

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Outcome von Patienten mit infektiöser Prothesenendokarditis nach
chirurgischer Therapie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lea Herbers

aus Lippstadt

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Assad Haneya, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.08.2023

gez.: Prof. Dr. Tim Attmann, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Endokarditis	1
1.1.1. Ursachen	1
1.1.2. Klinik	2
1.1.3. Diagnostik	3
1.1.4. Therapie	7
1.1.5. Operative Maßnahmen	9
1.1.6. Prophylaxe	15
1.2. Prothesenendokarditis	16
1.3. Ziel und Fragestellung	17
2. Methoden	18
2.1. Patientenkollektiv	18
2.2. Statistische Auswertung	19
2.3. Operationsverfahren	20
2.3.1. Kardiochirurgischer Zugang	21
2.3.2. Kardiochirurgischer Aortenklappenersatz	21
2.3.3. Kardiochirurgische Mitralklappenrekonstruktion	22
3. Ergebnisse	24
3.1. Patientenkollektiv	24
3.2. Präoperativer Verlauf	29
3.3. Diagnostische Daten	33
3.4. Perioperative Daten	34
3.5. Laborwerte	39
3.6. Postoperativer Verlauf und Outcome	44
3.7. Follow-up	49
3.8. Multivariable Analyse	50
4. Diskussion	52
4.1. Patientenkollektiv	52
4.2. Präoperativer Verlauf	54

4.3. Diagnostische Daten	55
4.4. Perioperative DatenLangzeitüberleben war in der Patientengruppe mit Prothesenendokarditis verkürzt.....	57
4.5. Postoperativer Verlauf und Outcome.....	57
4.1. Follow-up.....	59
4.2. Multivariable Analyse.....	60
4.3. Limitationen der Studie.....	61
4.4. Schlussfolgerung.....	61
5. Zusammenfassung.....	63
6. Literaturverzeichnis.....	65
Danksagung	69

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Modifizierte Haupt- und Nebenkriterien der IE benutzt in der European Society of Cardiology 2015 (Habib et al. 2015)</i>	5
<i>Tabelle 2: Duke-Kriterien (Habib et al. 2015).....</i>	6
<i>Tabelle 3: Empfehlung zum biologischen Herzklappenersatz (Baumgartner et al. 2017)</i>	11
<i>Tabelle 4: Empfehlung zum mechanischen Herzklappenersatz (Baumgartner et al. 2017)</i>	12
<i>Tabelle 5: Indikationen für eine Operation bei IE der linken Herzhälfte (Cuervo et al. 2021)</i>	15
<i>Tabelle 6: Demographische und klinische präoperative Patientendaten</i>	26
<i>Tabelle 7: Präoperativer Status</i>	29
<i>Tabelle 8: Intervalle von der Diagnose und der ersten Antibiotikagabe bis zur Operation</i>	31
<i>Tabelle 9: Erregerspektrum</i>	32
<i>Tabelle 10: Diagnostische Daten.....</i>	33
<i>Tabelle 11: Perioperative Daten</i>	36
<i>Tabelle 12: Daten zur Operation.....</i>	38
<i>Tabelle 13: Laborwerte</i>	39
<i>Tabelle 14: Postoperativer Verlauf</i>	45
<i>Tabelle 15: Follow-up</i>	49
<i>Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse für die 30-Tage-Mortalität für Endokarditispatienten</i>	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kardiochirurgische Eingriffe bei am Herzen voroperierten Patienten...	24
Abbildung 2: Erregerspektrum in Prozent.....	32
Abbildung 3: Häufige Operationsverfahren der IE des linken Herzens unterschiedlicher Patientengruppen in prozentualen Anteilen.....	35
Abbildung 4: Dauer der Operation und spezieller Eingriffe im Median in Minuten	38
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben von Patienten mit IE mit und ohne vorherige Herzoperation	50

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG-PET/CT – 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomografie/

Computertomografie

ACB – aortokoronarer Bypass

AK – Aortenklappe

AKE – Aortenklappenersatz

AKI – akutes Nierenversagen

AKR – Aortenklappenrekonstruktion

ASD – Atriumseptumdefekt

bio – biologisch

BSG – Blutsenkungsgeschwindigkeit

CABG – Koronararterien-Bypass Operation

COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CPR – Kardiopulmonale Reanimation

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomografie

DES – drug eluting stent

ECLS – extrakorporeller Life Support

EKG – Elektrokardiogramm

ESC – European Society of Cardiology

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

ggf. – gegebenenfalls

HIV – Human Immunodeficiency Virus

i.v. – intravenös

IABP – intraaortale Ballonpumpe

ICU – Intensive Care Unit

IDDM – insulinabhängiger Diabetes mellitus

IE – infektiöse Endokarditis

KDIGO – kidney disease: improving global outcomes

KHK – koronare Herzkrankheit

Leukozyten-SPECT – Leukozyten-Einzelphoton-Emissions-Computertomografie

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

mech – mechanisch

MK – Mitralklappe

MKE – Mitralklappenersatz

MKR – Mitralklappenrekonstruktion

MOF - Multiorganversagen

MRSA – Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MSCT – Multislice Computertomografie

MSSA – Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus

NYHA – New York Heart Association

OP – Operation

OR – Odds Ratio

paraval. Leck – paravalvuläres Leck

PCI – perkutane koronare Intervention

PFO – persistierendes Foramen ovale

PK – Pulmonalklappe

PKE – Pulmonalklappenersatz

postop – postoperative

RD – Rapid-deployment

SM - Schrittmacher

sPAP – systolischer Pulmonalarteriendruck

SPSS – “Statistical Package for the Social Sciences”

TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation (perkutaner Aortenklappenersatz)

TEE – transösophageale Echokardiographie

TIA – transitorische ischämische Attacke

TK – Trikuspidalklappe

TKE – Trikuspidalklappenersatz

TKR – Trikuspidalklappenrekonstruktion

TTE – transthorakale Echokardiographie

UKSH – Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

VAC – Vakuumtherapie

VSD – Ventrikelseptumdefekt

z.B. – zum Beispiel

Z.n. – Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Endokarditis

Endokarditis ist eine Entzündung der Herzinnenhaut, bei der oft die Herzklappen mit betroffen sind. Generell werden die abakteriellen (Antigen-Antikörper-Reaktionen) und die infektiösen Endokarditiden sowie Mischformen, Endokard-Myokardfibrosen und Pharmaka-induzierte Herzklappenveränderungen unterschieden (Herold 2020). Im Folgenden geht es vorrangig um die infektiöse Entzündung der Herzinnenhaut. Bei einer infektiösen Endokarditis (IE) handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,5 bis 15 Fällen pro 100.000 Einwohnern, die mit einer hohen Mortalitätsrate von 20 bis 25% assoziiert ist (Cuervo et al. 2021; Holland et al. 2016).

Zusätzlich wird eine infektiöse Endokarditis nativer Herzstrukturen und eine mit anderen Materialien, wie Klappenprothesen, assoziierte Endokarditis unterschieden, es handelt sich demnach um bereits ersetzte Herzklappen, die sich erneut entzündet haben. Diese Art der Endokarditis heißt Prothesenendokarditis (Holland et al. 2016).

1.1.1. Ursachen

Die häufigsten Erreger der infektiösen Endokarditis sind Bakterien, aber auch Pilze und Viren können Endokarditiden auslösen. Die bakteriellen Erreger sind vor allem Staphylokokken und Streptokokken. Weitere seltene bakterielle Erreger sind Enterokokken und Bakterien der HACEK Gruppe (*Aggregatibacter aphrophilus*, früher: *Hea-mophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*). Bei einem Teil der Patienten (etwa 10%) sind die Blutkulturen negativ, es kann also kein spezieller Erreger nachgewiesen werden. *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Enterokokken sind die vor allem Erreger der Nativklappenendokarditis, während *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken und gram-negative Erreger vor allem die frühe Endokarditis nach Klappenersatz auslösen (Herold 2020; Holland et al. 2016).

Vorgeschädigte Herzklappen haben ein erhöhtes Endokarditis-Risiko. Laut (Herold 2020) ist die Mitralklappe unabhängig vom Auslöser am häufigsten betroffen, gefolgt von der Aortenklappe.

Eintrittswege für Erreger sind z.B. infizierte Venenverweilkatheter oder andere medizinische Maßnahmen, intravenöser Drogenabusus bzw. unsterile Injektionen, Zahnpflege und zahnärztliche Maßnahmen (Naber et al. 2007; Holland et al. 2016). Nachdem die Erreger über die oben genannten Eintrittswege in das Blut gelangt sind, werden sie in der Regel innerhalb von Minuten durch die Immunabwehr unschädlich gemacht. Bei schon vorgeschädigter Herzinnenhaut bzw. Herzklappe, können sich Erreger an den betroffenen Arealen ansammeln und es bilden sich thrombotische Auflagerungen, sogenannte Vegetationen, die bei Ablösung und Transport im Blut zu Infarkten bzw. Embolien unterschiedlicher Gewebe im ganzen Körper führen können (Herold 2020; Holland et al. 2016).

1.1.2. Klinik

Die typischen Symptome der Endokarditis sind eher unspezifisch. Viele Patienten haben Fieber, ggf. mit Schüttelfrost, eine erhöhte Herzfrequenz und allgemeine Symptome wie Kraftverlust, verminderter Appetit, Gewichtsreduktion, vermehrtes Schwitzen und Gelenkschmerz. Typische kardiale Symptome sind Veränderungen der Herzgeräusche, zunehmende Symptome der Herzinsuffizienz, Lungenstauung oder Lungenödem bei Klappenperforation oder -abriß und Myokardabszess, also Eiter im Herzmuskel. Außerhalb des Herzens auftretende Symptome sind oftmals Folge der bakteriellen Mikroembolien, die durch das Blut transportiert werden, sowie immunologische Prozesse. Symptome treten z.B. an der Haut, der Niere, der Milz sowie an den Augen auf. An der Haut kommt es zu wenig spezifischen Symptomen. Am häufigsten sind Petechien, punktförmige Einblutungen der Haut, z.B. unter den Finger- und Fußnägeln. Seltener hingegen sind Osler-Knötchen, schmerzhafte knotige Einblutungen v.a. an den Fingern und Zehen oder Janeway-Läsionen, Einblutungen an den Handflächen und Fußsohlen. Bei Beteiligung der Niere kann es zu Ausscheidungen von Blut (Hämaturie) und Protein (Proteinurie) im Urin durch Nierenschäden kommen, unter anderem ausgelöst durch glomeruläre Herdnephritis oder embolisch ausgelöste Niereninfarkte. Eine Vergrößerung der Milz, die

sogenannte Splenomegalie, kann Folge der endokarditischen Prozesse sein. Hierbei besteht die Gefahr einer Milzruptur. In den Augen können sich Roth-Flecken zeigen, ausgelöst durch Retinablutungen (Herold 2020; Holland et al. 2016; Habib et al. 2015).

Im Labor zeigen sich erhöhte Entzündungsparameter mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP), häufig in Kombination mit einer Anämie, der Anteil der roten Blutkörperchen bzw. Erythrozyten ist demnach relativ erniedrigt. Zudem kann es zusätzlich zu einer Leukozytose, einer Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen und zu einer Thrombozytopenie, einer Verminderung der Gerinnungsfaktoren im Blut kommen (Holland et al. 2016; Habib et al. 2015).

1.1.3. Diagnostik

Um eine Diagnose stellen zu können sollte ein ausführliches Anamnesegespräch zur Vorgeschichte sowohl in Bezug auf die derzeitige Erkrankung als auch auf frühere Krankheiten und Krankenhausaufenthalte geführt werden. Dieses Gespräch sollte vor allem im Hinblick auf möglicherweise vorbestehende Risiken eine Endokarditis zu erleiden, wie vorherige Eingriffe an den Herzklappen, intravenösen (i.v.) Drogenabusus, also Substanzgebrauch durch Injektion geführt werden. Es folgt eine körperliche Untersuchung, bei der die oben genannten Symptome erfasst werden und Blut entnommen wird. Für die Diagnose und Therapie ist ein kultureller Erreger nachweis im Blut von großer Relevanz. Die Blutentnahme sollte vor Therapiebeginn erfolgen und drei bis fünf separat entnommene Blutkulturen umfassen (Holland et al. 2016; Herold 2020).

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist im Falle einer IE eher unspezifisch. Die Herzaktion wird über die elektrische Aktivität des Herzens gemessen und kann je nach Begleitsymptomatik Veränderungen aufweisen (Holland et al. 2016; Herold 2020). Aufgrund des unspezifischen EKGs sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik notwendig. Es stehen unterschiedliche bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie, die Multislice Computertomografie (MSCT), die Leukozyten-Einzelphoton-Emissions-Computertomografie (=Leukozyten-SPECT) und die 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomografie/Computertomografie (=18F-

FDG-PET/CT) zur Diagnosesicherung der Endokarditis zur Verfügung. In der Echokardiographie können z.B. Klappenvegetationen, -defekte, Myokardabszesse und Protheseninsuffizienz festgestellt werden. Die Echokardiographie kann sowohl durch die Brustwand (transthorakale Echokardiographie TTE), als auch durch die Speiseröhre (transösophageale Echokardiographie TEE) durchgeführt werden (Herold 2020; Holland et al. 2016). TTE wird schnell und nicht invasiv angewandt, ist allerdings nicht so sensitiv Vegetationen zu erkennen wie die TEE. Bei Patienten mit Verdacht auf native IE und unauffälliger TTE unter guten Sichtverhältnissen besteht eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit einer Endokarditis. In allen anderen Fällen, also Prothesenendokarditis oder keiner guten Sicht auf den möglichen Defekt, wird fast immer eine TEE benötigt (Bai et al. 2017).

Die Multislice Computertomografie, auf Deutsch Mehrschicht-Spiral-Computertomografie (CT), ist unter anderem eine Methode der Kardio-CT und zeigt unterschiedliche Strukturen und strukturelle Veränderungen auf, wie Koronararterien, Abszesse, Verkalkungen bzw. Kalzifikationen der Herzklappen sowie Veränderungen am Klappenersatz. Ebenso kann die MSCT Gefäße des Gehirns und ggf. dessen Embolien, Milzinfarkte und Lungenerkrankungen zeigen. Weitere bildgebende Verfahren zur Darstellung der Endokarditis sind Leukozyten-SPECT oder 18F-FDG-PET/CT. Sie dienen der Bestätigung der Diagnose und können septische Embolien außerhalb des Gehirns darstellen. Ersteres ist spezifischer (Herold 2020; Habib et al. 2015).

Bei Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis können die Duke-Kriterien zur Diagnosesicherung genutzt werden. In Tabelle 1 sind im Einzelnen die Haupt- und Nebenkriterien dargestellt auf denen die Duke-Kriterien basieren (Habib et al. 2015). Im Folgenden sind in Tabelle 2 die vereinfachten und modifizierten Duke-Kriterien nach European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien 2015, adaptiert aus (Li et al. 2000), erläutert (Habib et al. 2015).

Tabelle 1: Modifizierte Haupt- und Nebenkriterien der IE benutzt in der European Society of Cardiology 2015 (Habib et al. 2015)

Hauptkriterien
<p>1. Positive Blutkulturen für IE</p> <ul style="list-style-type: none"> a) gleiche typische Mikroorganismen für IE in zwei separaten positiven Blutkulturen: Viridans, Streptokokken, HACEK Gruppe, <i>Staphylococcus aureus</i> oder Enterokokken b) gleiche typische Mikroorganismen für IE in persistent positiven Blutkulturen: ≥ 2 positive Blutkulturen mit einem Abstand >12 h des abgenommenen Blutes oder 3 (oder die Mehrheit) von ≥ 4 separaten abgenommenen Blutkulturen (die erste und letzte Blutkultur muss mit einem Abstand von ≥ 1 h abgenommen sein) c) eine einzelne positive Blutkultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder ein Phase I IgG Antikörper Titer $>1:800$
<p>2. Positive Bildgebung für IE</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Positive Echokardiographie für IE: Vegetationen; Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel; valvuläre Perforation oder Aneurysma; neue partielle Dehiszenz einer Prothesenklappe b) Abnormale Aktivität um ein Prothesenklappenimplantat wurden durch 18F-FDG PET/CT (nach Eingriff >3 Monaten) oder radioaktive Leukozyten in SPECT/CT erfasst c) Sicher erfasste paravalvuläre Läsionen durch Kardio-CT
Nebenkriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prädispositionen wie bekannte Herzkrankung oder i.v. Drogenabusus 2. Fieber über $>38^\circ\text{C}$ 3. Vaskuläre Symptome (auch solche ohne Symptome, die nur durch Bildgebung erfasst werden): große arterielle Embolie, septische pulmonale Infarkte, infektiöse (mykotische) Aneurysmen, intrakranielle Hämorrhagien, konjunktivale Hämorrhagien und Janeway-Läsionen 4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth-Flecken und rheumatoide Faktoren

5. Mikrobiologischer Nachweis: positive Blutkultur, aber die Hauptkriterien werden nicht erfüllt oder serologischer Nachweis von aktiver Infektion mit für IE typischen Erregern

Tabelle 2: Duke-Kriterien (Habib et al. 2015)

Definitive IE
Pathologische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesene Mikroorganismen in einer Kultur oder durch histologische Examination von Vegetationen, einer embolisierten Vegetation, oder einer Probe eines intrakardialen Abszesses • Pathologische Läsionen; eine Vegetation oder ein intrakardialer Abszess wurde durch histologische Untersuchung gesichert, die eine aktive Endokarditis zeigt
Klinische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 2 Hauptkriterien, oder • 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien, oder • 5 Nebenkriterien
Mögliche IE
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium, oder • 3 Nebenkriterien
Ausschluss IE
<ul style="list-style-type: none"> • Sichere andere Diagnose, oder • Nachlassen der Symptome, die auf eine IE hinweisen bei einer Antibiotikatherapie von ≤ 4 Tagen, oder • Keine pathologische Evidenz einer IE während einer Operation oder Autopsie nach einer antibiotischen Therapie von ≤ 4 Tagen, oder • Die Kriterien einer möglichen IE werden nicht erreicht

1.1.4. Therapie

Durch die interdisziplinäre Betreuung der Patienten durch ein „Endokarditis-Team“, mindestens bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen und, abhängig von weiteren Symptomen, auch noch weiteren Spezialisten (wie Anästhesisten, Radiologen, Neurologen, Neurochirurgen, Mikrobiologen und Infektiologen (Habib et al. 2015; Satriano et al. 2020)) wird sowohl die Morbidität, als auch die Mortalität der Patienten gesenkt (Davierwala et al. 2019). Bei allen Patienten mit Endokarditis ist eine antibiotische Therapie sinnvoll und das „Endokarditis-Team“ entscheidet, ob eine chirurgische Maßnahme ebenfalls notwendig ist (Holland et al. 2016).

Das Hauptziel der antimikrobiellen Therapie ist die Eradikation der Infektion. Unterschiedliche Charakteristika der infizierten Strukturen stellen Herausforderungen an die Medikation dar, wie hohe bakterielle Dichte, langsames bakterielles Wachstum im Biofilm und niedrige metabolische Aktivität der Mikroorganismen. Infolgedessen sind typischerweise verlängerte parenterale Therapien mit bakteriziden bzw. keimtötenden Mitteln erforderlich. Die Dauer der Therapie muss ausreichend sein, um die Mikroorganismen innerhalb der kardialen Vegetationen vollständig zu eliminieren. Aufgrund von geringer Penetration von Antibiotika in diese Vegetationen und die langsamen bakteriziden Eigenschaften von einigen der genutzten Medikamente (wie Vancomycin), sind häufig verlängerte Einnahmen von Antibiotika nötig. Wenn die bakterizide Aktivität schnell ist, kann die Einnahme verkürzt sein. Zum Beispiel ist eine Kombinationstherapie mit Penicillin oder Ceftriaxon und einem Aminoglykosid synergistisch, also gemeinsam wirkend effektiv für die mit Viridans-Streptokokken assoziierte infektiöse Endokarditis. Dies erlaubt eine erfolgreiche Therapie, teils innerhalb von nur zwei Wochen. Die Dauer der antibiotischen Therapie wird generell vom ersten Tag erfolgreicher Therapie mit negativer Blutkultur an berechnet. Blutkulturen sollten alle 24 bis 72 Stunden abgenommen werden, bis die Infektion im Blut nicht mehr nachweisbar ist. Wenn Kulturen von operativ gewonnenem Klappengewebe positiv sind, sollte eine Verlängerung der antibiotischen Therapie im Anschluss an die Operation in Erwägung gezogen werden und gegebenenfalls auch eine Anpassung der Therapie an das Erregerspektrum. Die Therapie sollte an die in Blutkulturen identifizierten Erreger angepasst sein. Während auf die mikrobiologischen Ergebnisse gewartet wird, gibt es empirische Schemata basierend auf den epidemiologischen und demographischen Eigenschaften des Patienten. Die meisten infektiösen Endokarditiden werden durch gram-positive Bakterien ausgelöst, weshalb

Vancomycin oftmals eine gute empirische Wahl der Therapie darstellt. Allerdings können auch andere Medikamente abhängig von der lokalen Mikrobiologie und dem Anfälligkeitsemuster des Patienten sinnvoll sein (Holland et al. 2016).

Antibiotika wirken entweder bakterizid, also keimtötend oder bakteriostatisch, also wachstumshemmend. Weil das Immunsystem des Menschen Schwierigkeiten hat die Erreger zu bekämpfen, sind bakterizide Therapeutika den bakteriostatischen vorzuziehen. Aminoglykoside und Zellwand-Inhibitoren unterstützen die bakterizide Wirkung und können die Therapie anderer Antibiotika verkürzen und zerstören problematische Organismen. Ein großes Hindernis der bakteriziden Wirkung ist die bakterielle antibiotische Toleranz. Tolerante Mikroben sind nicht resistent, aber entkommen dem medikamenten-induzierten Tod und wachsen, nachdem die Therapie beendet wurde, wieder. Langsam wachsende und ruhende Mikroben zeigen phänotypische Toleranzen gegenüber den meisten Therapieoptionen. Sie befinden sich in Vegetationen und Biofilm und begründen die häufig sechs-wöchige Therapie der Endokarditis zur vollständigen Sterilisation infizierter Herzkappen. Einige Bakterien tragen Mutationen, was eine Toleranz in aktiven Wachstumsphasen und ruhenden Phasen erlaubt. Gegen tolerant Organismen werden Kombinationstherapien der Monotherapie vorgezogen. Eine medikamentöse Therapie der Prothesenendokarditis sollte länger (mindestens 6 Wochen) als die Therapie der nativen Endokarditis andauern (2-6 Wochen), ist aber ansonsten ähnlich.

Im Folgenden wird die Therapie der infektiösen Endokarditis durch *Staphylococcus aureus* beispielhaft erläutert. *Staphylococcus aureus* ist der häufigste Auslöser der akuten destruktiven infektiösen Endokarditis. Zur Therapie der infektiösen Endokarditis mit Methicillin-sensiblem *Staphylococcus aureus* (MSSA) bietet sich (Flu)Cloxacillin oder Oxacillin für 4 bis 6 Wochen (12g/Tag i.v.) an, alternativ stehen Cotrimoxazol in Kombination mit Clindamycin zur Wahl. Bei einer Pencillinallergie oder bei Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist eine Gabe von Vancomycin (30-60mg/kg/Tag i.v.) für 4-6 Wochen vorgesehen oder ratsam, alternativ stehen Daptomycin oder eine Kombination aus Cotrimoxazol und Clindamycin zur Verfügung. Kurzzeitige (2 Wochen) und orale Therapien sind üblich für die Therapie der nativen mit Methicillin-sensiblem *Staphylococcus aureus* infizierten Endokarditis der rechten Herzhälften. Aufgrund der geringeren Dicke des Biofilms ist die Infektion an der rechten Herzhälften in der Regel einfacher medikamentös zu therapieren. Zur Therapie einer Prothesenendokarditis mit MSSA werden Kombinationen aus (Flu)Cloxicillin oder

Oxacillin mit Rifampicin und Gentamicin für mindestens 6 Wochen (Gentamicin für 2 Wochen) empfohlen. Für einen Prothesenbefall mit MRSA wird eine gemeinsame Gabe von Vancomycin, Rifampicin und Gentamicin ebenfalls für über 6 Wochen indiziert (Gentamicin 2 Wochen). Prothesenendokarditiden mit *Staphylococcus aureus* haben eine hohe Mortalitätsrate und benötigen oftmals einen frühen Klappenersatz. Die Therapie dauert länger im Vergleich zur Nativklappenendokarditis, ebenso sind für Prothesenklappenendokarditiden Aminoglykoside und Rifampicin nach 3-5 Tagen im Anschluss an die Bakterämie Teil der Therapie. Rifampicin wird trotz geringer Evidenz standardmäßig zur Therapie der Prothesenendokarditis genutzt, wegen der in Kombination mit anderen Antibiotika besseren Wirksamkeit gegen ruhende Bakterien im Biofilm (Habib et al. 2015).

1.1.5. Operative Maßnahmen

Mehr als 50% der Patienten mit Endokarditis benötigen im Laufe der Zeit eine operative Therapie der Herzklappen (Cuervo et al. 2021). Diese besteht einerseits in der gesamten Entfernung und dem Ersatz des infizierten Gewebes und andererseits in der Rekonstruktion der Herzstrukturen, wie den beteiligten Klappen. Wenn die Infektion auf die Herzklappe beschränkt ist, kann je nach Ausmaß der Schädigung entweder die Methode zur Rekonstruktion oder zum Ersatz der Klappe verwendet werden. Die Rekonstruktion ist im Gegensatz zum Ersatz mit weniger Fremdmaterial verbunden und dementsprechend, falls möglich, zu bevorzugen, insbesondere wenn die infektiöse Endokarditis die Mitralklappe oder die Trikuspidalklappe ohne signifikante Zerstörung betrifft. Perforationen eines einzelnen Klappensegels oder einer -tasche können mit einem autologen oder bovinen Perikardpatch repariert werden. Isolierte oder mehrfach rupturierte Chordae werden durch Polytetrafluorethylen-Neo-Chordae ersetzt. Eine weitergehende Zerstörung eines einzelnen Segels oder das Vorhandensein eines Abszesses ist nicht unbedingt eine Kontraindikation für eine Klappenreparatur. Vielmehr ist die intraoperative Beurteilung der Klappe nach der Wundabtragung wichtig zur Beurteilung, ob das verbleibende Gewebe von ausreichender Qualität ist, um eine dauerhafte Reparatur zu erreichen. Um paravalvuläre Lecks in komplexen Fällen mit lokal unkontrollierter Infektion zu vermeiden, sollte eine vollständige Exzision des infizierten und nekrotisierten

Gewebes mit anschließendem Klappenersatz und Rekonstruktion der zugehörigen Defekte erfolgen, um die Klappenfixierung zu sichern (Taghizadeh et al. 2020).

Ein Herzklappenersatz kann entweder durch biologisches oder mechanisches Material erfolgen. Der biologische Herzklappenersatz, besteht komplett oder teilweise aus biologischem Material und zeigt gute hämodynamische Eigenschaften, ohne, dass eine lebenslange antikoagulative Therapie notwendig ist. Allerdings haben Glutaraldehyd-fixierte biologische Klappenprothesen eine Lebensdauer von nur bis zu 15 bis 20 Jahren. Biologischer Klappenersatz kann in Autografts (Spender und Empfänger des Transplantats ist das gleiche Individuum), Homografts oder Allografts (menschliche Spender für menschliche Empfänger) und Xenografts (tierische Spender für menschlichen Empfänger) unterschieden werden. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit werden vor allem Xenografts von Schwein oder Rind genutzt. Der biologische Klappenersatz ist nicht so langlebig wie der mechanische. Vor allem bei jungen Patienten besteht eine stärkere Immunreaktion und ein schneller Kalzium-Stoffwechsel, was über Jahre zur Zerstörung des biologischen Materials führt (Taghizadeh et al. 2020). In der folgenden Tabelle 3 werden einige Empfehlungen zum biologischen Herzklappenersatz aufgeführt.

Die Empfehlungen sind basierend auf evidenzbasierten Leveln I bis V und nach Graden der American Society of Plastic Surgeons. Level I ist eine hochwertige prospektive Kohortenstudie mit ausreichender Aussagekraft oder systematischem Überblick über diese Studien. Level II ist eine minderwertige prospektive Kohortenstudie, retrospektive Kohortenstudie, unbehandelte Kontrollen aus einer randomisierten kontrollierten Studie oder systematische Überprüfung dieser Studien. Der Grad der Empfehlung wird in den Buchstaben A bis D beschrieben. C beschreibt eine therapeutische Option. Ärzte sollten flexibel mit der Entscheidungsfindung sein und insbesondere auf Patientenwünsche eingehen (Burns et al. 2011).

Tabelle 3: Empfehlung zum biologischen Herzklappenersatz (Baumgartner et al. 2017)

Empfehlungen für biologische Herzklappen	Level/Grad
<ul style="list-style-type: none"> Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung einen biologischen Herzklappenersatz wünschen 	I C
<ul style="list-style-type: none"> Patienten, bei denen eine gute antikoagulative Therapie unwahrscheinlich ist (mangelnde Compliance, keine dauerhafte Verfügbarkeit) oder Kontraindikation aufgrund von hohem Blutungsrisiko (frühere starke Blutung, Komorbiditäten, mangelnde Compliance, Lifestyle, Beruf) 	I C
<ul style="list-style-type: none"> Patienten, die aufgrund von Thrombose an einer mechanischen Klappe trotz ausreichender Antikoagulationstherapie eine erneute Operation erhalten 	I C
<ul style="list-style-type: none"> Patienten, für die eine geringe Wahrscheinlichkeit und/oder ein geringes Operationsrisiko für zukünftige Wiederholungsoperationen der Herzklappe besteht 	IIa C
<ul style="list-style-type: none"> Junge Patientinnen, die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen 	IIa C
<ul style="list-style-type: none"> Patienten >65 Jahre, die einen Aortenklappenersatz erhalten und Patienten >70 Jahre, die einen Mitralklappenersatz erhalten mit einer Lebenserwartung geringer als die geschätzte Haltbarkeit der biologischen Prothese 	IIa C

Mechanische Prothesen halten ein Leben lang, allerdings müssen auch dauerhaft Antikoagulantien eingenommen werden, die das Risiko von Thromboembolien und Hämorrhagien erhöhen. Synthetische Materialien haben Vorteile gegenüber natürlichen Materialien wie Kontrolle über den Porositätsgrad, die Porengröße und 3D-Struktur sowie die mechanische Stärke und Abbaudauer des Materials, allerdings besteht die Möglichkeit einer toxischen Wirkung des künstlichen Materials. Mechanische Klappenprothesen können nicht immer genutzt werden, z.B. je nach Biokompatibilität und Inflammationsgrad. Es besteht die Gefahr der Prothesenendokarditis, die gegebenenfalls mit Entnahme der Prothese therapiert werden muss. Tabelle 4 dient der Entscheidungserleichterung, ob eine mechanische Herzklappe in Frage kommt (Baumgartner et al. 2017; Hammermeister et al. 2000).

Tabelle 4: Empfehlung zum mechanischen Herzklappenersatz (Baumgartner et al. 2017)

Empfehlungen für mechanische Herzklappen	Level/Grad
• Patienten, die sich nach ausführlicher Aufklärung einen mechanischen Herzklappenersatz wünschen und keine Kontraindikationen für Langzeitantikoagulation bestehen	I C
• Patienten, die ein Risiko für beschleunigte strukturelle Klappenverschlechterung haben	I C
• Patienten, die bereits mit Antikoagulationen therapiert werden, weil sie schon eine mechanische Prothese an einer anderen Klappenposition besitzen	IIa C
• Patienten <60 Jahre, die eine Prothesenklappe der Aortenklappe, sowie Patienten <65 Jahre, die einen Mitralklappenersatz benötigen	IIa C
• Patienten mit angemessener Lebenserwartung (>10 Jahre), für die zukünftige erneute Klappenoperationen ein hohes Risiko darstellen	IIa C
• Patienten, die bereits dauerhaft Antikoagulation aufgrund von Thromboembolien einnehmen	IIb C

Randomisierte Studien, die künstliche und biologische Klappenersätze vergleichen, haben ähnliche Überlebensraten, keine relevanten Unterschiede in der Klappenthrombose- und Thromboembolie-Rate, höhere Rate an Blutungen bei mechanischen Prothesen und höhere Reinterventionen bei Bioprothesen beschrieben (Baumgartner et al. 2017; Hammermeister et al. 2000).

Bei Aortenendokarditis ist der Ersatz der Aortenklappe mit einer mechanischen oder biologischen Prothese das operative Verfahren der Wahl. Dennoch kann in Zentren mit großer Expertise eine Aortenklappenreparatur bei infektiöser Endokarditis bei bis zu 33 % der Patienten durchgeführt werden. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Aortenklappenreparatur in diesem Setting noch sehr begrenzt und es gibt keine Hinweise darauf, dass die Reparatur mit besseren Ergebnissen im Vergleich zum Ersatz verbunden sind (David 2012). Aufgrund ihrer natürlichen Biokompatibilität

wurde die Verwendung von kryokonservierten oder sterilisierten Homografts vorgeschlagen, um das Risiko einer persistierenden oder rezidivierenden Infektion zu verringern, insbesondere bei Vorliegen eines ringförmigen Abszesses (Lopes et al. 2007; Musci et al. 2010b). Es ist Expertenmeinung und Standardstrategie in vielen Einrichtungen, dass die Verwendung eines Homografts gegenüber Klappenprothesen zu bevorzugen ist, insbesondere bei Vorliegen eines Wurzelabszesses (Musci et al. 2010b). Mechanische Prothesen und Xenografts haben jedoch zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf persistierende oder rezidivierende Infektionen und Überleben geführt, wenn sie mit einem vollständigen Débridement der ringförmigen Abszesse verbunden sind (David 2012). Homografts oder stentless Xenografts können bei Prothesenendokarditis oder in Fällen mit ausgedehnter Aortenwurzeldestruktion mit aorto-ventrikulärer Diskontinuität bevorzugt werden (Lopes et al. 2007). Das vordere Mitrallblatt des Aorten-Homografts wird effektiv zur Rekonstruktion des Ausflusstrakts verwendet. Ein Monoblock-Aorto-Mitral-Homograft wird als chirurgische Option für ausgedehnte bivalvuläre Endokarditiden vorgeschlagen. In erfahrenen Händen kann das Ross-Verfahren bei Kindern oder Jugendlichen zur Erleichterung des Wachstums und bei jungen Erwachsenen zur Verlängerung der Haltbarkeit eingesetzt werden. Eine Herztransplantation kann in extremen Fällen in Betracht gezogen werden, wenn wiederholte operative Eingriffe die persistierende oder rezidivierende Prothesenendokarditiden nicht beseitigen konnten (Habib et al. 2015).

Bei Mitralklappenendokarditis kann eine erfolgreiche Klappenrekonstruktion durch erfahrene Teams bei bis zu 80 % der Patienten erreicht werden, aber solche Ergebnisse werden in nicht spezialisierten Zentren möglicherweise nicht erreicht (Dreyfus et al. 1990). Darüber hinaus kann die Operation zwar aufgeschoben werden, wenn die Infektion durch eine Antibiotikatherapie bei fehlendem Herzversagen kontrolliert ist, aber eine frühzeitige Operation wurde in neueren Berichten mit einer Reparaturkonstruktionsrate von 61-80 % und einem verbesserten In-Hospital- und Langzeitüberleben in Verbindung gebracht. Die zurückbleibende Mitralregurgitation sollte mittels intraoperativer TEE beurteilt werden. Mitrale subannuläre, annuläre oder supraannuläre Gewebedefekte werden vorzugsweise mit autologem oder bovinem Perikard repariert, wobei dann, falls erforderlich, eine Klappenprothese am rekonstruierten/verstärkten Anulus befestigt wird. Die Wahl der Technik hängt von der vertikalen Ausdehnung der Läsion/des Gewebedefekts ab. Die Verwendung von Mitralklappen-Homografts und pulmonalen Autotransplantaten (Ross-II-Verfahren)

wird vorgeschlagen, aber ihre Anwendung ist durch die schlechte Verfügbarkeit und die Schwierigkeit der chirurgischen Technik begrenzt, und die Ergebnisse sind nicht konsistent (Habib et al. 2015).

Die perioperative Patientensterblichkeit ist bei mechanischen und biologischen Prothesen ähnlich. Daher bietet sich ein an den einzelnen Patienten und die klinische Situation zugeschnittenes Vorgehen an. Die Verwendung von Fremdmaterial sollte auf ein Minimum beschränkt werden. Kleine Abszesse werden direkt verschlossen, aber größere Hohlräume sollten in das Perikard oder den Kreislauf drainieren können (Habib et al. 2015).

In Tabelle 5 werden die Operationsindikationen für die Endokarditis des linken Herzens aufgeführt. Eine dringende Operationsindikation ist Herzversagen mit ausgeprägter akuter Regurgitation, Obstruktion oder Fistelbildung, was zu refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock führt. Eine weitere Indikation zur Herzklappenoperation ist die unkontrollierte Infektion, entweder lokal mit Abszess, falschem Aneurysma, Fistel oder großen Vegetationen, persistierend positive Blutkulturen trotz ausreichender Antibiotikatherapie, sowie Infektionen durch Pilze, multi-resistente Erreger, Prothesenendokarditis ausgelöst durch Staphylokokken oder gram-negative Bakterien, die nicht der HACEK-Gruppe angehören. Ebenfalls stellt die Prävention von Embolisationen, welches bei Vegetationen >10mm nach bereits geschehener embolischer Episode trotz ausreichender Antibiotikatherapie oder ausgeprägter Klappenstenose oder -regurgitation, sowie bei isolierten, sehr großen Vegetationen >30mm eine Operationsindikation dar (Cuervo et al. 2021; Habib et al. 2015).

Tabelle 5: Indikationen für eine Operation bei IE der linken Herzhälfte (Cuervo et al. 2021)

Indikationen für eine Operation bei IE der linken Herzhälfte	
Herzversagen	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte akute Regurgitation, Obstruktion oder Fistel, welche ein refraktäres Lungenödem oder einen kardiogenen Schock verursachen
Unkontrollierbare Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Lokal nicht kontrollierte Infektion (Abszess, falsches Aneurysma, Fistel, große Vegetationen) • Persistierend positive Blutkulturen trotz adäquater antibiotischer Therapie • Infektion ausgelöst durch Pilze oder multidrug-resistente Organismen oder Prothesenklappenendokarditis ausgelöst durch Staphylokokken oder non-HACEK Gram-negative Bakterien
Prävention von Embolien	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Vegetationen >10mm nach einer oder mehr embolischen Episoden trotz adäquater antibiotischer Therapie oder ausgeprägte Klappenstenose oder Regurgitation • Isolierte sehr große Vegetationen >30mm

1.1.6. Prophylaxe

Eine Eintrittspforte für Bakterien und daraus resultierende geringgradige, aber sich wiederholende Bakteriämie sind alltägliche Maßnahmen wie Zahneputzen, Nutzen von Zahnseide und noch häufiger schlechte Zahnygiene. Das Risiko ist häufiger mit alltäglicher geringgradiger Bakteriämie verbunden als mit sporadischer hochgradiger Bakteriämie nach zahnärztlichen Eingriffen. Deshalb ist angesichts potenzieller Nebenwirkungen der Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe kritisch zu hinterfragen. Die derzeitigen Guidelines erlauben eine antibiotische Prophylaxe (z.B. mit Amoxicillin) für Hochrisikopatienten. Diese Patienten sind Patienten mit einer künstlichen Herzklappe, Patienten mit vorheriger infektiöser Endokarditis-Episode, Patienten mit zyanotischem angeborenem Herzfehler und Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler, die innerhalb der letzten 6 Monate eine Operation mit prothetischem Material erhalten haben. Patienten, für die weiterhin ein Shunt oder eine valvuläre

Regurgitation besteht, bleiben lebenslang Hochrisikopatienten. Bisher besteht für invasive zahnärztliche Eingriffe eine Prophylaxeempfehlung. Für andere Eingriffe gibt es derzeit keine (Habib et al. 2015). Die Endokarditis der rechten Herzhälfte ist vor allem mit i.v. Drogenabusus assoziiert, aber auch permanente Schrittmachersysteme und Defibrillatoren, zentrale Venenkatheter und Hämodialyse können die Entzündung hervorrufen (Stanger 2019).

1.2. Prothesenendokarditis

Prothesenendokarditiden werden danach unterschieden, wann die Infektion nach dem Klappenersatz eintritt. Early-onset Prothesenendokarditis wird definiert als die ≤ 12 Monate nach der Operation auftretende Endokarditis, während die Late-onset Endokarditis erst nach >12 Monaten auftritt. Über die Early-onset Prothesenendokarditis wird angenommen, dass sie entweder durch Keimverschleppung während der Operation oder durch Verschleppung über die Blutbahn unterschiedlicher Eintrittspforten in den ersten Stunden bis Monaten nach dem Eingriff entstehen. Kurz nach der Operation sind der Nahring der Prothese, das kardiale Bindegewebe und die Nähte noch nicht endothelisiert. Es wird davon ausgegangen, dass der Fibronectin- und Fibrinogenmantel Ausgangspunkt der Infektion sind. Bei der Late-onset Prothesenendokarditis sind diese kardialen Strukturen bereits endothelisiert und die Pathogenese der Erkrankung ähnelt der der nativen Endokarditis. Die Lokalisation und Verteilung der Prothesenendokarditis unterscheidet sich ebenfalls durch den Typ der Prothesenklappe und dem Eintrittsweg, sowie dem Erreger (Galar et al. 2019).

Das Risiko an einer Prothesenendokarditis zu erkranken ist bei männlichen Patienten, Übergewicht, verringelter Nierenfunktion, Bluthochdruck, kritischem präoperativer Zustand, NYHA III oder IV, Vorhofflimmern, Malignität in der Vorgeschichte, präoperativem verringertem mittleren Aortengradienten, stark verringelter ventrikulärer Ejektionsfraktion des linken Herzens, transapikalem Zugang zum Herzen, verwendete Kontrastmittelmenge (z.B. bei Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)), größere Prothesengröße, Alkoholkonsum, Endokarditis in der Vorgeschichte, Fieber auf der Intensivstation und gastrointestinale Blutung jeweils erhöht (Bjursten et al. 2019; Fariñas et al. 2006).

1.3. Ziel und Fragestellung

Die infektiöse Endokarditis und insbesondere die Prothesenklappenendokarditis hat trotz antibiotischer, kardiochirurgischer Therapiemöglichkeiten und Arbeit im Endokarditis-Team weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität. Diesbezüglich wird der Outcome der Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel insbesondere im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität mit anderen Studien verglichen. Ziel der vorliegenden Studie ist das Outcome von Patienten mit Prothesenendokarditis gegenüber Patienten mit Nativklappenendokarditis nach der operativen Sanierung, zu analysieren.

Hier sollten die folgenden Fragen geklärt werden:

- Welche Morbiditäten wurden präoperativ gehäuft mit den einzelnen Patientengruppen assoziiert?
- Welches Erregerspektrum wurde für die jeweiligen Patientengruppen mit IE erfasst?
- Welche Herzkappen waren besonders häufig von IE betroffen?
- Welche operativen Therapiemöglichkeiten wurden häufig genutzt?
- Welche Morbiditäten wurden postoperativ gehäuft mit den einzelnen Patientengruppen assoziiert?
- Wie hoch ist die Mortalität nach IE im Vergleich der Gruppe mit Prothesenklappen- gegenüber der Gruppe mit Nativklappenendokarditis?
- Was sind mögliche Prädiktoren für einen schlechteren Outcome mit erhöhter 30-Tage-Mortalität nach infektiöser Endokarditis?

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Diese retrospektive Arbeit umfasste 413 konsekutive Patienten, die zwischen Januar 2002 und Februar 2020 aufgrund einer infektiösen Endokarditis eine operative Therapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel erhalten haben. Es wurden sowohl Rekonstruktionen als auch vollständige Herzklappenersätze erfasst. Wenn Patienten mehrere Eingriffe an den Herzklappen infolge von IE hatten, wurden sie mehrfach gezählt. Mithilfe von den computerbasierten Datenprogrammen „QIMS – Software für Herzchirurgie und Kardiologie“, „Orbis“, dem im UKSH genutzten Krankenhausinformationssystem und archivierten Akten über das Programm „enaio“ wurden prä-, peri- und postoperative Daten in einer Excel Tabelle erhoben. Diese Informationen wurden auch in Hinblick auf bereits stattgefundene kardiale Eingriffe erfasst, was einen Vergleich zwischen nativer und Prothesenendokarditis erlaubt. Ein positives Votum der Kieler Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie lag vor (D458/20).

Präoperativ wurden 71, perioperativ 14 und postoperativ 36 Werte erfasst. Bei den Laborwerten wurden 17 unterschiedliche Werte zu mehreren Zeitpunkten bestimmt. Dazu gehörten unter anderem folgende Informationen, die noch weiter erläutert werden.

Der Body-Mass-Index (BMI) gibt Informationen zur Körpermasse in Relation zur Körpergröße und wird in [kg/m²] angegeben. Der BMI für Normalgewichtige liegt bei 20-25kg/m². Ab einem BMI von >30kg/m² spricht man von Adipositas. (Nuttall 2015)

In dieser Arbeit wurden der additive und logistische EuroSCORE I und der EuroSCORE II erfasst. Alle EuroSCOREs dienen der präoperativen Einschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos von Patienten, die Operationen am Herzen erhalten. Zu den Risikofaktoren des additiven und logistischen EuroSCOREs I gehören Alter, Geschlecht, Serum-Kreatinin, extrakardiale Arteriopathie, chronische Lungenerkrankung, schwere neurologische Dysfunktion, vorheriger kardiochirurgischer Eingriff, kürzlich stattgefunder Myokardinfarkt, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), chronisches kongestives Herzversagen, pulmonale

Hypertonie, aktive Endokarditis, instabile Angina, dringender Eingriff, kritischer präoperativer Status des Patienten, Ventrikelseptumruptur, nichtkoronare Operation, thorakale Aortenoperation (Roques 1999, 2003). Der EuroSCORE II wurde zusätzlich zu den oben aufgeführten Risikofaktoren durch Größe und Gewicht des Patienten, Diabetes mellitus, muskuloskelettale Dysfunktion und New York Heart Association Stadien (NYHA) erweitert. (Nashef et al. 2012)

Die New York Heart Association Klassifikation dient zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz. NYHA-Stadium I bedeutet, der Patient hat auch unter Belastung keine Einschränkung, hat allerdings eine messbare Herzerkrankung. NYHA II beschreibt eine leichte Einschränkung bei stärkerer Belastung. NYHA III ist eine starke Einschränkung bei Belastung und Beschwerdefreiheit in Ruhe. NYHA IV beschreibt Beschwerden, auch in Ruhe. (Hoppe et al. 2005)

2.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Version 26.0).

Die metrischen Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte metrische Variablen wurden als Mittelwert mit positiver und negativer Standardabweichung zusammengefasst. Daten ohne Normalverteilung wurden als Median mit Interquartilsabständen dargestellt. Kategoriale und ordinalen Variablen wurden als absolute Zahlen (n) und Häufigkeiten in Prozent beschrieben. Die Ergebnisse der Gruppe mit und ohne Voroperationen wurden mithilfe von Hypothesentests verglichen. Der t-Test wurde bei normalverteilten metrischen Variablen und der U-Test bei nicht-normalverteilten und ordinalen Daten angewendet. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des Fisher-Tests verglichen. Mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde die Überlebenszeit geschätzt und als Überlebenskurve dargestellt. Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten wurden anhand des Log-Rank-Tests analysiert. Ab einem p-Wert von $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant gedeutet.

Die binäre logistische Regression wurde angewandt, um einen Zusammenhang zwischen einer binären Ziel-Variable, in diesem Fall die 30-Tage-Mortalität, und

mehreren Einfluss-Variablen zu überprüfen. 8 Werte waren univariat mit erhöhter 30-Tage-Mortalität assoziiert und wurden mit Rückwärtselimination einbezogen. Die Ergebnisse der logistischen Regression wurden als Odds Ratio und dem 95% Konfidenzintervall beschrieben.

Die Odds Ratio ist das Chancenverhältnis, welches zwei Chancen miteinander vergleicht und eine Auskunft über den Einfluss einer Einflussgröße auf die binäre Zielgröße gibt. Eine positive Odds Ratio >1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Zielgröße steigt.

Die Güte der Anpassung wurde mithilfe von Nagelkerkes- R^2 und dem Hosmer-Lemeshow-Test ermittelt. Nagelkerkes- R^2 ergab 0,298, was ein akzeptables Ergebnis der Anpassungsgüte darstellte. Der Hosmer-Lemeshow-Test ergab 0,512. Die Effektstärke nach Cohen betrug 0,652 und hatte damit einen mittleren Effekt.

2.3. Operationsverfahren

Die Patienten wurden mit kurativem Ansatz operiert. Der kardiopulmonale Bypass wurde durch direkte Kannüllierung der Aorta ascendens und venöser Drainierung aus dem rechten Atrium bei Aortenklappenendokarditis oder doppelter Kannüllierung der unteren und oberen Hohlvene bei Mitral- oder Trikuspidalklappenendokarditis durchgeführt, mit anschließender Klemmung der Aorta ascendens. Die Entscheidung zwischen einem biologischen, mechanischen Klappenersatz oder einer Klappenrekonstruktion wurde präoperativ aufgrund des Alters des Patienten, sowie dessen Präferenz, der Komplikationsrate bezüglich der Langzeit-Antikoagulation, ebenso wie der intraoperativen Befunde und der Ausprägung an makroskopischer Klappendestruktion gefällt.

Die betroffenen Bereiche wurden einem umfangreichen Débridement mit reichlicher Spülung unterzogen. Die Reparatur der defekten Areale fand entweder durch einen isolierten Klappenersatz oder eine Aortenwurzelrekonstruktion mit oder ohne autologes oder bovines Perikard bei ausgedehnter Zerstörung oder Vorhandensein eines Abszesses statt. Die kontinuierliche CO₂-Insufflation wurde als Standard für die Herzentlüftung verwendet. Die transösophageale Echokardiographie wurde zur Beurteilung präoperativ, vor allem aber nach der chirurgischen Reparatur und zur Kontrolle des Vorhandenseins von Restluft in der linken Herzseite während der Wiedererwärmung eingesetzt.

Die unten beschriebenen Verfahren sind basierend auf Operationsberichten unkomplizierter Verläufe des UKSH, Campus Kiel.

2.3.1. Kardiochirurgischer Zugang

Der Zugang zum Herzen erfolgte in Rückenlage eines sedierten und intubierten Patienten nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken über eine mediane Sternotomie und Durchtrennung des Thymusrestgewebes. Im Anschluss wurde das Perikard eröffnet und hoch genäht. Nach der Eröffnung des Herzens erfolgte eine systemische Gabe von Heparin. Das Herz wurde begutachtet und der Rhythmus sowie die die linksventrikuläre Funktion überprüft.

2.3.2. Kardiochirurgische Aortenklappensanierung

Die Kanülierungsnähte wurden an der Aorta ascendens am rechten Vorhof vorgelegt. Es folgte die Einlage der Perfusionskanülen und der Übergang zur extrakorporalen Zirkulation mit Absenken der Temperatur wurde auf etwa 32-34°C geschaffen. Die Retroplegiekathetereinlage erfolgte über den Sinus coronarius. Die Aorta ascendens wurde geklemmt und kalte Blutkardioplegie antero- und retrograd verabreicht, woraufhin das Herz zum Stillstand kam und in allen Bereichen gut gekühlt war.

Der Zugang zur Aortenklappe erfolgte über eine quere Aortotomie. In einigen Fällen waren an der Aortenklappe Vegetationen, Verkalkungen und/oder Abszesse am Aortenanulus zu erkennen. Man exzidierte die betroffene Klappe, trug die endokarditischen Auflagerungen ab und schickte alles in die Mikrobiologie. Im Fall einer Abszesshöhle, wurde diese ggf. gespalten, ausgespült und mit einem Perikardflicken und 4/0 Prolene-Naht gedeckt. Man spülte daraufhin den linken Ventrikel aus und maß die Defektgröße der Klappe aus um eine passende Prothese zu wählen. Die Prothese wurde epianulär am Aortenklappenanulus positioniert und kardiophile filzarmierten U-Nähten vorgelegt. Nach Verknüpfung der Fäden folgte die Überprüfung der Prothesenposition. Im Anschluss wurde die Aorta mit einer 4/0 Prolene-Naht durch zweimalige fortlaufende Nahttechniken verschlossen. Darauf folgte eine sorgfältige Entlüftung des linken Ventrikels über die Aorta ascendens und

die Freigabe der Aorta. Im Anschluss fand eine Überprüfung der Entlüftung über eine TEE statt. Falls das Herz nicht spontan einen Sinusrhythmus einstellte, wurde es defibrilliert, worauf es einen Eigenrhythmus einnahm, der in einen Sinusrhythmus überging. Man nähte Vorhof- und Ventrikelschrittmacherdrähte auf und legte einen Katheter in den linken Vorhof über die rechte obere Lungenvene ein. Nach ausreichender Reperfusion und Wiedererwärmung des Patienten gelang problemlos das Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine bei niedrigen Füllungsdrücken. Es wurden retrokardiale und retrosternale Drainagen eingelegt. Die noch vorhandenen Blutungen stillte man sorgfältig und legte Fasziennähte vor. Die Sternumosteosynthese erfolgte mittels Drahtcerclagen und die Wunde wurde schrittweise weiter verschlossen und steril verbunden. Kreislaufstabil, intubiert und beatmet verlegte man den Patienten auf die Intensivstation.

2.3.3. Kardiochirurgische Mitralklappensanierung

Die Kanülierungsnähte wurden an die Aorta ascendens und an der oberen und unteren Hohlvene vorgelegt. Nach der Einbringung der Perfusionskanülen kam es zum Übergang auf die extrakorporale Zirkulation mit Absenken der Temperatur auf etwa 32-34°C über ante- und retrograde kalte Blutkardioplegie. Es kam entweder spontan zu kälteinduziertem Kammerflimmern, oder durch elektrische Induktion woraufhin das Herz zum Stillstand kam. Der Retroplegiekatheter wurde über den Koronarsinus eingelegt.

Die Eröffnung des linken Vorhofs über den Sulcus interatrialis ermöglichte den Zugang zur Mitralklappe, woraufhin die Einstellung folgte. Bei einigen Patienten gab es Vegetationen, Verkalkungen und/oder Einschmelzungen sowie dadurch entstandene Fenestrationen. Das erkrankte Areal der Klappe wurde exzidiert und auch weiteres entzündliches Gewebe sorgfältig abgetragen und in die Mikrobiologie geschickt. Die Rekonstruktion erfolgte mittels Patchrekonstruktion und alle weiteren Bereiche verschloss man mit Rinderperikardflicken und fortlaufender 4/0 Prolene-Naht. Im Anschluss an die Rekonstruktion erfolgte eine Wasserprobe, um eine Restinsuffizienz festzustellen. Falls die Restinsuffizienz zu gravierend war, wurde ein Anuloplastiering implantiert und durch Neochordae fixiert. Im Anschluss an die Rekonstruktion verschloss man die Atriotomie mit 4/0 Prolene-Naht überwendlich. Das Herz wurde

entlüftet und die Aorta frei gegeben. Das Herz wurde, falls es nicht spontan einen Sinusrhythmus annahm, defibrilliert. Im Anschluss an die Defibrillation nahm das Herz einen Eigenrhythmus auf, der in einen Sinusrhythmus überging. Nach ausreichender Reperfusion und Wiedererwärmung des Patienten gelang ein problemloses Abgehen der Herz-Lungen-Maschine bei niedrigen Füllungsdrücken. Daraufhin folgte die Entfernung der Kanülen und die Übernähung der Kanülierungsstellen. Retrokardial und retrosternal wurden Drainagen eingelegt und verbleibende Blutungen sorgfältig gestillt. Daraufhin brachte man Pacerdrähte an. Man legte Fasziennähte vor und verschloss das Sternum über Sternumosteosynthese mittels Drahtcerclage. Im Weiteren vernähte man die Wunde weiter schichtweise in Einzelknopftechnik und fortlaufender subkutan- und intrakutanen Hautnaht und verband diese steril. Im Anschluss wurde der Patient kreislaufstabil, intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse von 413 Patienten, die aufgrund einer IE einen kardiochirurgischen Eingriff an den Herzklappen erhielten, analysiert. Es wurden zwei Patientengruppen verglichen, Gruppe 1 (n=242, 59%), die bisher noch keinen kardiochirurgischen Eingriff hatten im Vergleich zur Gruppe 2 (n=171, 41%), die eine Prothesenendokarditis haben. Zu den kardiochirurgischen Eingriffen gehörten die koronarerterielle Bypass-Operation (n=9, 5,3%), Aortenklappenersatz (n=69, 40,4%), Mitralklappenresektion/-ersatz (n=6, 3,5%), kombinierte Herzklappeneingriff (n=79, 46,2%), TAVI (n=2, 1,2%), Korrektur eines komplexen angeborenen Herzfehlers (n=3, 1,8%) und weitere komplexe Eingriffe am Herzen (n=3, 1,8%). Das Verhältnis der jeweiligen Eingriffe ist in Abbildung 1 dargestellt. Den Großteil der Eingriffe machen kombinierte Herzklappeneingriffe und isolierte Aortenklappenersätze aus.

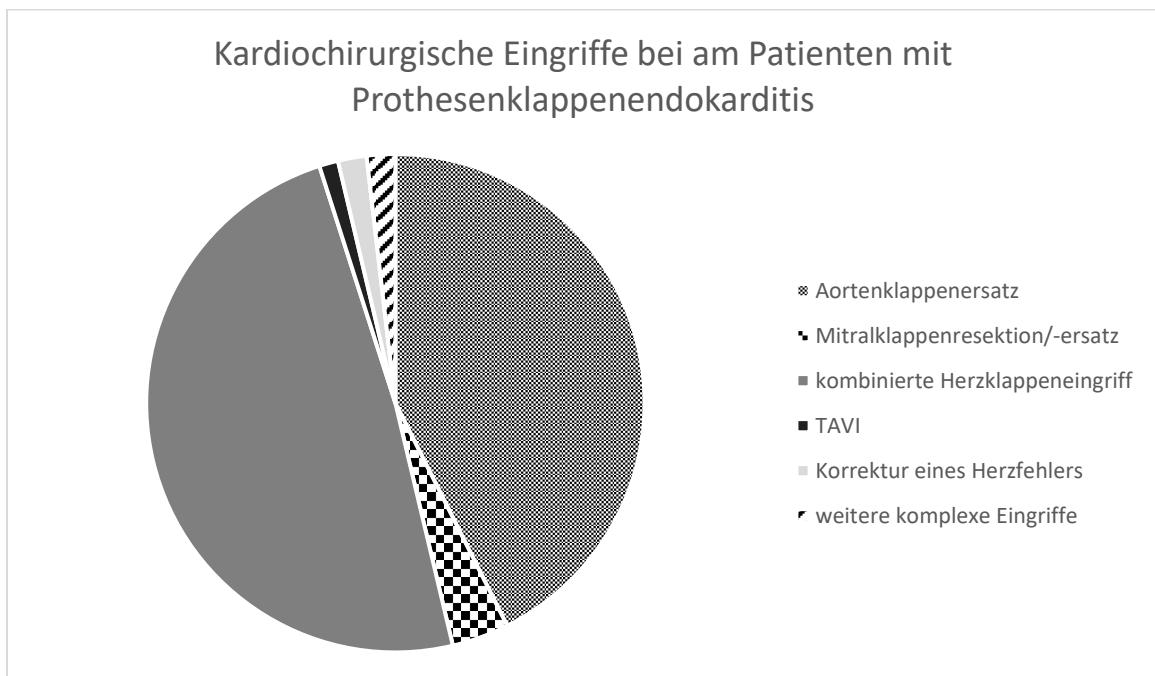


Abbildung 1: Kardiochirurgische Eingriffe bei am Patienten mit Prothesenklappenendokarditis

Das mittlere Alter lag insgesamt bei $61 \pm 14,9$ Jahren. Das mittlere Alter der Gruppe 1 von $58,3 \pm 15,5$ Jahren war im Vergleich zur Gruppe 2 mit $64,9 \pm 13,2$ Jahren signifikant niedriger ($p < 0,001$). Besonders die Patientenanzahl über 70 Jahre unterschied sich innerhalb der Gruppen. 60 der 242 Patienten waren bei ihrem ersten kardiochirurgischen Eingriff über 70 Jahre alt (24,8%), während die Patienten mit erneuter Herzoperation zu 45% über 70 Jahre alt waren ($n=77$). 105 der 413 erfassten Patienten waren weiblich (25,4%), deren Verteilung über die Gruppen unterschied sich nicht signifikant (24,4% vs. 26,9%). Der Body-Mass-Index war in der zweiten Gruppe signifikant höher als in der ersten Gruppe ($25,5$ vs. $26,1 \text{ kg/m}^2$).

Die EuroSCOREs waren in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (additiver EuroSCORE I 9 vs. 13; logistischer EuroSCORE I 16,8 vs. 43,5; EuroSCORE II 6,9 vs. 21,2).

45,9% der Patienten mit Nativklappenendokarditis und 75,4% der Patienten mit Prothesenendokarditis hatten eine arterielle Hypertonie ($p < 0,001$). Der Median der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) lag in beiden Gruppen bei 55%, der Anteil der eingeschränkten LVEF (<30%) war in der Gruppe 1 bei 7,4%, in der Gruppe 2 bei 14,9% ($p=0,017$). Bezuglich des Herzrhythmus' war in Gruppe 1 der Sinusrhythmus signifikant höher (73,6% vs. 63,2%), während der Anteil der präoperativen Schrittmacherträger in der zweiten Gruppe überwog (7,0% vs. 13,5%). Die Patienten, die derzeitig oder in der Vergangenheit i.v. drogenabhängig waren, hatten einen signifikant höheren Anteil in der ersten Gruppe (7,4% vs. 2,9%). 37,4% der voroperierten Patientengruppe hatte signifikant häufiger eine Hyperlipoproteinämie gegenüber der Gruppe 1 mit 21,5%. Insgesamt hatte die voroperierte Gruppe einen signifikant höheren Anteil an koronarer Herzkrankheit (KHK) (38,0% vs. 50,6%), allerdings war die Verteilung der Ein- bis Dreigefäßkrankheit nicht einheitlich größer in der zweiten Gruppe (Eingefäßkrankheit 14,9% vs. 23,5%, $p=0,026$; Zweigefäßkrankheit 9,9% vs. 7,1%, $p=0,312$; Dreigefäßkrankheit 13,2% vs. 20,0%, $p=0,065$). 7,0% der Gruppe 1 wurde in der Vergangenheit eine IE diagnostiziert, in der Gruppe 2 waren es 25,1% ($p < 0,001$). Die Gruppe 1 hatte einen signifikant höheren Anteil an Lebererkrankungen in der Anamnese (16,6% vs. 8,8%), allerdings ohne relevante Signifikanz für eine spezielle Lebererkrankung. Weitere Daten sind in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 6: Demographische und klinische präoperative Patientendaten

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Alter [Jahre]	61,1±14,9 64 (52;73)	58,3±15,5 62 (48;69)	64,9±13,2 68 (56;75)	<0,001
Alter ≥70 Jahre	137 (33,2%)	60 (24,8%)	77 (45,0%)	<0,001
Weibliches Geschlecht	105 (25,4%)	59 (24,4%)	46 (26,9%)	0,562
Body mass index [kg/m ²]	25,9 (23,0;29,4)	25,5 (22,5;29,0)	26,1 (23,4;30,1)	0,046
Body mass index >30kg/ m ²	92 (22,4%)	48 (19,9%)	44 (25,9%)	0,153
Additiver EuroSCORE I	11 (8;14)	9 (7;13)	13 (11;16)	<0,001
Logistischer EuroSCORE I	27,2 (12,5;49,1)	16,8 (8,6;37,0)	43,5 (28,6;64,7)	<0,001
EuroSCORE II	12,1 (5,2;27,3)	6,9 (3,0;17,0)	21,2 (12,7;41,8)	<0,001
COPD	50 (12,1%)	24 (9,9%)	26 (15,2%)	0,105
Arterielle Hypertonie	240 (58,1%)	111 (45,9%)	129 (75,4%)	<0,001
Pulmonale Hypertonie (sPAP >25 mmHg)	86 (20,9%)	44 (18,2%)	42 (24,7%)	0,109
LVEF [%],	55 (49;55)	55 (50;55)	55 (45;55)	0,128
LVEF eingeschränkt (<30%)	41 (10,5%)	17 (7,4%)	24 (14,9%)	0,017
Herzrhythmus				
Sinusrhythmus	286 (69,2%)	178 (73,6%)	108 (63,2%)	0,024
Vorhofflimmern	81 (19,6%)	40 (16,5%)	41 (24,0%)	0,060
Anderer Rhythmus	52 (12,6%)	24 (9,9%)	28 (16,4%)	0,051
Schrittmacher (neu)	16 (3,9%)	7 (2,9%)	9 (5,3%)	0,219
Schrittmacherträger	40 (9,7%)	17 (7,0%)	23 (13,5%)	0,030
Defibrillatorträger	3 (0,7%)	1 (0,4%)	2 (1,2%)	0,572
pAVK	36 (8,7%)	25 (10,3%)	11 (6,4%)	0,167

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
HIV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
i.v. Drogenabusus	23 (5,6%)	18 (7,4%)	5 (2,9%)	0,049
Typ 1 Diabetes mellitus	3 (0,7%)	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1,000
Typ 2 Diabetes mellitus	83 (20,1%)	50 (20,7%)	33 (19,3%)	0,734
Orale Medikation	14 (3,4%)	7 (2,9%)	7 (4,1%)	0,416
Insulinpflichtig	42 (10,2%)	29 (12,0%)	13 (7,6%)	0,416
Diätisch eingestellt	27 (6,5%)	14 (5,8%)	13 (7,6%)	0,416
IDDM	45 (10,9%)	31 (12,8%)	14 (8,2%)	0,138
Hyperlipoproteinämie	116 (28,1%)	52 (21,5%)	64 (37,4%)	<0,001
Nikotinabusus,	103 (27,8%)	67 (30,9%)	36 (23,4%)	0,112
Immunsuppressive Therapie	11 (2,7%)	9 (3,7%)	2 (1,2%)	0,133
Cortison	6 (1,5%)	5 (2,1%)	1 (0,6%)	0,321
Andere	3 (0,7%)	3 (1,2%)	0 (0%)	0,321
mehrere	2 (0,5%)	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0,321
Dialyse (akut und chronisch)	45 (10,9%)	28 (11,6%)	17 (9,9%)	0,601
Akute Niereninsuffizienz	53 (12,8%)	31 (12,8%)	22 (12,9%)	0,987
Akute Dialyse präoperativ	27 (6,5%)	18 (7,4%)	9 (5,3%)	0,378
Chronische Niereninsuffizienz	116 (28,1%)	62 (25,6%)	54 (31,6%)	0,148
Chronische Dialyse präoperativ	18 (4,4%)	10 (4,1%)	8 (4,7%)	0,789
KHK	178 (43,2%)	92 (38,0%)	86 (50,6%)	0,011
Eingefäßerkrankung	76 (18,4%)	36 (14,9%)	40 (23,5%)	0,026
Zweigefäßerkrankung	36 (8,7%)	24 (9,9%)	12 (7,1%)	0,312
Dreigefäßerkrankung	66 (16,0%)	32 (13,2%)	34 (20,0%)	0,065

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Z.n. PCI (+/-DES)	37 (9,0%)	14 (5,8%)	23 (13,5%)	0,007
Z.n. Herzoperation	171 (41,4%)	0 (0%)	171 (100%)	<0,001
Z.n. CABG	9 (2,2%)	0 (0%)	9 (5,3%)	<0,001
Z.n. Aortenklappenersatz	69 (16,7%)	0 (0%)	69 (40,4%)	<0,001
Z.n. Mitralklappenersatz/- resektion	6 (1,5%)	0 (0%)	6 (3,5%)	0,005
Kombinierter Herzklappeneingriff	79 (19,1%)	0 (0%)	79 (46,2%)	<0,001
Z.n. TAVI	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (1,2%)	0,171
Korrektur komplexer kongenitaler Herzfehler	3 (0,7%)	0 (0%)	3 (1,8%)	0,070
Komplexe Intervention	3 (0,7%)	0 (0%)	3 (1,8%)	0,070
Tumor	55 (13,3%)	36 (14,9%)	19 (11,1%)	0,267
Rheumatische Erkrankung	23 (5,6%)	11 (4,5%)	12 (7,0%)	0,281
Alte Endokarditis	60 (14,5%)	17 (7,0%)	43 (25,1%)	<0,001
Lebererkrankung	55 (13,3%)	40 (16,5%)	15 (8,8%)	0,024
Hepatitis	20 (4,9%)	13 (5,4%)	7 (4,1%)	0,560
Zirrhose	10 (2,4%)	6 (2,5%)	4 (2,4%)	1,000
andere	19 (4,6%)	16 (6,6%)	3 (1,8%)	0,101
mehrere	6 (1,5%)	5 (2,1%)	1 (0,6%)	0,101

COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; sPAP – systolischer Pulmonalarteriendruck; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HIV – Human Immunodeficiency Virus; i.v. – intravenös; IDDM – Insulinabhängiger Diabetes mellitus; KHK – Koronare Herzkrankheit; Z.n. – Zustand nach; PCI – perkutane koronare Intervention; DES – drug eluting stent; CABG – Koronararterien-Bypass Operation; TAVI – Transkatheter-Aortenklappimplantation

3.2. Präoperativer Verlauf

Vor der Operation wurden 29,8% der Gruppe 1 gegenüber 10,5% der Gruppe 2 als Notfälle eingestuft ($p<0,001$). Die Gruppe 1 (mit Nativklappenendokarditis) hatte einen signifikant größeren Prozentsatz an Patienten mit akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden vor der Operation (5,0% vs. 1,2%), ebenso wie einen kardiogenen Schock (7,0% vs. 2,3%). 30,3% der Gruppe 1 und 21,1% der Gruppe 2 lagen bereits vor der Herzklappenoperation auf der Intensivstation und 12,8% vs. 4,1% der Patienten waren vor der Operation intubiert mit jeweils signifikant höherem Anteil der Gruppe 1. Präoperativ kam es signifikant gehäuft in der Gruppe 1 zu Embolisationen (35,5% vs. 16,4%) unterschiedlicher Organe, vor allem des Gehirns (18,6% vs. 7,6%). In Tabelle 7 sind weitere Daten zum präoperativen Status dargestellt.

Tabelle 7: Präoperativer Status

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
NYHA IV	83 (20,2%)	56 (23,3%)	27 (15,9%)	0,064
Klinisches Bild				
Akuter Myokardinfarkt (≤ 48 h)	14 (3,4%)	12 (5,0%)	2 (1,2%)	0,035
Kardiogener Schock	21 (5,1%)	17 (7,0%)	4 (2,3%)	0,033
Reanimation (≤ 48 h)	9 (2,2%)	7 (2,9%)	2 (1,2%)	0,317
Präoperativer Status				0,025
Stabil	368 (89,1%)	208 (86,0%)	160 (93,6%)	
Stabil mit niedriger Dosis Katecholamine	26 (6,3%)	20 (8,3%)	6 (3,5%)	
Stabil mit hoher Dosis Katecholamine	18 (4,4%)	14 (5,8%)	4 (2,3%)	
IABP/ECLS mit Katecholaminen	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	
Notfall	90 (21,8%)	72 (29,8%)	18 (10,5%)	<0,001
Intensivübernahme	109 (26,5%)	73 (30,3%)	36 (21,1%)	0,036
Beatmet bei Aufnahme	38 (9,2%)	31 (12,8%)	7 (4,1%)	0,003

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Neurologische Komplikationen (TIA oder Schlaganfall)	81 (19,6%)	60 (24,8%)	21 (12,3%)	0,002
Schlaganfall	76 (18,4%)	57 (23,6%)	19 (11,1%)	0,001
TIA	5 (1,2%)	3 (1,2%)	2 (1,2%)	0,003
Prä-OP Embolisation	114 (27,6%)	86 (35,5%)	28 (16,4%)	0,001
cerebrale Embolisation	58 (14,0%)	45 (18,6%)	13 (7,6%)	0,002
Milz	17 (4,1%)	13 (5,4%)	4 (2,3%)	0,126
andere Organe	11 (2,7%)	8 (3,3%)	3 (1,8%)	0,537
mehrere Organe	28 (6,8%)	20 (8,3%)	8 (4,7%)	0,153
Fieber (>38°C)	270 (66,5%)	160 (67,5%)	110 (65,1%)	0,610
bis Op	63 (15,5%)	42 (17,7%)	21 (12,4%)	0,146
bis 72h vor Op	15 (3,7%)	9 (3,8%)	6 (3,6%)	0,896
4-7 Tage	39 (9,6%)	20 (8,4%)	19 (11,2%)	0,345
>7 Tage	153 (37,7%)	89 (37,6%)	64 (37,9%)	0,948

NYHA – New York Heart Association; IABP – intraaortale Ballonpumpe; ECLS – extracorporeal life support; TIA – transitorische ischämische Attacke; Op – Operation

Die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Operation war bei Patienten mit Prothesenendokarditis signifikant länger als bei den anderen Patienten (bis zu 1 Tag 19,6% vs. 10,6%; 2-3 Tage 15,0% vs. 5,9%; 4-7 Tage 10,8% vs. 17,6%; über 7 Tage 54,6% vs. 65,9%). Insgesamt wurden 59,3% der Patienten über 7 Tagen nach der Diagnosestellung operiert. Ebenso war die Zeit von dem Beginn der Antibiotikagabe bis zur Operation in der zweiten Gruppe insgesamt signifikant länger (bis zu 1 Tag 18,4% vs. 8,9%; 2-3 Tage 11,3% vs. 6,5%; 4-7 Tage 10,9% vs. 12,4%; >7 Tage 59,4% vs. 72,2%). Tabelle 8 stellt die Daten noch einmal im Detail dar.

Tabelle 8: Intervalle von der Diagnose und der ersten Antibiotikagabe bis zur Operation

	Alle Patienten (n=413)	Nativendo- karditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Zeit von Diagnose bis Operation				<0,001
≤1 Tag	65 (15,9%)	47 (19,6%)	18 (10,6%)	0,014
2-3 Tage	46 (11,2%)	36 (15,0%)	10 (5,9%)	
4-7 Tage	56 (13,7%)	26 (10,8%)	30 (17,6%)	
> 7 Tage	243 (59,3%)	131 (54,6%)	112 (65,9%)	0,022
Zeit von Antibiotika-Start bis Operation				0,010
≤1 Tag	59 (14,5%)	44 (18,4%)	15 (8,9%)	0,007
2-3 Tage	38 (9,3%)	27 (11,3%)	11 (6,5%)	0,101
4-7 Tage	47 (11,5%)	26 (10,9%)	21 (12,4%)	0,630
>7 Tage	264 (64,7%)	142 (59,4%)	122 (72,2%)	0,008

Der häufigste nachgewiesene Erreger war mit 20,0% insgesamt MSSA (22,4% vs. 16,5%), allerdings wurde in einem größeren Anteil der Blutkulturen (27,5% vs. 30,0%) kein Erreger festgestellt. MRSA konnte zu 4,1% vs. 2,4% nachgewiesen werden. Enterokokken wurden zu 11,6% gegenüber 19,4% mit erhöhter Signifikanz in der präoperierten Gruppe nachgewiesen. Viridans-Streptokokken kamen vor allem in Blutkulturen der Patienten ohne vorherigen kardiochirurgischen Eingriff vor (16,6% vs. 1,8%, p<0,001). Streptokokken außerhalb der Viridans-Gruppe wurden zu 9,5% vs. 8,2% und *Staphylococcus epidermidis* zu 5,0% vs. 9,4% nachgewiesen. Erreger der HACEK Gruppe (0,4% vs. 0%) und Pilze (0,8% vs. 2,4%) waren selten. Die Abbildung 2 zeigt alle nachgewiesenen Erreger und ihre jeweiligen Anteile für alle Patienten und für die jeweiligen Gruppen in Prozent. Tabelle 9 zeigt alle erfassten Daten zum Erregerspektrum.

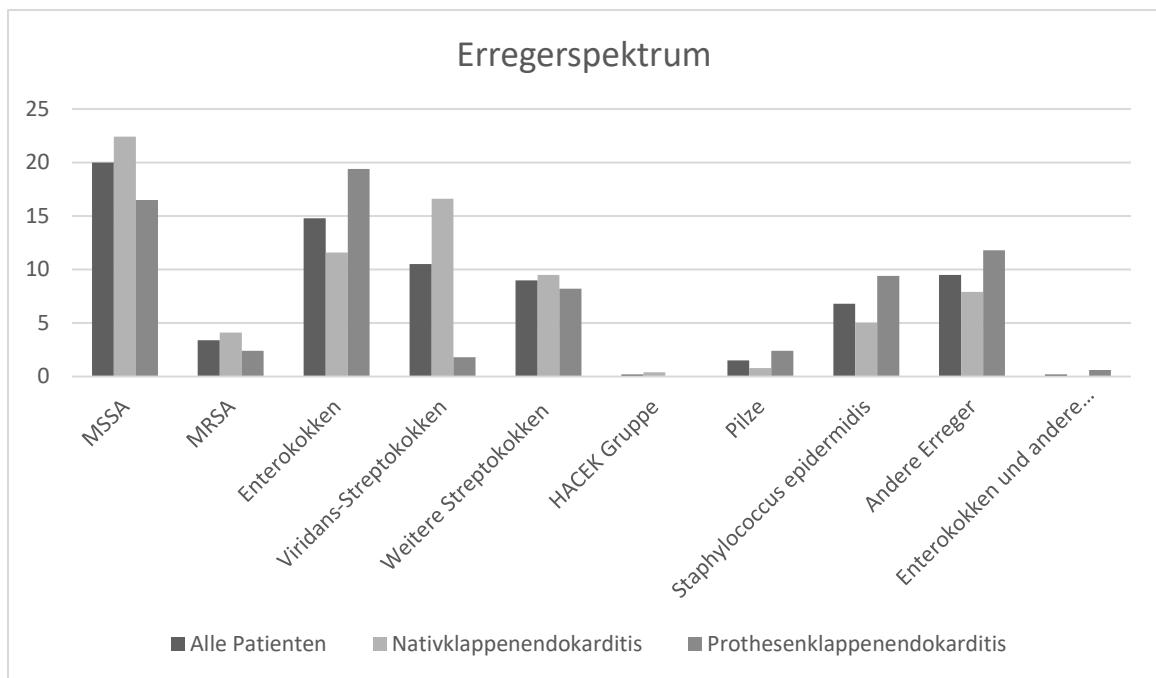


Abbildung 2: Erregerspektrum in Prozent

Tabelle 9: Erregerspektrum

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen-endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen-endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
MSSA	82 (20,0%)	54 (22,4%)	28 (16,5%)	0,138
MRSA	14 (3,4%)	10 (4,1%)	4 (2,4%)	0,326
Enterokokken	61 (14,8%)	28 (11,6%)	33 (19,4%)	0,029
Viridans-Streptokokken	43 (10,5%)	40 (16,6%)	3 (1,8%)	<0,001
Weitere Streptokokken	37 (9,0%)	23 (9,5%)	14 (8,2%)	0,648
HACEK Gruppe	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0 (0%)	1,000
Pilze	6 (1,5%)	2 (0,8%)	4 (2,4%)	0,236
Staphylococcus epidermidis	28 (6,8%)	12 (5,0%)	16 (9,4%)	0,079
Andere Erreger	39 (9,5%)	19 (7,9%)	20 (11,8%)	0,186
Enterokokken und andere Erreger	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	
Ohne Erreger	113 (27,5%)	62 (25,7%)	51 (30,0%)	0,339

3.3. Diagnostische Daten

Bei den Patienten mit Nativklappenendokarditis war vor allem die Aortenklappe (66,1%) betroffen, gefolgt von der Mitralklappe (45,0%) und der Trikuspidalklappe mit 5,8%. In Gruppe 1 hatten signifikant weniger Patienten einen Abszess als in Gruppe 2 (15,7% vs. 44,4%), demgegenüber hatten die Patienten der Gruppe 1 insgesamt signifikant häufiger Vegetationen (78,6% vs. 59,1%), besonders Vegetationen zwischen 11-20mm (40,6% vs. 22,8%). Detaillierte Daten sind aus Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Diagnostische Daten

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Betroffen:				
AK (isoliert)	128, (31,0%)	122 (50,4%)	6 (3,5%)	<0,001
AK (insgesamt)	168 (40,7%)	160 (66,1%)	8 (4,7%)	<0,001
MK (isoliert)	92 (22,3%)	74 (30,6%)	18 (10,5%)	<0,001
MK (insgesamt)	129 (31,2%)	109 (45,0%)	20 (11,7%)	<0,001
TK (isoliert)	7 (1,7%)	5 (2,1%)	2 (1,2%)	0,705
TK (insgesamt)	16 (3,9%)	14 (5,8%)	2 (1,2%)	0,017
AK+MK	33 (8,0%)	31 (12,8%)	2 (1,2%)	<0,001
MK+TK	2 (0,5%)	2 (0,8%)	0 (0%)	0,514
TAVI	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,414
AK+TK	5 (1,2%)	5 (2,1%)	0 (0%)	0,080
AK+TK+MK	2 (0,5%)	2 (0,8%)	0 (0%)	0,514
isolierte Prothesenendokarditis	143 (34,6%)	1 (0,4%)	142 (83,0%)	<0,001
Prothesenendokarditi s (insgesamt)	159 (38,5%)	1 (0,4%)	158 (92,4%)	<0,001
Insuffizienz (≥ Grad 2, mittelgradig)	359 (87,3%)	220 (91,7%)	139 (81,3%)	0,002
AK	108 (26,3%)	103 (42,9%)	5 (2,9%)	<0,001

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
MK	78 (19,0%)	67 (27,9%)	11 (6,4%)	<0,001
TK	8 (1,9%)	6 (2,5%)	2 (1,2%)	
AK+MK	32 (7,8%)	31 (12,9%)	1 (0,6%)	
MK+TK	3 (0,7%)	3 (1,3%)	0 (0%)	
Prothesenendokarditis	71 (17,3%)	0 (0%)	71 (41,5%)	
paraval. Leck	17 (4,1%)	1 (0,4%)	16 (9,4%)	
Prothesenendokarditis + paraval. Leck	17 (4,1%)	0 (0%)	17 (9,9%)	
Prothesenendokarditis + Flap	13 (3,2%)	0 (0%)	13 (7,6%)	
paraval. Leck + Klappe				
mehr als eine betroffene Klappe	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (1,2%)	
	10 (2,4%)	9 (3,8%)	1 (0,6%)	
Abszess	113 (27,8%)	37 (15,7%)	76 (44,4%)	<0,001
ASD	8 (2,0%)	5 (2,1%)	3 (1,8%)	1,000
VSD	15 (3,7%)	10 (4,2%)	5 (2,9%)	0,488
Vegetationen	285 (70,4%)	184 (78,6%)	101 (59,1%)	<0,001
<5mm	49 (12,1%)	29 (12,4%)	20 (11,7%)	
5-10mm	63 (15,6%)	33 (14,1%)	30 (17,5%)	
11-20mm	134 (33,1%)	95 (40,6%)	39 (22,8%)	
>20mm	39 (9,6%)	27 (11,5%)	12 (7,0%)	

AK – Aortenklappe; MK – Mitralklappe; TK – Trikuspidalklappe; TAVI – perkutaner Aortenklappenersatz; paraval. Leck – paravalvuläres Leck; ASD – Atriumseptumdefekt; PFO – persistierendes Foramen ovale

3.4. Intraoperative Daten

66,9% der ersten Gruppe erhielten einen Aortenklappeneingriff in Form von biologischem (51,2%) oder mechanischem (8,3%) Aortenklappenersatz (AKE), Aortenklappenrekonstruktion (AKR) (1,2%) oder biologischem (6,2%) und keinem

mechanischem (0%) Basisersatz. In Gruppe 2 erhielten mit 84,6% signifikant mehr Patienten eine Operation an der Aortenklappe, darunter waren der biologische (39,1%), mechanische (4,1%) Aortenklappenersatz, keine Aortenklappenrekonstruktion (0%), der biologische (38,5%) und mechanische (3,0%) Basisersatz. Mitralklappeneingriffe waren in Gruppe 1 signifikant häufiger (47,1% vs. 24,3%), zu den Operationen gehörten der biologische (32,2% vs. 19,5%), mechanische (5,0% vs. 0,6%) Mitralklappenersatz (MKE) oder die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) (9,9% vs. 4,1%). Abbildung 3 vergleicht prozentual einige häufig genutzte Operationsverfahren der linken Herzhälfte der unterschiedlichen Patientengruppen.

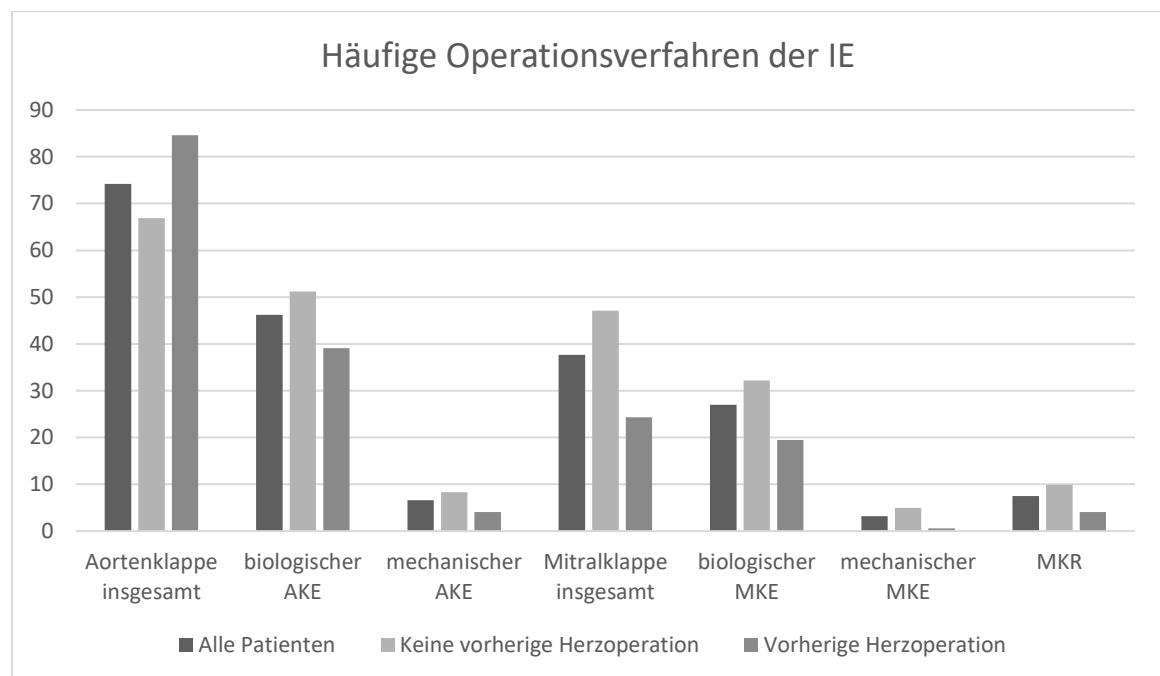


Abbildung 3: Häufige Operationsverfahren der IE des linken Herzens unterschiedlicher Patientengruppen in prozentualen Anteilen

Eingriffe des rechten Herzens waren seltener. Trikuspidalklappeneingriffe (5,4% vs. 1,2%) bestanden ausschließlich aus biologischem Trikuspidalklappenersatz (0,8% vs. 0,6%) und Trikuspidalklappenrekonstruktion (4,5% vs. 0,6%). An der Pulmonalklappe wurde nur ein Patient der Gruppe 2 in Form eines biologischen Pulmonalklappenersatzes operiert (0,6%).

Während des Klappeneingriffs bzw. der Klappeneingriffe wurden in 47,1% der Gruppe 1 und 46,7% der Gruppe 2 weitere Eingriffe am Herzen vorgenommen. Dazu gehörten der aortokoronare Bypass (16,5% vs. 5,3%, p=0,001), Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts (0,4% vs. 0%, p=1,000), Schrittmacherimplantation (2,5% vs. 3,6%, p=0,562), Verschluss eines Atriumseptumdefekts (0,8% vs. 1,2%, p=1,000), andere Eingriffe am Herzen (18,6% vs. 33,1%), sowie Kombinationen der oben genannten Eingriffe (8,3% vs. 3,6%, p=0,053). Thorakale Aortenoperationen kamen signifikant häufiger in Gruppe 2 vor (3,7% vs. 27,4%). Weitere erfasste Informationen sind aus Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Intraoperative Daten

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
AK:	305 (74,2%)	162 (66,9%)	143 (84,6%)	<0,001
AKE Bio	190 (46,2%)	124 (51,2%)	66 (39,1%)	
AKE Mech	27 (6,6%)	20 (8,3%)	7 (4,1%)	
AKR	3 (0,7%)	3 (1,2%)	0 (0%)	
Basisersatz Bio	80 (19,5%)	15 (6,2%)	65 (38,5%)	
Basisersatz Mech	5 (1,2%)	0 (0%)	5 (3,0%)	
MK:	155 (37,7%)	114 (47,1%)	41 (24,3%)	<0,001
MKE Bio	111 (27,0%)	78 (32,2%)	33 (19,5%)	
MKE Mech	13 (3,2%)	12 (5,0%)	1 (0,6%)	
MKR	31 (7,5%)	24 (9,9%)	7 (4,1%)	
TK:	15 (3,6%)	13 (5,4%)	2 (1,2%)	0,026
TKE Bio	3 (0,7%)	2 (0,8%)	1 (0,6%)	
TKR	12 (2,9%)	11 (4,5%)	1 (0,6%)	
PK: PKE Bio	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,411
Mit:	193 (47,0%)	114 (47,1%)	79 (46,7%)	0,942
ACB	49 (11,9%)	40 (16,5%)	9 (5,3%)	0,001
VSD Verschluss	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0 (0%)	1,000

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappen- endokarditis (n=242, 59%)	Prothesen- endokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
SM	12 (2,9%)	6 (2,5%)	6 (3,6%)	0,562
andere	101 (24,6%)	45 (18,6%)	56 (33,1%)	
ASD Verschluss	4 (1,0%)	2 (0,8%)	2 (1,2%)	1,000
mehrere	26 (6,3%)	20 (8,3%)	6 (3,6%)	0,053
Thorakaler Aorteneingriff	55 (13,4%)	9 (3,7%)	46 (27,4%)	<0,001
Thorakaler Aorteneingriff (Anzahl)	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-3)	0,207

AK – Aortenklappe; AKE – Aortenklappenersatz; Bio – biologisch; Mech – mechanisch; AKR – Aortenklappenrekonstruktion; MK – Mitralklappe; MKE – Mitralklappenersatz; MKR – Mitralklappenrekonstruktion; TK – Trikuspidalklappe; TKE – Trikuspidalklappenersatz; TKR – Trikuspidalklappenrekonstruktion; PK – Pulmonalklappe; PKE – Pulmonalklappenersatz; ACB – aortokoronarer Bypass; VSD – Ventrikelseptumdefekt; SM – Schrittmacher; ASD – Atriumseptumdefekt

Die Operationsdauer war im Schnitt in der Gruppe mit Nativklappenendokarditis 112 min signifikant kürzer (Median 244 min) gegenüber den Patienten mit Prothesenendokarditis (Median 356min). Die kardiopulmonale Bypasszeit (144min vs. 208min) und die Aortenklemmzeit (99min vs. 154min) dauerten ebenfalls signifikant länger in der zweiten Gruppe wie in Abbildung 4 und Tabelle 12 dargestellt.

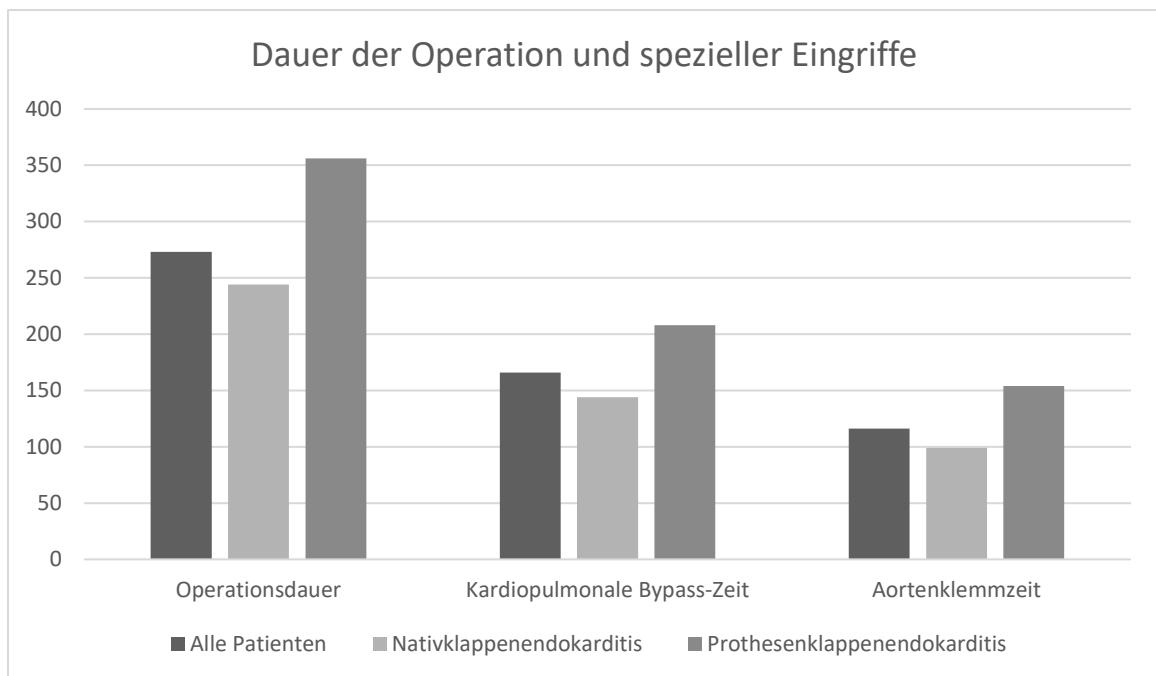


Abbildung 4: Dauer der Operation und spezieller Eingriffe im Median in Minuten

Tabelle 12: Daten zur Operation

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendokarditis (n=242, 59%)	Prothesenendokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Operationsdauer [min]	273 (220;355)	244 (198;281)	356 (299;428)	<0,001
kardiopulmonale Bypass Zeit [min]	166 (125;215)	144 (111;177)	208 (169;259)	<0,001
Aortenklemmzeit [min]	116 (86;156)	99 (77;124)	154 (117;181)	<0,001
Stillstandzeit [min]	0 (0-36)	0 (0-32)	0 (0-36)	<0,001
Anzahl der Erythrozyten-Konzentrate, Einheiten	3 (0-27)	2 (0-14)	4 (0-27)	<0,001
Anzahl der gefrorenen Frischplasma, Einheiten	0 (0-13)	0 (0-8)	0 (0-13)	<0,001
Anzahl der Thrombozyten-Konzentrate, Einheiten	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-6)	<0,001

3.5. Laborwerte

Die erfassten Laktatwerte der Patientengruppen waren im Median postoperativ in der zweiten Gruppe bis einschließlich zum zweiten postoperativen Tag signifikant höher als in der ersten Gruppe. Laktat gilt als Parameter einer Hypoxie mit einem Referenzwert zwischen 0,5 und 2,2 mmol/l. Es wurden der erste bekannte Wert nach der Operation (1,8 vs. 2,7mmol/l), Werte die zwischen 0,5 bis 1,5 Stunden (1,7 vs. 2,7mmol/l), 1,5 bis 3 Stunden (1,5 vs. 2,2mmol/l), 6 bis 8 Stunden (1,3 vs. 1,8 mmol/l), 12 bis 20 Stunden nach der Operation (1,1 vs. 1,3mmol/l), sowie Laktatwerte des ersten (1,1 vs. 1,3mmol/l), zweiten (1,0 vs. 1,2mmol/l) und dritten (0,9 vs. 0,9mmol/l, p=0,474) postoperativen Tages erfasst.

Um die Nierenfunktion zu überprüfen wurden das Serum-Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gemessen. Die Mediane der Kreatininwerte waren vor allem präoperativ (94 vs. 112µmol/l), 12 bis 20 Stunden nach dem Eingriff (94 vs. 130µmol/l), am ersten (94 vs. 127µmol/l) und zweiten postoperativen Tag (92 vs. 119µmol/l) signifikant erhöht (p<0,001). Die glomeruläre Filtrationsrate war insgesamt in der ersten Gruppe höher als in der zweiten mit der höchsten Signifikanz am ersten postoperativen Tag (61 vs. 50ml/min, p=0,001).

Der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) war vor der Operation (47,3 vs. 37,6mg/l, p=0,075) und am ersten postoperativen Tag (107,0 vs. 93,3mg/l, p=0,135) in der Gruppe 1 höher. Am dritten (143,5 vs. 171,9 mg/l), vierten (104,4 vs. 115,3mg/l) und achten (58,8 vs. 70,1mg/l) postoperativen Tag war das CRP in der zweiten Gruppe im Mittel signifikant höher. Weitere Daten befinden sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 13: Laborwerte

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendo-karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo-karditis (n=171, 41%)	p-Wert
Laktat präoperativ [mmol/l]	0,8 (0,6;1,1)	0,8 (0,6;1,1)	0,8 (0,6;1,1)	0,853
Laktat erster bekannter	2,1 (1,4;3,6)	1,8 (1,3;2,6)	2,7 (1,7;5,2)	<0,001

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendokarditis (n=242, 59%)	Prothesenendokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Wert nach OP [mmol/l]				
Laktat 0,5-1,5h postoperativ [mmol/l]	1,9 (1,4;3,5)	1,7 (1,3;2,6)	2,7 (1,7;5,0)	<0,001
Laktat 1,5-3h postoperativ [mmol/l]	1,7 (1,2;3,7)	1,5 (1,0;2,3)	2,2 (1,5;5,7)	<0,001
Laktat 6-8h postoperativ [mmol/l]	1,4 (1,0;2,7)	1,3 (0,9;2,2)	1,8 (1,2;3,9)	<0,001
Laktat 8-12h postoperativ [mmol/l]	1,3 (0,9;2,0)	1,2 (0,9;1,7)	1,6 (1,1;2,8)	<0,001
Laktat 12-20h postoperativ [mmol/l]	1,2 (0,9;1,7)	1,1 (0,8;1,6)	1,3 (1,0;2,2)	<0,001
Laktat 1. postop Tag [mmol/l]	1,2 (0,9;1,8)	1,1 (0,9;1,6)	1,3 (1,0;2,3)	<0,001
Laktat 2. postop Tag [mmol/l]	1,1 (0,8;1,5)	1,0 (0,8;1,4)	1,2 (0,9;1,7)	0,026
Laktat 3. postop Tag [mmol/l]	0,9 (0,7;1,3)	0,9 (0,7;1,3)	0,9 (0,7;1,3)	0,474

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendokarditis (n=242, 59%)	Prothesenendokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Kreatinin präoperativ [μ mol/l]	102 (77;146)	94 (71;139)	112 (88;156)	<0,001
Kreatinin 6-12h postop [μ mol/l]	109 (76;149)	97 (74;149)	124 (91;150)	0,020
Kreatinin 12-20h postop [μ mol/l]	111 (77;150)	94 (71;143)	130 (91;161)	<0,001
Kreatinin 1. postop Tag [μ mol/l]	112 (77;150)	94 (70;143)	127 (91;163)	<0,001
Kreatinin 2. postop Tag [μ mol/l]	105 (72;152)	92 (67;148)	119 (87;158)	<0,001
Kreatinin 3. postop Tag [μ mol/l]	96 (70;146)	85 (65;146)	107 (82;147)	0,002
Kreatinin 8. postop Tag ± 1 Tag [μ mol/l]	92 (75;138)	85 (69;142)	104 (80;132)	0,010
GFR präoperativ [ml/min]	61 (42;65)	61 (45;65)	59 (36;66)	0,131
GFR nach Aufnahme auf ICU [ml/min]	61 (42;63)	61 (47;63)	60 (38;64)	0,119

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendo-karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo-karditis (n=171, 41%)	p-Wert
GFR 6-12h nach OP [ml/min]	61 (42;61)	61 (46;61)	53 (39;61)	0,033
GFR 12-20h nach OP [ml/min]	59 (40;61)	61 (44;61)	52 (37;61)	0,005
GFR 1. postop Tag [ml/min]	59 (39;61)	61 (44;61)	50 (36;61)	0,001
GFR 2. postop Tag [ml/min]	61 (38;63)	61 (42;64)	53 (38;63)	0,038
GFR 3. postop Tag [ml/min]	61 (42;68)	61 (46;73)	61 (39;68)	0,266
GFR 8. postop Tag ±1 Tag [ml/min]	61 (45;75)	61 (45;78)	61 (45;73)	0,743
CRP präoperativ	42,7 (16,4;90,5)	47,3 (19,7;94,7)	37,6 (13,5;78,1)	0,075
CRP 1. postop Tag [mg/l]	103,5 (64,7;144,5)	107,0 (73,6;147,1)	93,3 (60,1;140,0)	0,135
CRP 3. postop Tag [mg/l]	155,9 (110,0;212,0)	143,5 (103,0;189,8)	171,9 (125,9;235,1)	0,001
CRP 4. postop Tag [mg/l]	111,0 (76,7;162,8)	104,4 (70,5;147,7)	115,3 (86,8;172,6)	0,018

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendo-karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo-karditis (n=171, 41%)	p-Wert
CRP 8. postop Tag ± 2 Tage [mg/l]	63,4 (36,9;98,0)	58,8 (33,3;97,5)	70,1 (44,3;99,2)	0,045
Leukozyte n präoperativ [$10^9/l$]	8,79 (6,68;11,38)	8,94 (6,70;11,87)	8,49 (6,64;10,82)	0,200
Leukozyte n erster bekannter Wert nach OP [$10^9/l$]	1640 (10,68;22,59)	16,76 (10,84;2352)	15,47 (10,17;21,04)	0,138
Leukozyte n zweiter bekannter Wert nach OP [$10^9/l$]	12,82 (9,28;17,25)	12,39 (9,15;16,60)	13,11 (9,60;18,01)	0,356
Leukozyte n 1. postop Tag [$10^9/l$]	10,81 (8,17;14,13)	10,68 (8,12;13,88)	11,37 (8,28;14,51)	0,315
Leukozyte n 2. postop Tag [$10^9/l$]	10.51 (8,38;13,52)	10,44 (8,49;12,79)	10,58 (8,20;14,45)	0,525
Leukozyte n 3. postop Tag [$10^9/l$]	9.75 (7,73;12,63)	9,66 (7,84;12,45)	9,86 (7,63;13,46)	0,937

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendokarditis (n=242, 59%)	Prothesenendokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Leukozyte n 8. postop Tag \pm 1 Tag [10 ⁹ /l]	8.78 (6,97;11,35)	8,92 (7,01;11,35)	8,75 (6,84;11,35)	0,562

OP – Operation; postop – postoperativ; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; ICU – intensive care unit; CRP – C-reaktives Protein

3.6. Postoperativer Verlauf und Outcome

Im Anschluss an die Operation hatten 25,1% der Gruppe 1 und 35,4% der Gruppe 2 ein akutes Nierenversagen (p=0,027). In den ersten 24 Stunden nach der Operation verloren die Patienten der Gruppe 1 im Schnitt 500ml Blut über die Drainagen. Die Patienten der Gruppe 2 verloren im Mittel 700ml Blut (p=0,005). Der Median an Gaben von gefrorenen Frischplasmaeinheiten lag sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden als auch innerhalb der ersten 48 Stunden bei 0 Frischplasmaeinheiten in der Gruppe 1 gegenüber 3 Frischplasmaeinheiten in der zweiten Gruppe. Die Patienten mit Nativklappenendokarditis hatten zu 76,9% einen Sinusrhythmus bei der Entlassung, während die Gruppe mit Prothesenendokarditis zu 51,9% mit einem Sinusrhythmus entlassen wurde (p<0,001). 11,6% der ersten Gruppe und 31,8% der zweiten Gruppe wurden mit einem anderen Rhythmus als einem Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern entlassen (p<0,001). Im Anschluss an die Operation war der signifikant größere Anteil der Schrittmacherpatienten der zweiten Gruppe zugehörig (7,5% vs. 17,6%).

Die Krankenhaussterblichkeit lag insgesamt bei 16,6% (11,3% vs. 24,1%, p=0,001). 12,1% der Patienten starben innerhalb von 7 Tagen nach der Operation (7,4% vs. 18,7%, p=0,001) und 17,9% innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (13,2% vs. 24,6%, p=0,003). Die erfassten Daten zum postoperativen Verlauf sind aus Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Postoperativer Verlauf

	Alle Patienten n (n=413)	Nativklappenendo-karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo-karditis (n=171, 41%)	p-Wert
AKI nach KDIGO	115 (29,3%)	59 (25,1%)	56 (35,4%)	0,027
AKI nach KDIGO Stadien				0,901
1	45 (39,5%)	24 (40,7%)	21 (38,2%)	
2	5 (4,4%)	2 (3,4%)	3 (5,5%)	
3	64 (56,1%)	33 (55,9%)	31 (56,4%)	
Postop neue Dialyse/Hämofiltration	61 (15,6%)	31 (13,2%)	30 (19,0%)	0,124
Hämodialyse [Tag]	5 (3;9)	5 (3;8)	4 (2;13)	0,527
Postoperativer Status				0,164
Stabil	69 (17,2%)	44 (18,5%)	25 (15,3%)	
Stabil mit niedrig dosierten Katecholaminen	178 (44,4%)	111 (46,6%)	67 (41,1%)	
Stabil mit hoch dosierten Katecholaminen	138 (34,4%)	77 (32,4%)	61 (37,4%)	

	Alle Patienten n (n=413)	Nativklappenendo- karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo- karditis (n=171, 41%)	p- Wert
IABP/ECLS mit Katecholaminen	16 (4,0%)	6 (2,5%)	10 (6,1%)	
24 h postop Drainagenblut [ml]	600 (300;110 0)	500 (250;1075)	700 (438;1163)	0,005
Rethorakotomie wegen Tamonade/Nachblutu- ng	50 (12,4%)	30 (12,6%)	20 (12,1%)	0,897
24 h postop Anzahl der Erythrozyten- Konzentrate, Einheit	2 (0-27)	2 (0-21)	2 (0-27)	0,334
24 h postop Anzahl der gefrorenen Frischplasmaeinhei- te n,	0 (0-29)	0 (0-18)	3 (0-29)	<0,00 1
24 h postop Anzahl der Thrombozyten- Konzentrate, Einheit,	0 (0-8)	0 (0-5)	0 (0-8)	0,359
48h postop Anzahl der Erythrozyten- Konzentrate, Einheit,	2 (0-27)	2 (0-23)	2 (0-27)	0,401
48h postop Anzahl der gefrorenen Frischplasmaeinhei- te n,	0 (0-35)	0 (0-24)	3 (0-35)	0,001
48h postop Anzahl der Thrombozyten- Konzentrate, Einheit,	0 (0-9)	0 (0-6)	0 (0-9)	0,673
Beatmungsdauer [h]	16 (9;45)	15 (9;46)	17 (10;44)	0,323

	Alle Patienten n (n=413)	Nativklappenendo- karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo- karditis (n=171, 41%)	p- Wert
Reintubation	49 (12,3%)	29 (12,1%)	20 (12,5%)	0,901
Tracheotomie	57 (14,5%)	32 (13,7%)	25 (15,8%)	0,554
ICU Dauer des Aufenthalts [Tage]	3 (1;7)	3 (1;7)	3 (1;8)	0,381
Wiederaufnahme auf ICU	34 (8,5%)	24 (10,0%)	10 (6,3%)	0,194
Wiederaufnahme auf ICU [Tage] postop	9,5 (5,0;16,3)	10,0 (5,0;16,0)	11,0 (5,8;17,8)	0,739
Postoperative Tage bis zu Entlassung/Verlegung /Tod	10 (7;16)	9 (7;15)	11 (7;18)	0,111
Postoperatives Delir	64 (16,1%)	33 (13,8%)	31 (19,7%)	0,112
Neurologische Schädigung (TIA/Schlaganfall)	27 (6,8%)	15 (6,3%)	12 (7,6%)	0,617
TIA	9 (2,3%)	4 (1,7%)	5 (3,2%)	0,624
Schlaganfall	18 (4,5%)	11 (4,6%)	7 (4,4%)	0,624
Reanimation	22 (5,5%)	12 (5,0%)	10 (6,3%)	0,591
Sinusrhythmus, 	233 (67,5%)	166 (76,9%)	67 (51,9%)	<0,00 1
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern, 	17 (4,9%)	11 (5,1%)	6 (4,7%)	0,855

	Alle Patienten n (n=413)	Nativklappenendo- karditis (n=242, 59%)	Prothesenendo- karditis (n=171, 41%)	p- Wert
anderer Rhythmus,	66 (19,2%)	25 (11,6%)	41 (31,8%)	<0,001
Postop Schrittmacherträger	47 (11,6%)	18 (7,5%)	29 (17,6%)	0,002
Postop Myokardinfarkt	5 (1,3%)	4 (1,7%)	1 (0,6%)	0,652
Postop bronchopulmonale Infektion	45 (11,1%)	25 (10,4%)	20 (12,0%)	0,607
Sepsis	54 (13,3%)	28 (11,7%)	26 (15,6%)	0,254
Wundheilungsstörung (VAC/Revision),	9 (2,5%)	7 (3,1%)	2 (1,4%)	0,492
Krankenhaussterbli- chkeit	68 (16,6%)	27 (11,3%)	41 (24,1%)	0,001
Herztod	10 (14,3%)	2 (6,9%)	8 (19,5%)	0,247
Hirntod	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (2,4%)	0,247
Sepsis	9 (12,9%)	3 (10,3%)	6 (14,6%)	0,247
MOF	50 (71,4%)	24 (82,8%)	26 (63,4%)	0,247
7-Tage-Mortalität	50 (12,1%)	18 (7,4%)	32 (18,7%)	0,001
30-Tage-Mortalität	74 (17,9%)	32 (13,2%)	42 (24,6%)	0,003

AKI – akutes Nierenversagen; KDIGO – kidney disease: improving global outcomes; postop – postoperativ; IABP – intraaortale Ballonpumpe; ECLS – extrakorporeller Life support; ICU – intensive care unit; VAC – Vakuumtherapie; MOF – Multiorganversagen

3.7. Follow-up

Die Follow-up Zeit nach der Operation betrug bei den Patienten mit Nativklappenendokarditis 3,3 Jahre (3,8 Jahre), bei Patienten mit Prothesenendokarditis lag der Wert bei 1,6 Jahren (1,8 Jahre) ($p<0,001$). Für 24 Patienten ließ sich nur ein 30-Tage Follow-up erfassen, wie Tabelle 15 verdeutlicht.

Tabelle 15: Follow-up

	Alle Patienten (n=413)	Nativklappenendokarditis (n=242, 59%)	Prothesenendokarditis (n=171, 41%)	p-Wert
Überleben/Follow-up Zeit [Jahre]	2,8 (0,1;7,0)	3,3 (0,5;8,0)	1,6 (0,9;5,1)	<0,001
Nur 30-Tage Follow-up	24 (5,8%)	15 (6,2%)	9 (5,3%)	0.689
Überleben/Follow-up Zeit [Jahre], Patienten mit vollständigem Follow-up, n = 389	3,1 (0,4;7,1)	3,8 (0,9;8,2)	1,8 (0,1;5,3)	<0,001

Die folgende Abbildung 5 zeigt die Überlebensrate in Form einer Kaplan-Meier-Kurve über einen Zeitraum von bis zu 17 Jahren im Anschluss an die Operation der Herzklappe. Es werden das Überleben der Nativklappenendokarditis mit dem der Prothesenendokarditis verglichen. Nach einem Jahr lebten aus der Nativklappenendokarditis Gruppe noch 79% gegenüber 65% der Prothesenendokarditis Gruppe. Nach drei Jahren lebten aus der ersten Gruppe noch 71%, in der Gruppe 2 waren es 58% der Patienten. Nach 5 Jahren betrug der Anteil der Überlebenden aus Gruppe 1 66%, in Gruppe 2 war der Anteil 51%. Nach 10 Jahren lebten aus Gruppe 1 noch 54%, aus Gruppe 2 waren es 34%.

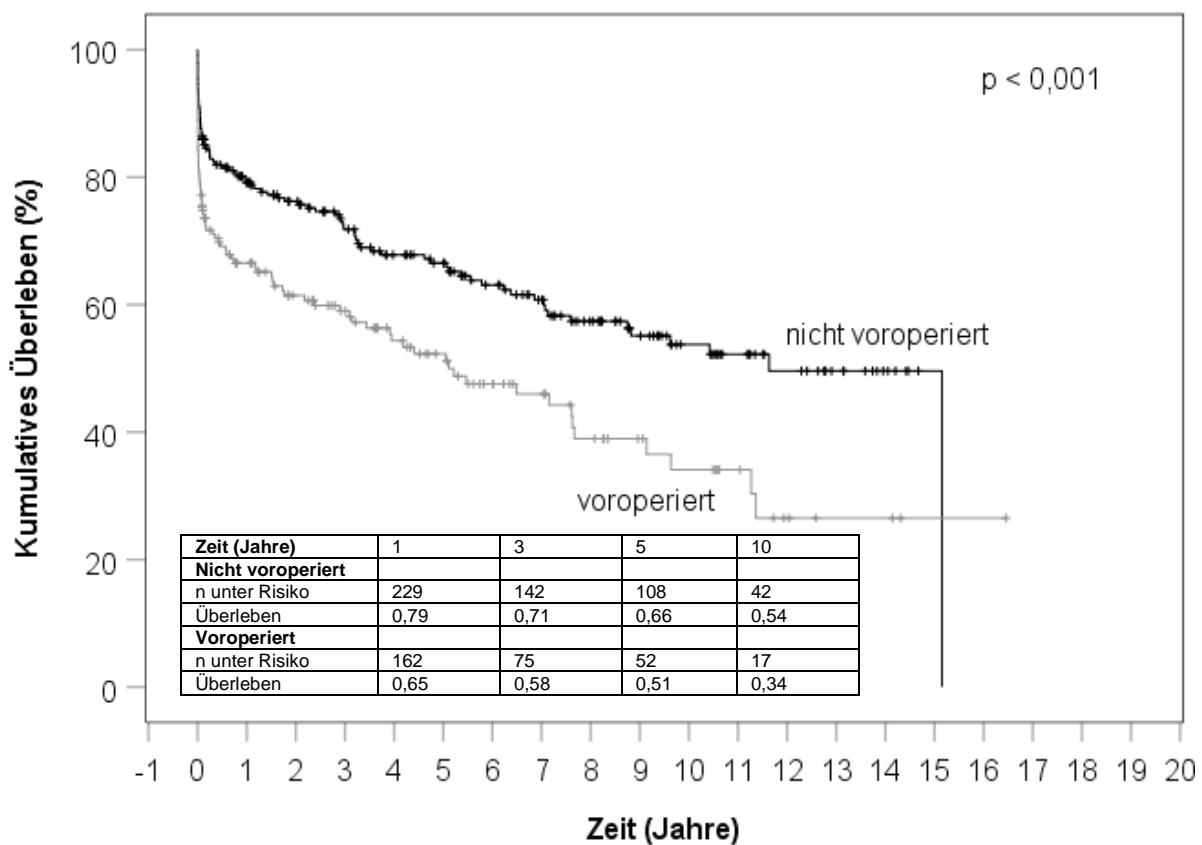


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben von Patienten mit IE mit und ohne vorherige Herzoperation

3.8. Multivariable Analyse

In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren weibliches Geschlecht (Odds Ratio 2,076), hohes Alter (Odds Ratio 1,028), Dialysepflichtigkeit (Odds Ratio 2,754), NYHA Stadium IV (Odds Ratio 3,055), Prothesenklappenendokarditis (Odds Ratio 2,162), kardiogener Schock (Odds Ratio 3,946), neurologisches Defizit (TIA oder Schlaganfall) (Odds Ratio 2,976) und Abszess (Odds Ratio 2,306), wie in Tabelle 16 dargestellt, Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität für Patienten mit IE. Dies bedeutet, dass Patientinnen weiblichen Geschlechtes und Patienten mit Prothesenklappenendokarditis ein etwa doppelt so hohes ermitteltes Risiko haben innerhalb von 30 Tagen zu versterben. Patienten mit Dialysepflichtigkeit, NYHA Stadium IV oder neurologischem Defizit haben ein dreifach erhöhtes ermitteltes Risiko

innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben und Patienten mit kardiogenem Schock haben ein etwa vierfach erhöhtes ermitteltes Risiko innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu versterben.

Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse für die 30-Tage-Mortalität für Endokarditispatienten

Prädiktoren	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Weibliches Geschlecht	2,076	1,095-3,934	0,025
Alter [Jahre]	1,028	1,004-1,053	0,021
Dialyse (akut and chronisch)	2,754	1,247-6,080	0,012
NYHA IV	3,055	1,544-6,044	0,001
Prothesenklappenendokarditis	2,162	1,085-4,311	0,028
Kardiogener Schock	3,946	1,199-12,990	0,024
Neurologische Defizite (TIA oder Schlaganfall)	2,976	1,481-5,981	0,002
Abszess	2,306	1,220-4,361	0,010

4. Diskussion

Die infektiöse Endokarditis stellt trotz moderner antibiotischer und kardiochirurgischer Therapiemöglichkeiten und der Arbeit im Endokarditis-Team weiterhin eine große Herausforderung dar und ist noch immer mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Plicht et al. 2016; Baumgartner et al. 2017). Patienten mit IE haben in der Regel eine schlechte Prognose mit hoher Komplikationsrate, wie Herzinsuffizienz oder Schlaganfall. Die Prognose der Prothesenklappenendokarditis ist in der Regel schlechter als die der Nativklappenendokarditis. Dies bezieht sich sowohl auf häufigere Morbidität im Anschluss an die Operation als auch auf das Langzeitüberleben (Baumgartner et al. 2017; Weber et al. 2020).

4.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 413 Patienten erfasst. Diese Patienten erhielten zwischen Januar 2002 und Februar 2020 einen kardiochirurgischen Eingriff an den Herzklappen aufgrund einer infektiösen Endokarditis. Der Inhalt dieser Arbeit befasst sich mit zwei unterschiedlichen Gruppen, die insgesamt einen Altersmedian von $61 \pm 14,9$ Jahren hatten. Die erste Gruppe der Nativklappenendokarditis Patienten waren $58,3 \pm 15,5$ Jahre alt, gegenüber der Prothesenklappenendokarditis Patienten mit $64,9 \pm 13,2$ Jahren. Andere Studien stellten für Patienten mit IE, die einen Herzklappenersatz erhielten, ebenfalls einen höheren Altersmedian bei Patienten mit Prothesenklappenendokarditis fest, wie (Manne et al. 2012) mit 54,3 vs. 58,7 Jahren oder (Weber et al. 2021) mit 63 vs. 69 Jahren. Der weibliche Anteil lag in der vorliegenden Arbeit bei 25,4% (24,4% vs. 26,9%). In anderen Veröffentlichungen war der Anteil an Frauen mit IE mit 36,1% (Pang et al. 2015) oder mit 28,7% bei (Manne et al. 2012) höher. Bei (Weber et al. 2020) war der Anteil der weiblichen Patientinnen insgesamt bei 22,5% und nach Propensity-Matching in der Gruppe mit Nativklappenendokarditis höher als in der Gruppe mit Prothesenendokarditis (27,8% vs. 24,1%). Der BMI hatte in der vorliegenden Studie insgesamt einen signifikant höheren Wert in der zweiten Gruppe (25,5 vs. 26,1 kg/m²). In der Studie von (Weber et al. 2020) war der BMI in der zweiten Gruppe zwar höher, aber nicht signifikant (25,4 vs. 26,1 kg/m²). (Edlin et al. 2013) erfasste einen BMI von 25,1 vs. 25,5 kg/m². Tendenziell kann davon ausgegangen werden, dass Patienten in höherem Alter aus

unterschiedlichen Gründen, wie mehr Komorbiditäten oder Immobilität, einen höheren BMI haben.

Der logistische (16,8 vs. 43,5) und der additive EuroSCORE I (9 vs. 13), sowie der EuroSCORE II (6,9 vs. 21,2) als Risikoscores für das Versterben innerhalb von 30 Tagen postoperativ waren signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit Prothesenklappenendokarditis. (Weber et al. 2020) fand ähnlich zu diesen Ergebnissen einen höheren EuroSCORE II in der Gruppe mit Prothesenklappenendokarditis (7,0 vs. 10,0). (Edlin et al. 2013) erfasste einen additiven EuroSCORE I von 9 vs. 13, was sich mit den vorliegenden Daten deckt.

Einige Vorerkrankungen wurden in dieser Arbeit besonders mit der zweiten Patientengruppe assoziiert, wie arterielle Hypertonie (45,9% vs. 75,4%), Hyperlipoproteinämie (21,5% vs. 37,4%) und KHK (38,0% vs. 50,6%). (Weber et al. 2021) hat ähnliche Ergebnisse für die Patienten mit Prothesenklappenendokarditis beschrieben mit signifikant häufigerem präoperativem Befund einer arteriellen Hypertonie (46% vs. 55%), KHK (23% vs. 32%) und präoperativ akutem Nierenversagen (32% vs. 41%). In dieser Arbeit trat die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 30% signifikant häufiger in der Gruppe der Prothesenklappenendokarditis Patienten auf (7,4% vs. 14,9%). Dieses Ergebnis hat sich in der Studie von (Weber et al. 2020) nicht bestätigt. Die hohe Übereinstimmung zu den ermittelten Daten von (Weber et al. 2020) ist möglicherweise auf den ähnlichen Zeitraum (2009 bis 2018) und lokale Nähe (Köln) zurückzuführen. (Musci et al. 2010a) hat dokumentiert, dass 44,4% der Patienten mit Prothesenendokarditis eine arterielle Hypertonie hatten. Andere Studien zeigen, dass Menschen mit Nativklappenendokarditiden einen höheren Anteil an chronischen Erkrankungen haben (Wang et al. 2007), was daran liegen könnte, dass Menschen mit Prothesenendokarditiden nur in relativ gesundem Zustand länger überleben und Patienten mit einem Herzklappenersatz und weiteren chronischen Erkrankungen früher versterben.

Eine Endokarditis des rechten Herzens und vor allem der Trikuspidalklappe (3,9%) war insgesamt selten. (Miró et al. 2003) beschreibt eine Häufung der rechtsseitigen Endokarditis bei Patienten mit i.v. Drogenabusus und Schrittmachern mit intrakardialen Elektroden oder mit Zentralvenenkatheter.

4.2. Präoperativer Verlauf

In der gesamten Patientengruppe, die eine Operation aufgrund einer IE erhielten, wurden 21,8% notfallmäßig operiert. Der Entscheidung zur Notfallopoperation wurde aufgrund unterschiedlicher Faktoren wie dem hämodynamischen Status, dem Ausmaß einer vorhandenen Sepsis und dem Risiko einen Schlaganfall zu erhalten erteilt. Insgesamt erhielten die Patienten in der Nativklappenendokarditis Gruppe signifikant häufiger einen Notfalleingriff (29,8% vs. 10,5%), ebenso wie sie häufiger einen präoperativen Schlaganfall erlitten (23,6% vs. 11,1%). Der höhere Anteil an präoperativen Schlaganfällen könnte durch die höhere Embolisationsgefahr, die durch die Vegetationen besteht, zustande kommen. Vegetationen sind gehäuft in der Nativklappenendokarditis Patientengruppe nachgewiesen worden (78,6% vs. 59,1%). Das Ziel des zeitnahen Eingriffs hat einen kurativen Ansatz mit dem Verhindern von Schlaganfällen und einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie der Wiederherstellung der Klappenfunktion (Murdoch et al. 2009). Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden wird durch eine fröhe antibiotische Therapie verringert (Dickerman et al. 2007).

Die Untersuchung des Erregerspektrums in dieser Arbeit ergab folgende Ergebnisse MSSA (22,4% vs. 16,5%), MRSA (4,1% vs. 2,4%), Enterokokken (11,6% vs. 19,4%), Streptococcus viridans (16,6% vs. 1,8%), weitere Streptokokken (9,5% vs. 8,2%), Bakterien der HACEK Gruppe (0,4% vs. 0%), Pilze (0,8% vs. 2,4%), andere Erreger (7,9% vs. 11,8%) und kein Erregernachweis (25,7% vs. 30,0%). Andere Studien haben von 8,1% bis zu 40,5% negative Blutkulturen nachgewiesen (Manne et al. 2012; Pang et al. 2015; Babeş et al. 2021; Lamas et al. 2016). Diese Arbeit erhielt bei insgesamt 27,5% keinen Erregernachweis. Ein möglicher Grund für negative Blutkulturen kann eine vorangegangene langwierige Antibiotikatherapie mit persistierenden Mikroorganismen sein. Obwohl insgesamt nicht immer ein Nachweis durch Blutkulturen gelingt, besteht häufig ein erfolgreicher Erregernachweis durch z.B. Serologien oder direkte Untersuchung der Herzklappen im Anschluss an den Klappeneingriff (Lamas und Eykyn 2003). Der häufigste nachgewiesene Erreger für die native IE war *Staphylococcus aureus*, dicht gefolgt von *Viridans-Streptokokken*, was sich ebenso in den Ergebnissen von (Manne et al. 2012) zeigt. Bei den Prothesenklappenendokarditis Patienten waren Enterokokken und *Staphylococcus*

aureus die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. (Weber et al. 2020), die ebenfalls Daten in Deutschland erhoben haben, konnten diese beiden Erreger auch als häufigste Erreger der Prothesenendokarditis nachweisen. (Luciani et al. 2017) und (Manne et al. 2012) hingegen haben für die Prothesenendokarditis am häufigsten Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. Die Häufigkeit an Staphylococcus aureus-assoziierten Endokarditiden hat unter anderem aufgrund von i.v. Drogenabusus oder invasiven medizinischen Verfahren zugenommen und ist z.B. durch die Zunahme an Antibiotikaresistenzen (Naimi et al. 2003) potentiell letal (Murdoch et al. 2009). Staphylococcus aureus-Infektionen sind mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert und durch ein höheres Risiko an Embolien, Schlaganfällen und höhere Mortalitätsrate gekennzeichnet (Fowler et al. 2005).

4.3. Diagnostische Daten

Insgesamt ist die linke Herzseite um ein Vielfaches häufiger durch IE betroffen als die rechte (Manne et al. 2012; Pang et al. 2015). Die vorliegenden Daten zeigen, dass vor allem die Aortenklappe (40,7%) betroffen war, gefolgt von der Mitralklappe (31,2%). Die Aortenklappe war in 26,3% zu insuffizient (Grad 2 und mehr) und die Mitralklappe zu 19,0%. Der Anteil der Aortenklappenersätze/-rekonstruktionen war signifikant höher in der Prothesenendokarditisgruppe (66,9% vs. 84,6%), wogegen die Ersätze und Rekonstruktionen der Mitralklappe (47,1% vs. 24,3%) in der Gruppe der Nativklappenendokarditis häufiger auftrat, was sich auch in den Studien von (Manne et al. 2012) und (David et al. 2007) widerspiegelt. Andere Quellen zeigen, dass die Mitralklappe häufiger betroffen ist als die Aortenklappe (Pang et al. 2015; Murdoch et al. 2009). Diese Ergebnisse sind möglicherweise aufgrund der jeweiligen Lokalisation der Studien unterschiedlich. Diese Arbeit wurde auf Basis von Daten aus Deutschland verfasst, ebenso wie die Studie von (David et al. 2007). (Manne et al. 2012) erfasste Daten in den Vereinigten Staaten von Amerika, (Pang et al. 2015) ermittelte Daten in China und (Murdoch et al. 2009) hat die Daten aus 25 unterschiedlichen Ländern verglichen. Die jeweils betroffenen Herzklappenschäden können also möglicherweise auf unterschiedliche Lebensweisen oder Erregerspektren in unterschiedlichen Lokalisationen bzw. Ländern zurückgeführt werden. (Pang et al. 2015) hat außerdem

ein recht junges Patientenkollektiv ausgewählt mit einem Mittelwert von $47,4 \pm 14,9$ Jahren.

Die chirurgische Therapie bestand im UKSH, wie auch bei (Pang et al. 2015) beschrieben, zumeist aus einem biologischen Klappenersatz. Die Therapie der Aortenklappenendokarditis bestand zu 46,2% aus einem biologischen Aortenklappenersatz, zu 6,6% aus einem mechanischen Aortenklappenersatz, zu 0,7% in einer Aortenklappenrekonstruktion, zu 19,5% aus einem biologischen Basisersatz und zu 1,2% aus einem mechanischen Basisersatz. Die Mitralklappe wurde vor allem mit einem biologischen Klappenersatz (27,0%) therapiert, gefolgt von einer Mitralklappenrekonstruktion (7,5%) und einem mechanischen Mitralklappenersatz (3,2%). Die Therapie der Trikuspidalklappe bestand aus biologischen Klappenersätzen (0,7%) und Trikuspidalklappenrekonstruktionen (2,9%) und die Pulmonalklappe wurde durch einen biologischen Klappenersatz (0,2%) therapiert. In anderen Studien wurde häufiger ein mechanischer Klappenersatz genutzt (Babes et al. 2021; Della Corte et al. 2017). Das Langzeitüberleben ist unabhängig vom jeweiligen Klappenersatz. Ein mechanischer Klappenersatz wird insbesondere für junge Patienten empfohlen, die eine Nativklappenendokarditis haben. Ein biologischer Klappenersatz ist akzeptabel für Patienten, die über 60 Jahre alt sind mit einer Prothesenklappenendokarditis (mechanisch oder biologisch) und für eine Auswahl jüngerer Patienten, mit Prothesenklappeninfektionen, aufgrund von einer limitierten Lebenserwartung (Moon et al. 2001). Junge Patientinnen, die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen, sowie Patienten, bei denen eine gute antikoagulative Therapie unwahrscheinlich oder kontraindiziert ist, wird ein biologischer Herzklappenersatz empfohlen. Die Langlebigkeit der mechanischen Herzklappen ist im Schnitt länger, benötigt aber eine dauerhafte Antikoagulation. Die biologische Herzklappe muss demgegenüber in der Regel nach 10-15 Jahren ersetzt werden (Baumgartner et al. 2017).

In dieser Arbeit ließ sich feststellen, dass Vegetationen häufiger bei Nativklappenendokarditis Patienten vorkommen (78,6% vs. 59,1%). Abszesse wurden dafür verstärkt in Prothesenklappenendokarditis Gruppe erfasst (15,7% vs. 44,4%). Auch in anderen Studien sind Vegetationen typischerweise mit nativer IE assoziiert, dafür kommen seltener Abszesse vor als bei Prothesenendokarditis (Weber et al. 2020). Der perivalvuläre Abszess wird mit Prothesenendokarditis assoziiert (David et al. 2007; Luciani et al. 2017). Diese Ergebnisse spiegeln sich ebenfalls in dieser Arbeit

wider. Die mit Prothesenendokarditis assoziierten perivalvulären Abszesse erschweren die Operation im Vergleich zur Nativklappenoperation unter anderem durch radikales Débridement (Prendergast und Tornos 2010).

4.4. Intraoperative Daten

Die Operationen erfolgten am offenen Herzen. Der häufigste Eingriff war wie oben beschrieben der Aortenklappenersatz durch biologisches Material (46,2%) gefolgt vom biologischen Mitralklappenersatz (27,0%).

Insgesamt waren 47,0% der Operationen Kombinationseingriffe. Dazu gehörten aortokoronare Bypässe (11,9%), Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes (0,2%), Schrittmacherimplantation (2,9%), Verschluss eines Atriumseptumdefektes (1,0%), andere Eingriffe am Herzen (24,6%) und mehrere der gerade beschriebenen Eingriffe (6,3%).

Die Operationsdauer lag bei 244 vs. 356 Minuten signifikant höher bei der Prothesenklappenendokarditis Gruppe, ebenso wie die Kardiopulmonale Bypasszeit (144 vs. 208 Minuten) und die Aortenklemmzeit (99 vs. 154 Minuten). Dies wird auch in anderen Studien beschrieben. Bereits voroperierte Herzen erschweren einen erneuten chirurgischen Eingriff, was sich in einer längeren Operationsdauer, sowie der Zeit des kardiopulmonalen Bypasses und der Aortenklemmzeit darstellt (Weber et al. 2020; Delay et al. 2000). Das liegt unter anderem an den mit der Prothesenendokarditis assoziierten perivalvulären Abszesse. Diese erschweren die Operation im Vergleich zur Nativklappenoperation unter anderem durch radikales Débridement (Prendergast und Tornos 2010).

4.5. Postoperativer Verlauf und Outcome

Nach der Operation kam es gehäuft zu akutem Nierenversagen in der zweiten Patientengruppe (25,1% vs. 35,4%). Dies beschreiben auch andere Studien beim Vergleich der Prothesenklappenendokarditis gegenüber der Nativklappenendokarditis (Manne et al. 2012; Weber et al. 2020). Andere Quellen zeigen, dass Patienten mit

Prothesenendokarditis gegenüber der Vergleichsgruppe im Anschluss an den erneuten Eingriff häufiger eine Rethorakotomie benötigten oder eine Blutung erlitten (Manne et al. 2012; Weber et al. 2020). In dieser Arbeit ließ sich das nicht reproduzieren, allerdings war der Drainageverlust innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation (500ml vs. 700ml) und die damit verbundene vermehrte Gabe von gefrorenem Frischplasma in den ersten 24 Stunden postoperativ (0 vs. 3) und in den ersten 48 Stunden postoperativ (0 vs. 3) in der voroperierten Gruppe höher. Der Anteil der Patienten, die nach der Operation schrittmacherpflichtig waren, war in der voroperierten Gruppe größer (7,5% vs. 17,6%). Dies ist auch bei (Weber et al. 2020) beschrieben (7,3% vs. 19,4%). Der postoperative Aufenthalt im Krankenhaus war mit 9 vs. 11 Tagen nicht signifikant höher in der zweiten Gruppe, allerdings wurden die Ergebnisse möglicherweise durch die höhere 7-Tage-Mortalität (7,4% vs. 18,7%) und Krankenhaussterblichkeit (11,3% vs. 24,1%) der zweiten Gruppe manipuliert, da entweder die Entlassung, oder aber der Tod des jeweiligen Patienten das Ende des Aufenthalts bestimmte. Wären diejenigen Patienten, die vor der Entlassung gestorben sind, nicht miterfasst worden, wäre wahrscheinlich ein signifikanter Unterschied des postoperativen Aufenthalts zwischen den Gruppen dargestellt worden mit einer höheren Signifikanz in der voroperierten Gruppe. (Manne et al. 2012) und (Weber et al. 2020) beschreiben einen längeren Aufenthalt der Patienten mit Prothesenendokarditis. Diese Information ist nicht überraschend, da die Patienten mit Prothesenendokarditis in der Regel älter sind und unter anderem aufgrund von Abszessen einen schlechteren Verlauf mit höherer Komplikationsrate, Morbidität und Mortalität haben.

Insgesamt hat sich der Anteil der im Krankenhaus verstorbenen Patienten in Deutschland in den letzten Jahren (2005 bis 2014) nicht deutlich verändert, allerdings nahm die Prävalenz der infektiösen Endokarditis zu (Keller et al. 2017). Dies könnte an der immer älter werdenden Bevölkerung liegen. Die Krankenhaussterblichkeit war in der voroperierten Patientengruppe mit 11,3% vs. 24,1% signifikant höher. Ähnliche Ergebnisse beschreiben (Manne et al. 2012) mit 6,5% bei Nativklappenendokarditis gegenüber 16% bei Prothesenklappenendokarditis. Auch (Murdoch et al. 2009) beschreiben einen höheren Prozentsatz an Krankenhaussterblichkeit in der Gruppe mit Prothesenendokarditis bzw. der Endokarditis durch medizinische Devices. Die 30-Tage-Mortalität ist in dieser Studie (13,2% vs. 24,6%) wie auch in anderen Studien höher in der Prothesenklappenendokarditis Gruppe (Manne et al. 2012; Weber et al.

2020) (5,1% vs. 20,3%). Die höhere Mortalitätsrate der Patienten mit Prothesenklappenendokarditis könnte zunächst auf das höhere Alter und die damit verbundenen häufigeren Komorbiditäten, wie die KHK, ggf. mit einer darauffolgenden zusätzlichen aortokoronaren Bypassoperation, zurückzuführen sein, ebenso wie postoperative Komplikationen wie akutes Nierenversagen. Ein weiterer Grund kann der schwerere Verlauf durch vorhandene Abszesse sein, oder die erschweren Bedingungen der Operation durch einen erneuten Eingriff am Herzen, was unter anderem eine längere Operationsdauer mit sich bringt.

4.1. Follow-up

Die Follow-up Zeit nach der Operation betrug bei den Patienten Nativklappenendokarditis 3,3 Jahre, bei Patienten mit Prothesenklappenendokarditis lag der Wert bei 1,6 Jahren.

Der Anteil der Überlebenden war über unterschiedliche Jahre hinweg größer in der Gruppe mit Nativklappeneingriffen. Nach einem Jahr lebten aus der erstmalig am Herzen operierten Gruppe noch 79% gegenüber 65% der Prothesenklappenendokarditis Gruppe. Nach drei Jahren lebten noch 71% vs. 58% der Patienten. Nach 5 Jahren betrug der Anteil der Überlebenden 66% gegenüber 51%. Nach 10 Jahren waren es 54% gegenüber 34%.

Das Langzeitüberleben ist in der Gruppe mit Nativklappeneingriff länger als in der Vergleichsgruppe (Manne et al. 2012; Weber et al. 2020). Das könnte daran liegen, dass die Gruppe mit Nativklappeneingriffen im Schnitt jünger war, also die Lebenserwartung insgesamt höher lag. Prothesenklappenendokarditiden haben unter anderem aufgrund von Abszessen einen schlechteren Outcome. Hinzu kommt, dass einige der Patienten mehrfach erfasst wurden, also zum Beispiel einmal in der Gruppe, der Nativklappenendokarditis und einmal in der Gruppe, die bereits einen kardiochirurgischen Eingriff in der Vergangenheit hatten. In diesem Fall wird jeweils das Operationsdatum und das Todesdatum für das Follow-up genutzt. Da der Nativklappeneingriff vor dem erneuten Eingriff stattfand, ist das Überleben für den Nativklappeneingriff länger.

4.2. Multivariable Analyse

Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit IE waren weibliches Geschlecht (Odds Ratio 2,076), hohes Alter (Odds Ratio 1,028), Dialysepflichtigkeit (Odds Ratio 2,754), NYHA Stadium IV (Odds Ratio 3,055), Prothesenklappenendokarditis (Odds Ratio 2,162), kardiogener Schock (Odds Ratio 3,946), neurologisches Defizit (TIA oder Schlaganfall) (Odds Ratio 2,976) und Abszess (Odds Ratio 2,306). Dies bedeutet, dass Patientinnen weiblichen Geschlechtes und Patienten mit Prothesenklappenendokarditis ein etwa doppelt so hohes ermitteltes Risiko haben innerhalb von 30 Tagen zu versterben. Patienten mit Dialysepflichtigkeit, NYHA Stadium IV oder neurologischem Defizit haben ein dreifach erhöhtes ermitteltes Risiko innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben und Patienten mit kardiogenem Schock haben ein etwa vierfach erhöhtes ermitteltes Risiko innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu versterben. Höheres Alter und Prothesenendokarditis bedingen sich gegenseitig, da die jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Nativklappenendokarditis jünger sind als bei der Reinfektion. Prothesenendokarditiden verlaufen gehäuft mit Abszessen, weshalb die Prädiktoren sich gegenseitig bedingen. (Weber et al. 2020) beschreibt ebenfalls die Prothesenendokarditis und den perivalvulären Abszess als Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität, ebenso wie das präoperative akute Nierenversagen und die präoperative Sepsis. Mit Prothesenendokarditis assoziierte Faktoren waren bei (Luciani et al. 2017) weibliches Geschlecht, präoperativer Schock, bisherige operative Eingriffe, Beteiligung mehrerer Herzklappen, Abszess und notfallmäßige Eingriffe.

Insgesamt wurde in unabhängigen Studien ein erhöhtes Risiko für die 30-Tage-Mortalität für Patienten mit einer Prothesenendokarditis assoziiert, bzw. bei Patienten mit perivalvulärem Abszess, Patienten mit präoperativem Nierenversagen bzw. Dialysepflichtigkeit, Patientinnen mit weiblichem Geschlecht, Patienten mit präoperativem (kardiogenem) Schock festgestellt. Dies bestätigt vielleicht noch einmal zusätzlich, dass von den oben genannten Faktoren ein Risiko ausgeht im Falle einer infektiösen Endokarditis die ersten 30 Tage postoperativ nicht zu überleben.

4.3. Limitationen der Studie

Durch die retrospektive Erfassung und Analyse der Daten hat diese Studie einige Limitationen. Die Anzahl der Patientendaten in Form einer Single-Center-Studie war limitiert auf das UKSH, Campus Kiel. Die archivierten Patientendaten waren nicht immer einheitlich und teilweise unvollständig, z.B. durch Arztbriefe, die die Vorgeschichte, vor allem der komplizierteren Patientenfälle, vorausgesetzt haben. Laborwerte wurden nicht immer zu den festgelegten Zeitpunkten erfasst, wodurch ein gewisser Anteil an fehlenden Daten bestand. Das Follow-up bzw. Daten zum Langzeitüberleben waren ebenfalls nicht für alle Patienten nachzuvollziehen bzw. wurden einige Patienten kurz vor Ende der Datenerfassung noch aufgenommen, was eine langzeitige Datenerfassung nicht erlaubte. Durch die retrospektive Erfassung der Daten war keine Randomisierung möglich, wodurch die Patientengruppen präoperativ inhomogen waren. Dies erschwerte die Interpretation der Ergebnisse und sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Weitere Werte wie der Zahnstatus bzw. vor kurzem stattgefundene zahnärztliche Behandlung oder ein noch weiter aufgeteiltes Erregerspektrum wären für zukünftige Studien von Interesse.

4.4. Schlussfolgerung

Die Prothesenklappenendokarditis Gruppe war signifikant älter als die Nativklappenendokarditis Gruppe (58.3 ± 15.5 vs. 64.9 ± 13.2). Die voroperierte Gruppe hatte signifikant häufiger Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie (45,9% vs. 75,4%), Koronare Herzkrankheit (38,0% vs. 50,6%), sowie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $<30\%$ (7,4% vs. 14,9%). Die Patientengruppe mit Nativklappenendokarditis hatte einen größeren Anteil an Vegetationen (78,6% vs. 59,1%), präoperativen Embolisationen (35,5% vs. 16,4%) und damit verbundene neurologische Defizite (23,6% vs. 12,3%), wohingegen die Prothesenklappenendokarditis Gruppe einen signifikant höheren Anteil an perivalvulären Abszessen (15,7% vs. 44,4%) hatte.

Die häufigsten Erreger der Nativklappenendokarditis Gruppe waren *Staphylococcus aureus* (26,5%) und *Viridans-Streptokokken* (16,6%). Für

Prothesenklappenendokarditis Patienten waren Enterokokken (19,4%) und *Staphylococcus aureus* (18,9%) die häufigsten nachgewiesenen Erreger. Die Aortenklappe wurde in beiden Patientengruppen am häufigsten operiert (66,9% vs. 84,6%) und durch einen biologischen Klappenersatz therapiert (51,2% vs. 39,1%). Die bereits voroperierte Gruppe wurde im Median (244 vs. 356 Minuten) signifikant länger operiert. Am Herzen voroperierte Patienten hatten häufiger Komplikationen, wie postoperatives akutes Nierenversagen (25,1% vs. 35,4%), Schrittmacherpflichtigkeit (7,5% vs. 17,6%) und eine höhere Sterblichkeit, im Anschluss an den kardiochirurgischen Herzklappeneingriff. Das Langzeitüberleben war niedriger für Prothesenklappenendokarditis Patienten (3,3 vs. 1,6 Jahre), und die Krankenhaussterblichkeit (11,3% vs. 24,1%), sowie die 7-Tage-Mortalität (7,4% vs. 18,7%) waren höher. Als Prädiktoren für die erhöhte 30-Tage-Mortalität wurden weibliches Geschlecht, hohes Alter, Dialysepflichtigkeit, NYHA Stadium IV, Prothesenklappenendokarditis, kardiogener Schock, neurologisches Defizit und Abszess erfasst.

5. Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,5 bis 15 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Die Therapiemöglichkeiten werden im Endokarditis-Team besprochen und bestehen aus antibiotischer Therapie und kardiochirurgischen Eingriffen.

Diese Studie untersuchte das Outcome von n=413 Patienten mit infektiöser Endokarditis, die im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel kardiochirurgisch therapiert wurden. Das Outcome von n=242 Patienten mit Nativklappenendokarditis wurden mit dem Outcome von n=171 Patienten mit Prothesenklappenendokarditis, verglichen. Durch Sichtung der Krankenakten mithilfe unterschiedlicher Programme wurden präoperative Risikofaktoren, präoperativer Status, intraoperative und postoperative Parameter, postoperative Komplikationen, Informationen zur Mortalität und zum Langzeitüberleben beider Kollektive in einer Exceltabelle erfasst. Im Anschluss wurden mit dem Statistikprogramm (SPSS 26.0) diese Daten analysiert und die beiden Gruppen statistisch analysiert und verglichen. Das Langzeitüberleben wurde durch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und geschätzt und Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität via Multivariable Analyse bestimmt.

Der Outcome der Prothesenklappenendokarditis Gruppe war insgesamt schlechter. Diese Gruppe war im Median älter und hatte häufiger Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und Koronare Herzkrankheit. Diese Gruppe hatte zudem häufiger perivalvuläre Abszesse, aber seltener Vegetationen und damit verbundene präoperative Embolisationen. Die häufigsten Krankheitserreger der Prothesenklappenendokarditis Patienten waren Enterokokken und *Staphylococcus aureus*. Die häufigsten Auslöser der Vergleichsgruppe waren *Staphylococcus aureus* und *Viridans-Streptokokken*. Insgesamt und auch für die jeweiligen Gruppen wurde die Aortenklappe am häufigsten operiert und zumeist mit einem biologischen Klappenersatz therapiert. Die Operationsdauer, kardiopulmonale Bypasszeit, Aortenklemmzeit und Stillstandzeit der Prothesenklappenendokarditis Gruppe war signifikant länger. Im Anschluss an den Eingriff war das Komplikationsrisiko für postoperatives akutes Nierenversagen, Schrittmacherpflichtigkeit und 30-Tage-Mortalität für die Prothesenklappenendokarditis Patienten erhöht. Als Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität wurden weibliches Geschlecht, hohes Alter, Dialysepflichtigkeit,

NYHA Stadium IV, Prothesenklappenendokarditis, kardiogener Schock, neurologisches Defizit und Abszess erfasst. Das Langzeitüberleben war in der voroperierten Gruppe kürzer als in der Vergleichsgruppe und die Krankenhaussterblichkeit, sowie die 7-Tage-Mortalität waren höher.

6. Literaturverzeichnis

- Babeş, Emilia Elena; Lucuţa, Diana Anca; Petcheşti, Codruţa Diana; Zaha, Andreea Atena; Ilyes, Cristian; Jurca, Alexandru Daniel et al. (2021): Clinical Features and Outcome of Infective Endocarditis in a University Hospital in Romania (2).
- Bai, Anthony D.; Steinberg, Marilyn; Showler, Adrienne; Burry, Lisa; Bhatia, R. Sacha; Tomlinson, George A. et al. (2017): Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard. A Meta-Analysis (7).
- Baumgartner, Helmut; Falk, Volkmar; Bax, Jeroen J.; Bonis, Michele de; Hamm, Christian; Holm, Per Johan et al. (2017): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (36).
- Bjursten, Henrik; Rasmussen, Magnus; Nozohoor, Shahab; Götberg, Mattias; Olaison, Lars; Rück, Andreas; Ragnarsson, Sigurdur (2019): Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation. A nationwide study (39).
- Burns, Patricia B.; Rohrich, Rod J.; Chung, Kevin C. (2011): The levels of evidence and their role in evidence-based medicine (1).
- Cuervo, Guillermo; Escrihuela-Vidal, Francesc; Gudiol, Carlota; Carratalà, Jordi (2021): Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis.
- David, Tirone E. (2012): Aortic valve repair for active infective endocarditis (1).
- David, Tirone E.; Gavra, Gheorghe; Feindel, Christopher M.; Regesta, Tommaso; Armstrong, Susan; Maganti, Manjula D. (2007): Surgical treatment of active infective endocarditis. A continued challenge (1).
- Davierwala, Piroze M.; Marin-Cuertas, Mateo; Misfeld, Martin; Borger, Michael A. (2019): The value of an "Endocarditis Team" (6).
- Delay, Dominique; Pellerin, Michel; Carrier, Michel; Marchand, Richard; Auger, Pierre; Perrault, Louis P. et al. (2000): Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis (4).
- Della Corte, Alessandro; Di Mauro, Michele; Actis Dato, Guglielmo; Barili, Fabio; Cugola, Diego; Gelsomino, Sandro et al. (2017): Surgery for prosthetic valve endocarditis. A retrospective study of a national registry (1).
- Dickerman, Stuart A.; Abrutyn, Elias; Barsic, Bruno; Bouza, Emilio; Cecchi, Enrico; Moreno, Asuncion et al. (2007): The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis. An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS) (6).
- Dreyfus, Gilles; Serraf, Alain; Jebara, Victor A.; Deloche, Alain; Chauvaud, Sylvain; Couetil, Jean Paul; Carpentier, Alain (1990): Valve repair in acute endocarditis (5).
- Edlin, Pearl; Westling, Katarina; Sartipy, Ulrik (2013): Long-term survival after operations for native and prosthetic valve endocarditis (5).
- Fariñas, M. Carmen; Pérez-Vázquez, Alberto; Fariñas-Alvarez, Concepción; García-Palomo, J. Daniel; Bernal, José M.; Revuelta, José M.; González-Macías, Jesús (2006): Risk factors of prosthetic valve endocarditis. A case-control study (4).

Fowler, Vance G.; Miro, Jose M.; Hoen, Bruno; Cabell, Christopher H.; Abrutyn, Elias; Rubinstein, Ethan et al. (2005): *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress (24).

Galar, Alicia; Weil, Ana A.; Dudzinski, David M.; Muñoz, Patricia; Siedner, Mark J. (2019): Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis. Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management (2).

Habib, Gilbert; Lancellotti, Patrizio; Antunes, Manuel J.; Bongiorni, Maria Grazia; Casalta, Jean-Paul; Del Zotti, Francesco et al. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (44).

Hammermeister, Karl; Sethi, Gulshan K.; Henderson, William G.; Grover, Frederick L.; Oprian, Charles; Rahimtoola, Shahbudin H. (2000): Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve. Final report of the Veterans Affairs randomized trial (4).

Herold, Gerd (2020): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.

Holland, Thomas L.; Baddour, Larry M.; Bayer, Arnold S.; Hoen, Bruno; Miro, Jose M.; Fowler, Vance G. (2016): Infective endocarditis.

Hoppe, U. C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H. K.; Osterspey, A. et al. (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (8).

Keller, Karsten; Bardeleben, Ralph S. von; Ostad, Mir A.; Hobohm, Lukas; Munzel, Thomas; Konstantinides, Stavros; Lankeit, Mareike (2017): Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014 (2).

Lamas, C. C.; Eykyn, S. J. (2003): Blood culture negative endocarditis. Analysis of 63 cases presenting over 25 years (3).

Lamas, Cristiane C.; Fournier, Pierre-Edouard; Zappa, Monica; Brandão, Tatiana J. D.; Januário-da-Silva, Carolina A.; Correia, Marcelo G. et al. (2016): Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases (4).

Li, J. S.; Sexton, D. J.; Mick, N.; Nettles, R.; Fowler, V. G.; Ryan, T. et al. (2000): Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis (4).

Lopes, Sérgio; Calvinho, Paulo; Oliveira, Ferrão de; Antunes, Manuel (2007): Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis (1).

Luciani, Nicola; Mossuto, Eugenio; Ricci, Davide; Luciani, Marco; Russo, Marco; Salsano, Antonio et al. (2017): Prosthetic valve endocarditis. Predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study (4).

Manne, Mahesh B.; Shrestha, Nabin K.; Lytle, Bruce W.; Nowicki, Edward R.; Blackstone, Eugene; Gordon, Steven M. et al. (2012): Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis (2).

Miró, José M.; del Río, Ana; Mestres, Carlos A. (2003): Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients (2).

Moon, Marc R.; Miller, D.Craig; Moore, Kathleen A.; Oyer, Phillip E.; Mitchell, R.Scott; Robbins, Robert C. et al. (2001): Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis (4).

Murdoch, David R.; Corey, G. Ralph; Hoen, Bruno; Miró, José M.; Fowler, Vance G.; Bayer, Arnold S. et al. (2009): Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (5).

Musci, Michele; Hübler, Michael; Amiri, Aref; Stein, Julia; Kosky, Susanne; Meyer, Rudolf et al. (2010a): Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience (5).

Musci, Michele; Weng, Yuguo; Hübler, Michael; Amiri, Aref; Pasic, Miralem; Kosky, Susanne et al. (2010b): Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis. Twenty-year single-center experience (3).

Naber, Christoph K.; Al-Nawas, Bilal; Baumgartner, Helmut; Becker, Hans-Jürgen; Block, Michael; Erbel, Raimund et al. (2007): Prophylaxe der infektiösen Endokarditis (4).

Naimi, Timothy S.; LeDell, Kathleen H.; Como-Sabetti, Kathryn; Borchardt, Stephanie M.; Boxrud, David J.; Etienne, Jerome et al. (2003): Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection (22).

Nashef, Samer A. M.; Roques, François; Sharples, Linda D.; Nilsson, Johan; Smith, Christopher; Goldstone, Antony R.; Lockowandt, Ulf (2012): EuroSCORE II (4).

Nuttall, Frank Q. (2015): Body Mass Index. Obesity, BMI, and Health: A Critical Review (3).

Pang, Philip Y. K.; Sin, Yoong Kong; Lim, Chong Hee; Tan, Teing Ee; Lim, See Lim; Chao, Victor T. T.; Chua, Yeow Leng (2015): Surgical management of infective endocarditis. An analysis of early and late outcomes (5).

Plicht, B.; Lind, A.; Erbel, R. (2016): Infektiöse Endokarditis : Neue Leitlinien 2015 (7).

Prendergast, Bernard D.; Tornos, Pilar (2010): Surgery for infective endocarditis. Who and when? (9).

Roques, F. (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery. Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients (6).

Roques, F. (2003): The logistic EuroSCORE (9).

Satriano, Umberto Maria; Nenna, Antonio; Spadaccio, Cristiano; Pollari, Francesco; Fischlein, Theodor; Chello, Massimo; Nappi, Francesco (2020): Guidelines on prosthetic heart valve management in infective endocarditis. A narrative review comparing American Heart Association/American College of Cardiology and European Society of Cardiology guidelines (23).

Stanger, Olaf (Hg.) (2019): Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen. Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen. 1. Auflage.

Taghizadeh, Bita; Ghavami, Laleh; Derakhshankhah, Hossein; Zangene, Ehsan; Razmi, Mahdieh; Jaymand, Mehdi et al. (2020): Biomaterials in Valvular Heart Diseases.

Wang, Andrew; Athan, Eugene; Pappas, Paul A.; Fowler, Vance G.; Olaison, Lars; Paré, Carlos et al. (2007): Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis (12).

Weber, Carolyn; Petrov, Georgi; Luehr, Maximilian; Aubin, Hug; Tugtekin, Sems-Malte; Borger, Michael A. et al. (2021): Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis. A multicenter analysis (2).

Weber, Carolyn; Rahamanian, Parwis B.; Nitsche, Melanie; Gassa, Asmae; Eghbalzadeh, Kaveh; Hamacher, Stefanie et al. (2020): Higher incidence of perivalvular abscess determines perioperative clinical outcome in patients undergoing surgery for prosthetic valve endocarditis (1).

URN: urn:nbn:de:gbv:8:3-2023-00810-2

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Entstehung meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich möchte mich bei dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Professor Dr. med. Jochen Cremer, für die Überlassung des Promotionsthemas, bedanken.

Meinem Doktorvater Professor Dr. med. Assad Haneya danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation. Vielen Dank für die außerordentliche Betreuung. Seine Hilfestellungen und Ratschläge haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin Dr. rer. nat. Christine Friedrich für die Unterstützung und ihr großes Engagement. Ihre Erreichbarkeit bei jeglichen Fragen, trotz der schwierigen Umstände während der Pandemie und ihre immerwährende Hilfestellung bei allen aufkommenden Problemen waren entscheidend beim Entstehen der Dissertation.

Auch danken möchte ich meinem Betreuer Dr. Dr. med. Mohamed Ahmed Salem, MaHM der mir, insbesondere bei klinischen Fragen, hilfsbereit zur Seite stand.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die stehts offenen Ohren danken. Ihr habt mich super unterstützt!