

1. Einleitung

1.1. Inzidenz der infektiösen Endokarditis

Seit der ersten klinischen Beschreibung im März 1885 durch Sir William Osler (Abb.1), der als frisch berufener Professor für Klinische Medizin an der University of Pennsylvania seine drei „Gulstonian Lectures“ über das Thema der malignen Endokarditis vor dem Royal College of Physicians abhielt ⁽¹⁾ und diese im selben Jahr im British Medical Journal publizierte ⁽²⁾, hat sich nicht nur die mikrobiologische



Abb. 1: Sir William Osler (1849-1919)

Epidemiologie ⁽³⁻⁵⁾ sondern auch die demographische Verteilung der an einer infektiösen Endokarditis (IE) erkrankten Patienten verändert. Neue, für eine IE prädisponierte Risikogruppen sind entstanden, wie z. B. Patienten mit Herzklappenprothesen, Dialysepatienten, i.v.-Drogenabhängige und solche, die nosokomialen Infektionen exponiert sind. Zudem kommt eine zunehmend älter werdende Population mit erhöhter Inzidenz an Herzklappensklerose hinzu ^(4, 6-11). Im Gegensatz dazu hat die Bedeutung des chronischen rheumatischen Fiebers, das ein klassischer prädisponierender Faktor für die Entstehung einer IE in der präantibiotischen Ära war, in den industrialisierten Nationen abgenommen ^(12, 13). Dies erklärt, warum trotz Verbesserung der medizinischen Versorgung die Inzidenz der IE über die letzten Jahrzehnte unverändert hoch geblieben ist ^(5, 10, 14-16).

Die mediane Inzidenz der Linksherzendokarditis (LHE) wird in der Literatur mit 3.6 Episoden / 100.000 Personenjahren, einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 50 Jahren und einem Mann-zu-Frau-Verhältnis von $\geq 2:1$ angegeben ^(7, 17-19). Dabei ist zu beachten, dass die angegebenen IE-Inzidenzen je nach Herkunftsland der Studien von 3–10 Episoden / 100.000 Personenjahren variieren, was jedoch eher auf statistisch unterschiedliche Studienmethoden zurückzuführen ist, statt auf eine tatsächlich in den verschiedenen Ländern in einer unterschiedlichen Inzidenz auftretenden IE.

Von Interesse ist, dass in allen Studien die IE-Inzidenz bei jungen Patienten sehr niedrig ist, jedoch bei den 70- bis 80-jährigen Patienten mit 14.5 Episoden / 100.000 Personenjahren gipfelt. In allen epidemiologischen Studien kann der geschlechtsspezifische Unterschied nicht erklärt werden, darüber hinaus zeigen weibliche im Vergleich zu männlichen IE-Patienten eine schlechtere Prognose und unterziehen sich weniger häufig einer Klappenoperation ⁽²⁰⁾. Über die Inzidenz der Rechtsherzendokarditis (RHE) wird in der Literatur von maximal 5–10 % aller therapierten Endokarditisfälle berichtet (s. Kapitel 3.1.) ^(5, 6, 9, 10).

1.2. Definition und Klassifikation der infektiösen Endokarditis

Die IE wird definiert als eine mikrobiologische Infektion von kardiovaskulären Strukturen (native Klappen, Endokard) einschließlich der Endarteriitis der großen intrathorakalen Gefäße sowie der Infektion von intrakardialen Fremdkörpern mit Kontakt zum Blutstrom (Prothesen, Schrittmacher) ⁽⁸⁾. Diese Definition zeigt, dass die IE nicht nur als eine einzelne Erkrankung, sondern vielmehr als eine Reihe von klinischen Zuständen zu betrachten ist, die mitunter sehr unterschiedlich auftreten können. Die European Society of Cardiology (ESC) hat in ihren 2009 publizierten Leitlinien die IE in 4 verschiedene Kategorien (Tab. 1) mit dem Ziel klassifiziert, ein Überlappen verschiedener Ätiologien und Pathogenesen zu verhindern ⁽¹⁵⁾.

Entsprechend der Lokalisation wird die IE, in An- oder Abwesenheit intrakardialer Fremdkörper, in eine Links- oder Rechtsherzendokarditis mit den Untergruppen Nativ- (NVE) und Prothesenendokarditis (PVE) unterteilt. Die PVE wird in Korrelation zum Zeitintervall ihres Beginns nach der ersten Klappenoperation in eine frühe (< 60 postoperative Tage) und späte PVE (> 60 postoperative Tage) eingeteilt, da eine innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage auftretende PVE erfahrungsgemäß operationsbedingt ist und sehr oft Hautkeime als ursächliche Mikroorganismen gefunden werden ^(8, 21-24). Andere Arbeitsgruppen definieren jedoch die frühe und späte PVE in einem Intervall von kleiner und größer als 1 Jahr ^(15, 25).

Entsprechend den mikrobiologischen Befunden wird eine IE mit positiven oder negativen Blutkulturen unterschieden. Die IE mit positiven Blutkultur stellt die wichtigste Kategorie dar und repräsentiert ca. 80-85 % aller IE-Fälle, wobei die häufigsten ursächlichen Mikroorganismen Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken sind ⁽²⁶⁾.

Im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wird in Anlehnung an die ESC-Klassifikation der akute Prozess einer IE als aktive infektiöse Endokarditis (AIE) definiert auf der Basis von klinischen Anzeichen wie persistierendes Fieber unter Antibiose, positiven Blutkulturen, persistierende Sepsis oder rezidivierende septische Embolien, bei Vorliegen eines echokardiographischen Befundes einer Vegetation oder Abszessbildung, durch intraoperative Diagnosestellung oder durch eine histopathologische Diagnose von intraoperativ gewonnenem Klappenmaterial.

1.3. Problemstellung

Neben der Inzidenz der AIE (s. Kapitel 1.2.) ist auch der Anteil von ca. einem Drittel aller konservativ behandelten Endokarditispatienten, die wegen einer fehlgeschlagenen antibiotischen Therapie operiert werden müssen, über die letzten Jahrzehnte gleich geblieben ^(5, 16). Die chirurgischen Ergebnisse hängen dabei von vielen Faktoren ab, z. B. der rechtzeitigen Diagnosestellung und dem Start einer adäquaten Antibiotikatherapie ^(27, 28), der Keimvirulenz und der Ätiopathogenese der Erkrankung, d. h. ob die Patienten an einer NVE oder PVE erkrankt sind ^(25, 29-31). Obwohl eine Verzögerung der chirurgischen Therapie nicht nur die Komplikationswahrscheinlichkeit, sondern auch die Operationsmortalität und -morbidity erhöht ⁽³²⁻³⁵⁾, werden in der Literatur sowohl die Indikationsstellung als auch der Operationszeitpunkt, der ausschlaggebend für das Patientenüberleben sein kann, kontrovers diskutiert ^(8, 12, 14, 15, 36). Bei der Beurteilung von Studienergebnissen zur chirurgischen Therapie der AIE ist dabei zu beachten, dass bisher randomisierte Studien weder zum Stellenwert der chirurgischen Therapie noch zum optimalen Operationszeitpunkt durchgeführt worden sind. Deswegen basieren gängige Leitlinien zur chirurgischen Handhabung von komplexen Endokarditidfällen sowie empfohlene chirurgische Techniken lediglich auf Ergebnisse von Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen ^(8, 13, 15, 16, 25, 36, 37). Aus diesem Grund sind in den dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Publikationen (Kapitel 3.1.–3.6.) verschiedene chirurgische Aspekte von Patienten untersucht worden, die wegen einer AIE im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) operiert werden mussten.

Lokalisation

- Linksherzendokarditis
 - Nativendokarditis (NVE)
 - Prothesenendokarditis (PVE)
 - Frühe PVE: < 60 Tage nach Klappenoperation
 - Späte PVE: > 60 Tage nach Klappenoperation
- Rechtsherzendokarditis
- IE intrakardialer Fremdkörper (Schrittmacher, AICD)

Aktive IE

- IE mit persistierendem Fieber und positiven Blutkulturen
oder
- Intraoperative Diagnose: Vegetationen, Abszessbildung
oder
- Patienten unter Antibiose oder mit septischen/ rezidivierenden Embolien
oder
- Histopathologische Nachweise
oder
- Echokardiographische Befunde

Infektionsart

- Nosokomial
- IE bei intravenösem Drogenabusus
- Nicht nosokomial

Erneutes Auftreten

- Rezidive
 - Erneute IE-Episode durch den gleichen Mikroorganismus < 6 Monate
- Reinfektion
 - Infektion mit einem anderen Mikroorganismus
 - Erneute IE-Episode durch den gleichen Mikroorganismus > 6 Monate

Tab. 1: Klassifikation und Definition der infektiösen Endokarditis (IE) in Anlehnung an die ESC-Guidelines von 2009 ⁽¹⁵⁾.

2. Patienten und Methoden

2.1. Erstellung und Verwaltung einer spezifischen Endokarditis-Datenbank

Die im klinischen Alltag anfallenden enormen Datenmengen können für eine zielgerichtete und aussagekräftige Auswertung nur mit einer spezifischen Datenbank aufgearbeitet werden, die eine klar definierte und einheitliche Datensatzstruktur für die auszuwertende Patientenpopulation zur Basis hat. Dabei ist die sorgfältige und kontinuierliche Verwaltung einer solchen Datenbank eine zwingende Voraussetzung, um wissenschaftlich fundierte und nachhaltige Ergebnisse zu erlangen ⁽³⁸⁾. Der Autor vorliegender Arbeit hat mit Unterstützung einer Datenassistentin aus der Studienzentrale des DHZB eine spezifische Endokarditis-Datenbank (EDB) erstellt, in der neben allgemeinen demographischen vor allem endokarditisbezogene Daten der prä-, intra- und postoperativen Phase von Patienten mit einer AIE eingegeben und verwaltet werden (Abb. 2). Ein wichtiges Kriterium, das bei der Entwicklung der EDB mit berücksichtigt wurde, war die Integration in das allgemeine elektronische Datenerfassungssystem des DHZB, wodurch die automatische Übernahme mehrerer Patienten-Datenblöcke via Interface aus dem Haussystem in die EDB ermöglicht wurde. Dies führte zudem zu einer beachtlichen Zeitersparnis sowie zu einer Reduzierung von durch manuelle Eingabe bedingten potentiellen Fehlerquellen. Abb. 3 zeigt den Algorithmus zur Datenerhebung für die EDB. Neben dem Aufarbeiten von archivierten Akten wurden operierte Patienten telefonisch und durch Fragebögen kontaktiert und sowohl Hausärzte als auch Verlegungskliniken angeschrieben. Die EDB ist seit 2005 ein fester Bestandteil unserer Studienzentrale und hat die wissenschaftliche Analyse von AIE-Patienten, die in das DHZB zur Operation überwiesen wurden, erheblich verbessert und beschleunigt.

Endokarditisdatenbank - Deutsches Herzzentrum Berlin

Pat.Name *25.10.2002 PID 9085963

Auswahl OP-Datum / OpNr. []

Operation | Klappendetails | Op-Indikationen | PostOp

Op-Datum [] Op-Art [] OP-Nr. [] Dringlichkeit []

ersetzte Klappen [] ReOp Operateur [] ACVB EK

Alter bei OP [] y reapflchtig FFP

Info bisherige OPs intraOp verstorben TK

VSD durch Abszeß Perfusionszeit [] min Reperusionszeit [] min

OP VSD [] Aortenklemmzeit [] min

Fistel durch Abszeß Tiefe Hypothermie TH-Temperatur [] C°

OP Fistel [] Kardioplegie []

Purider PE Kirsch Haes Calafiore

Mykotisches Aneurysma Perforation

Diagnose1 [] Eingriff1 []

Diagnose2 [] Eingriff2 []

Diagnose3 [] Eingriff3 []

Diagnose4 [] Eingriff4 []

Diagnose5 [] Eingriff5 []

Diagnose6 [] Eingriff6 []

Diagnose7 []

Diagnose8 []

ventrikulo-aortale Dehiszenz

Intra OP Keimabstrich 1 []

Intra OP Keimabstrich 2 []

Bemerkung []

keine Klappen-Op

Doku

Patient

Anamnese

Endokarditis OP

FollowUp

Reports

Abb. 2: Datenblatt aus der Endokarditis-Datenbank zu intraoperativen Befunden.

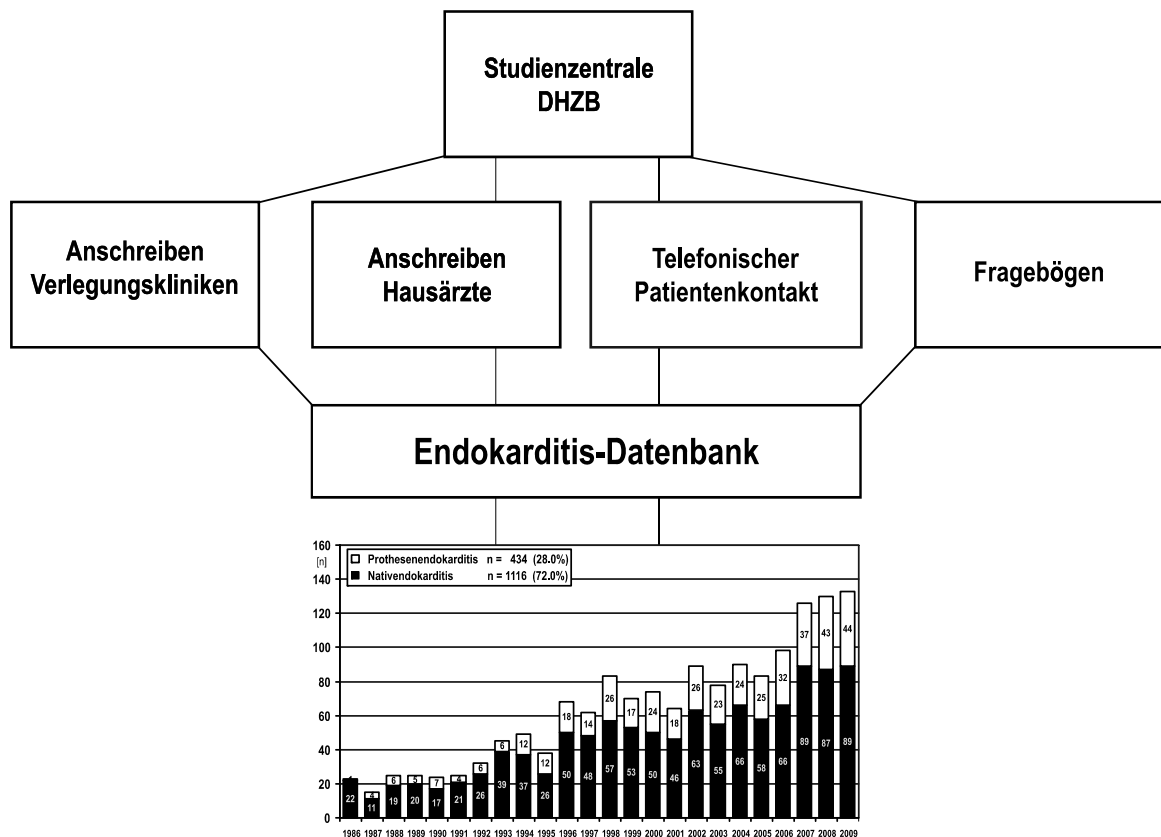


Abb. 3: Algorithmus zur Datenerhebung für die Endokarditis-Datenbank.

2.2. Patientenpopulation

In einem Zeitraum von 4/1986 – 12/2009 wurden im DHZB 1550 Operationen bei 1458 Patienten mit einer AIE durchgeführt, wobei eine NVE in 72 % (n = 1116) und eine PVE in 28 % (n = 434) der Operationsfälle zugrunde lag (Abb. 4).

Das mediane Alter der Patienten betrug 59 Jahre (2–88 Jahre) und das Mann-zu-Frau-Verhältnis 2.4:1, dabei wurden 28 Kinder mit einem medianen Alter von 14 Jahren (2–17 Jahre) als Untergruppe mit berücksichtigt.

Im Follow-up konnten 95.1 % der operierten Patienten erfasst werden, wobei die nicht mehr ermittelbaren Patienten (n = 72, „lost to follow-up“ 4.9 %) hauptsächlich ohne festen Wohnsitz verzogen waren. Die hohe Follow-up-Rate spiegelt die Nachhaltigkeit der EDB wider. Die durchgeführten Operationen sind in Tab. 2 in folgenden 4 Gruppen aufgeführt: Einfach-Klappenersatz (n = 1067, 68.8 %), Doppel-Klappenersatz (n = 191, 12.3 %), Klappenersatz und Rekonstruktion (n = 179, 11.6 %) sowie isolierte Rekonstruktionen (n = 113, 7.3 %)

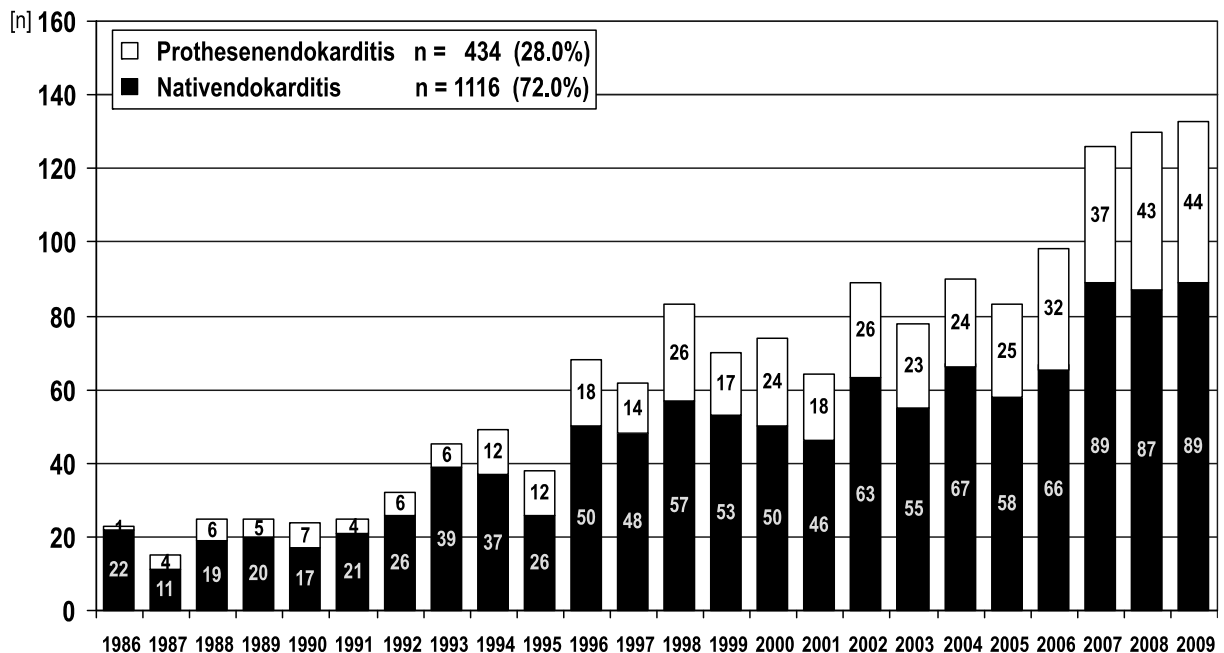


Abb. 4: Gesamtanzahl der Operationen bei AIE von 4/1986 – 12/2009 im DHZB.

	NVE (n=1116) (72%)	PVE (n=434) (28%)	Summe (n=1550)	%
Einfach-Klappenersatz (n = 1067)				68.8%
AKE	400	87	487	31.4%
Ao.Conduit- Ersatz	98	166	264	17.1%
MKE	213	71	284	18.3%
TKE	20	2	22	1.4%
PKE	2	8	10	0.6%
Doppel-Klappenersatz (n = 191)	142	49	191	12.3%
AKE + MKE	114	34	148	9,5%
Ao.Conduit + MKE	5	11	16	1,1%
MKE + TKE	6	-	6	0,4%
Andere	17	4	21	1,3%
Klappenersatz und Rekonstruktion (n = 179)				11.6%
AKE + Rekonstruktion	68	10	78	5.0%
+MKR	59	9		
+TKR	6	1		
+MKR+TKR	3	-		
Ao.Conduit+Rekonstruktion	29	25	54	3.5%
+MKR	25	20	45	
+TKR	2	2	4	
+MKR+TKR	2	3	5	
MKE + Rekonstruktion	16	11	27	1.7%
+TKR	14	10	24	
+AKR	2	1	3	
DKE+ Rek.	15	2	17	1.2%
PKE + Rekonstruktion	-	3	3	0.2%
Isolierte Rekonstruktionen (n = 113)				7.3%
MKR	68	-	68	4.4%
+AKR	2	-	2	0.1%
+TKR	1	-	1	0.05%
TKR	38	-	38	2.5%
+ PKR	1	-	1	0.05%
AKR	3	-	3	0.2%

Tab. 2: Überblick über die im DHZB von 4/1986 – 12/2009 durchgeführten Operationen bei AIE.

AKE: Aortenklappen-, MKE: Mitralklappen-, TKE: Trikuspidalklappen-, PKE: Pulmonalklappen-, DKE: Doppelklappenersatz. AKR: Aortenklappen-, MKR: Mitralklappen-, TKR: Trikuspidalklappen-, PKR: Pulmonalklappenrekonstruktion.

3. Ergebnisse

3.1. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Rechtsherzendokarditis

3.1.1. Hintergrund der Studie

Weil die isolierte RHE ohne Linksherzbeteiligung mit einer relativ guten Prognose und einer geringen Frühmortalität einhergeht, können die meisten Patienten mit einer antibiotischen Medikation primär erfolgreich therapiert werden, wobei die chirurgische Therapie der RHE nur bei einer sehr kleinen Anzahl der Patienten notwendig wird ^(6, 7). Dies entspricht auch der Erfahrung im DHZB, wo der Anteil der wegen einer RHE operierten Patienten bei 4.9 % aller durchgeführten Endokarditisoperationen liegt.

In Anlehnung an die ESC, die im Jahr 2004 und in einer neuen, revidierten Version 2009 Leitlinien zur Behandlung der Endokarditis publizierte ^(8, 15), stellen die unkontrollierte Sepsis, persistierendes Fieber nach mehr als 3 Wochen adäquater antibiotischer Therapie, unbeherrschbare Rechtsherzinsuffizienz, Vegetationen größer als 10 mm, paravalvulärer Abszess, Linksherzbeteiligung, Pilzinfektionen sowie rezidivierende Pulmonalembolien die wichtigsten chirurgischen Indikationen dar. Dabei werden in der Literatur sowohl der optimale Zeitpunkt der Operation als auch die anzuwendenden chirurgischen Techniken zur Behandlung der RHE kontrovers diskutiert ⁽¹³⁾, wobei viele Fragen noch ungeklärt sind, wie folgende zwei Beispiele zeigen: Reicht z. B. bei einer isolierten und gut definierten Trikuspidalklappenvegetation die Vegetektomie mit folgender Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) als alleinige chirurgische Sanierungsmaßnahme oder muss prinzipiell die ganze Klappe exzidiert und ein Trikuspidalklappenersatz (TKE) durchgeführt werden, wie soll bei einer zusätzlichen Linksherzbeteiligung vorgegangen werden?

3.1.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es Ziel dieser Studie, die 20-jährige Erfahrung in der chirurgischen Therapie der aktiven infektiösen isolierten RHE und der RHE mit Linksherzbeteiligung am DHZB unter folgenden Aspekten zu analysieren:

1. Demographische und klinische Unterschiede beider Patientengruppen.
2. Vergleich der Überlebensraten.
3. Vergleich der Überlebensraten in Korrelation zu den angewandten chirurgischen Techniken: TKE vs TKR.
4. Postoperative Freiheit von Reinfektionen und Reoperationen.
5. Risikofaktoren für das frühe Versterben.

3.1.3. Originalarbeit

Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R.

Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2007;32(1):118-25.

Impact Factor 2.011

This paper was presented at a lecture held at the 5th EACTS/ESTS Joint Meeting, Stockholm Sweden, September 9–13, 2006.

3.1.4. Chirurgische Strategie zur Behandlung der aktiven infektiösen RHE

Im DHZB basiert die chirurgische Strategie zur Behandlung der RHE auf drei Prinzipien:

1. Um eine Exklusion des Infektionsherdes aus der Blutbahn zu erreichen, folgt einem aggressiven und extensiven Debridement des infektiösen Gewebes die ausgiebige Spülung mit Polyvidon-Jod-Lösung.
2. Wenn immer möglich wird versucht, die native Trikuspidalklappe zu erhalten. Findet sich eine gut umschriebene Endokarditisvegetation oder ein lokalisierter Endokarditisherd auf einer der Trikuspidalklappensegel (Abb. 5), wird bei sonst normaler Klappenanatomie eine lokale Entfernung der infektiösen Vegetation, die Vegetektomie, durchgeführt (Abb. 6). Bei der Rekonstruktion der Trikuspidalklappe wird unter Verwendung von homologem oder autologem Perikard auf eine Minimalisierung oder Vermeidung von Fremdmaterial im infizierten Gebiet geachtet. Um möglichst wenig potentielle Anheftungsflächen für Bakterien zu geben, werden monofilamente, mit Pferdeperikard unterlegte Nähte verwendet, die in einer Polyvidon-Jod-Lösung gebadet wurden. Zur Absicherung der Trikuspidalklappensegelkoaptation, wird immer eine Annuloplastie mit autologem oder homologem Perikard durchgeführt (s. Originalarbeit Abb. 3a-c, S. 121). Lokale Defekte, entstandene Fisteln oder Abszesshöhlen werden direkt oder mit Hilfe von homologen oder autologen Perikardpatches rekonstruiert bzw. verschlossen.
3. Wird wegen einer ausgiebigen endokarditischen Zerstörung der nativen Klappe ein Klappenersatz notwendig, werden ein mitraler Homograaft⁽³⁹⁾ oder wie in den letzten 9 Jahren zunehmend die Shelhigh[®]-Bioprothese verwendet, die vollständig aus biologischem Material hergestellt werden und kein Fremdmaterial auf der Oberfläche besitzen, das potenziell infiziert werden könnte⁽³³⁾.

Die im DHZB für den Studienzeitraum April 1986 – April 2006 durchgeführten Operationen bei isolierter RHE (n = 57) bzw. RHE mit Linksherzbeteiligung (n = 27) sind in der Originalarbeit auf S. 120 (Abb. 1 und 2) dargestellt.

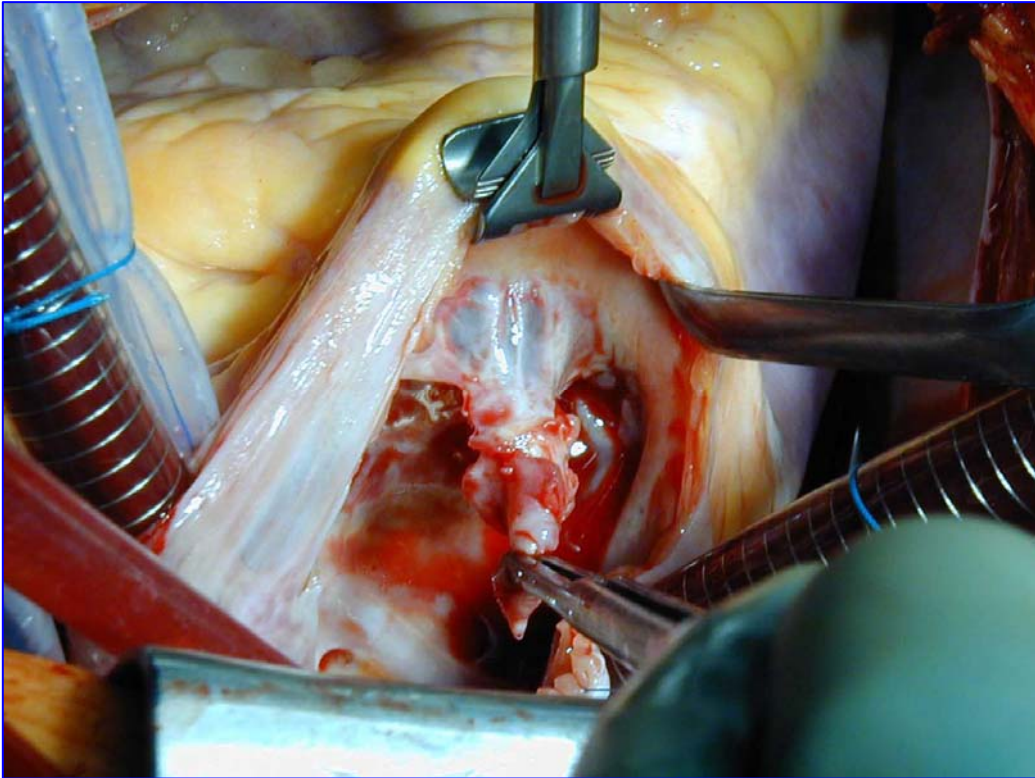


Abb. 5: Intraoperativer Blick auf den eröffneten rechten Vorhof. Große, lokalisierte Vegetation auf dem anterioren Trikuspidalklappensegel.

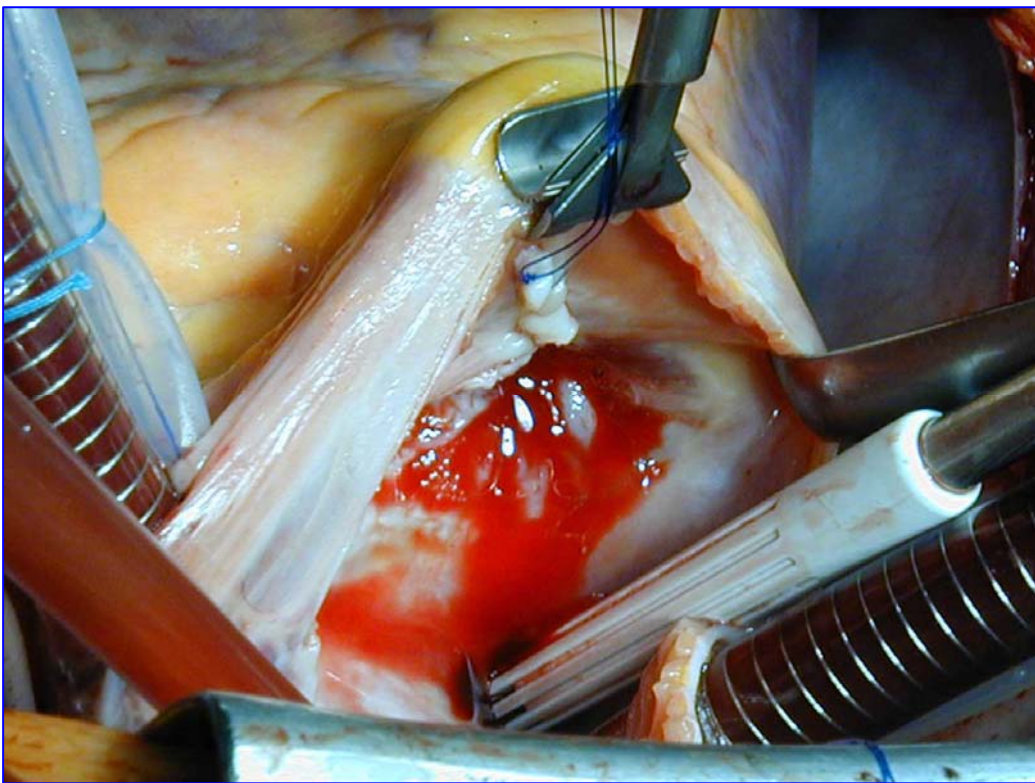


Abb. 6: Intraoperativer Blick auf den eröffneten rechten Vorhof. Zustand nach Vegetektomie und Rekonstruktion des anterioren Trikuspidalklappensegels.

3.1.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.1.5.1. Demographische und klinische Unterschiede von Patienten mit isolierter RHE und der RHE mit Linksherzbeteiligung

Im Vergleich zu Patienten mit isolierter RHE wurden bei Patienten mit einer zusätzlichen Linksherzbeteiligung folgende signifikanten Unterschiede gefunden:

1. Häufigere Operationen als Notfall.
2. Höhere präoperative hämodynamische Instabilität und Katecholaminpflichtigkeit und Tendenz zur Ausbildung von septischen Schock und Niereninsuffizienz.
3. Häufigere intraoperative Abszessbildungen in Trikuspidal-, Aorten- und Mitralklappenposition.
4. Höhere Enterokokken-Infektionsrate.

Zusammenfassend waren RHE-Patienten mit einer zusätzlichen Linksherz-Beteiligung schwerer krank als diejenigen mit einer isolierten RHE (s. Originalarbeit Tab. 1, S. 119).

3.1.5.2. Unterschied im Überleben

Das Überleben der Gesamtpopulation und der Vergleich zwischen Patienten mit isolierter RHE und denen mit einer zusätzlicher Linksherzbeteiligung wird in der Originalarbeit auf S. 122 (Abb. 4) dargestellt.

Zwischen beiden Patientengruppen fand sich ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben zugunsten der Patienten mit einer isolierter RHE. Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied vor allem für die ersten 30 postoperativen Tage und für die Periode zwischen 1 und 5 Jahren deutlich.

Zusammenfassend wird dargestellt, dass die chirurgische Therapie der RHE mit und ohne Linksherzbeteiligung mit einem sehr guten frühen, mittel- und langfristigen Überleben durchgeführt werden kann.

3.1.5.3. Trikuspidalklappenersatz vs Trikuspidalklappenrekonstruktion

Das Überleben der Studienpopulation nach TKE im Vergleich zur TKR wird in der Originalarbeit auf S. 122 (Abb. 5) gezeigt. Es fand sich eine nichtsignifikante Tendenz zum besseren Überleben nach TKR. Dabei wird der Unterschied in einem Zeitraum von 7–10 Jahren postoperativ evident, wobei jedoch die wenigen Patientenzahlen in diesem Beobachtungszeitraum zu beachten sind.

3.1.5.4. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektionen

Die Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektionen wird in der Originalarbeit auf S. 123 (Abb. 6) dargestellt.

Insgesamt mussten nur 6 Patienten wegen einer Reinfektion reoperiert werden, 2 davon in der frühen Phase (< 30 Tagen) und 4 weitere in der Spätphase nach der Erstoperation (1–10 Jahren). Dabei war die i.v.-Drogenabhängigkeit ein hochsignifikanter Risikofaktor. Im Langzeitergebnis von 20 Jahren findet sich eine hervorragende Freiheit von Reoperation von 88 %.

3.1.5.5. Risikofaktoren der Frühmortalität

Tab. 2 (Originalarbeit S. 123) fasst die Risikofaktoren für die Frühmortalität in der univariaten Regressionsanalyse zusammen.

Statistisch signifikante Risikofaktoren für die Frühmortalität waren Dringlichkeit der Operation, Alter und Linksherzbeteiligung. Patienten, die einen Abszess ausbildeten, zeigten einen nichtsignifikanten Trend zu einer erhöhten Frühmortalität.

Die Variablen Geschlecht, Art der Trikuspidalklappenoperation, i.v.-Drogenabusus sowie Infektionen mit *Staphylococcus aureus* zeigten zwar eine erhöhte Odds Ratio (OR), hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Frühmortalität.

3.2. Aortenwurzelersatz mit kryopräservierten Homografts

3.2.1. Hintergrund der Studie

Die chirurgische Therapie der AIE geht immer noch mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher, vor allem bei Patienten mit einer PVE, die eine schwere Komplikation nach Klappenersatz darstellt und häufig mit einer paravalvulären Abszessbildung assoziiert ist, einem destruktiven Prozess, der frühzeitig zu einer vollständigen Zerstörung der Aortenwurzel führen kann. In dieser Situation ist die schnelle chirurgische Therapie zwingend erforderlich ^(25, 30, 31, 40, 41).

Im DHZB beinhaltet die chirurgische Strategie zur Behandlung der aktiven infektiösen Aortenwurzelendokarditis die radikale Exzision von allem infektiösen Gewebe, Drainage und Exklusion eines myokardialen Abszesses von der Blutzirkulation und die Wiederherstellung von durch die Infektion entstandenen kardialen Defekten mit homologem oder autologem Perikard. Das chirurgische Prinzip ist dabei der größtmögliche Verzicht bzw. die Minimierung von künstlichem Fremdmaterial im infizierten Areal. Deswegen werden im DHZB zur Rekonstruktion der Aortenwurzel primär kryopräservierte aortale Homografts verwendet ^(34, 42-44). Homografts besitzen eine natürliche Biokompatibilität gegenüber Infektionen, der muskuläre Cuff und das anhängende anteriore Mitralklappensegel bieten sehr gute Naht- und Rekonstruktionsmöglichkeiten (Abb. 7), sie benötigen keine Langzeitantikoagulation und bieten eine ausgezeichnete Hämodynamik ^(24, 45, 46).

Die Überlegenheit der Homograft bei der Behandlung der AIE wird in der Literatur jedoch zunehmend in Frage gestellt, wobei von den Autoren neben der Komplexität der Operation und einer eventuellen Reoperation nach Aortenwurzelersatz die altersabhängige strukturelle Homograft-Degeneration (SVD) sowie die angeblich niedrigen Endokarditisrezidivraten für mechanische und biologische Prothesen als Gegenargumente aufgeführt werden ^(22, 47, 48).

3.2.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es primäres Ziel dieser retrospektiven Studie, die 20-jährige Erfahrung in der chirurgischen Therapie der aktiven infektiösen Aortenwurzelendokarditis mit einem Homograft-Aortenwurzeleratz im DHZB zu analysieren, um sowohl unsere oben genannte chirurgische Strategie als auch die Bedeutung der Homografts zu reevaluieren. Zusätzlich sollte näher auf die verschiedenen klinischen Verläufe der NVE und PVE eingegangen werden.

Folgende Aspekte wurden detailliert analysiert:

1. Demographische und klinische Unterschiede von NVE- und PVE-Patienten.
2. Vergleich des Überlebens und der Früh- und Spätmortalität bei NVE und PVE.
3. Vergleich des Überlebens in Korrelation zur periannulären Abzessbildung.
4. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion des Homografts.
5. Freiheit von Reoperation aufgrund von SVD des Homografts speziell in Korrelation zum Patientenalter bei der Erstoperation.

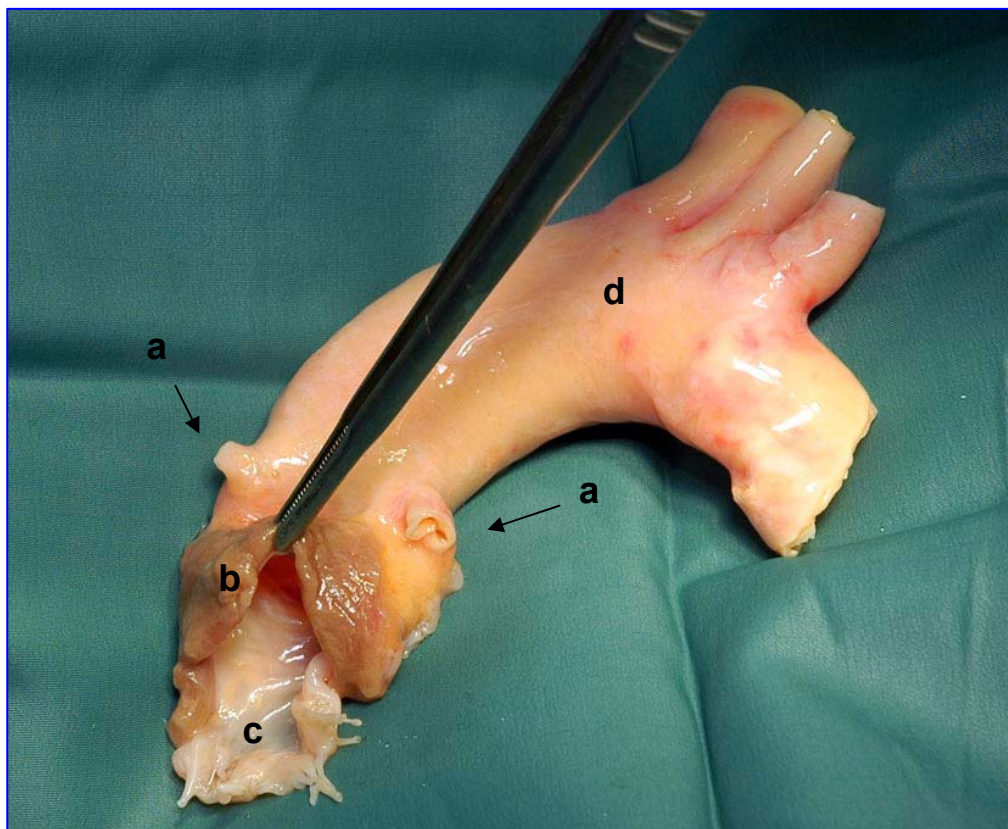


Abb. 7: Aortaler Homograft mit Koronarostien (a), muskulärem Cuff (b), anhängendem anterioren Mitralklappensegel (c) und Aortenbogen mit abgehenden Kopfgefäßen (d).

3.2.3. Prozessübersicht zur Herstellung humaner kardiovaskulärer Homografts

Die Herstellung eines humanen kardiovaskulären Homografts von einem Spenderherz wird im Homograftlabor des DHZB in folgenden Abläufen durchgeführt (Abb. 8):

1. Präparation des Homografts und doppelte Verschweißung in kältebeständige Verpackungsbeutel. Die Zugabe von Dimethylsulfoxid (DMSO) in 10%iger Konzentration zum Einfriermedium der Homografts wirkt der osmotischen Zellschädigung entgegen.
2. Einfrieren und Herunterkühlen des eingeschweißten Homografts in einem der beiden Einfriergeräten (Ice Cube 1810 oder 14 S) auf -120°C (Kryokonservierung).
3. Einlagerung des tiefgefrorenen Homografts an einer vorher festgelegten Position im Lagertank in der gasförmigen Phase des Stickstoffs bis zur Bereitstellung zu Implantationszwecken (maximale Lagerzeit 5 Jahre).

Bei der Klappenpräparation im Homograftlabor werden folgende drei Proben für die mikrobiologische Untersuchung abgenommen:

1. Aus dem Transportmedium des Organs,
2. vom subvalvulären Gewebe und
3. nach Antibiotikainkubation des Homografts aus dem Medium mit DMSO, in welchem das Homograft für die Langzeitlagerung eingefroren wird.

Spenderseitig werden folgende Blutuntersuchungen durchgeführt:

Hepatitis-Serologie, HBV-PCR, HCV-PCR, HIV-Antigen und HIV-Antikörper, HIV-PCR und Lues-Antikörper.

In der Pathologie des DHZB folgt dann von geeigneten Homografts die histologische Untersuchung von Gewebeproben sowohl aus der aortalen Spendergefäßwand als auch vom Spenderherz.

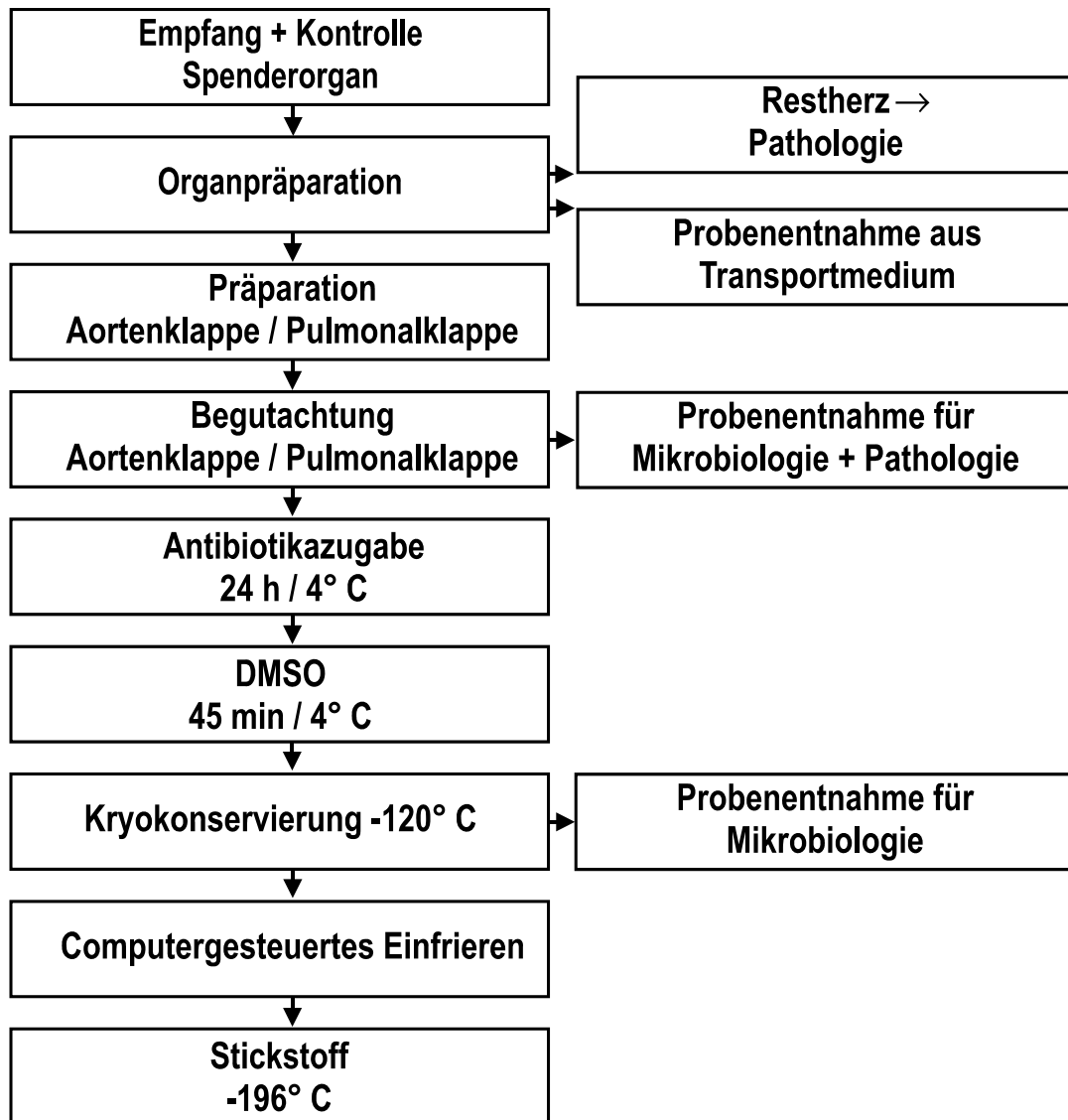


Abb. 8: Prozessübersicht zur Herstellung humaner kardiovaskulärer Homografts im DHZB.

3.2.4. Chirurgische Technik und spezielle Aspekte des Aortenwurzelersatzes mit einem aortalen Homograft bei aktiv infektiöser Aortenwurzelendokarditis

Der Aortenwurzelersatz wird nach Übergang auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ) durchgeführt. Als Kardioplegie wurde im DHZB bis 1999 eine antegrade, kalte kristalloide Lösung mit topischer Eiskühlung des Herzens verwendet, die dann durch die normotherme Blutkardioplegie nach Calafiore ersetzt wurde⁽⁴⁹⁾. Nach einem extensiven Debridement und vollständigen Entfernen von allem makroskopisch sichtbaren infizierten Gewebe der Aortenwurzel (Abb. 9) folgt eine ausgiebige Spülung des infizierten Areals mit einer Polyvidon-Jod-Lösung (Abb. 10). Es werden dann die Koronarostien mit einem kleinen, zirkulären Geweberand aus der Aortenwand exzidiert (Abb. 11).

Ist die Aortenwurzel nicht vollständig durch den Abszess zerstört und somit für eine Naht aufnahmefähig, wird die proximale Nahtreihe des getrimmten, kryokonservierten Homografts mit 3-0 oder 4-0 monofilamenten Polypropylen-Nähten, die in einer Polyvidon-Jod-Lösung gebadet wurden und mit Glutaraldehyd-fixierten Pferdeperikardpatches unterlegt sind, am aortoventrikulären Übergang mit Stichrichtung vom Ventrikel zur Aorta in Einzelnahttechnik angelegt (Abb. 12 und 13).

Bei schwerer Aortenwurzelendokarditis mit ausgeprägter, abszessbedingter annulärer und subannulärer Zerstörung (Abb. 14), wird die proximale Homograft-Anastomose am unteren Rand der Abszesshöhle im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) im Bereich von gesundem Endokardgewebe angelegt. Führt die abszessbedingte Annuluszerstörung zu einer aortoventrikulären Dehiszenz kann die Rekonstruktion des LVOT und die Verankerung des Mitralklappensegels mit Hilfe des am aortalen Homograft hängenden anterioren Mitralklappensegels erreicht werden.

Danach werden die Koronarostien mit einer fortlaufenden 5-0 oder 6-0 monofilamenten Polypropylen-Naht in der sogenannten „Button-Technik“ in den Homograft reimplantiert (Abb. 15) und die Koronarastomosen vom Homograftlumen aus kontrolliert (Abb. 16). Die distale Nahtreihe wird mit einer fortlaufenden 3-0 oder 4-0 monofilamenten Polypropylen-Naht durchgeführt und verbindet das Ascendens-Segment des Homografts, das die native Aorta ascendens ersetzt, mit dem proximalen nativen Aortenbogen (Abb. 17).

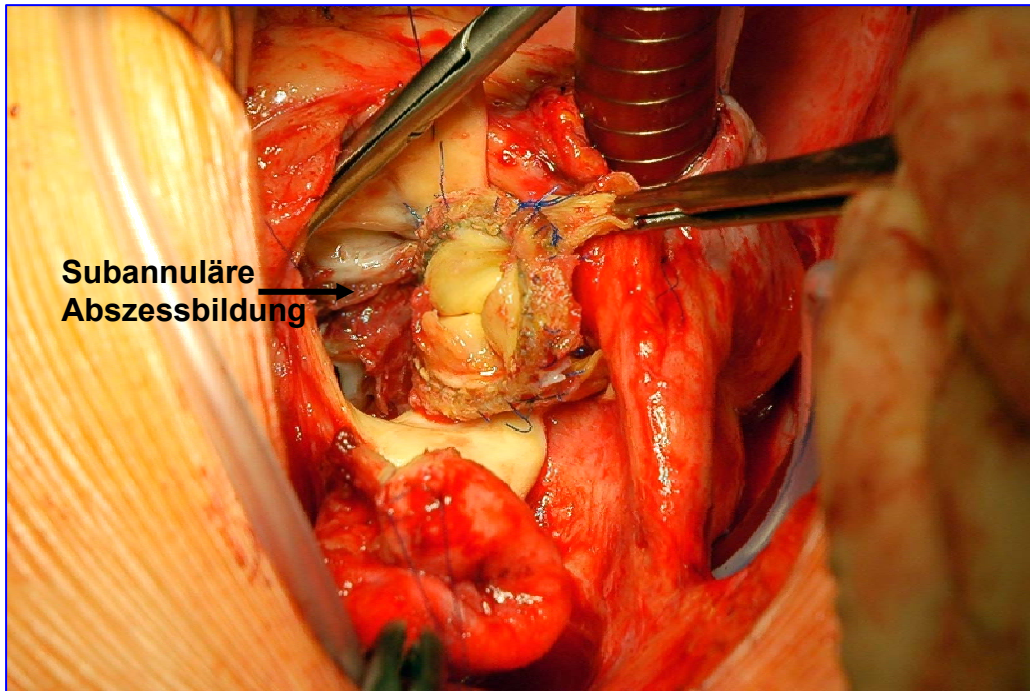


Abb.9: Prothesenendokarditis mit subannulärer Abszessbildung (→) und Aortenwurzelenendokarditis.

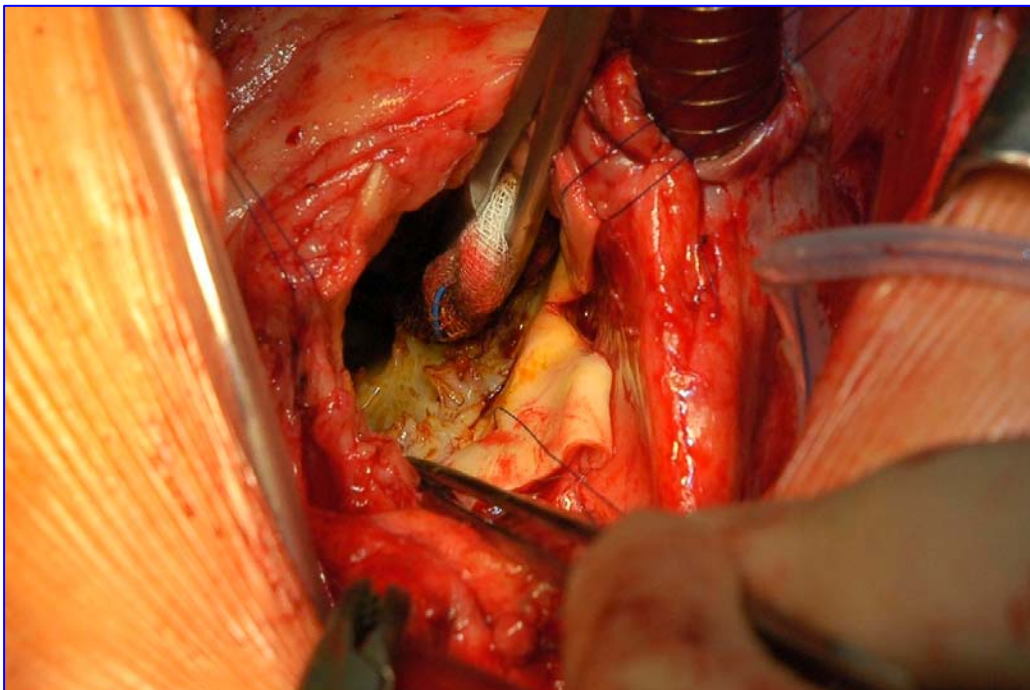


Abb. 10: Ausgiebige Spülung des infizierten Areals mit einer Polyvidon-Jod-Lösung nach extensivem Debridement und vollständigem Entfernen von allem makroskopisch sichtbaren infizierten Gewebe der Aortenwurzel.

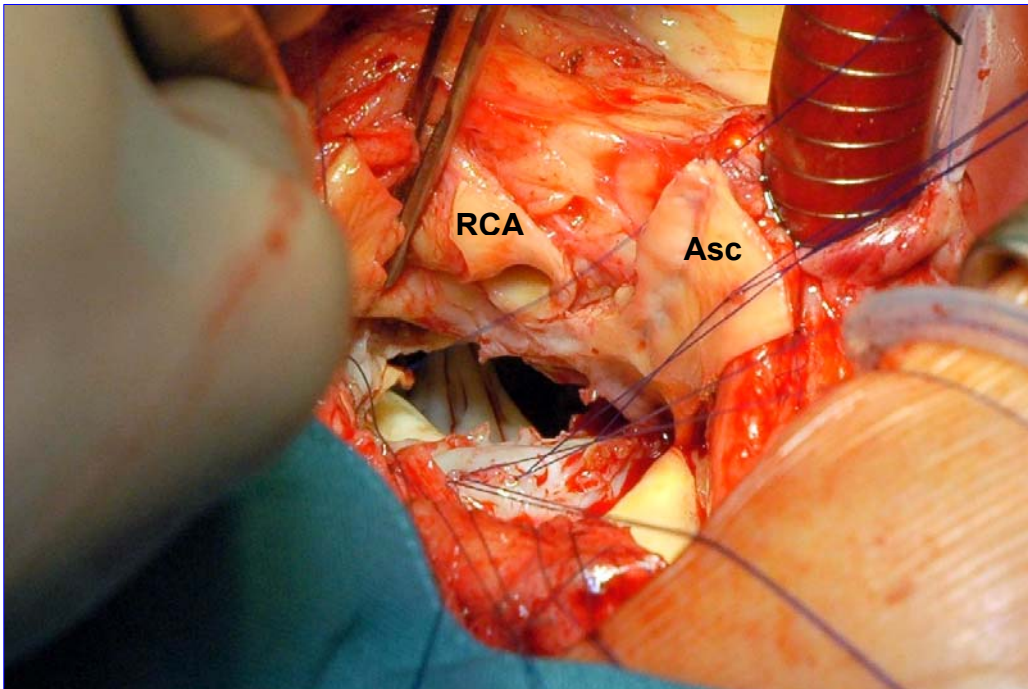


Abb. 11: Exzision der Koronarostien mit einem kleinen Geweberand aus der Aortenwand. RCA: Rechtes Koronarostium; Asc: Aortenwand der Aorta ascendens.

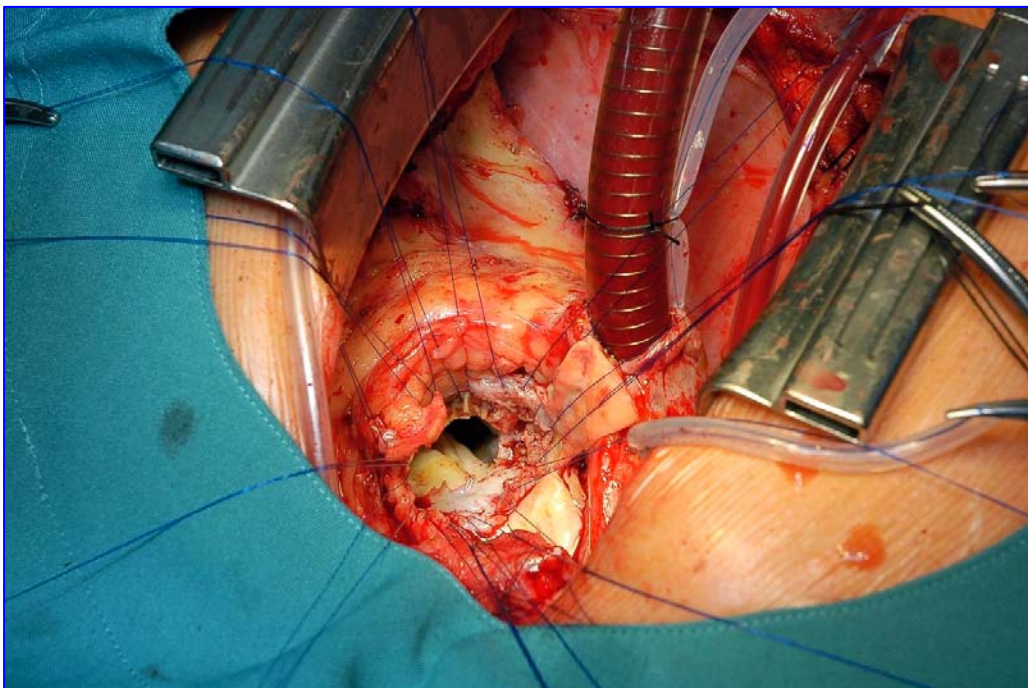


Abb. 12: Proximale Nahtreihe in der Aortenwurzel mit monofilamenten Polypropylen-Nähten, die in einer Polyvidon-Jod-Lösung gebadet wurden und mit Glutaraldehyd-fixierten Pferdeperikardpatches unterlegt sind.

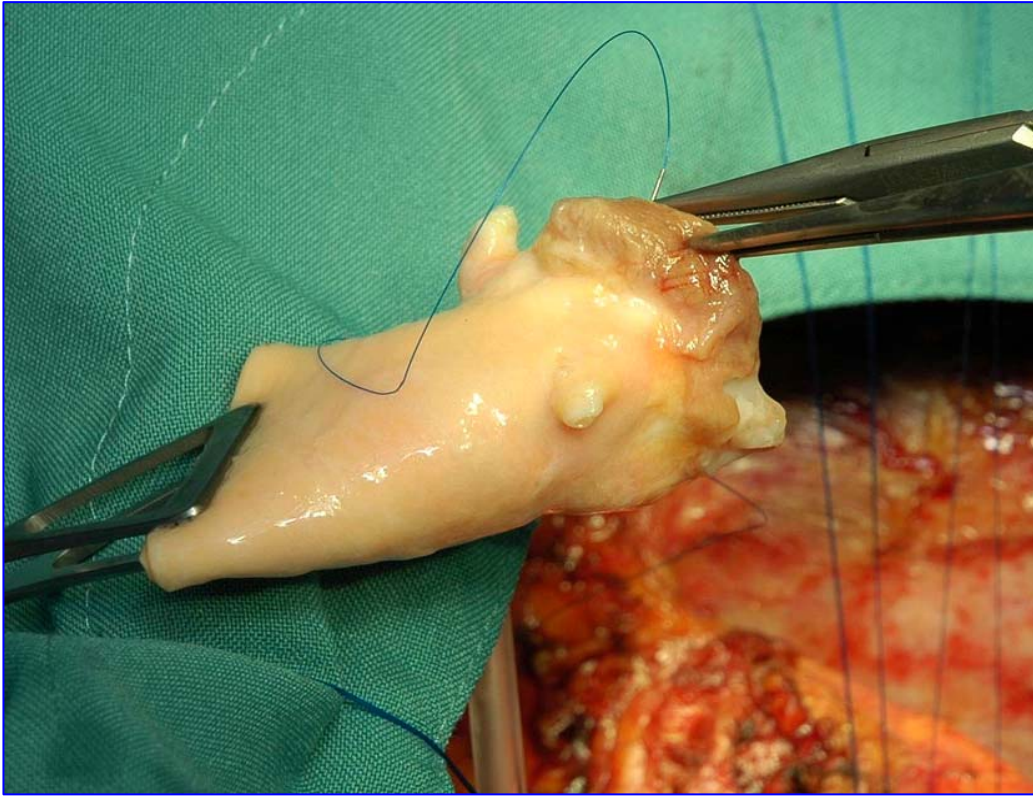


Abb. 13: Proximale Nahtreihe am Homograft.



Abb. 14: Perforation des Annulusabszesses in den LVOT. Zerstörung der gesamten Aortenwurzel und des anterioren Mitralklappensegels mit Ausbildung einer aortoventrikulären Dehiszenz.

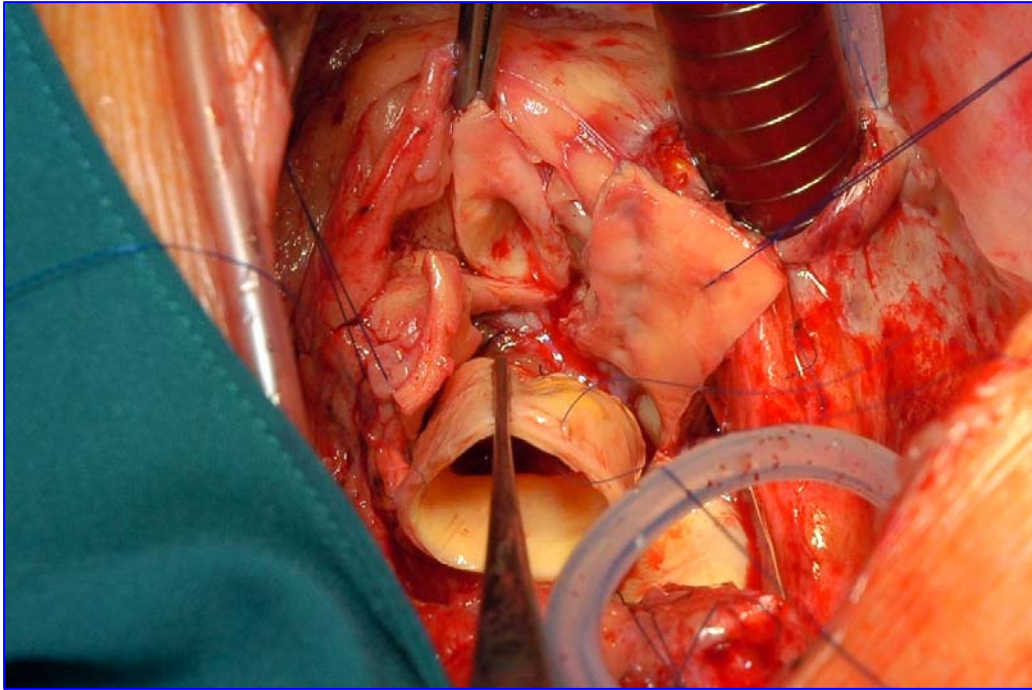


Abb. 15: Reimplantation der Koronarostien in den Homograft mit einer fortlaufenden 5-0 oder 6-0 monofilamenten Polypropylen-Naht in der sog. „Button-Technik“.

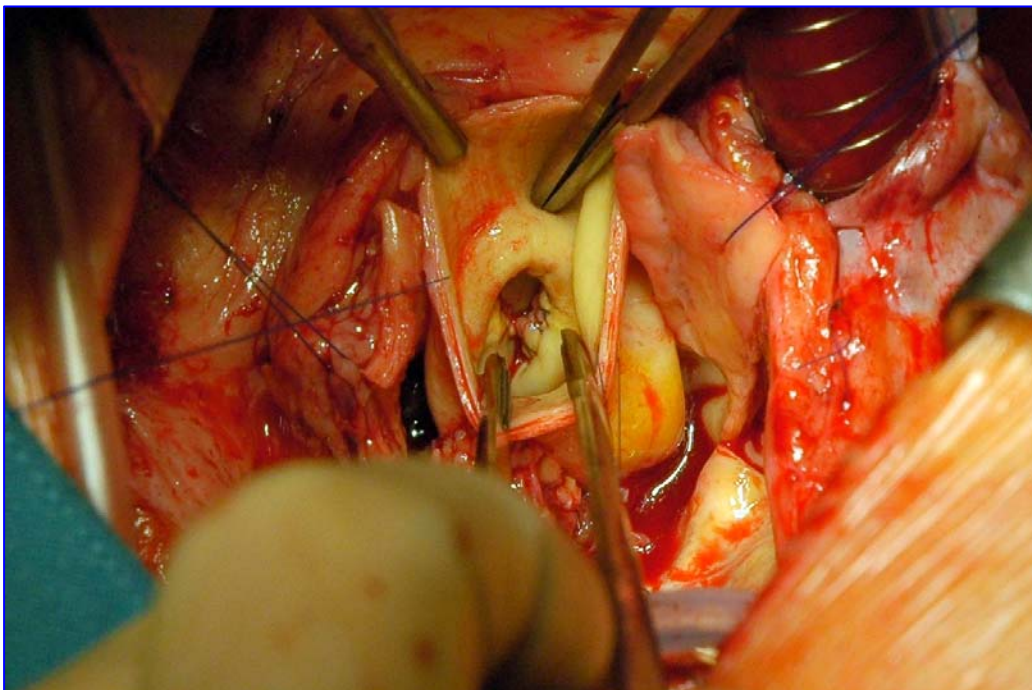


Abb. 16: Kontrolle des reimplantierten rechten Koronarostiums. Ansicht von oben in das Homograftlumen.

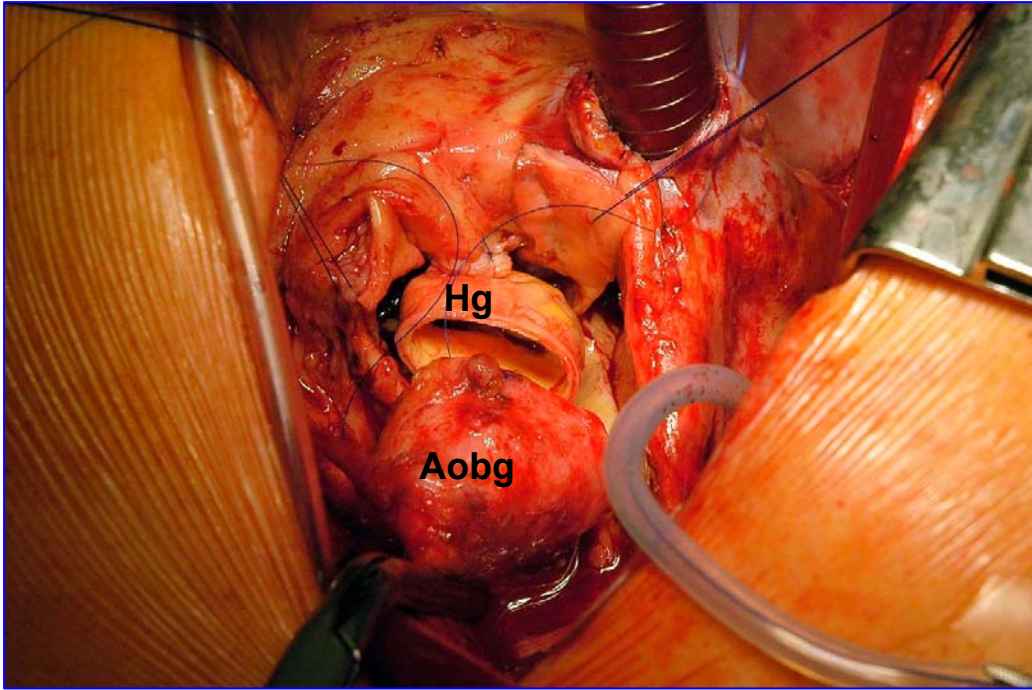


Abb. 17: Distale Anastomose zwischen Homograft (Hg) und proximalem nativen Aortenbogen (Aobg).

3.2.5. Originalarbeit

Musci M, Weng Y, Hübler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R.

Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: 20-year single center experience.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2010. In Press.
Corrected proof available online September 18th, 2009.

Impact Factor 3.037

This paper was presented at a lecture held at the 22nd EACTS Annual Meeting, Lisbon, Portugal, September 13–17, 2008.

3.2.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.2.6.1. Demographische und klinische Unterschiede zwischen NVE- und PVE-Patienten

Im Vergleich zu NVE-Patienten wurden bei PVE-Patienten folgende signifikante Unterschiede gefunden (Originalarbeit Tab. 1, S. 3):

1. Höheres Alter und präoperativ häufigere Niereninsuffizienz und arterieller Hypertonus.
2. Intraoperativ häufigere Abszessbildungen.
3. Schwerwiegendere abszessbedingte Aortenwurzelzerstörung und häufigeres Auftreten von aortoventrikulärer Dehiszenz.
4. Höhere Hautembolierate.
5. Höhere Staphylokokken-Infektionsrate (Originalarbeit Tab. 2, S. 4).

3.2.6.2. Gesamtüberleben, Früh- (≤ 30 Tage) und Spätmortalität

Abb. 1 (Originalarbeit S. 5) zeigt das 30-Tage-, 1-, 5- und 10-Jahres-Überleben sowie den Vergleich des Überlebens beider Patientengruppen auf.

Im Vergleich zu den PVE-Patienten fand sich ein signifikant besseres Überleben bei den NVE-Patienten ($p = 0.029$). Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied vor allem für die ersten 30 postoperativen Tage (Frühmortalität) deutlich, die bei den NVE-Patienten 16.1 % im Vergleich zu 24.4 % bei den PVE-Patienten betrug. Die Analyse der Frühmortalität in verschiedenen Subgruppen zeigt, dass Patienten mit folgenden klinischen Merkmalen einem hohen Risiko exponiert waren: Persistierendes Fieber trotz Antibiotikatherapie (31.4 %), Katecholamin- (47.1 %) und Beatmungspflichtigkeit (53.7 %) sowie Krankenhauseinlieferung im septischen Schock (72.7 %).

Der Vergleich der Spätmortalität (30 Tage – 1 Jahr) zeigt ähnliche Raten für beide Patientengruppen auf (7.0 % NVE vs 7.3 % PVE).

3.2.6.3. Überleben in Korrelation zur periannulären Abszessbildung

Der Vergleich des Überlebens in Korrelation zur periannulären Abszessbildung zeigt ein signifikant besseres Überleben bei den NVE- im Vergleich zu den PVE-Patienten ($p = 0.042$). Abb. 2 (Originalarbeit S. 5) zeigt das Überleben nach Aortenwurzelersatz mit einem Homograft in Bezug auf das Ausmaß der periannulären Abszessbildung. Es fand sich ein nichtsignifikanter Trend zum besseren Überleben bei Patienten mit lokalisiertem Abszess im Vergleich zu denen, die eine schwere, abszessbedingte Aortenwurzelzerstörung mit Ausbildung einer aortoventrikulären Dehiszenz aufwiesen ($p = 0.091$).

3.2.6.4. Freiheit von Reoperation aufgrund aller Ereignisse

Insgesamt mussten 31 der 221 Patienten (14.0 %) nach einem Aortenwurzelersatz mit einem Homograft entweder aufgrund einer Reinfektion ($n = 12$, 6 NVE- und 6 PVE-Patienten) oder wegen einer strukturellen Homograft-Degeneration ($n = 19$, 11 NVE- und 8 PVE-Patienten) reoperiert werden. Der Vergleich der 30-Tage-, 1-, 5-, 10- und 15-Jahre-Freiheit von Reoperation aufgrund aller Ereignisse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven und betrug für die NVE-Patienten 97.6 % \pm 1.2 %, 91.3 % \pm 3.2 %, 83.7 % \pm 4.4 %, 77.6 % \pm 5.3 % und 73.9 % \pm 6.2 % im Vergleich zu 98.0 % \pm 1.4 %, 89.7 % \pm 3.3 %, 84.2 % \pm 4.4 % und 79.3 % \pm 5.8 % für 10 Jahre für die PVE-Patienten ($p = 0,957$).

3.2.6.5. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion

Abb. 3 (Originalarbeit S. 6) zeigt die Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion. Insgesamt mussten 12 der 221 Patienten (5.5 %) wegen einer Reinfektion des Homografts reoperiert werden ($n = 12$, 6 NVE- und 6 PVE-Patienten). Präoperativ wiesen alle 12 Patienten einen Aortenwurzelabszess auf. Die 10-Jahre-Freiheit von Reoperation betrug 92.9 % \pm 3.2 % und 92.1 % \pm 2.5 % ($p = 0.913$). Bei den 12 reoperierten Patienten gab es kein intraoperatives oder kardial bedingtes Versterben.

Ein Patient aus der NVE-Gruppe verstarb am 130. postoperativen Tag, so dass für dieses Patientenkollektiv die 1-Jahres-Überlebensrate nach Reoperation 91.6 % betrug.

3.2.6.6. Freiheit von Reoperation aufgrund struktureller Homograft-Degeneration

Abb. 4a (Originalarbeit S. 6) zeigt die Freiheit von Reoperation aufgrund von struktureller Homograft-Degeneration (SVD).

Insgesamt mussten 19 der 221 Patienten (8.6 %) nach einem Aortenwurzelersatz mit einem Homograft wegen einer SVD reoperiert werden (n = 19, 11 NVE- und 8 PVE-Patienten). Die Inzidenz betrug 1.68 % / Patientenjahr für die NVE-Gruppe und 1.7 % / Patientenjahr für die PVE-Gruppe, resultierend in einer 10-Jahre-Freiheit von SVD-bedingter Reoperation von 85.0 % \pm 4.5 % und 86.0 % \pm 5.2 % (p = 0.910). Von den 19 reoperierten Patienten verstarben vier innerhalb von einem Jahr, so dass die 1-Jahres-Überlebensrate nach Reoperation für dieses Patientenkollektiv 78.9 % betrug.

3.2.6.7. Freiheit von Reoperation aufgrund struktureller Homograft-Degeneration in Korrelation zum Patientenalter bei der Erstoperation

Abb. 4b (Originalarbeit S. 6) zeigt die Freiheit von Reoperation aufgrund von SVD in Korrelation zu drei Altersgruppen (< 40 Jahre, 40–60 Jahre, > 60 Jahre) bei der Erstoperation.

Folgende 10-Jahre-Freiheit von Reoperation wurden für die verschiedenen Altersgruppen gefunden: < 40 Jahre (n = 46) 79.8 \pm 7.7 %, 40–60 Jahre (n = 97) 84.4 \pm 5.2 % und > 60 Jahre (n = 78) 88.7 \pm 5.8 %. Der Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen < 40 Jahre und 40–60 Jahre (p = 0.141) sowie 40–60 Jahre und > 60 Jahre (p = 0.711) auf.

Beim Vergleich der Gruppen < 40 Jahre und > 60 Jahre zeigte sich eine höhere Tendenz zur Reoperation für die jüngeren Patienten (p = 0.088), die nur aufgrund der niedrigen Patientenzahl für die Periode zwischen 10 und 15 Jahre keine Signifikanz erreichte.

3.3. Stellenwert der Shelhigh®-Bioprothesen in der Behandlung der AIE

3.3.1. Hintergrund der Studie

Wie im vorigen Kapitel dargestellt, können Homografts unserer Erfahrung nach mit überzeugenden Ergebnissen vor allem bei Patienten mit destruktiver Aortenwurzelendokarditis und ausgedehnter periannulärer Abszessbildung eingesetzt werden ^(23, 42, 44), Ergebnisse, die mit den in der internationalen Literatur publizierten einhergehen ^(24, 45, 46). Homografts stehen aber nicht immer in geeigneter Größe und Anzahl zur Verfügung und müssen über Homograft-Banken bestellt werden, was die Anwendung z. B. in dringlichen oder Notfalloperationen vor allem in den Kliniken erschwert, die keine eigene Homograft-Bank wie das DHZB unterhalten. Sowohl dieser organisatorische und logistische Aufwand als auch die in der Literatur kontrovers geführte Diskussion über die Überlegenheit der Homografts als Prothesenwahl zur chirurgischen Therapie der AIE ^(22, 41, 47, 48), führen zu einer limitierten Homograft-Anwendung.

3.3.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es Ziel dieser Voruntersuchung, die frühen und mittelfristigen Ergebnisse von neuartigen, kommerziell erhältlichen Bioprothesen, den „Shelhigh® Stentless Bioprothesen“, bei AIE-Patienten als eine mögliche Homograft-Alternative zu untersuchen.

Diese Prothesen bestehen komplett aus biologischem Material (s. Kap. 3) und besitzen wie die Homografts kein Fremdmaterial auf der Oberfläche, was unserem chirurgischen Prinzip der Minimierung künstlicher Fremdmaterialien im infizierten Areal entspricht und unserer Meinung nach die Implantation bei Endokarditis begünstigt.

Folgende Aspekten wurden detailliert analysiert:

1. Intraoperatives Handling und chirurgische Implantationstechnik.
2. Überlebensraten und Vergleich des Überlebens in Korrelation zur Operationsdringlichkeit.
3. Todesursachen der Frühmortalität.
4. Reoperation aufgrund von Reinfektion oder klappenbedingtem Versagen.

5. Postoperative Echokardiographie zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion im Vergleich zu Homografts.

3.3.3. Shelhigh®-Super-Stentless-Bioprothesen

Die aortale Shelhigh®-Super-Stentless-Bioprothese (Abb. 18) wird als eine Komposit-Klappe aus drei individuellen porcinen aortalen Taschen hergestellt, ist in den Größen 21–31 mm erhältlich und wird von den Herstellern als eine vollständig aus biologischem Material hergestellte Klappe beschrieben.

Die ausgewählten nicht-koronaren Taschen werden aus drei Glutaraldehyd-fixierten aortalen Herzklappen entnommen, aufeinander abgestimmt und mit kardiovaskulären Nähten zusammengenäht. Diese so entstandene „Composit-Trileaflet-Valve“ ist vollständig mit Perikard überzogen, hat aufgrund fehlender Stents eine optimierte Öffnungsfläche und ist abgesehen von den Randnähten frei von mechanischen Anteilen oder Fremdmaterial an der Oberfläche, die potentiell infiziert werden könnten. Die Klappe besitzt einen sehr flexiblen Ring, der sich zwischen dem Klappengewebe und der Perikardummantelung befindet (Abb. 19). Durch Hinzufügen von drei kleinen, stabilisierend wirkenden Pfostenohren übernimmt der Ring die Eigenschaften eines Skeletts, was die Implantation vereinfacht. Durch dieses flexible Gerüst kann die stentfreie Klappe in Aortenklappenposition eingesetzt werden, indem man eine Naht an die reguläre Basis des Annulus sowie eine zusätzliche Naht an die Pfostenohren setzt. Das mit Heparin beschichtete Xenograft wird unter sehr geringem Druck (< 4 mmHg) in Glutaraldehyd konserviert und detoxifiziert. Dieser Prozess soll das residuelle Glutaraldehyd eliminieren und ein stabiles Crosslinking des Klappengewebes gewährleisten. Zusätzlich wird die Klappe einem Antikalzifikationsprozess ("No-React"-Verfahren) unterzogen. Dies soll eine verminderte Reaktion des umliegenden Gewebes induzieren und zu weniger Verkalkung und struktureller Klappendegeneration (SVD) im Langzeitverlauf führen^(50, 51). Shelhigh®-Bioprothesen sind neben Aortenklappen auch als Mitralklappen (Abb. 20) oder Ascendens-Conduits (Abb. 21) erhältlich.

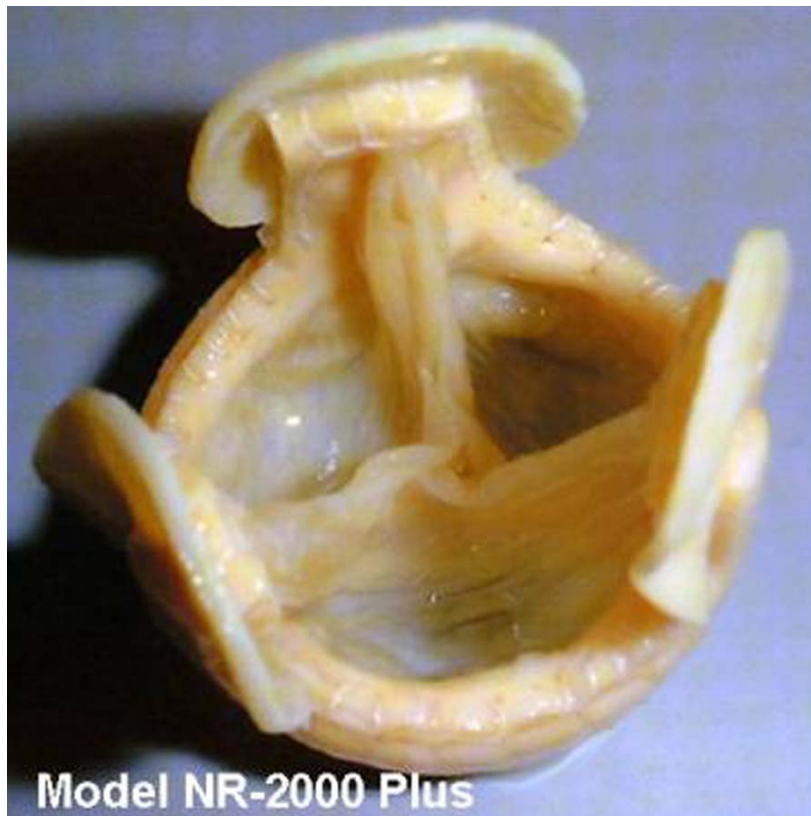


Abb. 18: Shelhigh®-Aortenklappe (Modell NR-2000 Plus).

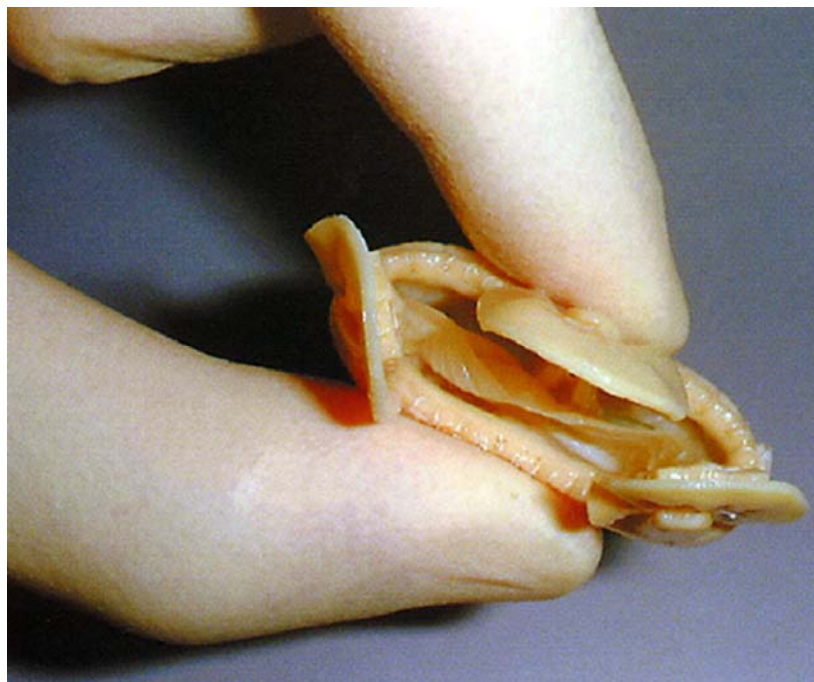


Abb. 19: Flexibilität der Shelhigh®-Aortenklappe (Modell NR-2000 Plus).

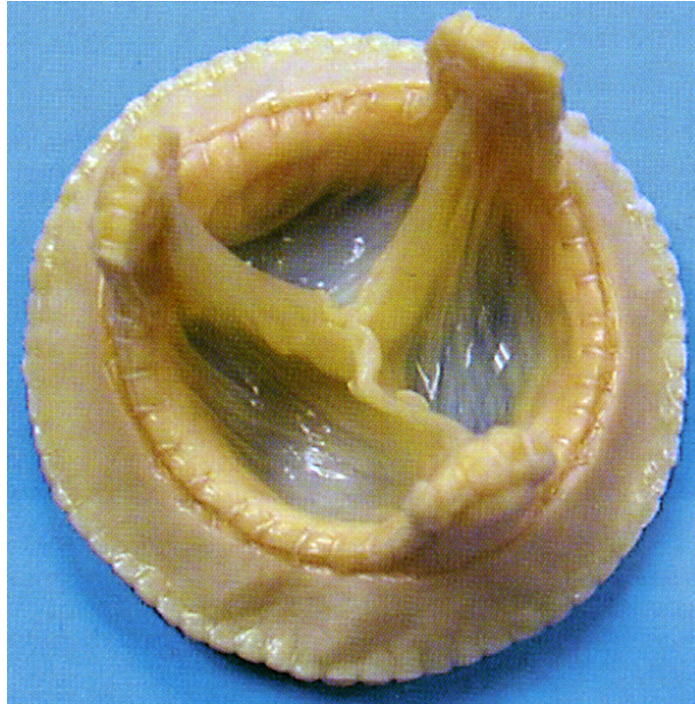


Abb. 20: Shelhigh®-Mitralklappe (Modell NR-900).

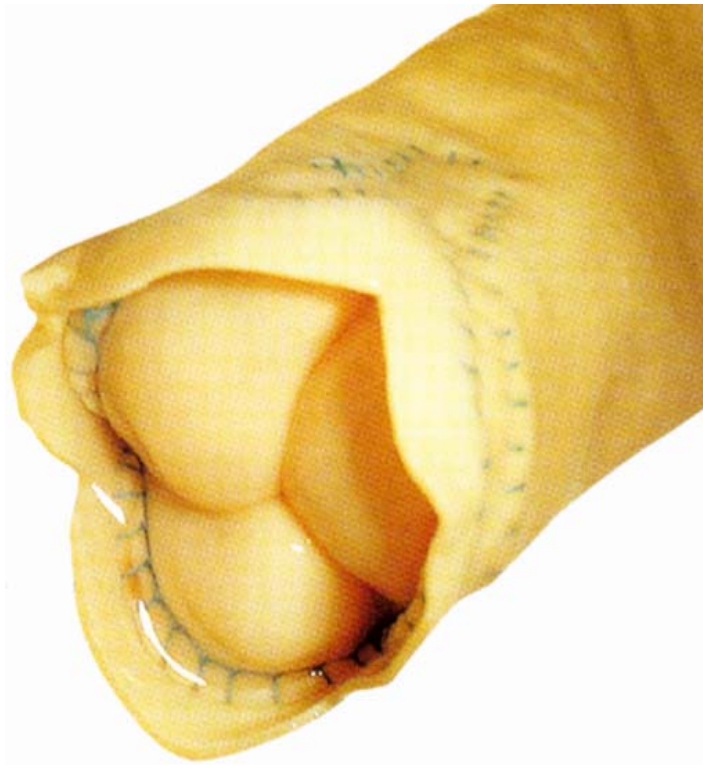


Abb. 21: Shelhigh®-Ascendens-Conduit (Modell NR-2000 C).

3.3.4. Originalarbeit

Musci M, Siniawski H, Knosalla C, Grauhan O, Weng Y, Pasic M, Meyer R, Hetzer R.

Early and mid-term results of the Shelhigh stentless bioprosthesis in patients with active infective endocarditis.

Clinical Research in Cardiology 2006;95(5):247-53.

Impact Factor 1.157

This paper was presented at a lecture held at the 71st Annual Meeting of the German Society for Cardiology, Mannheim, March 31 – April 4, 2005.

3.3.5. Operationen und spezielle chirurgische Aspekte zur Implantation der Shelhigh®-Bioprothesen

Tab. 3 (Originalarbeit S. 249) gibt einen Überblick über Anzahl und Lokalisation der implantierten Shelhigh®-Bioprothesen dieser Voruntersuchung wieder.

Neben Aortenklappen (n = 67), Aortenconduits (n = 20) und Mitralklappen (n = 46) wurden aufgrund einer Doppelklappenendokarditis kombiniert Aorten- und Mitralklappen (n = 21) sowie bei RHE-Patienten fünf Trikuspidalklappen und eine Pulmonalklappe implantiert. Um eine Exklusion des Infektionsherdes aus der Blutbahn zu erreichen, folgt einem aggressiven und extensiven Debridement des infektiösen Herdes eine ausgiebige Spülung mit Polyvidon-Jod-Lösung. Es werden monofilamente, mit Pferdeperikard unterlegte Nähte verwendet, die in einer Polyvidon-Jod-Lösung gebadet wurden, um möglichst wenig potentielle Anheftungsflächen für Bakterien zu bieten (Abb. 22). Durch das flexible Gerüst der Shelhigh®-Bioprothese kann die Klappe einfach in Aorten- oder Mitralklappenposition eingesetzt werden (Abb. 23), indem man standardmäßig dicht aneinandergereihte U-Nähte an die reguläre Basis des Klappenannulus sowie zur Stabilisierung der Prothese eine zusätzliche Naht an den drei Pfostenohren setzt. Dabei ist auf die Öffnung des linken und rechten Koronarostiums zu achten (Abb. 24). Das intraoperative Handling der Shelhigh®-Bioprothese gestaltet sich sehr einfach und komplikationslos.

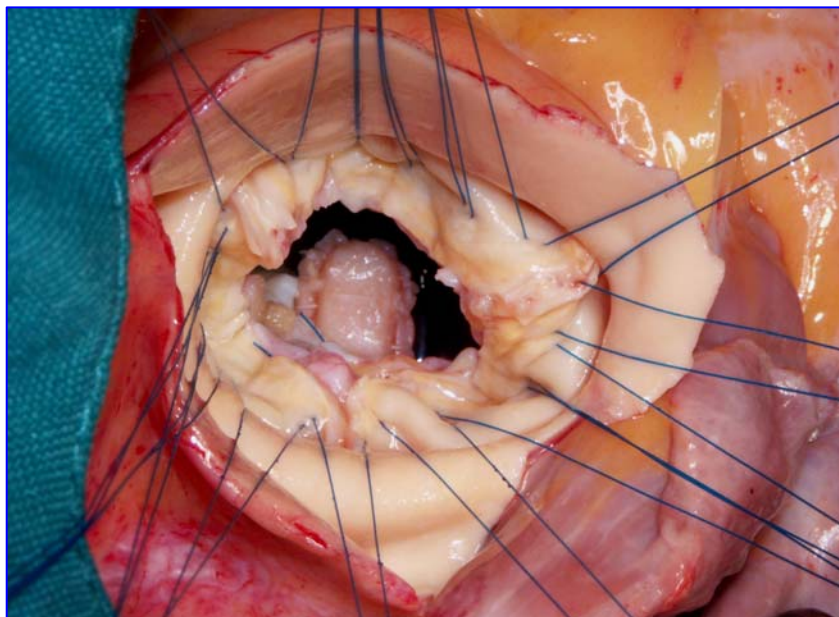


Abb. 22: Intraoperative Sicht auf die eröffnete Aorta ascendens nach Entfernung der infizierten Aortenklappe bei einem Patienten mit Doppelklappenendokarditis. Im Aortenannulus liegen monofila-

mente U-Nähte, die in einer Polyvidon-Jod-Lösung gebadet wurden und mit Pferdeperikard unterlegt sind. Im LVOT sieht man den Stent der schon implantierten Mitralkappenprothese.

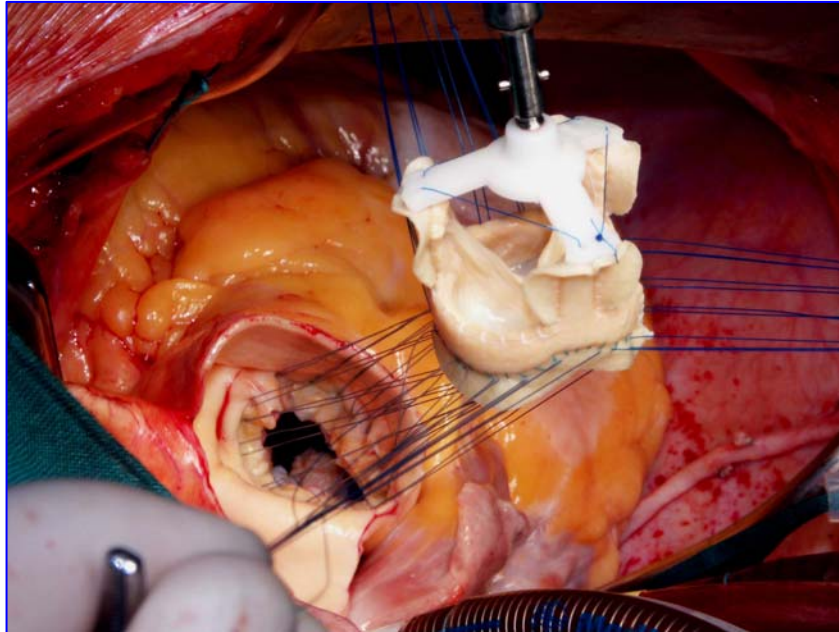


Abb. 23: Implantation der Shelhigh®-Aortenklappe (Modell NR-2000 Plus).

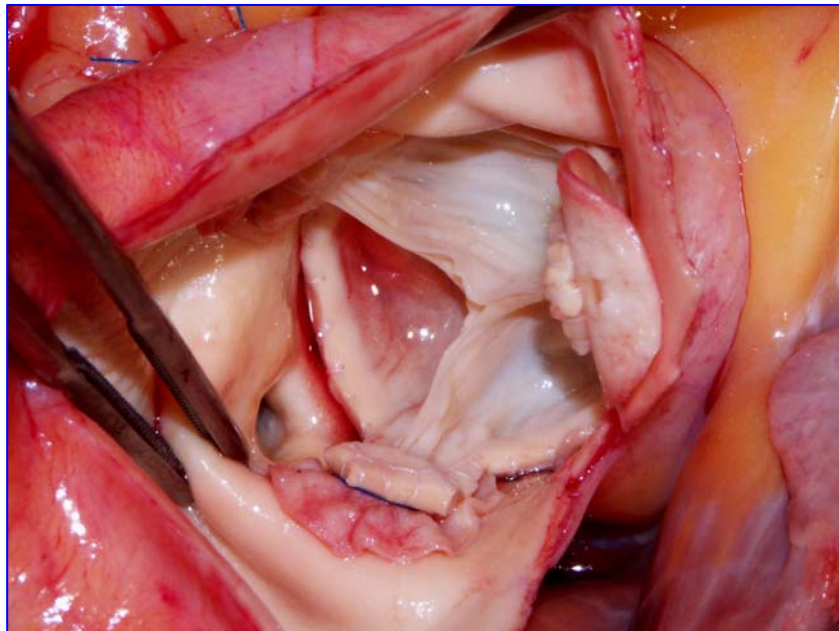


Abb. 24: Intraoperative Sicht auf die eröffnete Aorta ascendens. Ersatz der infizierten Nativklappe durch eine Shelhigh®-Aortenklappe (Modell NR-2000 Plus) mit Befestigung der Pfostenohren. Pinzette oberhalb des linken Koronarostiums.

3.3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.6.1. Überlebensraten und Vergleich des Überlebens in Korrelation zur Operationsdringlichkeit

Tab. 4 (Originalarbeit S. 250) zeigt die Überlebensraten der Gesamtpopulation sowie der dringlich oder notfallmäßig operierten Patienten.

Beim Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit von der Operationsdringlichkeit fand sich ein hochsignifikanter Unterschied zu Ungunsten der Patienten, die als Notfall operiert werden mussten ($p = 0.0015$). Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied vor allem für die ersten 30 postoperativen Tage deutlich, danach verlaufen die Überlebenskurven für die verschiedenen Patientengruppen parallel (Originalarbeit Abb. 4, S. 250).

3.3.6.2. Todesursachen der Frühmortalität

Tab. 5 (Originalarbeit S. 251) zählt die Todesursachen der Frühmortalität in absoluten und prozentualen Werten auf.

Bei der Analyse der Todesursachen der früh verstorbenen Patienten (≤ 30 Tage) stellte das septische Multiorganversagen (MOF) mit 67.6 % den Hauptgrund dar, was u.a. die aggressive Natur der aktiven, infektiösen Endokarditis widerspiegelt.

3.3.6.3. Reoperation aufgrund von Reinfektion oder klappenbedingtem Versagen

Tab. 6 (Originalarbeit S. 251) fasst die Daten der Reoperationen zusammen.

Insgesamt mussten 6.7 % der Patienten ($n = 11$) nach Implantation von Shelhigh®-Bioprothesen wegen folgender Ursachen reoperiert werden:

Aufgrund eines Endokarditisrezidivs wurden drei Patienten in einem Zeitraum von 2.4, 8.1 und 33.7 Monaten nach der Erstoperation reoperiert. In Bezug auf das Gesamtkollektiv entspricht dies einer Reinfektionsrate von 1.8 %. Das Auftreten eines paravalvulären Lecks in einem mittleren Zeitraum von 14.6 postoperativen Monaten war die

Ursache der Reoperation bei sechs weiteren Patienten (3.6 %). Ein Patient (0.6 %) musste wegen einer SVD einer in Aortenposition implantierten Shelhigh[®]-Bioprothese 16.4 Monate nach der Erstoperation reoperiert werden. Ein weiterer Patient (0.6 %) entwickelte ein LVOT-Aneurysma und wurde 15.6 Monate nach der Erstoperation revidiert.

Zusammenfassend wurde in dieser Voruntersuchung neben einer niedrigen Endokarditisrezidivrate auch eine geringe Inzidenz an paravalvulären Lecks und SVD der Shelhigh[®]-Bioprothesen gefunden, die mit den Homograft-Ergebnissen im DHZB vergleichbar sind.

3.3.6.4. Postoperative Echokardiographie zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion

Die Daten der echokardiographischen Untersuchung sind in den Tab. 7a und 7b (Originalarbeit S. 251) aufgelistet. Dabei wurden von 28 konsekutiven Patienten in einem mittleren Follow-up von 1.4 Jahren nach Implantation einer Shelhigh[®]-Aortenklappe prä- und postoperative Diameter des Herzens mit 14 Patienten verglichen, die im gleichen Zeitraum aufgrund einer AIE eine Homograft-Implantation in Aortenposition bekamen. In der Shelhigh[®]-Gruppe zeigte sich im Vergleich zu den Homograft-Patienten sowohl eine tendenzielle Verminderung des mittleren LVEDD ($p=0.05$) als auch eine Verbesserung der LVEF ($p = 0.05$). Es gab keine signifikanten Unterschiede im mittleren Doppler-Gradienten sowohl zwischen Shelhigh[®]-Aortenklappen und Homografts als auch zwischen Shelhigh[®]-Mitralklappen und zu den in diesem Zeitraum im DHZB verwendeten biologischen Mitralklappen.

Zusammenfassend wurden in den echokardiographischen Untersuchungen sehr gute hämodynamische Werte der Shelhigh[®]-Bioprothesen gemessen, die mit denen der Homografts und anderen biologischen Mitralklappen vergleichbar waren.

3.4. Überleben nach chirurgischer Therapie der AIE: Analyse verschiedener Einflussfaktoren

3.4.1. Hintergrund der Studie

Klinische Variabilität und Komplexität der AIE erfordern nicht nur eine bedarfsgerechte Beurteilung des Erkrankten, sondern auch eine individuelle, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie ^(8, 27). Dies erschwert nicht nur eine Standardisierung, sondern auch einen Therapievergleich, folglich sind publizierte Studien meistens aufgrund ihrer Heterogenität sowohl der Therapiestrategien als auch der Patientenkollektive nicht miteinander vergleichbar ^(7, 40, 41, 52) und Schlussfolgerungen über das Outcome nach chirurgischer Therapie von AIE-Patienten nur bedingt übertragbar.

3.4.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es vordergründiges Ziel dieser Studie, sowohl das Überleben nach chirurgischer Therapie in einer gut definierten und homogenen AIE-Patientenpopulation in Korrelation zu verschiedenen Einflussfaktoren zu untersuchen, als auch klinische Unterschiede zwischen überlebenden und früh verstorbenen (≤ 30 Tage) Patienten zu analysieren, um dadurch potentielle Hinweise für einen optimalen Operationszeitpunkt zu bekommen, der das Patientenüberleben verbessern kann. Um die Auswirkungen verschiedener Klappenarten auf das Outcome der Patienten auszuschließen, analysierten wir eine Subgruppe von 255 AIE-Patienten, bei denen die gleiche Bioprothese (Shelhigh[®]) zwischen Februar 2000 und März 2007 verwendet wurde. In der oben beschriebenen Vorstudie (s. Kapitel 3.3.) waren zu diesen Bioprothesen sowohl die ersten klinischen Ergebnisse als auch die Anwendbarkeit dieser Prothese in einer kleineren AIE-Patientenpopulation und über einen kürzeren Zeitraum untersucht und veröffentlicht worden ⁽⁵³⁾.

Folgende Aspekte wurden detailliert analysiert:

1. Gesamtüberleben und Vergleich des Überlebens in Korrelation zur Operationsdringlichkeit.
2. Überleben in Korrelation zur Klappenposition und Vergleich zwischen Einfach- und Doppelklappenersatz.
3. Überleben in Abhängigkeit zur Abszessbildung.
4. Gründe für das frühe Versterben (≤ 30 Tage).
5. Klinische Unterschiede von überlebenden und verstorbenen Patienten der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage).
6. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse.
7. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion nach Implantation von Shelhigh[®]-Bioprothesen.

3.4.3. Originalarbeit

Musci M, Siniawski H, Pasic M, Weng Y, Loforte A, Kosky S, Yankah CA, Hetzer R.

Surgical therapy in patients with active infective endocarditis: Seven-year single centre experience in a subgroup of patients treated with the Shelhigh® stentless bioprosthesis.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2008;34(2):410-17.

Impact Factor 2.181

This paper was presented at a lecture held at the 4th Biennial Meeting of The Society for Heart Valve Disease, New York, June 6–13, 2007.

3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.4.4.1. Gesamtüberleben und Vergleich des Überlebens in Korrelation zur Operationsdringlichkeit

Abb. 1 (Originalarbeit S. 412) zeigt das 30-Tage-, 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben der Gesamtpopulation sowie den Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit von der Operationsdringlichkeit. Es fand sich ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben zu Ungunsten von Patienten, die als Notfall operiert werden mussten im Vergleich zu denen, die dringlich operiert werden konnten ($p < 0.0001$). Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied vor allem für die ersten 30 postoperativen Tage (Frühmortalität) deutlich.

3.4.4.2. Überleben in Korrelation zur Klappenposition und Vergleich zwischen Einfach- und Doppelklappenersatz

Abb. 2 (Originalarbeit S. 413) zeigt das Überleben in Abhängigkeit zur Aorten- oder Mitralklappenposition sowie den Vergleich zwischen Einfach- und Doppelklappenersatz. Bei Patienten, die einen isolierten Aorten- oder Mitralklappenersatz bekamen, fand sich im Vergleich zwischen diesen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied im 30-Tage-, 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben ($p = 0.46$).

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv von Patienten mit Einfachklappenersatz in Aorten- oder Mitralklappenposition zeigten jedoch Patienten nach Doppelklappenersatz ein signifikant schlechteres Überleben ($p = 0.0336$). Dabei fand sich ein signifikant besseres Überleben von Patienten nach Mitralklappenersatz ($p = 0.0206$) sowie ein nicht-signifikanter Trend nach Aortenklappenersatz ($p = 0.0728$) im Vergleich zu den Patienten, die einen Doppelklappenersatz erhielten.

3.4.4.3. Überleben in Abhängigkeit zur Abszessbildung

Es fand sich ein hochsignifikant schlechteres Überleben von Patienten, die einen Abszess ausbildeten, im Vergleich zu denen ohne Abszessbildung ($p = 0.0245$) (Abb. 3, Originalarbeit S. 413).

3.4.4.4. Gründe für das frühe Versterben

Intraoperativ verstarben sechs Patienten (2.4 %), bei denen die Operation als Ultima-Ratio-Therapie durchgeführt wurde, fünf davon an septischem MOF und einer an myokardialen Versagen. Bei der Analyse der Frühmortalität (23.5 %, $n = 60$) stellten sich das septische MOF in 46 (76.6 %) sowie das myokardiale Versagen in sechs Patienten (10.0 %) als Hauptursachen heraus. Weitere Gründe waren zerebrale Blutungen (8.3 %, $n = 5$), hämorrhagischer Schock (3.3 %, $n = 2$) und Lungenembolie (1.6 %, $n = 1$).

3.4.4.5. Klinische Unterschiede von überlebenden und verstorbenen Patienten der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage)

Tab. 3 (Originalarbeit S. 414) zeigt die klinischen Unterschiede von überlebenden und verstorbenen Patienten der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage).

Im Vergleich beider Gruppen wurden folgende statistisch signifikante klinische Unterschiede mit Hilfe des Pearsons χ^2 -Test ermittelt:

Zusammenfassend waren früh verstorbenen Patienten bei Aufnahme klinisch kränker als die Überlebenden: Sie mussten präoperativ häufiger künstlich beatmet werden ($p \leq 0.001$), zeigten zahlenmäßig mehr Lungenödeme ($p \leq 0.002$) und öfter das Bild eines septischen Schocks ($p \leq 0.001$), benötigten mehr hochdosierte Katecholamine ($p \leq 0.001$) und wiesen öfter eine Niereninsuffizienz ($p = 0.016$) und einen Diabetes mellitus ($p = 0.022$) auf. Bezogen auf die Operationsdringlichkeit mussten früh verstorbenen Patienten öfter als Notfall operiert werden ($p = 0.001$). Intraoperativ fand sich bei diesen Patienten öfter eine Abszessbildung ($p = 0.029$). Die mikrobiologische Untersuchung zeigte bei den früh Verstorbenen signifikant mehr Staphylokokken-

($p = 0.004$), einen nicht signifikanten Trend mit *Staphylococcus aureus*- ($p = 0.092$) sowie weniger Streptokokken-Infektionen ($p = 0.048$) auf.

3.4.4.6. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariat-analyse

Tab. 4 (Originalarbeit S. 415) zählt die Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse mit Angabe der OR, der Konfidenzintervalle (CI) und der p-Werte auf. In der Univariatanalyse fanden sich folgende sieben statistisch signifikante Variablen: Präoperative Entwicklung eines septischen Schocks (OR 6.36, $p < 0.001$), präoperativ hochdosierte Katecholamine (OR 5.16, $p < 0.001$), Notfalloperationen (OR 4.19, $p < 0.001$), präoperative Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung (OR 3.76, $p < 0.001$) oder Entwicklung eines Lungenödems (OR 3.4, $p < 0.001$), Staphylokokken-Infektion (OR 2.32, $p = 0.004$) und Abszessbildung (OR 2.16, $p = 0.008$).

In der Multivariatanalyse wurden folgende drei unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) ermittelt: Septischer Schock (OR 3.75, CI 1.79 – 7.88, $p < 0.0001$), Notfalloperation (OR 2.51, CI 1.27 – 4.95, $p < 0.008$) und Staphylokokken-Infektion (OR 1.98, CI 1.06 – 3.72, $p < 0.032$).

3.4.4.7. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion nach Implantation von Shelhigh[®]-Bioprothesen

Abb. 4 (Originalarbeit S. 414) zeigt die Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion an.

Insgesamt bildeten 22 der 255 Patienten (8.6 %) eine Reinfektion aus, wobei fünf Patienten (2.0 %) konservativ behandelt werden konnten und 17 (6.6 %) reoperiert werden mußten. Bei den reoperierten Patienten fanden sich zwei (0.8 %) frühe Reinfektionen (≤ 60 Tage) durch Persistenz eines wie bei der Erstoperation gleichen Mikroorganismus sowie sechs (2.3 %) späte Reinfektionen (≤ 1 Jahr) im Mittel 191 Tage postoperativ.

Der Vergleich zwischen NVE- und PVE-Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion auf.

3.5. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis: Ersatz vs Rekonstruktion

3.5.1. Hintergrund der Studie

Bei der Behandlung der degenerativen, schweren Mitralklappeninsuffizienz gibt es neben einem allgemein anerkannten chirurgischen Konsens auch eine akzeptierte Klasse-I-Grad-A-Evidenz, die hervorhebt, dass die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) mit einem besseren Outcome im Vergleich zum Mitralklappenersatz (MKE) einhergeht⁽¹⁴⁾. Es hat sich gezeigt, dass, wenn eine MKR möglich ist, nicht nur die Operationsmortalität reduziert, sondern auch das Langzeitüberleben und der funktionelle Status des Patienten im Vergleich zum MKE verbessert werden kann⁽⁵⁴⁾.

Robisczek und Coautoren veröffentlichten 1967 als erste den Fall einer erfolgreichen MKE-Operation bei einem Patienten mit einer aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis⁽⁵⁵⁾. Im Jahr 1990 waren Dreyfus und Coautoren die ersten, die nicht nur die Machbarkeit der MKR bei einer infizierten Mitralklappe demonstrieren konnten, sondern auch das Konzept der frühen chirurgischen Sanierung einführten, um eine weitere endokarditische Zerstörung der Klappe zu verhindern⁽⁵⁶⁾. Seit dieser Veröffentlichung haben weitere Arbeitsgruppen sowohl die Durchführbarkeit der MKR als auch das bessere Überleben im Vergleich zum MKE bei Patienten bestätigt, die aufgrund einer aktiven oder ausgeheilten Mitralklappenendokarditis operiert werden mussten^(57, 58). Jedoch sind diese Beobachtungsstudien zum einen aufgrund ihrer heterogenen Studienpopulation nicht miteinander vergleichbar, zum anderen basieren die Ergebnisse auf kleine Patientenpopulationen mit einem limitierten Follow-up und sind somit lediglich als klinikspezifische Expertenmeinungen zu werten^(15, 59-61). Zudem fehlen Analysen und Vergleiche zum Outcome spezifischer Endokarditis-Subgruppen wie z. B. von Patienten mit und ohne Mitralklappenabszessbildung oder von NVE- oder PVE-Patienten.

Im DHZB basiert die chirurgische Strategie zur Behandlung der aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis auf denselben Prinzipien, wie sie oben für die Behandlung der Trikuspidalklappenendokarditis beschrieben wurde (s. Kapitel 3.1.4.). Wenn immer möglich wird versucht, nach Vegetektomie eine Rekonstruktion der Mitralklappe mit homologem oder autologem Perikard durchzuführen, wobei auf Fremdmaterial im

infizierten Gebiet verzichtet wird (Abb. 1, Originalarbeit S. 3). Für die detaillierte Beschreibung der chirurgischen Techniken darf an dieser Stelle auf unten folgenden Originalarbeit verwiesen werden (Kapitel „Surgical strategy“, Originalarbeit S. 2 sowie Tab. 3, Originalarbeit S. 6).

3.5.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es Ziel dieser retrospektiven Studie, die 20-jährige Erfahrung der chirurgischen Therapie der isolierten, aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis im DHZB in einer gut definierten und homogenen Studienpopulation sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf zu analysieren. Zudem sollte unsere chirurgische Strategie reevaluiert werden.

Folgende Aspekte wurden detailliert analysiert:

1. Vergleich der demographischen und klinischen Unterschiede von Patienten, bei denen eine MKR oder ein MKE durchgeführt wurde.
2. Vergleich des Gesamtüberlebens, der Früh- und Spätmortalität beider Patientengruppen unter spezieller Berücksichtigung von NVE und PVE.
3. Überleben nach MKE-Operation in Korrelation zur Abszessbildung und Prothesenwahl.
4. Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion und klappenbedingtem Versagen nach MKE und MKR.
5. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse.

3.5.3. Originalarbeit

Musci M, Hübler M, Pasic M, Amiri A, Stein J, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R.

Surgery for active infective mitral valve endocarditis: a 20-year, single-center experience.

Journal of Heart Valve Disease 2010;19(2):1-10 (in press).

Impact Factor 1.112

This paper was presented at the 6th Biennial Meeting of the Society for Heart Valve Disease in Berlin, June 27–30, 2009.

3.5.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.5.4.1. Demographische und klinische Unterschiede zwischen MKE- und MKR-Patienten

Im Vergleich zu MKR- wurden bei MKE-Patienten folgende signifikante Unterschiede gefunden (Originalarbeit Tab. 1, S. 4):

1. Im Durchschnitt höheres Alter.
2. Bei Aufnahme fortgeschrittenere Endokarditis mit Annuluszerstörung.
3. Präoperativ waren MKE-Patienten kritisch kränker: Sie hatten häufiger eine fortgeschrittene kardiale Dekompensation, benötigten mehr hochdosierte Katecholamine, waren mehr im Lungenödem, wurden öfter mit einer künstlichen Beatmung aufgenommen und mussten häufiger als Notfall operiert werden,
4. Die Analyse der Zeitspanne von Krankheitsbeginn bis zum Operationszeitpunkt zeigte, dass MKE-Patienten signifikant früher operiert wurden.

3.5.4.2. Vergleich des Gesamtüberlebens und der Früh- und Spätmortalität

Bei der Analyse des 30-Tage-, 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebens fand sich ein signifikant besseres Überleben von MKR- im Vergleich zu MKE-Patienten. Zusätzlich zeigte sich innerhalb der MKE-Gruppe ein signifikant besseres Outcome von NVE- im Vergleich zu PVE-Patienten (Abb. 2, Originalarbeit S. 5).

Die Analyse der Überlebenskurven zeigte vor allem einen Unterschied der Frühmortalität (≤ 30 Tage) auf, die bei MKR-Patienten 11.4 % im Vergleich zu 20 % bei MKE-Patienten betrug. Dies dokumentiert unter anderem den präoperativ kritischeren Zustand der MKE-Patienten, bei denen das septische MOF (62 %) Haupttodesursache der Frühmortalität war.

3.5.4.3. Überleben nach MKE-Operation in Korrelation zur Abszessbildung und Prothesenauswahl

Bei 20 % der MKE-Patienten fand sich intraoperativ eine Abszessbildung (Originalarbeit Tab. 1, S. 4). Diese Gruppe wies im Vergleich zu den Patienten ohne Abszessbildung ein hochsignifikant schlechteres Überleben auf: Das 30-Tage, 1- und 10-Jahres-Überleben betrug 53 %, 47 % and 21 % im Vergleich zu 85 %, 70 % und 46 % ($p = 0.0002$).

Der Vergleich des Überlebens in Korrelation zur Prothesenauswahl zeigte keinen signifikanten Unterschied, jedoch einen Trend zum besseren Überleben von Patienten nach Implantation einer biologischen im Vergleich zu mechanischen Mitralklappenprothesen: Das 30-Tage, 1- und 10-Jahres-Überleben betrug 84 %, 70 % und 44 % im Vergleich zu 72 %, 58 % und 38 % ($p = 0.066$).

3.5.4.4. Freiheit von Reoperation nach MKE und MKR

Insgesamt entwickelten 5.7 % der Patienten (MKE $n = 13$, MKR $n = 3$) eine zur Reoperation führende Reinfektion, resultierend in einer 10-Jahre-Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion von 91 % für MKE- im Vergleich zu 89 % für MKR-Patienten, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0.467$) (Abb. 3, Originalarbeit S. 5).

Die Freiheit von Reoperation aufgrund von klappenbedingtem Versagen betrug für 1 und 10 Jahre 93 % und 76 % für die MKE- im Vergleich zu 87 % und 73 % für die MKR-Patienten und wies ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf ($p = 0.415$) (Abb. 4, Originalarbeit S. 5).

3.5.4.5. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariat-analyse

Tab. 4 (Originalarbeit S. 6) zeigt die Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse mit Angabe der Odds Ratio (OR), der Konfidenzintervalle (CI) und der p-Werte.

In der Univariatanalyse fanden sich 12 statistisch signifikante Variablen, wobei die höchste OR bei folgenden Variablen gefunden wurde: Präoperative Entwicklung eines septischen Schocks (OR 8.8), präoperative Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung (OR 6.1), präoperativ hochdosierte Katecholamintherapie (OR 5.9), Mitralklappenabszess (OR 5.4) und Notwendigkeit zur Durchführung einer Notfalloperationen (OR 4.0). In der Multivariatanalyse wurden folgende vier unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) ermittelt: Präoperative Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung (OR 6.3, CI 3.0 – 13.1, $p < 0.001$), Mitralklappenabszess (OR 5.3, CI 2.4 – 11.5, $p < 0.001$), Prothesenendokarditis (OR 3.1, CI 1.3 – 7.3, $p = 0.009$) und Alter > 60 Jahre (OR 2.8, CI 1.4 – 5.8, $p = 0.005$).

3.6. Prädiktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage)

3.6.1. Hintergrund der Studie

Bei den in 2006 und 2008 publizierten Studien über unsere ersten klinischen Erfahrungen in der Verwendung von Shelhigh[®]-Bioprothesen bei insgesamt 255 AIE-Patienten, wurde unter anderem ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben von dringlich operierten Patienten im Vergleich zu denen, die als Notfall operiert werden mussten, dokumentiert ^(33, 53). Der Verlauf der Überlebenskurven spiegelte den Unterschied zwischen beiden Patientengruppen vor allem in den ersten 30 postoperativen Tagen wider, d. h. in den Frühmortalitätsraten, danach verliefen die Kurven parallel. Beim Vergleich der klinischen Unterschiede von früh überlebenden und verstorbenen Patienten fiel auf, dass letztgenannte bei Aufnahme kritisch kränker waren: Präoperativ mussten signifikant mehr früh verstorbene Patienten künstlich beatmet werden, benötigten aufgrund von kardialen Versagen mehr hochdosierte Katecholamine, hatten eine höhere Inzidenz an septischem Schock und mussten öfters als Notfall operiert werden. Diese klinischen Unterschiede wurden durch Uni- und Multivariatanalysen zur Ermittlung von Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) bestätigt. Die Analyse unserer Mitralklappen- (s. Kapitel 3.5.3.) und RHE-Studienpopulationen führte zu ähnlichen Ergebnissen ⁽⁶²⁾. In einer weiteren Studie über die 20-jährige Erfahrung des Aortenwurzelersatzes mit Homografts bei schwerer Aortenwurzelendokarditis von NVE- und PVE-Patienten im DHZB konnten wir zudem dokumentieren, dass PVE-Patienten zum einen eine präoperativ schwerwiegendere verlaufende Endokarditis boten und zum anderen auch ein signifikant schlechteres Überleben vor allem in der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage) zeigten ⁽²³⁾.

3.6.2. Fragestellung

Vor dem oben genannten Hintergrund war es Ziel dieser Studie, in einer gut definierten Studienpopulation sowohl den präoperativen Status der Patienten als auch die frühe postoperative Phase (≤ 30 Tage) genauer zu betrachten. Zum Vergleich und zur Erhärtung oben aufgezählter Studien sollten entsprechend Prädiktoren der Frühmortalität

ermittelt werden. Dazu wurde die oben genannte Studienpopulation von NVE- und PVE-Patienten mit einer schweren Aortenwurzelendokarditis, die alle einen Aortenwurzelersatz mit einem Homograft bekamen, ausgewählt, da bei diesen Hochrisikopatienten ein hohes Mortalitätsrisiko bekannt ist ⁽²³⁾.

Folgende Aspekte wurden detailliert analysiert:

1. Aufnahmezustand der Patienten bei Einlieferung in das DHZB.
2. Gründe für das frühe Versterben.
3. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse.

3.6.3. Originalarbeit

Musci M, Weng Y, Hübler M, Chavez T, Qedra N, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R.

Predictors of early mortality in patients with active infective native or prosthetic aortic root endocarditis undergoing homograft aortic root replacement.

Clinical Research in Cardiology 2009;98(7):443-450.

Impact Factor 2.419

3.6.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.6.4.1. Präoperativer Aufnahmezustand der Patienten

In Tab. 1 (Originalarbeit S. 445) sind die demographischen und klinischen Unterschiede der NVE- und PVE-Studienpopulation (n = 221 Patienten) aufgelistet.

Bei der Analyse des präoperativen Status fällt auf, dass viele Patienten in einem Zustand der kardialen und pulmonalen Dekompensation in das DHZB eingeliefert wurden. Bei Aufnahme benötigten 23.1 % der Patienten (n = 51) eine hochdosierte Katecholamintherapie, wobei 7.2 % (n = 16) einen manifesten kardialen Schock aufwiesen. Präoperativ hatten 20.8 % (n = 46) ein Lungenödem, 18.6 % (n = 41) waren intubiert und 9.9 % der Patienten (n = 22) zeigten das Vollbild eines septischen Schocks. Zusätzlich zeigte ein Grossteil der Patienten mehrere endokarditisbedingte Komplikationen auf. Eine Niereninsuffizienz war bei 32.1 % der Patienten (n = 71) manifest, wobei 6.7 % (n = 15) eine Dialyse benötigten. Trotz antibiotischer Therapie hatten 46.6 % (n = 103) der Patienten persistierendes Fieber.

Eine septische Embolie wurde bei 20.4 % der Patienten (n = 45) gesehen, 9.5 % (n = 21) hatten mehrere Embolien. Dabei wurden folgende Embolielokalisationen festgestellt: ZNS 15.4 % (n = 34), Milz 8.5 % (n = 19), Haut 5.8 % (n = 13), Nieren 4.9 % (n = 11), Lungen 1.8 % (n = 4) und Augen 1.8 % (n = 4).

Einen Aortenwurzelabszess wiesen 85.5 % der Patienten (n = 189) auf, der bei 54.3 % der Patienten (n = 120) zu einer aortoventrikulären Dehiszenz führte.

Bei der Betrachtung der Operationsdringlichkeit zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten entweder dringlich (72.4 %, n = 160), d.h. innerhalb von drei Tagen nach Aufnahme, oder als Notfall (19.9 %, n = 44) am Aufnahmetag operiert werden musste. Nur 7.7 % (n = 17) konnten elektiv operiert werden. Die mittlere Zeit von der Diagnosestellung bis zur Operation betrug 39 ± 3.1 Tage (2-161 Tage).

3.6.4.2. Ursachen der Frühmortalität (≤ 30 Tage)

Die unten folgende Tab. 3 listet die intra- und postoperativ früh verstorbenen NVE- und PVE-Patienten der Homograft-Population sowie die Ursachen der Frühmortalität (≤ 30 Tage) auf. Zusätzlich sind die Daten der Shelhigh[®]-Studienpopulation aufgeführt (s. Kapitel 3.4.).

Von den 10 intraoperativ verstorbenen Homograft-Patienten (4.5 %), bei denen die Operation als Ultima-Ratio-Therapie durchgeführt wurde, verstarben sieben an Myokardversagen (70 %) und drei an septischem MOF (30 %).

Bei den 37 früh postoperativ verstorbenen Patienten (16.7 %) fand sich als Haupttodesursache das septische MOF in 62.2 % der Patienten (n = 23) wieder. Als weitere Gründe folgen Myokardversagen in 27.1 % (n = 10), hämorrhagischer Schock in 5.4 % (n = 2) und zerebrale Komplikationen in 2.7 % (n = 1) der Fälle.

Wie die Zusammenfassung der Frühmortalität der Homograft- und Shelhigh[®]-Studienpopulationen von insgesamt 476 Patienten zeigt, folgen als Todesursachen der früh postoperativ verstorbenen Patienten dem septischen MOF (71.2 %) in absteigender Folge Myokardversagen (16.5 %), zerebrale Komplikationen (6.2 %) und hämorrhagischer Schock (4.1 %).

Frühmortalität (≤ 30 Tage)	Homograft NVE (n=99)	Homograft PVE (n=122)	Shelhigh® (n=255)	Summe (n=476)
Total	16 (16.1%)	31 (25.4%)	66 (25.8%)	113 (23.7%)
Intraoperativ	1 (1.0%)	9 (7.3%)	6 (2.3%)	16 (3.3%)
Postoperativ	15 (15.1%)	22 (18.1%)	60 (23.5%)	97 (20.4%)
Ursachen Frühmortalität (≤ 30 Tage)	16	31	66	113
Intraoperativ	1 (6.2%)	9 (29.1%)	6 (9.1%)	16
<i>Myokardversagen</i>	1 (6.2%)	6 (19.4%)	1 (1.6%)	8 (50.0%)
<i>Septisches MOF</i>	-	3 (9.7%)	5 (7.5%)	8 (50.0%)
Postoperativ	15 (93.8%)	22 (70.9%)	60 (90.9%)	97
<i>Septisches MOF</i>	9 (56.3%)	14 (45.2%)	46 (76.6%)	69 (71.2%)
<i>Myokardversagen</i>	4 (25.0%)	6 (19.3%)	6 (10.0%)	16 (16.5%)
<i>Zerebrale Blutung</i>	-	-	5 (8.3%)	5 (5.2%)
<i>Zerebraler Abszess</i>	-	1 (3.2%)	-	1 (1.0%)
<i>Hämorrhagischer Schock</i>	1 (6.2%)	1 (3.2%)	2 (3.3%)	4 (4.1%)
<i>Pulmonalembolie</i>	-	-	1 (1.6%)	1 (1.0%)
<i>Andere</i>	1 (6.2%)	-	-	1 (1.0%)

Tab. 3: Intra- und postoperativ früh verstorbene NVE- und PVE-Patienten der Homograft- und Shelhigh®-Studienpopulation sowie Ursachen der Frühmortalität (≤ 30 Tage).

3.6.4.3. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariat-analyse

Tab. 3 (Originalarbeit S. 448) gibt die Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariatanalyse mit Angabe der Odds Ratio (OR), der Konfidenzintervalle (CI) und der p-Werte wieder.

In der Univariatanalyse fanden sich folgende 10 statistisch signifikante Variablen:

Präoperative Entwicklung eines septischen Schocks (OR 14.28, $p < 0.001$), präoperative Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung (OR 7.08, $p < 0.001$), präoperativ hochdosierte Katecholamine (OR 5.60, $p < 0.001$), aortoventrikuläre Dehiszenz (OR 5.12, $p < 0.001$), Notfalloperation (OR 4.25, $p < 0.001$), Fieberpersistenz unter Antibiose (OR 4.11, $p < 0.001$), präoperative Entwicklung eines Lungenödems (OR 3.87, $p < 0.001$), einer Niereninsuffizienz (OR 3.60, $p < 0.001$) oder eines Diabetes mellitus (OR 2.17, $p < 0.001$) sowie Staphylokokkeninfektion (OR 1.93, $p = 0.046$).

In der Multivariatanalyse wurden folgende drei unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) ermittelt: Präoperative Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung (OR 5.43, CI 2.39 – 12.33, $p < 0.001$), Fieberpersistenz unter Antibiose (OR 2.84, CI 1.30 – 6.17, $p = 0.008$) und PVE (OR 2.32, CI 1.07 – 5.03, $p = 0.032$).

4. Diskussion

4.1. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Rechtsherzendokarditis

Die RHE geht mit kongenitalen Herzfehlern, Rechtsherzkatheter, Alkoholismus oder Sepsis einher und ist vorwiegend eine Erkrankung von i.v.-Drogenabhängigen (IVDU). In vielen Großstädten mit einer großen Anzahl an IVDU und Obdachlosen mit reduziertem Immunsystem ist die durch *Staphylococcus aureus* bedingte Form der RHE die Hauptmanifestation der Erkrankung, bei der vorwiegend die Trikuspidalklappe infiziert wird und eine Infektion der Pulmonalklappe äußerst selten auftritt ^(9, 63-66). Die Mehrheit der Fälle von isolierter Trikuspidalklappenendokarditis kann primär konservativ mit einer antibiotischen Therapie behandelt werden ⁽⁶⁾. Geht die RHE mit einer Linksherzbeteiligung einher oder treten während der konservativen Therapie Komplikationen auf, ist in den meisten Fällen jedoch die chirurgische Therapie notwendig ^(8, 15).

Unsere Studie dokumentiert zum ersten Mal in der Literatur 20-Jahre-Ergebnisse der chirurgischen Therapie von Patienten mit isolierter RHE im Vergleich zu denen mit zusätzlicher Linksherzbeteiligung. Es wird zum einen gezeigt, dass die chirurgische Therapie der isolierten RHE und der RHE mit Linksherzbeteiligung mit guten frühen, mittel- und langfristigen Ergebnissen durchgeführt werden kann, zum anderen wird auch aufgeführt, dass RHE-Patienten mit einer zusätzlichen Linksherzbeteiligung schwerer krank sind und ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen als Patienten mit einer isolierten RHE. Statistisch signifikante Risikofaktoren der Frühmortalität waren dabei in unserer univariaten Regressionsanalyse Dringlichkeit der Operation, Alter und Linksherzbeteiligung. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Zunahme der Morbidität und Mortalität der Linksherz- im Vergleich zur Rechtsherzendokarditis überein ⁽⁶⁷⁾ sowie der Zunahme der Mortalität bei AIE, die durch Abszessbildung kompliziert wird ⁽³¹⁾.

In der Literatur werden verschiedene chirurgische Optionen mit dem Ziel der Infekteradikation und der hämodynamischen Korrektur der Trikuspidalklappenendokarditis diskutiert ^(13, 39, 68): Vegetektomie und Rekonstruktion der Klappe, prothetischer Klappenersatz und Klappenexzision. Die Klappenexzision hat den Vorteil, dass sie sehr schnell am schlagenden Herzen bei Patienten mit schwerer Sepsis durchgeführt werden kann, die eventuell prolongierte Perioden einer EKZ nicht tolerieren würden, wobei die Komplikationen einer resultierenden Rechtsherzinsuffizienz weitreichend sein kön-

nen. Diese chirurgische Technik wird heutzutage nur noch in Ausnahmefällen als Ultima-Ratio-Therapie durchgeführt ⁽⁶⁹⁾. Der TKE wird in Bezug auf hämodynamische Effekte, Langzeitergebnisse, Klappenauswahl und Reinfektion der implantierten Prothese kontrovers diskutiert ^(39, 70). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei einer gut umschriebenen Endokarditisvegetation oder einem lokalisierten Endokarditis-herd auf einem der Trikuspidalklappensegel bei sonst normaler Klappenanatomie eine Vegetektomie mit folgender TKR angewendet werden kann, unabhängig davon, ob Patienten eine zusätzliche Linksherzbeteiligung aufweisen (Operationstechnik s. Originalarbeit S. 121, Fig. 3a-c). Unsere angewandte Technik der Annuloplastie mit autologem oder homologem Perikard ermöglicht dabei eine vollständige Infektsanierung ohne Implantation von Fremdmaterial und geht mit einer niedrigen Reinfektionsrate einher. Zudem wird auch die Inzidenz des Rechtsherzversagens reduziert und somit der funktionelle Status im Langzeitverlauf im Vergleich zur Klappenexzision verbessert. In unserer Studie zeigten Patienten nach TKR im Vergleich zum TKE nur deswegen keine Signifikanz, sondern nur eine Tendenz zum besseren Langzeitüberleben, weil die Patientenzahlen im Langzeitverlauf über 20 Jahre gering waren. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen publizierter Studien überein, die sowohl die Machbarkeit und Durabilität der TKR bei der AIE als auch das bessere Überleben der TKR- im Vergleich zu TKE-Patienten gezeigt haben. Jedoch zeigt unten folgende Tab. 4 von publizierten TKR-Studien bei AIE im Zeitraum von 1980–2006, dass diese aufgrund der heterogenen Angaben oft nicht miteinander vergleichbar sind und dass Ergebnisse oft nur auf sehr kleine Studienpopulationen oder einzelnen Erfahrungsberichten basieren ^(56, 71-75). Die von uns publizierte Strategie zur chirurgischen Therapie der RHE wurde in den neuesten ESC-Guidelines von 2009 als Empfehlung übernommen ^(15, 62).

Autor	Stadt	Zeitraum	N	Mortalität (%)	TK-Insuffizienz	IE-Rezidiv 1 Jahr (%)	Follow-up (Monate)
Gottardi, R. Ann Thorac Surg, 2007	Wien	1997 - 2004	18	0	-	11.1	53
Musci, M. EJCTS, 2007	Berlin	1986 - 2006	46	3.8	-	6.5	43
Carozza, A. Tex Heart Inst J, 2001	Naples	1981 - 1999	9	11.1	2	-	47
Lange, R. EJCTS, 1996	Heidelberg	1988 -1993	8	0	1	-	29
Allen, MD. Ann Thorac Surg, 1991	Washington	-	4	0	1	-	-
Dreyfus, G. Ann Thorac Surg, 1990	Paris	1980 -1988	2	0	-	-	30
Yee, ES. J Cardiovasc Surg, 1989	Tennessee	1981 - 1987	9	11.1	-	-	6 - 61
Summe		1980 - 2006	96	Ø 3.7	Ø 4.1%	0 - 11.1	-

Tab. 4: Publierte Studien zur TKR bei AIE von 1980–2006.

4.2. Aortenwurzelersatz mit kryopräservierten Homografts

4.2.1. Überleben und Vergleich von NVE- und PVE-Patienten

Unsere Studie untersucht und vergleicht die 20-Jahres-Ergebnisse von NVE- und PVE-Hochrisikopatienten, die aufgrund einer schweren, endokarditisbedingten Aortenwurzelzerstörung einen Aortenwurzelersatz mit kryopräservierten Homografts bekamen. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen frühere Publikationen, die ein schlechteres Outcome von PVE- im Vergleich zu NVE-Patienten in Bezug auf eine höhere Operationsmortalität und ein schlechteres Langzeitüberleben dokumentieren ^(41, 76, 77). Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen besonders in der Frühmortalitätsrate (≤ 30 Tage) deutlich. Das Argument kann entgegengebracht werden, dass PVE-Patienten deswegen schlechtere Ergebnisse zeigten, weil sie vergleichsweise eine Endokarditis im fortgeschritteneren Stadium aufwiesen und kritisch kränker waren. Wie in unserer Studie aufgezeigt wurde, waren PVE-Patienten nicht nur signifikant älter, sondern hatten auch eine höhere Prävalenz an Niereninsuffizienz, Hautembolien und Staphylokokken-Infektionen. Zudem wurde bei ihnen intraoperativ häufiger eine perinannuläre Abszessbildung und

schwerwiegendere, abszessbedingte Aortenwurzelzerstörungen gefunden, die zu einer höheren Rate an aortoventrikulären Dehiszenzen als bei NVE-Patienten führten (69.7 % vs 35.4 %). Jeder dieser Faktoren erhöht die klinische Variabilität und Komplexität der AIE und könnte eine zusätzliche mögliche Erklärung für die erhöhte Morbidität und Mortalität in der PVE-Gruppe sein ^(25, 78-81).

4.2.2. Überleben in Korrelation zur periannulären Abszessbildung

Die Ergebnisse unserer Studie gehen mit früheren Publikationen einher, die den Zusammenhang einer periannulären Abszessbildung und den daraus resultierenden Komplikationen mit einer erhöhten Mortalität und der Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie in nahezu allen betroffenen Patienten dokumentieren ^(29, 30, 78). Dies wird auch durch kürzlich publizierte Daten von David et al. bekräftigt, die aufweisen, dass die chirurgische Therapie der durch eine paravalvuläre Abszessbildung komplizierten AIE mit einer erhöhten Operationsmortalität einhergeht. Dabei sind Patienten im Schockzustand und mit einer gleichzeitigen Abszessbildung am Aorten- und Mitralklappenannulus besonders exponiert ⁽³¹⁾. In Anbetracht des präoperativen Schweregrades der Patientenerkrankung war das Langzeitüberleben in unserer Studie trotz der hohen Operationsmortalität und -morbidity sehr zufriedenstellend und ist mit den publizierten Daten von Toronto und der Stanford-Universität vergleichbar ^(41, 48). Zudem muss für die Risikostratifizierung unserer Studie auch in Betracht gezogen werden, dass das DHZB ein Zuweisungszentrum für Patienten ist, die extern ohne unseren Einfluss medizinisch behandelt und erst dann in das DHZB gelangen, wenn sie zur Operation überwiesen werden, oft auch als Ultima Ratio-Therapie.

4.2.3. Frühe und langfristige Reinfektionsraten nach Homograft-Implantation

Die niedrige frühe und exzellente langfristige Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion, die ohne signifikanten Unterschied zwischen NVE- und PVE-Patienten aufgezeigt wurde, dokumentiert in unserer Studie in einer großen Patientenpopulation die herausragende Stellung der Homografts in der Behandlung und Eradikation der AIE und bestätigt Befunde früherer Publikationen ^(24, 42, 44-46). Bei der Verwendung der

Homografts ist als chirurgischer Vorteil besonders zu erwähnen, dass bei schwerer, destruktiver AIE mit Ausbildung einer aortoventrikulären Dehiszenz die Rekonstruktion des LVOT und die Verankerung des nativen Mitralklappensegels mit Hilfe des muskulären Cuffs und des am Homograft hängenden anterioren Mitralklappensegels erreicht werden kann. Mehrere Aspekte müssen jedoch in dieser Analyse diskutiert werden. Die aggressive chirurgische Therapie der aktiven, infektiösen Aortenwurzel-endokarditis beinhaltet die radikale Exzision von allem infektiösen Gewebe, die Drainage und Exklusion myokardialer Abszesse von der Blutzirkulation, die Wiederherstellung von endokarditisbedingten kardialen Defekten und die Rekonstruktion der Aortenwurzel bzw. des LVOT mit dem Ziel der Wiederherstellung einer kompetenten Klappe und der Prävention von Endokarditisrezidiven. Im DHZB ist, wie schon im Kapitel über die RHE (s. 3.1.4.) erwähnt, eines der chirurgischen Prinzipien bei der Behandlung der AIE die Minimierung von künstlichem Fremdmaterial im infizierten Areal. Zur Rekonstruktion von kardialen Defekten wird deswegen nur homologes oder autologes Perikard verwendet und zur Wiederherstellung des LVOT primär Homografts. Als Alternative stehen Bioconduits zur Verfügung, die kein Fremdmaterial auf der Oberfläche aufweisen, im Vergleich zu den Homografts jedoch in geringerem Ausmaß verwendet werden ^(33, 82, 83). Wir glauben, dass die in unserer Studie dokumentierte niedrige frühe und späte Endokarditisrezidivrate sowohl auf die Anwendung dieser chirurgischen Strategie als auch auf die Verwendung der Homografts zurückzuführen ist, die aufgrund ihrer natürlichen Biokompatibilität resistent gegen Infektionen sind ^(24, 44).

Bei der Evaluierung und dem Vergleich von Ergebnissen publizierter Homograft-Serien muss der prüfende Leser nicht nur die dokumentierte Inzidenz der AIE in der Studienpopulation berücksichtigen, sondern auch das Auftreten periannulärer Abszesse und die angewandten chirurgischen Techniken. Aufgrund dieser Heterogenität sind die Studien deshalb häufig nicht miteinander vergleichbar.

Kaya et al. berichteten von 231 Patienten, die einen Aortenwurzelsatz mit einem kryopräservierten Homograft bekommen hatten. Sie konnten eine sehr geringe Endokarditisrezidivrate von nur vier Fällen (1.9%) aufzeigen, jedoch wiesen in ihrer Studie nur 125 Patienten (58.7%) klinische Anzeichen einer AIE auf ⁽⁸⁴⁾.

O'Brien et al. dokumentierten nur zwei Fälle einer frühen Endokarditis nach Homograft-Implantation in 1022 Patienten (0.19 %) und eine 20-Jahre-Freiheit von Infektion von 89 %, jedoch wurden in dieser Studie nur 92 Patienten (9.0 %) wegen einer AIE operiert,

wogegen in unserer Studie die Population ausschließlich aus AIE-Patienten (n = 221) bestand, von denen 85.5 % (n = 189) einen paravalvulären Abszess aufwiesen ⁽⁴⁵⁾.

In der von David et al. publizierten Studie von 135 AIE-Patienten (n = 69 NVE, 66 PVE) mit paravalvulärem Abszess betrug die Endokarditisrezidivrate 11.1 % (15 Patienten) und die 15-Jahre-Freiheit von Reinfektion 82.4 %, jedoch hatten nur 14 Patienten (10.3 %) einen aortalen Homograft bei der Erstoperation bekommen ⁽³¹⁾.

Exzellente Ergebnisse sind von Sabik et al. aus der Cleveland Clinic berichtet worden, die ihre Erfahrung des Aortenwurzelsatzes mit einem Homograft in 103 konsekutiven PVE-Patienten analysierten, von denen 78% einen Aortenwurzelsabszess hatten. In dieser Studie betrug die Homograft-Reinfektionsrate 3.8 % (n = 4 Patienten) und die 5- und 10-Jahre-Freiheit von Reinfektion 95 %, wobei im Vergleich zu anderen Studien das Risiko eines Endokarditisrezidivs erst bei neun Monate nach der Erstoperation gipfelte ⁽²⁴⁾.

Eine Reinfektion kann nicht nur durch virulente Mikroorganismen verursacht werden, sondern auch durch chirurgisches Missmanagement wie z. B. das inadäquate Debridement von infiziertem Gewebe oder einer Abszesshöhle, die dann noch eine Verbindung zur Zirkulation aufweist. In unserer Studie zeigten alle fünf Patienten, die ein frühes Endokarditisrezidiv entwickelten, intraoperativ eine stark invasive und destruktive Infektion mit Abszessbildung, wobei die isolierten Mikroorganismen dieselben wie bei der Erstoperation waren.

4.2.4. Strukturelle Homograft-Degeneration

Der Einfluss des Patientenalters auf die langfristige Durabilität der Homografts ist schon in vielen Studie dokumentiert worden und zeigt, dass jüngeres Patientenalter der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung einer strukturellen Homograft-Degeneration (SVD) ist ^(45, 46, 76, 85).

In unserer Studie zeigte der Vergleich der < 40 Jahre mit den > 60 Jahre alten Patienten eine höhere Tendenz zur Reoperation für die jüngeren Patienten, die nur aufgrund der niedrigen Patientenanzahl für die Periode zwischen 10 und 15 Jahre keine Signifikanz erreichte (p = 0.088).

Basierend auf der Annahme, dass die Homograft-SVD mit der Zeit zunimmt, konnte Takkenberg et al. mit Hilfe des Weibull-Modells die hypothetische langfristige Freiheit

von Reoperation errechnen und demonstrieren, dass die mediane Zeit bis zur Reoperation aufgrund einer Homograft-SVD z. B. bei einem 65-jährigen von 23 Jahren im Vergleich zu 12 Jahren bei einem 25-jährigen Patienten variieren kann ⁽⁸⁶⁾.

Kontrovers wird in der Literatur über den Einfluss der Homograft-Implantationstechnik auf die Entwicklung einer SVD diskutiert ^(45, 46, 87). In einer neueren Arbeit aus dem Royal Brompton Hospital in London konnte die Arbeitsgruppe von Pepper über einen Zeitraum von 10 Jahren bei 215 konsekutiven Patienten (n = 131 „Freehand subcoronary technique“ (61 %), n = 84 Aortenwurzelersatz (39 %)), die von einem einzelnen Chirurgen operiert wurden, zeigen, dass die Inzidenz einer SVD und einer Ascendensdilatation nicht durch die Homograft-Implantationstechnik beeinflusst war ⁽⁸⁵⁾.

4.2.5. Homografts als Prothesenwahl zur Behandlung der AIE

In der Literatur wird die Überlegenheit der Homografts bei der Behandlung der AIE aufgrund der Komplexität der Operation und einer potenziellen schwierigen Reoperation nach Aortenwurzelersatz, der altersabhängigen Homograft-SVD sowie der kontrovers geführten Diskussion über niedrige Endokarditisrezidivraten für mechanische und biologische Prothesen zunehmend in Frage gestellt.

Die Homograft-Reoperation nach Aortenwurzelersatz stellt aufgrund ihrer Komplexität und der perioperativen Morbidität der Patienten eine große chirurgische Herausforderung dar ⁽⁴¹⁾. In unserer Studie verstarben innerhalb von einem Jahr postoperativ 5 von 31 reoperierten Patienten, resultierend in einer Mortalität von 16.1 %. Im Vergleich dazu variieren die Angaben in der Literatur von 3.7 % bis 28.6 % ^(22, 84, 88-90). Über die beste Prothesenwahl für die Implantation bei Patienten mit einer aktiven infektiösen NVE oder PVE wird in der Literatur kontrovers diskutiert ^(22, 33, 42, 47, 48, 82, 83, 91). Jedoch sind die wenigen Studien, die mechanische und biologische Prothesen miteinander vergleichen, aufgrund ihrer kleinen Patientenzahl in der Aussage limitiert und die Studienpopulationen sind wegen ihrer Heterogenität meistens, analog wie im Absatz über die Reinfektion (s. Kap. 4.2.3.) erwähnt, auch hier nicht miteinander vergleichbar. In der von Moon et al. von der Stanford University im Jahr 2001 publizierten Studie über den Langzeitverlauf nach Klappenersatz bei NVE- und PVE-Patienten (n = 306) über einen Zeitraum von 30 Jahren waren die Operationsmortalität, die Überlebensrate und die Freiheit von Reoperation unabhängig davon, ob eine mechanische oder biologische

Klappe oder ein Homograft implantiert wurde. Jedoch gab es hier eine signifikante Diskrepanz der verwendeten Klappen, da überwiegend biologische (72.2 %, 221/306) im Vergleich zu mechanischen Klappen (21.3 %, 65/306) oder Homografts (6.5 %, 20/306) implantiert wurden, weswegen diese oft zitierte Studie unserer Meinung nach in Bezug auf die Klappenauswahl für AIE-Patienten nur eingeschränkt aussagekräftig ist ⁽⁴⁸⁾.

Leyh et al. publizierten im Jahr 2004 eine Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren von 29 Patienten, die aufgrund einer aktiven infektiösen Aortenklappen-PVE mit Aortenwurzelzerstörung einen Aortenwurzelsatz benötigten. Sie demonstrierten in dieser kleinen Patientengruppe, dass das 1- und 5-Jahres-Überleben unabhängig davon war, ob ein Homograft oder ein mechanischer Conduit verwendet wurde. Keiner der Patienten musste wegen einer Reinfektion reoperiert werden, jedoch war die beobachtete Patientenzahl im Follow-up sehr gering ⁽²²⁾.

Erste klinische Beobachtungsstudien mit exzellenten Ergebnissen wurden über die Behandlung der AIE mit der Ross-Operation veröffentlicht, obwohl die Anzahl der Patienten und das Follow-up noch sehr gering ist ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Die Beobachtung dieser Patienten im weiteren Verlauf sowie größere Studienpopulationen sind notwendig, um zu einer statistisch fundierten Empfehlung für diese Methode zu kommen.

4.3. Stellenwert der Shelhigh[®]-Bioprothesen in der Behandlung der AIE

Ziel unserer Vorstudie, die 164 AIE-Patienten in einem Zeitraum von 2/2000 – 12/2004 einschloss, war zu prüfen, ob Shelhigh[®]-Bioprothesen zu ähnlich guten Ergebnissen wie Homografts bei NVE und PVE führen. Ferner sollte diskutiert werden, ob diese Bioprothesen, die im Vergleich zu Homografts ständig in der Klinik verfügbar sein können, als eine mögliche Homograft-Alternative zu bewerten sind ⁽⁸³⁾. Unsere Vorstudie hat gezeigt, dass die frühen und mittelfristigen Ergebnisse der Shelhigh[®]-Bioprothesen, insbesondere die niedrige Reinfektionsrate und Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion oder klappenbedingtem Versagen sowie die gute postoperative Hämodynamik, mit den zwischen 2000–2003 im DHZB publizierten frühen Ergebnissen nach Homograft-Implantation vergleichbar sind ^(42, 43, 83). Diese ersten Ergebnisse wurden dann als Nebenanalyse in einer größeren Patientenpopulation (n = 255) und über einen Zeitraum von 7 Jahren von unserer Arbeitsgruppe bestätigt ⁽³³⁾, obwohl mit einem Follow-up von 469 Patientenjahren die Anzahl der Patienten, die einen langfristi-

gen Nachbeobachtungszeitraum erreicht haben, noch gering ist und diese Ergebnisse im Langzeitverlauf validiert werden müssen. Ähnlich verhält es sich mit der 30-Tage, 1-Jahr und 5-Jahre-Freiheit von Reoperation aufgrund von klappenbedingtem Versagen, die $98.9\% \pm 0.7\%$, $97.9\% \pm 9.4\%$ und $92.3\% \pm 2.3\%$ betrug, wie von uns aufgrund von gegenläufigen Ergebnissen anderer Gruppen ^(95, 96) kürzlich publiziert wurde ⁽⁸²⁾. Unserer Meinung nach eignen sich diese Bioprothesen deswegen besonders gut zur Implantation bei AIE-Patienten, da sie komplett aus biologischem Material bestehen und wie Homografts kein künstliches Fremdmaterial auf der Oberfläche besitzen, das potentiell infiziert werden könnte und entsprechen deshalb unserer chirurgischen Strategie der Minimierung von künstlichem Fremdmaterial im infizierten Areal.

Im Juni 2007 konfiszierte die FDA alle erzeugten Shelhigh[®]-Produkte in der amerikanischen Produktionsanlage wegen eines potentiellen Sterilitätsrisiko (s. Pressemitteilung Juni 2007, FDA Homepage <http://www.fda.gov>), ordnete jedoch keine Rückrufaktion an. In Deutschland intervenierte die Regierung nicht, dafür leitete die Firma einen freiwilligen Vertriebsstop ein. In unserem Patientenkollektiv fanden wir keine de-novo-Infektion aufgrund möglicher Sterilitätsrisiken ⁽⁸²⁾. Nach Verlagerung der Produktionsanlage nach Kanada wurde seit Ende 2009 die Fertigung dieser Bioprothesen unter einem anderen Namen wiederaufgenommen.

Aufgrund unserer klinischen Ergebnissen mit den Shelhigh[®]-Bioprothesen, der einfachen Implantationstechnik und der ständigen Verfügbarkeit werden diese Bioprothesen auch zukünftig im DHZB zunehmend bei AIE-Patienten verwendet werden. Die späteren Ergebnisse werden dann zeigen, ob diese Bioprothesen auch im Langzeitverlauf als eine echte Homograft-Alternative anzusehen sind.

4.4. Zeitpunkt der Operation

In der vorliegenden Studie wird der hochsignifikante Unterschied des Überlebens in Korrelation zur Operationsdringlichkeit, der sich in unserer Vorstudie zur Analyse zum Stellenwert der Shelhigh[®]-Bioprothesen ⁽⁵³⁾ als Nebenbefund herausstellte (s. Kapitel 4.6.), über einen längeren Zeitraum und in einem größeren Patientenkollektiv bestätigt. Obwohl bei Patienten mit ausgedehnter Endokarditis die rasche chirurgische Sanierung sowohl die Morbiditäts- als auch die Mortalitätsrate senkt ^(32, 67) wird der optimale Operationszeitpunkt dieser Patienten kontrovers diskutiert ^(16, 52, 97). Bemerkenswert in

diesem Zusammenhang ist die von der ESC initiierte und 2005 publizierte „Europäische Endokarditisstudie“, die aufzeigte, dass in 60 % der AIE-Fälle Herzversagen die häufigste Operationsindikation mit einer Frühmortalität von 15.6 % darstellt, gefolgt von persistierender Infektion (40 %) und Embolien (18 %) ⁽¹⁶⁾.

Es stellt sich die Frage, ob eine Operationsindikation erst dann gestellt werden soll, wenn sich, wie in der oben zitierten ESC-Studie und in unserer Studienpopulation gezeigt, endokarditisbedingte Komplikationen eingestellt haben. Unserer Meinung nach zeigen unsere Studienergebnisse genau das Gegenteil auf, nämlich, dass das frühe Patientenüberleben dadurch verbessert werden kann, wenn Patienten vor Auftreten von Komplikationen zur Operation gelangen ^(34, 35, 62, 98). Diese Hypothese wird in der vorliegenden Studie zur Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben nach chirurgischer Therapie der AIE neben der oben genannten Korrelation zur Operationsdringlichkeit durch weitere Ergebnisse erhärtet: Es findet sich auch ein signifikant schlechteres Überleben von Patienten mit einer Doppelklappenendokarditis oder Abszessbildung wieder, also bei denen, wo es zu einer lokalen und systemischen Ausbreitung der Infektion gekommen ist und die dann postoperativ weiterhin in einer septischen Kreislaufsituation verbleiben und folgend überwiegend am septischen MOF versterben. Dies korreliert mit der Analyse der Frühmortalität (< 30 Tage), in der das septische MOF die Haupttodesursache darstellt (s. auch Kapitel 4.3.2). Weiterhin zeigt der Vergleich von früh überlebenden und verstorbenen Patienten, dass letztere bei Aufnahme klinisch kränker waren und Zeichen einer kardiopulmonalen Dekompensation aufwiesen. Präoperativ mussten signifikant mehr früh Verstorbene künstlich beatmet werden, sie zeigten mehr Lungenödeme, öfter das Bild eines septischen Schocks, benötigten mehr hochdosierte Katecholamine und wiesen häufiger eine Niereninsuffizienz auf. Früh Verstorbene mussten öfter als Notfall operiert werden und intraoperativ fand sich bei diesen Patienten öfter eine Abszessbildung. Diese Ergebnisse werden zudem durch die Resultate der Uni- und Multivariatanalyse zur Ermittlung der Risikofaktoren der Frühmortalität (\leq 30 Tage) erhärtet, bei denen die höchsten OR vor allem für diejenigen Variablen gefunden wurden, die den präoperativen kritischen Aufnahme-status der Patienten beschreiben wie Entwicklung eines septischen Schocks, hochdosierte Katecholamintherapie, Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung oder Notfalloperation. Für die Risikostratifizierung und Bewertung der Frühmortalitätsraten unserer Studien muss, wie schon oben erwähnt, auch hier in Betracht gezogen werden, dass das DHZB ein Zuweisungszentrum für Patienten ist, die extern ohne unseren Einfluss

medizinisch behandelt und in das DHZB zur Operation überwiesen werden, oft auch als Ultima-Ratio-Therapie. Unsere Ergebnisse gehen mit publizierten Studien einher, bei denen als wichtigste Prädiktoren der Operationsmortalität der hämodynamische Zustand der Patienten bei der Klappenersatzoperation⁽⁹⁹⁾ und auch der frühe Operationszeitpunkt vor Auftreten einer hämodynamischen Instabilität oder Infiltration des paravalvulären Gewebes^(31, 100) gefunden wurde. Eine Verzögerung der chirurgischen Therapie aufgrund von späten Einweisungen der Patienten führt dabei immer zu schlechteren Ergebnissen⁽¹⁰¹⁾. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit publizierten Studien, die den Vorteil der chirurgischen Therapie hervorheben.

Aksoy et al. konnten in einer groß angelegten, longitudinalen und prospektiven Kohortenstudie aufzeigen, dass die chirurgische Therapie bei Patienten mit einer linksseitigen AIE ein starker unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben darstellt. In dieser neueren Studie konnten die Autoren darlegen, dass vor allem ältere Patienten und diejenigen mit den Anzeichen eines Herzversagens oder von intrakardialen Abszessformationen am meisten von der chirurgischen Therapie profitierten. Sie folgerten, dass diese Hochrisiko-Patienten für eine schnelle und aggressive chirurgische Therapie in Betracht gezogen werden müssen⁽³²⁾.

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie von 7 Krankenhäusern fanden Vikram et al., dass die Klappenoperation für Patienten mit komplexer linksseitiger nativer AIE als eine unabhängige Variable mit einer verminderten 6-Monate-Mortalität korrelierte. Vor allem Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz profitierten von der Operation⁽⁶⁷⁾.

Im Gegensatz zu diesen Studien veröffentlichten Tleyjeh et al. kürzlich die Ergebnisse ihrer nicht randomisierten und retrospektiven Beobachtungsstudie von konservativ und chirurgisch therapierten Endokarditispatienten unter Anwendung einer Propensity-Score-Analyse. Entgegen dem konventionellen klinischen Denken eines mutmaßlichen Nutzens der chirurgischen Therapie bei AIE fanden sie heraus, dass die Klappenchirurgie bei linksseitiger AIE keinen Vorteil im Überleben bot und sogar mit einer erhöhten 6-Monate-Mortalität einherging⁽⁵²⁾.

Diese Ergebnisse haben unserer Meinung nach eine Reihe von möglichen Erklärungen, vordergründig die, dass sich chirurgisch therapierte grundsätzlich von konservativ behandelten Patienten unterscheiden. Die wichtigsten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen sind eine größere Inzidenz an Herzversagen, Abszessformationen und PVE.

Jeder dieser Faktoren kann die mögliche Komplexität einer Operation erhöhen und zu einer höheren Krankenhaus-Mortalitätsrate beitragen, die in der chirurgischen Patientengruppe nachgewiesen wurde ^(29, 41, 67, 78, 80, 81).

4.5. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis: Ersatz vs Rekonstruktion

4.5.1. Überleben und Vergleich von MKE- und MKR-Patienten

Unsere Studie stellt die 20-Jahre-Ergebnisse von Hochrisikopatienten mit einer aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis dar und vergleicht die frühen und langfristigen Ergebnisse von Patienten, die entweder einen isolierten MKE oder eine MKR bekamen. Es wird gezeigt, dass MKE-Patienten ein hochsignifikant schlechteres Outcome in Bezug auf Früh- und Spätmortalität im Vergleich zu MKR-Patienten hatten. Bei der Analyse der Überlebenskurven wird der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen besonders in der Frühmortalitätsrate (≤ 30 Tage) und in der Periode zwischen einem Monat und einem Jahr deutlich, danach verlaufen die Kurven parallel. Das Argument kann entgegengebracht werden, dass MKE-Patienten deswegen schlechtere Ergebnisse zeigen, weil sie vergleichsweise eine Endokarditis im fortgeschritteneren Stadium aufwiesen und bei Aufnahme kritisch kränker als MKR-Patienten waren. In unserer Studie waren MKE- im Vergleich zu MKR-Patienten nicht nur signifikant älter, sondern hatten auch eine signifikant höhere Prävalenz an fortgeschrittener kardialer Dekompensation, hochdosierten Katecholaminen, Lungenödem und künstlicher Beatmung. Zudem mussten MKE- im Vergleich zu MKR-Patienten nicht nur früher, sondern auch häufiger als Notfall operiert werden. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass jeder dieser Faktoren die klinische Variabilität und Komplexität der Erkrankung erhöht und somit eine zusätzliche mögliche Erklärung für die stark erhöhte Morbidität und Mortalität in der MKE-Gruppe sein kann ^(80, 81). Zusätzlich muss für die Risikostratifizierung dieser Studie, wie auch in unseren früheren Publikation und oben dargestellt, auch in Betracht gezogen werden, dass das DHZB ein Zuweisungszentrum für Patienten ist, die extern ohne unseren Einfluss medizinisch behandelt und erst dann in das DHZB gelangen, wenn sie zur Operation überwiesen werden, oft auch als Ultima-Ratio-Therapie ^(23, 33, 34, 53, 62). Dies erklärt auch die lange mediane Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und Vorstellung der Patienten zur chirurgischen Therapie.

In unserer Studie waren die Haupttodesursachen der Frühmortalität für MKE- Patienten das septische MOF (62 %) und myokardiales Versagen (22 %). Zum einen reflektiert dies die schlechtere klinische Verfassung dieser Patientengruppe im Vergleich zur MKR-Gruppe, zum anderen legen diese Ergebnisse nahe, dass das frühe Überleben hätte verbessert werden können, wenn diese Patienten vor Entwicklung eines Herzversagens oder septischen Schocks hätten operiert werden können ^(40, 102). Diese Hypothese wird zusätzlich durch die Ergebnisse unserer Uni- und Multivariatanalysen der Frühmortalitäts-Risikofaktoren bekräftigt, die eine Korrelation sowohl zwischen dem präoperativen Schweregrad der Endokarditis als auch dem klinischen Zustand der Patienten bei Aufnahme im DHZB mit deren Outcome aufzeigten.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen frühere Publikationen, die sowohl die hämodynamische Instabilität der Patienten zum Zeitpunkt der Klappenoperation als auch einen späten Operationszeitpunkt nach endokarditischer Infiltration des paravalvulären Gewebes als wichtigste Prädiktoren der Operationsmortalität dokumentierten ^(99, 100). Die in unserer Studie aufgezeigten Unterschiede der frühen und späten Mortalität zwischen MKE-Patienten und MKR-Patienten gehen mit der allgemein akzeptierten Klasse-I-Grad-A-Evidenz des besseren Outcomes nach MKR einher, in unserer Studie jedoch bei präoperativ durch Endokarditis kompromittierte Patienten ^(14, 54). Unsere Ergebnisse stimmen mit den von Feringa et al. kürzlich publizierten Daten überein, die eine Metaanalyse von 24 Studien der letzten Dekade publizierten und 470 MKR- und 724 MKE-Patienten einschloss, die aufgrund einer Endokarditis operiert werden mussten ⁽⁵⁹⁾. Diese Analyse konnte nachweisen, dass MKE-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse nicht nur in Bezug auf Früh- (14 % vs 2 %) und Spätmortalität (40 % vs 8 %) aufwiesen, sondern auch in Bezug auf frühe (11 % vs 5 %) und späte zerebrovaskuläre Ereignisse (24 % vs 2 %), Notwendigkeit einer Reoperation (12 % vs 2 %) und späte Endokarditisrezidive (7 % vs 2 %).

4.5.2. Prothesenendokarditis und paravalvulärer Abszess

In unserer Studie wiesen 24 % der MKE-Patienten eine PVE auf, wobei das Überleben dieser Gruppe im Vergleich zur NVE-Gruppe signifikant schlechter war. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Publikationen, die aufzeigten, dass die PVE, die eine schwerwiegende, häufig mit einem paravalvulären Abszess einhergehende Komplika-

tion nach Klappenersatz ist ⁽³⁰⁾, trotz verbesserter medizinischer und chirurgischer Therapie immer noch mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert ist, das in der Literatur mit zwischen 20 % und 80 % angegeben wird ^(21, 25, 103). Aufgrund der häufig schlechten präoperativen Verfassung der Patienten und der Komplexität der Fälle stellt eine Operation bei PVE eine große chirurgische Herausforderung dar ⁽⁴¹⁾. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit früheren Publikationen überein, die eine Korrelation von paravalvulären Abszessen und dessen Komplikationen sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie bei nahezu allen Patienten dokumentierten. Dabei ist anzumerken, dass viele Publikationen zum Patienten-Outcome nach chirurgischer Therapie des Aortenwurzelsabszesses veröffentlicht sind ^(29, 30), im Vergleich dazu aber nur wenige zu Ergebnissen des isolierten Mitralklappenabszesses oder der kombinierten Abszessbildung in Aorten- und Mitralklappenposition ^(31, 34). In der vorliegenden Studie war die in 20 % der MKE-Patienten gefundene Abszessformation nicht nur mit einem signifikant schlechteren Überleben v. a. in der frühen postoperativen Phase assoziiert, sondern auch hoch prädiktiv für die Frühmortalität, entsprechend den kürzlich publizierten Daten von David et al., die in ihrer Studie demonstrieren konnten, dass die chirurgische Therapie von AIE-Patienten mit paravalvulärer Abszessbildung mit einer hohen Operationsmortalität korreliert, speziell bei Patienten mit Schocksymptomatik und kombinierter Abszessformation im Aorten- und Mitralklappenannulus ⁽³¹⁾.

4.5.3. Machbarkeit der Mitralklappenrekonstruktion

Potentielle Einwände gegen die Durchführung einer MKR bei AIE-Patienten sind das Risiko von Endokarditisrezidiven aufgrund von inkompletter Resektion des infizierten Gewebes, die Machbarkeit der MKR bei einer großen Infektionsausdehnung und die Sicherheit und Durabilität der Rekonstruktion im Langzeitverlauf ^(104, 105). In unserer Studie konnten wir nicht nur eine niedrige Reinfektionsrate sowohl bei MKR- als auch MKE-Patienten dokumentieren, sondern auch einen exzellenten Langzeitverlauf in Bezug auf die Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion. Unsere 10- und 15-Jahre-Freiheit von Reoperation für beide Patientengruppen gehen mit den in der Literatur von verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlichten Ergebnissen einher, in denen gleiche oder sogar bessere Langzeitergebnisse erzielt wurden. Dabei muss

zusätzlich in Betracht gezogen werden, dass der präoperative Zustand des Patienten auch die Entscheidung des Chirurgen beeinflusst, eine infizierte Mitralklappe entweder zu rekonstruieren oder zu ersetzen ^(48, 59, 106).

Obwohl es ein generell akzeptiertes chirurgisches Prinzip ist, Fremdmaterial im infiziertem Gebiet zu vermeiden und im DHZB bei einer MKR immer ein autologer oder homologer Perikardstreifen zur Stabilisierung des posterioren Annulus verwendet wird, gibt es in der Literatur Arbeitsgruppen, die aufgrund ihrer Erfahrung über niedrige Reinfektionsraten von prothetischen Annuloplastierungen anraten, diese zur Stabilisierung von komplexen Rekonstruktionen bei Mitralklappenendokarditis mit Annulusdilatation zu verwenden ^(61, 102, 107).

4.6. Prädiktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage)

4.6.1. Präoperativer Aufnahmezustand und Ursachen der Frühmortalität (≤ 30 Tage)

Unsere Studie hat dargelegt, dass der präoperative Aufnahmezustand prädiktiv für das Patienten-Outcome ist. Viele der in das DHZB eingelieferten Patienten sind in einem kritischen Zustand kardialer und pulmonaler Dekompensation und ein Großteil weist mehrere, zum Teil schwerwiegende endokarditisbedingte Komplikationen auf. Das führt dazu, dass Patienten vor allem in der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage) trotz erfolgreicher Operation weiterhin in einer septischen Gesamtsituation verbleiben und an den Folgen ihrer schon präoperativ bestehenden septischen Komplikationen versterben. Dies wird sowohl durch die Analyse der Frühmortalitäts-Ursachen dieser Studie bestätigt als auch durch die durchgehend in allen unseren früheren Studien gefundenen Ergebnisse, die darlegen, dass das septische MOF die Haupttodesursache von AIE-Patienten nach chirurgischer Therapie darstellt ^(33, 53, 62, 98). Wie die Zusammenfassung der Frühmortalitäts-Ursachen der Homograft- und Shelhigh[®]-Studienpopulationen in Tab. 3 bei insgesamt 476 Patienten zeigt, folgen dem septischen MOF (71.2 %) in absteigender Reihenfolge das myokardiale Versagen (16.5 %), zerebrale Komplikationen (6.2 %) und hämorrhagischer Schock (4.1 %). Bei den intraoperativ verstorbenen Patienten, die alle so spät zur Operation gelangten, dass diese als Ultima-Ratio-Therapie durchgeführt wurde, finden sich im gleichen Verhältnis das MOF und das

Myokardversagen wieder. Sowohl diese Daten als auch die im Kapitel 3.3 dargestellte Korrelation des Überlebens in Abhängigkeit zur Operationsdringlichkeit⁽³³⁾ zeigen, dass Patienten entgegen der angewandten Praxis^(8, 14, 15) vor Entwicklung von endokarditispezifischen Komplikationen zur Operation überwiesen werden müssen. Unsere Ergebnisse gehen mit den in der Literatur dokumentierten Ergebnissen zur Prädiktion des Patienten-Outcomes einher, wobei in den jeweiligen Publikationen verschiedene Teilaspekte beleuchtet werden^(29, 32, 40, 41, 97, 99, 100, 106).

4.6.2. Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Uni- und Multivariat-analyse

Die oben genannten Ergebnisse werden zudem durch die Ergebnisse der Uni- und Multivariatanalyse zur Ermittlung der Risikofaktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage) bekräftigt. In der Univariatanalyse wurden die höchsten OR vor allem für diejenigen Variablen gefunden, die den präoperativen Status des Patienten beschreiben. Für Patienten nach Aortenwurzelersatz mit einem Homograft aufgrund einer schweren Aortenwurzelendokarditis gingen die Variablen präoperative Entwicklung eines septischen Schocks (OR 14.28), präoperative Notwendigkeit einer Beatmung (OR 7.08), präoperative hochdosierte Katecholamintherapie (OR 5.60), Ausbildung einer aortoventrikulären Dehiszenz (OR 5.12), Notfalloperationen (OR 4.25) und persistierendes Fieber trotz antibiotischer Therapie (OR 4.11) mit den höchsten OR einher. In der Multivariatanalyse wurden schließlich als unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität präoperative Beatmungspflichtigkeit (OR 5.43), Fieberpersistenz unter Antibiose (OR 2.84) und PVE (OR 2.32) beschrieben.

Bemerkenswert ist, dass wir im Vergleich mit der hier beschriebenen Homograft-Studienpopulation eine ähnlich geartete Risikostratifizierung für die Shelhigh[®]-Studienpopulationen fanden, wobei die Univariatanalyse eine annähernd gleiche Reihenfolge an Risikofaktoren der Frühmortalität mit folgenden OR beschrieb: Präoperative Entwicklung eines septischen Schocks (OR 6.36), hochdosierte Katecholamintherapie (OR 5.16), Notfalloperationen (OR 4.19) und präoperative Notwendigkeit einer Beatmung (OR 3.76). In der Multivariatanalyse wurden folgende drei unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität für die Shelhigh[®]-Population gefunden: Septischer Schock (OR 3.75), Notfalloperationen (OR 2.51) und Staphylokokkeninfektion (OR 1.98)⁽³³⁾.

Obwohl die herzchirurgische Therapie nur bei ca. einem Drittel der behandelten Patienten nötig ist^(13, 16) zeigen unsere Analysen, dass oben genannte Variablen geändert werden müssen, um demzufolge die Frühmortalität reduzieren zu können⁽¹¹⁾. Dies bedeutet, dass Kollegen, die diese Hochrisikopatienten behandeln, so früh wie möglich spezifische klinische Begleiterscheinungen und beginnende Komplikationen der NVE und PVE erkennen müssen^(101, 108), um eine Verzögerung der chirurgischen Therapie zu vermeiden, die mit einer Zunahme der Morbidität und Operationsmortalität einhergeht (s. Kapitel 3.4.)^(32, 34, 41, 98-100).

5. Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung

5.1. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Rechtsherzendokarditis

Die chirurgische Therapie der isolierten, aktiven infektiösen RHE und der RHE mit zusätzlicher Linksherzbeteiligung kann unter Berücksichtigung der im DHZB auf drei Prinzipien basierenden chirurgischen Strategie mit sehr guten frühen, mittel- und langfristigen Überlebensraten durchgeführt werden kann.

Dabei zeigen RHE-Patienten mit einer zusätzlichen Linksherzbeteiligung ein signifikant schlechteres postoperatives Outcome. Sie weisen im Vergleich zu Patienten mit einer isolierten RHE nicht nur eine Endokarditis im fortgeschritteneren Stadium auf, sondern sind bei Aufnahme auch kritisch kränker: Sie müssen öfter als Notfälle operiert werden und haben eine signifikant höhere Prävalenz an präoperativ hämodynamischer Instabilität und hochdosierter Katecholamintherapie. Zusätzlich findet sich bei diesen Patienten intraoperativ häufiger eine Abszessbildung in Trikuspidal-, Aorten- und Mitralklappenposition. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das frühe Überleben verbessert werden kann, wenn RHE-Patienten vor Entwicklung einer Linksherzbeteiligung oder einer hämodynamischen Instabilität operiert werden können.

Bei Patienten mit einer schweren, isolierten Trikuspidalklappenendokarditis und bei denen mit einer zusätzlichen Linksherzbeteiligung erzielen Rekonstruktionstechniken exzellente Ergebnisse in Bezug auf Überleben, frühe und langfristige Endokarditisrezidive und Klappendichtigkeit. Somit sollte die TKR prinzipiell immer als primäres chirurgisches Ziel bei RHE-Patienten in Betracht gezogen werden.

Wir empfehlen, dass bei einer gut umschriebenen Endokarditisvegetation oder einem lokalisierten Endokarditisherd auf einem der Trikuspidalklappensegel bei sonst normaler Klappenanatomie eine Vegetektomie mit anschließender TKR durchgeführt wird, unabhängig davon, ob Patienten eine zusätzliche Linksherzbeteiligung aufweisen. Dabei ermöglicht unsere chirurgische Technik der posterioren Annuloplastie mit autologem oder homologem Perikard eine vollständige Infektsanierung ohne Implantation von Fremdmaterial und geht mit einer niedrigen Reinfektionsrate einher.

Sie wurde in den neuesten ESC-Guidelines von 2009 als Empfehlung übernommen ⁽¹⁵⁾.

Ein TKE sollte nur dann durchgeführt werden, wenn nach Debridement des gesamten infektiösen Gewebes das Restmaterial die Rekonstruktion einer kompetenten Trikuspidalklappe nicht mehr erlaubt.

Es wird eine frühe chirurgische Therapie der Trikuspidalklappenendokarditis empfohlen, bevor sich eine extensive Klappenzerstörung, eine Ausdehnung der Infektion über die Klappensegel hinaus und eine zusätzliche Linksherzbeteiligung entwickeln kann.

5.2. Aortenwurzelersatz mit kryopräservierten Homografts

5.2.1. Vergleich von NVE- und PVE-Patienten

Die chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Aortenwurzelendokarditis bei NVE- und PVE-Patienten kann in Anbetracht des präoperativen Schweregrades der Erkrankung mit zufriedenstellenden frühen und langfristigen Überlebensraten durchgeführt werden. Im Vergleich beider Patientengruppen gibt es ein signifikant besseres Überleben von NVE-Patienten, wobei der Unterschied im Überleben durch verschiedene Frühmortalitätsraten (≤ 30 Tage) dieser Hochrisikopatienten manifest wird. Im Vergleich zu NVE- sind PVE-Patienten signifikant älter, weisen eine Endokarditis in fortgeschrittenerem Stadium auf und sind präoperativ kritisch kränker. PVE-Patienten zeigen eine höhere Prävalenz an Niereninsuffizienz, Hautembolien und Staphylokokken-Infektionen. Bei ihnen findet sich intraoperativ häufiger eine perinannuläre Abszessbildung, die eine negative Korrelation zum Überleben aufweist. Zudem ist die abszessbedingte Aortenwurzelzerstörung bei PVE-Patienten schwerwiegender und führt zu einer höheren Rate an aortoventrikulären Dehiszenzen. In einer gesonderten Studie werden präoperativer Aufnahmezustand und Gründe für das frühe Versterben dieser Patienten näher untersucht werden müssen. Ziel muss es sein, Prädiktoren der Frühmortalität zu finden, deren Vermeidung eventuell zu einer Verbesserung der frühen Überlebensraten führen kann.

5.2.2. Chirurgische Strategie und Bedeutung der Homografts bei der Behandlung der aktiven infektiösen Aortenwurzeldokarditis

Unserer Meinung nach sind Homografts die am besten geeigneten Prothesen zur Behandlung der aktiven infektiösen Aortenwurzeldokarditis mit assoziierter periannulärer Abszessbildung und aortoventrikulärer Dehiszenz bei NVE- und PVE- Patienten. Der Aortenwurzelsatz mit Homografts ermöglicht eine komplette Infekteradikation durch radikale Exzision des infizierten Aortenannulus bzw. der Aortenwurzel. Die folgende Rekonstruktion des LVOT wird dadurch begünstigt, dass der muskuläre Cuff und das anhängende anteriore Mitralklappensegel der Homografts sehr gute Naht- und Rekonstruktionsmöglichkeiten bieten. Zudem besitzen Homografts eine natürliche Biokompatibilität gegenüber Infektionen.

Zu beachten ist, dass jüngeres Patientenalter bei der Homografft-Erstimplantation als wichtigster Prädiktor für die Entwicklung einer strukturellen Homografft-Degeneration gilt, deren Risiko sich im Langzeitverlauf erhöht. Eine Homografft-Reoperation nach Aortenwurzelsatz stellt dabei aufgrund ihrer Komplexität und der perioperativen Morbidität der Patienten eine große chirurgische Herausforderung dar.

Wir empfehlen unsere chirurgische Strategie des radikalen Debridements von allem infiziertem Gewebe und der Vermeidung von künstlichem Fremdmaterial im infizierten Areal in Kombination mit der Verwendung von Homografts, weil sich dieses Vorgehen in einer niedrigen Endokarditisrezidivrate im Früh- und Langzeitverlauf widerspiegelt und zu signifikant höheren Überlebensraten als in vergleichbaren Studienpopulationen mit xenoprothetischen Klappenersätzen führt.

Die genaue Analyse von Studien, die die Überlegenheit der Homografts bei der Behandlung der AIE in Frage stellen, zeigt, dass die meisten Untersuchungen aufgrund ihrer kleinen und heterogenen Patientenpopulation, der geringen Inzidenz an Abszessbildung und des kleinen Follow-up in ihrer Aussagekraft stark limitiert sind und unserer Meinung nach dadurch die jeweiligen Studienschlussfolgerungen und chirurgische Empfehlungen sehr kritisch anzusehen sind.

Mehr als 47 Jahre nach seiner klinischen Einführung⁽¹⁰⁹⁾ stellt der Homografft in unserer Klinik immer noch das Klappensubstitut der ersten Wahl für diese Hochrisikopatienten dar.

5.3. Stellenwert der Shelhigh®-Bioprothesen in der Behandlung der AIE

Shelhigh®-Bioprothesen können bei NVE- und PVE-Patienten mit sehr guten frühen und mittelfristigen klinischen Ergebnissen eingesetzt werden. Die niedrige Reinfektionsrate und Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion und klappenbedingtem Versagen sowie die gute postoperative Hämodynamik sind mit den im DHZB erzielten frühen Ergebnissen nach Homograft-Implantation vergleichbar ^(42, 43, 83).

Wir empfehlen Shelhigh®-Bioprothesen deswegen zur Implantation bei AIE-Patienten, da sie komplett aus biologischem Material bestehen und wie Homografts kein künstliches Fremdmaterial auf der Oberfläche besitzen, das potentiell infiziert werden könnte. Sie entsprechen damit absolut unserer chirurgischen Strategie der Minimierung von künstlichem Fremdmaterial im infizierten Areal. Zudem zeichnen sie sich durch ein problemloses intraoperatives Handling, einer einfachen Implantationstechnik und einer ständig möglichen Verfügbarkeit aus. Diese ersten vielversprechenden Ergebnisse über einen Zeitraum von 7 Jahren müssen jedoch im Langzeitverlauf validiert werden. Dazu wird eine neue Studie mit einer höheren Patientenzahl und einem größeren Follow-up nötig sein.

5.4. Zeitpunkt der Operation

Das Überleben korreliert hochsignifikant mit der Operationsdringlichkeit. AIE-Patienten, die wegen einer hämodynamischen Instabilität oder septischen Schocksituation als Notfall operiert werden müssen, haben im Vergleich zu denen, die dringlich operiert werden können, ein signifikant schlechteres Outcome.

Die Gesamtbetrachtung unserer Analyse der verschiedenen Einflussfaktoren zum Überleben nach chirurgischer Therapie der AIE zeigt, dass das frühe Überleben deutlich verbessert würde, wenn Patienten vor Auftreten von endokarditisbedingten Komplikationen zur Operation gelangten. Bei Patienten, bei denen es zu einer lokalen und systemischen Ausbreitung der Infektion gekommen ist, wie z.B. bei Doppelklappenendokarditis oder Abszessbildung, findet sich ein signifikant schlechteres Überleben. Trotz erfolgreicher Operation verbleiben früh verstorbene Patienten weiterhin in einer septischen Kreislaufsituation und versterben dann überwiegend am septischen MOF.

Wir empfehlen daher eine frühe chirurgische Therapie von AIE-Patienten vor Manifestation eines kardiopulmonalen Versagens, eines septischen Schocks, einer Abszessbildung oder Ausdehnung der Infektion auf mehrere Klappen.

Eine auf die späte Einweisung der Patienten zurückzuführende Verzögerung der chirurgischen Therapie führt dabei immer zu schlechteren Ergebnissen.

5.5. Chirurgische Therapie der aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis

5.5.1. Outcome von MKE-Patienten

MKE-Patienten haben im Vergleich zu MKR-Patienten ein hochsignifikant schlechteres Outcome in Bezug auf Früh- und Spätmortalität. Verglichen mit MKR-Patienten zeigen MKE-Patienten eine Endokarditis im fortgeschritteneren Stadium und sind bei Aufnahme kritisch kränker: Sie haben eine signifikant höhere Prävalenz an fortgeschrittener kardialer Dekompensation, hochdosierten Katecholaminen, Lungenödem und künstlicher Beatmung und müssen häufiger als Notfälle operiert werden. Paravalvuläre Abszessbildung und PVE gehen bei MKE-Patienten zudem mit einem signifikant schlechteren Verlauf einher. Als unabhängige Risikofaktoren der Frühmortalität mit den höchsten OR werden präoperative Notwendigkeit der künstlichen Beatmung, Mitralklappenabszess und PVE definiert.

Die Gesamtbetrachtung dieser Ergebnisse zeigt unserer Meinung nach eindeutig, dass das frühe Überleben von Patienten mit einer aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis verbessert werden kann, wenn sie rechtzeitig zur Operation gelangen und vor Entwicklung von durch endokarditisbedingten Komplikationen wie z. B. kardiales oder pulmonales Versagen, septischer Schock oder Abszessbildung operiert werden können. Es wird daher eine frühe chirurgische Therapie der Mitralklappenendokarditis empfohlen, bevor sich eine extensive Klappenzerstörung und eine Ausdehnung der Infektion über die Klappensegel hinaus entwickeln kann.

5.5.2. Outcome von MKR-Patienten

Die MKR bei Patienten mit einer aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis geht, verglichen mit dem MKE, mit einem signifikant besseren Früh- und Langzeitüberleben einher. Sie zeigt eine niedrige Operationsmortalität und bietet nicht nur ein gutes Früh- und Langzeitüberleben, sondern zeigt auch gute Ergebnisse bezüglich der Freiheit von Reoperation aufgrund von Reinfektion oder klappenbedingtem Versagen.

Wenn das gesamte infizierte Gewebe reseziert werden kann und das verbleibende Material die Rekonstruktion einer kompetenten Mitralklappe erlaubt, sollte, in Anlehnung an die allgemeinen Empfehlungen für Mitralklappenchirurgie, auch bei Patienten mit einer aktiven infektiösen Mitralklappenendokarditis primär immer eine MKR versucht und ein MKE nur dann durchgeführt werden, wenn eine Rekonstruktion nicht möglich ist.

5.6. Prädiktoren der Frühmortalität (≤ 30 Tage)

Der präoperative Aufnahmezustand ist prädiktiv für das Outcome der Patienten in der frühen postoperativen Phase (≤ 30 Tage).

Die Uni- und Multivariatanalysen aller unserer durchgeführten Studien zeigen die höchsten OR vor allem für diejenigen Variablen, die den präoperativen Aufnahmezustand der Patienten beschreiben. Präoperative Entwicklung eines septischen Schocks, präoperative Notwendigkeit einer Beatmung und hochdosierte Katecholamintherapie als Folge kardiopulmonaler Dekompensation sowie Notfalloperationen.

Obwohl die herzchirurgische Therapie nur bei ca. einem Drittel der behandelten Patienten nötig ist^(13, 16) zeigen unsere Analysen, dass oben genannten Variablen verändert werden müssen, um demzufolge die Frühmortalität reduzieren zu können.

Dies bedeutet zum einen, dass Kollegen, die diese Hochrisikopatienten behandeln, so früh wie möglich endokarditisspezifische, klinische Begleiterscheinungen sowie beginnende Komplikationen der NVE und PVE erkennen müssen, um eine Verzögerung der chirurgischen Therapie zu vermeiden, die mit einer signifikanten Zunahme der Morbidität und Operationsmortalität einhergeht. Zum anderen müssen Patienten, entgegen der angewandten Praxis, vor Entwicklung von endokarditisbedingten Komplikationen zur Operation überwiesen und dann schnellstmöglich operiert werden.

Dazu müssen Patienten nicht nur frühzeitig einer herzchirurgischen Einheit vorgestellt werden, sondern zusätzlich ist auch ein enges interdisziplinäres Zusammenarbeiten verschiedener Spezialisten wie Internisten, Kardiologen, Mikrobiologen, Intensivmediziner und Herzchirurgen nötig, um eine individuelle, für den einzelnen Endokarditispatienten maßgeschneiderte Therapiestrategie entwickeln zu können.

6. Weiterführende Studien

Wissenschaftliche Studien werfen zum Teil mehr Fragen auf, als Antworten gegeben werden und implizieren häufig als Schlussfolgerung, daß bereits untersuchte Themen durch Folgestudien einer detaillierten Nachuntersuchung bedürfen.

Zur chirurgischen Therapie der AIE werden derzeit im DHZB u.a. folgende Fragestellungen in weiterführenden Studien analysiert:

1. Ab welchem Zeitpunkt können AIE-Patienten mit septischen Hirnembolien in Bezug auf eine potentiell geschädigte und durchlässige Blut-Hirn-Schranke und der durch den Einsatz der Herz-Lungenmaschine notwendigen Vollheparinisierung operiert werden?
2. Ist die einfache Vegetektomie einer isolierten, auf einer der Aortenklappentaschen wachsenden Endokarditisvegetation als chirurgische Sanierungsmaßnahme in Bezug auf Klappendichtigkeit und potentiellen Endokarditisrezidiven ausreichend?
3. Ist die Ross-Operation zur chirurgischen Therapie der AIE geeignet?
4. Wie sind die Ergebnisse der chirurgischen Therapie von Patienten mit der selten auftretenden aktiven infektiösen Pulmonalklappenendokarditis?
5. Kann ein spezifischer „Endokarditis-Risikoscore“ zur Prädiktion des Operationsrisikos von AIE-Patienten entwickelt werden?
6. Können molekularbiologische Untersuchungen (FISH-Methode) von intraoperativ gewonnenen infizierten Klappen neue Erkenntnisse über die kulturnegative AIE liefern? (Studie in Kooperation mit Fr. Dr. med. A. Moter, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité-Universitätsmedizin Berlin).

7. Literaturverzeichnis

1. Levy DM. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. *J Royal Soc Med.* 1985;78(12):1039-46.
2. Osler W. The Gulstonian lecture on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885;467-70: 522-6; 77-9.
3. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart.* 1998;79(5):442-7.
4. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med.* 1987;82(4):681-8.
5. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363(9403):139-49.
6. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med.* 1992;117(7):560-6.
7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288(1):75-81.
8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(3):267-76.
9. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin.* 2003;21(2):167-84.
10. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1318-30.
11. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis.* 2008;8:49.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111(23):e394-434.
13. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Lessons from the International Collaboration on Endocarditis. *Cardiol Clin.* 2003;21(2):147-58.
14. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006;114(5):e84-231.
15. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-413.

16. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5.
17. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):933-6.
18. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine*. 1995;74(6):324-39.
19. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Int Med*. 1992;152(9):1863-8.
20. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(2):101-7.
21. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101(8):1174-8.
22. Leyh RG, Knobloch K, Hagl C, Ruhparwar A, Fischer S, Kofidis T, et al. Replacement of the aortic root for acute prosthetic valve endocarditis: prosthetic composite versus aortic allograft root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(5):1416-20.
23. Musci M, Weng Y, Hubler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: Twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 in press; (2009 Sep 18. Epub ahead of print).
24. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(3):650-9.
25. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(4):274-81.
26. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
27. Horstkotte D, Piper C. Guidelines for the prevention of infective endocarditis revised: a critical appraisal of the AHA recommendations and call for an individual approach. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(3):309-14.
28. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.
29. Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol*. 2005;96(7):976-81.
30. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1261-8.
31. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(1):43-8.
32. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):364-72.

33. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Weng Y, Loforte A, Kosky S, et al. Surgical therapy in patients with active infective endocarditis: seven-year single centre experience in a subgroup of 255 patients treated with the Shelhigh stentless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(2):410-7.
34. Siniawski H, Grauhan O, Hofmann M, Pasic M, Weng Y, Yankah C, et al. Aortic root abscess and secondary infective mitral valve disease: results of surgical endocarditis treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):434-40.
35. Musci M, Weng Y, Hubler M, Chavez T, Qedra N, Kosky S, et al. Predictors of early mortality in patients with active infective native or prosthetic aortic root endocarditis undergoing homograft aortic root replacement. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(7):443-50.
36. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008;118(8):887-96.
37. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J.* 2005;150(5):1092-8.
38. Hubler S, Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Gosmann D, Hoffmann K, et al. Development of a database of patients supported by ventricular assist devices. *Asaio J.* 2003;49(3):340-4.
39. Couetil JP, Argyriadis PG, Shafy A, Cohen A, Berrebi AJ, Loulmet DF, et al. Partial replacement of the tricuspid valve by mitral homografts in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1808-12.
40. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(5):1564-9.
41. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):144-9.
42. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess – 11 year results. *Eur Heart J.* 2000;21(6):490-7.
43. Yankah AC, Klose H, Petzina R, Musci M, Siniawski H, Hetzer R. Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):260-7.
44. Yankah AC, Pasic M, Klose H, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R. Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(1):69-75.
45. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ, et al. The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements. *J Heart Valve Dis.* 2001;10(3):334-44.
46. Yacoub M, Rasmi NR, Sundt TM, Lund O, Boyland E, Radley-Smith R, et al. Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(1):186-94.
47. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, et al. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1781-5.

48. Moon MR, Miller DC, Moore KA, Oyer PE, Mitchell RS, Robbins RC, et al. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(4):1164-71.
49. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, Bosco G, Mezzetti A, Lapenna D, et al. Intermittent antegrade cardioplegia: warm blood vs cold crystalloid. A clinical study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1994;35(6 Suppl 1):179-84.
50. Abolhoda A, Yu S, Oyarzun JR, Allen KR, McCormick JR, Han S, et al. No-React detoxification process: a superior anticalcification method for bioprostheses calcification of bovine pericardium: glutaraldehyde versus No-React biomodification. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(6):1724-30.
51. Abolhoda A, Yu S, Oyarzun JR, McCormick JR, Bogden JD, Gabbay S. Calcification of bovine pericardium: glutaraldehyde versus No-React biomodification. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):169-74.
52. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest.* 2007;132(3):1025-35.
53. Musci M, Siniawski H, Knosalla C, Grauhan O, Weng Y, Pasic M, et al. Early and mid-term results of the Shelhigh stentless bioprosthesis in patients with active infective endocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(5):247-53.
54. Moss RR, Humphries KH, Gao M, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation.* 2003;108:1190-7.
55. Robicsek F, Payne RB, Daugherty HK, Sanger PW. Bacterial endocarditis of the mitral valve treated by excision and replacement. *Ann Surg.* 1967;166(5):854-7.
56. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(5):706-13.
57. Fuzellier JF, Acar C, Jebara VA, Grare P, Mihaileanu S, Slama M, et al. Plasties mitrales au cours de la phase aigue de l'endocardite. *Arch Mal Cœur Vaiss.* 1993;86(2):197-201.
58. Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER, Lytle BW, Taylor PC, Stewart WJ, et al. Mitral valve repair for bacterial endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(1):124-9.
59. Feringa HH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RA, et al. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):564-70.
60. Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, Garbarz E, Fondard O, Brochet E, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):386-92.
61. Zegdi R, Debieche M, Latremouille C, Lebied D, Chardigny C, Grinda JM, et al. Long-term results of mitral valve repair in active endocarditis. *Circulation.* 2005;111(19):2532-6.
62. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):118-25.
63. Dayan V, Gutierrez F, Cura L, Soca G, Lorenzo A. Two cases of pulmonary homograft replacement for isolated pulmonary valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1954-6.
64. De Rosa FG, Cicalini S, Canta F, Audagnotto S, Cecchi E, Di Perri G. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. *Infection.* 2007;35(3):154-60.

65. Liu CY, Wang JL, Huang YT, Hsueh PR. Development of multiple lung abscesses during daptomycin treatment for right-sided endocarditis caused by meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):544-5.
66. Llosa JC, Gosalbez F, Cofino JL, Naya JL, Valle JM. Pulmonary valve endocarditis: mid-term follow up of pulmonary valvectomy. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(3):359-63.
67. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290(24):3207-14.
68. Konstantinov IE. Total resection and complete reconstruction of the tricuspid valve in acute infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Aug;136(2):531-2.
69. Arbulu A. Trivalvular/bivalvular heart: a philosophical, scientific and therapeutic concept. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(3):353-8.
70. Mestres CA, Castella M, Moreno A, Pare JC, del Rio A, Azqueta M, et al. Cryopreserved mitral homograft in the tricuspid position for infective endocarditis: a valve that can be repaired in the long-term (13 years). *J Heart Valve Dis*. 2006;15(3):389-91.
71. Allen MD, Slachman F, Eddy AC, Cohen D, Otto CM, Pearlman AS. Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis: tricuspid valve "recycling". *Ann Thorac Surg*. 1991 Apr;51(4):593-8.
72. Carozza A, Renzulli A, De Feo M, Ismeno G, Della Corte A, Dialetto G, et al. Tricuspid repair for infective endocarditis: clinical and echocardiographic results. *Tex Heart Inst J* 2001;28(2):96-101.
73. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, et al. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(6):1943-8.
74. Lange R, De Simone R, Bauernschmitt R, Tanzeem A, Schmidt C, Hagl S. Tricuspid valve reconstruction, a treatment option in acute endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(5):320-6.
75. Yee ES, Khonsari S. Right-sided infective endocarditis: valvuloplasty, valvectomy or replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30(5):744-8.
76. Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, Elwidaa H, Mazhar R, Khaghani A, et al. Primary aortic valve replacement with allografts over twenty-five years: valve-related and procedure-related determinants of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(1):77-91.
77. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*. 2005;150(5):1086-91.
78. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, lung B, Hanania G, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J*. 1999;20(3):232-41.
79. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293(24):3012-21.
80. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289(15):1933-40.
81. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods MC, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(10):1165-9.
82. Musci M, Siniawski H, Hetzer R. Shelhigh bioprosthesis in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(5):1295-6.

83. Siniawski H, Lehmkühl H, Weng Y, Pasic M, Yankah C, Hoffmann M, et al. Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(3):803-8.
84. Kaya A, Schepens MA, Morshuis WJ, Heijmen RH, Brutel de la Riviere A, Dossche KM. Valve-related events after aortic root replacement with cryopreserved aortic homografts. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1491-5.
85. Ali A, Abu-Omar Y, Patel A, Ali Z, Sheikh AY, Akhtar A, et al. Valve failure following homograft aortic valve replacement: does implantation technique have an effect? *Eur Heart J.* 2008;29(11):1454-62.
86. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, et al. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(5):851-9.
87. Ali A, Abu-Omar Y, Patel A, Sheikh AY, Ali Z, Saeed A, et al. Propensity analysis of survival after subcoronary or root replacement techniques for homograft aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):334-41.
88. Byrne JG, Karavas AN, Aklog L, Adams DH, Cheung AC, Cohn LH, et al. Aortic valve reoperation after homograft or autograft replacement. *J Heart Valve Dis.* 2001;10(4):451-7.
89. Joudinaud TM, Baron F, Raffoul R, Pagis B, Vergnat M, Parisot C, et al. Redo aortic root surgery for failure of an aortic homograft is a major technical challenge. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(6):989-94.
90. Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM, 3rd. Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1754-7.
91. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Kappetein AP, et al. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1814-21.
92. Niwaya K, Knott-Craig CJ, Santangelo K, Lane MM, Chandrasekaran K, Elkins RC. Advantage of autograft and homograft valve replacement for complex aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1603-8.
93. Prat A, Saez de Ibarra JI, Vincentelli A, Decoene C, Fabre OH, Jegou B, et al. Ross operation for active culture-positive aortic valve endocarditis with extensive paravalvular involvement. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(5):1492-6.
94. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(1):36-9.
95. Carrel TP. Another disastrous outcome following aortic root replacement with the Shelhigh No-react aortic valved tube. *Thor Cardiovasc Surg.* 2008;56(5):314-5.
96. Carrel TP, Schoenhoff FS, Schmidli J, Stalder M, Eckstein FS, Englberger L. Deleterious outcome of No-React-treated stentless valved conduits after aortic root replacement: why were warnings ignored? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(1):52-7.
97. Akar AR, Szafranek A, Alexiou C, Janas R, Jasinski MJ, Swanevelter J, et al. Use of stentless xenografts in the aortic position: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1450-8.
98. Siniawski H, Grauhan O, Hofmann M, Pasic M, Weng Y, Yankah C, et al. Factors influencing the results of double-valve surgery in patients with fulminant endocarditis: the importance of valve selection. *Heart Surg Forum.* 2004;7(5):E405-10.

99. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1448-54.
100. Reinhartz O, Herrmann M, Redling F, Zerkowski HR. Timing of surgery in patients with acute infective endocarditis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1996;37(4):397-400.
101. Knudsen JB, Fursted K, Petersen E, Wierup P, Molgaard H, Poulsen SH, et al. Infective endocarditis: a continuous challenge. The recent experience of a European tertiary center. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):386-94.
102. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):592-9.
103. Romano G, Carozza A, Della Corte A, De Santo LS, Amarelli C, Torella M, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(2):200-9.
104. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Surgical treatment of mitral valve endocarditis in North America. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2199-204.
105. Shimokawa T, Kasegawa H, Matsuyama S, Seki H, Manabe S, Fukui T, et al. Long-term outcome of mitral valve repair for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):733-9.
106. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Sullivan TE, Collins JJ, Jr., et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation.* 1995 1;92(9 Suppl):II143-9.
107. Rankin JS, Burrichter CA, Walton-Shirley MK, Whiteside JH, Teague SM, McLaughlin VW, et al. Trends in mitral valve surgery: a single practice experience. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):359-66.
108. Revilla A, Lopez J, Sevilla T, Villacorta E, Sarria C, Manzano Mdel C, et al. In-hospital prognosis of prosthetic valve endocarditis after urgent surgery. *Revista Esp Cardiol.* 2009;62(12):1388-94.
109. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962;2(7254):487.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. R. Hetzer**, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die Überlassung des Themas und für seinen Vertrauensvorschuss, das „Endokarditis-Projekt“ aufbauen und leiten zu dürfen. Es ist sein Verdienst, dass das Projekt auf allen Ebenen kontinuierlich gefördert und unterstützt werden konnte. Seine vielen treibenden Anregungen und konstruktiven Kritiken haben mir sehr geholfen.

Zu großem Dank bin ich Frau **S. Kosky** (Studienzentrale, DHZB) verpflichtet für Ihre immer freundliche und positive Einstellung bei der Erstellung und Verwaltung der Endokarditis-Datenbank. Durch Ihre präzise Eingabe sowie der gewissenhaften Verwaltung konnten erst nachhaltige und fundierte Endokarditis-Daten gewonnen werden.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau **A. Benhennour**, Bibliothekarin am DHZB, die mich bei allen Literaturrecherchen und bibliographischen Fragen über die Jahre hinweg immer freundlich, schnell und unkompliziert unterstützt hat und mir beim Redigieren vorliegender Arbeit sehr behilflich gewesen ist.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls für die großzügige finanzielle Unterstützung **der Freunde des Deutschen Herzzentrums Berlin e.V.** zur Erstellung der Endokarditis-Datenbank und Durchführung des FISH-Projektes.

Weiterhin danke ich sehr Frau **A. Gale** (Lektorin, DHZB), Frau **C. Weber** (Graphik, DHZB), Frau **J. Stein** (Statistik, DHZB), Herrn **Dr. N. Franz** (Chirurgie, DHZB) und Herrn **S. Vogel** (IT, DHZB) für ihre immer freundliche und professionelle Unterstützung.

Herrn **Prof. Dr. R. Meyer** (Pathologie, DHZB), Frau **Dr. S. Hübler** (Studienzentrale, DHZB) und Frau **Dr. A. Moter** (Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité-Universitätsmedizin Berlin) danke ich herzlich für unsere immer offene, freundschaftliche und unkomplizierte Kooperation.

Für die langjährige gute und kollegiale Zusammenarbeit möchte ich allen meinen chirurgischen Kollegen/Innen und Freunden aus dem DHZB danken, vor allem Herrn **Prof. Dr. Y. Weng**, Herrn **Dr. M. Hübler**, Herrn **Dr. A. Amiri**, Herrn **Prof. Dr. V. Alexi-Meskhishvili**, Herrn **PD Dr. E. Potapov**, Herrn **Prof. Dr. C. Stamm**, Herrn **Prof. Dr. C. Yankah** und Herrn **Prof. Dr. Dr. M. Pasic**.

Abschließend möchte ich meiner **Familie** meinen innigsten Dank aussprechen für ihr großes Verständnis und ihre stetige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit.

9. Eidesstattliche Erklärung

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 31.1.2010

Dr. med. Michele Musci