

**Aus der Klinik für
Kardiologie/ Konservative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Einfluss der Zeitfaktoren auf das Outcome der Endokarditis

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité- Universitätsmedizin Berlin**

von

**Katja Senkel
aus Gelsenkirchen**

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Willems, Herzzentrum Hamburg
2. Prof. Dr. Bänsch, Universitätsklinik Rostok
3. Prof. Dr. Haverkamp, Charité CVK, Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2011

„Gesetzt auch, die Kunst sei nicht ganz unnütz dabei, so kann sie doch nichts thun, als die Mittel, welche die anderen Entzündungen verlangen, schleuniger anwenden; denn die Entzündungen des Herzens sind dringender, da sie schneller verlaufen, folglich müssen auch die Hülfsmittel schneller seyn“

Jean Baptiste de Sénac (1693-1770)

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Ätiologie	3
1.4	Pathogenese	4
1.5	Prädisposition	4
1.5.1	Nativ-/Kunstklappen	4
1.6	Klinik	5
1.7	Duke-Kriterien	6
1.8	Diagnostik	8
1.8.1	Erregerdiagnostik	9
1.8.2	Echokardiographie	10
1.8.3	Labor	11
1.9	Therapie	11
1.9.1	Konservative Therapie	11
1.9.2	Operative Therapie	12
1.10	Komplikationen	13
1.10.1	Herzinsuffizienz	13
1.10.2	Embolisation	13
1.10.3	Abszessbildung	14
1.11	Prognose	14
1.12	Prophylaxe	14
1.13	Fragestellungen	16
2.	Darlegung der Methode	18
2.1	Erhebung der Daten	18
2.2	Einschlusskriterien	18
2.3	Ausschlusskriterien	18
2.4	Erhebung und statistische Methoden	19
3.	Ergebnisse	22
3.1	Patientencharakteristika	22
3.1.1	Laborwerte	26
3.1.2	Verteilung der Altersgruppen	30

3.1.3	Geschlecht	32
3.2	Erregerverteilung	33
3.3	Abh. von der betroffenen Klappe	35
3.4	Echokardiografische Kriterien	37
3.5	Vorerkrankungen	39
3.5.1	Vorhofflimmern	40
3.5.2	Diabetes	41
3.5.3	Klappenvitien	41
3.5.4	i.v.-Drogenabusus	41
3.5.5	Dialyse	41
3.5.6	Tumor/ Chemotherapie	42
3.6	Zeitverläufe	42
3.6.1	Zeit bis zur Diagnose	42
3.6.2	Beobachtungszeitraum	45
3.6.3	Zeit bis zur Antibiose	46
3.6.4	Zeit bis zur OP	50
3.7	Therapie	53
3.8	Komplikationen	55
4.	Diskussion	56
4.1	Labor- und Vitalwerte	56
4.2.	Alter	57
4.3	Geschlecht	58
4.4	Erreger	58
4.5	Abh. von der betroffenen Klappe	60
4.6	Echokardiografie	60
4.7	Vorerkrankungen	61
4.8	Zeit bis zur Diagnose	62
4.9	Therapie	64
4.10	Komplikationen	65
4.11	Zeit bis zur Therapie	65
5.	Zusammenfassung	68
5.1.	Schlussfolgerungen für die Klinik	70

6.	Tabellen-/ Abbildungsverzeichnis	72
7.	Abkürzungen	75
8.	Literaturverzeichnis	76
9.	Danksagung und Widmung	81

1. Einleitung

Die infektiöse Endokarditis ist trotz besserer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten noch immer eine Infektion mit erheblicher diagnostischer Latenz und hoher Morbidität, welche zu einer Letalität in Deutschland von bis zu 18% beitragen (1). Die Verzögerung in der Diagnosestellung kommt durch die unspezifische Klinik und Befunde und die verschiedenen Differentialdiagnosen zustande. Durch septische Embolien können auch extrakardiale Organe betroffen werden, was die Endokarditis zu einer systemischen Erkrankung macht. Prinzipiell kann jede Bakteriämie zu einer Endokarditis führen, es gibt allerdings einige prädisponierende Erkrankungen (z.B. Klappenerkrankungen), die mit einem erhöhten Risiko einhergehen.

1.1 Definition

Bei der infektiösen Endokarditis (IE) kommt es zur Proliferation von Mikroorganismen auf dem Endothel des Herzens, welche zu den typischen Läsionen, den sogenannten Vegetationen führen kann. Diese bestehen aus den Mikroorganismen sowie Thrombozyten, Fibrin und Entzündungszellen. Auf intaktem, nicht vorgeschädigtem Endothel ist eine Besiedelung kaum möglich, bei Endothelschädigungen kann es jedoch zur Anheftung kommen. Am häufigsten finden sich Endokarditiden an den Herzklappen; es können jedoch auch Septumdefekte, die Ventrikelwand oder intrakardiale Fremdkörper, wie z.B. Schrittmacherelektroden betroffen sein. Ohne Behandlung geht die akute Endokarditis mit einer raschen Zerstörung der befallenen Strukturen einher und es erfolgt die hämatogene Streuung mit der Folge septisch-embolischer Absiedlungen. Sie verläuft unbehandelt bei der akuten Form innerhalb von Tagen

bis wenigen Wochen letal. Dagegen verläuft die subakute Form eher langsam und verursacht geringere Läsionen am Herzgerüst und auch seltener septische Embolien.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Endokarditis liegt bei 3 bis zu 7 Erkrankungsfällen/100.000 Einwohner (2) (3) in den westlichen Industriestaaten. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass wahrscheinlich ein Teil der Endokarditiden nicht als solche erkannt werden und somit unbemerkt verläuft, die Inzidenz somit wahrscheinlich eher höher anzusetzen ist.

Durch bessere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten konnte die Mortalität deutlich gesenkt werden. Vor der Penicillin-Ära lag sie bei nahezu 100%. Seit 1940 konnte sie sukzessive durch die bessere antibiotische Therapie und auch akkuratere und schnellere Diagnostik auf ca. 20% (1) gesenkt werden. Auf diesem Wert verbleibt sie jedoch seit ca. 30 Jahren fast stabil (4), trotz immer besserer diagnostischer Möglichkeiten. Der Grund hierfür ist zum einen die immer noch bestehende Latenz in der Diagnosestellung. Darüber hinaus nimmt die Zahl der invasiven und potentiell Bakteriämien verursachenden diagnostischen und therapeutischen Interventionen immer mehr zu. Der Verlauf der IE ist zudem abhängig von Begleiterkrankungen und prädisponierenden Faktoren. Während die Endokarditis früher eher bei jüngeren Patienten als rheumatische Valvulopathie nach einem rheumatischen Fieber oder bei congenitalen Kardiomyopathien auftrat, hat sich die Prädisposition durch bessere therapeutische Möglichkeiten (z.B. Eradikation des rheumatischen Fiebers und Herzklappenoperation) heute verschoben, so dass die Endokarditis heute eher im höheren Lebensalter auftritt (5) (6) (7).

1.3 Ätiologie

Eine Vielzahl von Erregern kann eine Endokarditis auslösen, neben Bakterien auch Pilze und seltener Viren. Das Keimspektrum variiert in Abhängigkeit davon, ob eine Nativ- oder Kunstklappe vorliegt und auch abhängig von der möglichen Eintrittspforte. So sind bei Eintritt über Mund, Haut und obere Atemwege und bei Vorhandensein einer Nativklappe am ehesten *Streptococcus viridans*, Staphylokokken und die Erreger der HACEK-Gruppe als Auslöser zu vermuten. Zur HACEK Gruppe gehören: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Die Erreger der HACEK Gruppe sind für ca. 3% der Endokarditiden verantwortlich und damit relativ selten (1). Streptokokken sind für 60-80% der Fälle verantwortlich, Enterokokken machen ca. 5-18% der Erkrankungen aus. Staphylokokken finden sich in 20-35% der Fälle. Pilze werden nur in 1-5% nachgewiesen (1).

Bei einer Frühinfektion nach Klappenersatz muss von einer intraoperativen Kontamination oder einer postoperativen Bakteriämie ausgegangen werden, so dass hier das Keimspektrum zu nosokomialen Infektionen verschoben wird: koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* etc. *Staphylococcus aureus* ist heute einer der häufigsten verursachenden Keime (8) (9). In bis zu einem Drittel der Fälle kann kein Erregernachweis erfolgen. Dies ist entweder durch eine vorausgegangene Antibiotikatherapie bedingt, bevor Blutkulturen abgenommen worden sind, oder das Vorliegen eines schwer kultivierbaren Keimes (z.B. pyridoxinabhängige Streptokokken, *Bartonella henselae* etc.) (10)

1.4 Pathogenese

Für die Entstehung einer infektiösen Endokarditis bedarf es einer Endothelläsion, da das intakte Endothel weitgehend unempfindlich gegen bakterielle Infektionen und Thrombenbildungen ist. Nach einer endothelialen Schädigung kann es entweder zu einer direkten Infektion kommen oder zunächst zu einer Anlagerung von Fibrin und Thrombozyten und damit zur Bildung eines sogenannten sterilen Thrombus, welcher wiederum die Adhäsion von Pathogenen begünstigt.

Ursachen für die Bildung von solchen sterilen Thromben liegen in verschiedenen Vitiën begründet wie z.B. Klappendefekten, wie sie beim rheumatischen Fieber entstehen können oder kongenitalen Herzfehlern. Normalerweise gelangen die auslösenden Erreger über Haut oder Schleimhäute in die Blutbahn und heften sich dann an die beschriebenen sterilen Thromben. Nur wenige Keime verfügen über eine so hohe Virulenz, dass sie auch intaktes Endothel zu schädigen vermögen (z.B. *Staphylococcus aureus*).

1.5 Prädisposition

Verschiedene Erkrankungen gelten als eine Prädisposition für das Auftreten einer Endokarditis. Dies ist neben einer bereits durchgemachten infektiösen Endokarditis, vor allem das Vorliegen von Vitiën, mechanischer oder biologischer Klappenersatz, das rheumatische Fieber, i.v.-Drogenabusus oder insgesamt jede sekundäre Bakteriämie.

1.5.1 Nativ-/Kunstklappen

Bei Patienten mit künstlichen Herzklappen und neu aufgetretener Endokarditis ist zu unterscheiden, ob die Infektion innerhalb der letzten zwei Monate nach der Operation aufgetreten ist. Dann ist von einer intraoperativen

Kontamination oder einer postoperativen Bakteriämie auszugehen; das Keimspektrum ist in diesem Fall eher zu den nosokomialen Keimen verschoben. Im Laufe des ersten Jahres nach Klappenersatz gleicht sich das Keimspektrum dem der ambulant erworbenen Endokarditis auf nicht operierten Herzklappen an (11).

1.6 Klinik

Da bei der Endokarditis extrakardiale Organsysteme mit betroffen sein können und der Verlauf von sub- bis zu hochakuten Verläufen sehr stark variiert, ergibt sich ein sehr breites Spektrum an klinischen Symptomen; es gibt auch Verläufe die symptomarm verlaufen. Das Fehlen klinischer Symptome ist insbesondere bei Befall mit Erregern der HACEK-Gruppe zu beobachten (12). Viele der Symptome sind zudem unspezifisch, so dass zwar eine bakterielle Infektion vermutet werden kann, nicht aber sogleich der Verdacht auf die Endokarditis gelenkt wird, sondern auch ein anderer Infektfokus vermutet werden kann. So tritt Fieber in 80-90% der Fälle auf, Schüttelfrost zeigen 40-75% der Patienten. Ein Herzgeräusch ist einerseits möglicherweise der Ausdruck einer prädisponierenden Herzerkrankung, andererseits kann ein neu aufgetretenes Herzgeräusch auch Hinweis auf eine Komplikation der Endokarditis im Sinne einer Klappendestruktion oder eines Sehnenfadenabrisses sein. Daraus kann eine Herzinsuffizienz resultieren, die möglicherweise das klinische Bild des Patienten dominiert und somit die zugrundeliegende Ursache verschleiert. Ein Progress der Entzündung kann zu Abszedierungen und bei Infiltration des Reizleitungssystems zu Blockierungen führen. Extrakardiale Symptome können durch hämatogene Streuung der Erreger z.B. in Haut, Milz und Nieren auftreten. An der Haut finden sich die sogenannten Osler-Knötchen, die als linsen- bis

stecknadelkopfgroße, schmerzhafte rötliche Knötchen an Handflächen, Fingerkuppen oder Fußsohlen imponieren. Subungual kann es zu streifenförmigen Hämorrhagien kommen, welche Splitter-Blutungen („splinter haemorrhages“) genannt werden. Auch an anderen Stellen kann es zu Blutungen/Hämorrhagien kommen, so z.B. retinal, welche dann Roth-Flecken genannt werden. Septische Embolien, welche häufig mit Infarzierungen einhergehen, treten z.B. am Gehirn, im Darm oder an der Milz auf. Mikroabszedierungen können auch in der Haut als 5mm große, rötlich-braune Flecken an Handflächen und Fußsohlen als Janeway-Läsionen auftreten.

1.7 Duke-Kriterien

Im Jahre 1994 wurde von Durack et al. Kriterien zur Diagnostizierung einer infektiösen Endokarditis (13), die eine Erweiterung der vorher gebräuchlichen Beth Israel Kriterien nach von Reyn et al. waren (14), veröffentlicht. Dabei wurden klinische Parameter (Herzgeräusch, vaskuläre Komplikationen), der Nachweis einer persistierenden Bakteriämie, sowie echokardiografische Befunde berücksichtigt. Diese Kriterien hatten eine hohe diagnostische Validität bewiesen (15). Es zeigte sich jedoch (16), dass die Kriterien einige Einschränkungen aufwiesen, so dass die Duke-Kriterien im Jahr 2000 nach Li modifiziert (17) wurden.

Gesicherte infektiöse Endokarditis

Pathologisch/ histologisch

kultureller/ histologischer Nachweis von Mikroorganismen aus einer Vegetation, aus einer embolisierten Vegetation oder einem intrakardialen Abszess

Pathologische Veränderung: histologischer Nachweis einer aktiven Endokarditis bei Vorliegen von Herzklappen-Vegetationen oder intrakardialen Abszessen

Klinisch

2 Hauptkriterien

1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien

5 Nebenkriterien

Mögliche infektiöse Endokarditis

1 Hauptkriterium und 1-2 Nebenkriterien oder

3-4 Nebenkriterien

Nicht nachweisbare infektiöse Endokarditis

- Eine andere Diagnose wird gesichert
- Das Syndrom einer infektiösen Endokarditis verschwindet nach einer Antibiotikatherapie von weniger als 4 Tagen
- Fehlender Nachweis einer infektiösen Endokarditis anlässlich der chirurgischen Intervention oder in der Biopsie nach einer Antibiotikatherapie von weniger als 4 Tagen
- Die Kriterien einer möglichen infektiösen Endokarditis werden nicht erfüllt

Hauptkriterien:

1. Positive Blutkulturen:

- Typische Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis aus zwei separaten Blutkulturen (*Staph. viridans*, *S. bovis*, HACEK-Gruppe, *Staph. aureus*, *Enterococcus*)
- Persistierend positive Blutkulturen (BK mit > 12 Stunden Abstand oder drei oder mehr als die Hälfte von mindestens vier separaten Blutkulturen wobei die erste und letzte mit mindestens 1 Stunde Abstand entnommen wurden)
- 1 positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder anti-phase 1 IgG Antikörper Titer > 1:800

2. Endokardbeteiligung im Echokardiogramm

- Oszillierende intrakardiale Masse auf einer der Prädilektionsstellen oder
- Abszess oder
- Neue teilweise Dehiszenz einer Klappenprothese oder
- Neue Klappeninsuffizienz

Nebenkriterien:

1. Prädisponierende Herzerkrankung oder i.v. Drogenabusus
2. Fieber über 38°C
3. Vaskuläre Befunde: arterielle Embolien, septische pulmonale Infarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Hämorrhagien, konjunktivale Hämorrhagien, Janeway-Läsion
4. Immunologische Befunde: Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth-Spots, Rheumafaktoren
5. Echokardiographie
6. *Echokardiographie: auf infektiöse Endokarditis hinweisend, jedoch kein Hauptkriterium treffend (eliminiert)*
7. Mikrobiologie: positive Blutkulturen, nicht die Hauptkriterien treffend

Duke Kriterien; kursiv gedruckt: die Modifikationen nach Li. (18)

1.8 Diagnostik

Die rasche und sichere Diagnosestellung und damit der zeitnahe Beginn einer suffizienten Therapie sind für die Prognose der Endokarditis entscheidend. Aufgrund der z.T. unspezifischen Befunde wird die Diagnosestellung nachhaltig erschwert. Umso wichtiger ist die rasche Einleitung einer zielführenden Diagnostik.

1.8.1 Erregerdiagnostik

Die Entnahme von Blutkulturen und daraus resultierende Erregernachweis aus diesen ist entscheidend bei der Diagnosesicherung. Es sollten mehrere Blutkulturen-Paare (aerob/anaerob) - in den Leitlinien werden 3-5 Paare empfohlen - in zeitlichem Abstand und an unterschiedlichen Abnahmeorten entnommen werden (1) (19). Wenn der Patient akut septisch und somit ein schneller Beginn der antibiotischen Therapie dringlich ist, wird eine Abnahme innerhalb der ersten 1-2 Stunden empfohlen (19). Häufig sind bereits die ersten beiden Blutkulturen Paare positiv. Die Entnahme sollte möglichst vor Einleitung einer Antibiotikatherapie erfolgen. Da es bei der Endokarditis zu einer kontinuierlichen Bakteriämie kommt, ist eine Abnahme in Abhängigkeit von der Körpertemperatur nicht notwendig. Die häufigste Ursache für Endokarditiden mit negativem Keimnachweis liegt in der vorzeitigen Gabe von Antibiotika. Dann können neuere Verfahren, wie die PCR mit Biopsien aus z.B. Embolien oder OP-Material einen Keimnachweis teilweise noch ermöglichen. Bei bestimmten Keimen muss die Serologie weiterhelfen z.B. *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia spp.*, *Brucella spp.* und *Bartonella*. In bis zu 49% kann eine zusätzliche Diagnostik mittels Serologie, Kulturen oder Mikroskopie aus der operierten Klappe oder anderen Kulturen noch einen Keimnachweis erbringen (10). Grundsätzlich sollte der Verdacht einer infektiösen Endokarditis dem mikrobiologischen Labor mitgeteilt werden, damit die Kulturen länger bebrütet werden oder ggf. andere Diagnoseverfahren hinzugezogen werden können.

1.8.2 Echokardiographie

Die zeitnah durchgeführte Echokardiografie ist das Diagnostikum der Wahl zur Sicherung der Verdachtsdiagnose Endokarditis (18). Hierbei können die Vegetationen und/oder Folgeschäden der Endokarditis dargestellt werden und insbesondere eine Aussage über die Funktion von Klappen und die kardiale Pumpfunktion getroffen werden. Die Vegetationen zeigen sich als echogene, $\geq 5\text{mm}$ große Strukturen, die meist eine Eigenbeweglichkeit im Blutstrom aufweisen. So prolabieren Vegetationen an der Mitralklappe häufig diastolisch in den linken Ventrikel. Dabei kann es zu Abklatschentzündungen an der Kontaktstelle des Mitralsegels mit dem Ventrikelseptums kommen. An Destruktionen an den Klappen kann von Perforationen bis zum Ausriss von Segelteilen oder Chordarupturen alles auftreten. Dies hat in der Regel eine schwere akute Insuffizienz der Klappe zur Folge. Abszedierungen kann man an einer Gewebsverdickung mit einer zentralen echofreien oder echoarmen Zone, welche der Einschmelzung des Abszesses entspricht, erkennen. Bei der Diagnostik ist insgesamt der transösophagealen Echokardiographie (TEE) gegenüber der transthorakalen Echokardiographie (TTE) wegen der höheren Sensitivität der Vorzug zu geben (19), vor allem bei Patienten mit vorbestehende Klappenprothesen oder bei Patienten mit schlechten transthorakalen Schallbedingungen (20). Ebenso können perivalvuläre Abszesse und paravalvuläre Lecks in der TEE besser nachgewiesen werden. Die Echokardiografie sollte möglichst früh, idealerweise noch am ersten Tag der Vorstellung bei Verdacht einer Endokarditis, erfolgen (18). Wenn die Diagnose im TEE gestellt wurde, sollten im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden, um Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren und den

Patienten bei Versagen der konventionellen Therapie einer chirurgischen Intervention zuzuführen (21).

1.8.3 Labor

Die Blutwerte sind unspezifisch verändert. So sind v.a. die Infektparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG und C-reaktives Protein CRP) erhöht. In den letzten Jahren gewinnt auch zunehmend die Bestimmung des Procalcitonins an Bedeutung durch seine höhere Sensitivität und höhere Spezifität. Neben diesen Parameter finden sich auch abnorme Urinsedimente (Proteinurie und Mikrohämaturie), zirkulierende Immunkomplexe, Cryoglobuline und Rheumafaktoren. Die meisten dieser Werte sind aber unspezifisch und verbessern die Diagnosestellung und den Verlauf der Erkrankung bisher nicht.

1.9 Therapie

Die Therapie der infektiösen Endokarditis besteht vor allem in der antibiotischen Therapie. Bei Versagen der Antibiotika oder beim Auftreten von Komplikationen im Sinne von höhergradigen Klappeninsuffizienzen, Abszessen, Chorda-Ausrissen etc. muss eine operative Therapie erfolgen.

1.9.1 Konservative Therapie

Häufig wird eine empirische Therapie ohne Kenntnis des Erregers begonnen, entweder weil das Ergebnis der Kulturen noch nicht vorliegt oder kein Erreger nachgewiesen werden konnte. Der Synergieeffekt bei Wahl einer Kombination von Antibiotika sollte in diesem Fall genutzt werden. Bei der Wahl der antimikrobiellen Therapie muss das mögliche

Keimspektrum berücksichtigt werden. Bei der Infektiösen Endokarditis wird meist die Kombination eines Penicillins oder Cephalosporins mit einem Aminoglykosid (meist Gentamycin) gewählt. Grundsätzlich ist die antibiotische Therapie dadurch erschwert, dass sich Bakterien in den Vegetationen auf den Klappen aufhalten und dort, da keine Gefäßversorgung besteht, nur schlecht erreicht werden können. Die Versorgung des Gewebes der Herzklappen erfolgt über eine passive Diffusion aus den Herzkammern (22). Daher sollte eine medikamentöse Therapie parenteral erfolgen, um einen hohen Diffusionsgradienten zu erreichen. Therapiert wird über mindestens 4-6 Wochen auch bei unkomplizierten Verläufen, da eine hohe Rezidivgefahr durch verbleibende Erreger auf den Klappen besteht.

1.9.2 Operative Therapie

Bei Versagen der konservativen Therapie oder bereits initial vorliegenden Komplikationen der Endokarditis muss eine herzchirurgische Evaluation erfolgen. Dies ist heute in fast 25% der Fälle notwendig (23). Am häufigsten macht die Herzinsuffizienz eine chirurgische Therapie notwendig. Weitere Indikationen sind perivalvuläre Infektionen sowie paravalvuläre Abszesse, sowie septische Embolien. Insbesondere bei höhergradigen Klappendysfunktionen mit daraus resultierender Herzinsuffizienz sollte mit einer chirurgischen Intervention nicht zu lange gezögert werden, da dies die Letalität deutlich erhöht (24). Auch Prothesenendokarditiden, die früh nach einem Klappenersatz auftreten (< 60Tage) sollten herzchirurgisch vorgestellt werden (25). Treten embolische Ereignisse auf, können diese rezidivieren, so dass in diesem Fall frühzeitig ein operativer Eingriff erwogen werden sollte, um das erneute

Auftreten der Embolie zu verhindern (26). Darüber hinaus stellt die Pilzendokarditis eine OP-Indikation dar.

1.10 Komplikationen

Die infektiöse Endokarditis ist mit verschiedenen Komplikationen vergesellschaftet, die einen erheblichen Einfluss auf die Prognose haben und das therapeutische Vorgehen, vor allem die Entscheidung zur Operationen oft mitbestimmen.

1.10.1 Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz als Folge einer Endokarditis entwickelt sich häufig aufgrund einer zunehmenden Verschlechterung der Klappenfunktion im Sinne einer Insuffizienz im Rahmen der zunehmenden Zerstörung der Klappen. Das akute Auftreten entsteht bei Perforationen, Ruptur eines Chorda-Fadens oder Verlegungen des Ausflusstraktes bei großen Vegetationen. Unabhängig von der Genese hat das Auftreten einer Herzinsuffizienz den größten Einfluss auf die Prognose.

1.10.2 Embolisation

Die Embolisation tritt in bis zu 50% der Fälle auf und kann verschiedene Organsysteme betreffen, so zum Beispiel die Lungen, die Koronarien, Milz, Darm etc. Das zentrale Nervensystem ist in mehr als 60% von Embolien betroffen (27) (28). In der Literatur werden Mitralklappenendokarditiden als vermehrt mit zentralen Embolisationen assoziiert beschrieben. Zudem können die Vegetationsgröße, die Anzahl der Vegetationen und die betroffenen Klappen eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit embolischer Ereignisse

ermöglichen (29) (30). Es wurden auch in einer Studie Abhängigkeiten des Embolisationsrisikos von den auslösenden Mikroorganismen gesehen (31).

1.10.3 Abszessbildung

Eine periannulare Ausweitung der Infektion tritt bei Nativklappen in bis zu 40% der Fälle auf, vor allem bei Aortenklappenendokarditiden. Dabei kann sich eine perivalvuläre Höhle bilden, vor allem an Stellen mit schwächerem Gewebe. Im Bereich des Anulus ist dies am membranösen Septum und am AV-Knoten der Fall, woraus sich die Entwicklung von Blockbildern im Verlauf einer Endokarditis erklärt. Die Entwicklung von Abszessen stellt somit eine absolute OP-Indikation dar.

1.11 Prognose

Die Prognose der infektiösen Endokarditis wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Einen negativen Einfluss auf die Prognose hat v.a. die späte Diagnosestellung, die die adäquate Behandlung verzögert. Zudem verschlechtern Begleiterkrankungen oder das Auftreten von Komplikationen wie z.B. Klappendysfunktionen mit daraus resultierender Herzinsuffizienz die Prognose.

1.12 Prophylaxe

Da die Endokarditis immer noch mit einer hohen Mortalität einhergeht, wäre eine Prophylaxe der Erkrankung wünschenswert. Da ca. 12% der Endokarditiden nach invasiven Eingriffen entstehen (32), besteht hier die Möglichkeit vorbeugend einzugreifen. Dabei muss berücksichtigt werden,

welches Bakteriemierisiko der geplante Eingriff birgt, ob Vorerkrankungen am Herzen bestehen und welches mögliche Erregerspektrum vorliegt. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige Gabe eines Antibiotikums eine Endokarditis verhindern kann (22). Die prophylaktische Gabe einer Einzeldosis eines Antibiotikums kann zwar nicht die Bakteriämie verhindern, aber wahrscheinlich die Adhäsion der Bakterien verhindern (22). Im Jahr 2009 wurden neue Leitlinien für die Endokarditis-Prophylaxe publiziert (33). Darin wurde die medikamentöse Endokarditis Prophylaxe eingeschränkt und beschränkt sich aktuell auf:

- Patienten mit Klappenersatz (mechanisch und biologisch)
- Pat. mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von Fremdmaterial für die Dauer von 6 Monaten nach Operation
- Pat. mit stattgehabter Endokarditis
- Pat. mit angeborenen Herzfehlern wie: zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind: operierte Herzfehler mit Implantation von Conduits (mit oder ohne Klappe) oder residuellen Defekten, d.h. turbulenter Blutströmung im Bereich von prostetischem Material; alle operativ oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelten Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach Operation
- Herztransplantierte Patienten, die eine Klappenerkrankung entwickeln

Als Zusatz in den deutschen Leitlinien werden Patienten eingeschlossen, die nach den bisherigen Empfehlungen eine Prophylaxe erhalten haben, was eine individuelle Entscheidung möglich macht, v.a. bei Patienten, die bisher immer eine Prophylaxe eingenommen haben und dies auch weiter tun

möchten. Die medikamentöse Prophylaxe sollte idealerweise 30-60 Minuten vor einem Eingriff eingenommen werden, scheint aber noch bis zu zwei Stunden danach Wirkung zu zeigen. Insbesondere sind dies zahnärztlichen Eingriffe, die zu einer Bakteriämie führen können (Zahnsteinentfernung, Zahnextraktion und Zahnimplantation). Bei Eingriffen am Respirationstrakt werden nur noch Tonsillektomie oder Adenektomie als Risikokonstellation gesehen, nicht mehr aber die diagnostische Bronchoskopie. Ebenso wird bei Eingriffen im Magen-Darmtrakt, Urogenitaltrakt, auch bei Gastro-, Kolo- oder Zystoskopie keine Endokarditis-Prophylaxe mehr empfohlen. Diese neue Leitlinie ist darauf zurückzuführen, dass die Effektivität einer Prophylaxe nie durch prospektive, randomisierte oder placebokontrollierte Studien untersucht wurde und somit eine Wirksamkeit nicht bewiesen ist und lediglich aus Tierexperimenten abgeleitet wird. Zudem hat sich gezeigt, dass transitorische Bakteriämien nicht nur bei medizinischen Interventionen vorkommen, sondern auch bei Alltagstätigkeiten, so dass eine eindeutige Beziehung zwischen einer Intervention und der Entwicklung einer Endokarditis weniger wahrscheinlich erscheint (34). Außerdem führt die häufige Antibiotika-Prophylaxe zur unkontrollierten Resistenzentwicklung mit den bekannten Folgen.

1.13 Fragestellungen

Trotz der Standardisierung von Diagnostik und Therapie, welche durch Leitlinien etabliert wurde, kommt es im Falle der Endokarditis im klinischen Alltag weiterhin zu Verzögerungen und Unsicherheit beim Prozedere. Diese Unzulänglichkeiten gefährden den Patienten und tragen zu der persistierend hohen Mortalität der Endokarditis bei. In der folgenden Arbeit soll dargelegt werden, welche Latenzen bei der Diagnose und Therapie der Endokarditis in einer großen, spezialisierten Klinik

zu berücksichtigen sind. Zudem werden verschiedene weitere Einflussfaktoren auf das Outcome der Erkrankungen überprüft. Es soll damit das Bewusstsein für die Endokarditis und die Notwendigkeit einer schnellen Diagnostik- und Therapieeinleitung geschaffen werden und Verbesserungsmöglichkeiten aufgezeigt werden. Eine Analyse des klinikspezifischen Keimspektrums soll bei der Auswahl der Antibiose helfen.

2. Darlegung der Methode

2.1 Erhebung der Daten

Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Klinik für Kardiologie der Medizinischen Klinik der Charité, Standort Virchowklinikum über den Zeitraum Januar 2005 bis November 2008 gesammelt. Die Akten wurden anhand der Diagnoseverschlüsselung „Endokarditis“ (ICD 10 Dg. I33.0, I33.9, I38, I39.8) gesucht, wobei zunächst 330 Fälle gefunden wurden. Diese wurden daraufhin überprüft, ob eine Endokarditis tatsächlich vorlag oder ausgeschlossen werden konnte.

2.2 Einschlusskriterien

Es wurden die Fälle in die Untersuchung eingeschlossen, die in der Zeit vom 01/2005 bis 11/2008 in die Klinik für Kardiologie der Medizinischen Klinik der Charité, Standort Virchow aufgenommen wurden und entweder bereits bei Aufnahme das Bild einer Endokarditis zeigten (auch bei Diagnosestellung in einem externen Krankenhaus) oder dieses im Verlauf des stationären Aufenthaltes entwickelten. Grundlage der Diagnosestellung waren die Duke-Kriterien modifiziert nach Li. Darüber hinaus wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen, die als Hochrisikopatienten z.B. bei Vorliegen eines Klappenersatzes auf eine Endokarditis hin behandelt wurden, auch wenn die Kriterien dafür nicht vollständig erfüllt waren. Insgesamt wurden 89 Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Fälle, in denen die Diagnosekriterien nicht erfüllt wurden (außer bei

Hochrisikopatienten z.B. nach Klappenersatz) und/ oder im Verlauf eine Endokarditis ausgeschlossen wurde.

Bei sechs Patienten konnte bis zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes kein Follow-up erfolgen, so dass das outcome dieser Patienten wegen Verlegung in andere Krankenhäuser unklar blieb und diese nicht in die Berechnungen bezüglich der Mortalität mit einfließen.

2.4 Erhebung und statistische Methoden

Die Erhebung der Daten erfolgte innerhalb einer Excel Tabelle mittels Microsoft® Excel 2007. Die Daten wurden für die weitere statistische Auswertung in eine PASW-Datei konvertiert. Dabei wurden die Werte mittels PASW® 18 ausgewertet. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Shapiro-Wilk-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet. Dabei wurde vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt. Bei nachgewiesener Homogenität der

Varianzen wurde der Student t-Test durchgeführt, während bei fehlender Gleichheit der Varianzen der Welch-Test als Modifikation des t-Tests durchgeführt wurde. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet.

Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis eingesetzt.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Der Korrelation zwischen 2 Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman- Rho berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung bewertet:

$r < 0,2$ → sehr geringe Korrelation

$r = 0,2 - 0,5$ → geringe Korrelation

$r = 0,5 - 0,7$ → mittlere Korrelation

$r = 0,7 - 0,9$ → hohe Korrelation

$r = > 0,9$ → sehr hohe Korrelation

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS und z.T. mit Microsoft Word erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1 \frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuz aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

Schließlich wurden die Ergebnisse mittels Microsoft® Windows 2007 zusammengefasst.

3. Ergebnisse

Nach Möglichkeit sollen Daten, wie die vorliegenden, in der Zukunft weiterhin gesammelt werden, um ein größeres Register zu erstellen. Im untersuchten Zeitraum fanden sich 89 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. Sechs Patienten wurden für das Follow-up (d28) verloren, durch Verlegung in andere Krankenhäuser vor Erreichen des Beobachtungszeitraumes. Diese Patienten wurden jeweils in die Berechnungen nicht mit eingeschlossen, weshalb sich die Anzahl der Fälle jeweils entsprechend verringert. Beim outcome wurde unterschieden nach Überleben (Verlegung oder Entlassung nach Hause) oder Tod, wobei hier für die Berechnungen die Mortalität nach 28 Tagen zugrunde gelegt wurde. Es wurde die Zeit bis zur Entlassung ermittelt, um Rückschlüsse über den Einfluss auf das outcome und mögliche Komplikationen zu erhalten, beziehungsweise um Zusammenhänge aufzudecken zwischen bestimmten Befundkonstellationen und einer längeren Liegedauer.

3.1 Patientencharakteristika

Die folgende Tabelle beschreibt das Studienkollektivs mittels der demographischen Angaben, klinischer Daten (Blutdruck, Puls) sowie der Laborwerte bei Aufnahme.

Tab. 1 Patientencharakteristika bei Aufnahme

		Werte
Demograph. Angaben	Alter [Jahre]	58,4 ± 14,4
	Männer/Frauen [N;%]	65 (73)/ 24 (27)
	BMI [kg/m ²]	24,6 ± 3,24
Klinik	RR syst./diast. [mmHg]	122,5 ± 26,2/ 65,7 ± 18,7
	Puls (bpm)	95,2 ± 24,9
Labor	Clearance [ml/min] nach MDRD	67,5 ± 47,9
	Kreatinin [mg/dl]	1,80 ± 1,57
	Leukozyten [Gpt/l]	12,4 ± 8,2
	Hämoglobin [mg/dl]	10,99 ± 2,2
	CRP [mg/dl]	14,8 ± 33,4
	PCT (N= 25) [ng/dl]	14,7 ± 51,2
	Bilirubin (N=52) [mg/dl]	1,7 ± 2,6
	INR spontan	1,4 ± 0,5
	INR unter OAK	2,5 ± 0,9

In Klammern hinter den Laborwerten die Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 2 Tage ihrer Hospitalisation dieser Laborwert bestimmt wurde, wenn dies nicht bei allen der Fall war. Die Werte bezeichnen die Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung.

Die klinischen Vitalwerte sowie die Laborparameter wurden hinsichtlich des Einflusses auf die Mortalität untersucht. Hierbei zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der Mortalität vom diastolischen Blutdruck: Je niedriger der initiale diastolische Blutdruck, desto höher ist die Mortalität. ($p=0,02$).

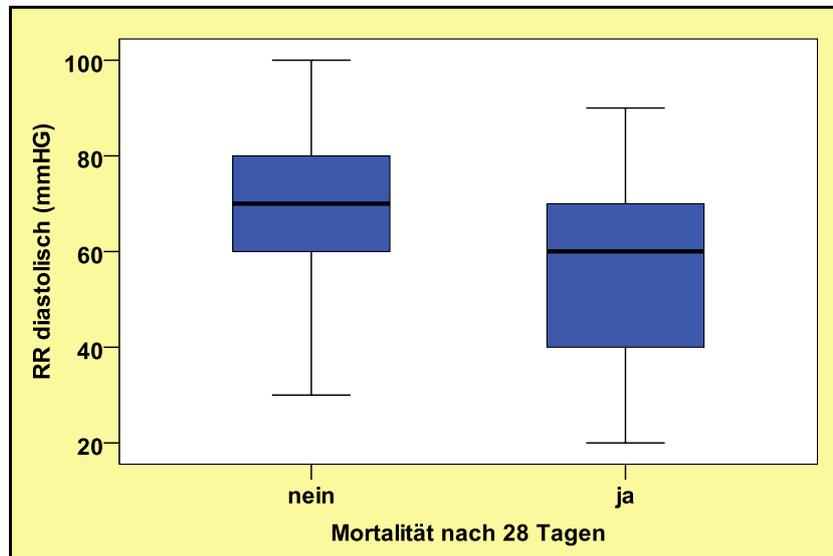


Abb. 1. Mortalität in Abhängigkeit vom RR diastolisch

Tab. 2. Mortalität in Abhängigkeit vom RR diastolisch

Mort 28d	MW	SD	Min	Max	Median	N
nein	68,49	17,405	30	100	70,00	63
ja	55,00	20,331	20	90	60,00	16
Gesamt	65,76	18,710	20	100	70,00	79

Es wurden insgesamt 42 Patienten auf der Intensivstation und 47 auf der Normalstation behandelt. Der mittlere APACHE II Score lag bei den Intensivpatienten bei $23,9 \pm 12,8$ und der SAPS Score bei $42,7 \pm 20,5$.

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II) Score dient als Einschätzung des Schweregrades einer Erkrankung auf Intensivstationen. Es werden Punkte für 12 verschiedene Routineparameter, Alter und vorherigen Gesundheitszustand vergeben. Ein höherer Score geht dabei mit einer erhöhten Mortalität einher (38). Die Evaluation des APACHE II Score als validierter Parameter konnte im vorliegenden Falle jedoch keine Signifikanz hinsichtlich des Einflusses auf die Mortalität erreichen ($p=0,53$).

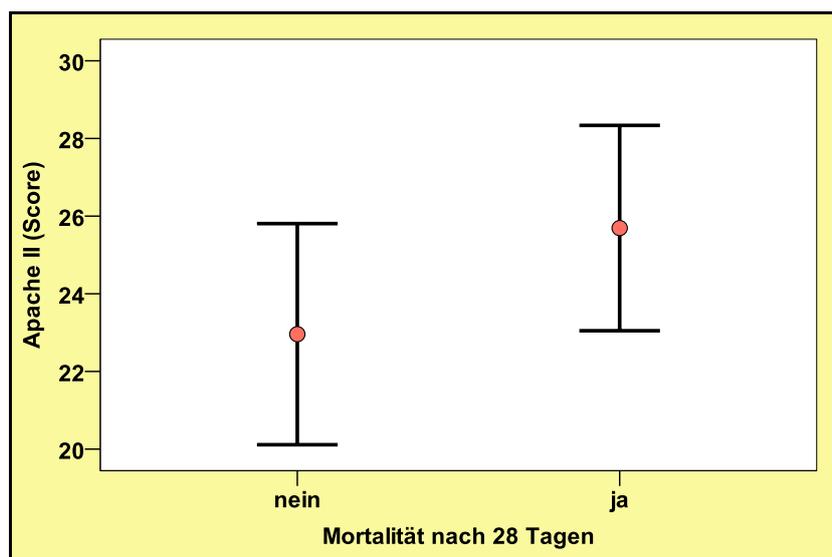


Abb. 2. Mortalität in Abhängigkeit vom Apache II Score

Dagegen bestätigte der SAPS (Simplified Acute Physiology Score) mit $p=0,025$ seine Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität.

Auch dieser Score gibt durch bestimmte Patientencharakteristika wie Alter, Blutdruck, Herzfrequenz, Laborwerte etc. Auskunft über den physiologischen Zustand des Patienten.

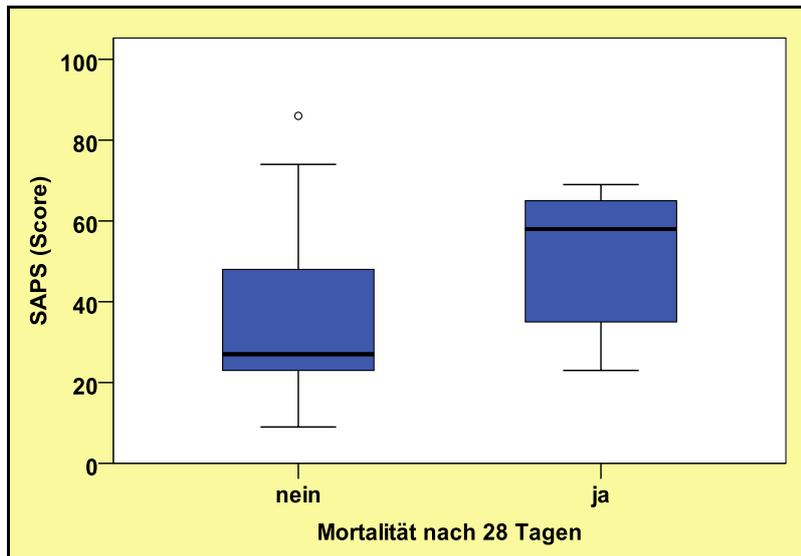


Abb. 3. Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS Score

3.1.1 Laborwerte

Bei einer Auswertung der bei Aufnahme vorliegenden Laborparameter mit der 28-Tage-Mortalität zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit vom Kreatinin bzw. der Clearance ($p=0,01$ bzw. $0,07$). Das Kreatinin lag im Mittel bei $1,8$ (SD $\pm 1,56$) mg/dl. Die Clearance lag im Mittel bei $67,54$ (SD $\pm 47,90$) ml/min.

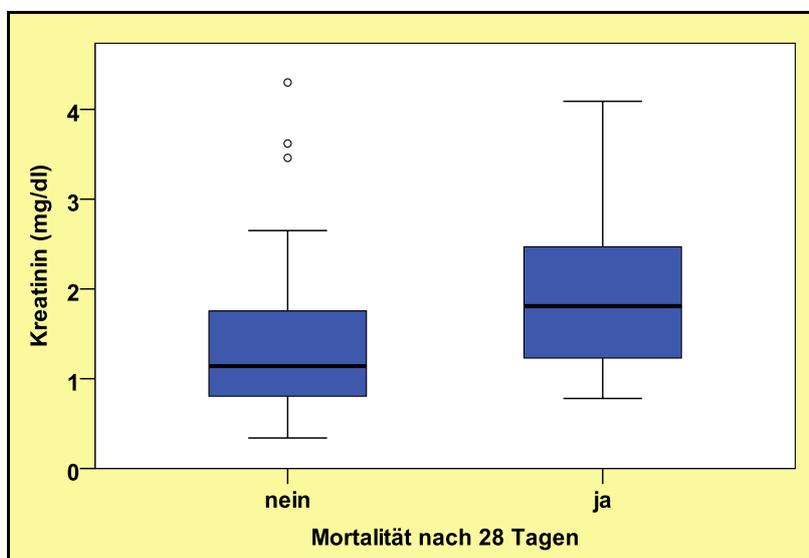


Abb. 4. Mortalität in Abhängigkeit vom Kreatinin

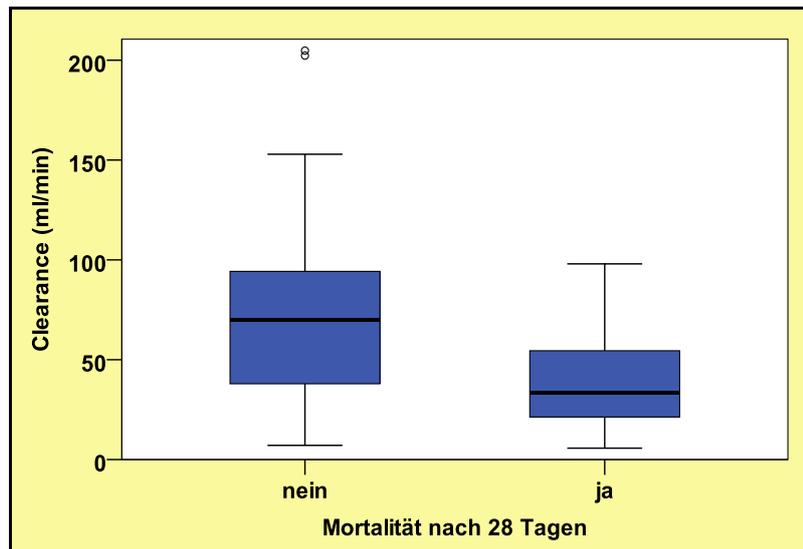


Abb. 5 Mortalität in Abhängigkeit von der Clearance

Des Weiteren bewies der Abfall der Thrombozyten, als Sepsisparameter, eine statistische Signifikanz ($p= 0,04$) in Bezug auf das Outcome. Im Mittel lagen die Thrombozyten bei $195,37$ ($SD \pm 132,33$) G/l.

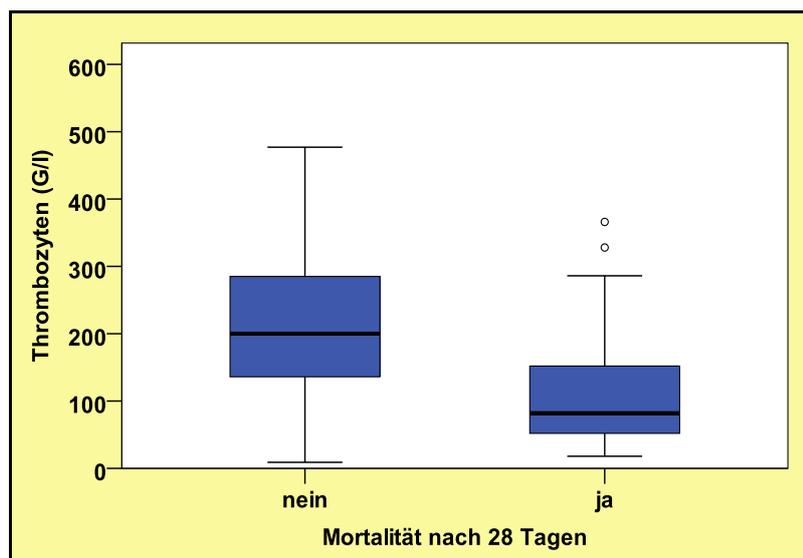


Abb. 6. Mortalität in Abhängigkeit von den Thrombozyten

Das Procalcitonin als relativ neuer Parameter wurde nur bei insgesamt 25 Patienten initial bestimmt. Die Werte lagen zwischen $0,1$ bis $258\mu\text{g/l}$ (Mittel $14,72 \pm 51,15\mu\text{l}$). Interessant ist

hier dennoch die Abhängigkeit vom Outcome, die mit $p=0,042$ statistische Signifikanz erreicht.

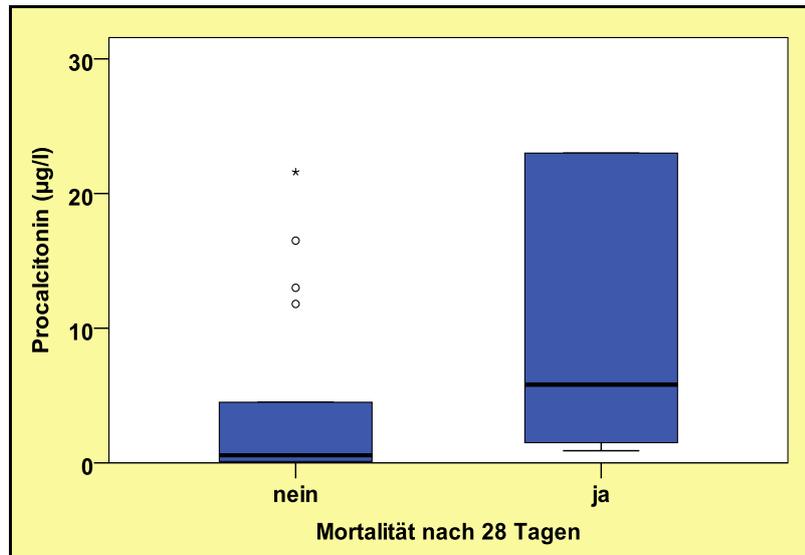


Abb 7. Mortalität in Abhängigkeit vom Procalcitonin

Das CRP zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, bei einem $p=0,20$ kann lediglich von einer gewissen Tendenz zum schlechteren Outcome gesprochen werden, was das erhobene Ergebnis des Procalcitonins unterstreicht.

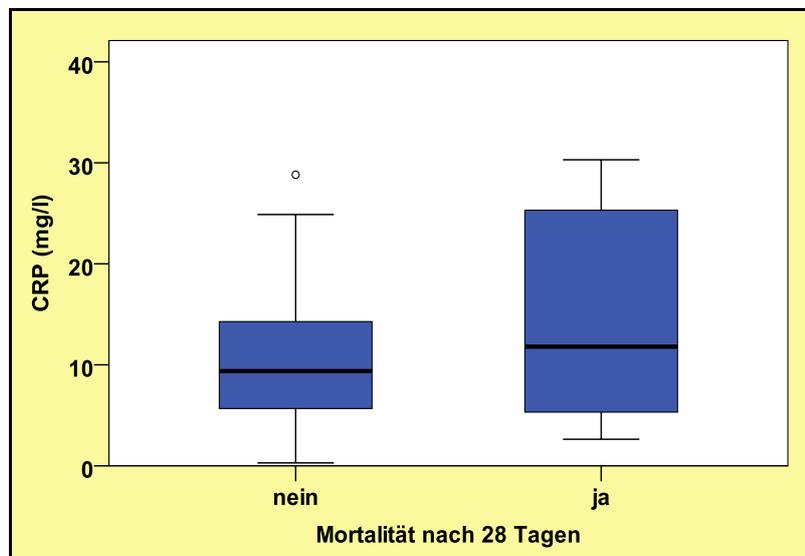


Abb. 8. Mortalität in Abhängigkeit vom CRP

Ebenso zeigt die spontane INR (also ohne orale Antikoagulation in der Vormedikation) eine Abhängigkeit zum Outcome ($p=0,11$).

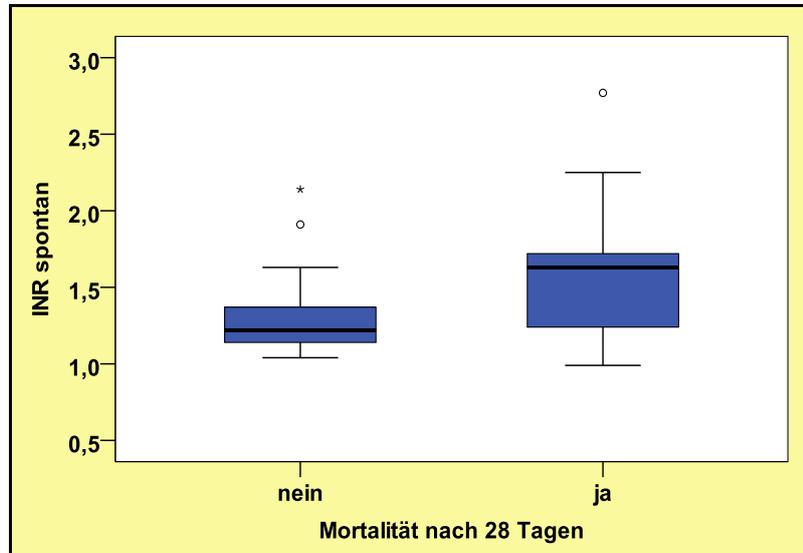


Abb. 8. Mortalität in Abhängigkeit vom INR spontan

Keinen Einfluss auf den Verlauf zeigten Leukozyten, Hämoglobin und Bilirubin.

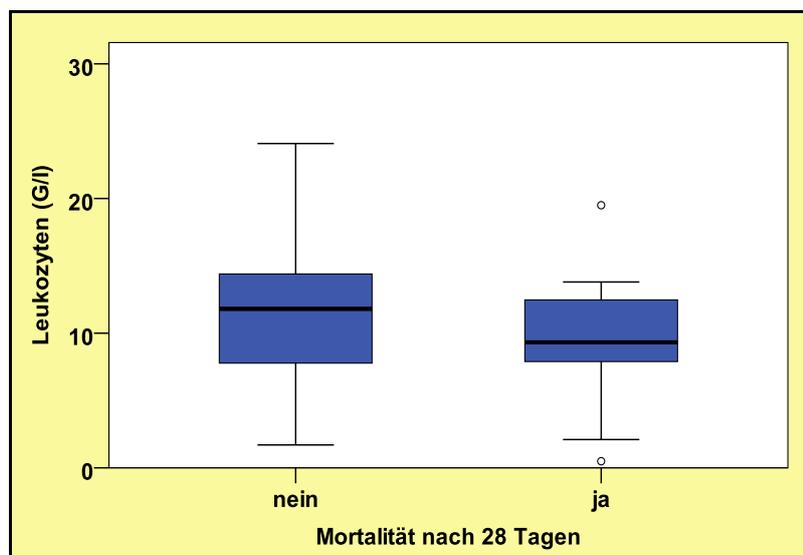


Abb. 10. Mortalität in Abhängigkeit von den Leukozyten

3.1.2 Verteilung der Altersgruppen

Grundlage für die Altersbestimmung war das Alter bei Aufnahme in das Virchow Krankenhaus. Das Mittlere Alter in dem vorliegenden Kollektiv lag bei 58,4 (SD \pm 14,4; Median 60,0) Jahren. Die genaue Altersverteilung ist in Abbildung 11 ersichtlich. Es zeigt sich, dass die Altersspanne von 25 bis 86 Jahren reicht. Die 75. Perzentile liegt bei 69,5 Jahren, was bedeutet, dass 75 Prozent der Patienten im vorliegenden Kollektiv jünger als 69,5 Jahren waren.

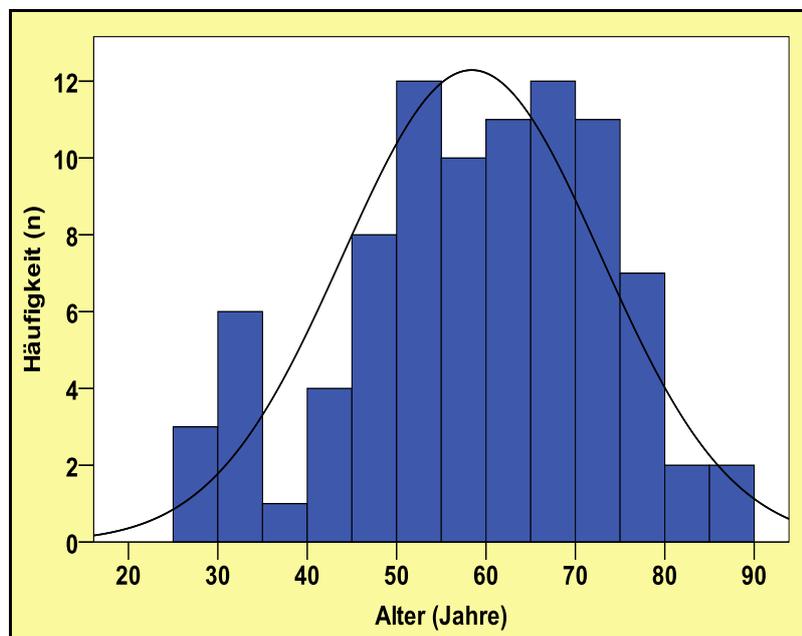


Abb. 11. Altersverteilung

Die Patienten wurden in Altersgruppen eingeteilt, die jeweils 10 Jahre umfassten. Es wurde auf eine gleichmäßige Gruppenverteilung zur besseren statistischen Vergleichbarkeit geachtet.

Das Outcome wurde anhand der Mortalität nach 28 Tagen bestimmt. Insgesamt sind 17 Patienten nach 28 Tagen

verstorben. Im Mittel verstarben die Patienten nach 16,45 (SD±10,98) Tagen.

Bezüglich der 28-Tagemortalität ergibt sich hier weder in Bezug auf das mittlere Alter noch unterschieden nach Altersgruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,75$ bzw. $p = 0,935$)

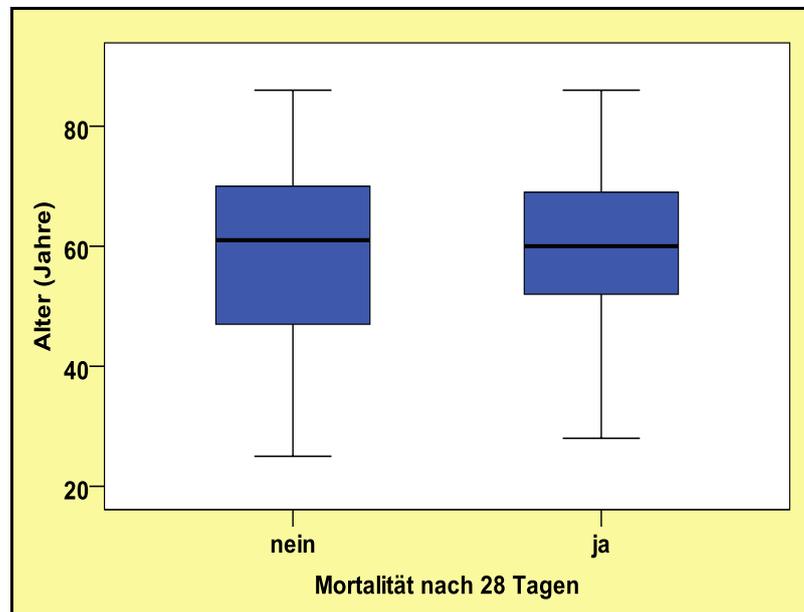


Abb.12. Mortalität in Abhängigkeit vom Alter

Tbl.3. Mortalität in Abhängigkeit vom Alter

Mortalität nach 28d	MW	SD	Min	Max	Median	N
Nein	58,05	15,012	25	86	61,00	65
Ja	60,06	13,905	28	86	60,00	18
Insgesamt	58,48	14,720	25	86	61,00	83

Tbl. 4. Mortalität in Abhängigkeit vom Altersmedian

		Mortalität nach 28 Tagen		Gesamt
		nein	ja	
Alter	≤ Median	Anzahl: 32	9	41
		Mortalität 28d: 49,2%	50,0%	49,4%
	> Median	Anzahl: 33	9	42
		Mortalität 28d: 50,8%	50,0%	50,6%

3.1.3 Geschlecht

Mit 65 Fällen (73%) lag der Anteil der Männer deutlich höher als die Anzahl der betroffenen Frauen (N=24 entsprechend 27%). Von den nach 28 Tagen Verstorbenen waren 38,9% Frauen, wohingegen von den Überlebenden 23,1% Frauen waren. Obwohl sich keine Signifikanz ($p=0,229$) zeigen lässt, scheint sich bei einem Unterschied von 15% ein Trend hin zu einer erhöhten Sterblichkeit bei Frauen zu ergeben.

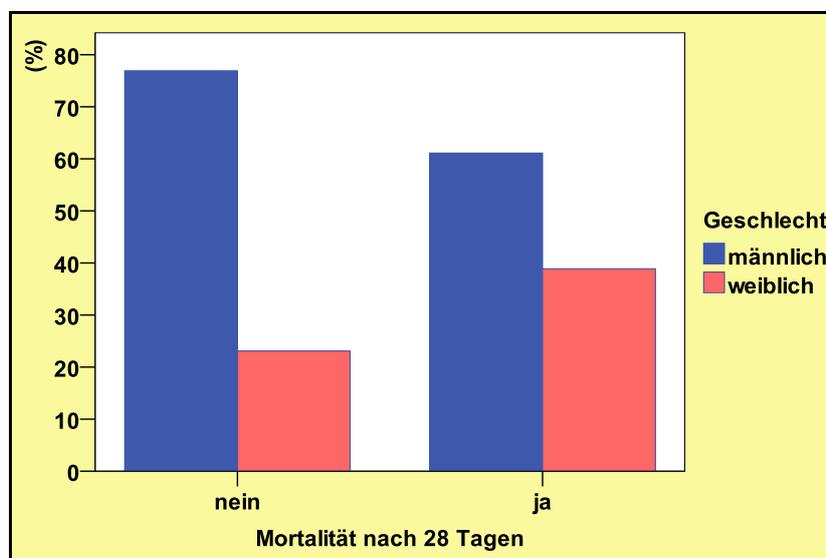


Abb. 13. Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.2 Erregerverteilung

Die diversen Erreger wurden anhand ihrer Erregerspezies in Gruppen eingeteilt. Wenn bei Patienten mehrere Erreger gefunden wurden, wurden diese ebenfalls mehreren Gruppen zugeordnet, weshalb sich insgesamt eine höhere Gesamtfallzahl als die eingeschlossene Patientenzahl ergibt. Die Erregergruppen mit nur geringen Fallzahlen (Pilze, Sonstige) können keine statistische Aussagekraft haben und können hier somit nur als Einzelfälle betrachtet werden.

In 30 Fällen (33,7%) konnte kein Erreger isoliert werden. In 31 Fällen (34,8%) war der Verursacher ein *Staphylococcus*, wobei sich verschiedene Subgruppen fanden: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus varinerie*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, MRSA und in einem Fall eine nicht weiter differenzierte Haufenkokke. Es wurde unterschieden in die Gruppe der Staphylokokken insgesamt, sowie die Subgruppen: *Staph. aureus*, *epidermidis*, MRSA und sonstige.

In 17 Fällen (19,1%) war ein *Streptococcus* verantwortlich für die Endokarditis. Hierbei fanden sich folgende Spezies: *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus bovis* sowie Streptokokken der Gruppe B und G. Es wurde die Gruppe der Streptokokken insgesamt betrachtet und eine Subgruppenanalyse für *Streptococcus oralis*, *bovis* und Sonstige durchgeführt.

Enterokokken waren in 11 Fälle (12,4%) ursächlich für die Erkrankung. Hierbei fanden sich die Spezies: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae* und eine nicht weiter differenzierte Enterokokke. In einem Fall (1,1%) fand sich ein

Enterobacteriaceae, der als *E.coli* identifiziert wurde. In diesem Fall fanden sich aber in den Blutkulturen auch β -hämolyzierende Streptokokken, so dass *E.coli* wahrscheinlich nicht als Auslöser der Endokarditis anzusehen ist. In 4 Fällen (4,5%) fanden sich Pilze in den Blutkulturen, allerdings wurden in 3 Fällen davon noch weitere Erreger nachgewiesen, so dass auch hier die Kausalität nicht eindeutig ist. In 3 Fällen (3,6%) fand sich *Pseudomonas* und in einem Fall (1,1%) ein *Lactococcus garvieae*.

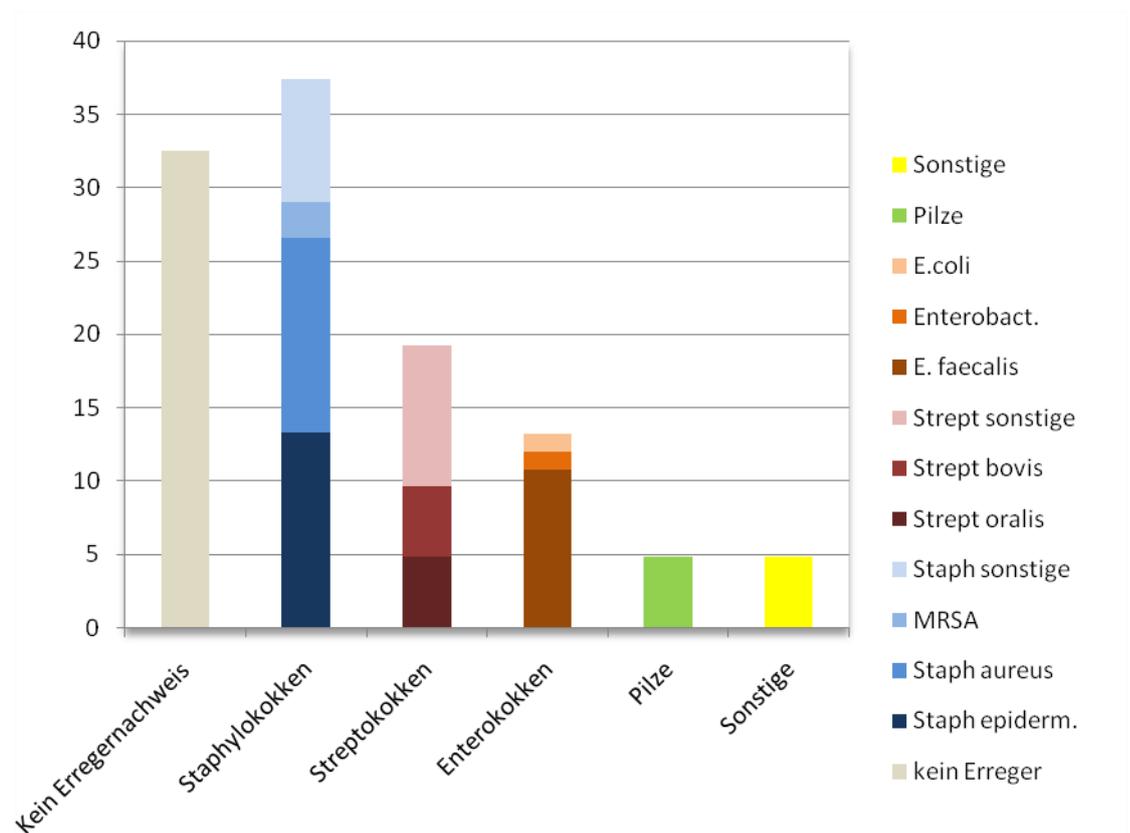


Abb. 14 Keimnachweis

Die einzelnen Keime und auch die Patienten ohne Keimnachweis wurden bezüglich ihrer Mortalität (d28) untersucht. Hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss ($p=0,26$) auf die Mortalität in Abhängigkeit vom vorliegenden Keim oder vom Fehlen eines Keimnachweises.

3.3 Abhängigkeit von der betroffenen Klappe

Zur Diagnostik der betroffenen intrakardialen Strukturen wird in aller Regel eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt, da die transthorakale Echokardiografie keinen sicheren Ausschluss einer Endokarditis ermöglicht. Die Herzklappen und dabei Mitralklappe und Aortenklappe sind am häufigsten betroffen. Von den rechtskardialen Klappen ist eigentlich nur - wie auch im vorliegenden Kollektiv - die Trikuspidalklappe betroffen. Die genaue Verteilung kann der Abbildung 15 entnommen werden. Der Befall anderer intrakardialer Strukturen oder intrakardialer Fremdkörper war im vorliegenden Kollektiv nicht beschrieben worden, obwohl prinzipiell jede intrakardiale Struktur oder jeder Fremdkörper von einer infektiösen Endokarditis befallen werden kann.

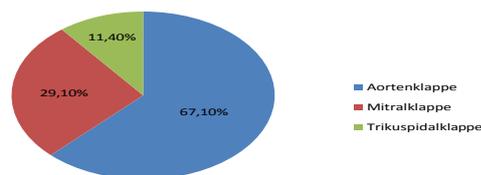


Abb. 15. Prozentuale Verteilung am Befall der einzelnen Herzklappen

Die Abhängigkeit des Outcomes von der betroffenen Klappe zeigt einen tendenziell besseren Verlauf bei Befall der Mitralklappe mit einer Mortalität von 8,7% (versus 24,5% bei Aortenklappe und 22,2% bei Befall der Trikuspidalklappe)

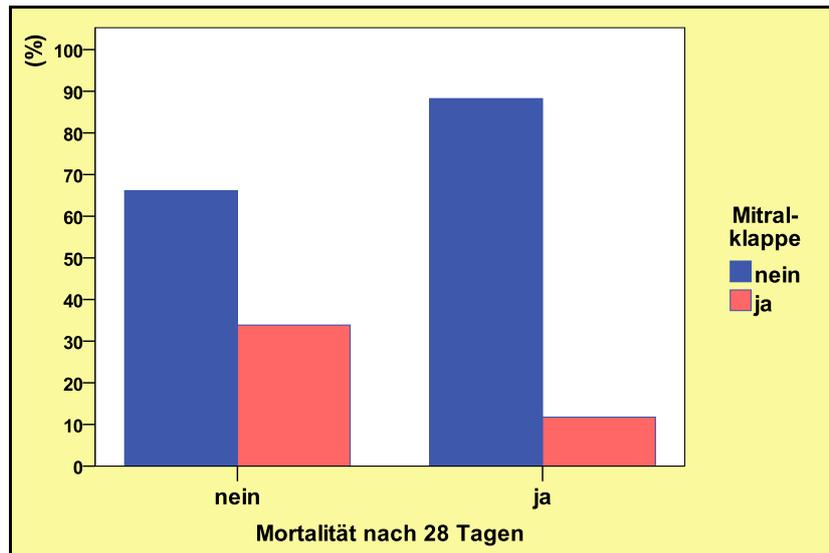


Abb. 16. Mortalität bei Befall der Mitralklappe

Unser Kollektiv bestand vornehmlich aus Patienten mit Nativklappen (N=68). 10 Patienten waren bereits Träger einer mechanischen Herzklappe und in 9 Fällen lag ein biologischer Klappenersatz vor.

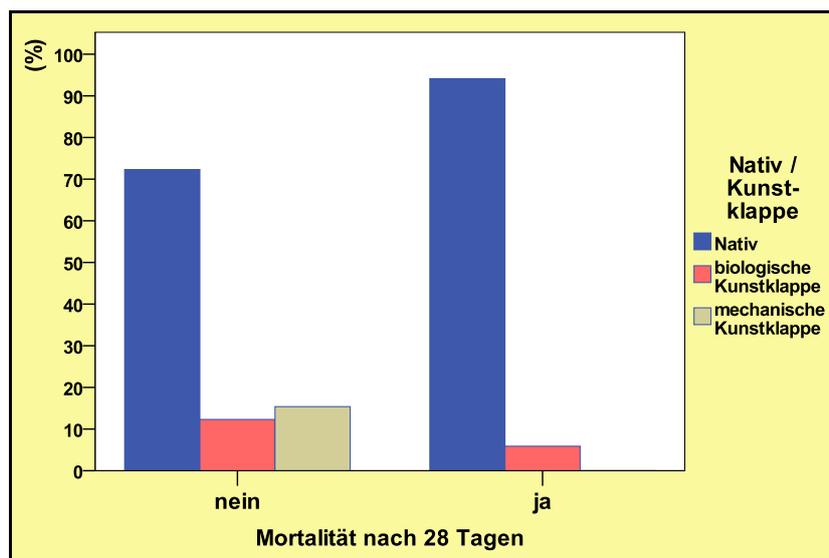


Abb. 17. Mortalität in Abh. von Nativ- vs. Kunstklappe

Tab. 5. Mortalität in Abh. von Nativ- vs. Kunstklappe

		Mortalität 28 d		Gesamt
		nein	ja	
Nativ	Anzahl	47	16	63
	Mortalität 28 d	72,3%	94,1%	76,8%
biol Klappe	Anzahl	8	1	9
	Mortalität 28 d	12,3%	5,9%	11,0%
mech Klappe	Anzahl	10	0	10
	Mortalität 28 d	15,4%	0%	12,2%
Gesamt	Anzahl	65	17	82
	Prozente	79,3%	20,7%	100,0%

Das Vorliegen eines Klappenersatzes hatte im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

3.4 Echokardiografische Kriterien

Trotz einer nur geringgradig unterschiedlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion konnte aber in der Studie ein Trend bezüglich eines schlechteren Abschneidens bei initial eingeschränkten EF nachgewiesen werden.

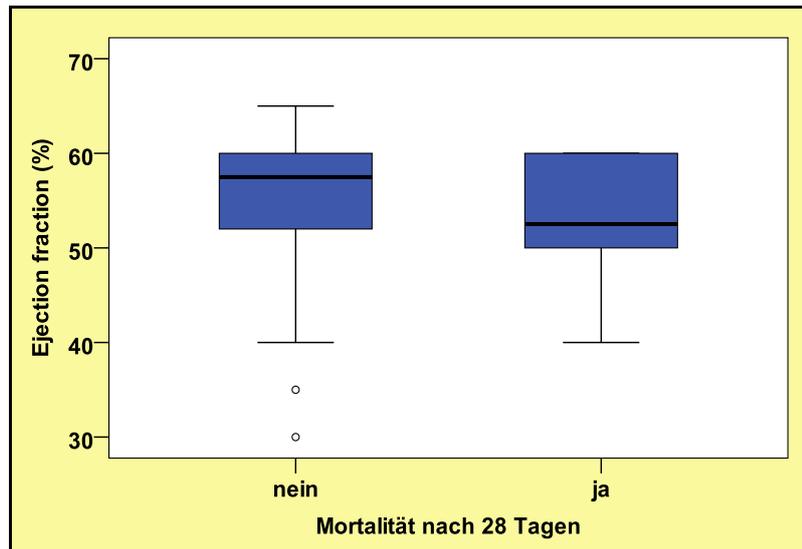


Abb.18. Mortalität in Abhängigkeit der EF

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist der Unterschied der EF mit 5% nur gering, dennoch ergibt sich ein Trend.

Tab.6. Mortalität in Abhängigkeit von der EF

Mortalität 28 d	MW	SD	Min	Max	Median	N
nein	55,14	8,018	25	75	57,50	64
Ja	50,21	12,211	15	60	52,50	14
Gesamt	54,26	9,022	15	75	55,00	78

Da nicht bei allen Patienten Vegetationen gefunden wurden und auch bei Vorliegen von Vegetationen diese nicht immer ausgemessen wurden, reduziert sich die Gesamtzahl der Patienten, wie aus der Tabelle ersichtlich. Die maximale Länge der Vegetationen bewegte sich um einen Mittelwert von 13,02 (SD \pm 9,36) mm. Eine eindeutige Abhängigkeit der Mortalität ließ sich nicht bestätigen, lediglich ein Trend ($p=0,153$) bezüglich einer höheren Sterblichkeit ließe sich postulieren.

Tab.7. Mortalität in Abh. von max. Länge der Vegetation

Mortalität 28 d	MW	SD	Min	Max	Median	N
nein	12,24	9,087	3	50	10,00	37
Ja	15,23	10,150	6	45	14,00	13
Gesamt	13,02	9,362	3	50	10,50	50

Beim initial gemessen pulmonalarteriellen Druck bewegten sich die Werte um einen Mittelwert von 36,94 (SD \pm 15,05) mmHg. Dabei ließ sich keine Abhängigkeit der Mortalität zeigen ($p=0,41$).

Tab. 8. Mortalität in Abhängigkeit vom PAP

Mortalität 28 d	MW	SD	Min	Max	Median	N
nein	35,44	12,198	14	73	34,00	41
Ja	41,69	21,723	23	105	35,00	13
Gesamt	36,94	15,048	14	105	34,50	54

3.5 Vorerkrankungen

Bei der Bewertung der Vorerkrankungen sollte untersucht werden, ob die zugrundeliegende Erkrankung als Risikofaktor für die Endokarditis gelten muss, um damit evtl. Hochrisikopatienten zu identifizieren, die gegebenenfalls einer aggressiveren Therapie zugeführt werden müssen. Es wurde erfasst, an welchen Vorerkrankungen die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung litten. Bei einigen Patienten

(N=4) fehlten Angaben zu Vorerkrankungen und konnten nicht eindeutig aus der Aktenlage geschlossen werden, so dass die Anzahl der untersuchten Fälle hier kleiner ist, als das Gesamtkollektiv. Es wurden folgende Erkrankungen berücksichtigt: Vorhofflimmern, Diabetes, Klappenvitien, vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz, i.v. Drogenabusus, Chemotherapie, Tumorerkrankung.

3.5.1 Vorhofflimmern

Es fanden sich 62 Patienten, die bei Aufnahme kein Vorhofflimmern zeigten, das entspricht 77,5% der Gesamtzahl. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die nur kurzfristig neu aufgetretene Ereignisse von Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes zeigten. 18 Patienten dagegen hatten bereits vorbekanntes Vorhofflimmern, entsprechend 22,5% d.F. Es wurde die Mortalität nach 28 Tagen untersucht, wobei sich kein signifikanter Unterschied der Patienten mit und ohne Vorhofflimmern ($p=0,33$) ergab.

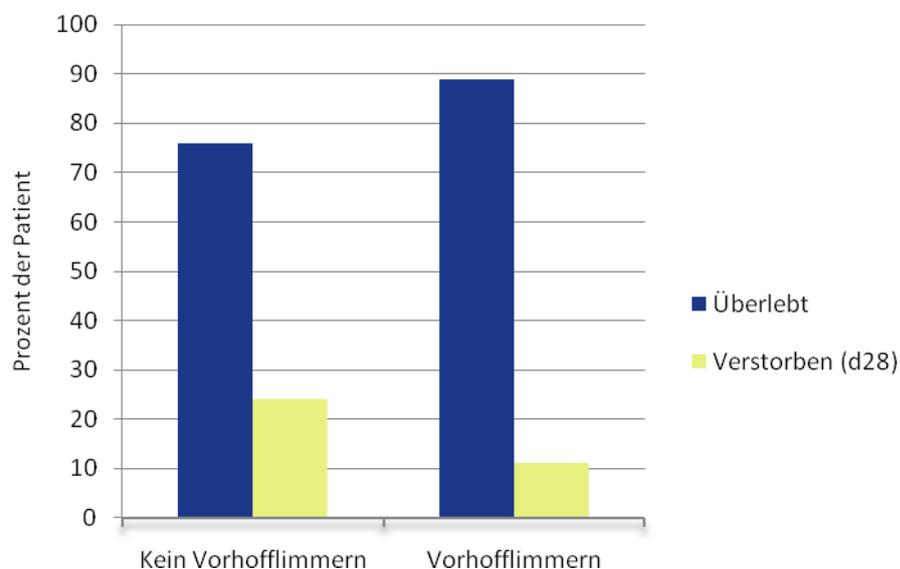


Abb. 19. Mortalität in Abhängigkeit von Vorhofflimmern

3.5.2 Diabetes

Bei 20 Patienten, entsprechend 25,0%, fand sich ein Diabetes mellitus. Eine Abhängigkeit der Mortalität konnte hier allerdings nicht festgestellt werden.

3.5.3 Klappenvitien

30 Patienten (37,5%) hatten vorbeschriebene Klappenvitien vor der aktuellen Hospitalisation. Davon waren insgesamt 19 Patienten bereits aufgrund ihres Klappendefektes voroperiert. Bei Patienten, die vorbeschrieben ein Klappenvitium hatten, zeigte sich – wie zu erwarten – eine Tendenz zu einem schlechteren Outcome.

3.5.4 i.v.-Drogenabusus

Der intravenöse Drogenabusus gilt bekanntermaßen als Risikofaktor für das Auftreten insbesondere der Rechtsherzendokarditis, was sich im vorliegenden Kollektiv bestätigt. Von den fünf Patienten (6,3%) mit bekanntem i.v. Drogenabusus zeigten drei einen Befall der Trikuspidalklappe. Zudem waren alle Patienten deutlich jünger als der Median des Gesamtkollektivs. Ein Patient war bereits Träger einer mechanischen Herzklappe. Ein weiterer wurde im Rahmen der aktuellen Hospitalisation operiert. Insgesamt zeigte sich jedoch in unserer Studie kein signifikanter Einfluss des Drogenabusus auf die Mortalität ($p=0,286$).

3.5.5 Dialyse

Sechs Patienten (7,5%) waren bereits bei Aufnahme chronisch dialysepflichtig. Patienten, die unter der akuten Erkrankung während des stationären Aufenthaltes kurzzeitig dialysepflichtig wurden, wurden hier nicht berücksichtigt. Die vorbestehende terminale Niereninsuffizienz hatte in der vorliegenden

Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf ein schlechteres Outcome.

3.5.6 Tumor/Chemotherapie

16 Patienten (20,0%) hatten einen bösartigen Tumor in der Eigenanamnese. Bei vier Patienten (5,0%) wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme oder noch bis kurz zuvor eine Chemotherapie durchgeführt. Auch wenn sich keine statistische Signifikanz nachweisen ließ, zeigten die Patienten mit einem vorbestehenden Tumorleiden mit 31,3% doch eine deutlich höhere Mortalität als im Gesamtkollektiv.

3.6 Zeitverläufe

3.6.1 Zeit bis zur Diagnose

Hier wurde ermittelt wie lange es dauert bis eine zielführende Diagnostik – im Fall der Endokarditis ein TEE – durchgeführt wurde. Die Fälle, die bereits extern diagnostiziert worden waren, sind in der Graphik mit „< 0“ angegeben. In 74 Fällen wurde in der initialen Echokardiografie eine Vegetation gesehen und somit bereits eines der Hauptkriterien der DUKE-Kriterien erfüllt.

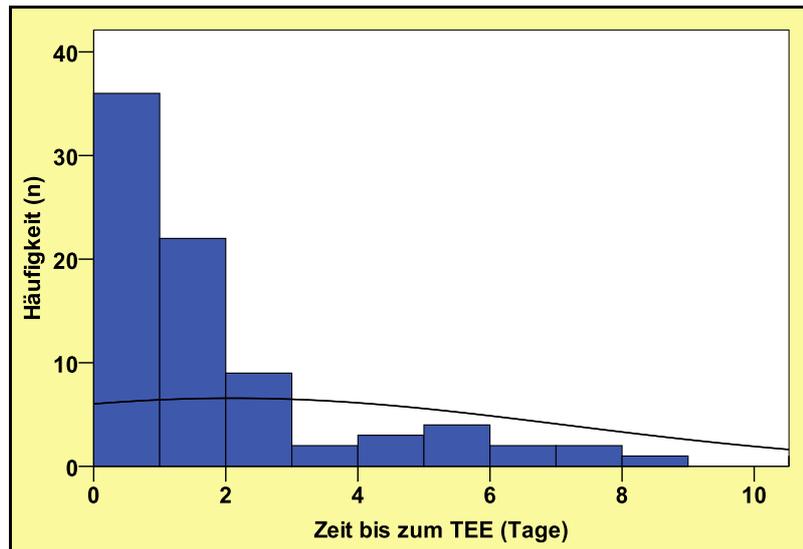


Abb. 20. Zeit bis TEE

Im Mittel dauert es somit 2,11 (SD $\pm 5,03$; Median 1Tag) Tage bis zur Durchführung eines TEE. Für die in unserer Klinik neu diagnostizierten Patienten ist die Diagnostik noch rascher, nämlich in 68% an Tag 0-1 erfolgt und entspricht damit dem in den Leitlinien empfohlenen Zeitfenster.

Trotz der raschen Diagnostik zeigte sich bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Diagnose.

Im Vergleich der Altersgruppen ergibt sich hier auch kein signifikanter Unterschied ($p=0,46$). Allerdings scheinen die Patienten unterhalb des Medians (≤ 60 Jahre) tendenziell etwas früher (Mittelwert 1,41 Tage) ein TEE zu erhalten als die Patienten oberhalb des Medians (> 60 Jahre, Mittelwert 2,79Tage bis zum TEE).

Tab.9. Zeit bis TEE in Abhängigkeit vom Alter

Alter (Jahre)	MW	SD	Min	Max	Median	N
≤ Median	1,41	2,109	0	8	1,00	41
> Median	2,79	6,737	0	33	1,00	42
Insgesamt	2,11	5,034	0	33	1,00	83

Obwohl sich auch im Vergleich der Altersgruppen keine statistische Signifikanz ergab, zeigt sich doch ein Trend bei der Gruppe der 60-69-Jährigen, die tendenziell etwas später dem TEE zugeführt zu werden scheinen.

Tab. 10. Zeit bis TEE in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Altersgruppe	MW	SD	Min	Max	Median	N
unter 50	1,50	2,565	0	8	,00	20
50-59	1,40	1,635	0	6	1,00	20
60-69	3,86	9,067	0	33	1,00	22
über 69	1,52	2,040	0	7	1,00	21
Insgesamt	2,11	5,034	0	33	1,00	83

Ebenso kam es zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen, die allerdings auch keine statistische Signifikanz erreichten. Der Mittelwert bei Frauen lag bei 1,5 Tagen bis zum TEE, im Gegensatz zu 2,3 Tagen bei Männern, dies möglicherweise verursacht durch einzelne Ausreißer mit extrem langer Zeitdauer bis zum TEE (einmal max. 33Tage). Diese frühere Diagnostik bei den Frauen beeinflusst dennoch nicht das etwas schlechtere Outcome des weiblichen Geschlechts (wie oben beschrieben)

Bei Patienten, die bereits einen Klappenersatz hatten, wurde bei Vorliegen einer biologischen Kunstklappe im Mittel nach

0,78 (SD±0,83) Tagen ein TEE durchgeführt. Diese doch deutlich kürzere Zeitspanne bei den Risiko-Patienten im Vergleich zu denen mit Nativklappen ist erfreulich. Bei den Patienten mit mechanischem Klappenersatz dauerte es allerdings im Mittel 2,10 (SD ±2,47) Tage bis zur Diagnostik, was nur unwesentlich unter der Zeitspanne bei Vorliegen einer Nativklappe liegt.

3.6.2 Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurde die Verweildauer in unserer Klinik gewählt. Im Anschluss wurden die Patienten entweder nach Hause entlassen, zur OP verlegt, zur weiteren Rehabilitation oder Therapie in andere Kliniken verlegt oder waren verstorben. Es wurde untersucht, ob die Verweildauer Einfluss auf die Mortalität hat.

Tab. 11. Verweildauer mit vs. ohne Mortalität nach d28

Mortalität 28 d	MW	SD	Min	Max	Median	N
nein	27,05	21,153	1	132	30,00	65
ja	6,67	4,753	1	18	5,50	18
Gesamt	22,63	20,623	1	132	19,00	83

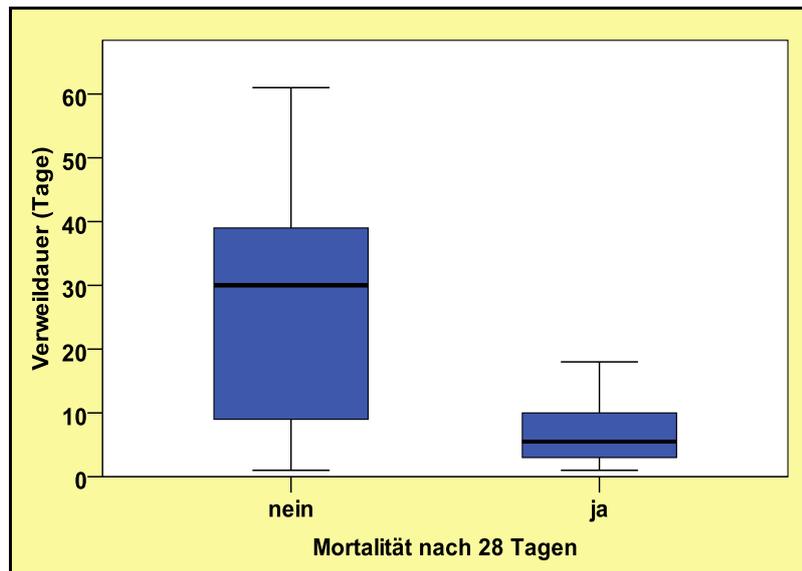


Abb. 21. Mortalität in Abh. Von der Verweildauer

Die Patienten, die innerhalb der ersten 28d verstorben sind, sind im Mittel bis zum 6 Tagen hospitalisiert gewesen (Median 5,5). Es zeigt sich hier eine Signifikanz ($p < 0,001$).

3.6.3 Zeit bis zur Antibiose

Bei der konventionellen Therapie wurden die verschiedenen Antibiotika-Zyklen dokumentiert. Zur besseren statistischen Auswertung wurde diese eingeteilt in eine leitliniengerechte Therapie nach der alten Leitlinie (35) und eine nach der neuen Leitlinie von 2009 (33). Zudem wurde ausgewertet, ob Gentamycin oder Gentamycin plus Vaconmycin gegeben wurde. Es wurde auch ein Wechsel des Antibiotikaregimes dokumentiert, wobei der Grund für den Wechsel meist nicht aus den Akten hervorging und somit hierrüber keine Aussagen getroffen werden können. Auch ein erneuter Wechsel (3. Antibiose) wurde zwar notiert, hatte aber aufgrund der immer kleiner werdenden Fallzahl keine statistische Aussagekraft mehr, so dass Berechnungen hierzu nicht mehr angestellt

wurden. Es wurde untersucht, wie viel Zeit bis zum Beginn einer adäquaten Therapie vergeht. Bei Patienten, die bereits mit dem Verdacht oder einer bestätigten Endokarditis aufgenommen wurden und die somit bereits unter einer Therapie standen, ist diese Zeit mit 0d festgelegt. Die Zeit bis zur Antibiose lag im Mittel bei 0,9 (SD \pm 1,72) Tagen. Ein Unterschied bzgl. des Alters der Patienten ergab sich hierbei nicht. Dies gilt sowohl beim Vergleich vom über und unter dem Median liegenden Alter als auch für die Altersgruppen. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersklassen gibt ($p=0,36$), sieht man anhand der nachfolgenden Tabelle, dass die älteren Patienten (>69 Jahre) im Durchschnitt etwas später eine Antibiose verordnet bekommen (MW 1,14 SD \pm 1,98). Dagegen erhält die Gruppe der 60-69 Jährigen am schnellsten eine Antibiose und das, obwohl sie, wie oben gezeigt, bei der Diagnostik zeitlich eher etwas benachteiligt waren.

Tab. 12. Zeit bis Antibiose bzgl. Altersmedian

Alter (Jahre)	MW	SD	Min	Max	Median	N
<= Median	,93	1,942	0	8	,00	41
> Median	,91	1,509	0	7	,00	43
Insgesamt	,92	1,723	0	8	,00	84

Tab. 13. Zeit bis Antibiose in Abh. von Altersgruppen

Altersgruppe	MW	SD	Min	Max	Median	N
unter 50	,95	2,438	0	8	,00	20
50-59	,95	1,395	0	6	1,00	20
60-69	,65	,832	0	3	,00	23
über 69	1,14	1,982	0	7	,00	21
Insgesamt	,92	1,723	0	8	,00	84

Bezüglich des Geschlechts kam es zu keinen Unterschieden was den Beginn der Antibiotischen Therapie anbelangt.

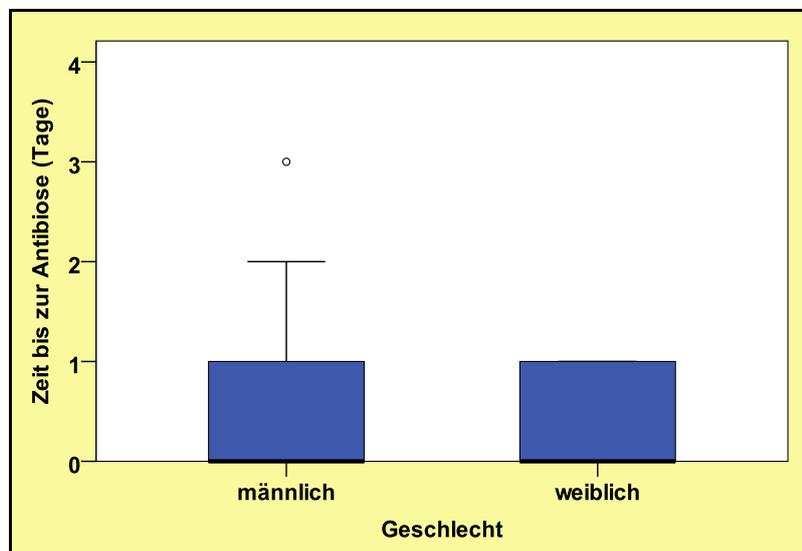


Abb. 22. Abh. der Zeit bis zur Antibiose vom Geschlecht

Auch bezüglich der maximalen Länge der Vegetationen, des initialen CRP, des APACHE II oder des SAPS-Scores kam es zu keinem Unterschied bezüglich der Zeitdauer bis zur Antibiose.

Auch die Beteiligung der einzelnen Klappen zeigte keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Beginn einer Antibiose. Ebenso

wenig wie das Auftreten von peripheren oder septischen Embolien.

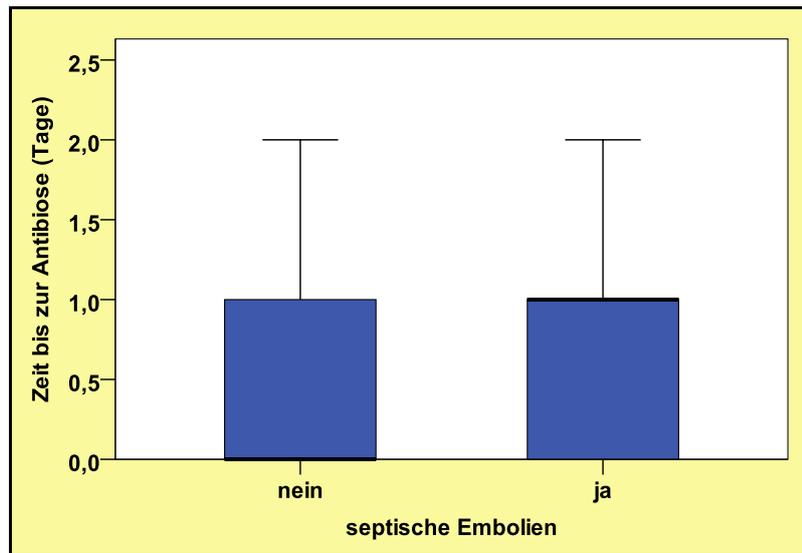


Abb.23. Abhängigkeit der Zeit bis zur Antibiose von septischen Embolien

Bei der kurzen Zeitspanne von weniger als einem Tag im Mittel erscheint es auch unwahrscheinlich, dass sich diesbezüglich Abhängigkeiten zu anderen Merkmalen, die z.T. ja deutlich später erst auftreten oder diagnostiziert werden, zu finden sind. Z.B. sind septische Embolien meist bei der Diagnose der Erkrankung noch nicht vorhanden und können somit keinen Einfluss auf die Antibiose haben. Ebenso können die echokardiografischen Kriterien keinen Einfluss haben, da sie im Mittel ja erst nach 2 Tagen diagnostiziert werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass ausgerechnet die Patienten, die bereits voroperiert sind, später einer antibiotischen Therapie zugeführt werden ($p=0,25$). Das Mittel lag hier bei 2,3 ($SD \pm 2,75$) Tagen.

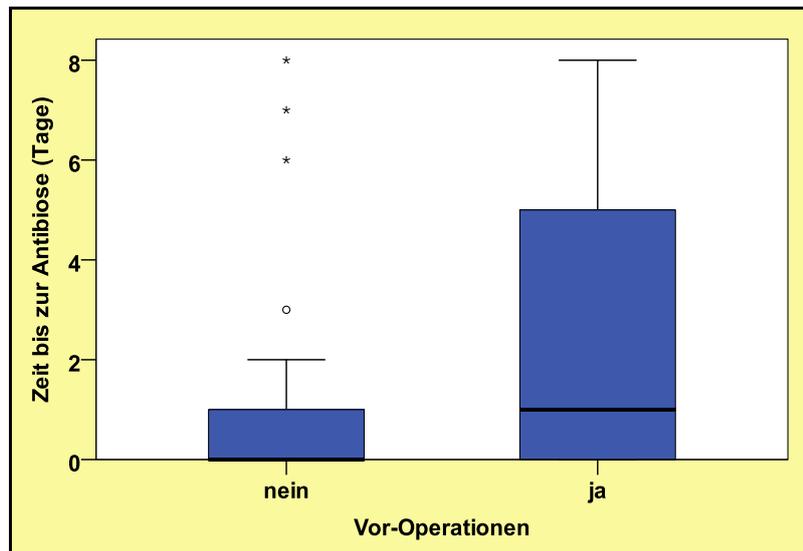


Abb. 24. Abh. der Zeit bis zur Antibiose von Vor-OP

3.6.4 Zeit bis OP

Wenn im Verlauf eine Operation nötig wurde, wurde dies dokumentiert. Bei diesen Patienten wurde anhand der Aktenlage überprüft, ob sie im weiteren Verlauf für Nachsorgeuntersuchungen erneut vorstellig wurden und somit das initiale Ereignis überlebt hatten. Bis auf sechs der operierten Patienten konnte so ein „Follow-up“ erfolgen. Die Entscheidung zur Operation wurde im Mittel nach 22,2 (SD \pm 29,2) Tagen gestellt. Es konnte keine Abhängigkeit vom Alter gefunden werden, es scheinen also jüngere Patienten nicht automatisch schneller zur OP qualifiziert zu werden. Auch hier zeigt jedoch wieder die Gruppe der 60-69 Jährigen eine deutlich längere Zeitspanne bis zur Entscheidung zur OP (35,3d SD \pm 49,12d).

Tab. 14. Zeit bis OP in Abhängigkeit von den Altersgruppen

Altersgruppe	MW	SD	Min	Max	Median	N
unter 50	20,80	24,055	1	71	8,00	10
50-59	16,60	13,465	3	32	11,00	5
60-69	35,29	49,121	1	132	6,00	7
über 69	15,00	16,980	2	51	8,00	7
Insgesamt	22,17	29,203	1	132	8,00	29

Bezüglich des Geschlechts fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich dieses Zeitfaktors.

Auch die maximale Länge der Vegetationen in der initialen Echokardiografie hatte keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Therapie.

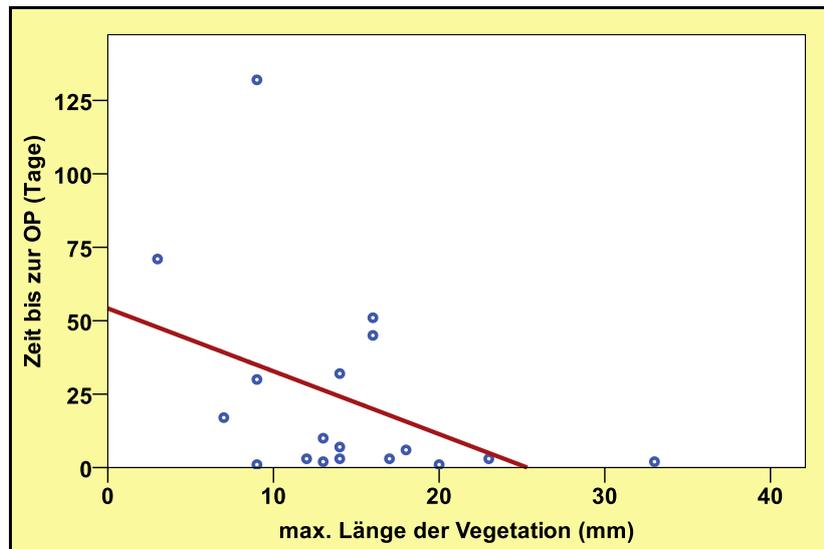


Abb.25. Abhängigkeit der Zeit bis zur OP von der max. Länge der Vegetation

Auch bezüglich des APACHE II oder des SAPS ließ sich keine Beeinflussung hinsichtlich des Zeitpunktes der Operation feststellen.

Der Schweregrad der Aorteninsuffizienz, der sich bei initialer Diagnosestellung nachweisen ließ, dagegen zeigte einen Einfluss, wenn auch im vorliegenden Kollektiv nur tendenziell. Die Patienten mit dritt- oder viertgradigen Aorteninsuffizienzen wurden früher (Median jeweils 3 Tage) zur Klappenoperation geschickt, als die mit geringeren Insuffizienzen.

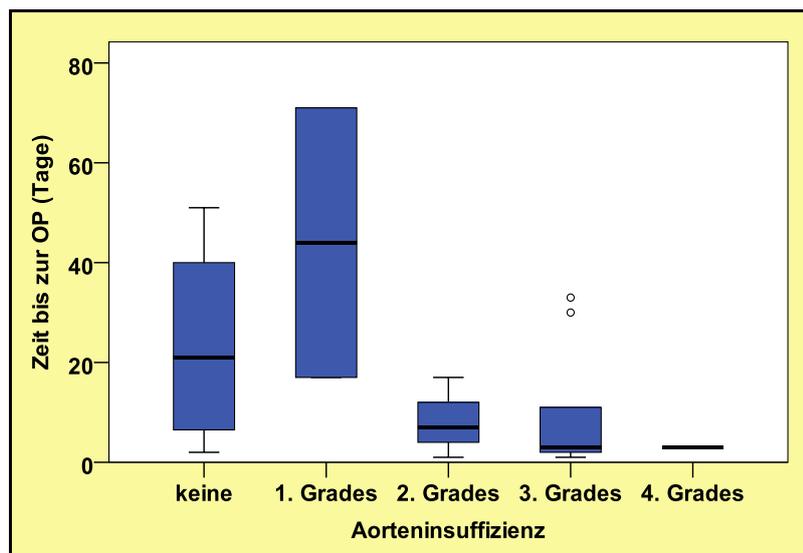


Abb.26. Abhängigkeit der Zeit bis zur OP vom Grad der Aorteninsuffizienz

Bezüglich der Mitral- und Trikuspidalinsuffizienzen ließ sich dieser Trend nicht nachweisen.

Auch die Komplikationen (periphere Läsionen, septische Embolien) zeigten keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Operation.

Überraschenderweise führte auch eine Voroperation nicht zu einem schnelleren Entscheid zur Operation zumindest nicht von statistischer Signifikanz. Der Mittelwert aber ist mit 4,5 (SD

$\pm 3,5$) Tagen deutlich kürzer als die 23,5 Tage bei den Patienten ohne Voroperation.

3.7 Therapie

Bei der Therapie wurde grundsätzlich zwischen einer konservativen oder operativen Therapie unterschieden.



A

bb.27. Prozentuale Verteilung der Therapieregime

Insgesamt zeigt sich, dass eine deutliche Verteilung zugunsten der konservativen Therapie vorlag. Es wurden 51 Patienten (62,9% d.F.) mit einem oder mehreren Antibiotikaregimen behandelt. Im Mittel dauerte es 0,9 (SD $\pm 1,7$) Tage bis eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Bei 29 (36,3%) Patienten, erfolgte schließlich oder bereits initial eine operative Therapie. Dabei dauerte es zwischen 1-132 Tagen bis zu einer Verlegung zur operativen Versorgung (Mittel 22,17 SD $\pm 29,2$ Tage). Der Zeitpunkt bis zur Verlegung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome, ebenso wenig wie die Entscheidung zur Operation insgesamt ($p=0,39$). Bei den Patienten, die zur OP verlegt wurden, lag die Mortalität nach 28d bei 21,4%. 22 Patienten konnten nach der Operation in andere Einrichtungen oder zur Rehabilitation verlegt werden.

Bei der konservativen Therapie wurde unterschieden nach einer leitliniengerechten Therapie, zum einen nach der alten Leitlinie und einer Therapie, die der jetzt neu etablierten Leitlinie (33) entsprochen hätte (obwohl diese zum Zeitpunkt der Studie noch nicht veröffentlicht war). Es zeigte sich, dass es auch Antibiotikaregime gab, die einer Übertherapie in Bezug auf beide Leitlinien darstellte. Auch hier wurde die Mortalität untersucht. Darüber hinaus wurde der Einfluss einer Gentamycin- oder kombinierten Gentamycin- und Vancomycintherapie untersucht. Ein Teil der Patienten wurde im ersten Antibiosezyklus weder nach der alten noch nach der neuen Leitlinie therapiert (69,6% nach neuer Leitlinie; 73,4% nach alter Leitlinie).

Eine Übertherapie nach alter bzw. neuer Leitlinie fand in immerhin 26,6% bzw. 30,4% der Fälle statt.

In deutlich mehr als der Hälfte der Fälle (57%) wurde ein Regime gegeben, welches Gentamycin mit einschloss. Hierbei zeigt sich, wenn auch keine statistische Signifikanz, so doch ein Trend zu einem besseren Überleben bei Gabe von Gentamycin.

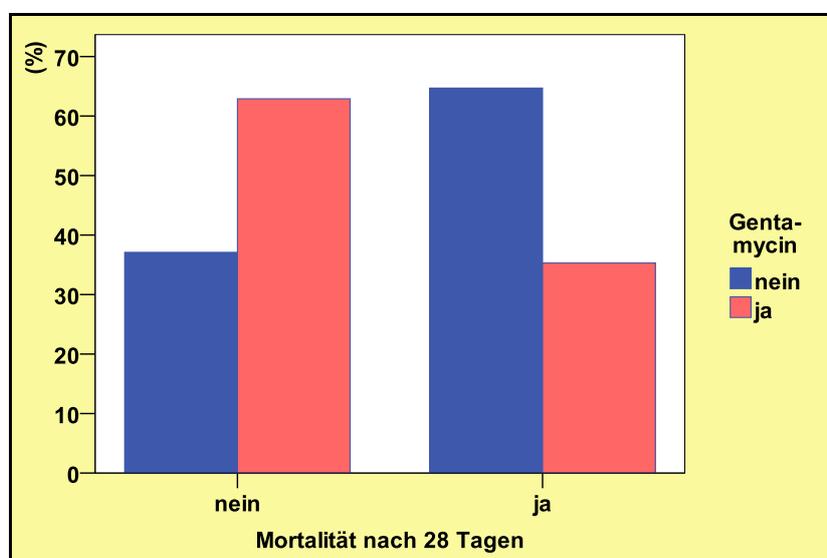


Abb.28. Mortalität mit und ohne Gentamycin

In 21 Fällen (26,6%) wurden Gentamycin und Vancomycin gegeben. Für diese Kombinationstherapie konnte keine Verbesserung für das Überleben mehr nachgewiesen werden ($p=0,537$).

Bei 32 Patienten wurde die Antibiose im Verlauf gewechselt. Dies geschah im Mittel nach 9,91 (SD $\pm 16,91$) Tagen. Hier zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Mortalität vom Zeitpunkt des Wechsels ($p=0,022$), dahingehend dass ein späterer Wechsel zu einer höheren Mortalität führte.

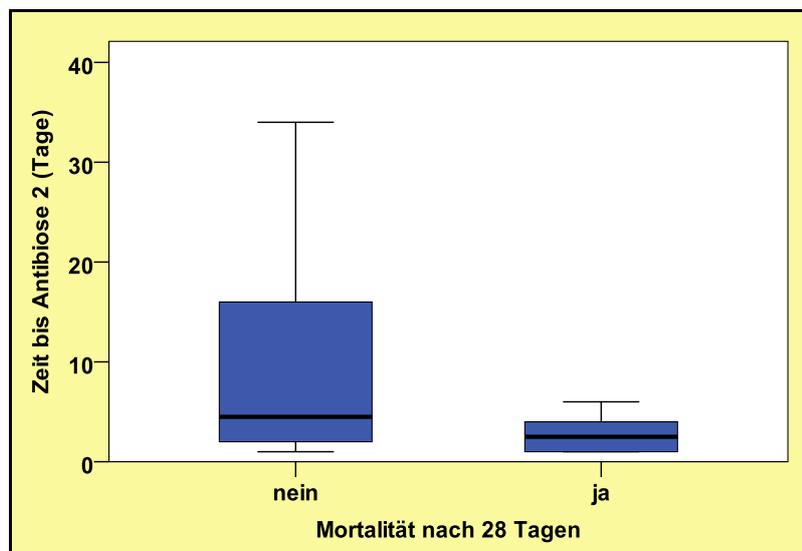


Abb. 29. Mortalität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Antibiotika-Wechsels

Auch nach dem Wechsel der Antibiose wurden noch 81% (N=26) der Patienten nicht leitliniengerecht behandelt, bzw. 62,5 % wurden übertherapiert.

3.8 Komplikationen

Bei den möglichen Komplikationen wurde vor allem nach peripheren Läsionen sowie zentralen septischen Embolien

gesucht. Während die peripheren Läsionen mit 2 Fällen (2,5%) sehr selten waren, zeigten sich septische Embolien in 16 (20%) der Fälle, entweder als Erstmanifestation oder im Verlauf, was etwa den Werten in der Literatur entspricht (27). Beide Komplikationen erreichten in der vorliegenden Untersuchung keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Outcome. Es zeigt sich, dass von den Patienten, die septische Embolien entwickelten, N = 11, Vegetationen von > 5mm und N = 8 sogar Vegetationen von >10mm hatten.

4. Diskussion

4.1 Labor- und Vitalwerte

Verschiedene Laborwerte zeigten eine Abhängigkeit des Outcomes, z.T. statistisch signifikant, z.T. nur als Trend. So ist die Mortalität signifikant mit der Clearance bzw. dem Kreatinin bei Aufnahme verbunden. Diese Abhängigkeit von einer renalen Dysfunktion ist auch in anderen Studien bereits beschrieben worden (36). Die zusätzliche Organdysfunktion verschlechtert klar den weiteren Verlauf der Patienten.

In anderen Studien wurde der Wert des relativ neuen Procalcitonins, als zusätzlicher diagnostischer Marker bereits diskutiert (37). In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit des Outcomes ($p=0,042$). Weitere Studien werden in Zukunft die Bedeutung dieser Ergebnisse bestätigen müssen. Da das Procalcitonin aber neben anderen Infektionsparametern nur unspezifisch ist, kann damit zwar ggf. eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, nicht aber über die Diagnose an sich erfolgen. Im Gegensatz zum Procalcitonin konnte das CRP in der vorliegenden Studie keine Signifikanz erreichen.

Der spontane INR (also ohne orale Antikoagulation in der Vormedikation) zeigte ebenfalls eine tendenzielle Abhängigkeit

zum Outcome. Signifikant hing die Mortalität mit der Thrombozytenzahl zusammen. Beide Ergebnisse sind am ehesten als Zeichen der bereits begonnenen Organdysfunktion im Rahmen einer schweren Sepsis zu werten.

Für alle Laborparameter gilt, dass sie nur unspezifisch sind und somit zur Diagnose der Endokarditis nicht eigentlich beitragen.

Das Outcome der Patienten war in der vorliegenden Studie ebenfalls signifikant vom initial gemessenen diastolischen Blutdruck abhängig. Dies lässt sich am ehesten ebenfalls mit dem Vorliegen einer Sepsis und dem damit einhergehenden schlechteren Verlauf erklären. Auch wenn es sich um keinen spezifischen Parameter handelt, so ist doch der Blutdruck als Routineparameter nach wie vor ein wichtiger klinischer Messwert zur Abschätzung des Outcomes.

Auskunft über den initialen Zustand des Patienten sollen auch sogenannte Scores geben. Hier wurden der APACHE II Score für die Intensivpatienten und SAPS gemessen. Beide Scores haben ihre Validität hinsichtlich des Outcomes von Patienten in zahlreichen Studien bewiesen (38). In der vorliegenden Studie hatte der SAPS Signifikanz hinsichtlich des Outcomes, was für den APACHE II hier nicht bestätigt werden konnte.

4.2 Alter

Das mittlere Alter im Patientenkollektiv lag bei 58,4 (SD \pm 14,4) Jahren. Diese Altersverteilung spiegelt damit die aus der Literatur der letzten Jahre bekannten Zahlen wider (6). In der vorliegenden Studie konnte keine Abhängigkeit der Mortalität vom Alter gefunden werden. Dieses Ergebnis überrascht insofern, dass man natürlich bei älteren Patienten aufgrund ihrer vermehrten Komorbiditäten eine höhere Mortalität erwarten würde, wie es auch in anderen Arbeiten postuliert

wurde (39). Es gibt jedoch auch andere Arbeiten die ebenfalls keine Abhängigkeit des Verlaufes vom Alter nachweisen konnten (40). Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis mit einem schwereren Verlauf bei jüngeren Patienten erklären.

4.3 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zeigt ebenfalls die in der Literatur beschriebenen Verhältnisse: Der Anteil der Männer war mit 73% (N=65) deutlich höher als der der Frauen. Insgesamt bestätigt sich in der vorliegenden Studie das Überwiegen des männlichen Geschlechts. Auch wenn sich keine statistische Signifikanz ergab, zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit bei Frauen. Dies wird auch in anderen Studien bestätigt (33) (41). Wodurch es im vorliegenden Fall zum schlechteren Outcome der weiblichen Patienten kam, lässt sich retrospektiv nicht ermitteln.

4.4 Erreger

Die heute in der Literatur beschriebene Häufung von Staphylokokken als Verursacher einer Endokarditis findet sich im vorliegenden Patientenkollektiv wieder (3) (22). Es hat sich damit ein Wandel vollzogen von den früher häufigeren Streptokokkeninfektionen hin zu den nun dominierenden Staphylokokken. Insbesondere vor der Antibiotika-Ära machte *Streptococcus viridans* eine Vielzahl der Infektionen aus. Nach dem Rückgang der rheumatischen Klappenerkrankungen, der höheren Anzahl von Kunstklappen und invasiver Interventionen hat die Zahl der durch Staphylokokken verursachten Erkrankungen zugenommen. Die Häufigkeiten der anderen Erreger entsprechen in dem Studienkollektiv ebenfalls denen, die in der Literatur zu finden sind. Allerdings ist in der

vorliegenden Arbeit der Anteil der Patienten ohne Keimnachweis mit 32,5% höher, als in den meisten anderen Studien (2,5-31%) (10) (42). Der erhöhte Anteil an fehlenden Keimnachweisen erklärt sich am ehesten durch die hohe Anzahl (N=33) von Patienten, die bereits auswärtig eine Antibiose erhalten hatten. Unter der antibiotischen Therapie ist häufig ein Erreger in den Blutkulturen nicht mehr nachweisbar. Hier konnte in 10 Fällen kein Keim mehr nachgewiesen werden.

In einigen Fällen konnten mehrere Erreger nachgewiesen werden, so dass eine eindeutige Zuordnung des pathogenen Keimes nicht mehr möglich ist. Ein eigentlicher Befall von mehreren Keimen erscheint aufgrund des guten Schutzes vor einer Endokarditis bei immunkompetenten Patienten unwahrscheinlich.

Eine Abhängigkeit des Outcomes vom gefundenen Keim zeigte sich nicht. Dies wurde auch in anderen Studien bereits bestätigt (43). Die Möglichkeit der Ausrichtung der Antibiose anhand eines Antibiogramms scheint also in diesem Fall keine entscheidende Rolle zu spielen. Bei den Patienten ohne Keimnachweis wurde in 3 Fällen keine Vegetationen gesehen (12 bei denen mit Keimnachweis). In diesen 3 Fällen war die Entscheidung zu Therapie aufgrund der Voroperation der Patienten (einmal mittels biologischer und zweimal mittels mechanischer Herzklappe) getroffen worden, so dass die Diagnose der Endokarditis wahrscheinlich sicher genug war, dass eine suffiziente Therapie eingeleitet wurde und es nicht aufgrund des Fehlens eines Keimnachweises zu Verzögerungen kam.

4.5 Abhängigkeit von der betroffenen Klappe

In unserem Patientenkollektiv war am häufigsten die Aortenklappe von einer Endokarditis betroffen; gefolgt von der Mitralklappe. Tendenziell zeigte die Mitralklappenendokarditis einen besseren Verlauf. Das Kollektiv bestand v.a. aus Patienten mit Nativklappen. Obwohl in anderen Studien das Vorliegen eines Klappenersatzes als Risikofaktor für das Auftreten einer Endokarditis identifiziert werden konnte (22) (33), zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung keine erhöhte Mortalität der voroperierten Patienten, was möglicherweise an der geringen Fallzahl liegt.

4.6 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist unbestritten das Diagnostikum der Wahl bei der infektiösen Endokarditis (33) (44). Gleichzeitig ist aber die Echokardiografie von einer hohen Untersucherabhängigkeit sowohl zwischen verschiedenen aber auch zwischen ein- und demselben Untersucher geprägt. Die prädiktive Aussagekraft der Echokardiografie bei der Endokarditis ist immer wieder kontrovers diskutiert worden (20) und bisher konnte keine eindeutige Abhängigkeit zum Outcome bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein Trend zu einem schlechteren Outcome bei initial vorliegender eingeschränkter EF. Die Patienten, die also bereits initial eine eingeschränkte Pumpfunktion aufwiesen, konnten möglicherweise eine im späteren Verlauf auftretende weitere Einschränkung der EF weniger gut kompensieren.

Mit zunehmender Größe können Vegetationen lokale Probleme auslösen (Verlegung des Ausflusstraktes) oder vermehrt zu Embolien führen und damit Einfluss auf die Mortalität nehmen. Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie keine

Abhängigkeit der Mortalität von der Größe der Vegetationen, allenfalls ein Trend konnte vermutet werden.

Insgesamt erscheint der bei unseren Patienten gemessene mittlere Wert für den PAP relativ hoch. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in 32 Fällen der Wert in der echokardiografischen Untersuchung nicht bestimmt wurde, entweder weil er bei fehlender Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht zu berechnen war, oder weil er aufgrund der Schallbedingungen nicht exakt bestimmbar war. Möglich ist auch, dass nur eine gezielte Untersuchung auf „Vegetationen“ erfolgte und die Bestimmung des PAP vergessen wurde. Es ist somit wahrscheinlich, dass nur die pathologischen, erhöhten Werte überhaupt erfasst wurden, was den höheren Durchschnittswert erklären würde.

4.7 Vorerkrankungen

Einen Einfluss von vorbestehendem Vorhofflimmern auf das Outcome unserer Patienten konnten wir nicht nachweisen.

Im Gegensatz zu der Untersuchung von Chu et al. (44), in der der Diabetes als unabhängiger Risikofaktor der Endokarditis erkannt wurde, sahen wir keinen signifikanten Unterschied im Outcome der Diabetiker versus der Nicht-Diabetiker ($p=0,345$). Dieses Ergebnis wird am ehesten auch durch die kleine Fallzahl bedingt sein, denn ein schlechteres Outcome der Diabetiker erscheint aufgrund der bei dieser Erkrankung vorliegenden Mikro- und Makroangiopathien und des schlechteren immunologischen Status hochwahrscheinlich.

Die Vorschädigung an den Herzklappen ist pathogenetisch eindeutig als Risikofaktor der infektiösen Endokarditis zu werten. Die Patienten, die bereits vorbeschrieben ein Klappenvitium hatten, zeigten eine Tendenz zu einem

schlechteren Outcome. Das Vorliegen eines Klappenersatzes ist ebenfalls als Risikofaktor für das Auftreten einer Endokarditis beschrieben worden (22) (33).

Der Einfluss des i.v. Drogenabusus als Risikofaktor für die Endokarditis insbesondere des rechten Herzens ist allgemein anerkannt (22). In unserer Studie konnte sich kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachweisen lassen, was aber sicher ebenfalls mit der geringen Fallzahl in Zusammenhang steht.

In unserer Arbeit zeigte sich bei den Patienten, die bereits vor der Hospitalisation dialysepflichtig waren kein signifikant schlechteres Outcome. Aufgrund der mit einer terminalen Niereninsuffizienz verbundenen Komorbidität erscheint dieses Ergebnis eher nicht übertragbar und müsste in einem größeren Kollektiv überprüft werden, da zudem, wie oben bereits gezeigt, Kreatinin und Clearance einen signifikanten Einfluss auf das Outcome hatten.

Die Patienten mit einem vorbekannten Tumorleiden zeigten eine deutlich höhere Mortalität als im Gesamtkollektiv jedoch ohne statistische Signifikanz. Aufgrund der schlechteren allgemeinen Ausgangslage in Bezug auf Konstitution und immunologischen Status wäre in einem größeren Kollektiv sicher auch mit einem signifikant schlechteren Outcome zu rechnen.

4.8 Zeit bis zur Diagnose

Da es prognoseentscheidend ist, die Diagnose einer Endokarditis früh zu stellen und somit rasch eine suffiziente Therapie einzuleiten, wurde die Zeit bis zur ersten transösophagealen Untersuchung bestimmt. Dies ist im

vorliegenden Patientengut dadurch erschwert, dass eine Vielzahl von Patienten bereits in kleineren Krankenhäusern behandelt wurde, entweder bereits unter dem Verdacht einer Endokarditis, oder aber mit unklarem oder einem anderen Infektfocus und somit bereits unter einer antibiotischen Therapie standen. Die genaue Latenzzeit bis zur adäquaten Diagnostik und Therapie war somit häufig nicht mehr sicher nachvollziehbar. Die Echokardiografie nimmt eine entscheidende Position in der Diagnostik der Endokarditis ein und die transösophageale Untersuchung ist der transthorakalen überlegen (46). Obwohl die Sensitivität der Untersuchung gut ist, ist die Spezifität der Befunde nur gering, so dass nur bei begründetem Verdacht die Diagnostik sinnvoll ist.

Es zeigt sich, dass in der Regel eine rasche Diagnostik erfolgte. Die Fälle mit z.T. sehr langen Verzögerungen ($d > 20$) ergaben sich meist daraus, dass Patienten mit septischem Zustandsbild initial eindeutig einen anderen Infektfocus zeigten (z.B. Pneumonie), der als ursächlich für die bestehende Klinik behandelt wurde und erst im Verlauf eine Endokarditis diagnostiziert wurde oder nach vermeintlicher Besserung des initialen Herdes bei erneutem Aufflammen der Infektzeichen ein anderer Focus gesucht wurde. Die insgesamt rasche Diagnostik kann natürlich nur in einer großen spezialisierten Abteilung erfolgen und spiegelt nicht die periphere Latenzzeit wider, die z.T. durch Voraufenthalte in kleineren Krankenhäusern und anschließender Verlegung schon unter dem Verdacht oder der Diagnose einer Endokarditis oder einer ambulanten Vorbehandlung unter dem Bild eines FEO (Fever of unknown origin) oder eines anderen Infektfokusses bedingt sind. Die Frage nach der Latenz der Diagnosestellung vor der aktuellen Hospitalisation in unserer Klinik kann mit dem vorliegenden Studiendesign nicht beantwortet werden.

Obwohl sich keine eindeutige Abhängigkeit vom Alter der Patienten zeigen ließ, wurden die Patienten zwischen 60-69 Jahren etwas später der Diagnostik durch ein TEE zugeführt.

Erfreulich war das Ergebnis bei den Patienten mit biologischem Klappenersatz, die deutlich früher diagnostiziert wurden, als solche mit Nativklappen, was aufgrund des Risikofaktors ‚Klappenersatz‘ nur konsequent erscheint. Bei mechanischem Klappenersatz jedoch wurde die Diagnostik nahezu genauso spät durchgeführt, wie bei den Nativklappen. Dies verwundert, da bei einem mechanischen Klappenersatz der Verdacht einer Endokarditis in Zusammenhang mit einer entsprechenden Symptomatik schneller gestellt werden sollte, als bei Patienten, bei denen kein Klappenersatz vorliegt. Auch wenn diese Latenz im vorliegenden Fall keine statistische Relevanz zeigte, bleibt dies doch beachtenswert. Die Ursache für die Verzögerung trotz erhöhtem Risiko für eine Endokarditis ist aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich.

Im Mittel sind die Patienten, die verstarben, innerhalb der ersten 7 Tage der Hospitalisation verstorben, was die Notwendigkeit einer raschen Diagnose innerhalb der ersten Woche der Erkrankung noch einmal eindrücklich unterstreicht (45), da die erste Woche der Hospitalisation zusammen mit der möglicherweise vorangegangenen Latenz durch einen Voraufenthalt oder eine ambulante Behandlung einen erheblichen Einfluss auf das Outcome des Patienten hat.

4.9 Therapie

Die verschiedenen Antibiotikaregime der Patienten wurden notiert und schließlich zu leitlinien- und nicht-leitlinien-gerechter Therapie zusammengefasst. Die Patienten wurden zum Teil nicht leitliniengerecht behandelt. Dies liegt v.a. daran, dass bei

vielen Patienten, die Diagnose einer Endokarditis erst im Verlauf gestellt wurde und zu Beginn der Antibiotikatherapie noch nicht im Vordergrund stand. Genauere Angaben dazu fehlen in den Akten häufig. Einen Einfluss auf die Mortalität in Abhängigkeit von der Leitliniengerechtigkeit der Therapie konnten wir hier nicht nachweisen.

Es zeigte sich, dass ein später Wechsel der antibiotischen Therapie zu einer erhöhten Mortalität beiträgt. Möglicherweise wurde zu lange an einem Therapieregime festgehalten, trotz fehlender Besserungstendenz, vielleicht aufgrund einer veränderten Empfindlichkeit *in vitro* vs *in vivo*. Schlussfolgerung muss hier sicher sein, die Therapie bei Versagen rechtzeitig zu eskalieren. Auch nach einem Therapiewechsel wurden die Patienten nicht immer leitliniengerecht behandelt. Ob dies immer noch unter dem Verdacht eines anderen Infektfocusses geschah, lässt sich den Unterlagen nicht entnehmen. Aber auch in diesem Fall, führt weder die Übertherapie, noch die nicht leitliniengerechte Antibiose zu einer Zunahme der Mortalität.

4.10 Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen entspricht den Werten aus der Literatur (27). Die Abhängigkeit der Embolie von Vegetationsgröße und Mobilität ist bereits früher beschrieben worden (46) und scheint sich hier zu bestätigen.

4.11 Zeit bis Therapie

Die relativ kurze Zeitdauer von 0,9 (SD \pm 1,72) d bis zum Beginn einer antibiotischen Therapie konnte erreicht werden, da viele der Patienten schon eine ambulante Antibiose einnahmen, oder bei Verlegung aus kleineren Einrichtungen

bereits stationär eine Antibiose erhielten, die häufig bei Aufnahme zunächst fortgeführt wurde.

Wir konnten in unserem Kollektiv zeigen, dass die älteren Patienten (>69 Jahre) im Durchschnitt etwas später eine antibiotische Therapie erhalten. Dagegen erhalten die Patienten zwischen 60-69 Jahre am schnellsten eine antibiotische Therapie, werden aber bei der Diagnostik, wie oben beschrieben, etwas später berücksichtigt. Ob die Altersabhängigkeit dieser diagnostischen und therapeutischen Latenz statistische Signifikanz erreicht, müssen größere Untersuchungen zeigen. Möglicherweise kann durch diese Verzögerungen, das schlechtere Outcome der älteren Patienten, was in zahlreichen Studien belegt ist, erklärt werden. Wodurch diese geringe Latenz bei den älteren Patienten, die doch eine Risikogruppe darstellen, zustande kommt, ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Möglicherweise spielt dabei eine Rolle, dass die Endokarditis immer noch eher als eine Erkrankung des jüngeren Patienten angesehen wird, wie es früher der Fall war. Nach dem Rückgang des rheumatischen Fiebers, dem zunehmenden Einsatz von Klappenprothesen, aufgrund der Degeneration der Herzklappen in höherem Alter etc. sehen wir aber in den letzten Jahrzehnten zunehmend ältere Patienten mit Endokarditis. Möglicherweise ist es hier noch nicht zu dem entscheidenden Umdenken und der Bewusstmachung gekommen, an die Endokarditis auch beim Älteren mit der entsprechenden Symptomatik zu denken und diese dann auch zielgerichtet zu diagnostizieren bzw. zu therapieren.

Die Patienten mit Klappenersatz wurden tendenziell später einer antibiotischen Therapie zugeführt. Dies verwundert, da bei Vorliegen eines Klappenersatzes ja eher an eine Endokarditis gedacht werden müsste und somit eine antibiotische Therapie noch schneller eingeleitet werden sollte. Was die Ursache für

diesen Zeitverlust war, lässt sich aus den Unterlagen nicht ersehen. Obwohl das Ergebnis nicht signifikant ist, erscheint es für den Klinikalltag bedeutsam, die Ursache dieses Zeitverlustes in der Zukunft zu eruieren.

Die meisten anderen untersuchten Parameter einschließlich APACHE II, SAPS, max. Länge der Vegetationen etc. hatte keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Antibiose.

Auf den Zeitpunkt einer Operation hatte das Alter der Patienten keinen Einfluss, obwohl man erwarten würde, dass jüngere Patienten eher einer OP zugeführt werden.

Die maximale Länge der Vegetationen hatte auch keinen Einfluss auf die Entscheidung des OP-Zeitpunktes. Dies ist insofern interessant, dass allgemein die Größe der Vegetation das Risiko von Komplikationen, wie Verlegung des Ausflusstraktes oder Embolisation, erhöhen kann, so dass man erwarten würde, dass bei größeren Vegetationen eher die Entscheidung zur OP fällt. Es könnte in hämodynamisch stabilen Fällen aber auch die Ausheilung abgewartet und elektiv operiert worden sein.

Der Schweregrad der Aorteninsuffizienz bei der initialen Diagnosestellung zeigte einen tendenziellen Einfluss auf den Zeitpunkt der OP, dahingehend, dass Patienten mit 3. und 4. gradigen Insuffizienzen früher zur Klappen-OP vorgestellt, was weitgehend den Erwartungen diesbezüglich entspricht.

Auch das Auftreten von Komplikationen hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Operation. Sei es, dass die Patienten möglicherweise durch die Komplikation nicht mehr für eine Operation qualifizierten oder erst nach Stabilisierung des Zustandes der OP zugeführt wurden, ging aus den Akten nicht eindeutig hervor und lässt daher weitere Rückschlüsse diesbezüglich leider nicht zu.

5. Zusammenfassung

Die bakterielle Endokarditis ist immer noch eine Erkrankung mit einer hohen diagnostischen Latenz, was die zum Teil erhebliche Mortalität erklärt, welche mit bis zu 20% angegeben wird und sich in den letzten Jahrzehnten kaum verbessert hat.

In der vorliegenden Arbeit werden 89 Fälle der infektiösen Endokarditis verglichen, welche in der Zeit zwischen 01/ 2005 bis 11/2008 im Klinikum Charité, Campus Virchow behandelt wurden. Die Diagnose wurde nach echokardiografischen und/ oder mikrobiologischen Kriterien gestellt anhand der modifizierten Duke-Kriterien nach Li. Da es sich nur um ein kleines Patientenkollektiv handelte, ergeben sich teilweise keine statistischen Signifikanzen. Untersucht wurden die prädisponierenden Faktoren der Endokarditis. Insbesondere wurden die Zeiten bis zur Diagnose und bis zur Therapie (Antibiose und/ oder Operation) dokumentiert und untersucht.

Die 89 Patienten wurden in vier Altersgruppen unterteilt, die jeweils 10 Lebensjahre umfassten. Das mittlere Alter lag bei 58,4 (SD 14,4) Jahren. 73% (N=65) der Patienten waren Männer. Frauen schnitten tendenziell etwas schlechter ab.

Eine signifikante Abhängigkeit der Mortalität zeigte sich bei Kreatinin und Clearance. Ebenso war das Outcome von den üblichen Sepsisparametern wie Thrombozyten und INR abhängig. Keine Abhängigkeit konnte vom CRP gezeigt werden, jedoch war der neuere Parameter Procalcitonin signifikant in Bezug auf die Mortalität.

In der vorliegenden Studie bestätigte sich der Wechsel des Keimspektrums hin zu Staphylokokken in den letzten Jahren. Eine Abhängigkeit vom vorliegenden Keim konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Aortenklappe war am häufigsten von einer Endokarditis betroffen. Die Mitralklappe war die am zweithäufigsten betroffene Klappe und zeigte einen tendenziell etwas mildereren Verlauf.

Eine Abhängigkeit zu einem schlechteren Outcome zeigte auch das Vorliegen von Klappenvitien bereits vor Auftreten der aktuellen Erkrankung und das Vorliegen von größeren Vegetationen, die insgesamt auch häufiger zu Embolisationen führten.

Es zeigte sich, dass die Gruppe der älteren Patienten (Altersgruppe 60-69) im Mittel 1-2 Tage später als die anderen Altersgruppen einer zielführenden Diagnostik im Sinne es TEE zugeführt wird, und die letzte Altersgruppe (>69 Jahre) im Mittel etwas später einer antibiotischen Therapie zugeführt wird. Ob die Altersabhängigkeit dieser diagnostischen und therapeutischen Latenz statistische Signifikanz erreicht, müssen größere Untersuchungen zeigen. Möglicherweise kann durch diese Verzögerungen, das schlechtere Outcome der älteren Patienten, was in zahlreichen Studien belegt ist, erklärt werden.

Bei Vorliegen eines biologischen Klappenersatzes erfolgte die initiale Diagnostik mittels TEE bereits nach 0,8 Tagen. Demgegenüber wurden Patienten mit mechanischem Klappenersatz erst nach 2,10 (SD \pm 2,47) Tagen untersucht, was im Vergleich zu denen mit Nativklappen nur unwesentlich kürzer ist und somit verbesserungswürdig erscheint.

Im Gesamtkollektiv beträgt die Zeit bis zur Antibiose nur 0,9 (SD \pm 1,72) Tage, aber auch hier werden die Patienten mit Klappenersatz mit 2,3 (SD \pm 2,75) Tagen deutlich später therapiert.

Auf die Zeit bis zur OP, die im Mittel bei 22,2 (SD \pm 29,2) Tagen lag, zeigte lediglich die Schwere der vorliegenden Aorteninsuffizienz einen tendenziellen Einfluss.

Die Therapie erfolgte insgesamt am ehesten konservativ. Fast 70% der Patienten wurden nach neuer Leitlinie therapiert (dies wurde retrospektiv erfasst, da diese während des Entstehens der Studie noch nicht etabliert war) und mehr als 70% wurden nach der alten Leitlinie therapiert. Das Abweichen von den Leitlinien muss am ehesten mit Begleiterkrankungen oder anderen bzw. initial unklaren Infektfoci erklärt werden. Bezüglich der Antibiotikaregime zeigt sich ein besseres Outcome bei einer Behandlung mit einem Regime, welches Gentamycin enthält.

5.1 Schlussfolgerungen für die Klinik

Obwohl insgesamt eine schnelle und zielführende Diagnostik und Therapie durchgeführt wurde, sollten zur weiteren Verbesserung der Vorgehensweise in unserer Klinik folgende Punkte beachtet werden:

Die häufigere Entnahme von Blutkulturen zur Reduktion der keimnegativen Endokarditiden ist wichtig. Gerade in einer größeren Klinik, in der Patienten häufig schon vorbehandelt aufgenommen werden, erscheint eine gezieltere antibiotische Therapie nur durch eine vermehrte mikrobiologische Diagnostik verbesserbar.

Auch wenn die Zeit bis zum TEE, insbesondere bei hausinterner Diagnostik und bei Vorliegen von biologischen Kunstklappen mit ≤ 1 Tag nicht weiter optimierbar ist, sollte besonderes Augenmerk auf die Patienten mit mechanischem Klappenersatz gelegt werden, um diese schneller dem TEE und der antibiotischen Therapie zuzuführen.

Die 70% leitliniengerechter Antibiotikaregime erscheinen angesichts des häufigen Vorliegens von Begleiterkrankungen oder verschiedenen Infektfoci akzeptabel. Jedoch fehlt oft eine gezielte Dokumentation, die ein Nachvollziehen der Diagnosen, welche behandelt werden, möglich macht. Bezüglich der Antibiotika muss auch ein früheres Wechseln bei Versagen der Therapie überlegt werden. Die Gründe für einen Therapiewechsel sollten ebenfalls besser dokumentiert werden.

Insgesamt erscheint der Zeitverlauf bezüglich der Diagnostik und Therapie bei der Endokarditis trotz aller Fortschritte immer noch optimierbar und wie so oft gilt es wahrscheinlich vor allem an die Endokarditis zu denken.

6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tab. 1. Patientencharakteristika bei Aufnahme

Tab. 2. Mortalität in Abhängigkeit vom RR diastolisch

Tab. 3. Mortalität in Abhängigkeit vom Alter

Tab. 4. Mortalität in Abhängigkeit vom Altersmedian

Tab. 5. Mortalität in Abh. von Nativ- vs. Kunstklappe

Tab. 6. Mortalität in Abhängigkeit von der EF

Tab. 7. Mortalität in Abhängigkeit von der max.
Länge der Vegetation

Tab. 8. Mortalität in Abhängigkeit vom PAP

Tab. 9. Zeit bis TEE in Abhängigkeit vom Alter

Tab. 10. Zeit bis TEE in Abh. von der Altersgruppe

Tab. 11. Verweildauer mit vs. ohne Mortalität d 28

Tab. 12. Zeit bis Antibiose bzgl. Altersmedian

Tab.13. Zeit bis Antibiose in Abh. von Altersgruppen

Tab. 14. Zeit bis OP in Abh. von den Altersgruppen

Abbildungen

Abb. 1. Mortalität in Abhängigkeit vom RR diastolisch

Abb. 2. Mortalität in Abh. vom APACHE II Score

Abb. 3. Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS Score

Abb. 4. Mortalität in Abhängigkeit vom Kreatinin

- Abb. 5. Mortalität in Abhängigkeit von der Clearance
- Abb. 6. Mortalität in Abh. von den Thrombozyten
- Abb.7. Mortalität in Abhängigkeit vom Procalcitonin
- Abb. 8. Mortalität in Abhängigkeit vom CRP
- Abb. 9. Mortalität in Abhängigkeit vom INR spontan
- Abb.10. Mortalität in Abhängigkeit von den Leukozyten
- Abb.11. Altersverteilung
- Abb.12. Mortalität in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.13. Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abb.14. Keimnachweis
- Abb.15. Prozentuale Verteilung am Befall einzelner
Herzklappen
- Abb.16. Mortalität bei Befall der Mitralklappe
- Abb.17. Mortalität in Abh. von Nativ- vs. Kunstklappe
- Abb.18. Mortalität in Abhängigkeit von der EF
- Abb.19. Mortalität in Abhängigkeit von Vorhofflimmern
- Abb. 20. Zeit bis TEE
- Abb. 21. Mortalität in Abh. von der Verweildauer
- Abb. 22. Abhängigkeit der Zeit bis zur Antibiose vom
Geschlecht
- Abb. 23. Abhängigkeit der Zeit bis zur Antibiose von
septischen Embolien
- Abb. 24. Abh. der Zeit bis zur Antibiose von Vor- OP

Abb. 25. Abhängigkeit der Zeit bis zur OP von der
max. Länge der Vegetation

Abb. 26. Abhängigkeit der Zeit bis zur OP vom Grad
der Aorteninsuffizienz

Abb. 27. Prozentuale Verteilung der Therapieregime

Abb. 28. Mortalität mit und ohne Gentamycin

Abb. 29. Mortalität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des
Antibiotika-Wechsels

7. **Abkürzungen**

Abh. Abhängigkeit

Biol Biologisch

d Tag

EF Ejection fraction

IE Infektiöse Endokarditis

Max Maximal

Min Minimal

MW Mittelwert

Mort Mortalität

PAP Pulmonalarterieller Druck

OP Operation

SD Standardabweichung

8. Literaturverzeichnis

1. **Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, Gottwik M, Uebis R et al.** On the behalf of ALKK, Arbeitsgemeinschaft Leitender KArdiologischer Krankenhausärzte. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry[abstract]. *Eur Heart J.* 1999, Bd. 20, S. 362.
2. **Van Der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF.** Epidemiology of bacterial endocarditis in the Neterlands.I. Patients characteristics. *Arch Intern Med.* 1992, 152, S. 1863-1868.
3. **Hogevik H, Olaison L, Anderson R, Lindberg J, Alestig K.** Epidemiologic aspcts of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine.* 1995, 74, S. 324-339.
4. **Lowes JA, Williams G, Tabaqchali S, Hill IM, Hammer J, Houang et al.** 10 Years of infective endocarditits at St. Bartholomew's Hospital: Analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *The Lancet.* Januar 1980, S. 133-136.
5. **Hoehn B.** Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditits: an update. *Heart.* 2006, 92, S. 1694-1700.
6. **Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez MP, Ramírez Moreno A, Siles Rubio JR, Mesa Rubio D, Munoz Carvajal I et al.** Clinical features and prognosis of infective endocarditits in the elderly. *Rev Esp Cardiol .* November 2000, 53(11), S. 1437-1442.
7. **Cavassini M, Eggimann P, Francioli P.** Die infektiöse Endokarditis. *Schweiz Med Forum.* August 2002, 32/33.
8. **Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C et al.** Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prostetic Valve Endocarditits. *JAMA.* März 2007, 297, S. 1354-1361.
9. **Westphal N, Pflicht B, Naber C.** Infective Endocarditis-Prophylaxis, Diagnostic Criteria, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009, 106(28-29), S. 481-490.
10. **Naber CK, Erbel R.** Diagnosis of culture negative endocarditis: novel strategies to prove the suspect guilty. *Heart.* 2003, 89, S. 241-243.
11. **Karchmer AW.** Infektiöse Endokarditis. [Hrsg.] Dudenhausen J, Suttorp N Dietel M. *Harrissons Innere Medizin.* Berlin : s.n., 2003, Bd. 1, S. 894-901.

12. **Bayer AS, Bolger AF, Tauber KA, Wilson w, Stecklberger J, Karchmer AW.** Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 1998, 98, S. 2936-2948.
13. **Durack DT, Lukes AS, Bright DK.** New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994, 96, S. 200-209.
14. **von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Fiedland G, Crumpacker CS.** Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann intern Med*. 1981, 94, S. 505-518.
15. **Kupferwasser LI, Darius H, Müller A, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R et al.** Diagnosis of culture-negative endocarditis: The role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *American Heart Journal*. Juli 2001, 142, No1, S. 146-152.
16. **Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F et al.** Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. Juni 1999, 33 (7), S. 2023-2029.
17. **Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al.** Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Disease*. 2000, 30, S. 633-638.
18. **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME et al.** Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2005, 111, S. e394-3434.
19. **Mugg A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR.** Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989, Bd. 14, S. 631-638.
20. **Lindner JR, Case RA, Dent JM, Abbott RD, Scheld WM, Kaul S.** Diagnostic Value of Echocardiography in Suspected Endocarditis. *Circulation*. 1996, 93, S. 730-736.
21. **Becher H, Hanrath P, Belifield W, Bleese N.** Correlation of echocardiographic and surgical findings in acute bacterial endocarditis. *European Heart Journal*. 1984, 5(C), S. 67-70.
22. **Alestig K, Hogevik H, Olaison L.** Infective Endocarditis: a Diagnostic and Therapeutic Challenge for the New Millennium. *Scand J Infect Dis*. 2000, 32, S. 343-356.

23. **Rubinovitch B, Pittet D.** Infective endocarditis: too ill to be operated? *Critical care*. April 2002, Bd. 6, S. 106-107.
24. **Vlassis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, Ahmad A, Starr A et al.** Infective Endocarditis: Ten-Year Review of Medical and Surgical Therapy. *Ann Thorac Surg* . 1996, 61, S. 1217-1222.
25. **Glaser F.** Bakterielle Endokarditis: Die Sicht des Kardiologen. *J Kardiol* . 2003, 10(11), S. 481-486.
26. **Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, Arendt G, Steinmetz H, Bergemann R et al.** Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klin (Munich)*. Mai 1998, Bd. 93(5), S. 284-293.
27. **Arauz-Góngora AA, Souta-Meirno CA, Cotter-Lemus LE, Guzmán-Rodríguez C, Méndez-Domínguez A.** The neurological complications of infectious endocarditis. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1998, 68(4), S. 328-332.
28. **Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D.** Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. November 2001, 10(6), S. 703-711.
29. **Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff, Thomas JD et al.** Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991, Bd. 18, S. 1191-1199.
30. **Rohmann S., Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorf U et al.** Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal ecocardiography in infective endocarditis. *European Heart Journal*. 1992, Bd. 13(4), S. 446-452.
31. **Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP et al.** Emboli in Infective Endocarditis: The Prognostic Value of Echocardiography. *Annals of Internal Medicine* . April 1991, Bd. 114 (8), S. 635-640.
32. **Stöllberger C.** Endokarditis-Prophylaxe: Theoretische Grundlagen, aktuelle Empfehlungen und praktische Durchführung. *Journal für Kardiologie*. 2003, 10(6), S. 262-264.
33. **Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al.** Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal* . 2009, 30, S. 2369-2413.

34. **Block M.** Neue Leitlinien der Endokarditisprophylaxe. *Kardioforum*. 2008, Bd. 2, S. 34-37.
35. **Naber CK, Bauhofer A, Block M, Buerke M, Erbel R, Graninger W et al.** S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Chemotherapie Journal*. 2004, 6.
36. **Agnihotri AK, McGriffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF.** The Prevalence of Infective Endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995, 110, S. 1708-1724.
37. **Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perrucoud AP.** Peocalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation*. 2004, Bd. 109, S. 1707-1710.
38. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. Oktober 1985, Bd. 13(10), S. 818-829.
39. **Hricak V, Kovacik J, Marx P, Schramekova E, Fischer V, Vitekova D et al.** Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis. Report from a 5-year-national prospective survey in Slovak Republic. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998, 31, S. 431-435.
40. **Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ.** Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*. 1998, 26, S. 1165-1168.
41. **Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ.** Gender differences in infective endocarditis: pre- and post-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007, Bd. 39, S. 101-107.
42. **Cavassini M, Eggimann P, Moreillon P et al.** Die infektiöse Endokarditis (Teil 2). *Schweiz Med Forum*. August 2002, 34.
43. **Hoehn B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C et al.** Infective Endocarditis in Patients with Negative Blood Cultures: Analysis of 88 Cases from a One-Year Nationwide Survey in France. *Clinical Infectious Diseases*. 1995, 20, S. 501-506.
44. **Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J et al.** Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation*. 2004, 109, S. 1745-1749.

45. **Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M.** Infective endocarditis. *Journal of Internal Medicine*. Oktober 2003, 242(1), S. 15-22.

46. **Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos F, Philip E, Casalta JP et al.** Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. März 2001, 37, No 4, S. 1077-1079.

9. Danksagung und Widmung

Hiermit danke ich insbesondere meinem Betreuer, Dr. med. Dirk Habedank, für seine stets hilfsbereite Art, seine konstruktive Kritik und seine unermüdlichen Bemühungen diese Arbeit voranzubringen.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp, für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik im Virchow Klinikum und im Deutschen Herzzentrum danken, die mich bei der Beschaffung von Akten und Informationen tatkräftig unterstützt haben.

Ich widme diese Arbeit meinem Vater,

Dietmar Senkel.

Erklärung

Ich, Katja Senkel, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Zeitfaktoren auf das Outcome der Endokarditis“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

22.09.2010

Katja Senkel