und tritt bei etwa 40 % der Patienten auf, die sich wegen Endokarditis einer Operation unterziehen.

Nach internationalen Leitlinien ist ein chirurgischer Eingriff indiziert, wenn Fieber und positive Blutkulturen trotz einer angemessenen antimikrobiellen Therapie von mehr

als 7 bis 10 Tagen anhalten. Perivalvuläre Komplikationen sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden und erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines chirurgischen Eingriffs. Diese Komplikationen treten häufiger bei Aortenklappenendokarditis, Klappenprotheseninfektionen, Vorliegen eines atrioventrikulären (AV) Leitungsblocks und Infektionen durch koagulasenegative Staphylokokken auf. Es wird berichtet, dass 10-40 % der Patienten mit nativer Klappenendokarditis (NVE) und 56-100 % der Patienten mit Klappenprothesenendokarditis (PVE) eine perivalvuläre Ausdehnung entwickeln.

Einige Erreger der Endokarditis sind heutzutage multiresistent, wie zum Beispiel methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* oder vancomycinresistente Enterokokken.

Embolien treten am häufigsten in der Frühphase der Infektion auf, oft noch vor der offiziellen Diagnose, und ihre Häufigkeit nimmt nach Beginn der antimikrobiellen Therapie stark ab. Die meisten Embolien treten innerhalb der ersten zwei Wochen der antimikrobiellen Behandlung auf. Daher ist der richtige Zeitpunkt für einen chirurgischen Eingriff entscheidend, um systemische Embolien zu verhindern.

Behandlungsstrategien zur vollständigen Eradikation erfordern eine antimikrobielle Therapie in Kombination mit der Entfernung des infizierten Materials. Neue Geräte können implantiert werden, sobald die Infektion beseitigt ist.

Infektionen rechtsseitiger Herzklappen machen 5-10 % aller Fälle von Endokarditis aus und treten am häufigsten bei intravenösem Drogenkonsum auf. Bei rechtsseitiger nativer Klappenendokarditis (NVE) sollte eine chirurgische Behandlung vermieden werden.

Das Alter sollte daher keine Kontraindikation für einen chirurgischen Eingriff sein, wenn andere Indikationen für eine Operation vorliegen.(57).

2.10. Prognose

Das Risiko eines erneuten Auftretens einer infektiösen Endokarditis (IE) bei Überlebenden variiert zwischen 2 % und 6 % pro Jahr (66-69). Es gibt zwei Hauptarten eines erneuten Auftretens: Rezidiv und Reinfektion. Der Begriff "Rezidiv" bezieht sich auf eine erneute IE-Episode, die durch denselben Mikroorganismus verursacht wird, während "Reinfektion" eine Infektion beschreibt, die durch einen anderen Mikroorganismus verursacht wird (70), (18).

Die Sterblichkeit im Krankenhaus bei infektiöser Endokarditis wird auf etwa 20 % geschätzt und steigt auf 25-30 % nach 6 Monaten an, wobei diese Sterblichkeit von Infektionserreger und klinischen Umständen abhängt (71-73). Zu den wichtigsten ungünstigen prognostischen Faktoren gehören hohes Alter, Klappenprothesen-Endokarditis, Herzinsuffizienz, paravalvuläre Komplikationen, Schlaganfall und eine Infektion mit *Staphylococcus aureus*.

Nach Abschluss der Behandlung empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie regelmäßige Nachuntersuchungen mit transthorakaler Echokardiographie (TTE) und Blutuntersuchungen auf Entzündungsmarker nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Personen, die bereits eine infektiöse Endokarditis hatten, sollten im Falle einer systemischen Infektion dringend ärztliche Unterstützung suchen (64).

2.11. Herzklappenprothesen Endokarditis

Endokarditis der Prothesenklappen tritt bei etwa 3-4 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Operation auf. Eine frühe Prothesenklappen-Endokarditis (weniger als 1 Jahr nach der Erstoperation) tritt überwiegend in den ersten 2 Monaten nach der Operation auf und wird am häufigsten durch koagulasenegative Staphylokokken oder *Staphylococcus aureus* verursacht.

Die klinische Präsentation einer Prothesenklappen-Endokarditis ist oft atypisch, und negative bildgebende Befunde sind häufiger, was zu einer geringeren Sensitivität der Duke-Kriterien führt. Aortenbogenabszessbildung und Klappendehiszenz treten bei bis zu 60 % der Patienten auf, und ein chirurgischer Eingriff ist in der Regel erforderlich. Dieser Eingriff ist oft komplex und mit hohem Risiko verbunden. Die Sterblichkeitsrate bei Klappenendokarditis ist sehr hoch, insbesondere bei einer *S. aureus*-Infektion, bei der die 1-Jahres-Mortalität fast 50 % beträgt (57).

2.12. Kardiale elektronische Implantate-Endokarditis

Zu den elektronischen Devices gehören permanente Herzschrittmacher, kardiale Resynchronisationssysteme und implantierbare Kardioverter Defibrillatoren.

Die Infektion von kardialen implantierbaren Geräten (CIEDs) ist mit einer schlechten Prognose und hoher Sterblichkeit verbunden. Es gibt zwei Arten von Infektionen, die auftreten können: Tascheninfektionen und Infektionen der Elektroden in Verbindung mit infektiöser Endokarditis. Eine infektiöse Endokarditis im Zusammenhang mit

Herzgeräten (CIED) kann entweder als Primärinfektion des CIED-Systems auftreten oder als sekundäre Infektion infolge einer hämatogenen Verbreitung während einer Bakteriämie(18, 74).

Mit Ausnahme von Fällen mit unkomplizierten oberflächlichen Wundinfektionen der Haut ist in der Regel eine vollständige Entfernung des Geräts erforderlich, um die Infektion zu behandeln und die Sterblichkeit innerhalb eines Jahres nach der Infektion zu verringern. Vor einer Reimplantation ist eine sorgfältige Überprüfung der Indikation für die CIED-Implantation erforderlich. Falls eine Reimplantation durchgeführt wird, sollte das Gerät auf der kontralateralen Seite platziert werden. Es gibt keine klare Empfehlung für den optimalen Zeitpunkt der Reimplantation. Faktoren wie persistierende Bakteriämie, anhaltende Vegetation sowie der Bedarf an Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren sollten berücksichtigt werden(18).

2.13. Rechtsherzendokarditis

Die rechtsseitige infektiöse Endokarditis ist weniger häufig und tritt in etwa 5-10 % der Fälle auf. Sie ist in der Regel mit intravenösem Drogenkonsum, Infektionen von Herzgeräten, zentralen Venenkathetern, HIV und angeborenen Herzerkrankungen assoziiert. Die Trikuspidalklappe ist am häufigsten betroffen.

Zusätzlich zu den Merkmalen einer Sepsis zeigen Patienten häufig Atemwegssymptome aufgrund von Lungenembolien, Lungenentzündungen und Lungenabszessen. Die meisten Patienten können konservativ mit Medikamenten behandelt werden, und die Prognose ist in der Regel gut. Die Behandlung der infektiösen Endokarditis bei intravenösen drogenabhängigen Patienten, bei denen die Trikuspidalklappe in mehr als 70 % der Fälle betroffen ist, ist aufgrund der mangelnden Therapietreue schwierig, insbesondere wenn eine Operation erforderlich ist. In einigen Fällen kann eine verkürzte parenterale Antibiotikatherapie diskutiert werden, um die erforderliche Behandlungsdauer von 4-6 Wochen zu erreichen.

2.14. Antibiotika- Prophylaxe

Die antimikrobielle Prophylaxe wird nur noch vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen bei Patienten mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis empfohlen. Dazu gehören Personen mit früherer infektiöser

Endokarditis, Vorhandensein einer Herzklappenprothese oder Ringanuloplastik, zyanotische angeborene Herzerkrankungen und kardiale Allograft-Valvulopathie(18). Geringgradige, aber wiederholte Bakteriämien treten häufiger im Rahmen täglicher Routinetätigkeiten wie Zähneputzen, Verwendung von Zahnseide oder beim Kauen auf. Dies ist insbesondere bei Patienten mit schlechtem Zahnstatus der Fall. Das Risiko einer infektiösen Endokarditis hängt daher möglicherweise eher mit der kumulativen Exposition gegenüber niedriggradigen Bakteriämien während des täglichen Lebens zusammen und weniger mit sporadischen hochgradigen Bakteriämien nach zahnärztlichen Eingriffen.

Patienten mit hohem Risiko für eine infektiöse Endokarditis sollten sich zweimal im Jahr einer professionellen zahnärztlichen Behandlung unterziehen, während Patienten mit mittlerem Risiko sich einmal im Jahr behandeln lassen sollten.

Eine systematische Antibiotikaprofylaxe wird für nicht-zahnärztliche Verfahren nicht empfohlen. Eine Antibiotikatherapie ist nur dann erforderlich, wenn invasive Eingriffe im Zusammenhang mit einer Infektion durchgeführt werden(18).

Während einer stationären Behandlung sollten zentrale Venenkatheter bei Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis nicht routinemäßig eingesetzt werden. Bei Patienten, die eine Prädisposition für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis haben und bei denen *S. aureus* aus der Kultur der Katheterspitze isoliert wird, sollte eine Anti-Staphylokokken-Therapie für 5-7 Tage verabreicht werden. Dies dient der Behandlung einer möglichen Infektion, die mit dem Katheter in Verbindung stehen könnte(75).

Persönliche Hygienemaßnahmen, insbesondere die Mund- und Hauthygiene, sowie allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen sind von großer Bedeutung, um das Risiko einer infektiösen Endokarditis zu verringern. Es wurde festgestellt, dass Staphylokokken-Infektionen, einschließlich mit dem Gesundheitswesen assoziierter infektiöser Endokarditis, zunehmen. Die Verwendung von Antibiotikaprofylaxe sollte auf Patienten mit einem hohen Risiko beschränkt werden.

3. Material und Methoden

Wir haben eine retrospektive Auswertung von 171 Patienten durchgeführt, bei denen eine infektiöse Endokarditis diagnostiziert wurde und die zwischen Januar 2013 und Dezember 2016 in der kardiologischen Abteilung des Klinikums Ludwigshafen, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, aufgenommen wurden. Der erste Teil der Studie wurde in der Dissertation vom Dr. Barth und in der Publikation von Prof. Dr. Zahn et al. beschrieben(4). Für die Nachverfolgung haben wir Kontakt mit den Patienten aufgenommen und um ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gebeten (Anhang 3). Die Studie wurde nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz durchgeführt (Antragsnummer 2022-16289, zustimmendes Votum vom 28.01.2022).

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Langzeitverlauf nach einer Endokarditis in Bezug auf Krankenhausaufenthalte, Komplikationsraten und Sterblichkeit bei Patienten nach verschiedenen Therapieoptionen zu untersuchen.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2016 mit der Entlassungsdiagnose "Akute und subakute Endokarditis" im Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH behandelt wurden.

3.1. Patientenkollektiv

Zur Rekrutierung des Patientenkollektivs wurden zunächst durch die Codier-Abteilung alle Fallnummern von Patienten ermittelt, die sich im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2016 in ärztlicher Behandlung befanden und die die Entlassungsdiagnose "Akute und subakute Endokarditis" sowie den ICD-Code I33.0 aufwiesen. Auf diese Weise konnten über einen Zeitraum von drei Jahren insgesamt 171 Patienten eingeschlossen werden, die mit der Entlassungsdiagnose "Akute und subakute Endokarditis" (I33.0) im Klinikum Ludwigshafen behandelt wurden.

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 ohne Einwilligungsaufklärung und Patienten mit denen keine Kontaktaufnahme erfolgen konnte von der Studie ausgeschlossen.

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

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

3.3. Datenbank

Die in Microsoft Excel[®] erstellte Arbeitsdatenbank umfasst 16 untersuchte Kriterien, die nochmals in Untergruppen aufgeteilt sind. Diese Datenbank wurde in Anlehnung an das europäische Endokarditis- Register erstellt (19). Zur Eingabe der Daten stehen Freitextfelder sowie vorgegebene Auswahlmöglichkeiten als Nummer (wie z.B. 1=nein, 2= ja- Felder) zur Verfügung, um die Fehlerquellen zu minimieren (Anhang 2).

3.3.1. Erfassung der Patientencharakteristika

Folgende Daten wurden unter Zuhilfenahme der Behandlungsunterlagen erfasst: Demographische Merkmale wie Alter und Geschlecht, Vitalstatus- Todesursache, vorausgegangene Endokarditiden, Erstinfektion/ Rezidivinfektion, Keimnachweis, medikamentöse Therapie und chirurgische Behandlung, Symptome und Lebensqualität bei lebenden Patienten. Es wurden 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.

Ein Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um Prädiktoren für Endokarditis-assoziierte Todesfälle während der Nachuntersuchung zu identifizieren. Variablen mit einem Zusammenhang zur Mortalität in der univariablen Analyse ($p < 0.05$, Signifikanzniveau) wurden in das Modell eingegeben.

Die folgenden Basisvariablen, die bei der univariablen Analyse mit der Mortalität in Zusammenhang stehen, haben wir in das Modell aufgenommen: Geschlecht weiblich, Alter in 10 Jahren, Lungenentzündung, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, CRP-Erhöhung, Aortenklappe Vegetationen (TTE).

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2016 wurden im Klinikum der Stadt Ludwigshafen insgesamt 171 Patienten mit dem ICD-Code I33.0 (akute und subakute infektiöse Endokarditis) behandelt, die in die Datenbank aufgenommen werden konnten. In dieser Studie haben wir den Langzeitverlauf nach einer Endokarditis in Bezug auf Krankenhausaufenthalte, Komplikationsraten, Sterblichkeit und Lebensqualität bei Patienten nach verschiedenen Therapieoptionen untersucht. Wir haben die beobachteten Patienten in folgende Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen: Patienten mit Endokarditis, die entweder eine operative oder eine konservative Behandlung erhalten haben; Patienten mit Nativklappenendokarditis, Prothesenklappenendokarditis und Device-Endokarditis sowie Endokarditis mit positiven und negativen Blutkulturen.

Die Diagnose der Endokarditis wurde anhand der Duke-Kriterien gestellt. Demnach wurden 116 Patienten von insgesamt 171 als definitive Endokarditis und 55 als mögliche Endokarditis klassifiziert.

4.1.1. Patientencharakteristika und Begleiterkrankungen

Die Gesamtzahl der Patienten mit Endokarditis betrug 171, von denen 25,1 % weiblich waren. Das Alter bei Aufnahme lag in Median bei 69,0 Jahren (Quantile 59,0 und 78,0 Jahren). Aufgrund von Verlusten bei der Nachverfolgung (n = 4) und der Ablehnung der Teilnahme nach der Entlassung (n = 1) wurde die abschließende Follow-up-Auswertung mit 166 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 166 Patienten für eine mediane Dauer von 6,5 Jahren (2385,0 Tagen) (zwischen 2156,0 und 2773,0 Tagen) nachbeobachtet.

Ein großer Teil der Patienten wurde mit dem direkten Verdacht auf Endokarditis zugewiesen, nämlich 60,2 % (103/171). Bei 5,3 % (9/171) wurde die Endokarditis als Zufallsbefund festgestellt, als sie mit einer anderen Infektionskonstellation in unserem Krankenhaus aufgenommen wurden. Bei 33,9 % (58/171) der Patienten war die Aufnahmeursache eine andere Erkrankung. Bei 94,2 % (161/171) der Patienten wurde die Endokarditis als Erstereignis eingestuft, während bei 5,8 % (10/171) eine Rezidivinfektion festgestellt wurde.

Das Klinikum Ludwigshafen ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung und verfügt über vielseitige medizinische und technische Ressourcen, die den Anforderungen der Endokarditistherapie gerecht werden. Daher wurde in der untersuchten Kohorte eine höhere Rate von Verlegungen aus externen Krankenhäusern festgestellt, nämlich 63,2 % (108/171). 36,8 % (63/171) der Patienten haben sich selbst in unserem Krankenhaus vorgestellt.

Bei einer genauen Analyse wurden als Begleiterkrankungen hauptsächlich Stoffwechselerkrankungen (Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie) und chronische Niereninsuffizienz festgestellt, gefolgt von Lungenerkrankungen (COPD, Pneumonie). In der untersuchten Gruppe betrug der Anteil der drogenabhängigen Patienten 2,3 % (4/171) und 0,6 % (1/171) waren HIV-positiv (Tabelle 1).

Tabelle 1- Patientenzahlen und allgemeine Patientencharakteristika

Anzahl Patienten	171 (100,0 %)
Frauen	25,1 % (43/171)
Mittelwert (Median und Quantile)	69,0 (59,0; 78,0)
Standardabweichung	66,5 ± 13,8
Begleiterkrankungen	
COPD	11,1 % (19/171)
Pneumonia	11,7 % (20/171)
Asthma bronchiale	1,8 % (3/171)
Lungeenemphysem	1,2 % (2/171)
Lungenfibrose	0,6 % (1/171)
Diabetes mellitus	26,9 % (46/171)
Insulinpflichtig	21,7 % (10/46)
Hyperlipidämie	28,7 % (49/171)
Chronische Niereninsuffizienz	32,7 % (56/171)
Dialyse	3,5 % (6/171)
HIV	0,6 % (1/171)
Drogenabhängigkeit	2,3 % (4/171)
Bestehender Klappenersatz	
Aortenklappe	
Keine	77,2 % (132/171)
Biologisch	19,3 % (33/171)
Mechanisch	3,5 % (6/171)
Mitralklappe	
Keine	93,0 % (159/171)
Biologisch	5,3 % (9/171)
Mechanisch	1,8 % (3/171)
Trikuspidalklappe	
Keine	99,4 % (170/171)
Biologisch	0,6 % (1/171)
Mechanisch	0,0 % (0/171)
Zustand nach TAVI	6,4 % (11/171)
Angeborene Herzfehler	1,8 % (3/171)
Einweisung	
V.a. Endokarditis	60,2 % (103/171)
Entzündungsparameter erhöht	5,3 % (9/171)
Andere Erkrankung	33,9 % (58/171)
Katheterinfektion	
Port	1,8 % (3/171)
Zentralvenöser Zugang	0,6 % (1/171)
Arterieller Zugang	0,0 % (0/171)
Schrittmacher/ ICD Infektion	17,0 % (29/171)
Symptome/ klinische Untersuchung	
Fieber > 38°C	79,5 % (136/171)
Gewichtsverlust	21,6 % (37/171)
Dyspnoe	22,2 % (38/171)
Apoplex/TIA	17,5 % (30/171)
Periphere Embolien	4,7 % (8/171)
Kard. Dekompensation	17,5 % (30/171)
Neu aufgetretenes Herzgeräusch	8,8 % (15/171)
Splenomegalie	2,3 % (4/171)

Osler Knötchen	1,8 % (3/171)
Janeway-Läsionen	1,2 % (2/171)
Roth-Flecken	0,0 % (0/171)
Hämaturie	0,0 % (0/171)
Lungenödem	0,0 % (0/171)
Labor	
Leukozyten [/nl]	11,1 (8,1; 14,2)
CRP [mg/l]	72,6 (32,6; 153,8)
PCT [ng/ml]	3,7 (1,2; 6,6)

Von der gesamten Patientengruppe hatten bereits 39 von 171 Patienten einen Aortenklappenersatz erhalten, und zwar in folgender Verteilung: 19,3 % (33/171) erhielten eine biologische Klappe und 3,5 % (6/171) erhielten eine mechanische Klappe. An zweiter Stelle wurde die Mitralklappe bereits behandelt, wobei 5,3 % (9/171) der Patienten eine biologische Klappe und 1,8 % (3/171) eine mechanische Klappe erhielten. Nur ein Patient wurde mit einer biologischen Trikuspidalklappe versorgt.

4.1.2. Klinische Präsentation und Befunde

Die führende klinische Symptomatik in der gesamten untersuchten Kohorte war Fieber, das bei 79,5 % (136/171) der Patienten auftrat. Dyspnoe wurde bei 22,2 % (38/171) der Patienten festgestellt, und 21,6 % (37/171) präsentierten sich mit Gewichtsverlust. Bei 17,5 % (30/171) der Patienten traten Symptome einer kardialen Dekompensation auf. Ein neu auftretendes Herzgeräusch, das als Merkmal der Endokarditis gilt, wurde bei 8,8 % (15/171) der Patienten dokumentiert.

Im Rahmen der Diagnostik wurden im Mittel $5,8 \pm 0,7$ Blutkulturen pro Patient entnommen, was den Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) entspricht. In der untersuchten Gruppe wiesen 80,1 % (137/171) der Patienten positive Blutkulturen auf. Davon waren 2,2 % (3/137) Gram-negative Erreger und 97,8 % (134/137) Gram-positive Erreger. Die Spezies sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2- Mikrobiologie und Erreger

Positive Blutkulturen	80,1 % (137/171)
Gram -	2,2 % (3/137)
Gram +	97,8 % (134/137)
Gattungen	
Staphylokokken	48,9 % (67/137)
Enterokokken	23,4 % (32/137)
Streptokokken	21,2 % (29/137)
Sonstiges	6,6 % (9/137)
Staphylococcus aureus	22,6 % (31/137)
Enterococcus faecalis	19,7 % (27/137)
Staphylococcus epidermidis	16,1 % (22/137)
Staphylococcus haemolyticus	2,2 % (3/137)
Staphylococcus Aureus MRSA	1,5 % (2/137)
Staphylococcus Lugdunensis	2,2 % (3/137)
Staphylococcus hominis	2,2 % (3/137)
Streptococcus agalactiae	2,2 % (3/137)
Streptococcus gordonii	2,2 % (3/137)
Streptococcus gallolyticus	2,2 % (3/137)
Enterococcus durans	1,5 % (2/137)
Micrococcus luteus	1,5 % (2/137)
Haufenkokken	1,5 % (2/137)
Staphylococcus Capitis	1,5 % (2/137)
Streptococcus anginosus	1,5 % (2/137)
Streptococcus bovis	1,5 % (2/137)
Streptococcus pneumoniae	1,5 % (2/137)
Streptococcus oralis	1,5 % (2/137)
Vergrünende Streptokokken	1,5 % (2/137)
Streptococcus Sanguinis	1,5 % (2/137)
kogulasenegative Staphylokokken	1,5 % (2/137)
Aerococcus urinae	0,7 % (1/137)
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	0,7 % (1/137)
betahämolisierende Streptokokken	0,7 % (1/137)
Enterococcus faecium	0,7 % (1/137)
Enterococcus faecalis VRE	0,7 % (1/137)
Enterococcus spp.	0,7 % (1/137)
Escherichia coli	0,7 % (1/137)
Grampositive Kokken	0,7 % (1/137)
koagulasenegative Streptococci	1,5 % (2/137)
Lactobacillus rhamnosus	0,7 % (1/137)
Serratia marcescens	0,7 % (1/137)
Staphylococcus warneri	0,7 % (1/137)
Streptococcus dysgalactiae	0,7 % (1/137)
Streptococcus equinus	0,7 % (1/137)
Streptococcus mutans	0,7 % (1/137)
Streptococcus parasanguinis	0,7 % (1/137)
Streptococcus epidermidis	0,7 % (1/137)
Corynebacterium propinquum	0,7 % (1/137)

In der untersuchten Kohorte zeigte sich eine geringe Erhöhung der Infektionsparameter. Laborchemisch wurde eine Leukozytose mit einem medianen Wert von 11,1 (8,1; 14,2) festgestellt. Darüber hinaus war eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) mit einem medianen Wert von 72,6 (32,6; 153,8) zu beobachten. Zur weiteren Untersuchung der Infektion wurden auch die Procalcitonin (PCT)-Werte verfolgt, die moderat erhöht waren mit einem Medianwert von 3,7 (1,2; 6,6).

Nach der Aufnahme wurde bei jedem Patienten eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt, um die linksventrikuläre Funktion und die Klappenpathologie zu beurteilen. In Bezug auf die linksventrikuläre Funktion hatten 55,0 % (94/171) eine normale Herzfunktion, 21,1 % zeigten eine leicht eingeschränkte Funktion, 16,4 % eine mittelgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion hatten und 7,6 % eine stark eingeschränkte Funktion.

Bei uns wurde bei 95,3 % (163/171) Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE), davon wurden bei 39,8 % (68/171) der Patienten Vegetationen an der Aortenklappe festgestellt und 4,7 % (8/171) zeigten paravalvuläre Abszesse. Bei der Mitral- und Trikuspidalklappenpathologie wurden nur Vegetationen beobachtet, und zwar bei 28,1 % (48/171) bzw. 5,3 % (9/171) der Patienten.

Im direkten Vergleich zwischen der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und der transösophagealen Echokardiographie (TEE) wurden mittels der transösophagealen Untersuchung deutlich mehr Vegetationen diagnostiziert. An der Aortenklappe wurden mittels TTE bei 39,2% der Patienten Vegetationen und bei 4,7% ein paravalvulärer Abszess festgestellt. Im Gegensatz dazu wurden durch das TEE bei 47,4% der Patienten Vegetationen an der Klappe und in 13,5% der Fälle ein paravalvulärer Abszess detektiert. Dies veranschaulicht die höhere Sensitivität der transösophagealen Echokardiographie. Auch bei den anderen Herzklappen wurden durch die transösophageale Bildgebung eine höhere Anzahl von diagnostizierten Vegetationen und paravalvulären Abszessen festgestellt. An der Mitralklappe konnten mittels TTE bei 28,1% der untersuchten Patienten Vegetationen und kein paravalvulärer Abszess beschrieben werden. Durch das TEE wurden hingegen bei 33,9% der Patienten Vegetationen im Bereich der Mitralklappe und bei 1,8% ein paravalvulärer Abszess dargestellt. Bei 5,3% der Fälle wurde durch die TTE eine

Vegetation an der Trikuspidalklappe beschrieben, während durch das TEE in 8,2% der Fälle Vegetationen festgestellt wurden. Es wurde kein paravalvulärer Abszess um die Trikuspidalklappe bei Patienten des untersuchten Kollektivs diagnostiziert.

Insgesamt konnten bei 130 Patienten Herzklappeninsuffizienzen mittels Echokardiographie diagnostiziert werden. Eine schwere Aortenklappeninsuffizienz wurde am häufigsten festgestellt, gefolgt von einer schweren Insuffizienz der Mitralklappe.

Die Endokarditis kann die Morphologie der Klappen und damit die Klappenfunktion beeinflussen. Je nach Schweregrad der Erkrankung wurde bei 77,9% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert, wobei die meisten Fälle als Grad I bewertet wurden (56,9%). An zweiter Stelle trat eine Aortenklappeninsuffizienz bei 49,6% der Patienten auf, wobei in den meisten Fällen ein Grad III (38,5%) festgestellt wurde.

Nach der Diagnosesicherung wurde eine erweiterte Diagnostik durchgeführt, um mögliche Komplikationen der Endokarditis zu erkennen. Eine Schädelbildgebung mittels CT wurde bei 19,3% der Patienten durchgeführt, während eine MRT bei 18,7% eingesetzt wurde. Die abdominale Pathologie wurde mittels CT bei 17,5% und mittels Sonographie bei 11,7% untersucht. Dabei wurden hauptsächlich Milzinfarkte festgestellt, gefolgt von Niereninfarkten. Es wurden keine Fälle von mesenterialer Ischämie in der untersuchten Kohorte festgestellt.

4.1.3. Klinischer Verlauf

Gemäß den Duke-Kriterien wurden 69,8% (97/139) der Patienten als definitiv infektiöse Endokarditis klassifiziert, während 30,2% (42/139) als mögliche infektiöse Endokarditis eingestuft wurden.

Die endgültige Diagnosestellung und Therapieentscheidung für die Behandlung der Endokarditis erfolgte durch das Endokarditis-Team.

Bei 18,7% (32/171) der Patienten wurde die Indikation für eine konservative Behandlung festgelegt. Von diesen Patienten hatten 65,6% eine definitive Indikation für eine konservative Behandlung. Bei 9 Patienten lag eine definitive Kontraindikation für eine Operation vor, sodass in diesen Fällen ebenfalls ein konservatives Vorgehen gewählt wurde.

Für 139 Patienten wurde eine Indikation für einen chirurgischen Eingriff gestellt, und bei ihnen wurde eine Operation durchgeführt. Dies entspricht 81,3% der behandelten Patienten (Tabelle 3).

Tabelle 3- Behandlungsarten

Interdisziplinäre Diagnosestellung und Therapieentscheidung Endokarditis Team	95,9 % (164/171)
Operative Behandlung	81,3 % (139/171)
Konservativ	18,7 % (32/171)
Ohne chirurgische Indikation	65,6 % (21/32)
Art der Endo	
Nativ	49,7 % (85/171)
Prothese	31,0 % (53/171)
Device	19,3 % (33/171)
Diagnose durch Mod. Duke Kriterien	
Definitive infektiöse Endokarditis	67,8 % (116/171)
Mögliche infektiöse Endokarditis	32,2 % (55/171)
Chirurgische Eingriffe	17,0 % (29/171)
Entfernung infizierter SM/ICD/Port	12,2 % (17/139)
Debridement	9,4 % (13/139)
Klappenrekonstruktion	3,6 % (5/139)
Biologischer Klappenersatz	76,2 % (106/139)
Mechanischer Klappenersatz	3,6 % (5/139)
Klappentragendes Konduit	20,9 % (29/139)

4.1.4. Intrahospitale Mortalität

Die intrahospitale Sterblichkeit in dieser Studie beläuft sich auf 21,1%.

Das durchschnittliche Alter der während des Krankenhausaufenthalts verstorbenen Patienten beträgt 70,1 (±9,7) Jahre und ist damit höher als das Durchschnittsalter der Patienten, die die Krankheit während der stationären Behandlung überlebt haben (65,7 Jahre (Standardabweichung ±14,7)).

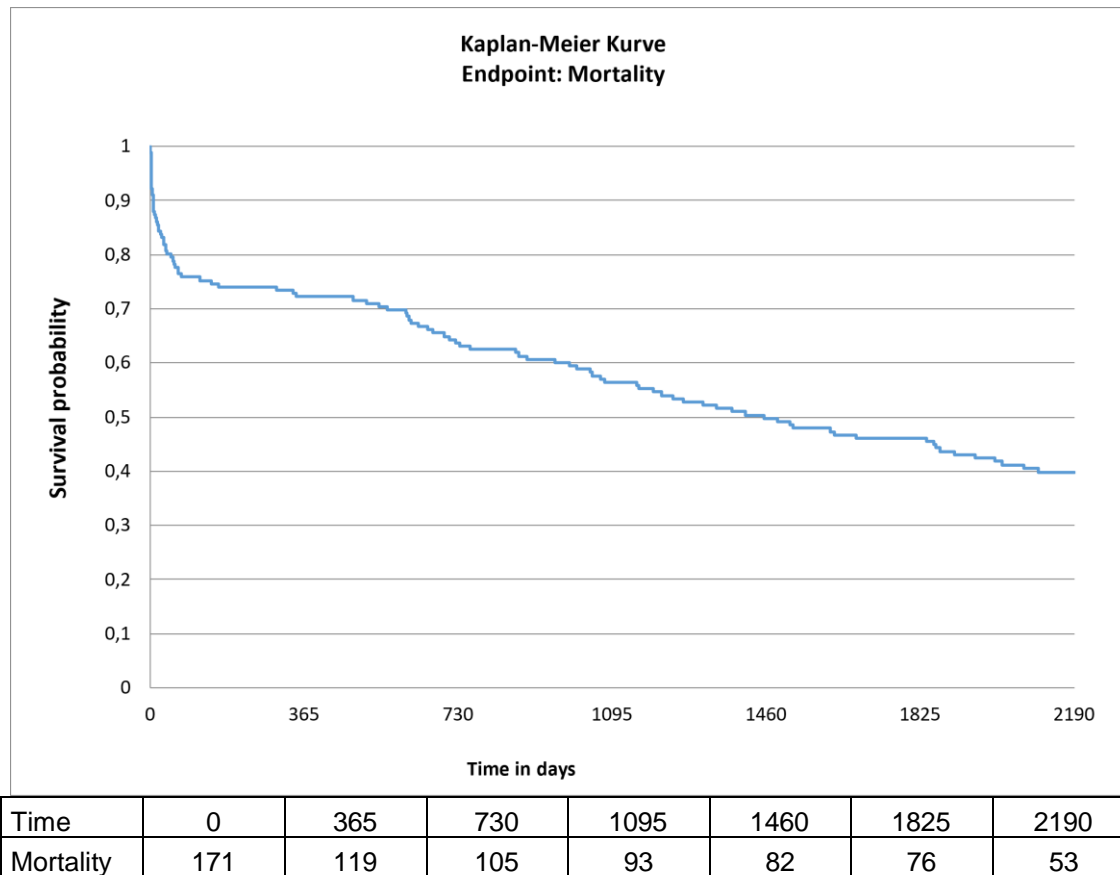
Die intrahospitale Letalität ist in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten mit 24,2% höher, als in der Gruppe der operativ versorgten, in der die Sterblichkeit bei 20,3% lag, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

4.1.5. Mortalität in Follow-Up und Prädiktoren

Aufgrund von Lost to Follow-up (n = 4) und Ablehnung der Teilnahme nach Entlassung (n = 1) wurde die abschließende Follow-up-Auswertung mit 166 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 166 Patienten für mediane 2385,0 Tage (2156,0-2773,0) nachbeobachtet.

Die Krankenhausmortalität aller Patienten betrug 21 % (37/171). Die Zeit bis zum Tod während der langen Nachbeobachtung betrug im Median 618,0 Tage (25,0-1378,0), und die 6-Jahres-Mortalitätsrate betrug 59,6 % (99/166) (Abbildung 2).

Abbildung 2 Mortalität – Follow up:



Die Todesursachen waren unklar, kardiovaskulär, Schlaganfall, Thrombose/Embolie, Blutung, Dialysepflichtigkeit, Sepsis, Neoplasie und MODS (Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4-Todesursache

Kardiovaskulär	43,0 % (46/107)
Sepsis	15,0 % (16/107)
Neoplasie	10,3 % (11/107)
Thrombose/Embolie	7,5 % (8/107)
Blutung	7,5 % (8/107)
Unklar	6,5 % (7/107)
Niereninsuffizienz/ Dialyse	5,6 % (6/107)
Apoplex	3,7 % (4/107)
MODS	1,9 % (2/107)
Tod Endokarditis bedingt	
Wahr/sicher	68,2 % (73/107)
Unwahr	18,7 % (20/107)
Unklar	13,1 % (14/107)

Die Endokarditis-bedingte Sterblichkeit war in 68,2 %, wahrscheinlich/sicher IE-bedingt, in 18,7 % nicht IE-bedingt und in 13,1 % unklar.

Tabelle 5- Mortalität

Exitus letalis intrahospital	21,6 % (37/171)
Zeit bis zum Follow-Up	2385,0 (2156,0; 2773,0)
Mortalität bis Ende des FU	64,5 % (107/166)
1-Jahres Mortalität	27,7 % (46/166)
2-Jahres Mortalität	36,1 % (60/166)
3-Jahres Mortalität	43,4 % (72/166)
4-Jahres Mortalität	50,0 % (83/166)
5-Jahres Mortalität	53,6 % (89/166)
6-Jahres Mortalität	59,6 % (99/166)
Zeit bis zum Tod	618,0 (25,0; 1378,0)

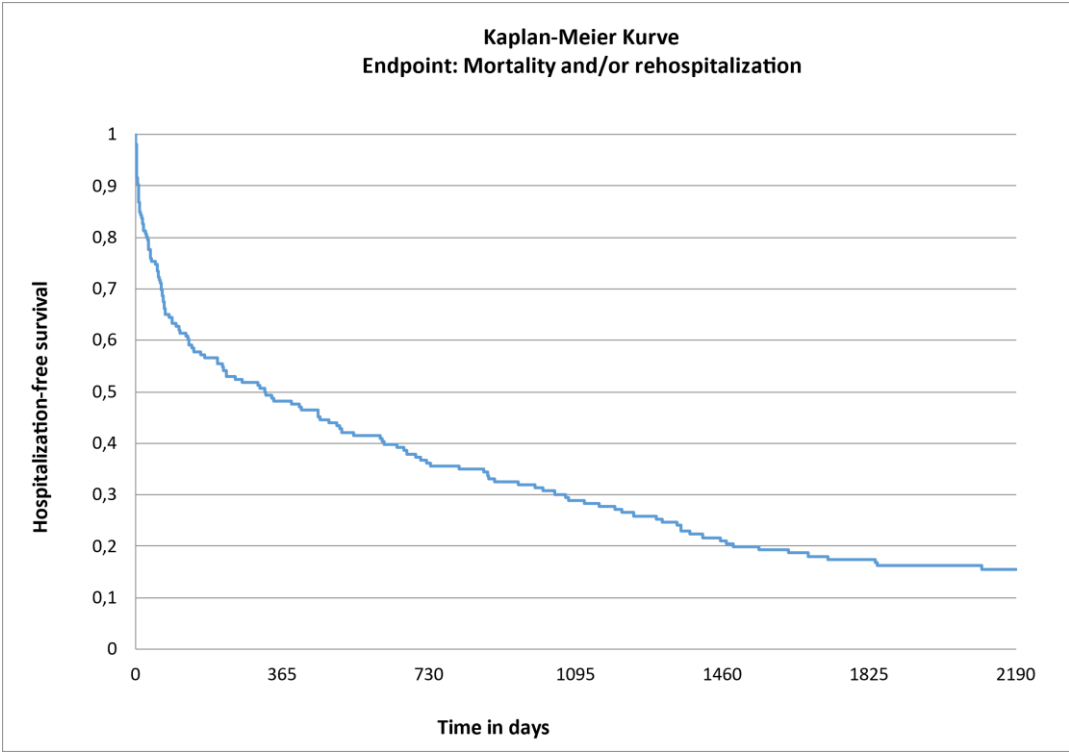
Unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zur Analyse von Prädiktoren für wahrscheinliche/sichere IE-bezogene Mortalität wurden Alter (für jeweils zehn Jahre) und CRP-Erhöhung als unabhängige Variablen identifiziert (Abbildung 3).

Abbildung 3- Prädiktoren für wahrscheinliche/sichere IE-bezogene Mortalität

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		Label
OP_yn	1	0.25403	0.34144	0.5536	0.4569	1.289	0.660	2.517	OP vs. Kons.
female_yn	1	0.30774	0.27306	1.2701	0.2597	1.360	0.797	2.323	Frauen
age_10yr	1	0.21571	0.10319	4.3698	0.0366	1.241	1.014	1.519	Alter in 10 Jahren
pneum_yn	1	0.56284	0.32374	3.0227	0.0821	1.756	0.931	3.311	Pneumonia
ana_dm_all_yn	1	0.20547	0.26361	0.6075	0.4357	1.228	0.733	2.059	Diab. Mell.
niereninsuff_yn	1	0.37502	0.25472	2.1676	0.1409	1.455	0.883	2.397	Chron. NI
lab_cpr	1	0.00301	0.00128	5.5239	0.0188	1.003	1.001	1.006	CRP [mg/dl]
tte_aort_veg	1	0.33313	0.24312	1.8775	0.1706	1.395	0.866	2.247	Aortenklappe Vegetationen (TTE)

Die Gesamtzahl der Rehospitalisierungen betrug 48,8 % (81/166), wobei 76,5 % (62/81) der Rehospitalisierungen auf Endokarditis zurückzuführen waren (Tabelle 6). Bei 94,4 % (17/18) der Patienten trat eine Re-Endokarditis an derselben Stelle auf (Abbildung 4).

Abbildung 4- Mortalität und Rehospitalisationen- Follow up



Time	0	365	730	1095	1460	1825	2190
Mortality	171	80	60	48	35	29	19

Tabelle 6- Rehospitalisationen

Anzahl der Rehospitalisierung	2,0 (1,0; 3,0)
Gesamtanzahl	N: 81
Patienten mit einer dokumentierten Rehospitalisierung	18,1 % (30/166)
Patienten mit 2 dokumentierten Rehospitalisierungen	11,4 % (19/166)
Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen	16,9 % (28/166)
Patienten mit >3 dokumentierten Rehospitalisierungen	2,4 % (4/166)
Kumulierte Informationen aller Rehospitalisierungen	
Rehospitalisierungen gesamt	48,8 % (81/166)
Endokarditisbezogen	76,5 % (62/81)
Endokarditisbezogene Ursachen	
Re-Endo	22,2 % (18/81)
Endo-Eingriff	8,6 % (7/81)
Erneute Endokarditis	
Gleiche Lokalisation	94,4 % (17/18)
Andere Klappe	5,6 % (1/18)
Neues Device	5,6 % (1/18)

Die Mehrheit der Patienten wurde als NYHA-Klasse I (35,6 %, 21/59) oder NYHA-Klasse II (28,8 %, 17/59) eingestuft. Alle Patienten wurden als CCS-Klassen I, II und III eingestuft, kein Patient als Klasse IV.

Es wurde bei allen lebenden Patienten die EQ-5D-5L-Fragebogen ausgefüllt. Gemäß dem EQ-5D-5L-Follow-up waren die Tagesaktivitätswerte bei 44,8 % der Patienten (26/58) nahezu normal (Anhang 1).

Bei 3,4 % der Patienten (2/58) ließen die Schmerzen/körperlichen Beschwerden nach. Angst/Depression wurde nur bei 3 Patienten (5,2 %) beobachtet, und 79,3 % der Patienten (46/58) hatten keine Probleme.

4.2. Konservative und Operative Behandlung

Die Entscheidung, eine Operation bei infektiöser Endokarditis (IE) durchzuführen, bleibt aufgrund des Potenzials für akute und lebensbedrohliche Komplikationen dieser Krankheit, der ungewissen Reaktion auf Antibiotikatherapie und der komorbiden Erkrankungen des Patienten schwierig. Bei uns wurden 139 (81,3 %) Patienten operiert und 32 (18,7 %) konservativ behandelt. Wir stellen die operierten Patienten mit konservativ behandelten Patienten gegenüber.

4.2.1. Patientencharakteristika und Begleiterkrankungen

Von den operierten Patienten waren 24,5 % (34/139) weiblich. Der Unterschied in Bezug auf das Geschlecht zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,67$). Das Durchschnittsalter der operierten Patienten betrug $65,1 \pm 13,0$ Jahre und war statistisch signifikant niedriger als das Alter der konservativ behandelten Patienten ($72,8 \pm 15,7$ Jahre) ($p < 0,00016$) (Tabelle 7).

Tabelle 7 - Vergleich -operative und konservative Behandlung

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung	P-Wert
Anzahl Patienten	139 (81,3 %)	32 (18,7 %)	
Frauen	24,5 % (34/139)	28,1 % (9/32)	0,66662
Alter bei Aufnahme	67,0 (58,0; 75,0)	78,0 (68,5; 83,0)	0,00016
Mittelwert ± Standardabweichung	65,1 ± 13,0	72,8 ± 15,7	
Begleiterkrankungen			
COPD	9,4 % (13/139)	18,8 % (6/32)	0,12724
Pneumonia	13,7 % (19/139)	3,1 % (1/32)	0,09426
Asthma bronchiale	1,4 % (2/139)	3,1 % (1/32)	0,51245
Lungeenemphysem	1,4 % (2/139)	0,0 % (0/32)	0,49489
Lungenfibrose	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/32)	0,63036
Diabetes mellitus	27,3 % (38/139)	25,0 % (8/32)	0,78800
Insulinpflichtig	21,1 % (8/38)	25,0 % (2/8)	0,80567
Hyperlipidämie	29,5 % (41/139)	25,0 % (8/32)	0,61202
Chronische Niereninsuffizienz	30,2 % (42/139)	43,8 % (14/32)	0,14133
Dialyse	2,9 % (4/139)	6,3 % (2/32)	0,34992
HIV	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/32)	0,63036
Drogenabhängigkeit	2,9 % (4/139)	0,0 % (0/32)	0,33153
Bestehender Klappenersatz			
Aortenklappe			
Keine	77,7 % (108/139)	75,0 % (24/32)	0,74297
Biologisch	18,0 % (25/139)	25,0 % (8/32)	0,36466
Mechanisch	4,3 % (6/139)	0,0 % (0/32)	0,23152
Mitralklappe			
Keine	92,8 % (129/139)	93,8 % (30/32)	0,85046
Biologisch	5,8 % (8/139)	3,1 % (1/32)	0,54798
Mechanisch	1,4 % (2/139)	3,1 % (1/32)	0,51245
Trikuspidalklappe			
Keine	99,3 % (138/139)	100,0 % (32/32)	0,63036
Biologisch	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/32)	0,63036
Mechanisch	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	---
TAVI	0,7 % (1/139)	31,3 % (10/32)	<,00001
Angeborene Herzfehler	2,2 % (3/139)	0,0 % (0/32)	0,40178
Einweisung			
V.a. Endokarditis	65,5 % (91/139)	37,5 % (12/32)	0,00356
Entzündungsparameter erhöht	3,6 % (5/139)	12,5 % (4/32)	0,04201
Andere Erkrankung	30,9 % (43/139)	46,9 % (15/32)	0,08595
Erstinfektion	94,2 % (131/139)	93,8 % (30/32)	0,91439
Rezidivinfektion	5,8 % (8/139)	6,3 % (2/32)	0,00085
Verlegung aus externem KH	69,1 % (96/139)	37,5 % (12/32)	0,00085
Patient kommt selbst	30,9 % (43/139)	62,5 % (20/32)	0,34992
Kiefer-/ zahnchirurgischer Eingriff	2,9 % (4/139)	6,3 % (2/32)	0,25381

Wurde behandelt?	0,7 % (1/139)	3,1 % (1/32)	0,51245
Endokarditisprophylaxe	1,4 % (2/139)	3,1 % (1/32)	0,63036
Katheterinfektion	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/32)	---
Port	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	0,20480
Zentralvenöser Zugang	18,7 % (26/139)	9,4 % (3/32)	0,00356
Arterieller Zugang	65,5 % (91/139)	37,5 % (12/32)	0,04201
Schrittmacher/ ICD Infektion	3,6 % (5/139)	12,5 % (4/32)	0,08595
Symptome/ klinische Untersuchung			
Fieber > 38°C	77,7 % (108/139)	87,5 % (28/32)	0,21532
Gewichtsverlust	20,9 % (29/139)	25,0 % (8/32)	0,60839
Dyspnoe	24,5 % (34/139)	12,5 % (4/32)	0,14230
Apoplex/TIA	16,5 % (23/139)	21,9 % (7/32)	0,47493
Periphere Embolien	5,0 % (7/139)	3,1 % (1/32)	0,64442
Kard. Dekompensation	18,7 % (26/139)	12,5 % (4/32)	0,40538
Neu aufgetretenes Herzgeräusch	10,8 % (15/139)	0,0 % (0/32)	0,05171
Splenomegalie	2,9 % (4/139)	0,0 % (0/32)	0,33153
Osler Knötchen	2,2 % (3/139)	0,0 % (0/32)	0,40178
Janeway-Läsionen	1,4 % (2/139)	0,0 % (0/32)	0,49489
Roth-Flecken	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	---
Hämaturie	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	---
Lungenödem	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	---
Schock	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/32)	---
Labor			
Leukozyten [/nl]	11,1 (8,1; 14,4)	10,6 (7,9; 13,2)	0,50327
CRP [mg/l]	73,7 (32,6; 149,8)	70,1 (32,8; 173,3)	0,92585
PCT [ng/ml]	2,3 (1,1; 5,7)	11,3 (5,2; 16,3)	0,01258

Von den operierten Patienten waren 24,5% (34/139) weiblich und 75,5% (105/139) männlich, mit einem Durchschnittsalter von 65,1 ±13,0 Jahren. Bei den chirurgisch behandelten Patienten lag in 53,2% der Fälle eine Nativklappenendokarditis vor, während 25,9% eine Prothesenendokarditis aufwiesen und 20,9% eine Device-Endokarditis hatten.

Die häufigste Art der chirurgischen Behandlung war der Einsatz biologischer Herzklappen, die bei 76,3% der operierten Patienten erfolgte. An zweiter Stelle stand die Entfernung infizierter Devices, die bei 12,2% der operierten Patienten durchgeführt wurde. Bei 9,4% der Patienten wurde ein Debridement durchgeführt, während bei 3,6% eine Rekonstruktion der betroffenen Klappe erfolgte. Ein kleiner Teil der behandelten Patienten erhielt eine mechanische Herzklappe (3,6%) oder ein klappentragendes Konduit (3,6%). 5,0% (7/139) der Patienten wurden in ein externes Krankenhaus verlegt.

Das Alter der operativ versorgten Patienten beträgt im Mittelwert 65,5 Jahre (Standardabweichung ± 12,9). Im Gegensatz dazu beläuft sich der Mittelwert des

Alters der konservativ behandelten Kohorte auf 71,5 Jahre (Standardabweichung \pm 16,6), $p= 0,00016$.

In Bezug auf assoziierte Lungenerkrankungen wie COPD, Pneumonie, Asthma bronchiale, Lungenemphysem, Lungenfibrose und andere Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisches Nierenversagen, Dialyse, HIV und Drogenabhängigkeit gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Rate von bestehenden Aorten- und Mitralklappenersatzoperationen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

4.2.2. Klinische Präsentation und Befunde

Das häufigste Symptom bei Patienten mit IE war Fieber über 38 °C. Mitralklappenvegetationen traten in der operativ behandelten Gruppe statistisch signifikant häufiger auf (31,7 % vs. 12,5 %, $p = 0,02970$). Eine schwere Mitralsuffizienz Grad III (27,1 %) und Aorteninsuffizienz Grad III (43,1 %) waren bei den operierten Patienten häufiger anzutreffen und auch eine Indikation zur Operation. Der Anteil an Endokarditisfällen an nativen Klappen war in der operativ behandelten Gruppe höher, während der Anteil an Endokarditisfällen an Prothesenklappen in der konservativ behandelten Gruppe höher war.

Hinsichtlich der Laboruntersuchungen wie Leukozyten, CRP und PCT war nur der Wert von PCT in der konservativ behandelten Gruppe statistisch signifikant höher ($p = 0,01258$). Die Anzahl der durchgeführten Blutkulturen und die positiven Ergebnisse waren in beiden Gruppen ähnlich, wobei Streptokokken die häufigsten isolierten Pathogene waren. Bei den konservativ behandelten Patienten war jedoch ein Anstieg von *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus warneri* und *Streptococcus parasanguinis* zu verzeichnen ($p = 0,03318$ bzw. $p = 0,03810$) (Tabelle 8).

Tabelle 8- Mikrobiologie- Vergleich-operative und konservative Behandlung

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung	P-Wert
Blutkulturen-positiv	79,9 % (111/139)	81,3 % (26/32)	0,85863
Gram-	1,8 % (2/111)	3,8 % (1/26)	0,52143
Gram+	98,2 % (109/111)	96,2 % (25/26)	
Staphylococcus aureus	23,4 % (26/111)	19,2 % (5/26)	0,64559
Enterococcus faecalis	17,1 % (19/111)	30,8 % (8/26)	0,11521
Staphylococcus epidermidis	16,2 % (18/111)	15,4 % (4/26)	0,91720
Staphylococcus haemolyticus	0,9 % (1/111)	7,7 % (2/26)	0,03318
Staphylococcus Aureus MRSA	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Staphylococcus Lugdunensis	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/26)	0,39666
Staphylococcus hominis	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/26)	0,39666
Streptococcus agalactiae	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/26)	0,39666
Streptococcus gordonii	1,8 % (2/111)	3,8 % (1/26)	0,52143
Streptococcus gallolyticus	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/26)	0,39666
Enterococcus durans	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Micrococcus luteus	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Haufenkokken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Staphylococcus Capitis	0,9 % (1/111)	3,8 % (1/26)	0,25971
Streptococcus anginosus	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Streptococcus bovis	0,9 % (1/111)	3,8 % (1/26)	0,25971
Streptococcus pneumoniae	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Streptococcus oralis	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Vergrünende Streptokokken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Streptococcus Sanguinis	0,9 % (1/111)	3,8 % (1/26)	0,25971
kogulasenegative Staphylokkoken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/26)	0,49051
Aerococcus urinae	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
betahämolysierende Streptokokken	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Enterococcus faecium	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Enterococcus faecalis VRE	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Enterococcus spp.	0,0 % (0/111)	3,8 % (1/26)	0,03810
Escherichia coli	0,0 % (0/111)	3,8 % (1/26)	0,03810
Grampositive Kokken	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
koagulasenegative Streptococcen	0,9 % (1/111)	3,8 % (1/26)	0,25971
Lactobacillus	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714

rhamnosus			
Serratia marcescens	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Staphylococcus warneri	0,0 % (0/111)	3,8 % (1/26)	0,03810
Streptococcus dysgalactiae	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Streptococcus equinus	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Streptococcus mutans	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Streptococcus parasanguinis	0,0 % (0/111)	3,8 % (1/26)	0,03810
Streptococcus epidermidis	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714
Corynebacterium propinquum	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/26)	0,62714

Die CCT war die an der häufigsten durchgeführten Untersuchung. Das interdisziplinäre Endokarditis-Team war für die Diagnosestellung und Therapieentscheidungen aller operierten Patienten verantwortlich, während dies nur bei 78,1 % der konservativ behandelten Patienten der Fall war ($p < 0,00001$). Der biologische Klappenersatz war der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriff (76,3 %), gefolgt von der Entfernung infizierter SM/ICD/Port und dem Debridement.

Laut echokardiographischem Befund wurden neue Klappeninsuffizienzen (42,8 %) und oszillierende intrakardiale Strukturen (74,6 %) statistisch signifikant häufiger in der operativ behandelten Gruppe beobachtet ($p = 0,00432$ bzw. $p = 0,01611$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Bewertung von Nebenkriterien.

4.2.3. Klinischer Verlauf

Die Patientenzahl mit Zustand nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation lag bei 31,3 % (10/32) der konservativ behandelten Patienten und war statistisch signifikant häufiger als in der operativ behandelten Gruppe mit 0,7 % (1/139) ($p < 0,00001$). Angeborene Herzfehler traten nur bei 3 Patienten (2,2 %) in der operativ behandelten Gruppe auf. Der Verdacht auf eine Endokarditis war in der operativ behandelten Gruppe mit 65,5 % (91/139) statistisch signifikant höher im Vergleich zur konservativ behandelten Gruppe mit 37,5 % (12/32) ($p < 0,00356$). Bei der Einweisung wurden die CRP-Werte in der konservativ behandelten Gruppe statistisch signifikant erhöht (12,5 % gegenüber 3,6 % in der operativ behandelten Gruppe, $p = 0,04201$) angegeben.

Die Mehrheit der operativ behandelten Patienten (69,1 %) wurde aus einer externen Klinik überwiesen, während die meisten konservativ behandelten Patienten (62,5 %) aus unserer Klinik stammten. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Endokarditisprophylaxe, Katheterinfektion, Schrittmacher-/ICD-Infektion, Port, zentralen Venenzugang oder arteriellen Zugang festgestellt.

4.2.4. Langzeitverlauf nach Endokarditis

Die Gesamtzahl der Rehospitalisierungen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug bei den operativ behandelten Patienten 2373,0 (2151,0; 2786,0) und bei den konservativ behandelten Patienten 2437,5 (2156,0; 2771,0) Tage- Tabelle 9.

Tabelle 9- Rehospitalisierungen - Vergleich-operative und konservative Behandlung

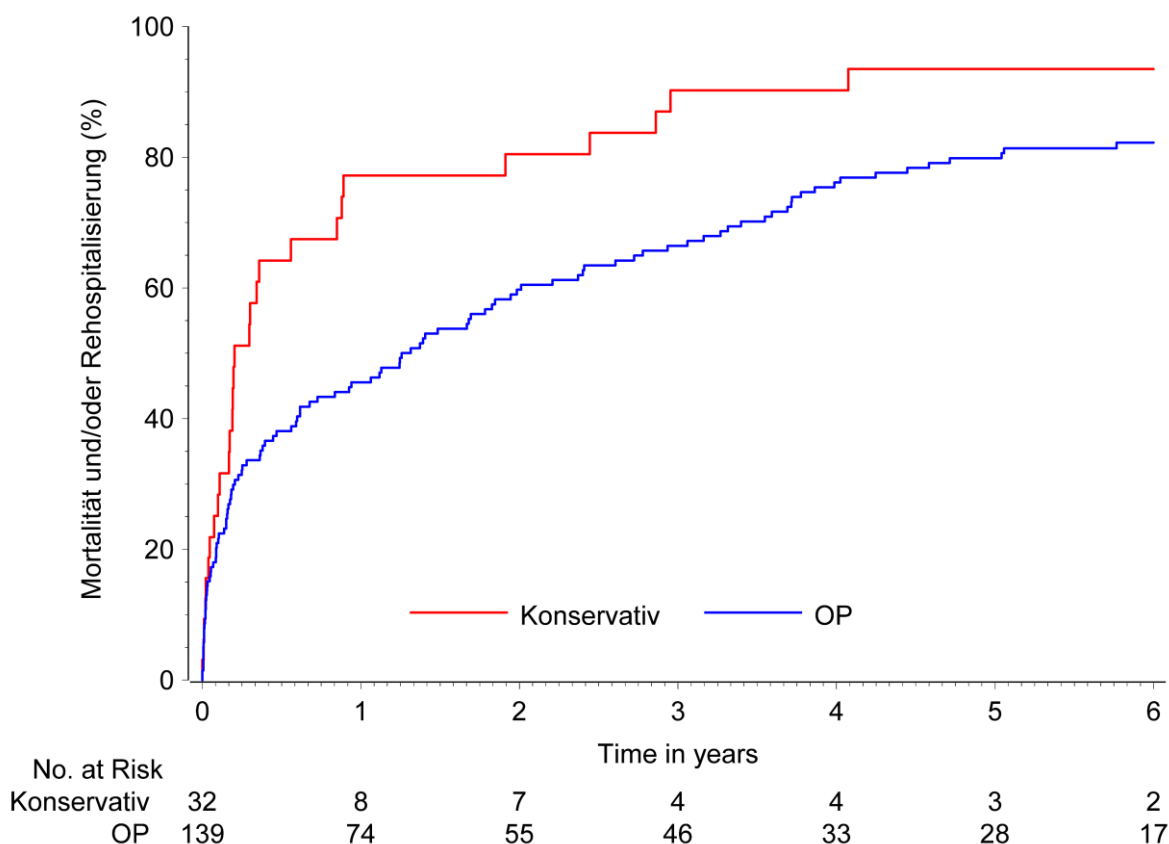
	Operative Behandlung	Konservative Behandlung	P-Wert
Anzahl Patienten mit FU	135 (81,3 %)	31 (18,7 %)	
Anzahl der Rehospitalisierung	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,84451
Minimum - Maximum	1,0 - 9,0	1,0 - 8,0	0,84451
Patienten mit einer dokumentierten Rehospitalisierung	17,8 % (24/135)	19,4 % (6/31)	0,83696
Patienten mit 2 dokumentierten Rehospitalisierungen	11,1 % (15/135)	12,9 % (4/31)	0,77745
Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen	16,3 % (22/135)	19,4 % (6/31)	0,68173
Patienten mit >3 dokumentierten Rehospitalisierungen	2,2 % (3/135)	3,2 % (1/31)	0,74246
Kumulierte Informationen aller Rehospitalisierungen			
Rehospitalisierungen gesamt	47,4 % (64/135)	54,8 % (17/31)	0,45538
Endokarditisbezogen	81,3 % (52/64)	58,8 % (10/17)	0,05241
IE-bezogene Ursachen			
Re-Endo	18,8 % (12/64)	35,3 % (6/17)	0,14471
Endo-Eingriff	10,9 % (7/64)	0,0 % (0/17)	0,15369
Erneute Endokarditis			
Gleiche Lokalisation	91,7 % (11/12)	100,0 % (6/6)	0,46685
Andere Klappe	8,3 % (1/12)	0,0 % (0/6)	0,46685
Neues Device	8,3 % (1/12)	0,0 % (0/6)	0,46685

Insgesamt wurden 166 Patienten für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2385,0 Tagen (zwischen 2156,0 und 2773,0 Tagen) beobachtet. Bei der Auswertung der Sterblichkeitsrate betrug die mediane Zeit bis zum Tod 618,0 Tage (zwischen 25,0 und 1378,0 Tagen), wobei die 6-Jahres-Sterblichkeit 59,6 % (99/166) betrug. Die intrahospitale Sterblichkeit war zwischen den operativ behandelten Patienten (21,6 %) und den konservativ behandelten Patienten (21,9 %) statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,97112$). Die 5-Jahres-Mortalität (71,0 %, $p = 0,03168$) und die 6-Jahres-Mortalität (77,4 %, $p = 0,02525$) waren bei den konservativ behandelten Patienten statistisch signifikant höher- Tabelle 10, Abbildung 5.

Tabelle 10- Mortalität- Vergleich-operative und konservative Behandlung

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung	P-Wert
Anzahl Patienten mit FU	135 (81,3 %)	31 (18,7 %)	
Zeit bis zum Follow- Up	2373,0 (2151,0; 2786,0)	2437,5 (2156,0; 2771,0)	0,81789
Mortalität bis Ende des FU	61,5 % (83/135)	77,4 % (24/31)	0,09454
1-Jahres Mortalität	25,2 % (34/135)	38,7 % (12/31)	0,12921
2-Jahres Mortalität	34,8 % (47/135)	41,9 % (13/31)	0,45675
3-Jahres Mortalität	40,7 % (55/135)	54,8 % (17/31)	0,15320
4-Jahres Mortalität	48,9 % (66/135)	54,8 % (17/31)	0,55018
5-Jahres Mortalität	49,6 % (67/135)	71,0 % (22/31)	0,03168
6-Jahres Mortalität	55,6 % (75/135)	77,4 % (24/31)	0,02525
Zeit bis zum Tod	618,0 (20,0; 1343,0)	521,5 (32,0; 1502,0)	0,98212

Abbildung 5- Mortalität- Vergleich-operative und konservative Behandlung



Die Todesursachen umfassten unklare Todesfälle, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Thrombose/Embolie, Blutung, Dialysepflichtigkeit, Sepsis, Neoplasien und MODS- Tabelle 11.

Tabelle 11- Todesursache Vergleich-operative und konservative Behandlung

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung
Todesursache		
Unklar	7,2 % (6/83)	4,2 % (1/24)
Kardiovaskulär	43,4 % (36/83)	41,7 % (10/24)
Apoplex	3,6 % (3/83)	4,2 % (1/24)
Thrombose/Embolie	7,2 % (6/83)	8,3 % (2/24)
Blutung	9,6 % (8/83)	0,0 % (0/24)
NI-Dialyse	4,8 % (4/83)	8,3 % (2/24)
Sepsis	16,9 % (14/83)	8,3 % (2/24)
Neoplasie	7,2 % (6/83)	20,8 % (5/24)
MODS	1,2 % (1/83)	4,2 % (1/24)
Tod Endokarditis bedingt		
Wahr/sicher	73,5 % (61/83)	50,0 % (12/24)
Unwahr	15,7 % (13/83)	29,2 % (7/24)
Unklar	10,8 % (9/83)	20,8 % (5/24)

Gemäß dem EQ-5D 5L-Follow-up unterschieden sich die Werte für die täglichen Aktivitäten nicht.

4.2.5. Konservative Behandlung mit und ohne Operationsindikation

Als wir die Patienten nach der Behandlung einteilten wurden 139 (81,3 %) Patienten operiert und 32 (18,7 %) konservativ behandelt. Von der konservativ behandelten Gruppe bestand bei 34 % (11/32) eine Operationsindikation, die jedoch die Durchführung aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, 66 % (21/32) hatten keine Indikation zur Operation. Da 24,5 % (34/139) der operierten Patienten Frauen waren, war der Unterschied hinsichtlich des Geschlechts zwischen den drei Gruppen statistisch nicht signifikant. Das mittlere Alter der operierten Patienten ($65,1 \pm 13,0$ Jahre) war statistisch signifikant niedriger als das der konservativ behandelten ($72,8 \pm 15,7$ Jahre), wobei die Patienten mit Operationsindikation älter waren ($74,3 \pm 9,4$; $N=11$).

Hinsichtlich der damit verbundenen Komorbiditäten gab es, wie gezeigt, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die konservative Unterteilung ergab jedoch, dass 27,3 % (3/11) der Patienten an COPD leiden, was deutlich mehr ist als in den anderen beiden Gruppen, allerdings statistisch nicht signifikant. Diabetes mellitus ist weit verbreitet, aber statistisch nicht signifikant. Die Niereninsuffizienz war bei konservativ behandelten Patienten stärker erkennbar, aber statistisch nicht relevant. 2,9% (4/139) von der Dialyse-abhängigen Patienten wurden operiert, 18,2 % (2/11) hatten eine Operationsindikation, aber wurden konservativ behandelt und es fand sich keine Dialysepatienten in der konservativ behandelnden mit Indikation zu einer Operation (0,01904 zwischen 3 Gruppen). Bei konservativ behandelten Patienten wurden keine HIV-Infektionen und Drogenabusus festgestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12- Patientencharakteristika-Vergleich (operative Behandlung, konservative mit und ohne Operationsindikation)

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation	p-Wert
Anzahl Patienten	139 (81,3 %)	11 (6,4 %)	21 (12,3 %)	
Frauen	24,5 % (34/139)	36,4 % (4/11)	23,8 % (5/21)	0,67368
Alter bei Aufnahme Mittelwert ± Standardabweichung	67,0 (58,0;75,0) 65,1 ± 13,0	78,0 (67,0; 83,0) 74,3 ± 9,4	78,0 (71,0; 83,0) 72,0 ± 18,4	0,00078
Begleiterkrankungen				
COPD	9,4 % (13/139)	27,3 % (3/11)	14,3 % (3/21)	0,16875
Pneumonia	13,7 % (19/139)	0,0 % (0/11)	4,8 % (1/21)	0,22780
Asthma bronchiale	1,4 % (2/139)	0,0 % (0/11)	4,8 % (1/21)	0,50189
Lungeenemphysem	1,4 % (2/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,79220
Lungenfibrose	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,89067
Diabetes mellitus	27,3 % (38/139)	27,3 % (3/11)	23,8 % (5/21)	0,94349
Insulinpflichtig	21,1 % (8/38)	33,3 % (1/3)	20,0 % (1/5)	0,87965
Hyperlipidämie	29,5 % (41/139)	18,2 % (2/11)	28,6 % (6/21)	0,72673
Chronische Niereninsuffizienz	30,2 % (42/139)	45,5 % (5/11)	42,9 % (9/21)	0,33529
Dialyse	2,9 % (4/139)	18,2 % (2/11)	0,0 % (0/21)	0,01904
HIV	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,89067
Drogenabhängigkeit	2,9 % (4/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,62409
Bestehender Klappenersatz				
Aortenklappe				
Keine	77,7 % (108/139)	81,8 % (9/11)	71,4 % (15/21)	0,75952
Biologisch	18,0 % (25/139)	18,2 % (2/11)	28,6 % (6/21)	0,51631
Mechanisch	4,3 % (6/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,48882
Mitralklappe				
Keine	92,8 % (129/139)	90,9 % (10/11)	95,2 % (20/21)	0,88565
Biologisch	5,8 % (8/139)	0,0 % (0/11)	4,8 % (1/21)	0,70849
Mechanisch	1,4 % (2/139)	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/21)	0,14296
Trikuspidalklappe				
Keine	99,3 % (138/139)	100,0 % (11/11)	100,0 % (21/21)	0,89067
Biologisch	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,89067
Mechanisch	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Zustand nach TAVI	0,7 % (1/139)	27,3 % (3/11)	33,3 % (7/21)	<,00001
Angeborene Herzfehler	2,2 % (3/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,70364
Katheterinfektion				
Port	1,4 % (2/139)	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/21)	0,14296
Zentralvenöser Zugang	0,7 % (1/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,89067
Arterieller Zugang	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Schrittmacher/ ICD Infektion	18,7 % (26/139)	9,1 % (1/11)	9,5 % (2/21)	0,44736

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation	p-Wert
Symptome/ klinische Untersuchung				
Fieber > 38°C	77,7 % (108/139)	90,9 % (10/11)	85,7 % (18/21)	0,43714
Gewichtsverlust	20,9 % (29/139)	27,3 % (3/11)	23,8 % (5/21)	0,85488
Dyspnoe	24,5 % (34/139)	9,1 % (1/11)	14,3 % (3/21)	0,32213
Apoplex/TIA	16,5 % (23/139)	27,3 % (3/11)	19,0 % (4/21)	0,65440
Periphere Embolien	5,0 % (7/139)	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/21)	0,46052
Kard. Dekompensation	18,7 % (26/139)	18,2 % (2/11)	9,5 % (2/21)	0,58673
Neu aufgetretenes Herzgeräusch	10,8 % (15/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,15067
Splenomegalie	2,9 % (4/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,62409
Osler Knötchen	2,2 % (3/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,70364
Janeway-Läsionen	1,4 % (2/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	0,79220
Roth-Flecken	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Hämaturie	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Lungenödem	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Schock	0,0 % (0/139)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/21)	---
Labor				
Leukozyten [nl]	11,1 (8,1; 14,4)	12,4 (8,0; 13,8)	9,9 (7,7; 11,8)	0,52137
CRP [mg/l]	73,7 (32,6; 149,8)	136,7 (68,6; 187,2)	57,0 (9,8; 92,4)	0,08835
PCT [ng/ml]	2,3 (1,1; 5,7)	8,5 (5,5; 13,8)	13,3 (2,0; 22,3)	0,04204

Auch die bestehende Aorten- und Mitralklappenersatzrate unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Die Patientenzahl mit Zustand nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation lag bei 27,3 % (3/11) der konservativ behandelten Patienten mit Operationsindikation und bei 33,3 % (7/21) der konservativ behandelten Gruppe durchgeführt, was insgesamt statistisch signifikant höher war als in der operierten Gruppe 0,7 % (1/139), $p < 0,00001$. Keine angeborenen Herzfehler wurden in den zwei konservativ behandelten Gruppen detektiert. Die Diagnose Verdacht auf eine Endokarditis war in beiden konservativen Gruppen vergleichbar, aber niedriger als die operativ behandelte Gruppe ($p = 0,01424$). Deutliche Unterschiede Hinsicht der Aufnahme wurden in der drei Gruppen detektiert. Es ließ sich darstellen, dass zum großen Teil die Patienten, die eine Operation erhielten zu

uns aus einem anderen Krankenhaus verlegt wurden (69,1 % (96/139), während meisten Patienten die eine konservative Behandlung erhielten (ohne 61,9 % (13/21) und mit Indikation 63,6 % (7/11) zur Operation), sie sich selbst in der Notaufnahme vorgestellten (p= 0,00380).

Die Aortenklappe wurde mit 43,2 % (60/139) Vegetationen in der chirurgischen Gruppe und 54,5 % (6/11) in der konservativen Gruppe mit Indikation für eine Operation entdeckt, während in der konservativen Gruppe nur 9,5 % Vegetationen festgestellt wurden (p= 0,00786). Paravalvulärer Abszesse wurden in der in der konservativen Gruppe ohne Indikation zu Operation (14,3 % (3/21) p= 0,07241) und in der operativ behandelten Gruppe (3,6 % (5/139)). Die Mitralklappenvegetationen zeigen sich in der operativen Gruppe deutlich erhöht (31,7 % (44/139), p= 0,08230). Keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich Schrittmacher-/ICD-Infektion oder arteriellem Zugang.

Das häufigste Symptom bei Patienten mit IE war Fieber > 38°C mit 90 % bei den konservativ behandelten Patienten mit Operationsindikation, gefolgt von Gewichtsverlust und Apoplex/TIA (jeweils 27,3 % (3/11)) und Herzinsuffizienz (18,2 % (2/11)). Die relevantesten Komorbiditäten in den konservativen Gruppen sind Gewichtsverlust 23,8 % (5/21), Apoplex/TIA 19,0 % (4/21) und Dyspnoe 14,3 % (3/21).

Mikrobiologische Ergebnisse zeigen in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten mit chirurgischer Indikation 33,3 % (3/9) Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis 22,2 % (2/9) und Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, koagulasenegative Streptokokken und Staphylococcus warneri (jeweils 11). ,1 % (1/9)). In der konservativen Gruppe war das mikrobiologische Profil wie folgt: Enterococcus faecalis – 35,3 % (6/17), Staphylococcus epidermidis – 17,6 % (3/17).

In der chirurgischen Gruppe war *Staphylococcus aureus* mit 23,4 % (26/111), *Enterococcus faecalis* mit 17,1 % (19/111) und *Staphylococcus epidermidis* mit 16,2 % (18/111) am wichtigsten- Tabelle 13. Statistisch signifikant zeigte sich der Nachweis von *Staphylococcus haemolyticus* 11,8 % (2/17), $p= 0,01546$ und *Enterococcus spp.* 5,9 % (1/17), $p= 0,02857$ in der konservativ behandelten Gruppe ohne eine Indikation zur Operation. *Escherichia coli* konnte nur in der operativen Gruppe mit Indikation zur Operation festgestellt werden (11,1 % (1/9), $p= 0,00077$). Koagulase negative Streptokokken: (11,1 % (1/9), $p= 0,04242$) und *Staphylococcus warneri* (11,1 % (1/9), $p= 0,00077$) wurden mehr in der konservativ behandelten Gruppe mit Indikation zur Operation aufgetreten. *Streptococcus parasanguinis* (5,9 % (1/17), $p= 0,02857$) konnte in der operativen Gruppe ohne Indikation zur Operation gesehen werden (Tabelle 13).

Tabelle 13-Mikrobiologie-Vergleich (operative Behandlung, konservative Behandlung mit und ohne Operationsindikation)

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation	p-Werte
Blutkulturen-positiv	79,9 % (111/139)	81,8 % (9/11)	81,0 % (17/21)	0,98259
Gram-	1,8 % (2/111)	11,1 % (1/9)	0,0 % (0/17)	0,14934
Gram+	98,2 % (109/111)	88,9 % (8/9)	100,0 % (17/17)	
Erreger- Gattungen				
Streptokokken	21,6 % (24/111)	11,1 % (1/9)	23,5 % (4/17)	0,73492
Staphylokokken	50,5 % (56/111)	55,6 % (5/9)	35,3 % (6/17)	0,46632
Enterokokken	20,7 % (23/111)	22,2 % (2/9)	41,2 % (7/17)	0,17793
Sonstiges	7,2 % (8/111)	11,1 % (1/9)	0,0 % (0/17)	0,45581
Spezies				
Staphylococcus aureus	23,4 % (26/111)	33,3 % (3/9)	11,8 % (2/17)	0,41165
Enterococcus faecalis	17,1 % (19/111)	22,2 % (2/9)	35,3 % (6/17)	0,21049
Staphylococcus epidermidis	16,2 % (18/111)	11,1 % (1/9)	17,6 % (3/17)	0,90606
Staphylococcus haemolyticus	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	11,8 % (2/17)	0,01546
Staphylococcus Aureus MRSA	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Staphylococcus Lugdunensis	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,69822
Staphylococcus hominis	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,69822
Streptococcus agalactiae	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,69822
Streptococcus gordonii	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,50618
Streptococcus gallolyticus	2,7 % (3/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,69822
Enterococcus durans	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Micrococcus luteus	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Haufenkokken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Staphylococcus Capitis	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,26110
Streptococcus anginosus	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Streptococcus bovis	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,26110
Streptococcus pneumoniae	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Streptococcus oralis	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Vergrünende Streptokokken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Streptococcus Sanguinis	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,26110
kogulasenegative Staphylokokken	1,8 % (2/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,78844
Aerococcus urinae	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872

Aggregatibacter actinomycetemcomitans	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
betahämolisierende Streptokokken	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Enterococcus faecium	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Enterococcus faecalis VRE	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Enterococcus spp.	0,0 % (0/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,02857
Escherichia coli	0,0 % (0/111)	11,1 % (1/9)	0,0 % (0/17)	0,00077
Grampositive Kokken	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
koagulasenegative Streptococcen	0,9 % (1/111)	11,1 % (1/9)	0,0 % (0/17)	0,04242
Lactobacillus rhamnosus	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Serratia marcescens	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Staphylococcus warneri	0,0 % (0/111)	11,1 % (1/9)	0,0 % (0/17)	0,00077
Streptococcus dysgalactiae	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Streptococcus equinus	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Streptococcus mutans	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Streptococcus parasanguinis	0,0 % (0/111)	0,0 % (0/9)	5,9 % (1/17)	0,02857
Streptococcus epidermidis	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872
Corynebacterium propinquum	0,9 % (1/111)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/17)	0,88872

Aus Labortests bei der Aufnahme geht hervor, dass die Leukozyten (Median= 12,4, Quartile=8,0; 13,8) und CRP-136,7-Median (Quartil= 68,6; 187,2) in der konservativ behandelten Gruppe mit chirurgischer Indikation höher waren, allerdings statistisch nicht signifikant, nur PCT war in der konservativ behandelten Gruppe ohne Indikation zu Operation signifikant höher ($p=0,04204$). Während der Beobachtung zeigte sich eine deutliche Erhöhung des CRP-Wertes in der operativen (Median= 30,3, Quartil=13,2; 139,8) und konservativ behandelten Gruppe mit Indikation zu Operation (Median=8,6, Quartil=3,6; 18,3), $p= 0,00078$.

Die linksventrikuläre Funktion war bei 18,2 % (2/11) der konservativ behandelten Patienten mit Operationsindikation normal, bei 56,1 % (78/139) normal in der chirurgischen Gruppe und bei 66,7 % (14/ 21) nur bei den konservativ behandelten Patienten.

CCT war die an der häufigsten durchgeführten Untersuchung in der konservativen Gruppe mit Operationsindikation (36,4 % (4/11)), MRT-Schädel wurde in der

chirurgischen und konservativen Gruppe bevorzugt (bzw. 19,4 % (27/139) und 19,0 % (21/04.)). Eine Abdomen-CT wurde nur bei operativ und konservativ behandelten Patienten mit Operationsindikation durchgeführt. Eine PET-CT Untersuchung wurde deutlich mehr in der konservativ behandelten Gruppe ohne Indikation zu Operation durchgeführt (19,0 % (4/21), $p=0,03406$).

Die transösophageale Echokardiographie zeigte in allen Gruppen eine Mitralsuffizienz ohne Unterschied, eine Grad-III-Insuffizienz und ein paravalvulärer Abszess (2,2 % (3/139)) wurden jedoch nur bei den chirurgisch behandelten Patienten gefunden.

Bei der Aufnahme wurde die Aortenklappeninsuffizienz hauptsächlich in der chirurgisch behandelten Gruppe bei 53,2 % (58/109) festgestellt, und die Aorteninsuffizienz Grad III wurde nur in dieser Gruppe bei 43,1 % (25/58) beobachtet.

Die Trikuspidalinsuffizienz-71,4 % (5/7) und die Vegetationen 18,2 % (2/11) wurden überwiegend in der konservativen Gruppe mit Operationsindikation beobachtet. Kein Abszess festgestellt.

In der transösophagealen Echokardiographie zeigten sich in der konservativen Gruppe mit Operationsindikation signifikant mehr Aortenklappenvegetationen (36,4% (4/11), $p=0,00001$) und Mitralklappenvegetationen (18,2 % (2/11), $p=0,00565$). Paravalvulärer Abszess an der Aortenklappe war überwiegend nachweisbar in der konservativen Gruppe ohne Operationsindikation nachweisbar 14,3 % (3/21) $p=0,00682$.

Das Herzteam betreute alle operierten Patienten, während dies nur bei 66,7 % (14/21) der nur konservativ behandelten Patienten angewendet wurde ($p < 0,00001$). Laut echokardiographischem Nachweis trat in der chirurgischen Gruppe häufiger eine neue Herzklappeninsuffizienz (42,8 %) auf als in beiden Gruppen ($p=0,01665$). Neu Dehiszenz der Klappenprothese war nachweisbar in der konservativ behandelten Gruppe mit Operationsindikation 9,1 % (1/11), $p=0,04038$). (18,2 % (2/11), bzw. 14,3 % (3/21)). Oszillierende intrakardiale Strukturen (74,6 %) wurden häufiger in der operierten Gruppe und der Gruppe mit chirurgischer Indikation ohne Operation beobachtet ($p=0,01172$).

Die Sterblichkeit war hoch und zwischen operativ 61,5 % (83/135) und konservativ 65,0 % (13/20) behandelten Patienten gleich hoch, bei Patienten mit Indikation für eine Operation und konservativ behandelten Patienten betrug sie jedoch 100,0 %

(11/11), $p = 0,03707$, bei maximaler Sterblichkeit im 5. Jahr der Nachbeobachtung (Tabelle 14).

Tabelle 14- Mortalität- Vergleich (operative Behandlung, konservative Behandlung mit und ohne Operationsindikation)

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation	p-Werte
Exitus letalis intrahospital	21,6 % (30/139)	45,5 % (5/11)	9,5 % (2/21)	0,06400
Zeit bis zum Follow-Up	2373,0 (2151,0; 2786,0)	2292,5 (2013,0; 2771,0)	2491,0 (2256,0; 2752,5)	0,59287
Mortalität bis Ende des FU	61,5 % (83/135)	100,0 % (11/11)	65,0 % (13/20)	0,03707
1-Jahres Mortalität	25,2 % (34/135)	72,7 % (8/11)	20,0 % (4/20)	0,00230
2-Jahres Mortalität	34,8 % (47/135)	81,8 % (9/11)	20,0 % (4/20)	0,00213
3-Jahres Mortalität	40,7 % (55/135)	90,9 % (10/11)	35,0 % (7/20)	0,00394
4-Jahres Mortalität	48,9 % (66/135)	90,9 % (10/11)	35,0 % (7/20)	0,00990
5-Jahres Mortalität	49,6 % (67/135)	100,0 % (11/11)	55,0 % (11/20)	0,00553
6-Jahres Mortalität	55,6 % (75/135)	100,0 % (11/11)	65,0 % (13/20)	0,01345
Zeit bis zum Tod	618,0 (20,0; 1343,0)	40,0 (14,0; 698,0)	1078,0 (345,0; 1611,0)	0,11381

Die häufigsten Todesursachen bei den Patienten mit Indikation für eine chirurgische Behandlung sind unklar 36,4 % (4/11), Thrombose/Embolie und Niereninsuffizienz 18,2 % (2/11). In der operativen Gruppe und der konservativen Gruppe war die häufigste Todesursache kardiovaskulär. Zwischen den 3 Gruppen ist die Endokarditis-bedingte Sterblichkeit in beiden Gruppen (operative Therapie und konservative Therapie mit Indikation zur Operation) höher als in der konservativen behandelten Gruppe ohne Indikation zur Operation (Tabelle 15).

Tabelle 15-Todesursache- Vergleich (operative Behandlung, konservative Behandlung mit und ohne Operationsindikation)

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation
Todesursache			
Unklar	7,2 % (6/83)	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/13)
Kardiovaskulär	43,4 % (36/83)	36,4 % (4/11)	46,2 % (6/13)
Apoplex	3,6 % (3/83)	0,0 % (0/11)	7,7 % (1/13)
Thrombose/Embolie	7,2 % (6/83)	18,2 % (2/11)	0,0 % (0/13)
Blutung	9,6 % (8/83)	0,0 % (0/11)	0,0 % (0/13)
NI-Dialyse	4,8 % (4/83)	18,2 % (2/11)	0,0 % (0/13)
Sepsis	16,9 % (14/83)	0,0 % (0/11)	15,4 % (2/13)
Neoplasie	7,2 % (6/83)	9,1 % (1/11)	30,8 % (4/13)
MODS	1,2 % (1/83)	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/13)
Tod Endokarditis bedingt			
Unklar	10,8 % (9/83)	9,1 % (1/11)	30,8 % (4/13)
Wahr/sicher	73,5 % (61/83)	72,7 % (8/11)	30,8 % (4/13)
Unwahr	15,7 % (13/83)	18,2 % (2/11)	38,5 % (5/13)

Die Gesamtzahl der Rehospitalisierungen war zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant, aber immer noch hoch.

Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen betragen mehr als 30,0 % (6/20) in der konservativen Behandlungsgruppe. Die Rehospitalisierungsrate war in allen drei Gruppen hoch (Tabelle 16).

Tabelle 16- Rehospitalisierungen - Vergleich (operative Behandlung, konservative Behandlung mit und ohne Operationsindikation)

	Operative Behandlung	Konservative Behandlung mit Indikation zur Operation	Konservative Behandlung ohne Indikation zur Operation	P-Werte
Anzahl der Rehospitalisierung	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	3,0 (1,5; 3,0)	
Patienten mit einer dokumentierten Rehospitalisierung	17,8 % (24/135)	27,3 % (3/11)	15,0 % (3/20)	0,68240
Patienten mit 2 dokumentierten Rehospitalisierungen	11,1 % (15/135)	18,2 % (2/11)	10,0 % (2/20)	0,76011
Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen	16,3 % (22/135)	0,0 % (0/11)	30,0 % (6/20)	0,09427
Patienten mit >3 dokumentierten Rehospitalisierungen	2,2 % (3/135)	0,0 % (0/11)	5,0 % (1/20)	0,64971
Rehospitalisierungen gesamt	47,4 % (64/135)	45,5 % (5/11)	60,0 % (12/20)	0,56041
Endokarditisbezogen	81,3 % (52/64)	60,0 % (3/5)	58,3 % (7/12)	0,15197

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug bei operierten Patienten 2.373,0-Median (Quartil= 2.151,0; 2.786,0) und bei konservativ behandelten Patienten 2.491,0 – Median (Quartil=2.256,0; 2.752,5), der Gruppe mit einer Indikation für eine Operation und eine konservative Behandlung betrug 2292,5- Median (Quartil=2013,0; 2771,0). Die Zeit bis zum Tod betrug 40,0-Median (Quartil=14,0; 698,0) Tage in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten mit Indikation für eine chirurgische Behandlung 618,0- Median (Quartil= 20,0; 1343,0), die konservativ behandelten Patienten wurden nachbeobachtet 1078,0- Median (Quartil=345,0; 1611,0).

4.3. Nativklappen- /Prothesen- / CIED- Endokarditis

Wir haben die Patienten nach der Lokalisation der IE in drei Gruppen eingeteilt: Nativklappen-, Prothesen- und cardiac implantable electronic devices- Endokarditis. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Anzahl der Patienten und das Geschlecht.

4.3.1. Patientencharakteristika und Begleiterkrankungen

Das Durchschnittsalter bei der Aufnahme war in der Prothesengruppe (69,6 \pm 2,6 Jahre) im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen statistisch signifikant höher ($p=0,01$). Nur bei begleitender COPD war der Anteil in der Prothesengruppe statistisch signifikant höher ($p= 0,01387$). Die Prozentsätze für Hyperlipidämie (42,4 %; 14/33) und chronisches Nierenversagen (48,5 %; 16/33) waren in der Gerätegruppe statistisch signifikant höher ($p= 0,03167$ bzw. $p= 0,00469$) (Tabelle 17).

Tabelle 17- Patientencharakteristika Vergleich- Nativklappen-/Prothesen-/CIED-Endokarditis

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED- Endokarditis	P-Wert
Anzahl Patienten	85 (49,7 %)	53 (31,0 %)	33 (19,3 %)	
Frauen	28,2 % (24/85)	20,8 % (11/53)	24,2 % (8/33)	0,61010
Alter bei Aufnahme- Median	67,0	74,0	68,0	0,01017
Quantile	(54,0; 74,0)	(63,0; 79,0)	(63,0; 80,0)	
Mittelwert ± Standardabweichung	63,4 ± 14,4	69,6 ± 12,6	69,8 ± 12,6	
Begleiterkrankungen				
COPD	4,7 % (4/85)	20,8 % (11/53)	12,1 % (4/33)	0,01387
Pneumonia	11,8 % (10/85)	11,3 % (6/53)	12,1 % (4/33)	0,99333
Asthma bronchiale	1,2 % (1/85)	1,9 % (1/53)	3,0 % (1/33)	0,78593
Lungenemphysem	0,0 % (0/85)	3,8 % (2/53)	0,0 % (0/33)	0,10511
Lungenfibrose	0,0 % (0/85)	1,9 % (1/53)	0,0 % (0/33)	0,32636
Diabetes mellitus	24,7 % (21/85)	32,1 % (17/53)	24,2 % (8/33)	0,59198
Insulinpflichtig	14,3 % (3/21)	23,5 % (4/17)	37,5 % (3/8)	0,38950
Hyperlipidämie	20,0 % (17/85)	34,0 % (18/53)	42,4 % (14/33)	0,03167
Chronische Niereninsuffizienz	21,2 % (18/85)	41,5 % (22/53)	48,5 % (16/33)	0,00469
Dialyse	2,4 % (2/85)	5,7 % (3/53)	3,0 % (1/33)	0,58205
HIV	1,2 % (1/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	0,60118
Drogenabhängigkeit	3,5 % (3/85)	1,9 % (1/53)	0,0 % (0/33)	0,50535
Bestehender Klappenersatz				
Aortenklappe				
Keine	100 % (85/85)	32,1 % (17/53)	97,0 % (32/33)	<,00001
Biologisch	0 % (0/85)	58,5 % (31/53)	3,0 % (1/33)	<,00001
Mechanisch	0 % (0/85)	9,4 % (5/53)	0,0 % (0/33)	0,01776
Mitralklappe				
Keine	100,0 % (85/85)	83,0 % (44/53)	90,9 % (30/33)	0,00064
Biologisch	0,0 % (0/85)	13,2 % (7/53)	6,1 % (2/33)	0,00323
Mechanisch	0,0 % (0/85)	3,8 % (2/53)	3,0 % (1/33)	0,21403
Trikuspidalklappe				
Keine	100,0 % (85/85)	98,1 % (52/53)	100,0 % (33/33)	0,32636
Biologisch	0,0 % (0/85)	1,9 % (1/53)	0,0 % (0/33)	0,32636
Mechanisch	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Zustand nach TAVI	1,2 % (1/85)	18,9 % (10/53)	0,0 % (0/33)	0,00005
Angeborene Herzfehler	3,5 % (3/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	0,21337
Einweisung				
V.a. Endokarditis	68,2 % (58/85)	58,5 % (31/53)	42,4 % (14/33)	0,03493
Entzündungsparameter erhöht	3,5 % (3/85)	7,5 % (4/53)	6,1 % (2/33)	0,57436
Andere Erkrankung	27,1 % (23/85)	34,0 % (18/53)	51,5 % (17/33)	0,03493
Verlegung aus externem KH	72,9 % (62/85)	54,7 % (29/53)	51,5 % (17/33)	0,02957
Patient kommt selbst	27,1 % (23/85)	45,3 % (24/53)	48,5 % (16/33)	0,02957
Katheterinfektion				
Port	1,2 % (1/85)	0,0 % (0/53)	6,1 % (2/33)	0,09722

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED- Endokarditis	P-Wert
Zentralvenöser Zugang	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	3,0 % (1/33)	0,12206
Arterieller Zugang	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Schrittmacher/ ICD Infektion	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	87,9 % (29/33)	<,00001
Symptome/ klinische Untersuchung				
Fieber > 38°C	80,0 % (68/85)	79,2 % (42/53)	78,8 % (26/33)	0,98741
Gewichtsverlust	29,4 % (25/85)	15,1 % (8/53)	12,1 % (4/33)	0,04664
Dyspnoe	21,2 % (18/85)	20,8 % (11/53)	27,3 % (9/33)	0,73829
Apoplex/TIA	22,4 % (19/85)	18,9 % (10/53)	3,0 % (1/33)	0,04441
Periphere Embolien	7,1 % (6/85)	1,9 % (1/53)	3,0 % (1/33)	0,33167
Kard. Dekompensation	17,6 % (15/85)	17,0 % (9/53)	18,2 % (6/33)	0,98930
Neu aufgetretenes Herzgeräusch	12,9 % (11/85)	7,5 % (4/53)	0,0 % (0/33)	0,07735
Splenomegalie	3,5 % (3/85)	1,9 % (1/53)	0,0 % (0/33)	0,50535
Osler Knötchen	3,5 % (3/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	0,21337
Janeway-Läsionen	2,4 % (2/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	0,35925
Roth-Flecken	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Hämaturie	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Lungenödem	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Schock	0,0 % (0/85)	0,0 % (0/53)	0,0 % (0/33)	---
Labor				
Leukozyten [/nl]	10,1 (8,3; 13,3)	11,4 (8,5; 13,4)	10,6 (7,3; 15,1)	0,87402
CRP [mg/l]	73,7 (42,8; 168,4)	83,5 (21,1; 160,8)	40,0 (12,9; 87,6)	0,02957
PCT [ng/ml]	2,0 (1,0; 6,6)	4,7 (2,2; 12,3)	3,3 (1,1; 5,5)	0,41502

4.3.2. Klinische Präsentation und Befunde

Unter den Symptomen/klinischen Untersuchungen waren nur Gewichtsverlust und Apoplexie/TIA in den nativen Gruppen etwas höher.

Der überwiegende Anteil (58,5 %; 31/53) der Aortenklappenersatzpatienten in der Prothesengruppe hatten einen biologischen Klappenersatz. In der nativen Gruppe wurde kein Mitralklappenersatz durchgeführt, während 83,0 % (44/53) der Patienten in der Prothesengruppe und 90,9 % (30/33) der Patienten in der Gerätegruppe haben bereits einen Mitralklappenersatz bekommen. Der Anteil des biologischen Ersatzes betrug 13,2 % (7/53) in der Prothesengruppe, was statistisch signifikant höher war als in den anderen Gruppen ($p=0,00323$). In allen drei Gruppen wurde kein Trikuspidalklappenersatz durchgeführt, mit Ausnahme eines Patienten (1,9 %; 1/53) in der Prothesengruppe, der einen biologischen Ersatz erhielt. Die Patientenzahl mit Zustand nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) war in der Prothesengruppe mit einem statistisch signifikant höheren Anteil (18,9 %; 10/53) durchgeführt ($p < 0,00005$).

Die Einweisung zur stationären Aufnahme mit einer Verdachtsdiagnose von Endokarditis war in der nativen Gruppe höher (68,2 %; 58/85) ($p= 0,03493$), während die Einweisung zur stationären Aufnahme aufgrund anderer Erkrankungen in der Gerätegruppe höher waren (51,5 %; 17/33) ($p= 0,04193$).

Die Erstinfektion war in der nativen und Gerätegruppe statistisch signifikant höher ($p= 0,00014$). Hinsichtlich rezidivierender Infektionen gab es zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz.

In der nativen Gruppe wurden 72,9 % (62/85) der Patienten aus einem externen Krankenhaus verlegt, während 45,3 % (24/53) der Patienten in der Prothesengruppe und 48,5 % (16/33) der Patienten in der Gerätegruppe aus unserem Krankenhaus kamen.

Wenn wir uns die Erreger in den Blutkulturen ansehen, war der Anteil von Staphylokokken in der Gerätegruppe statistisch signifikant höher (73,9 %; 17/23) ($p= 0,00673$), während der Anteil von Enterokokken in den Blutkulturen in der Prothesengruppe statistisch signifikant höher war ($p= 0,00223$). Es gab keine Unterschiede in Bezug auf Gram-positive oder Gram-negative Erreger. Das Vorkommen aller Erregertypen ist in Tabelle 4 aufgeführt (Tabelle 18).

Tabelle 18- Mikrobiologie-Vergleich- Nativklappen-/ Prothesen- /CIED- Endokarditis

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED Endokarditis	P-Wert
Positiv	78,8 % (67/85)	88,7 % (47/53)	69,7 % (23/33)	0,09173
Gram-	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,41682
Gram+	97,0 % (65/67)	100,0 % (47/47)	95,7 % (22/23)	
Staphylococcus aureus	31,3 % (21/67)	10,6 % (5/47)	21,7 % (5/23)	0,03377
Enterococcus faecalis	11,9 % (8/67)	38,3 % (18/47)	4,3 % (1/23)	0,00030
Staphylococcus epidermidis	9,0 % (6/67)	19,1 % (9/47)	30,4 % (7/23)	0,04143
Staphylococcus haemolyticus	3,0 % (2/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,69990
Staphylococcus Aureus MRSA	1,5 % (1/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,78390
Staphylococcus Lugdunensis	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,41682
Staphylococcus hominis	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,41682
Streptococcus agalactiae	4,5 % (3/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,20144
Streptococcus gordonii	3,0 % (2/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,69990
Streptococcus gallolyticus	3,0 % (2/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,69990
Enterococcus durans	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,34637
Micrococcus luteus	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,34637
Haufenkokken	0,0 % (0/67)	4,3 % (2/47)	0,0 % (0/23)	0,14324
Staphylococcus Capitis	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	4,3 % (1/23)	0,29057
Streptococcus anginosus	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,34637
Streptococcus bovis	0,0 % (0/67)	4,3 % (2/47)	0,0 % (0/23)	0,14324
Streptococcus pneumoniae	1,5 % (1/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,78390
Streptococcus oralis	3,0 % (2/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,34637
Vergrünende Streptokokken	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,36235
Streptococcus Sanguinis	1,5 % (1/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,78390
kogulasenegative Staphylokokken	0,0 % (0/67)	0,0 % (0/47)	8,7 % (2/23)	0,00654
Aerococcus urinae	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,38118
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
betahämolysierende Streptokokken	0,0 % (0/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,08237
Enterococcus faecium	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Enterococcus faecalis VRE	0,0 % (0/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,08237
Enterococcus spp.	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,38118
Escherichia coli	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Grampositive Kokken	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
koagulasenegative	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,36235

Streptococcen				
Lactobacillus rhamnosus	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,38118
Serratia marcescens	0,0 % (0/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,08237
Staphylococcus warneri	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Streptococcus dysgalactiae	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Streptococcus equinus	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,38118
Streptococcus mutans	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Streptococcus parasanguinis	1,5 % (1/67)	0,0 % (0/47)	0,0 % (0/23)	0,59083
Streptococcus epidermidis	0,0 % (0/67)	2,1 % (1/47)	0,0 % (0/23)	0,38118
Corynebacterium propinquum	0,0 % (0/67)	0,0 % (0/47)	4,3 % (1/23)	0,08237

Der häufigste TTE-Befund bei der Aortenklappe war die Vegetation, die in der Prothesengruppe statistisch signifikant höher war (64,2 %; 4/53) als in den anderen beiden Gruppen ($p < 0,00001$). Die Vegetation an der Mitralklappe war statistisch signifikant höher in der nativen Gruppe (42,4 %; 36/85) ($p= 0,00019$), und die Vegetation an der Trikuspidalklappe war in der Gerätegruppe höher ($p= 0,00879$).

Die Durchführung von TEE (transösophageale Echokardiographie) war in den nativen und prothetischen Gruppen höher ($p= 0,00023$).

TEE (transösophageale Echokardiographie) zeigte, dass der Grad II der Mitralinsuffizienz in der Prothesengruppe mit 72,2 % (26/36) höher war, während der Grad III der Mitralinsuffizienz (35,3 %; 18/51) und die Mitralklappenvegetation (49,4 %; 42/85) statistisch signifikant höher in der nativen Gruppe waren ($p= 0,00820$ bzw. $p= 0,00010$). Die Inzidenz von Grad II der Aorteninsuffizienz war in der Gerätegruppe höher (62,5 %), während Grad III in der nativen Gruppe höher war (48,6 %). Die Vegetationen und der paravalvuläre Abszess an der Aortenklappe waren statistisch signifikant höher in der Prothesengruppe ($p < 0,00001$). Die Trikuspidalinsuffizienz Grad I war in der Gerätegruppe höher (52,2 %), und auch die Vegetationen in dieser Gruppe waren statistisch signifikant höher ($p < 0,00004$).

4.3.3. Klinischer Verlauf

In der nativen Gruppe wurden 87,1 % der Patienten operativ behandelt, ebenso wie 87,9 % der Patienten in der Gerätegruppe, was statistisch signifikant höher war als in der prothetischen Gruppe ($p= 0,01097$). 32,1 % der Patienten in der prothetischen Gruppe wurden konservativ behandelt. Es gab keine statistisch signifikanten

Unterschiede in Bezug auf die Indikation zur konservativen Behandlung zwischen den drei Gruppen.

Die sichere Diagnose der infektiösen Endokarditis nach den modifizierten Duke-Kriterien war in der Prothesengruppe höher (83,0 %) im Vergleich zu CIED-Endokarditis (60,6 %-mögliche Endokarditis) und Nativklappenendokarditis-Gruppen (30,6 %-mögliche Endokarditis).

Gemäß den Hauptkriterien der echokardiographischen Befunde, wie oszillierende intrakardiale Struktur und neue Herzklappeninsuffizienz, wurden diese statistisch signifikant häufiger in der nativen Gruppe beobachtet ($p < 0,00001$ bzw. $p < 0,00005$), während Abszesse statistisch signifikant häufiger in der Prothesengruppe auftraten ($p = 0,00117$). Von den sekundären Kriterien waren Herzerkrankungen/IV-Medikamentenkonsum statistisch signifikant höher in der Prothesen- und Gerätegruppe (90,4 % bzw. 81,8 %; $p < 0,00001$), während vaskuläre Phänomene in der nativen Gruppe höher waren (45,9 %).

Tabelle 19-Therapie-Vergleich- Nativklappen- / Prothesen- /CIED- Endokarditis

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED- Endokarditis	P-Wert
Exitus letalis intrahospital	23,5 % (20/85)	20,8 % (11/53)	18,2 % (6/33)	0,80404
Interdisziplinäre Diagnosestellung und Therapieentscheidung Endokarditis Team	95,3 % (81/85)	94,3 % (50/53)	100,0 % (33/33)	0,40230
Operation	87,1 % (74/85)	67,9 % (36/53)	87,9 % (29/33)	0,01097
Konservativ	12,9 % (11/85)	32,1 % (17/53)	12,1 % (4/33)	
Konservative Therapie				
Ohne chirurgische Indikation	63,6 % (7/11)	64,7 % (11/17)	75,0 % (3/4)	0,91325
Chirurgische Eingriffe				
Entfernung infizierter SM/ICD/Port	1,2 % (1/85)	5,7 % (3/53)	75,8 % (25/33)	<,00001
Debridement	9,4 % (8/85)	11,3 % (6/53)	9,1 % (3/33)	0,92039
Klappenrekonstruktion	2,4 % (2/85)	5,7 % (3/53)	24,2 % (8/33)	0,00025
Mechanischer Klappenersatz	3,5 % (3/85)	1,9 % (1/53)	3,0 % (1/33)	0,85558
Biologischer Klappenersatz	78,8 % (67/85)	58,5 % (31/53)	24,2 % (8/33)	<,00001
Klappentragendes Konduit	0,0 % (0/85)	9,4 % (5/53)	0,0 % (0/33)	0,00324

4.3.4. Langzeitverlauf nach Endokarditis

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit am Ende des Follow-ups zwischen den drei Gruppen ($p= 0,72242$) und die Anzahl der Rehospitalisierungen ($p= 0,07820$), (Tabelle 20 und 21, Abbildung 6).

Abbildung 6- Mortalität/Rehospitalisationen- Nativklappen-/Prothesen- /CIED- Endokarditis

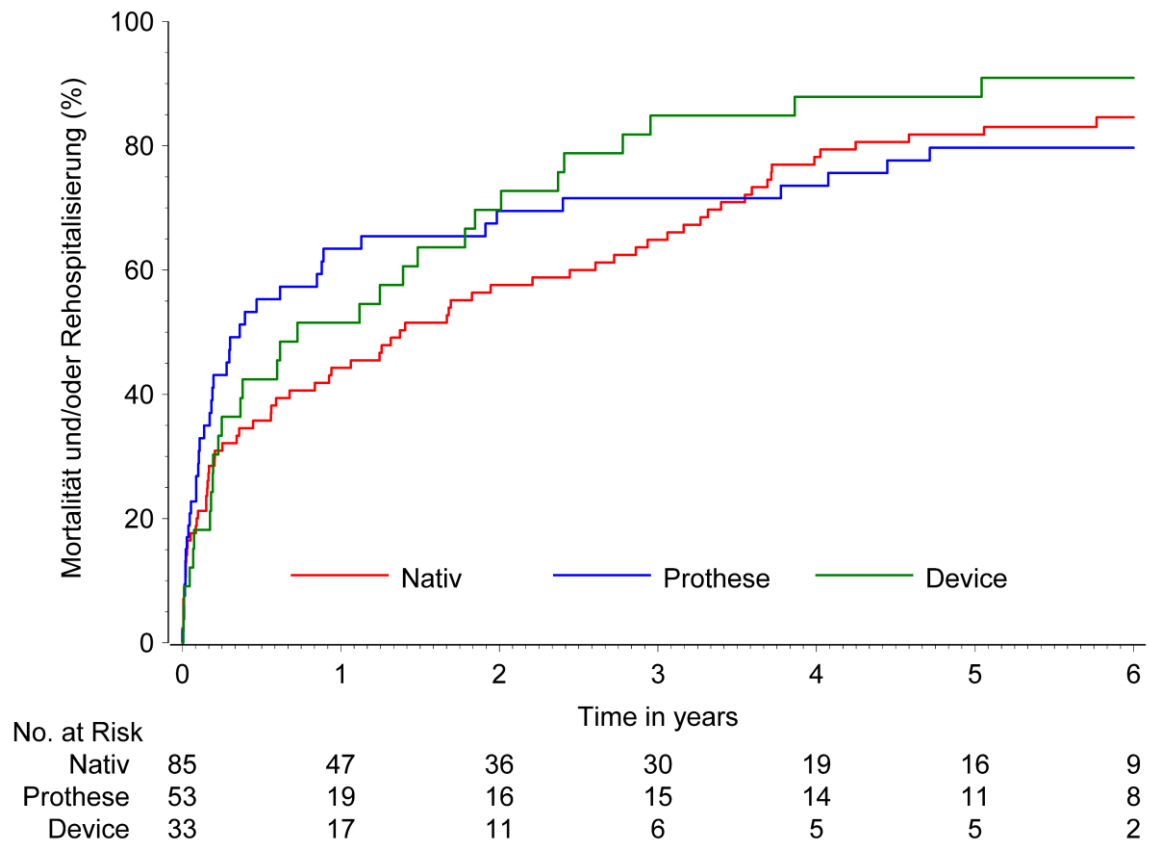


Tabelle 20- Mortalität-Vergleich- Nativklappen- / Prothesen- /CIED- Endokarditis

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED- Endokarditis	P-Wert
Anzahl Patienten mit FU	83 (50,0 %)	50 (30,1 %)	33 (19,9 %)	
Zeit bis zum Follow-Up	2464,0 (2139,0; 2792,0)	2347,0 (2163,0; 2756,0)	2370,0 (2156,0; 2773,0)	0,85533
Mortalität bis Ende des FU	61,4 % (51/83)	70,0 % (35/50)	63,6 % (21/33)	0,60388
1-Jahres Mortalität	27,7 % (23/83)	32,0 % (16/50)	21,2 % (7/33)	0,56132
2-Jahres Mortalität	37,3 % (31/83)	36,0 % (18/50)	33,3 % (11/33)	0,92051
3-Jahres Mortalität	43,4 % (36/83)	44,0 % (22/50)	42,4 % (14/33)	0,99000
4-Jahres Mortalität	50,6 % (42/83)	50,0 % (25/50)	48,5 % (16/33)	0,97905
5-Jahres Mortalität	53,0 % (44/83)	58,0 % (29/50)	48,5 % (16/33)	0,68800
6-Jahres Mortalität	57,8 % (48/83)	64,0 % (32/50)	57,6 % (19/33)	0,75349
Zeit bis zum Tod	605,0 (19,0; 1211,0)	724,0 (20,0; 1517,0)	670,0 (40,0; 1410,0)	0,72242
Todesursache				
Unklar	5,9 % (3/51)	5,7 % (2/35)	9,5 % (2/21)	
Kardiovaskulär	33,3 % (17/51)	54,3 % (19/35)	47,6 % (10/21)	
Apoplex	5,9 % (3/51)	0,0 % (0/35)	4,8 % (1/21)	
Thrombose/Embolie	11,8 % (6/51)	5,7 % (2/35)	0,0 % (0/21)	
Blutung	11,8 % (6/51)	5,7 % (2/35)	0,0 % (0/21)	
NI-Dialyse	3,9 % (2/51)	11,4 % (4/35)	0,0 % (0/21)	
Sepsis	15,7 % (8/51)	8,6 % (3/35)	23,8 % (5/21)	
Neoplasie	9,8 % (5/51)	8,6 % (3/35)	14,3 % (3/21)	
MODS	2,0 % (1/51)	2,9 % (1/35)	0,0 % (0/21)	
Tod Endokarditis bedingt				0,57202
Unklar	11,8 % (6/51)	20,0 % (7/35)	4,8 % (1/21)	
Wahr/sicher	66,7 % (34/51)	62,9 % (22/35)	81,0 % (17/21)	
Unwahr	21,6 % (11/51)	17,1 % (6/35)	14,3 % (3/21)	

Tabelle 21- Rehospitalisationen- Nativklappen- / Prothesen- /CIED- Endokarditis

	Nativklappen- endokarditis	Prothesen- endokarditis	CIED- Endokarditis	P-Wert
Anzahl der Rehospitalisierung	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,07820
Gesamtanzahl	36N	25N	20N	0,07820
Minimum - Maximum	1,0 - 9,0	1,0 - 8,0	1,0 - 8,0	
Patienten mit einer dokumentierten Rehospitalisierung	20,5 % (17/83)	12,0 % (6/50)	21,2 % (7/33)	0,40853
Patienten mit 2 dokumentierten Rehospitalisierungen	10,8 % (9/83)	10,0 % (5/50)	15,2 % (5/33)	0,74829
Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen	10,8 % (9/83)	24,0 % (12/50)	21,2 % (7/33)	0,11046
Patienten mit >3 dokumentierten Rehospitalisierungen	1,2 % (1/83)	4,0 % (2/50)	3,0 % (1/33)	0,57574
Rehospitalisierungen gesamt	43,4 % (36/83)	50,0 % (25/50)	60,6 % (20/33)	0,24076
Endokarditisbezogen	75,0 % (27/36)	76,0 % (19/25)	80,0 % (16/20)	0,91166

Nur in der Geräte-Gruppe war das NYHA-Stadium IV statistisch signifikant höher im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ($p= 0,03186$). Die CCS- und EQ-5D-5L-Scores zur Lebensqualität unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen den drei Gruppen.

4.4. Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

4.4.1. Patientencharakteristika und Begleiterkrankungen

Wenn wir die Gruppen nach den Blutkulturen vergleichen, hatten 137 (80,1 %) Patienten positive Blutkulturen, während bei 34 (19,9 %) keine Keimnachweise festgestellt wurden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf demografische Merkmale wie Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Symptome/klinische Untersuchung, Laborbefunde und bestehenden Klappenersatz gefunden. Es wurde lediglich ein leichter Anstieg positiver Blutkulturen bei Patienten mit Diabetes beobachtet, jedoch war dieser Anstieg statistisch nicht signifikant (29,9 %; 41/137 im Vergleich zu 14,7 %; 5/34 ohne Keimnachweis, $p= 0,07322$) (Tabelle 22 und 23).

Tabelle 22- Patientencharakteristika-Vergleich- Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

	Kulturpositive Endokarditis	Kulturnegative Endokarditis	P-Wert
Patienten	137 (80,1 %)	34 (19,9 %)	
Frauen	24,1 % (33/137)	29,4 % (10/34)	0,52186
Alter bei Aufnahme	69,0 (59,0; 77,0)	66,5 (59,0; 78,0)	0,96911
Mittelwert ± Standardabweichung	66,4 ± 13,9	67,2 ± 13,7	0,27843
Begleiterkrankungen			
COPD	12,4 % (17/137)	5,9 % (2/34)	0,27843
Pneumonia	12,4 % (17/137)	8,8 % (3/34)	0,56040
Asthma bronchiale	2,2 % (3/137)	0,0 % (0/34)	0,38401
Lungeenemphysem	0,7 % (1/137)	2,9 % (1/34)	0,28307
Lungenfibrose	0,7 % (1/137)	0,0 % (0/34)	0,61733
Diabetes mellitus	29,9 % (41/137)	14,7 % (5/34)	0,07322
Insulinpflichtig	19,5 % (8/41)	40,0 % (2/5)	0,29437
Hyperlipidämie	27,0 % (37/137)	35,3 % (12/34)	0,33879
Chronische Niereninsuffizienz	30,7 % (42/137)	41,2 % (14/34)	0,24204
Dialyse	2,9 % (4/137)	5,9 % (2/34)	0,40071
HIV	0,7 % (1/137)	0,0 % (0/34)	0,61733
Drogenabhängig	2,2 % (3/137)	2,9 % (1/34)	0,79528
Bestehender Klappenersatz			
Aortenklappe			
Keine	75,9 % (104/137)	82,4 % (28/34)	0,42306
Biologisch	20,4 % (28/137)	14,7 % (5/34)	0,44841
Mechanisch	3,6 % (5/137)	2,9 % (1/34)	0,84074
Mitralklappe			
Keine	92,7 % (127/137)	94,1 % (32/34)	0,77220
Biologisch	5,1 % (7/137)	5,9 % (2/34)	0,85665
Mechanisch	2,2 % (3/137)	0,0 % (0/34)	0,38401
Trikuspidalklappe			
Keine	99,3 % (136/137)	100,0 % (34/34)	0,61733
Biologisch	0,7 % (1/137)	0,0 % (0/34)	0,61733
Mechanisch	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---
Zustand nach TAVI	7,3 % (10/137)	2,9 % (1/34)	0,35386
Angeborene Herzfehler	2,2 % (3/137)	0,0 % (0/34)	0,38401
Einweisung			
V.a. Endokarditis	57,7 % (79/137)	70,6 % (24/34)	0,16813
Entzündungsparameter erhöht	5,8 % (8/137)	2,9 % (1/34)	0,49814
Andere Erkrankung	35,8 % (49/137)	26,5 % (9/34)	0,30546
Verlegung aus externem KH	61,3 % (84/137)	70,6 % (24/34)	0,31564
Patient kommt selbst	38,7 % (53/137)	29,4 % (10/34)	0,31564
	Kulturpositive Endokarditis	Kulturnegative Endokarditis	P-Wert

Katheterinfektion			
Port	2,2 % (3/137)	0,0 % (0/34)	0,38401
Zentralvenöser Zugang	0,7 % (1/137)	0,0 % (0/34)	0,61733
Arterieller Zugang	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---
Schrittmacher/ ICD Infektion	14,6 % (20/137)	26,5 % (9/34)	0,09871
Symptome/ klinische Untersuchung			
Fieber > 38°C	81,8 % (112/137)	70,6 % (24/34)	0,14871
Gewichtsverlust	23,4 % (32/137)	14,7 % (5/34)	0,27281
Dyspnoe	22,6 % (31/137)	20,6 % (7/34)	0,79792
Apoplex/TIA	18,2 % (25/137)	14,7 % (5/34)	0,62691
Periphere Embolien	4,4 % (6/137)	5,9 % (2/34)	0,71033
Kard. Dekompensation	16,8 % (23/137)	20,6 % (7/34)	0,60206
Neu aufgetretenes Herzgeräusch	8,8 % (12/137)	8,8 % (3/34)	0,99052
Splenomegalie	2,2 % (3/137)	2,9 % (1/34)	0,79528
Osler Knötchen	2,2 % (3/137)	0,0 % (0/34)	0,38401
Janeway-Läsionen	1,5 % (2/137)	0,0 % (0/34)	0,47852
Roth-Flecken	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---
Hämaturie	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---
Lungenödem	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---
Schock	0,0 % (0/137)	0,0 % (0/34)	---

4.4.2. Befunde

Die eindeutige Diagnose einer infektiösen Endokarditis gemäß den modifizierten Duke-Kriterien war in der Gruppe mit Bakteriennachweis statistisch signifikant höher ($p < 0,00001$). Ethologisch zeigte sich die Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* 22,6 % (31/137) als meist aufgetretener Erreger, gefolgt *Enterococcus faecalis* 19,7 % (27/137) und *Staphylococcus epidermidis* 16,1 % (22/137).

4.4.3. Klinischer Verlauf

Die Trikuspidalinsuffizienz Grad III und Vegetationen waren in der Gruppe ohne Keimnachweis statistisch signifikant höher als in der Gruppe mit Bakteriennachweis ($p = 0,01543$ bzw. $p = 0,04409$).

Tabelle 23-Therapie -Vergleich- Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

	Kulturpositive Endokarditis	Kulturnegative Endokarditis	P-Wert
Interdisziplinäre Diagnosestellung und Therapieentscheidung	94,9 % (130/137)	100,0 % (34/34)	0,17834
Entscheidung			
OP	81,0 % (111/137)	82,4 % (28/34)	0,85863
Konservativ	19,0 % (26/137)	17,6 % (6/34)	
Konservative Therapie			
Ohne chirurgische Indikation	65,4 % (17/26)	66,7 % (4/6)	0,95248
Art der Endo			
Nativ	48,9 % (67/137)	52,9 % (18/34)	0,67353
Prothese	34,3 % (47/137)	17,6 % (6/34)	0,06009
Device	16,8 % (23/137)	29,4 % (10/34)	0,09502
Diagnose durch Mod. Duke Kriterien			
Definitive infektiöse Endokarditis	83,9 % (115/137)	2,9 % (1/34)	<,00001
Mögliche infektiöse Endokarditis	16,1 % (22/137)	97,1 % (33/34)	
Chirurgische Eingriffe	16,8 % (23/137)	17,6 % (6/34)	0,90493
Entfernung infizierter SM/ICD/Port	11,7 % (16/137)	2,9 % (1/34)	0,12749
Debridement	6,6 % (9/137)	11,8 % (4/34)	0,30627
Klappenrekonstruktion	2,9 % (4/137)	2,9 % (1/34)	0,99469
Mechanischer Klappenersatz	62,8 % (86/137)	58,8 % (20/34)	0,67104
Biologischer Klappenersatz	2,9 % (4/137)	2,9 % (1/34)	0,99469
Klappentragendes Konduit	16,8 % (23/137)	17,6 % (6/34)	0,90493

4.4.4. Langzeitverlauf nach überlebter Endokarditis (Vergleich Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis)

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Rehospitalisierungen sowie die NYHA-, CCS- und EQ-5D-5L-Scores am Ende der Nachbeobachtung festgestellt, Abbildung 7, Tabelle 24 und 25.

Abbildung 7- Mortalität- Vergleich- Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

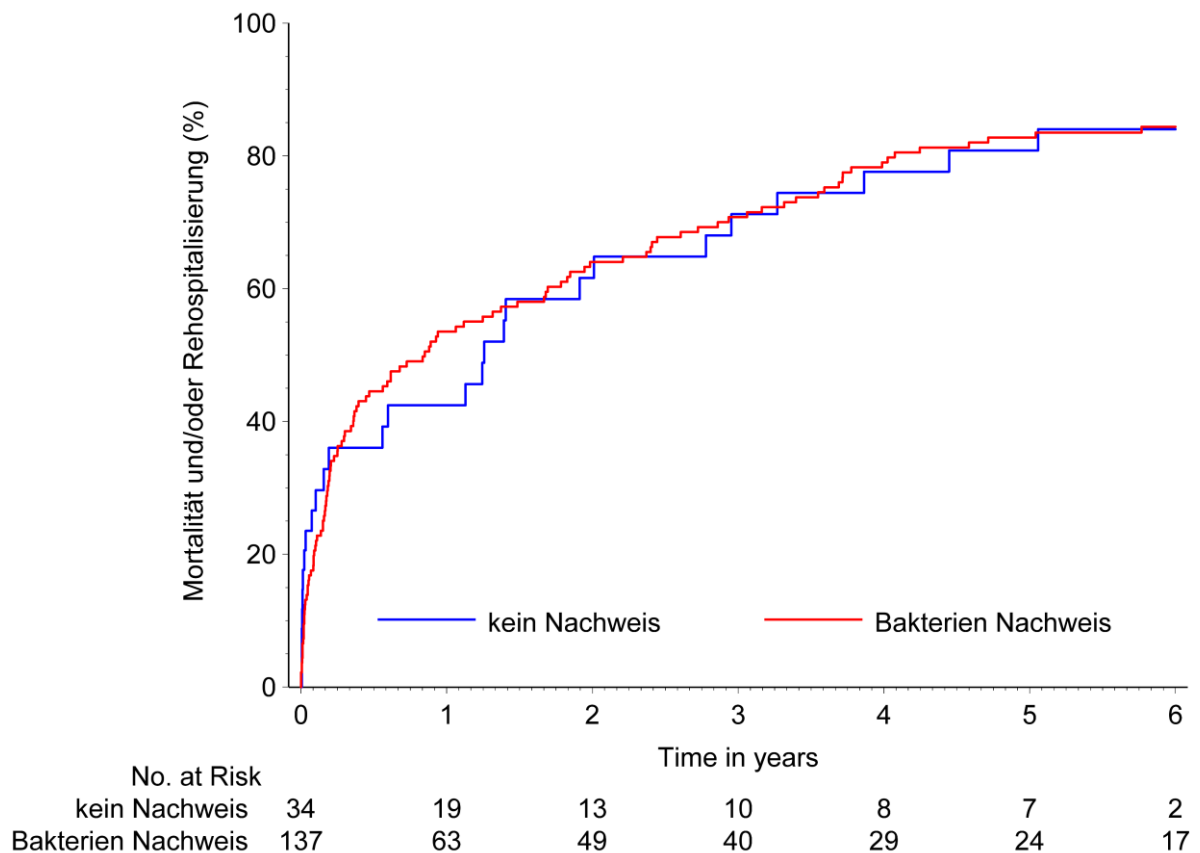


Tabelle 24- Mortalitätsvergleich- Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

	Kulturpositive Endokarditis	Kulturnegative Endokarditis	P-Wert
Exitus letalis intrahospital	19,7 % (27/137)	29,4 % (10/34)	0,21872
Zeit bis zum Follow-Up	2394,0 (2166,0; 2771,0)	2223,0 (2151,0; 2822,0)	0,62107
Mortalität bis Ende des FU			
1-Jahres Mortalität	64,2 % (86/134)	65,6 % (21/32)	0,87798
2-Jahres Mortalität	26,9 % (36/134)	31,3 % (10/32)	0,61858
3-Jahres Mortalität	35,8 % (48/134)	37,5 % (12/32)	0,85901
4-Jahres Mortalität	44,0 % (59/134)	40,6 % (13/32)	0,72695
5-Jahres Mortalität	50,0 % (67/134)	50,0 % (16/32)	1,00000
6-Jahres Mortalität	53,7 % (72/134)	53,1 % (17/32)	0,95073
Zeit bis zum Tod	59,7 % (80/134)	59,4 % (19/32)	0,97302
Todesursache			
Unklar	5,8 % (5/86)	9,5 % (2/21)	
Kardiovaskulär	41,9 % (36/86)	47,6 % (10/21)	
Apoplex	2,3 % (2/86)	9,5 % (2/21)	
Thrombose/Embolie	5,8 % (5/86)	14,3 % (3/21)	
Blutung	8,1 % (7/86)	4,8 % (1/21)	
NI-Dialyse	5,8 % (5/86)	4,8 % (1/21)	
Sepsis	17,4 % (15/86)	4,8 % (1/21)	
Neoplasie	11,6 % (10/86)	4,8 % (1/21)	
MODS	2,3 % (2/86)	0,0 % (0/21)	
Tod Endokarditis bedingt			0,92387
Unklar	14,0 % (12/86)	9,5 % (2/21)	
Wahr/sicher	66,3 % (57/86)	76,2 % (16/21)	
Unwahr	19,8 % (17/86)	14,3 % (3/21)	

Tabelle 25- Rehospitalisationen- Vergleich- Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis

	Bakterien Nachweis	kein Keimnachweis	P-Wert
Anzahl der Rehospitalisierung	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	
Gesamtanzahl	68	13	0,20353
Minimum - Maximum	1,0 - 9,0	1,0 - 8,0	0,20353
Patienten mit einer dokumentierten Rehospitalisierung	20,1 % (27/134)	9,4 % (3/32)	0,15470
Patienten mit 2 dokumentierten Rehospitalisierungen	11,9 % (16/134)	9,4 % (3/32)	0,68215
Patienten mit 3 dokumentierten Rehospitalisierungen	16,4 % (22/134)	18,8 % (6/32)	0,75160
Patienten mit >3 dokumentierten Rehospitalisierungen	2,2 % (3/134)	3,1 % (1/32)	0,76898
Rehospitalisierungen gesamt	50,7 % (68/134)	40,6 % (13/32)	0,30343
Endokarditisbezogen	73,5 % (50/68)	92,3 % (12/13)	0,14318

5.Diskussion

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist nach wie vor eine Krankheit mit hoher Mortalität und Morbidität, selbst in der heutigen Zeit mit fortschrittlicher Bildgebung, verbesserter antimikrobieller Chemotherapie und der Möglichkeit radikaler chirurgischer Eingriffe. Trotz dieser Verbesserungen in der medizinischen Versorgung ist die Inzidenz dieser Krankheit in den letzten zwei Jahrzehnten stabil geblieben und könnte sogar weiter zunehmen. Chronische rheumatische Herzkrankheiten gehören heutzutage der Vergangenheit an (zumindest in den westlichen Ländern), aber degenerative Klappenerkrankungen, Mitralklappenprolaps, intravenöser Drogenmissbrauch, frühere Klappenersatzoperationen und die Verwendung von medizinischen Devices bei älteren Menschen treten häufiger auf. Gleichzeitig nimmt die Anzahl an Infektionen durch Staphylokokken zu (76).

Kürzlich veröffentlichte Daten der Endocarditis Registry Study Group (EURO-ENDO) der European Society of Cardiology (ESC) fassen die aktuellen klinischen Manifestationen, diagnostischen Verfahren und das Management der IE in Europa zusammen (19).

Das Hauptziel unserer Studie bestand darin, die Langzeitergebnisse von Patienten zu bewerten, bei denen eine IE diagnostiziert wurde und die in einem einzelnen Zentrum aufgenommen und vor Ort einer therapiert wurden. Eine frühere Studie hat die hospitale Ergebnisse desselben Zentrums ausgewertet (4) (Zahn R et al.) und berichtete über Unterschiede zwischen Daten aus Ludwigshafen und dem EURO-ENDO-Register(19). Die Autoren stellten fest, dass die Rate der Device related Endokarditis- erfassten Fälle höher war (19,3 % vs. 9,9 %), eine größere Anzahl von Patienten sich einer Operation unterzogen hat und es keinen Unterschied in der Mortalität zwischen denjenigen gab, die einer Operation unterzogen wurden, und denen, die eine konservative Behandlung erhielten.

5.1. Demographische und klinische Patientenmerkmale

5.1.1. Alter

Im ESC-EROP EURO-ENDO-Register, das 2019 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie veröffentlicht wurde, betrug das mittlere Erkrankungsalter der Patienten 59,3 Jahre und nur 31,1 % der Fälle waren Frauen(19).

Ähnliche Daten wurden auch 2014 von Matteo Bassetti et al. veröffentlicht (77). In einer multizentrischen Studie in Italien betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnose 59 Jahre und der Frauenanteil lag bei 32,1 % (77).

In einer 10-jährigen retrospektiven Studie in China (78), die von 2007 bis 2016 durchgeführt wurde und insgesamt 407 Patienten mit infektiöser Endokarditis umfasste, betrug das Durchschnittsalter 48 ± 16 Jahre. In einer Single-Center-Studie in Italien von Rostagno et al. (79) ei insgesamt 86 IE-Patienten betrug das mittlere Patientenalter 59,5 Jahre.

In einer klinischen Studie am Klinikum Ludwigshafen lag das durchschnittliche Alter bei Diagnose der behandelten Patienten deutlich höher als in früheren Studien (Mittelwert $66,6 \pm 13,8$ Jahre) (4). Eine schottische Studie von Anoop Shah aus dem Jahr 2014, die über einen Zeitraum von 24 Jahren durchgeführt wurde, ergab ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie mit Patienten im Alter von 65 ± 17 Jahren (80).

Der Unterschied des Erkrankungsalters bei IE kann auf die zunehmende Alterung der Bevölkerung zurückgeführt werden. Aufgrund des höheren Erkrankungsalters ist es zudem wahrscheinlicher, dass Patienten mit IE unter Komorbiditäten leiden. Es wird angenommen, dass die Inzidenz bei älteren Menschen doppelt so hoch ist. Es gibt viele Gründe für diesen deutlichen Anstieg bei älteren Menschen, möglicherweise aufgrund der zunehmenden Prävalenz degenerativer Erkrankungen, der steigenden Anzahl von Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und der zunehmenden Verfügbarkeit invasiver therapeutischer Interventionen. Dies könnte eine genaue Untersuchung der Fragilität älterer Patienten widerspiegeln (80). In Deutschland werden die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten auch noch bei älteren Menschen verwendet. Außerdem es besteht in Deutschland ein höherer Gebrauch von medizinischen Devices auch bei älteren Menschen.

5.1.2. Geschlecht

Interessanterweise ist der Anteil weiblicher Patienten in der Studie gering (25,1 %) im Vergleich zu ENDO-Euro-Register (19). Der Grund für diese geringfügigen Abweichungen liegt höchstwahrscheinlich in der unterschiedlichen Größe der Studienkohorte (Habib et al., 3.116 vs. 171 Patienten) (41) und den unterschiedlichen Fachgebieten der teilnehmenden Krankenhäuser. Dies spiegelte

sich auch in einer chinesischen Studie wider (78) in der 35,4 % der 407 Patienten weiblich waren. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine italienische Studie mit einem Frauenanteil von 32 % (77). In einer weiteren schottischen Studie (Shah et al.; Teilnehmer: 7513, 14 Jahre) (80) waren der Anteil der Frauen und der Anteil der Männer in etwa vergleichbar (51 % bzw. 50 %). Dies könnte möglicherweise mit dem Studiendesign zusammenhängen, das im Laufe der Jahre einen Anstieg der männlichen Teilnehmer mit IE von 52,5 % zwischen 2010 und 2014 zeigt.

Das Vorherrschen männlicher Patienten mit diagnostizierter IE kann durch das Fortschreiten der Risikofaktoren und die höhere Inzidenz von Herzklappenerkrankungen bei Männern im Vergleich zu Frauen erklärt werden, die als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis gelten (42). Ein weiterer Grund könnte die schützende Wirkung des zirkulierenden Östrogens bei Frauen im gebärfähigen Alter sein (81).

5.1.3. Komorbiditäten

Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den im EURO-ENDO-Register gefundenen Risikofaktoren und denen der Studie des Klinikums Ludwigshafen. Besonders hervorzuheben sind häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (48,3 % im EURO-ENDO-Register) und Nikotinkonsum (25,8 % im EURO-ENDO-Register). Diese Faktoren führen in erster Linie zu atherosklerotischen Gefäßveränderungen (40), können aber auch zu einer Degeneration der Herzklappen führen, die dann zur Entwicklung einer infektiösen Endokarditis neigen. Ein weiterer wichtiger medizinischer Zustand, der das Risiko für die Entwicklung einer IE erhöht, ist das Nierenversagen. In Bassettis italienischer Studie aus dem Jahr 2014 (436 Patienten) (77) wurde festgestellt, dass 20,6 % der Patienten an Nierenversagen litten, was auch in einer Fall-Kontroll-Studie von Storm et al. beobachtet wurde (82). Diese Studie zeigte, dass die Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung und Hämodialysepatienten, bei diagnostizierter IE eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, über eine schwere Nierenerkrankung zu berichten, im Vergleich zu Kontrollpersonen. Ähnliche Ergebnisse wurden in unserer Studie beobachtet, bei der 32,7 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis eine komorbide chronische Nierenerkrankung aufwiesen und 3,5 % eine regelmäßige Hämodialyse benötigten. Ähnliche Daten liefert auch das EURO-ENDO-Register(19).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund häufiger perkutaner Punktionen während der Hämodialyse nosokomiale Infektionen mit Bakteriämie durch die residente Hautflora auftreten können.

Insgesamt ist Diabetes mellitus (DM) eine der häufigsten beobachteten Komorbiditäten. In einer großen multinationalen Beobachtungsstudie war DM mit 16,2 % die häufigste zugrunde liegende Erkrankung (83).

In einer amerikanischen Studie (34) wurde Diabetes mit 16 % als die häufigste zugrunde liegende Erkrankung identifiziert. Die Bedeutung von Diabetes als Risikofaktor für IE wurde auch in einer Studie von Strom et al. bestätigt. Diese Studie ergab, dass IE-Fälle häufiger über ärztlich diagnostizierten Diabetes berichteten als Kontrollpersonen. In unserer Umfrage zeigte sich, dass 26,3 % der Patienten an Diabetes litten, wobei 22,2 % der Patienten mit Hyperglykämie insulinabhängigen Diabetes hatten. Patienten mit Diabetes haben ein geschwächtes Immunsystem, wodurch sie anfälliger für die Entwicklung von Sepsis und IE sind (84-87). Bei Diabetes-Patienten treten Bakteriämie-Episoden häufiger auf.

Gründe für die schlechte Prognose von Patienten in einer hyperglykämischen Stoffwechselsituation sind eine erhöhte Sekretion von Interferon γ und Tumornekrosefaktor Alpha durch oxidative Mechanismen (88). Basierend auf Studien von Wei et al. wurde gezeigt, dass Patienten mit infektiöser Endokarditis eine höhere Krankenhaus- und Langzeitmortalität haben, wenn sie Prädiabetiker oder Diabetiker sind (89).

Weitere Faktoren, die eine infektiöse Endokarditis prädisponieren, sind erhöhter Drogenkonsum (intravenöser Drogengebrauch, IDU) und eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). Im EURO-ENDO-Register verwendeten 6,9 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis intravenöse Medikamente und 1 % der Patienten waren mit HIV infiziert (40). Ähnliche Daten wurden auch in der Ludwigshafener Studie beobachtet, wobei der Anteil der Patienten, die intravenöse Medikamente verwenden, nur um 2,3 % niedriger war als im EURO-ENDO-Register. Es wurde eine Veränderung des Patiententyps bei infektiöser Endokarditis beobachtet. Eine signifikante Veränderung in unserer Studie war die deutlich niedrigere Rate bei infektiöser Endokarditis von intravenösen Drogenkonsumenten. Dies hängt wahrscheinlich mit Programmen zur Verwaltung von intravenösen Drogenkonsumenten zusammen, insbesondere mit Methadon-Erhaltungsprogrammen. Eine 7-jährige italienische Einzelzentrum-Studie zeigte,

dass 19 % der IE-Episoden bei HIV-infizierten detektiert wurden. Dies ist eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zu unserer Studie und dem EURO-ENDO-Register. Dieser Unterschied kann auf die spezifische Ausrichtung des Mailänder Krankenhauses als spezialisiertes HIV-Zentrum zurückzuführen sein, in dem regelmäßig über 6.000 HIV-positive Patienten ambulant behandelt werden. Daher ist dort eine hohe Rate an Koinfektionen mit HIV zu erwarten (90).

In einer ägyptischen Studie betrug die Rate der Patienten mit intravenösem Drogenmissbrauch (IVDA) 26 % an allen IE-Patienten, was ebenfalls eine sehr hohe Rate darstellt. Diese hohe Rate könnte auf die begrenzte Anzahl von Patienten in der Studie (50 Patienten) und die frühzeitige Diagnose und Behandlung zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen sein (91).

Allerdings können wiederholte Injektionen von Verunreinigungen die Zytokinproduktion, Klappenentzündung und die Ablagerung von Fibronectin in zuvor gesundem Klappengewebe fördern und zu einer Infektion führen (76).

Endokarditis tritt bei HIV-positiven Patienten fast ausschließlich bei intravenösem Drogenmissbrauch (IVDU) auf. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass IVDU ein Haupt-Risikofaktor für HIV ist und Endokarditis eine der typischen Komplikationen von IVDU darstellt. Für Patienten ohne IVDU oder andere bekannte prädisponierende Faktoren in der Vorgeschichte gibt es jedoch nur sehr begrenzte Informationen über das klinische Erscheinungsbild und den Verlauf einer rechtsseitigen Endokarditis. In einer Studie, die im International Journal of Cardiology veröffentlicht wurde, zeigte sich, dass HIV-infizierte Personen, die eine antivirale Kombinationstherapie erhielten, ein höheres Risiko für eine Krankenhauseinweisung hatten als Kohorten mit ähnlichen Komorbiditäten und Risikofaktoren, wie von Vasudev et al. festgestellt wurde (92). Es wurde jedoch gezeigt, dass dies nicht mit einer längeren Krankheitsdauer oder einer höheren Krankenhaussterblichkeit einherging (93).

5.1.4. Klinische Präsentation

Die Diagnose einer infektiösen Endokarditis (IE) erfordert normalerweise eine Kombination aus klinischen, mikrobiologischen und echokardiographischen Befunden. Früher, und wahrscheinlich immer noch in Gebieten mit begrenzten Ressourcen, wurde die IE klinisch anhand charakteristischer Anzeichen einer aktiven Herzklappenerkrankung (wie Herzgeräusche), embolischer Symptome,

immunologischer Vaskulopathien und positiver Blutkulturen diagnostiziert. Diese Anzeichen waren insbesondere bei jungen Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung typisch für subakute oder chronische Infektionen.

Die klinische Identifizierung einer infektiösen Endokarditis wird durch ungenaue und variable Manifestationen erschwert. Daher ist es schwierig, allein anhand klinischer und Laborbefunde eine endgültige Diagnose einer infektiösen Endokarditis zu stellen. Aus diesem Grund sind die modifizierten Duke-Kriterien aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität von großer Bedeutung. Wenn Patienten einen Arzt aufsuchen, besteht in der Regel Fieber. Dies kann jedoch vorübergehend auftreten oder durch eine unangemessene Antibiotikabehandlung abklingen. Obwohl Fieber als ein Hauptindikator gilt, ist es nicht das einzige klinische Indiz. Zudem handelt es sich um einen unspezifischen Marker, der bei verschiedenen Erkrankungen wie fortschreitender Herzinsuffizienz, Hirnblutungen, alkoholischer Zirrhose, Leukopenie und drogenbedingten Erkrankungen nicht nachweisbar ist, was zu einer Unterdiagnose der infektiösen Endokarditis führen kann. Fieber wurde in der italienischen Single-Center-Studie häufig beobachtet und trat in 81 % der Fälle auf. (90).

Eine Studie von Basseti et al. wurde an 436 Patienten durchgeführt, von denen 69,3 % Fieber hatten (77).

Laut dem EURO-ENDO-Register und der Studie des Klinikums Ludwigshafen ist Fieber auch bei Patienten mit infektiöser Endokarditis das häufigste Symptom (EURO-ENDO: 77,7%, KliLU: 79,5%). Eine prospektive Kohortenstudie mit 2.781 Erwachsenen, bei denen zwischen Juni 2000 und September 2005 in 58 Krankenhäusern in 25 Ländern eine eindeutige infektiöse Endokarditis diagnostiziert wurde, zeigte, dass 96 Prozent der Patienten Fieber hatten(34).

Zusätzlich zum Fieber kann ein neues Herzgeräusch den Untersucher auf eine infektiöse Endokarditis aufmerksam machen und erfordert eine weitere Beobachtung. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass es nicht immer möglich ist festzustellen, ob ein Herzgeräusch neu ist oder durch eine bereits vorhandene Herzklappenerkrankung verursacht wird. Abnormale Auskultationsergebnisse erfordern eine gründliche Beurteilung der Krankengeschichte des Patienten. In einigen Fällen können bestimmte auskultatorische Merkmale dem Arzt helfen festzustellen, wie die Klappe durch die Infektion geschädigt wurde. In der Arbeit von Klein et al. wurde auch über eine positive Auskultation im Zusammenhang mit

infektiöser Endokarditis bei etwa 80-85 % der Fälle berichtet (94). Die vergleichsweise hohe Sensitivität dieses auskultatorischen Befundes unterstreicht die Bedeutung einer gründlichen initialen Herzuntersuchung, da andere Krankheitssymptome möglicherweise nicht vorhanden sind (95). In einer Studie von Murdoch et al. zeigte sich bei 48 % der Fälle von infektiöser Endokarditis ein neues Herzgeräusch und bei 20 % eine Verschlechterung bereits bestehender Geräusche (34). Eine italienische Studie berichtete von neuen Herzgeräuschen in 79 % der Fälle. Dies zeigt das Profil der beobachteten infektiösen Endokarditis in einem einzelnen Zentrum in Italien von 2003 bis 2010 (90).

Im EURO-ENDO-Register hatten 64,5 % der Patienten Herzgeräusche. In der Ludwigshafener Studie wurden jedoch nur bei 8,8 Prozent der Patienten nachweisbare Herzgeräusche aus Routine-Daten festgestellt. Mögliche Erklärung ist eine unzureichende Dokumentation, kein festes Protokoll und zunehmende Vernachlässigung der körperlichen Untersuchung. Wenn diese Symptome mit Anzeichen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung einhergehen, wie z. B. Beschwerden im Zusammenhang mit links- oder rechtsherzinsuffizienz (Dyspnoe, Orthopnoe, Husten, periphere Ödeme), Gefäßverschluss (Schlaganfall, systemische Embolie) und Brustschmerzen, besteht ein starker Verdacht auf eine Endokarditis.

Im EURO-ENDO-Register wiesen 27,2 % der Patienten Anzeichen einer Herzinsuffizienz auf. Ein ähnliches Muster wurde in unserer klinischen Studie in Ludwigshafen beobachtet, bei der 18,1 % der Patienten Anzeichen einer Herzinsuffizienz zeigten und 22,2 % wegen Atemnot ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Es wurde beschrieben, dass eine infektiöse Endokarditis zu Schäden führen kann, die auf eine vegetative Klappeninsuffizienz zurückzuführen sind (4). Diese Schäden können zu Perforationen, Rissen der Chordae tendineae, Rissen im Ventrikelseptum oder Abriss der Papillarmuskulatur führen (15).

Embolien sind eine häufige Komplikation einer IE und haben wichtige prognostische Auswirkungen. Laut einer Studie von Rizzi et al. legt die Studie der Autoren nahe, dass bei fast der Hälfte (48 %) der Patienten mit infektiöser Endokarditis ein embolisches Ereignis auftreten kann (96).

Bei 25,3 % der in die EURO-ENDO-Studie eingeschlossenen Patienten fand sich eine Embolisierung. Am häufigsten wurden Schlaganfälle (44,4 %) beobachtet, gefolgt von Lungenembolien (24,7 %) und Milzembolien (22,3 %). Seltener traten periphere Embolien (11,7 %) und hepatische Gefäßembolien (2,2 %) auf (40), (19).

In den Daten des Klinikums Ludwigshafen zeigte sich, dass 17 % der Patienten einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke hatten und 4,7 % eine periphere Embolie im Zusammenhang mit einer infektiösen Endokarditis aufwiesen.

Die hohe Embolierate in der Rizzi-Studie kann damit erklärt werden, dass bei vielen Patienten wiederkehrende Embolien auftraten. Außerdem umfasste die Rizzi-Studie auch eine pädiatrische Population, die in unserer Studie nicht enthalten war.

Der Grund für diese Tendenz zur Embolisierung liegt darin, dass sich infizierte Gewebe von den Herzklappen lösen und mit arteriellem Blut zu verschiedenen Organen im Körper wandern, was zu septischen Embolien führen kann. Eine weitere klinische Manifestation ist die Entwicklung viszeraler Abszesse aufgrund einer bakteriellen oder embolischen Invasion, die möglicherweise mit der Ablagerung von Immunkomplexen aufgrund von Bakteriämie in Verbindung steht. Bei Auftreten solcher Emboliesymptome ist daher eine sofortige kardiologische Untersuchung erforderlich, bei der eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt wird, um eine mögliche Endokarditis auszuschließen.

Eine Gehirnembolie gilt als wahrscheinliche Ursache für neurologische Symptome bei Patienten mit infektiöser Endokarditis. Die Daten des Klinikums Ludwigshafen zeigten, dass 17 % der Patienten einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke hatten und 4,7 % eine periphere Embolie im Zusammenhang mit einer infektiösen Endokarditis aufwiesen. Dies wurde auch in einer Studie von Holland et al. beobachtet und tritt bei etwa 20-30 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis auf (15). In der Rizzi-Studie betrug die Rate neurologischer Komplikationen aufgrund von Embolieereignissen 36 %. Eine Studie von Rizzi und Holland bestätigte, dass eine schnelle Diagnose und die gezielte Verabreichung einer Antibiotikatherapie das Risiko einer schlaganfallbedingten Endokarditis deutlich reduzierten (96).

Embolische Ereignisse können das Risiko weiterer embolischer Ereignisse und neurologischer Komplikationen vorhersagen, was die Entscheidungsfindung beeinflussen kann. In seltenen Fällen können auch immunologische oder vaskuläre Phänomene beobachtet werden. Laut dem EURO-ENDO-Register hatten 1,9 % der Patienten Osler-Knötchen (im Klinikum Ludwigshafen 1,2 %), 3,5 % (im Klinikum

Ludwigshafen 1,2 %) Janeway-Läsionen und 1,4 % (im Klinikum Ludwigshafen 0 %) Ross-Plaques. Es ist überraschend, dass diese Phänomene bei Patienten mit nativer Klappenendokarditis deutlich häufiger auftreten. Unter dem Mikroskop zeigen Osler-Knoten eine intimale Proliferation von Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Es können auch Thrombosen oder Nekrosen vorliegen. Eine perivaskuläre Infiltration von Neutrophilen und Monozyten umgibt die Hautgefäße (15). Diese Phänomene fallen in die Kategorie der Immunkomplexvaskulitis. Janeway-Läsionen sind mit septischer Embolie, Bakterien, Neutrophilen, Nekrose und subkutaner Blutung vorhanden. Ein weiteres immunologisches Phänomen sind Ross-Flecken, die bei der Fundusuntersuchung sichtbar sind. Bei der Untersuchung erscheinen diese als blasse, zentrale Netzhautblutungen. Unter dem Mikroskop sind Ödeme und Blutungen um Fibrinplättchen oder Lymphozyten in der Netzhaut zu erkennen (15). Bei uns wurden diesen Veränderungen nicht untersucht.

5.1.5. Bildgebung

Traditionell ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) das bildgebende Verfahren der Wahl bei Verdacht auf infektiöse Endokarditis (IE) und ermöglicht die Visualisierung möglicher Komplikationen wie vermuteter Klappeninsuffizienz, Vegetationen und Abszessbildungen. Der diagnostische Vorteil der TTE liegt jedoch hauptsächlich bei der nativen Klappen-IE vor. Zusätzliche diagnostische Vorteile können durch den Einsatz der transösophagealen Echokardiographie (TEE) und der dreidimensionalen Echokardiographie (3DE) erzielt werden. Die Sensitivität der TEE wird mit 90–96 % angegeben, während die Sensitivität der TTE bei 22–43 % liegt. Das TEE ist auch in der Lage, infizierte Herzschrittmachersonden zu erkennen (97) . Nach Angaben des EURO-ENDO-Registers wird das TEE hauptsächlich bei Patienten mit Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis einer künstlichen Klappe durchgeführt. Interessanterweise wurde laut Register bei nur 58,1 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis eine TEE durchgeführt. Die Studie von Murdoch ergab ebenfalls, dass nur 59 % der Patienten eine TEE hatten (34). In den Studien von Murdoch und Cresti wurde bei den meisten Patienten (99,2 % bzw. 100 %) eine Echokardiographie durchgeführt, was einer ähnlichen Abschlussrate wie bei der TTE entspricht (98).

Das wichtigste Ergebnis bei der TTE war, dass die Rate an Vegetationen der Patienten bei 73,2 % lag. Perivalvuläre Abszesse wurden bei 14,7 % unserer Patienten beobachtet, was mit Murdochs Befunden (14,4 %) vergleichbar ist (34).

Laut EURO-ENDO-Register wurden 4,7 % der Patienten, die in anderen Einrichtungen diagnostiziert wurden, an dieses Zentrum überwiesen. In der 17-jährigen Studie von Cresti erhielten 98 % der Patienten ebenfalls eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Der Prozentsatz der erkannten Vegetation betrug 90 %, vergleichbar mit der Single-Center-Studie aus Italien, in der echokardiographische Hinweise auf Vegetation bei 91 % der Patienten festgestellt wurden, und der Murdoch-Studie, bei der 87 % der Patienten Vegetation hatten (90).

Laut dieser Studie wurde bei nur 10 % der Patienten eine Herz-CT durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die EKG-gesteuerte Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) bei der Diagnose einer Aortenklappenendokarditis eine vergleichbare diagnostische Leistung wie die transösophageale Echokardiographie (TEE) bietet und als ergänzende Technik eingesetzt werden kann. MSCT sollte verwendet werden, wenn die Echokardiographie die Anatomie nicht klar darstellen kann. Eine Studie von Koneru et al. (99) kam zu dem Schluss, dass MSCT für die Beurteilung mechanischer Klappen überlegen ist, während TEE möglicherweise für die Beurteilung von Gewebeklappen überlegen ist. Es ist jedoch zu beachten, dass diese bildgebenden Verfahren nicht überall verfügbar sind (97).

Die 18F-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) und die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) mit radioaktiv markierten Technetium-99-Leukozyten werden seit einiger Zeit zur Diagnose von infektiöser Endokarditis (IE) und ihren extrakardialen Manifestationen eingesetzt. In Bezug auf Klappenprothesen hat eine Analyse von Gomes et al. 13 Studien zur PET-CT durchgeführt und eine Gesamtsensitivität von 73 % bis 100 % sowie eine Spezifität von 71 % bis 100 % berichtet (100). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer systematischen Überprüfung von 11 Studien zur CIED-Infektion (kardiovaskulär implantierbare elektronische Geräte) gefunden. Die diagnostische Genauigkeit zur Erkennung einer durchgeführten oder mit IE assoziierten CIED-Infektion, basierend auf 6 Studien, zeigte eine Gesamtsensitivität von 65 % und eine Spezifität von 88 % (97).

Die Forschungsergebnisse von EURO-ENDO zeigen, dass die Anwendung dieser Methoden mit Vorsicht erfolgen sollte. Die Studie ergab, dass die Verwendung von 18F-FDG-PET/CT zur Erkennung einer Endokarditis einer prothetischen Klappe empfindlicher ist (63 %) im Vergleich zur Endokarditis einer nativen Klappe (28 %). Aus diesem Grund wird die Anwendung von 18F-FDG-PET/CT bei Verdacht auf eine Endokarditis einer künstlichen Klappe empfohlen. In unserer Studie, die von 2013 bis 2016 in Ludwigshafen durchgeführt wurde, wurde bei nur 5,3 % der Patienten eine PET-CT durchgeführt. Die niedrige Rate der Durchführung von PET-CT im Klinikum Ludwigshafen könnte darauf zurückzuführen sein, dass die ESC-Leitlinien zur infektiösen Endokarditis im Studienzeitraum im Jahr 2015 überarbeitet wurden. Es ist zu beachten, dass die Möglichkeit der Diagnose mittels PET-CT am Klinikum Ludwigshafen seit 2011 besteht (101).

5.1.6. Mortalität

In Bezug auf die Mortalität kann die Entwicklung des Behandlungsmanagements die Sterblichkeitsrate beeinflussen. Es können drei verschiedene Zeiträume identifiziert werden: Vor der Ära der Antibiotika war eine infektiöse Endokarditis fast immer tödlich. Die Einführung von Penicillin in den 1940er Jahren führte zu einer erheblichen Verringerung der Todesfälle. Trotz der Entwicklung von Herzklappenoperationen, die während der aktiven Phase der Infektion (Primäroperation) durchgeführt wurden, ist die Sterblichkeitsrate seitdem nicht signifikant gesunken. Im letzten Jahrzehnt haben die Indikationen für eine Operation deutlich zugenommen, was zu einer Ära der frühen Chirurgie geführt hat (71).

Die Krankenhaussterblichkeit lag in unserer Studie bei allen Patienten bei 21,6 %. Die mittlere Zeit bis zum Tod während der Langzeitbeobachtung betrug 618,0 Tage (Bereich 25,0 bis 1378,0 Tage), wobei die 6-Jahres-Mortalitätsrate bei 59,6 % lag. Die Krankenhaussterblichkeit lag in der Crimini-Studie zwischen 14 % und 22 %, ähnlich wie in unserer Studie (102).

Eine kanadische Studie zeigte kontroverse Ergebnisse mit einer Krankenhaussterblichkeit von 44,1 % in dieser Kohorte höher war als berichtet (103). Eine Studie von Bannay in Frankreich ergab eine Krankenhaussterblichkeitsrate von 19 % (104). In dieser Studie wurden 53 % der Patienten operiert, was niedriger ist als die Operationsrate in unserem Krankenhaus (83,3 %). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 5,0 Jahre, und während dieses Zeitraums wurde eine

Sterblichkeitsrate von 41 % festgestellt, was wiederum auf eine niedrigere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu unserer Studie (53,6 %) hinweist. Dieser Unterschied könnte auf den Verlust von Nachbeobachtungsgruppen zurückzuführen sein, da in Bannays Studie 12,5 % der 559 Patienten und in unserer Studie 2,33 % der 171 Patienten nicht mehr verfolgt wurden.

In der Mabilangan-Studie wurde im Vergleich zu unserer Studie ebenfalls eine höhere Mortalität festgestellt. Diese Kohorte hatte eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 30 % und eine 5-Jahres-Mortalitätsrate von 50 %. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Sterblichkeitsrate bei Endokarditis trotz der Fortschritte in der medizinischen und chirurgischen Technik nach wie vor sehr hoch ist und die Behandlung von IE weiterhin eine Herausforderung darstellt (103).

Es ist zu beachten, dass laut Angaben der finnischen Regierung 89,5 % der Todesfälle im Zusammenhang mit infektiöser Endokarditis in Krankenhäusern oder anderen Gesundheitseinrichtungen auftraten, 8,6 % zu Hause oder an anderen Orten (institutionelle Pflege und Sozialpflege) und 1,6 % in Einrichtungen und Pflegeheimen. In unserer Studie betrug die Sterblichkeit in Krankenhäusern oder anderen Einrichtungen 46,7 %, zu Hause 19,6 % und in anderen institutionellen Pflegeeinrichtungen 33,6 % (105).

In Ludwigshafen waren die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Endokarditis Herz-Kreislauf-Erkrankungen (43 %), gefolgt von Schlaganfall (7,5 %), Thrombose/Embolie (7,5 %), Blutung, Dialysepflicht, Sepsis (15 %) und Neubildung (10 %), MODS und unklar (13 %). Ein ähnlicher Trend wurde auch in der Studie von Shih et al. beobachtet (105).

Patienten mit infektiöser Endokarditis haben oft unkontrollierte Infektionen, und Komplikationen wie Sepsis (z. B. septischer Schock) können tödlich sein. In solchen Fällen kann Sepsis als zugrunde liegende Todesursache kodiert werden, während die infektiöse Endokarditis als Todesursache betrachtet wird.

Im weiteren Verlauf nach der Entlassung aus Krankenhaus fand sich eine Gesamtzahl der Wiederaufnahmen von 48,8 % (81/166), wobei 76,5 % (62/81) der Wiederaufnahmen mit Endokarditis in Verbindung standen und 94,4 % (17/18) der Patienten eine erneute Endokarditis am selben Ort hatten. Es gab wenige Patienten mit wiederkehrenden IE-Episoden in der Studie von Shih et al. im Vergleich zu unserer Studie 18,1 % (30/166) bezogen auf eine dokumentierte Rehospitalisation. Die Ursache dafür könnte daran liegen, dass in der Studie von Shih et al. wurden die

Rehospitalisationen in einem Zeitraum von einem Jahr nach der Entlassung beobachtet. Eine weitere Erklärung dafür könnte sein, dass das Risiko eines erneuten Auftretens bei Überlebenden von IE in anderen Studien zwischen 6,3 % und 15,6 % liegt und in dieser Studie ein ähnliches Risiko von 11,7 % besteht. Im Gegensatz dazu zeigte eine retrospektive Studie aus den Niederlanden, dass die 10-Jahres-Überlebensrate bei chirurgisch behandelten Patienten mit IE der Allgemeinbevölkerung vergleichbar war (106), (107).

Die Gesamtwiederaufnahmerate nach 5 Jahren in der Studie von Mabilangan betrug 84,4 %, was doppelt so hoch ist wie in unserer Studie (48,8 %, (81/166)). Die Wiederaufnahmerate aufgrund rezidivierender IE in der Mabilangan-Studie lag bei 27,5 %, was niedriger ist als in unserer Studie (76,5 % (62/81)). Die Ergebnisse der Studie weisen daher auf eine höhere Wiederaufnahmerate hin im Vergleich zu unserer Studie, aber höhere Rate von IE-bedingten Rehospitalisationen (103). Eine mögliche Aufklärung dafür ist in der Studie wurden nur Patienten mit einer linksseitigen IE.

5.1.7.1. Determinanten der intrahospitalen Letalität

Als statistisch signifikante Determinanten wurden höheres Alter, erhöhte CRP-Werte sowie das Vorhandensein von Abszessen und Vegetationen identifiziert (43). In der Doktorarbeit von Dr. Barth wurde bereits festgestellt, dass das Vorhandensein negativer Blutkulturen war assoziiert mit einer erhöhten Mortalität. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Personen mit negativen Blutkulturen möglicherweise eine langfristige initiale Breitbandantibiotika-Therapie mit ihren Nebenwirkungen nur ungern fortsetzen und die Behandlung vorzeitig beenden(43).

Eine epidemiologische Studie von Cresti et al. identifizierte verschiedene unabhängige Prädiktoren für die Mortalität bei Patienten mit infektiöser Endokarditis. Dazu gehören höheres Alter, S. aureus-Infektion, Herzinsuffizienz, septischer Schock und anhaltende Bakteriämie (98).

Das EURO-ENDO-Register hat Risikofaktoren veröffentlicht, die zu einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit beitragen. Dazu gehören Endokarditis einer künstlichen Klappe, höheres Alter des Patienten, das Vorliegen von Komorbiditäten, S. aureus-Infektion, Herzinsuffizienz, zerebrale Komplikationen, perivalvuläre Läsionen und die Länge der Vegetationen (18).

5.1.7.2. Determinanten der Letalität in Follow-up

Variablen, die in unserer Studie unabhängig mit der 5-Jahres-Mortalität assoziiert waren, umfassten höheres Alter und erhöhte C-reaktive Proteinspiegel (108).

In der Bannay-Studie wurden ähnlich wie in unserer Studie unabhängige Variablen identifiziert, die mit der 5-Jahres-Mortalität in Verbindung standen. Dazu gehörten höheres Alter, schwerwiegende Komorbiditäten, Vorgeschichte von Herzklappenerkrankungen, Auftreten von Gefäßereignissen, septischer Schock und erhöhte C-reaktive Proteinspiegel (104).

Krankenhausbedingte und nosokomiale IE sind häufig auf multiresistente Erreger zurückzuführen. Diese Tatsache und die hohe Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren Menschen erklären, warum IE im fortgeschrittenen Alter eine schlechte Prognose und häufige Funktionseinschränkungen aufweist. Dies gilt insbesondere für gebrechliche ältere Menschen mit früheren Komorbiditäten.

Die IE-Behandlung unterscheidet sich häufig je nach Altersgruppe, wobei die Rate herzchirurgischer Eingriffe bei Achtzigjährigen gering ist. Diese Tatsache lässt sich zum Teil mit dem im fortgeschrittenen Alter beobachteten Anstieg des Operationsrisikos erklären(109). Auch in der Studie von Wu et al. waren höheres Alter, prothetische Klappen-IE, Herzinsuffizienz, S. aureus im septischen Schock und große Vegetation Prädiktoren für eine schlechte Prognose bei Patienten mit IE (78).

5.1.8. Lebensqualität nach überlebter Endokarditis

Über die Erfahrungen der Patienten nach einer IE-Episode ist wenig bekannt. Berichten zufolge litten die Patienten unter anhaltenden körperlichen und kognitiven Symptomen, darunter Müdigkeit bei 47 % der Patienten, Schwäche bei bis zu 78 % der Patienten sowie Konzentrationsprobleme und Gedächtnisverlust bei bis zu 35 % der Patienten (110, 111). Darüber hinaus berichteten zwölf Patienten über eine schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine negative Wahrnehmung ihrer Gesundheit. Bis zu 55 % der Patienten litten unter Angstzuständen und Depressionen, wobei in einer Studie 11 % der Patienten Anzeichen einer posttraumatischen Belastungsstörung zeigten (112).

In unserer Studie dagegen berichteten die Patienten, die die IE überlebten, von besseren Lebensqualitätswerten im Vergleich zu früheren Studien. Die Mehrheit der Patienten wurde der NYHA-Klasse I (35,6 % (21/59)) und der NYHA-Klasse II (28,8

% (17/59)) zugeordnet. Bei 44,8 % der Patienten waren die täglichen Aktivitätswerte nahezu normal. Nur 3,4 % der Patienten konnten Schmerzen oder körperliche Beschwerden nicht lindern. Angstzustände/Depressionen wurden nur bei 3 Patienten (5,2 %) beobachtet und 79,3 % (46/58) hatten keine Probleme. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten, die an IE leiden, eine heterogene Kohorte darstellen, zu der sowohl diejenigen gehören, die erfolgreich ohne unerwünschte Ereignisse behandelt wurden, als auch diejenigen mit schweren Komplikationen und hoher Mortalität(113).

5.2. Vergleich zwischen operativer und konservativer Behandlung- Follow up

Bei allen chirurgischen Patienten wurde ein multidisziplinäres Endokarditis-Diagnose- und Behandlungsentscheidungsteam eingesetzt, während dies bei konservativ behandelten Patienten nur bei 78,1 % der Fall war ($p < 0,00001$). Gründe hierfür können frailty, Alter, vorbestehender Operation, Patientenpräferenzen oder ein früher klinischer Tod sein.

Der Zweck einer Operation besteht darin, infiziertes oder geschädigtes Klappengewebe zu entfernen, Abszesse zu beseitigen und Fisteln oder Pseudoaneurysmen zu reparieren. Wenn möglich, wird auf die Implantation von Klappen verzichtet. Andernfalls werden biologische oder mechanische Klappenimplantate verwendet. Eine Operation ist immer dann erforderlich, wenn die alleinige Antibiotikatherapie nicht ausreicht, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Die drei Hauptindikationen für eine Operation sind die Behandlung von Herzinsuffizienz aufgrund von Herzklappeninsuffizienz, die Kontrolle einer unkontrollierten Infektion und die Verhinderung embolischer Ereignisse. Anhaltende Bakteriämie, eine ausgebreitete Entzündung um die Klappen und die Bildung von Abszessen sind Zeichen einer unkontrollierten Infektion. Diese Indikationen für die chirurgische Behandlung von Patienten mit infektiöser Endokarditis basieren hauptsächlich auf früheren Beobachtungsstudien (18).

Die Studie von Thuny zeigte, dass die 55% Prozent der Fälle eine Operation benötigte (114).

Auch im Artikel von Cahill et al. wird geschätzt, dass 50 bis 60 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis operiert werden müssen(57). In dieser Studie betrug die Operationsrate der Patienten jedoch nur 27,3 %. In unserer klinischen Studie in Ludwigshafen wurde ein Vergleich zwischen chirurgisch und konservativ behandelten Patienten durchgeführt, um Unterschiede festzustellen. Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil an Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Im Herzzentrum des Klinikums Ludwigshafen wurden 81,3 % der Patienten operativ und 18,7 % konservativ behandelt, was deutlich über den Werten anderer internationaler Studien liegt. In der EURO-ENDO-Registerstudie wurden etwa 50 % der Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts operiert (19).

Eine andere Studie aus Dänemark ergab, dass 75,7 % der Patienten ausschließlich medikamentös behandelt wurden und 24,3 % der Patienten bei der ersten Aufnahme in die Klinik eine Operation zur Behandlung der infektiösen Endokarditis erhielten (115). Dies steht im Widerspruch zu unserer Studie. Die hohen Operations- und Überweisungsrate bei Patienten mit infektiöser Endokarditis am Klinikum Ludwigshafen hängen vermutlich mit der hohen Überweisungsrate an die Klinik für Herzchirurgie des Klinikums Ludwigshafen zusammen. In Rheinland-Pfalz gibt es nur fünf Kliniken für Herzchirurgie, eine davon befindet sich in Ludwigshafen. 63,2 % der Patienten, die am Klinikum Ludwigshafen wegen dieses Krankheitsbildes behandelt wurden und wurden zugewiesen, weil wir die Herzchirurgie und damit ein Herzzentrum mit verschiedenen Therapiemöglichkeiten haben.

In der Murdoch-Studie wurden 42,2 % der Gesamtkohorte von Patienten mit offener IE von einer anderen medizinischen Einrichtung in das Studienkrankenhaus verlegt. Es gab einen deutlichen Unterschied bei überwiesenen Patienten, die mehr chirurgische Eingriffe erforderten (63,4 % der überwiesenen Patienten gegenüber 37,1 % der nicht überwiesenen Patienten) und bei denen Herzinsuffizienz mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Komplikation war (39,3 % gegenüber 27,1 %) (34). Das belegte auch unsere Studie am Klinikum Ludwigshafen. Dort wurden die meisten operativ behandelten Patienten (69,1 %) aus externen Krankenhäusern verlegt, während konservativ behandelte Patienten (62,5 %) meist direkt in unser Krankenhaus eingeliefert wurden.

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Endokarditisprophylaxe, Katheterinfektion, Herzschrittmacher-/ICD-Infektion, Port, zentralvenösem Zugang oder arteriellem Zugang. Der geschlechtsspezifische Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant, da 24,5 % (34 von 139) der Patienten, die sich einer Operation unterzogen, weiblich waren ($p = 0,67$). Das Durchschnittsalter der operierten Patienten ($65,1 \pm 13,0$ Jahre) war statistisch signifikant niedriger als das der konservativ behandelten Patienten ($72,8 \pm 15,7$ Jahre) ($p < 0,00016$). Dies wurde auch in der IE-Studie beobachtet, in der Alter und das Vorhandensein einer Herzklappenprothese/PM/ICD die Hauptfaktoren waren, die mit dem Ergebnis einer Herzoperation assoziiert waren (die operierten Patienten waren jünger (67,7 vs. 74,4 Jahre); wahrscheinlicher, wenn sie eine Herzklappenprothese/PM/ICD-bedingte IE hatten) (82).

Ein möglicher Grund dafür ist, dass jüngere Patienten nicht so viele Komplikationen haben wie ältere Menschen. Es wurde gezeigt, dass IE bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen, was darauf hindeutet, dass das Vorhandensein von Östrogen ein Schutzfaktor gegen Endothelschäden ist (116, 117).

Eine internationale Gemeinschaftsstudie von Chu et al. ergab, dass Patienten, die sich keiner chirurgischen Behandlung unterzogen, deutlich mehr Komorbiditäten aufwiesen. Zu diesen Komorbiditäten gehören in erster Linie koronare Herzkrankheit, bekannte Herzinsuffizienz, Diabetes, mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz und S. aureus-Infektion. Darüber hinaus ergab die Studie, dass konservativ behandelte Patienten eine höhere Krankenhausmortalität und eine höhere Mortalität innerhalb von 6 Monaten aufwiesen als die chirurgisch behandelte Gruppe (118). Im Gegensatz zu Chus Studie berichtete unsere Studie über assoziierte Lungenerkrankungen wie COPD, Lungenentzündung, Asthma bronchiale, Emphysem und Lungenfibrose sowie andere Komorbiditäten wie Diabetes, Hyperlipidämie und chronisches Nierenversagen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Begleiterkrankungen, Dialyse, HIV oder Drogenabhängigkeit zwischen den beiden Gruppen.

Ein Zustand nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation lag bei 31,3 % (10/32) der konservativen Behandlungsgruppe und was statistisch signifikant mehr war als bei 0,7 % (1/139) der chirurgischen Gruppe ($p < 0,00001$).

Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass die Patientenauswahlkriterien für die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), insbesondere schwerere Komorbiditäten, es wahrscheinlicher machen, dass Patienten nicht mehr herzchirurgisch operiert werden. Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, stellen eine Gruppe mit hohem chirurgischem Risiko dar, das anhand verschiedener Risikoscores wie Euroscore II und STS Prom quantifiziert wird. Der Zusammenhang mit IE und den damit verbundenen Komplikationen führt zu erhöhten chirurgischen Risiken. Daher wird die chirurgische Behandlung von TAVI-IE-Patienten mit großer Sorgfalt analysiert. In einer Kohorte von 224 Patienten mit TAVI-IE berichteten Kolte et al. (2018)(119) über keinen einzigen Fall einer chirurgischen Behandlung(120). Da jedoch immer jüngere Patienten eine TAVI erhalten, muss im Einzelfall auch eine Operation durchgeführt werden.

Dies könnte einer der Gründe sein, warum TAVI-IE-Patienten konservativ behandelt werden. Angeborene Herzfehler wurden nur bei 3 Patienten (2,2 %) in der Operationsgruppe festgestellt.

Die Diagnose einer sicheren/wahrscheinlichen Endokarditis war in der chirurgischen Behandlungsgruppe signifikant höher: 65,5 % (91/139) im Vergleich zu 37,5 % (12/32) in der konservativen Gruppe ($p < 0,00356$). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein hoher Verdacht auf Endokarditis bestand (basierend auf klinischen, echokardiographischen und Laborbefunden) und die Patienten einer sofortigen Operation unterzogen wurden. Dadurch konnte die endgültige Diagnose bereits während des Eingriffs gestellt werden.

5.2.1. Zeitpunkt der operativen Behandlung

Der richtige Zeitpunkt für die chirurgische Behandlung von Patienten mit infektiöser Endokarditis ist ein umstrittenes Thema in der Literatur. Die ESC-Leitlinien von 2015 unterscheiden zwischen Notfalloperationen (innerhalb von 24 Stunden), dringenden Operationen (innerhalb weniger Tage) und elektiven Operationen (innerhalb von 1-2 Wochen nach Beginn der Antibiotikabehandlung) (18). Die spezifische Indikation für die Dringlichkeit der Operation wird in den entsprechenden Leitlinien beschrieben. Laut Cahill et al. sollte eine chirurgische Behandlung, sobald sie bei einem Patienten indiziert ist, zügig erfolgen, vorzugsweise in spezialisierten Zentren für infektiöse Endokarditis (57). Dies kann die Prognose der Patienten verbessern und die Sterblichkeitsrate senken. Die Studie von Thuny zeigt ebenfalls, dass eine Verzögerung der Operation die Sterblichkeit bei Patienten ohne Operation verschlimmert, während eine sofortige Operation gemäß klinischen Indikationen die Sterblichkeit etwa halbieren kann (114).

Durch die wirksame Reduzierung des Risikos einer systemischen Embolie bei Patienten mit infektiöser Endokarditis und großen Vegetationen zeigt die Studie von Duk, dass eine frühe Operation im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung das Risiko jeglicher Ursache oder Embolie verringert und die Mortalität senkt (121).

Diese Ergebnisse sind sicherlich teilweise darauf zurückzuführen, dass eine Operation bei kritisch kranken Patienten nicht möglich war. Es ist anzumerken, dass in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (12,1 %) vertreten ist im Vergleich zur Gruppe der operativ behandelten Patienten (6,5 %). Dies könnte

eine mögliche Erklärung für den Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den beiden Gruppen sein.

Malquarti et al. untersuchten 280 Patienten, die zwischen 1970 und 1982 in dieser Abteilung behandelt wurden (122). In ihrer Studie wurde kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen den chirurgischen und nicht chirurgisch behandelten Gruppen festgestellt. Tornos et al. führten eine 15-jährige Nachbeobachtung von 140 Patienten durch, die zwischen 1975 und 1990 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, und stellten einen Zusammenhang zwischen einer frühen Operation und einer verbesserten Überlebensrate fest (123). Die Bewertung der Rolle der Herzchirurgie auf die Prognose bei Patienten mit infektiöser Endokarditis ist ein komplexes Thema. Während eine frühzeitige Operation für bestimmte Patientengruppen lebensrettend sein kann, führt sie nicht zwangsläufig zu einer Verringerung der Gesamtmortalität, da schwerer erkrankte Patienten eher einer chirurgischen Behandlung unterzogen werden. Dies könnte einer der Gründe sein, warum die Ergebnisse bezüglich der Rolle einer frühen Operation als prognostischer Faktor widersprüchlich sind (67).

In der Ludwigshafener Studie wurde keine statistisch signifikante Differenz in der Krankenhausmortalität zwischen chirurgisch behandelten Patienten (21,6 %) und konservativ behandelten Patienten (21,9 %) festgestellt ($p=0,97112$). Dies kann zum Teil darauf zurückzuführen werden, dass schwer kranke Patienten nicht für eine Operation geeignet sind. Es ist bekannt, dass in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (12,1 %) vertreten ist im Vergleich zur operativ behandelten Gruppe (6,5 %). Die Studie von Cahill et al. deutet ebenfalls darauf hin, dass die langfristige Überlebensrate nach elektiver Klappenoperation bei Patienten mit infektiöser Endokarditis geringer ist. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 40 % und 60 % (57). Es ist jedoch unklar, ob diese verringerte Lebenserwartung mit den Komplikationen der infektiösen Endokarditis zusammenhängt. Mögliche Gründe für diese Sterblichkeitsrate sind Komplikationen, die nach chirurgischer Behandlung von Herzklappen auftreten, extrakardiale Manifestationen der Grunderkrankung und das Fortbestehen bakterieller Biofilmkomplexe. Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte die 12-Jahres-Studie aus Deutschland, dass chirurgisch behandelte Patienten eine signifikant höhere Krankenhausmortalität aufwiesen als konservativ behandelte Patienten. Unter den 45 Patienten, die den ersten Krankenhausaufenthalt

überlebten, wurde kein signifikanter Unterschied in der Langzeitmortalität zwischen medizinisch und chirurgisch behandelten Patienten festgestellt, ähnlich wie in unserer Studie (124).

Die Mortalität betrug in dem 5-Jahres-Follow-up (71,0 %, $p= 0,03168$) und 6 Jahre (77,4 %, $p= 0,02525$) Die Mortalität war bei Patienten, die eine konservative Behandlung erhielten, statistisch signifikant höher.

Die Cresti-Studie ergab eine weltweite Krankenhaussterblichkeitsrate von 24 %. Davon entfielen 22,8 % auf die chirurgische Gruppe und 26,4 % auf die medizinische Gruppe. Diese Ergebnisse sind ähnlich wie in unserer Studie, die keinen Überlebensvorteil im Krankenhaus zwischen chirurgisch und konservativ behandelten Patienten zeigte. Dies wurde in beiden Studien nachgewiesen. Im Gegensatz zu unserer Studie, in der kein Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität zwischen chirurgisch und konservativ behandelten Gruppen festgestellt wurde, zeigte die Cresti-Studie, dass die 1-Jahres-Mortalität bei medikamentös behandelten Patienten höher war (98).

In Bannays Studie starben 25,4 % in der chirurgischen Gruppe im Vergleich zu 47,4 % in der nicht-operativen Gruppe. Die 5-Jahres-Mortalität betrug in der Bannay-Studie 30 % in der chirurgischen Gruppe und 52 % in der nicht-chirurgischen Gruppe, was den gleichen Trend zeigt. Die Gesamtmortalität war jedoch in beiden Gruppen niedriger als in unserer Studie (50 % bei chirurgisch behandelten Patienten und 71 % bei konservativ behandelten Patienten) (104).

Klappenoperationen wurden als zeitabhängige Variable bewertet und waren mit einer nicht signifikanten Verringerung der Mortalität verbunden. Es ist bemerkenswert, dass unsere Studie im Gegensatz zu Tleyjeh et al. einen vorteilhaften Effekt von Herzoperationen auf die Mortalität beobachtete. Dies könnte auf eine unzureichende Nachbeobachtungszeit in dieser Studie zurückzuführen sein, da wir in unserer Studie zeigen, dass die frühe postoperative Mortalität die Vorteile einer Operation später offenbart (125).

In der 10-jährigen Studie aus Dänemark starben 63,1 % in der medizinisch behandelten Gruppe und 41,6 % in der chirurgischen Gruppe (126). In Ludwigshafen konnte über den 5-jährigen Untersuchungszeitraum kein Unterschied in der Mortalität festgestellt werden. Die Todesursachen unterschieden sich zwischen den Gruppen und waren nicht ähnlich. Kardiovaskuläre Erkrankungen waren in beiden Studiengruppen die häufigste Todesursache, gefolgt von Tumorerkrankungen.

Eine niederländische Studie zur Langzeitnachbeobachtung von 191 Patienten mit infektiöser Endokarditis ergab eine Sterblichkeitsrate von 41 % nach 10 Jahren Nachbeobachtung, wobei Herzversagen und maligne Erkrankungen die Haupttodesursachen waren (107). Eine deutsche Studie ergab eine Sterblichkeitsrate von 42,8 % nach 12-jähriger Nachbeobachtung bei Patienten mit infektiöser Endokarditis, die sich einer Klappenoperation unterzogen hatten, wobei die langfristigen Todesursachen hauptsächlich extrakardialer Natur waren. Die in der deutschen Studie festgestellte Mortalität stimmt mit unseren Ergebnissen überein (41,6 %) (127). Unsere Daten deuten jedoch darauf hin, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache sind und nicht-kardiale Ursachen. Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise auf die verschiedenen untersuchten Populationen zurückführen. Unsere Studie profitiert von der Untersuchung einer großen nationalen Kohorte, in der nur wenige Patienten während der Nachuntersuchung verloren gingen.

Zusammenfassend konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der relativen Inzidenz von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesursachen zwischen Patienten, die ausschließlich eine medikamentöse Therapie erhielten, und denen, die sich einer Operation unterzogen, feststellen.

In der Manitoba-Studie waren die langfristigen Wiedereinweisungen aus verschiedenen Gründen und die Wiedereinweisungen aufgrund wiederkehrender infektiöser Endokarditis höher als die berichteten Raten für infektiöse Endokarditis infolge einer chirurgischen Behandlung (103). Unsere Studie ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies kann auf das Studiendesign zurückzuführen sein. In Manitoba handelte es sich um eine retrospektive Analyse von medizinisch behandelten isolierten linkseitigen infektiösen Endokarditiden.

Auch nach überstandenem Erstaufenthalt im Krankenhaus ist die medikamentöse Behandlung der infektiösen Endokarditis mit einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden. Dies ist wahrscheinlich auf das höhere Alter und das Vorhandensein von Komorbiditäten zurückzuführen. Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, dass heißt die Selektion bei der Studie fehlt.

5.2.2. Konservative Behandlung mit Operationsindikation

Bis zu 50 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis können eine Operation benötigen (65, 128). Dies trifft jedoch nicht auf alle Patienten zu, da das Risiko einer Operation aufgrund von Komorbiditäten, des Alters oder der Schwere der infektiösen Endokarditis in einigen Fällen zu hoch sein kann. Einige Komplikationen oder Infektionen können erfolgreich mit einer medikamentösen Therapie allein behandelt werden (7). Die ESC/AHA/AACT-Richtlinien empfehlen die Durchführung von Operationen unter Berücksichtigung der begrenzten Evidenz aufgrund ethischer Probleme. Das Evidenzniveau ist B (oder C)(41, 129) , und die Patientenauswahl für randomisierte Studien ist wichtig. Eine Operation ist immer dann erforderlich, wenn eine alleinige Antibiotikatherapie nicht ausreicht, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Die drei Hauptindikationen für eine Operation sind die Behandlung von Herzinsuffizienz aufgrund von Herzklappeninsuffizienz, unkontrollierter Herzinfektion und embolischem Rezidiv. Die Entscheidung für eine Operation ist komplex, und Ärzte berücksichtigen nicht nur das Alter, sondern auch andere Faktoren wie Funktion und kognitiven Zustand (102).

Eine internationale Gemeinschaftsstudie von Chu et al. ergab, dass Patienten, die keiner chirurgischen Behandlung unterzogen wurden, deutlich häufiger Komorbiditäten aufwiesen (118). Diese Komorbiditäten umfassen in erster Linie koronare Herzkrankheit, bekannte Herzinsuffizienz, Diabetes, mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz und S. aureus-Infektion. Zusätzlich zeigte die Studie, dass konservativ behandelte Patienten eine höhere Krankenhausmortalität und eine höhere Mortalität innerhalb von 6 Monaten aufwiesen im Vergleich zur chirurgisch behandelten Gruppe (130). Das ICE-Plus-Register (118) und die GAMES-Studie (131) schätzten, dass etwa ein Viertel der Patienten mit chirurgischer Indikation keine Operation erhielten. Gründe hierfür können eine schlechte Prognose, hämodynamische Instabilität, Schlaganfall, Sepsis und präoperativer Tod sein. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Übereinstimmung zwischen der klinischen Praxis und den empfohlenen Leitlinien bezüglich der chirurgischen Indikationen bei infektiöser Endokarditis nur mäßig war (132) (133).

Unsere Studie ergab, dass nur 34% (11/32 Patienten) der Patienten für eine Operation in Frage kamen, jedoch wegen des Allgemeinzustandes die Durchführung einer Operation nicht erfolgte. Entscheidungen wurden für alle Patienten auf der

Grundlage des Endokarditis-Teams getroffen. Der Grund für diese geringe Anzahl von Patienten liegt vermutlich in unserer schnellen und zeitnahen Diagnosestellung als Tertiärversorgungs Krankenhaus, der Früherkennung von Endokarditiden, der multidisziplinären Entwicklung von Behandlungskonzepten und der Vermeidung damit verbundener Komplikationen. Unsere Studie zeigt, dass Patienten, die eine Indikation zu Operation haben, ohne Operation eine schlechte Prognose haben, mit einer Sterblichkeitsrate von 100 % nach 5 Jahren. Die Haupttodesursachen sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen (36,4 %), Dialyse (18,2 %) und Embolie (18,2 %). Die Wiederaufnahmeraten waren hoch (nach einem Jahr-27,3 %, nach zwei Jahren-18,2 %) und 60,0 % davon waren mit einer Endokarditis verbunden. Von diesen Patienten hatten alle Patienten eine Endokarditis in derselben Klappe.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mortalität bei den untersuchten Patienten im Vergleich zu der französischen Studie höher war. In dieser Studie wurde eine hohe Krankenhaussterblichkeitsrate (bis zu 80 %) bei Patienten festgestellt, die für eine Operation in Frage kamen, sich jedoch keiner Operation unterzogen haben. In unserer Studie starben im Krankenhaus 45,5 % der Patienten (134).

Die Ergebnisse einer italienischen Studie zeigen eine Tendenz, dass sich Patienten, die keine Operation hatten, schlechter entwickelten als diejenigen, die sich einer Operation unterzogen. Studien haben gezeigt, dass diese Patienten ein schlechteres geriatrisches Profil aufweisen (höheres Alter, mehr Komorbiditäten, schlechterer Funktions- und Ernährungszustand), was sicherlich zu ihrer erhöhten Sterblichkeit beiträgt. Darüber hinaus wurde bei der Hälfte der Patienten, die keine transösophageale Echokardiographie (TEE) hatten, möglicherweise die chirurgische Indikation nicht korrekt erkannt, obwohl sie mehr Devices und Klappen hatten und eine stärkere Beteiligung von Staphylokokken vorlag. Somit wurde nur bei einem Drittel der Patienten theoretisch eine Indikation für eine Operation festgestellt, was deutlich weniger ist als in früheren Serien (102).

Die Gesamtzahl der Wiederaufnahmen betrug 45,5 % (5/11), wobei 40,0 % (2/5) der Wiederaufnahmen mit Endokarditis zusammenhingen und 100,0 % (2/2) der Patienten eine erneute Endokarditis an derselben Stelle entwickelten. Dieses Ergebnis weicht von Chus Studie ab, in der 4,7 % der Patienten wiederkehrende IE hatten. Die Rezidivrate der Endokarditis in unserem Krankenhaus beträgt daher möglicherweise bis zu 22,2 %. Dies kann auf das Studiendesign, die geringe

Patientenzahl und die begrenzte Möglichkeit der Nachverfolgung von Patienten in anderen Forschungsprogrammen zurückzuführen sein. In der Welton-Studie (135) wurde gezeigt, dass 31 % der Patienten einer Endokarditis-Reinfektion hatten. Diese In unserer Studie dieser Prozentsatz bei 32 % lag. Dies kann auf die spezifische Patientenkohorte (intravenöse Drogenanwender 52 %) zurückzuführen sein, bei der die natürliche Klappe, insbesondere die Trikuspidalklappe, am häufigsten betroffen war. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (NVE, PVE, CIED-IE) festgestellt (136).

5.3. Nativklappen-/Prothesen- und CIED-Endokarditis- Vergleich

Das EURO-ENDO-Register aus dem Jahr 2019 ergab, dass 30,1 % der Patienten an infektiöser Endokarditis an einer künstlichen Klappe litten, während 9,9 % der Patienten an infektiöser Endokarditis aufgrund einer Infektion elektronischer Herzimplantate litten (19). Eine weitere Studie von Rostagno in Italien aus dem Jahr 2010 zeigte ähnliche Ergebnisse. Dabei waren bei 58 % der Patienten die nativen Klappen (NVE) betroffen, während 35 % eine Herzklappenendokarditis (PVE) aufwiesen und nur 7 % eine Herzschrittmacherendokarditis hatten (79).

Unsere Studie am Klinikum Ludwigshafen ergab, dass 49,7 % der Patienten eine NV-IE hatten, während 31 % der Patienten PV-IE hatten. Im Vergleich zum EURO-ENDO-Register war die Inzidenz von CIED nahezu verdoppelt (19,3 % vs. 9,9 %). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Zentrum für Herzchirurgie Ludwigshafen Patienten aus dem gesamten Rhein-Neckar-Raum behandelt, und die Inzidenz von infektiöser Endokarditis bei Klappenprothesen und Herzelektroimplantaten im Klinikum Ludwigshafen möglicherweise höher ist als die in den EURO-ENDO-Daten registrierten Fälle.

Eine 17-jährige italienische Studie mit 170 Patienten zeigte Anteil von ungefähr 30,6 % für Endokarditis mit künstlicher Klappe (98). Bei PVE-IE können häufig Befunde wie entzündete periprothetische Lecks, Anulusabszesse und die Infiltration infektiöser Prozesse in das umliegende Gewebe beobachtet werden. Eine Infektion bei biologischen Klappen kann eine Pathophysiologie aufweisen, die der natürlichen Klappen ähnelt.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine zunehmende Prävalenz von infektiöser Endokarditis bei Patienten mit künstlichem Herzklappenersatz beobachtet. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass 20 % der Fälle von Endokarditis auf eine protheseninduzierte Endokarditis zurückzuführen sind. Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer HIC-Studie gemacht, bei der 72 % der Fälle von Endokarditis auf native Klappen zurückzuführen waren (34).

Im Allgemeinen gelten Patienten, die sich einem Herzklappenersatz unterziehen, als Risikogruppe für infektiöse Endokarditis. Dies wird durch die im EURO-ENDO-Register aufgeführte Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen Endokarditiden von 32,96 % belegt. Im Gegensatz dazu beträgt die Inzidenz von ambulant erworbener

Endokarditis 65,66 %. Dies ist wahrscheinlich auf Verbesserungen in der Versorgung von Patienten mit Klappenprothesen in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen. Tatsächlich werden Patienten mit Herzklappenprothesen regelmäßig medizinisch untersucht, was zu einer höheren Wahrscheinlichkeit führt, dass eine infektiöse Endokarditis diagnostiziert wird, während infektiöse Endokarditis bei nativen Klappen häufiger unterdiagnostiziert wird.

Die Zunahme von behandlungsbedingter infektiöser Endokarditis ist auf einen Anstieg der gesundheitsbezogenen Fälle zurückzuführen. In einer 17-jährigen italienischen Studie mit 170 Fällen betrug der Anteil der ambulant erworbenen Endokarditis 58 %, der Anteil der gesundheitsbezogenen Endokarditis 38 % und der Anteil der durch injizierenden Substanzmissbrauch bedingten Endokarditis 4 % (98). Die Gesamtprävalenz von behandlungsbedingter infektiöser Endokarditis, die im EURO-ENDO-Register gemeldet wurde, beträgt 32,96 %. Im Gegensatz dazu wurden 65,66 % der Fälle als ambulant erworbene Endokarditis identifiziert.

Die zunehmende Prävalenz von infektiöser Endokarditis ist vor allem auf die steigende Anzahl degenerativer Herzklappenerkrankungen im Zusammenhang mit dem Alter, chronischen Komplikationen und dem gestiegenen Bedarf an invasiven Eingriffen und implantierbaren Herzgeräten zurückzuführen. Die Bedeutung der Prävention in dieser neuen Situation ist von großer Bedeutung (78, 137, 138).

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer IE gehören kardiale Risiken wie degenerative Herzklappenerkrankungen, angeborene Klappenfehlbildungen, rheumatische Herzerkrankungen, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen nach einer Herztransplantation und/oder nach Implantation eines Herzgeräts sowie intravenöser Drogenkonsum. Zu den nicht kardialen Risikofaktoren gehören kranke Zähne, chronische Lebererkrankungen, Hämodialyse und/oder fortgeschrittenes Alter (139-141).

Die Implantationsraten von kardiovaskulären implantierbaren elektronischen Geräten (CIED) nehmen weltweit kontinuierlich zu. Dieser Trend geht mit einem überproportionalen Anstieg der CIED-Infektionsraten einher, was hauptsächlich auf die alternde Bevölkerung und die steigende Gesamtzahl von Endokarditiden zurückzuführen ist. Die Patientenpopulation mit CIED-assoziierten Infektionen stellt im Vergleich zu Patienten mit natürlicher Klappenendokarditis oder prothetischer Klappenendokarditis (PVE) besondere Herausforderungen dar und erfordert eine

schnelle und präzise Diagnosestellung. Daher ist ein tieferes Verständnis von CIED-IE und entsprechenden Verfahren von großer Bedeutung (124).

Wir haben die Patienten in unserer Studie nach dem Klappenersatz in drei Gruppen unterteilt: natürliche Klappen (49,3 %), prothetische Klappen (31 %) und Device-Endokarditis (19,3 %).

In der USA-2-Studie wurden 4,2 % der Patienten mit Geräte-assoziiertes Endokarditis ins Krankenhaus eingeliefert, wobei 4 % PVE und 90 % NVE hatten (142). Unsere Studie zeigt hingegen einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit Geräte-assoziiertes Endokarditis und PVE. Dies könnte auf die längere Nachbeobachtungszeit von mehr als 14 Jahren in der US-Studie zurückzuführen sein, da zu diesem Zeitpunkt weniger Geräteimplantationen stattfanden und somit weniger Fälle von Endokarditis auftraten. Dies deutet darauf hin, dass in unserer Studie nur Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen eine Endokarditis aufgetreten war.

In unserer Studie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters der Patienten und des Geschlechts, im Gegensatz zur spanischen Studie. Eine US-Studie ergab, dass Männer bei PVE (67 %) und Geräte-assoziiertes Endokarditis (69 %) häufiger vertreten waren als bei Patienten mit NVE (58 %). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Prothesengruppe unserer Ludwigshafener Studie war statistisch signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen ($69,6 \pm 12,6$ Jahre) ($p= 0,01$). Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in einer spanischen Studie gemacht, die ein höheres Alter bei Patienten mit PVE (71,1 Jahre, Bereich 61-77) und Geräte-assoziiertes Endokarditis zeigte.

In einer US-Studie waren NVE-Patienten im Durchschnitt jünger (60 Jahre) als Patienten mit PVE (66 Jahre) und Geräte-assoziiertes Endokarditis (67 Jahre). In einer Studie von Gaitan mit 17,7 % der Geräte-assoziiertes Endokarditis-Patienten (entsprechend unserer Rate von 19,3 %) waren die CIED-Patienten ebenfalls älter und wiesen eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten auf. Die Prothesengruppe unserer Studie wies eine statistisch signifikant höhere Rate an begleitender chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) auf ($p= 0,01387$), während in der spanischen Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden.

Die Raten von Hyperlipidämie (42,4 %) und chronischem Nierenversagen (48,5 %) waren in der Gerätegruppe statistisch signifikant höher ($p= 0,03167$ bzw.

$p=0,00469$). Dies wurde auch in der spanischen Studie beobachtet, in der Nierenversagen bei Patienten mit Geräten am häufigsten auftrat. Andere schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Diabetes und Tumore hatten einen signifikanten Einfluss auf den klinischen Verlauf, jedoch wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. In einer US-Studie hatten PVE-Patienten den höchsten Anteil an Gesamtkomorbiditäten (78 %).

Die Konzentration von Staphylokokken in Blutkulturen war in der Gerätegruppe statistisch signifikant höher (73,9 %) ($p= 0,00673$). Dieser Zusammenhang wurde auch in spanischen Studien, wenn auch mit einer geringeren Rate (58 %), und in US-Studien (43 %) festgestellt. Eine weitere Beobachtung in unserer Studie war, dass Enterokokken in Blutkulturen statistisch signifikant häufiger in der Prothesengruppe auftraten ($p= 0,00223$), was auch in einer spanischen Studie beobachtet wurde (15 %). In Bezug auf gramnegative und grampositive Erreger gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Typische Endokarditis-Erreger bei Blutkulturen wurden häufiger in der natürlichen und prothetischen Gruppe nachgewiesen (54,1 % bzw. 59,6 %) (143).

Unter den Laborparametern war der CRP-Wert in der nativen und prothetischen Gruppe höher ($p= 0,02957$), was dem Trend in der spanischen Studie entspricht.

In der nativen Klappengruppe wurden 87,1 % der Patienten und in der Gerätegruppe wurden 87,9 % der Patienten einer chirurgischen Behandlung unterzogen, was statistisch signifikant höher war als in der Prothesengruppe 67,9 % (36/53) ($p= 0,01097$). In derselben Gruppe erhielten 32,1 % der Patienten eine konservative Behandlung. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Indikationen für eine konservative Behandlung zwischen den drei Gruppen festgestellt. In der nativen Klappengruppe wurden 41,9 % der Patienten operiert, während in der Gerätegruppe 65,1 % der Patienten operiert wurden. Dies zeigt ähnliche Trends, aber die Operationsrate ist deutlich niedriger als in unserem Krankenhaus.

5.4. Kulturpositive und Kulturnegative Endokarditis- Vergleich

Eine positive Blutkultur bleibt einer der Eckpfeiler der Diagnose und liefert lebende Bakterien für die Empfindlichkeitsprüfung. Die Gewinnung von mindestens drei Pärchen (aerob/anaerob) durch Punktionen an verschiedenen Stellen ist sowohl für die Diagnose als auch für die Behandlung einer infektiösen Endokarditis von großer Bedeutung. Der positive Nachweis von Krankheitserregern durch Blutkulturen ist entscheidend. Es ist wichtig, während des Prozesses strenge aseptische Bedingungen einzuhalten, um eine Kontamination der Blutkulturen zu verhindern. Im Allgemeinen sind die ersten beiden Kulturen mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % oder mehr positiv. Es ist klar, dass vor der Verabreichung von Antibiotika eine Probenentnahme erforderlich ist (76).

Die Auswertung des EURO-ENDO-Registers ergab, dass bei 83,2 % der Patienten positive Blutkulturen vorlagen(18) (15) Unsere klinische Studie in Ludwigshafen ergab sehr ähnliche Ergebnisse, bei denen bei 80,1 % der Patienten die Blutkulturen positiv waren. Andererseits blieben in beiden Studien etwa 20 % der Blutkulturen negativ. In einer italienischen Studie von Cresti et al. wurde seit 2017 eine niedrige Rate von 11 % negativen Blutkulturen festgestellt, im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (98). In einer niederländischen Studie waren bei 10 % der IE-Fälle die Blutkulturen negativ. In der Studie von Shah waren 42 % der Blutkulturen positiv, was deutlich weniger war als in unserer Studie (80). Allerdings wurden in der Shah-Studie in der BNIE-Gruppe alle Patienten mit negativen Blutkulturen und solche, bei denen keine Blutkulturen durchgeführt wurden (12,5 %), berücksichtigt, weshalb kein Vergleich mit negativen Blutkulturen möglich ist.

In der chinesischen Studie war die Rate der positiven Blutkulturen im Vergleich zu unserer Studie und dem EURO-ENDO-Register mit 54,5 % niedriger (78). Dieser Befund könnte möglicherweise mit dem Einsatz von Antibiotika vor der Blutkultur zusammenhängen, da in der chinesischen Studie ein hoher Anteil von 81,7 % der Patienten verzeichnet wurde, die zuvor Antibiotika eingenommen hatten. Ein weiterer möglicher Grund könnte sein, dass chinesische Krankenhäuser als Tertiärkrankenhäuser fungieren und die meisten Patienten von anderen medizinischen Einrichtungen überwiesen wurden, wodurch sie in der Regel vor der Blutkulturentnahme bereits Antibiotika erhalten hatten. Dieser Umstand könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die niedrige Rate von Blutkulturnegativer Endokarditis kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, wie unterschiedliche Probenentnahmetechniken und Laborergebnisse sowie Infektionen durch wählerische, intrazelluläre oder schwer zu kultivierenden Organismen. Die sogenannte "kulturnegative" infektiöse Endokarditis wird durch anspruchsvolle Organismen verursacht, die mit herkömmlichen mikrobiologischen Techniken nur schwer zu isolieren sind. In solchen Fällen können weitere Tests wie Serologie und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) anhand von Blutproben oder Klappenbiopsien letztendlich den Erreger in bis zu 60 % der Fälle identifizieren. Die Ätiologie einer "kulturnegativen" infektiösen Endokarditis kann jedoch je nach geografischen und epidemiologischen Faktoren variieren.

Das EURO-ENDO-Register zeigt, dass Patienten mit kulturell positiver infektiöser Endokarditis im Vergleich zu unserer Studie älter waren, während in unserer Studie kein signifikanter Altersunterschied festgestellt wurde. Darüber hinaus ergab unsere Studie keine signifikanten Unterschiede in den Symptomen. Im EURO-ENDO-Register zeigte sich, dass bei Patienten mit kulturell positiver infektiöser Endokarditis im Vergleich zu Patienten mit kulturell negativer Endokarditis häufiger Fieber, septischer Schock und Spondylitis auftraten. Herzgeräusche und Herzinsuffizienz wurden bei Patienten mit kulturell negativer Endokarditis häufiger beobachtet. Darüber hinaus lag ein Diabetes mellitus häufiger bei Patienten mit kulturell positiver Endokarditis (23,5 % gegenüber 18,4 %, $p = 0,01$) vor. Dieser Trend wurde auch in einer lettischen Studie unterstützt, die zeigte, dass der Anteil von Diabetes mellitus unter den Komorbiditäten bei Patienten mit kulturell positiver Endokarditis deutlich höher war(144).

Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass es im ENDO-EURO-Register keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Aorten-, Mitral-, Lungen-, Trikuspidal- und Geräteendokarditis zwischen CPIE- und CNIE-Patienten gab. In unserer Studie kam es zu einer Trikuspidalinsuffizienz Grad III, wobei die Rate an Vegetationen in der CNIE-Gruppe im Vergleich zur CPIE statistisch signifikant höher war. Dies lässt sich durch die hohe Inzidenz kardialer IE und daraus resultierender Trikuspidalklappeninsuffizienz erklären. In der Euro-ENDO-Studie war die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit CNIE in der konservativen Untergruppe signifikant höher als bei Patienten mit CPIE. Es gab jedoch keinen statistischen Unterschied zwischen CNIE und CPIE in der chirurgischen Untergruppe. In einer iranischen Studie war die

Mortalität bei CNIE-Folgen höher als bei BCPIE. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die Verzögerung bei der klinischen Diagnose und der Wahl des Antibiotika-Regimes erklären, die mit einer hämodynamischen Verschlechterung einhergeht, die auch bei (133) beobachtet wurde (145).

In unseren Beobachtungen fanden wir keinen Unterschied in der Sterblichkeit zwischen beiden Gruppen. Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien wie in der Studie vom Meidrops et al. (144) beobachtet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Mortalität und der 3-Jahres-Mortalität zwischen der Gruppe mit kulturell positiver Endokarditis (BCPE) und der Gruppe mit kulturell negativer Endokarditis (BCNE) festgestellt. Bis zum Ende der Nachbeobachtung wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Wiedereinweisung, NYHA-, CCS- und EQ-5D-5L-Scores festgestellt.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine Veränderung der Merkmale von infektiöser Endokarditis bei den Patienten. Im EURO-ENDO-Register wurden Staphylokokken in 44,1 % der Blutkulturen am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Enterokokken in 15,8 % und oralen Streptokokken in 12,4 % der Fälle. Im Vergleich dazu wurden in einer monozentrischen Studie in Ludwigshafen Staphylokokken in 48,9 % der Blutkulturen isoliert, gefolgt von Enterokokken in 23,4 % und Streptokokken in 21,2 % der Fälle. Laut Holland et al. wird die infektiöse Endokarditis überwiegend durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht (34). Die Verteilung der Organismen variiert je nach Region und ändert sich im Laufe der Zeit. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die gefährdete Bevölkerung verändert, was zu Veränderungen in der Mikrobiologie der infektiösen Endokarditis geführt hat. Es wurde über einen weltweiten Anstieg der Inzidenz von infektiöser Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus* berichtet, der mit der weit verbreiteten Verwendung medizinischer Geräte und Verfahren in Verbindung gebracht wird und auch mit nosokomialen infektiösen Endokarditiden verbunden ist. Unsere Erfahrung zeigt jedoch, dass dies zumindest teilweise auf eine Überrepräsentation von intravenösen Drogenkonsumenten zurückzuführen sein kann, die ein höheres Risiko für eine perkutane Exposition gegenüber *Staphylococcus aureus* haben(90).

Insbesondere im letzteren Fall werden Infektionen häufig durch multiresistente *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistente, MRSA) verursacht, das wiederum eine Antibiotikatherapie bei dieser Patientengruppe erschwert (102).

Eine Studie von Fowler et al. hat gezeigt, dass eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität ist und mit einer großen Vegetation, einer hohen Inzidenz von perivalvulären Abszessen und einer schlechten Überlebensrate verbunden ist (146). Patienten mit *Staphylococcus aureus* oder Enterokokken-Bakteriämie haben im Vergleich zu Patienten ohne positive Blutkulturen das höchste Sterberisiko. Dies wurde auch in der Studie von Shah festgestellt, die gezeigt hat, dass eine *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie unabhängig mit einem 4-fachen Anstieg der Mortalität innerhalb eines Jahres assoziiert ist (80). Vergleicht man die Statistiken zur Enterokokken-Endokarditis in diesen beiden Studien mit den Daten einer französischen Studie aus dem Jahr 2002 (8 %) (147) und einer internationalen Studie aus dem Jahr 2009 (10 %), so zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Enterokokken-Endokarditis (34). Laut Habib et al. ist dieser Anstieg auf das höhere Erkrankungsalter zurückzuführen. Die dritthäufigste Gruppe von grampositiven Bakterien, die infektiöse Endokarditis verursachen, ist die *Enterococcus faecalis*-Gruppe. Pilzbedingte Endokarditiden werden in der Regel mit ambulant erworbenen Infektionen oder Harnwegs- und Magen-Darm-Erkrankungen in Verbindung gebracht (148). Interessanterweise scheint die Inzidenz von nosokomialen Endokarditiden im Zusammenhang mit Enterokokken zuzunehmen, insbesondere bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen (102).

Horstkotte et al. beschreibt in seinem Artikel auch die einzigartigen Eigenschaften von Mikroorganismen. Grampositive Krankheitserreger (wie Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken) können bei der nativen Klappenendokarditis vorkommen, hauptsächlich aufgrund ihrer besonderen Adhäsionseigenschaften an endokardialen Thromben. *S. epidermidis* hingegen ist in der Lage, eine Matrix auf Polymeroberflächen zu bilden und tritt häufig bei Polymer-assoziiierter Endokarditis auf (94). Studien zur infektiösen Endokarditis (IE) haben auch die HACEK-Gruppe (*Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*) berücksichtigt. Die (typische) Endokarditis wird am häufigsten mit dem Vorhandensein einer mechanischen Klappe/PM (Prosthetic Material) oder eines implantierten kardialen Defibrillators (ICD) in Verbindung gebracht, und diese Ergebnisse ähneln denen von Chambers (18). Die HACEK-Gruppe (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.), Pilze, polymikrobielle Infektionen und selten aerobe gramnegative Isolate treten in 5-10 % der Fälle auf (149). Die HACEK-Gruppe

besteht aus gramnegativen Bakterien, die schwer zu isolieren sind. Sie machen 1,8 % aller Endokarditisfälle aus und treten häufiger bei Patienten mit Klappenprothesen auf (102).

Eine Pilzendokarditis ist sowohl bei nativen Klappen als auch bei Herzgeräten selten und tritt am häufigsten im Zusammenhang mit kardiovaskulärer implantierbarer elektronischer Geräte-assoziiertes infektiöses Endokarditis (CIED-IE) und prothetischer Klappenendokarditis (PVE) auf. Die Sterblichkeitsrate ist sehr hoch (72 %) (102).

6. Zusammenfassung

Die IE ist heutzutage immer noch eine schwer zu diagnostizierende und zu behandelnde Krankheit. Die IE bleibt ein komplexes Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität im Krankenhaus trotz verbesserten diagnostischen und therapeutischen Strategien.

Nur wenige bisherige Studien haben sich auf die Langzeitprognose der Patienten mit infektiöser Endokarditis (IE) konzentriert. Unser Ziel war es den Langzeitverlauf hinsichtlich der Mortalität, Rezidive von IE und Lebensqualität nach überlebter Endokarditis zu untersuchen. Weiterhin wurden die Patienten im Rahmen eines Single-Center-Registers eines Krankenhauses mit Herzchirurgie im Verhältnis zum Euro-Endo-Register verglichen, die sich einer Operation oder einer konservativen Behandlung (mit und ohne Indikation zu operativer Behandlung) unterzogen. Zusätzlich haben wir die Kohorte angesichts der Art der IE-Nativklappe-, Prothese- und CIED- Endokarditis und des mikrobiologischen Spektrums (Kultur positive und Kultur negative Erreger) beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der vorliegenden Studie um die größte Einzelzentrums-Follow-up-Untersuchung (6 Jahre) von Patienten handelt, die mit IE in einem Krankenhaus mit Herzchirurgie vor Ort hospitalisiert wurden. Die wichtigsten Ergebnisse waren:

1. Die Endokarditis ist eine Erkrankung mit einer sehr hohen Mortalität, trotz verschiedener Therapiemöglichkeiten. Die intrahospitale Sterblichkeit in dieser Studie beläuft sich auf 21 % und die 6-Jahres-Mortalitätsrate betrug 59,6 %. Die Endokarditis-bedingte Sterblichkeit betrug in 68,2 %. Als Prädiktoren für wahrscheinliche/sichere IE-bezogene Mortalität wurden Alter (für jeweils zehn Jahre) und CRP-Erhöhung als unabhängige Variablen identifiziert. Die Gesamtzahl der Rehospitalisierungen betrug 48,8 %, wobei 76,5 % der Rehospitalisierungen auf Endokarditis zurückzuführen waren. Bei 94,4 % der Patienten trat eine Re-Endokarditis an derselben Stelle auf. Gemäß dem EQ-5D 5L-Follow-up waren die Tagesaktivitätswerte bei 44,8 % der Patienten nahezu normal. Letztendlich haben wir festgestellt, dass die lebende Patienten nach einer IE haben eine gute Lebensqualität.
2. In unserer Studie 81,3 % der Patienten wurden chirurgisch behandelt und die Operation war mit einer langfristig niedrigeren Mortalität verbunden. Es gab

während der 4-jährigen Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zwischen operierten und konservativ behandelten Patienten gab, aber die 5-Jahres-Mortalität (71,0 %) und die 6-Jahres-Mortalität (77,4 %) waren bei den konservativ behandelten Patienten statistisch signifikant höher. Die Gesamtzahl der Rehospitalisierungen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Gemäß dem EQ-5D 5L-Follow-up unterschieden sich die Werte für die täglichen Aktivitäten nicht.

3. Als wir die Patienten nach der Behandlung einteilten wurden (81,3 %) Patienten operiert und 18,7 % konservativ behandelt. Von der konservativ behandelten Gruppe bestand bei 34 % eine Operationsindikation, die jedoch die Durchführung aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, 66 % hatten keine Indikation zur Operation. Die Sterblichkeit war hoch und zwischen operativ 61,5 % und konservativ ohne Indikation zu Operation 65,0 % behandelten Patienten gleich hoch, bei Patienten mit Indikation für eine Operation und konservativ behandelten Patienten betrug sie jedoch 100,0 %.
4. Wir haben die Patienten nach der Lokalisation der IE in drei Gruppen eingeteilt: Nativklappen-, Prothesen- und CIED- Endokarditis. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit am Ende des Follow-ups zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Art der Endokarditis (Nativklappen-, Prothesen-, CIED-Endokarditis). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit am Ende des Follow-ups zwischen den drei Gruppen und die Anzahl der Rehospitalisierungen.
5. Wenn wir die Gruppen nach den Blutkulturen vergleichen, hatten 137 (80,1 %) Patienten positive Blutkulturen, während bei 34 (19,9 %) eine Kulturnegative Endokarditis festgestellt wurde. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Rehospitalisierungen sowie die NYHA-, CCS- und EQ-5D-5L-Scores am Ende der Nachbeobachtung festgestellt.

Die frühzeitige Erkennung chirurgischer Indikationen kann für die Verbesserung der Patientenergebnisse wichtig sein. Unabhängig vom Alter unserer Patienten sind die Langzeitergebnisse bei Überlebenden bemerkenswert, mit hoher gesundheitsbezogener Lebensqualität und geringer Morbidität.

Das Endokarditis-Team spielt eine große Rolle in der Behandlung von IE und es ist wichtig, dass diese hochkomplexe Krankheit in einem spezialisierten Zentrum behandelt wird.

Die frühzeitige Erkennung chirurgischer Indikationen kann für die Verbesserung der Patientenergebnisse wichtig sein. Unabhängig vom Alter unserer Patienten sind die Langzeitergebnisse bei Überlebenden bemerkenswert, mit hoher gesundheitsbezogener Lebensqualität und geringer Morbidität.

7. Literaturverzeichnis

1. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
2. Kumar A, Anstey C, Tesar P, Shekar K. Risk Factors for Mortality in Patients Undergoing Cardiothoracic Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(4):1101-6.
3. Delahaye F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart.* 2004;90(6):618-20.
4. Zahn R, Barth PM, Kilkowski C, Fraiture B, Karcher AK, Brütsch R, et al. Endocarditis at a large community hospital with on-site cardiac surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100734.
5. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autops Case Rep.* 2013;3(4):5-12.
6. 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.
7. Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, Blackstone EH, Gordon SM, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1241-58.e29.
8. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond).* 2020;20(1):31-5.
9. Fernandez-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(9):728-33.
10. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(4):367-72.
11. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(12):e82665.
12. EMCDDA. Trends in injecting drug use in Europe2010.
13. Herold G, editor. *Innere Medizin* 20232023.
14. Sullam PM, Drake TA, Sande MA. Pathogenesis of endocarditis. *Am J Med.* 1985;78(6B):110-5.
15. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16059.
16. John L Brusck M. Infective Endocarditis. [medicinescape.com/article/216650-overview](https://www.medicinescape.com/article/216650-overview). 01.07.2022.
17. Bergin SP, Holland TL, Fowler VG, Jr., Tong SYC. Bacteremia, Sepsis, and Infective Endocarditis Associated with *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;409:263-96.
18. Habib G, Lancellotti P, lung B. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for an old disease. *Heart.* 2016;102(13):992-4.

19. 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.
20. 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.
21. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318-30.
22. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870-926.
23. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28(6):760-5.
24. Alonso-Valle H, Farinas-Alvarez C, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Martin-Duran R, Gutierrez Diez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):887-93.
25. Xu Z, Chen L, Chen X, Tang A, Huang D, Pan Q, et al. Prevalence and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant Staphylococci Recovered from Public Shared Bicycles in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8).
26. Nappi F, Martuscelli G, Bellomo F, Avtaar Singh SS, Moon MR. Infective Endocarditis in High-Income Countries. *Metabolites*. 2022;12(8).
27. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Uhl JR, Cockerill FR, 3rd, Steckelberg JM. Frequency of isolation of *Staphylococcus lugdunensis* among staphylococcal isolates causing endocarditis: a 20-year experience. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4262-3.
28. 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.
29. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(4):191-200.
30. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1995;20(1):16-23.
31. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33.
32. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(5):523-30.
33. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadegan Dezfuli A, Sanae MJ, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):185.
34. 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-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
35. Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med*. 1971;51(1):83-96.
36. 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.

37. 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.
38. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(3):162-73.
39. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between Bartonella and Chlamydia species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35(9):2283-7.
40. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017;317(16):1652-60.
41. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(1):124-30.
42. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-9.
43. Barth DPM. Endokarditis an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung: Klinische Charakteristika, Therapie und hospitalere Ereignisse 2020.
44. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(1):24-31.
45. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):697-704.
46. Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1984;1(4):541-7.
47. Kerr A, Jr., Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. *J Cutan Pathol*. 1979;6(2):124-9.
48. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology*. 1994;101(5):832-8.
49. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222.
50. Nunley DL, Perlman PE. Endocarditis. Changing trends in epidemiology, clinical and microbiologic spectrum. *Postgrad Med*. 1993;93(5):235-8, 41-4, 47.
51. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Jr., Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297(12):1354-61.
52. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(2):374-9.
53. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(2):159-66.
54. Taubert KA, Dajani AS. Optimisation of the prevention and treatment of bacterial endocarditis. *Drugs Aging*. 2001;18(6):415-24.
55. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, Casalta JP, Habib G, Messana T, et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(4):302-8.
56. Devlin RK, Andrews MM, von Reyn CF. Recent trends in infective endocarditis: influence of case definitions. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(2):134-9.
57. 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.

58. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017;55(9):2599-608.
59. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96(3):200-9.
60. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, Salaun E, Lancellotti P, Tornos P, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team Within the Endocarditis Team. *Circulation.* 2019;140(21):1753-65.
61. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol.* 2012;22(11):2407-14.
62. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Esposito-Farese M, Ilic-Habensus E, Leclercq F, et al. Impact of Systematic Whole-body 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):393-403.
63. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118(11):1287.
64. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016;387(10021):882-93.
65. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation.* 2010;121(9):1141-52.
66. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012;164(1):94-101.
67. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis.* 2008;8:49.
68. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(11):1213-7.
69. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):566-75.
70. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):406-9.
71. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379(9819):965-75.
72. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1579-84.
73. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327-36.
74. Al-Ghamdi B, Widaa HE, Shahid MA, Aladmawi M, Alotaibi J, Sanei AA, et al. Cardiac implantable electronic device infection due to *Mycobacterium* species: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):414.
75. Simsek-Yavuz S, Akar AR, Aydogdu S, Berzeg-Deniz D, Demir H, Hazirolan T, et al. Consensus Report on Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis by

Turkish Society of Cardiovascular Surgery (TSCVS), Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (KLIMIK), Turkish Society of Cardiology (TSC), Turkish Society of Nuclear Medicine (TSNM), Turkish Society of Radiology (TSR), Turkish Dental Association (TDA) and Federation of Turkish Pathology Societies (TURKPATH) Cardiovascular System Study Group. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020;28(1):2-42.

76. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart.* 2006;92(7):879-85.

77. 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. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):636-8.

78. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):428.

79. Rostagno C, Rosso G, Puggelli F, Gelsomino S, Braconi L, Montesi GF, et al. Active infective endocarditis: Clinical characteristics and factors related to hospital mortality. *Cardiol J.* 2010;17(6):566-73.

80. Neely RC, Leacche M, Shah J, Byrne JG. Current readings: Status of surgical treatment for endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;26(1):53-66.

81. Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation.* 2000;101(20):2342-4.

82. 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.

83. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection.* 2012;40(5):527-35.

84. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(8):613-9.

85. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14(1):29-34.

86. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.

87. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocco A, Scotton P, De Leo A, Rocco F, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(3):312-20.

88. 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.

89. 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.

90. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2003 - 2010 in a single center in Italy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:545.

91. Mohamed Sadaka EE, Manal Soliman, Amina Nour EL-Din, Mohamed Ayman Abd EL-Hay. Study of infective endocarditis in Alexandria main university hospitals. *The Egyptian Heart Journal*. 2013;65(4):307-17.
92. Vasudev R, Shah P, Bikkina M, Shamoan F. Infective endocarditis in HIV. *Int J Cardiol*. 2016;214:216-7.
93. Dr. Bhupen Barman M, Animesh Mishra, DM, Dr. Kaustubh Bora, MD,, Amit Malviya D, FACC, FSCAI. Enterococcal Native Tricuspid Valve Endocarditis in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Case Report and Short Review of Literature. *International Journal of Scientific Research*. 2020.
94. Horstkotte D, Piper, C. Mikrobiell verursachte Endokarditis. *Herz*. 2015;40:265–80.
95. Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. *J Intensive Care Med*. 2016;31(3):151-63.
96. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230.
97. Rezar R, Lichtenauer M, Haar M, Hodl G, Kern JM, Zhou Z, et al. Infective endocarditis - A review of current therapy and future challenges. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(3):190-200.
98. 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.
99. Koneru S, Huang SS, Oldan J, Betancor J, Popovic ZB, Rodriguez LL, et al. Role of preoperative cardiac CT in the evaluation of infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and surgical findings. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(4):439-49.
100. Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):e1-e14.
101. Ludwigshafen ZfDuIRZaK. Ludwigshafen ZfDuIRZaK. Klinikum Ludwigshafen verfügt über PET/CT der neuesten Generation. 17.03.2011.
102. Cimmino G, Bottino R, Formisano T, Orlandi M, Molinari D, Sperlongano S, et al. Current Views on Infective Endocarditis: Changing Epidemiology, Improving Diagnostic Tools and Centering the Patient for Up-to-Date Management. *Life (Basel)*. 2023;13(2).
103. Mabilangan C, Cole H, Hiebert B, Keynan Y, Arora RC, Shah P. Short- and Long-term Outcomes of Medically Treated Isolated Left-Sided Endocarditis: A Retrospective Study With 5-Year Longitudinal Follow-up. *Can J Cardiol*. 2020;36(9):1534-40.
104. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32(16):2003-15.
105. Ahtela E, Oksi J, Sipila J, Rautava P, Kyto V. Occurrence of fatal infective endocarditis: a population-based study in Finland. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):987.
106. Shih CJ, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Li SY, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis: a nationwide population-based study. *Circulation*. 2014;130(19):1684-91.
107. Mokhles MM, Ciampichetti I, van Domburg R, Cheng JM, Bogers AJ, Witsenburg M. Infective endocarditis in a tertiary referral hospital: long-term follow up. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(1):118-24.
108. Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, Marx N, Kruger S. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:272.

109. Perez-Rivera JA, Arminanzas C, Munoz P, Kestler M, Pinilla B, Farinas MC, et al. Comorbidity and Prognosis in Octogenarians with Infective Endocarditis. *J Clin Med*. 2022;11(13).
110. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PM, van den Brink RB, Speelman P, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1559-65.
111. Yeates A, Mundy J, Griffin R, Marshall L, Wood A, Peters P, et al. Early and mid-term outcomes following surgical management of infective endocarditis with associated cerebral complications: a single centre experience. *Heart Lung Circ*. 2010;19(9):523-7.
112. Rasmussen TB, Zwisler AD, Moons P, Berg SK. Insufficient living: experiences of recovery after infective endocarditis. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(3):E11-9.
113. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1290-8.
114. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2027-33.
115. Østergaard L, Dahl A, Fosbøl E, Bruun NE, Oestergaard LB, Lauridsen TK, et al. Residual vegetation after treatment for left-sided infective endocarditis and subsequent risk of stroke and recurrence of endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019;293:67-72.
116. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Lessons from the International Collaboration on Endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21(2):147-58.
117. Watanakunakorn C. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. *Adv Intern Med*. 1977;22:21-47.
118. 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.
119. Kolte D, Goldsweig A, Kennedy KF, Abbott JD, Gordon PC, Sellke FW, et al. Comparison of Incidence, Predictors, and Outcomes of Early Infective Endocarditis after Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Am J Cardiol*. 2018;122(12):2112-9.
120. Tinica G, Tarus A, Enache M, Artene B, Rotaru I, Bacusca A, et al. Infective endocarditis after TAVI: a meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):263-74.
121. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-73.
122. Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, Milon H, Delahaye JP. Prognosis of native valve infective endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J*. 1984;5 Suppl C:11-20.
123. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):381-6.
124. Desch S, Freund A, de Waha S, Eitel I, Lurz P, Stiermaier T, et al. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):626-33.

125. Tleyjeh IM, Baddour LM. The potential impact of survivor treatment selection bias on the perceived efficacy of valve surgery in the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1392-3.
126. Ostergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(5):860-6.
127. Spiliopoulos K, Giamouzis G, Haschemi A, Karangelis D, Antonopoulos N, Fink G, et al. Surgical management of infective endocarditis: early and long-term mortality analysis. single-center experience and brief literature review. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(6):462-74.
128. Ostovar R, Schroeter F, Kuehnel RU, Erb M, Filip T, Claus T, et al. Endocarditis: An Ever Increasing Problem in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(8):616-23.
129. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.
130. Pelletier LL, Jr., Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(4):287-313.
131. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodriguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1816.
132. Lung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J*. 2016;37(10):840-8.
133. Sousa C, Pinto FJ. Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(5):976-88.
134. Pilmis B, Mizrahi A, Lainer A, Couzigou C, El Helali N, Nguyen Van JC, et al. Infective endocarditis: Clinical presentation, etiology, and early predictors of in-hospital case fatality. *Med Mal Infect*. 2016;46(1):44-8.
135. Welton DE, Young JB, Gentry WO, Raizner AE, Alexander JK, Chahine RA, et al. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med*. 1979;66(6):932-8.
136. Khoo SH, Larson HE. Multiple episodes of bacterial endocarditis occurring over 9 years. *J Infect*. 1991;22(3):263-8.
137. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1199-206.
138. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodriguez Perez JA, Hall J, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation*. 2020;141(25):2067-77.
139. Bin Abdulhak AA, Qazi AH, Tleyjeh IM. Workup and Management of Native and Prosthetic Valve Endocarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(9):73.
140. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):645-63.
141. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):567-76.
142. Khaloo P, Uzomah UA, Shaqdan A, Ledesma PA, Galvin J, Ptaszek LM, et al. Outcomes of Patients Hospitalized With Cardiovascular Implantable Electronic Device-Related Infective

- Endocarditis, Prosthetic Valve Endocarditis, and Native Valve Endocarditis: A Nationwide Study, 2003 to 2017. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e025600.
143. Mateos Gaitan R, Boix-Palop L, Munoz Garcia P, Mestres CA, Marin Arriaza M, Pedraz Prieto A, et al. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *Europace.* 2020;22(7):1062-70.
144. Meidrops K, Zuravlova A, Osipovs JD, Kalejs M, Groma V, Petrosina E, et al. Comparison of outcome between blood culture positive and negative infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):147.
145. Poorzand H, Hamidi F, Sheybani F, Ghaderi F, Fazlinezhad A, Alimi H, et al. Infective Endocarditis: Clinical Characteristics and Echocardiographic Findings. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:789624.
146. Vance G Fowler Jr 1 JMM, Bruno Hoen, Christopher H Cabell, Elias Abrutyn, Ethan Rubinstein, G Ralph Corey, Denis Spelman, Suzanne F Bradley, Bruno Barsic, Paul A Pappas, Kevin J Anstrom, Dannah Wray, Claudio Q Fortes, Ignasi Anguera, Eugene Athan, Philip Jones, Jan T M van der Meer, Tom S J Elliott, Donald P Levine, Arnold S Bayer; ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. 2005.
147. 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.
148. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iltu 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.
149. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(4):274-81.

Anhang 1- 5Q-5D-5L Fragebogen

I. BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

1. Sie keine Probleme haben herumzugehen?
2. Sie leichte Probleme haben herumzugehen?
3. Sie mäßige Probleme haben herumzugehen?
4. Sie große Probleme haben herumzugehen?
5. Sie nicht in der Lage sind herumzugehen?

2. FÜR SICH SELBST SORGEN

1. Sie keine Probleme haben, sich selbst zu waschen oder anzuziehen?
2. Sie leichte Probleme haben, sich selbst zu waschen oder anzuziehen?
3. Sie mäßige Probleme haben, sich selbst zu waschen oder anzuziehen?
4. Sie große Probleme haben, sich selbst zu waschen oder anzuziehen?
5. Sie nicht in der Lage sind, sich selbst zu waschen oder anzuziehen?

3. ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN

1. Sie keine Probleme haben, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?
2. Sie leichte Probleme haben, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?
3. Sie mäßige Probleme haben, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?
4. Sie große Probleme haben, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?
5. Sie nicht in der Lage sind, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

1. Sie keine Schmerzen oder Beschwerden haben?
2. Sie leichte Schmerzen oder Beschwerden haben?
3. Sie mäßige Schmerzen oder Beschwerden haben?
4. Sie starke Schmerzen oder Beschwerden haben?
5. Sie extreme Schmerzen oder Beschwerden haben?

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

1. Sie nicht ängstlich oder deprimiert sind?
2. Sie ein wenig ängstlich oder deprimiert sind?
3. Sie mäßig ängstlich oder deprimiert sind?
4. Sie sehr ängstlich oder deprimiert sind?
5. Sie extrem ängstlich oder deprimiert sind?

Anhang 2- Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Patienteninformation

Titel der Studie:

Langzeitverlauf nach einer Endokarditis an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen möchten. Darüber werden Sie durch die vorliegende Patienteninformation aufgeklärt. Die Teilnahme ist freiwillig. Bitte nehmen Sie sich Zeit und lesen Sie diese Information sorgfältig. Wenn Sie etwas nicht verstanden haben, können Sie jederzeit Fragen stellen.

Art und Ziel der Studie:

Sie haben eine Endokarditis (eine Entzündung der Herzklappe oder eines Schrittmachers/Defibrillators) durchgemacht und Sie waren in der medizinischen Klinik B (Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin) im Klinikum Ludwigshafen behandelt worden.

Durch diese Studie soll der Langzeitverlauf nach einer Endokarditis untersucht werden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, der Langzeitverlauf nach einer Endokarditis in Bezug auf Krankenhausaufenthalt, Komplikationsraten und Sterblichkeit bei Patienten nach der Entlassung zu untersuchen.

Ihre Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf Ihre medizinische Behandlung, über die Sie bereits von Ihrem behandelnden Arzt aufgeklärt worden sind. Zusätzliche Besuche in der Klinik/Praxis sind nicht erforderlich.

Wir möchten die Daten nach der stationären Diagnostik und Behandlung der Endokarditis in unserer Klinik, sowie die im Verlauf Routinebehandlung ermittelten Daten für unsere Studie verwenden und auswerten. Dabei handelt es sich um folgende Daten: Erneute stationäre Aufnahmen und Ursachen dafür, erneute Infektionen, erneute Endokarditis, Komplikationen in Bezug auf die Endokarditis.

Ablauf:

Sie werden telefonisch durch Dr. Taner (Studienärztin) kontaktiert und über die Teilnahme der Studie aufgeklärt. Dann werden Sie per Post eine Informationsschrift und Einwilligungserklärung bekommen. Bitte diese durchlesen. Falls Sie mit der Teilnahme der Studie einverstanden sind, die Einwilligungserklärung unterschreiben und uns per Post zurückschicken. Nach Rücksendung der Einwilligungserklärung werden Sie telefonisch durch Dr. Taner erneut kontaktiert und gebeten einen Fragebogen zu beantworten. Falls Sie einverstanden mit der Teilnahme sind, aber keine Möglichkeit haben uns per Post die Einwilligungserklärung zurück zu senden, bitte kontaktieren Sie uns.

Die genannten studienbedingten Maßnahmen erfordern einen zusätzlichen Zeitaufwand von 10-15 Minuten bei dem Telefonat. Falls Sie eine Kopie vom Fragebogen wünschen oder schriftlich den beantworteten wollen, wird den Fragebogen Ihnen per Post zugeschickt. Falls wir Sie telefonisch nicht erreichen können, senden wir Ihnen den Fragebogen per Post zu.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich (oder telefonisch aus explizitem Wunsch des Patienten/der Patientin) Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Einwilligung mündlich oder schriftlich widerrufen.

Die Studie wurde der zuständigen Ethikkommission vorgelegt. Sie hat keine Einwände erhoben.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Da im Rahmen unserer Studie nur Daten erhoben werden, sind mit der Teilnahme keine medizinischen Risiken verbunden.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie:

Sie werden durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen Nutzen für Ihre Gesundheit haben. Die Ergebnisse dieser Studie können aber dazu beitragen, dass für andere Patienten, die an Ihrer Erkrankung leiden, die Versorgung verbessert wird.

Datenschutz:

Alle von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten sowie die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung, die mit Ihrer Erkrankung und der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden von Fr. Taner (Studienärztin) verschlüsselt. Die Daten werden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Die Daten werden in pseudonymisierter Form an XXX zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung und biometrische Analyse weitergeleitet. Zugriff auf die personenbezogenen Daten haben nur die zuständigen Personen im jeweiligen Studienzentrum.

Pseudonymisieren bedeutet, dass die personenbezogenen Daten wie der Name und das Geburtsdatum ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer konkreten Person zugeordnet werden können. Ihre persönlichen Daten werden unter Beachtung der

gültigen Datenschutzgesetze behandelt und nicht an Unbefugte weitergegeben. Ihre Anschrift wird von der medizinischen Klinik B /Klinikum Ludwigshafen getrennt von Ihren medizinischen Daten verwaltet.

Die Daten werden 10 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie aufbewahrt. Sie sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sie werden gelöscht, wenn sie nicht mehr benötigt werden.

Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden?

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Der Initiator der Studie versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Daten nur an Stellen weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden.

Kann ich meine Einwilligung widerrufen?

Sie können Ihre jeweilige Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig.

Sie können im Fall des Widerrufs auch die Löschung Ihrer Daten verlangen.

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten (einschließlich der kostenlosen Überlassung einer Kopie der Daten) zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie gegebenenfalls eine Übertragung der von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten und die Einschränkung ihrer Verarbeitung verlangen.

Bitte wenden Sie sich im Regelfall an das Studienzentrum, denn allein das Studienzentrum kann aufgrund des Pseudonymisierungsprozesses vollumfänglich auf Ihre Daten zugreifen bzw. entsprechende Auskünfte geben. Der Initiator der Studie kann vor diesem Hintergrund nur sehr begrenzt helfen.

Sie haben ein Beschwerderecht bei jeder Aufsichtsbehörde für den Datenschutz. Eine Liste der Aufsichtsbehörden in Deutschland finden Sie unter

https://www.bfdi.bund.de/DE/Infothek/Anschriften_Links/anschriften_links-node.html

Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Langzeitverlauf nach einer Endokarditis an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben:.....

- Ich bin von Frau Taner über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt beantwortet.
- Ich weiß, dass ich meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

1. Ich willige ein, dass personenbezogene Daten über mich, wie in der Informationsschrift beschrieben erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der kardiologischen Klinik des Klinikums Ludwigshafen aufgezeichnet werden. Zu diesem Zweck entbinde ich die mich behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht.

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

- An XXX oder von diesem beauftragten Stellen zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung,

2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Ich kann in diesem Fall die Löschung der Daten verlangen.

3. Ich willige ein, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung maximal 10 Jahre aufbewahrt werden.

Kontakt Daten der behandelnden Ärztin (Ansprechpartner für Fragen zur Studie)

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Elvin Taner

Assistenzärztin der kardiologischen Klinik
Klinikum der Stadt Ludwigshafen /Med. Klinik B

Ich willige in die Teilnahme an der Studie und die Verarbeitung der genannten Daten ein.

Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Ich willige nicht in die Teilnahme an der Studie und die Verarbeitung der genannten Daten ein.

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

Erklärung und Unterschrift der aufklärenden Ärztin

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung eingeholt.

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

Anhang 3- Fragebogen



Fragebogen zum Gesundheitszustand nach der ersten Behandlung einer Endokarditis im Klinikum Ludwigshafen, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin

In diesem Fragebogen möchten wir Ihnen verschiedene Fragen über gesundheitliche Beschwerden sowie über Einschränkungen im täglichen Leben und im Beruf nach der Entlassung stellen.

I.	Nachbeobachtung:	
1.	Datum:	
2.	Art der Nachbeobachtung:	<ul style="list-style-type: none"> • Telefonisch • postalisch
3.	Kontakt mit:	<ul style="list-style-type: none"> • Patient • Angehörige/Betreuer
4.	Einwilligung:	<ul style="list-style-type: none"> • Telefonisch • Schriftlich
II.	Patienteninformation:	
1.	Vitalstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Lebend • Verstorben <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Datum:</u> ○ <u>Todesursache:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiovaskulär ▪ nicht kardiovaskulär ▪ Unbekannt ▪ Plötzlicher Tod ○ Wo ? <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Hause ▪ Krankenhaus ▪ Welches?
2.	Notfälle/Komplikationen nach der Entlassung von unserem	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt / Datum: • Schlaganfall / Datum:

	<p>Krankenhaus (nach der Endokarditis-Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haben Sie einen Notfall oder Komplikation nach der Entlassung von unserem Krankenhaus (nach der Endokarditis-Behandlung) erlitten ? <p><i>(Wenn Ja-Bitte rechts ankreuzen und Datum aufschreiben).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Andere thromboembolische Ereignisse (Gefäßverschluss? Lungenembolie ?) /Datum: • Schwere Blutung / Datum: • • Neue Dialysepflichtigkeit oder Verschlechterung der Nierenfunktion/Datum:
<p>3.</p>	<p><u>Erneute stationäre Aufnahme (Rehospitalisationen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden Sie nach der Entlassung in einem Krankenhaus behandelt? <p><i>(Wenn ja, bitte rechts die Fragen ankreuzen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Warum wurden Sie in einem Krankenhaus erneut aufgenommen ? <p><i>(Die Frage nur bei Antwort "Ja" beantworten)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herz/Gefäßerkrankungen? <ul style="list-style-type: none"> ○ Erneute-Endokarditis / Verschlechterung der Klappenfunktion / Abszess/Klappeninfektion /Erneute Defibrillator-Schrittmacher-Endokarditis ○ Herzinsuffizienz (Atemnot, Beinödeme) ○ Myokardinfarkt ○ Rhythmusstörungen ○ Myokarditis/Perikarditis ○ Aneurysma (Gefäßvergrößerung) • Neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Durchblutungsstörung des Gehirns ○ Schlaganfall • Erneute Infektion <ul style="list-style-type: none"> ○ Sepsis ○ Multiorganvergasen • Blutungen • Embolien • Chronische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Welche: • Tumorleiden/Immunsuppressive Therapie • Systemische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Welche ?</u> ○

		<ul style="list-style-type: none"> • Genussmittel-Abusus <ul style="list-style-type: none"> ○ Alkohol ○ Drogenkonsum
4.	<p><u>Erneute Re-Hospitalisationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Warum wurden Sie nach der erneuten Aufnahme nochmal in einem Krankenhaus behandelt? <p><i>(Bitte antworten im Fall, falls Sie bereits nach der ersten erneuten stationären Aufnahme nochmal in einem Krankenhaus behandelt worden sind)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • aufgrund kardialer Dekompensation • aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursache • aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursache • aufgrund Device-Fehlfunktion
5.	<p>Haben Sie eine erneute Endokarditis nach der Entlassung gehabt?</p>	<p>Ja</p> <p>Datum:</p> <p>Nein</p>
<p><u>Bitte die Fragen 6, 7 und 8 nur bei Antwort "Ja" (bei Frage 5) antworten:</u></p>		
6.	<p>An welchem Ort war die erneute Endokarditis?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aortenklappe • Mitralklappe • Trikuspidalklappe • Schrittmacher/Defibrillator
7.	<p>Haben Sie einen Herzklappeneingriff erhalten?</p> <p><i>(Die Frage nur bei Antwort "Ja" beantworten)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Datum: • Welche Klappe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aortenklappe ○ Mitralklappe ○ Trikuspidalklappe • Welcher Eingriff? <ul style="list-style-type: none"> ○ Klappenersatz ○ Rekonstruktion
8.	<p>Haben Sie einen Eingriff an dem Device erhalten?</p> <p><i>(Die Frage nur bei Antwort "Ja" beantworten)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Datum: • Welches Device: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schrittmacher ○ ICD ○ ICD-CRT • Was für Eingriff? <ul style="list-style-type: none"> ○ Entfernung des Gerätes ○ Debridement
9.	<p>Haben Sie eine antibiotische Therapie in Bezug auf Endokarditis nach der Entlassung bekommen?</p> <p><i>(Die Frage nur bei Antwort "Ja" beantworten)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Welche antibiotische Therapie? • Wurde diese als Prophylaxe angewendet? • Wie lange?

III.	Symptome- Haben Sie aktuell diese Beschwerden? <i>(Die Frage nur bei Antwort "Ja" beantworten)</i>	
1.	Kardiale (Herzbedingt)	<ul style="list-style-type: none"> • Brustschmerzen <ul style="list-style-type: none"> ○ in Ruhe ○ Belastung
		<ul style="list-style-type: none"> • Atemnot <ul style="list-style-type: none"> ○ in Ruhe ○ Belastung
		<ul style="list-style-type: none"> • Herzrasen
		<ul style="list-style-type: none"> • Schrittmacher/Defibrillator-Fehlfunktion/Alarm
		<ul style="list-style-type: none"> • Rhythmusstörungen
2.	Neurologische Beschwerden	<ul style="list-style-type: none"> • Schwindel
		<ul style="list-style-type: none"> • Sprachstörungen
		<ul style="list-style-type: none"> • Sehstörungen
		<ul style="list-style-type: none"> • Synkope (Bewusstlosigkeit)
		<ul style="list-style-type: none"> • Parästhesien (Fehlempfindungen)
3.	Fieber	
4	Gewichtsverlust	
5.	Allgemeinzustandsverschlechterung	

Danksagung

Hiermit möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater für die besondere Betreuung und die enorme Unterstützung dieser Arbeit, ohne dessen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Ihre Ratschläge zur Karriereplanung waren besonders wertvoll und werden mich über diese Promotion hinaus begleiten. Für all diese Aspekte meiner akademischen und beruflichen Reise danke ich Ihnen vielmals.

Hiermit bedanken möchte ich mich auch bei XXX und bei XXX, für die umfangreiche Hilfestellung bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Ich möchte meinen tiefen Dank meiner Familie, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation mit unerschütterlicher Geduld und Verständnis unterstützt hat.

Lebenslauf

1) Persönliche Daten

Name	Elvin Jevdet Taner
Geburtsdatum/ Geburtsort	02.02.1991 Popovo, Bulgarien
Familienstand	Ledig
Staatsangehörigkeit	Bulgarisch

2) Ausbildung und Qualifizierung

Ab 20.03.2024 Seit 2021	Fachärztin für Innere Medizin Doktorarbeit im Herzzentrum Ludwigshafen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, „Langzeitverlauf nach einer Endokarditis an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung
Seit Februar 2020	Weiterbildung für Innere Medizin und Kardiologie am Klinikum Ludwigshafen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz
01.07.2019-31.01.2020	Weiterbildung für Innere Medizin und Kardiologie Universitätsmedizin, Mannheim
01.03.2018-31.06.2019	Weiterbildung für Innere Medizin und Kardiologie, Helios Klinikum, Pforzheim, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
01.11.2017-28.02.2018	Weiterbildung für Innere Medizin und Kardiologie, St. Vincentius, Karlsruhe

3) Studium

September 2017	Erteilung der „Approbation als Ärztin“ durch die Regierung von Karlsruhe, Baden-Württemberg
09.2010 – 09.2016	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Varna, Bulgarien

4) Schule

2005 - 2010	Englischsprachiges Gymnasium, Burgas, Bulgarien
1998– 2005	Volksschule, Burgas, Bulgarien

5) Praktische Erfahrung

08.2015-10.2015	Praktikum Geburtshilfe und Gynäkologie, Universitätsmedizin Varna
11.2015-01.2016	Praktikum Infektionskrankheiten, Epidemiologie, Hygiene, Sozialmedizin, Universitätsmedizin Varna
02.2016-04.2016	Praktikum Innere Medizin und Allgemeine Medizin, Universitätsmedizin Varna
05.2016-07.2016	Praktikum Chirurgie, Universitätsmedizin Varna
08.2016-09.2016	Praktikum Pädiatrie, Universitätsmedizin Varna

6) Sprachkenntnisse

Bulgarisch	Muttersprache
Englisch	Niveau C2, University of Cambridge
Deutsch	Niveau C1, Goethe Universität
Türkisch	Niveau C1
Russisch	Niveau A2