

DISSERTATION

Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Healthcare-
Associated Infective Endocarditis (HCA-IE)

Outcomes of surgery for Healthcare-Associated Infective
Endocarditis (HCA-IE)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tatjana Sophia Musci

Erstbetreuung: Priv.-Doz. Dr. med. Herko Grubitzsch

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt.....	8
1 Einleitung.....	12
1.1 Definition und Klassifikation.....	12
1.2 Epidemiologie und Ätiologie	13
1.3 Pathophysiologie	14
1.4 Prädispositionen	17
1.5 Mikrobiologie	17
1.6 Klinische Manifestation.....	18
1.7 Diagnose	19
1.8 Therapie	20
1.9 Ziele der Arbeit	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	24
2.2 Modifizierte Duke-Kriterien zur Diagnostik der IE.....	24
2.3 Definitionen.....	26
2.4 Risikoeinschätzung.....	27
2.5 Operative und medikamentöse Behandlung	28
2.6 Erhebung der Daten	29
2.7 Statistische Auswertung	30
2.7.1 Deskriptive Statistik.....	30
2.7.2 Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse	30
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Präoperative Basisdaten und Charakteristika der Endokarditis	32

3.2 HCA-IE und potentielle Infektionsquellen	36
3.3 Mikrobiologische Daten präoperativer Blutkulturen	37
3.4 Operative Daten	39
3.5 Perioperative Letalität und Morbidität	42
3.6 Multivariate Analyse	47
3.6.1 Entscheidende Faktoren für perioperative Letalität	47
3.6.2 Entscheidende Faktoren für perioperative Morbidität	48
4 Diskussion	49
4.1 Chirurgische Behandlung der HCA-IE	50
4.2 Letalität nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE	52
4.3 Morbidität nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE	56
4.4 Bedeutung der HCA-IE	58
4.5 Limitationen	61
4.6 Ausblick	62
5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	63
6 Literaturverzeichnis	65
7 Anhang	73
Eidesstattliche Versicherung	73
Lebenslauf	74
Publikationsliste	75
Danksagung	76

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Klassifikation der infektiösen Endokarditis nach Auftreten – in Anlehnung an die ESC-Leitlinien von 2009 (5)	13
Tab. 2: Modifizierte Duke-Kriterien zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis - in Anlehnung an die ESC-Leitlinien von 2015 (2)	25
Tab. 3: Präoperative Basisdaten	33
Tab. 4: Charakteristika der IE	35
Tab. 5: Untergliederung der HCA-IE Patienten und potentielle Infektionsquellen	36
Tab. 6: Mikrobiologische Daten präoperativer Blutkulturen	38
Tab. 7: Operative Daten	41
Tab. 8: Perioperative Letalität und Morbidität	43

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis – modifiziert nach Carmona (33).....	16
Abb. 2: Häufigkeiten wichtiger Erregergruppen in HCA-IE und CA-IE	38
Abb. 3: Boxplots - Intraoperative Zeiten	40
Abb. 4: Boxplot - Dauer der Respiratortherapie	45
Abb. 5: Boxplot - Dauer des ITS-Aufenthalts	46
Abb. 6: Boxplot - Dauer des Krankenhausaufenthalts	46
Abb. 7: Forest Plot: Multivariate binäre log. Regression - Letalität ≤ 30 d	47
Abb. 8: Forest Plot: Multivariate binäre log. Regression - ITS > 7 d	48

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AK/AKE/AKR	Aortenklappe/n-ersatz/-rekonstruktion
BCNIE	Blood Culture-Negative Infective Endocarditis, Blutkultur-negative infektiöse Endokarditis
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft, Koronararterien-Bypass-Operation
CA-IE	Community-Acquired Infective Endocarditis, ambulant erworbene infektiöse Endokarditis
CCI	Charlson Comorbidity Index, Charlson-Komorbiditätsindex
CHD	Congenital Heart Defect, angeborener Herzfehler
CIED	Cardiac Implantable Electronic Device, Kardial implantierbares elektronisches Gerät
CIP/CIM	Critical Illness Polyneuropathy/ Critical Illness Myopathy
CoNS	Coagulase-negative staphylococci, Koagulase-negative Staphylokokken
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPB	Cardiopulmonary bypass, Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis, Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation, Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
E. faecalis	Enterococcus faecalis
EKZ	Extrakorporale Zirkulation

ESC	European Society of Cardiology, Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Europäisches System zur Bewertung des operativen Risikos bei Herzoperationen
HCA-IE	Healthcare-Associated Infective Endocarditis, Infektiöse Endokarditis, die im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung auftritt
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IABP	Intra-aortic balloon pump, Intraaortale Ballonpumpe
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus, Insulinabhängiger Diabetes mellitus
IgG	Immunglobulin G
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IE	Infektiöse Endokarditis
ITS	Intensivtherapiestation
LV-Dysfunktion	Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEDD	Linksventrikuläre enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MK/MKE/MKR	Mitralklappe/n-ersatz/-rekonstruktion
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multi-Slice-Computertomographie
NBTE	Nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis
NIDDM	Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
NVE	Native valve endocarditis, Native Klappenendokarditis

NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OPAT	Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy, Ambulante parenterale Antibiotikatherapie
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PICC	Peripherally Inserted Central venous Catheter, Peripher eingeführter zentraler Venenkatheter
PK/PKE/PKR	Pulmonalklappe/n-ersatz/-rekonstruktion
PM	Pacemaker, Herzschrittmacher
POE	Port of entry, Eintrittspforte
PVE	Prosthetic Valve Endocarditis, Endokarditis bei Klappenprothesen
PVK	Peripherer Venenkatheter
S. aureus	Staphylococcus aureus
TK/TKE/TKR	Trikuspidalklappe/n-ersatz/-rekonstruktion
TOE/ TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VAD	Ventricular Assist Device, Ventrikuläres Unterstützungsgerät
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter
18F-FDG-PET-CT	18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions- Tomographie- Computertomographie
95%-KI	95 %-Konfidenzintervall

Abstrakt

Einleitung: Infolge epidemiologischer Veränderungen gewinnt die infektiöse Endokarditis (IE), die im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung auftritt, zunehmend an Bedeutung. Die als Healthcare-Associated Infective Endocarditis (HCA-IE) bezeichnete Form macht mittlerweile fast die Hälfte aller IE-Fälle aus und ist mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Ziel dieser Studie war es, die klinischen Profile und Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der HCA-IE zu analysieren.

Methoden: Retrospektiv wurden die klinischen Merkmale und Ergebnisse von Patienten, die zwischen 2010 und 2019 aufgrund einer HCA-IE in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin operiert wurden, untersucht und mit denen der ambulant erworbenen Endokarditis (Community-Acquired Infective Endocarditis - CA-IE) verglichen. Mithilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden Prädiktoren für die 30-Tage-Letalität und Morbidität (Aufenthalt auf der Intensivstation >7 Tage) analysiert. Insgesamt umfasste die Studie 376 Patienten.

Ergebnisse: Verglichen mit der CA-IE war die HCA-IE mit einem höheren Durchschnittsalter ($65,5 \pm 12,9$ vs. $62,6 \pm 13,5$ Jahre, $p=0.040$), höherer Komorbidität (Charlson-Index 7.0 (4.0, 8.0) vs. 4.0 (2.0, 6.0), $p=0.001$) und einem höheren EuroSCORE II (17.8 (8.8, 34.4) vs. 7.1 (2.9, 17.5) $p<0.001$) assoziiert. Die vorherrschenden Erreger bei HCA-IE waren Staphylokokken (52,6% vs. 28,1%, $p<0.001$) und Enterokokken (20,2% vs. 9,4%, $p=0.003$); kritische Erreger wurden in 30,6% vs. 20,7% Fällen nachgewiesen ($p=0.027$). Chirurgische Eingriffe aufgrund unkontrollierter Infektionen (60,1% vs. 47,8%, $p=0.017$) und Reoperationen (37,0% vs. 23,6%, $p=0.005$) wurden bei HCA-IE häufiger durchgeführt, jedoch unterschieden sich die Operations-, kardiopulmonalen Bypass- und myokardiale Ischämiezeiten kaum. Die HCA-IE war durch eine erhöhte Sterblichkeit (22,5% vs. 12,3%, $p=0.009$), längere Intensivstations- (9.4 (3.3, 21.5) vs. 5.7 (2.0, 11.4) Tage, $p<0.001$) und Krankenhausaufenthalte (26 (13, 51) vs. 23 (13, 39) Tage, $p=0.030$) gekennzeichnet. Die multivariate Analyse identifizierte das weibliche Geschlecht (männliches Geschlecht OR=0.41, 95%-CI: 0.21-0.79, $p=0.007$), den Charlson-Index (OR=1.17, 95%-CI=1.04-1.32, $p=0.009$) und den EuroSCORE II (OR=1.03, 95%-CI=1.01-1.05,

p<0.001) als Prädiktoren für die 30-Tage-Letalität. Als Morbiditätsprädiktoren wurden kritische Erreger (OR=2.55, 95%-CI=1.49-4.43, p=0.001), der Charlson-Index (OR=1.16, 95%-CI=1.05-1.28, p=0.003) und der EuroSCORE II (OR=1.02, 95%-CI=1.00-1.04, p=0.011) identifiziert.

Schlussfolgerung: In Bezug auf die frühzeitige Letalität und Morbidität geht die chirurgische Behandlung der HCA-IE mit einem erhöhten Risiko einher. Es wurde gezeigt, dass Faktoren wie Geschlecht, Komorbiditäten und kritische Mikroorganismen, nicht aber die Operation an sich, oder die HCA-IE selbst, signifikant die Ergebnisse bestimmen.

Abstract

Objectives: Due to changes in epidemiology, infective endocarditis (IE) occurring in association with healthcare utilization is becoming increasingly important. This category of healthcare-associated infective endocarditis (HCA-IE), accounting for nearly half of all IE cases, is associated with a high complication rate. The objective of this study was to define clinical profiles and outcomes of surgical treatment for HCA-IE.

Methods: This retrospective study examined clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgery for health-care associated infective endocarditis (HCA-IE) between 2010 and 2019 at the Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery, Charité - Universitätsmedizin Berlin, in comparison to community-acquired endocarditis (CA-IE). Predictors for 30-day mortality and ICU stays longer than 7 days were analyzed using multivariate logistic regression analysis. The study included a total of 376 patients.

Results: Compared to CA-IE, HCA-IE was associated with older age (65.5 ± 12.9 vs. 62.6 ± 13.5 years, $p=0.040$), increased comorbidity (Charlson index 7.0 ($4.0, 8.0$) vs. 4.0 ($2.0, 6.0$), $p=0.001$), and higher EuroSCORE II (17.8 ($8.8, 34.4$) vs. 7.1 ($2.9, 17.5$) $p<0.001$). In HCA-IE, the leading causative microorganisms were Staphylococci (52.6% vs. 28.1% , $p<0.001$) and Enterococci (20.2% vs. 9.4% , $p=0.003$), and critical pathogens were present in 30.6% vs. 20.7% cases ($p=0.027$). Surgeries for uncontrolled infection (60.1% vs. 47.8% , $p=0.017$) and re-do procedures (37.0% vs. 23.6% , $p=0.005$) were more frequently performed in HCA-IE, but operative, cardiopulmonary bypass, and cross-clamp times did not differ. Early outcomes of HCA-IE were characterized by increased mortality (22.5% vs. 12.3% , $p=0.009$) as well as prolonged ICU (9.4 ($3.3, 21.5$) vs. 5.7 ($2.0, 11.4$) days, $p<0.001$) and hospital stays (26 ($13, 51$) vs. 23 ($13, 39$) days, $p=0.030$). Multivariate analysis identified female gender (male gender OR=0.41, 95%-CI:0.21-0.79, $p=0.007$), Charlson index (OR=1.17, 95%-CI=1.04-1.32, $p=0.009$) and EuroSCORE II (OR=1.03, 95%-CI=1.01-1.05, $p<0.001$) as predictors for 30-d mortality and critical pathogens (OR=2.55, 95%-CI=1.49-4.43, $p=0.001$), Charlson index (OR=1.16, 95%-CI=1.05-1.28, $p=0.003$) and EuroSCORE II (OR=1.02, 95%-CI=1.00-1.04, $p=0.011$) as predictors for ICU stays longer than 7 days.

Conclusions: Regarding early mortality and morbidity, surgical treatment of HCA-IE is associated with increased risk. It was demonstrated that gender, comorbidity and critical microorganisms, but neither the surgery per se nor, as expected, the origin of HCA-IE significantly predict the outcome.

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation

Bei der infektiösen Endokarditis (IE) handelt es sich um eine durch Krankheitserreger verursachte, meist bakterielle Entzündung des Endokards, insbesondere der Herzklappen. Auch eine Infektion des ventrikulären oder atrialen Endokards ist möglich, ebenso wie die der großen intrathorakalen Gefäße. Intrakardiale Implantate, wie Herzklappenprothesen oder implantierte elektronische Geräte, können ebenfalls befallen sein (1). In 90% der Fälle betrifft die IE die Aorten- oder Mitralklappe und manifestiert sich als Linksherz-Endokarditis. Endokarditiden der rechtsseitigen Herzklappen - Trikuspidalklappe (ca. 9 %) und Pulmonalklappe (ca. 1%) - sind weitaus weniger häufig und stehen oft in Verbindung mit intravenösem Drogenkonsum, angeborenen kardialen Vitien, implantiertem Fremdmaterial oder zentralen Venenkathetern (2).

Endokarditiden können anhand verschiedener Kriterien klassifiziert werden (2). In Bezug auf den Infektionsursprung lassen sich zwei Formen differenzieren: die mit dem Gesundheitswesen assoziierte infektiöse Endokarditis (Healthcare-associated infective endocarditis - HCA-IE) und die ambulant erworbene infektiöse Endokarditis (Community-acquired infective endocarditis - CA-IE) (2, 3).

Die HCA-IE umfasst sowohl Infektionen, welche sich mehr als 48 Stunden nach der Hospitalisierung entwickeln (nosokomial), als auch solche, die mit einem invasiven medizinischen Eingriff außerhalb des Krankenhauses in Verbindung stehen und als nosohusial bezeichnet werden (3, 4). Eine Übersicht wird in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: Klassifikation der infektiösen Endokarditis nach Auftreten – in Anlehnung an die ESC-Leitlinien von 2009 (5)

Auftreten der IE

IE assoziiert mit Gesundheitsversorgung

- Nosokomial - Symptombeginn der IE > 48h nach Krankenhausaufnahme
- Nosohusial - Symptombeginn < 48h nach Krankenhausaufnahme bei:
 - 1) Patienten in häuslicher Pflege oder bei häuslicher i.v.-Therapie, Hämodialyse, Chemotherapie < 30 Tage
 - 2) stationärer Intensivtherapie innerhalb der letzten 90 Tage
 - 3) Patienten in dauerhaften Pflegeeinrichtungen

Ambulant erworbene IE

- Symptombeginn < 48h nach stationärer Aufnahme bei einem Patienten, der nicht die oben genannten Kriterien erfüllt

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die IE ist trotz Fortschritten in der medizinischen Versorgung eine seltene, aber lebensbedrohliche Krankheit. Weder die Inzidenz, welche je nach geographischer Region zwischen 3 bis 10 Fällen pro 100.000 Einwohner variiert, noch die Letalität (im Bereich von 15-25%), sind in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen (6-11). Dieser vermeintliche Widerspruch lässt sich auf Veränderungen der Risikofaktoren zurückführen, die das epidemiologische Profil der IE im Vergleich zu den ursprünglichen Beschreibungen von Osler 1885 entscheidend beeinflusst haben (7, 12, 13). Während in der prä-antibiotischen Ära besonders junge Patienten mit rheumatischen Herzerkrankungen prädisponiert waren, dominieren heute vermehrt Fälle mit degenerativen Valvulopathien, Klappenprothesen oder kardiovaskulären implantierbaren elektronischen Geräten (6, 10, 13-16). Herzklappenprothesen und/oder elektronische intrakardiale Geräte sind in 10% bis 30% aller Endokarditisfälle betroffen (17, 18). Des Weiteren ist das mittlere Erkrankungsalter von IE-Patienten

erheblich gestiegen und gipfelt heute in entwickelten Ländern bei Patienten zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (5, 14, 19-21). Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen, wobei epidemiologische Studien diesen geschlechtsspezifischen Unterschied bisher nicht erklären konnten (22). Die steigende Altersstruktur der Bevölkerung, verbunden mit einem zunehmenden Auftreten chronischer Erkrankungen sowie vermehrten invasiven medizinischen Eingriffen (z.B. Hämodialyse, Katheterisierung, i.v.-Therapie) hat zu einem Anstieg von Infektionen im Gesundheitswesen geführt, die mittlerweile bis zu 45% aller Endokarditisfälle ausmachen können (3, 4, 6, 9, 23-28). Zudem hat das Auftreten von Antibiotikaresistenzen zu neuen klinischen Erscheinungsformen der IE geführt, insbesondere durch einen Anstieg der durch Staphylokokken verursachten Fälle bei gleichzeitigem Rückgang der Streptokokkeninfektionen (13). In Entwicklungsländern hingegen prägt ein anderer epidemiologischer Charakter das Bild, wobei hier Endokarditisfälle mit Herzklappenschädigungen aufgrund von rheumatischem Fieber und angeborenen Herzfehlern weiterhin dominieren und Streptokokken nach wie vor als häufigste Erreger überwiegen (6, 29).

1.3 Pathophysiologie

Die Entstehung der bakteriellen Endokarditis ist multifaktoriell bedingt. Da das gesunde Endokard normalerweise gegenüber einer Kolonisation und Infektion durch die im Blut zirkulierenden Mikroorganismen resistent ist, erfordert die Entwicklung einer IE mindestens eine Veränderung der Endokardoberfläche sowie das Auftreten von Mikroorganismen im Blut (16, 30). Die HCA-IE manifestiert sich dabei als Konsequenz medizinischer Maßnahmen (s. Abb. 1).

Vorbestehende Endothelläsionen des Herzens gelten als Risikofaktor für die Besiedlung von Bakterien und können als Folge von Blutflussturbulenzen, welche beispielsweise bei kongenitalen Vitien entstehen, auftreten. Als weitere Ursachen gelten degenerative und rheumatische Klappenläsionen sowie iatrogen verursachte Läsionen im Zuge von Interventionen und Operationen am Herzen (7, 31). Degenerative Klappenläsionen bestehen bei bis zu 50% der Patienten im Alter von über 60 Jahren und könnten eine Erklärung für das erhöhte IE-Risiko bei älteren

Menschen sein (5). Entsprechende Endothelläsionen evozieren durch die Exposition extrazellulärer Matrixproteine die Freisetzung von Tissue Factor. Folglich bildet sich im Rahmen des physiologischen Heilungsprozesses ein steriler Thrombus bestehend aus Fibrin, Fibronektin und Thrombozyten, der als nichtbakterielle thrombotische Endokarditis (NBTE) bekannt ist (2, 7, 31).

Kommt es nun zu einer transienten Bakteriämie infolge eines invasiven Eingriffes, beispielsweise durch infizierte Katheter, zahnärztliche oder operative Eingriffe, können sich die IE-Erreger am geschädigten Endokard innerhalb einer vor der körpereigenen Abwehr geschützten Matrix aus Thrombozyten und Serummolekülen, wie z. B. Fibrin, vermehren. Folge ist die Bildung sogenannter endokarditischer Vegetationen. Die bakterielle Infektion kann lokale Gewebststrukturen verursachen, was wiederum mit einer Herzklappeninsuffizienz, einem Myokardabszess oder einem mykotischen Aneurysma einhergehen kann (2, 7, 16). Lösen sich Vegetationspartikel ab, können septische Embolien in entfernte Organe, vor allem Gehirn, Milz, Niere (linksseitige IE) und Lunge (rechtsseitige IE) streuen und systemische Komplikationen, wie Schlaganfall, Nieren- und Lungenembolie oder Mesenterialinfarkt hervorrufen (2, 7, 12). Mitunter kann es durch Immunkomplexablagerungen zu Folgeerkrankungen wie einer diffusen Glomerulonephritis oder einer septischen Arthritis kommen (2). Eine infektiöse Endokarditis kann sich allerdings auch ohne eine präexistente Klappenschädigung im Rahmen einer lokalen Endothelentzündung entwickeln, was insbesondere bei hoch virulenten *S. aureus*-Stämmen, die Fibronektin-bindende Proteine auf ihrer Oberfläche tragen, beobachtet wurde (12, 32). Über die Freisetzung von Integrinen (Transmembranproteine) der β 1-Familie wird zirkulierendes Fibronektin an die aktivierte Endotheloberfläche (Endothelzellen) gebunden, an die wiederum zirkulierende Staphylokokken haften und eine Internalisierung auslösen können.

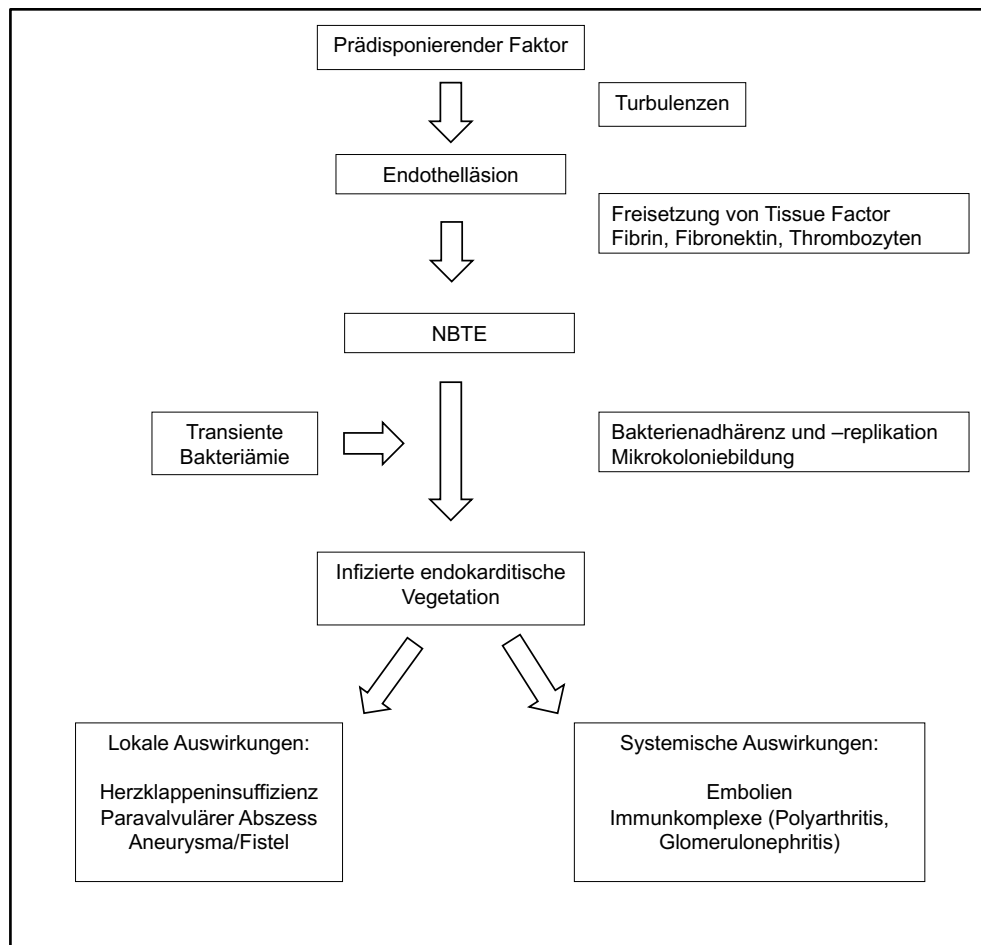


Abb. 1: Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis – modifiziert nach Carmona (33)

Delahaye et al. veröffentlichte 2016 eine Studie über die Eintrittspforten (Port Of Entry - POE) der infektiösen Endokarditis. Die häufigsten Eintrittspforten für Erreger waren die Haut (40%), hauptsächlich durch (infizierte) intravenöse Katheter oder Injektionseinstichstellen (44%), gefolgt von Infektionen implantierter Fremdmaterialien (28%) und Infektionen von Operationswunden (28%). Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken, welche als potentielle Endokarditiserreger der normalen Hautflora (kutane Eintrittspforte) gelten, konnten gehäuft im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung beobachtet werden. Am zweithäufigsten gelangen die Erreger, in der Regel Viridans-Streptokokken, über die Mundhöhle in den Blutkreislauf, gefolgt von den gastrointestinalen Eintrittspforten als dritthäufigste POE (34).

1.4 Prädispositionen

Eine Vielzahl kardialer und nicht-kardialer Prädispositionen erhöhen das Risiko für die Entstehung einer IE. Zu den klassischen kardialen, für die IE prädisponierenden Faktoren zählen: Herzklappenersatz oder andere implantierte kardiale Geräte, wie permanente Herzschrittmacher und Kardioverter-Defibrillatoren, sowie eine bereits vorausgegangene Endokarditis. Diese Risikogruppen machen in Europa etwa ein Drittel aller infektiösen Endokarditiden aus. Prädisponiert sind außerdem Patienten mit kongenitalen Herzfehlern und erworbenen, vor allem degenerativen Vitien, während rheumatische Herzklappenerkrankungen in entwickelten Ländern nur noch eine untergeordnete Rolle spielen (7, 19). Zu den nicht-kardialen Risikofaktoren gehören solche, die die Infektabwehr beeinträchtigen. Hierzu zählen intravenöse Drogenabhängigkeit, Hautinfektionen, chronische (Auto-) Immunkrankheiten und immunsuppressive Therapien, langfristige Kortikoid-Therapien, maligne Erkrankungen und die damit einhergehende Chemotherapie, chronischer Alkoholmissbrauch sowie intensiver Kontakt mit dem Gesundheitssystem, darunter Aufenthalte in einem Pflegeheim, Langzeitpflegeeinrichtungen oder wiederholte Krankenhausaufenthalte (3, 6, 24, 25, 35-38).

1.5 Mikrobiologie

Die Mikrobiologie der IE ist äußerst vielfältig. Dennoch sind grampositive Kokken, darunter *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* und *Enterococcus faecalis* die hauptsächlichsten Erreger und verursachen etwa 80-90% aller Fälle von infektiöser Endokarditis (22). Gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* und die Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus aphrophilus* und *paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) sind jeweils für rund 3% der Endokarditiden verantwortlich. Andere seltene Erreger, die nicht oder schwer zu kultivieren sind, umfassen: *Coxiella burnetii*, *Bartonella*-Arten und *Tropheryma whipplei* (39). Vereinzelt wird eine Endokarditis durch Pilze, wie *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. verursacht. In etwa 10% der Fälle, der sogenannten kulturnegativen Endokarditis,

gelingt der Erregernachweis nicht, was meist darauf zurückzuführen ist, dass der Patient vor der diagnostischen Untersuchung eine Antibiotikatherapie erhalten hat (7). Nicht-infektiöse Endokarditiden sind selten und treten hauptsächlich im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen wie Lupus erythematosus (Libman-Sacks-Endokarditis), Morbus Behçet oder dem Hypereosinophilie-Syndrom (Löffler-Endokarditis) auf (40).

Die Mikrobiologie der IE zeigt erhebliche Variationen je nach Vorhandensein von intrakardialen Fremdmaterial und der Art der Infektion (ambulant erworben oder mit dem Gesundheitswesen assoziiert). Staphylokokken und Enterokokken werden häufiger mit einer im Gesundheitswesen erworbenen Endokarditis assoziiert, während Streptokokken bei HCA-IE eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen und häufiger bei ambulant erworbenen Infektionen nachgewiesen werden (3, 9, 24, 25, 41-43). Gemäß den aktuellen Leitlinien ist es daher von entscheidender Bedeutung, die Art der Infektion (HCA-IE oder CA-IE) für die Behandlung der Endokarditis zu klassifizieren, insbesondere in Hinblick auf die initial empirische antibiotische Therapie (30).

1.6 Klinische Manifestation

Die klinische Manifestation der IE variiert je nach Verlaufsform, welche von akutem fulminantem Verlauf, über subakutem bis zu chronischem Verlauf mit unspezifischen Symptomen reichen kann (30). Bei bis zu 90% der Fälle mit einer akuten infektiösen Endokarditis gehört Fieber zu den klassischen Frühsymptomen, oft begleitet von Schüttelfrost, Blässe, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit sowie Müdigkeit (22). Bis zu 85% der Patienten zeigen neue Herzgeräusche. Zu den extrakardialen Manifestationen gehören Hautveränderungen wie Petechien, Osler-Knötchen, Janeway-Läsionen und Splinter-Hämorrhagien, die jedoch heute in weniger als 15% der Fälle auftreten (22, 44). Weitere klinische Symptome umfassen Anämie, Atemnot sowie Oberbauchbeschwerden mit vergrößerter Milz (Splenomegalie) und Leber (Hepatomegalie) (2).

Wichtige Sekundärkomplikationen, die zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten können, umfassen kongestive Herzinsuffizienz, Schlaganfall, akutes Nierenversagen

und septische Embolien (2). Embolien liegen bei bis zu 20-50% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vor und können verschiedene Organe wie Gehirn, Milz oder Lunge betreffen (30). Das Embolierisiko ist insbesondere von der Größe sowie der Beweglichkeit der Vegetation abhängig und nimmt innerhalb der ersten 1-2 Wochen nach Beginn der antimikrobiellen Therapie kontinuierlich ab (2, 30, 45).

Da die vielfältigen Erscheinungsformen der infektiösen Endokarditis die Diagnosestellung erschweren, ist es wichtig, sowohl kardiale als auch nichtkardiale Risikofaktoren bei der ersten klinischen Beurteilung zu berücksichtigen (30). Insbesondere in Fällen der HCA-IE ist zu beachten, dass diese Patienten oft aus anderen Gründen als der IE in ärztlicher Behandlung sind, wodurch Symptome und Anzeichen einer infektiösen Endokarditis eher sekundär auftreten können (46).

1.7 Diagnose

Die Diagnose einer IE stützt sich auf klinische Symptome, den Erregernachweis in Blutkulturen und den Resultaten bildgebender Untersuchungen (2, 30). Die Anwendung der modifizierten bzw. aktualisierten Duke-Kriterien, wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, erleichtert die Einschätzung des Vorliegens einer IE (2, 47, 48).

Positive Blutkulturen sind entscheidend für die Diagnose und Auswahl der geeigneten antimikrobiellen Therapie bei infektiöser Endokarditis. In der Regel werden vor Therapiebeginn mindestens drei Blutproben aus einer peripheren Vene im Abstand von 30 Minuten entnommen, um typische, krankheitsverursachende Mikroorganismen zu identifizieren und das passende Antibiotikum auszuwählen (30). Bei 15-31% der Endokarditispatienten ist mit negativen Blutkulturen zu rechnen (2). Dieses Phänomen, bekannt als Blutkultur-negative IE (BCNIE), wird häufig durch vorherige Antibiotikatherapie oder das Vorliegen schwer kultivierbarer Erreger wie *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei* oder Pilzinfektion verursacht (40). Diese Erreger erfordern eine serologische Abklärung, einen Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) oder eine Histopathologie von reseziertem Herzklappengewebe (2, 30, 40).

Neben den Blutkulturen spielt die Echokardiographie eine entscheidende Rolle bei der Diagnose der IE. Sie dient dem Nachweis von Vegetationen, perivalvulären Komplikationen, wie Abszesse, Pseudoaneurysmen und neuen Dehiszenzen einer Klappenprothese, sowie intrakardialen Fisteln und Segelperforationen. Außerdem liefert sie Informationen über das Risiko einer Embolie (2, 30, 49, 50). Besteht der klinische Verdacht einer IE, wird für gewöhnlich eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Bei unzureichenden Ergebnissen bietet die transösophageale Echokardiographie (TOE) aufgrund ihrer höheren Bildqualität und Sensitivität genauere Ergebnisse (2, 30, 49-51). Ein negatives Echokardiogramm, welches sich bei etwa 15% aller IE-Fälle ergibt, schließt jedoch eine infektiöse Endokarditis nicht zwingend aus. In unklaren Fällen ist eine wiederholte Echokardiographie nach 5-7 Tagen erforderlich. Weitere bildgebende Verfahren wie CT, MRT und PET-CT (18F-FDG-PET-CT) gewinnen zunehmend an Bedeutung und werden nach den rezenten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) als ergänzende Instrumente bei komplexen Diagnosen empfohlen (30).

1.8 Therapie

Die erfolgreiche Therapie der IE erfordert eine vollständige mikrobielle Eradikation durch eine prolongierte Antibiotikatherapie sowie - bei etwa 50% der Endokarditispatienten notwendig - eine chirurgische Resektion des infizierten Materials, einschließlich der Rekonstruktion oder des vollständigen Ersatzes betroffener Herzklappen (2, 30). Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte die Therapie in enger Zusammenarbeit eines multidisziplinären „Endokarditis-Teams“, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen und Infektiologen, erfolgen (30).

Da vor der Entdeckung des Penicillins die IE in der Regel tödlich verlief, ist die medikamentöse Therapie zur Behandlung einer IE von entscheidender Bedeutung und sollte unmittelbar nach der Entnahme von drei Blutkulturen mit einer empirischen antimikrobiellen Initialtherapie beginnen (8, 14, 30). Wegen der geringen Bedeutung der körpereigenen Abwehr sind bakterizide gegenüber bakteriostatischen Antibiotikatherapien vorzuziehen (2, 30). Um eine ausreichende bakterizide Konzentration in der Tiefe der Vegetation zu erreichen, ist eine Antibiose in hohen

Dosen und über einen langen Zeitraum, in der Regel zwischen zwei und sechs Wochen für Nativklappen und mindestens sechs Wochen für Prothesenendokarditiden, erforderlich (2, 30).

Die empirisch kalkulierte Initialtherapie sollte aus Kombinationspräparaten bestehen und ist abhängig davon, ob eine Nativklappen- oder Prothesenendokarditis (frühe vs. späte PVE) vorliegt und ob die Infektion mit dem Gesundheitswesen in Verbindung steht (2, 30). Für Patienten mit Nativklappen oder Klappenprothesen länger als zwölf Monate nach Operation wird die intravenöse Gabe von Ampicillin in Kombination mit Ceftriaxon oder mit Flucloxacillin und Gentamicin empfohlen, um Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken abdecken zu können (2, 30). Für die empirische Therapie von HCA-IE oder früher PVE, die idealerweise methicillin-resistente Staphylokokken, Enterokokken und gramnegative Erreger, die nicht zur HACEK-Gruppe gehören, abdecken soll, wird eine Kombinationstherapie aus Vancomycin oder Daptomycin mit Gentamicin und Rifampicin zur Erstbehandlung empfohlen (2, 30).

Bei bekanntem Erreger muss die Therapie gemäß Antibiogramm erregerspezifisch angepasst werden, wobei die Auswahl, Dosierung und Dauer der Therapie von der Endokarditislokalisierung und den Erregerresistenzen abhängen (2, 5, 30, 52). Gemäß neuesten Studien hat sich die bisherige Praxis der umfassenden parenteralen Antibiose geändert. Bei stabilen Patienten kann nach einer anfänglichen 10-tägigen intravenösen Behandlung im Krankenhaus in Betracht gezogen werden, die Therapie entweder ambulant mittels intravenöser Therapie (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy - OPAT) oder zu Hause durch oralen Antibiotikatherapie abzuschließen (30, 53, 54)

Bei etwa der Hälfte aller Endokarditisfälle ist eine chirurgische Intervention aufgrund schwerwiegender Komplikationen notwendig (2). Die drei wichtigsten Indikationen für eine operativen Sanierung bei Linksherzendokarditis sind schwere Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion und die Prävention von Embolien (2, 30). Primär sollte eine Klappenrekonstruktion, sofern möglich, favorisiert und die Implantation von Fremdmaterial vermieden werden. Der optimale Zeitpunkt für eine Operation wird derzeit noch in aktuellen Studien untersucht (55, 56). Eine randomisierte Studie von Kang et al. über die Rolle der frühzeitigen Operation bei infektiöser Endokarditis zur

Prävention von Embolien hat gezeigt, dass im Vergleich zur konventionellen Behandlung, eine innerhalb von 48 Stunden durchgeführte Operation das Risiko eines embolischen Ereignisses bis 6 Monate nach dem Eingriff senken kann (55, 56).

Aufgrund der günstigen Prognose der Rechtsherzendokarditis (Krankenhausletalität <10%) wird die Indikation einer chirurgischen Intervention eher zurückhaltend gestellt und nur bei einer Vegetationsgröße ab 20 mm, dem Vorhandensein einer höhergradigen, nicht kompensierbaren Trikuspidalklappeninsuffizienz und bei einer persistierenden Bakteriämie durch schwer behandelbare Erreger von mehr als 7 Tagen in Erwägung gezogen (2). Bei einer Schrittmacher- oder ICD-Device-assoziierten Endokarditis (Implantable cardioverter defibrillator) ist in der Regel eine komplette Explantation erforderlich (57). Der optimale Zeitpunkt für die Reimplantation eines neuen CIED (Cardiac implantable electronic device) ist weiterhin unklar definiert und Gegenstand laufender Forschung (57).

Nach der chirurgischen Behandlung sollte die antimikrobielle Therapie, angepasst an den intraoperativen Befund, fortgeführt werden. Die Behandlungsdauer wird durch den Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie bestimmt (negative Blutkultur bei anfänglicher positiver Blutkultur), nicht durch den Tag der Operation. Im Falle positiver Klappenkulturen sollte eine erneute vollständige Antibiotikatherapie erwogen werden, wobei die Auswahl des Antibiotikums auf der Empfindlichkeit des zuletzt isolierten Bakterienstamms beruht (2, 30).

Hinsichtlich der Prognose gilt zu beachten, dass die infektiöse Endokarditis ohne medikamentöse oder chirurgische Behandlung tödlich verläuft. Trotz Fortschritten in Diagnose und Therapie liegt die Krankenhausletalität von IE-Patienten etwa bei 15-30%, und die 6-Monats-Sterblichkeit beträgt etwa 30% (8, 30, 57).

1.9 Ziele der Arbeit

Der Anteil an infektiösen Endokarditiden, die im Zusammenhang mit medizinischer Behandlung auftreten (HCA-IE), hat in den letzten Dekaden deutlich zugenommen und macht derzeit bis zu 47% aller IE-Fälle aus (27, 28).

Die HCA-IE ist im Vergleich zur ambulant erworbenen Endokarditis (CA-IE) mit einer höheren Morbidität und Letalität assoziiert (4, 7, 25). Die chirurgische Therapie ist in etwa der Hälfte aller IE-Fälle notwendig (2). Trotz des wachsenden Stellenwerts der HCA-IE wurden bisher nur begrenzte Forschungsarbeiten in diesem Bereich durchgeführt, und die klinischen Profile sowie die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der HCA-IE sind bisher nicht eindeutig definiert.

Das Hauptziel dieser Studie war es, die Resultate der chirurgischen Therapie der HCA-IE zu untersuchen. Insbesondere wurden die Morbidität und Letalität nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE im Vergleich zur CA-IE analysiert. Des Weiteren wurde untersucht, welche demografischen, klinischen und prozeduralen Faktoren mit der Morbidität und Letalität assoziiert sind.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, welche eine konsekutive Fallserie von Patienten untersucht, die aufgrund einer infektiösen Endokarditis operiert wurden. Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA4/092/22) durchgeführt. Eingeschlossen wurden 376 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die sich zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin aufgrund einer infektiösen Endokarditis einer chirurgischen Therapie unterzogen. Die Diagnose erfolgte gemäß den modifizierten Duke-Kriterien auf Basis klinischer, echokardiografischer und mikrobiologischer Befunde (2) (s. Tab. 2, Seite 25). Patienten, die fortgesetzten intravenösen Drogenkonsum aufwiesen, jünger als 18 Jahre waren, oder bei denen keine infektiöse Endokarditis vorlag, wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte die retrospektive Erfassung prä-, intra- und postoperativer Variablen, welche in Bezug auf das Vorliegen einer HCA-IE in Gruppe A und einer CA-IE in Gruppe B analysiert wurden. Durch eine logistische Regressionsanalyse wurden zudem Prädiktoren identifiziert, die die Frühletalität und -morbidity bedingen.

2.2 Modifizierte Duke-Kriterien zur Diagnostik der IE

Patienten, welche die Kriterien für eine definitive Diagnose gemäß den modifizierten Duke-Kriterien der ESC-Leitlinien von 2015 erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen (Studienzeitraum vor Veröffentlichung der aktuellen Leitlinien 2023) (2, 47, 48). Dabei wurde die Diagnose unter Berücksichtigung klinischer, mikrobiologischer und echokardiographischer Befunde gestellt (s. Tab. 2) (2, 47).

Tab. 2: Modifizierte Duke-Kriterien zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis - in Anlehnung an die ESC-Leitlinien von 2015 (2)

Hauptkriterien
<p>1. Positive Blutkulturen</p> <p>A) Endokarditistypische Erreger aus 2 getrennten Blutkulturen: - Strep. viridans o. bovis, HACEK-Gruppe, S. aureus, Enterokokken (ohne Primärherd)</p> <p>B) Persistenz positiver Blutkulturen - > 2 positive Blutkulturen, die mehr als 12h, oder 3 Blutkulturen, die mehr als 1h auseinander liegen</p> <p>C) Positive Coxiella burnetii Serologie</p> <p>2. Positive Bildgebung</p> <p>A) positives Echokardiogramm - flottierende Vegetation auf Klappe/ Halteapparat, Abszess, Pseudoaneurysma, Fistel, Perforation, neue Dehiszenz</p> <p>B) neue Klappeninsuffizienz</p>
Nebenkriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prädisposition: Herzerkrankung oder i.v. Drogenmissbrauch 2. Fieber > 38,0°C 3. Gefäßbefunde: arterielle Embolie, septischer Lungeninfarkt, mykotisches Aneurysma, Hirnblutung, konjunktivale Einblutung, Janeway-Läsionen 4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Spots, Rheumafaktor 5. Mikrobiologie: Positive Blutkultur, jedoch nicht übereinstimmend mit Hauptkriterium; oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion vereinbar mit einer infektiösen Endokarditis
Wahrscheinlichkeit
<p>Definitive infektiöse Endokarditis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bakteriologische/pathologische Zeichen von Vegetationen/großen Thromben/ intrakardialen Abszessen oder - 2 Hauptkriterien oder - 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien oder - 5 Nebenkriterien <p>mögliche infektiöse Endokarditis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium oder - 3 Nebenkriterien

2.3 Definitionen

Unter HCA-IE werden Endokarditiden zusammengefasst, die im Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung von Patienten auftreten und sowohl die im Krankenhaus erworbenen Endokarditiden (nosokomial) als auch Endokarditiden umfassen, die außerhalb des Krankenhauses bei Patienten mit intensivem Kontakt zum Gesundheitswesen auftreten und als nosohusial bezeichnet werden (58). In dieser Arbeit wurde die HCA-IE wie folgt definiert:

- (1) Das Auftreten von Symptomen 48 Stunden nach Hospitalisierung (Hospitalisierung aus anderem Grund als IE).
- (2) Ein Krankenhausaufenthalt von zwei oder mehr Tagen innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Auftreten der Endokarditis, der mit invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einherging.
- (3) Das Auftreten von Symptomen bei Patienten mit umfangreichem Kontakt zum Gesundheitswesen innerhalb der letzten 3 Monate, wie beispielsweise Hämodialysetherapie, intravenöse Chemotherapie oder Aufenthalt in einem Pflegeheim.
- (4) Das Auftreten von Symptomen nach invasiven ambulanten Manipulationen, die eine Endokarditis verursachen können, innerhalb der letzten drei Monate, einschließlich zahnärztlicher Eingriffe.
- (5) Definitionsgemäß wurden außerdem alle frühen Prothesenendokarditiden, einschließlich der Infektion nach operativer Klappenrekonstruktion, die innerhalb von 12 Monaten nach dem Eingriff auftraten, als HCA-IE erfasst.
- (6) Sofern intravaskuläre Katheter oder andere dauerhafte Katheter bei Symptombeginn vorhanden waren, wurde die Infektion als HCA-IE definiert.

Endokarditiden, die kein Kriterium einer HCA-IE aufwiesen, wurden als CA-IE betrachtet.

Prädispositionen wurden als Bedingungen erfasst, die das Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis erhöhen, darunter Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzfehler, prothetische Herzklappen und elektronische kardiale Implantate, vorherige Endokarditiden, chronische Erkrankungen wie Diabetes, Niereninsuffizienz oder

immunsupprimierende Erkrankungen sowie immunsupprimierende Therapien, chronischer Alkoholabusus und extrakardiale Infektionen (s. Tab. 3, Seite 33-34).

Als „kritische Erreger“ wurden aufgrund von Faktoren wie Antibiotikaresistenz, intrazellulärer Infektion, langsamem Wachstum, Verursachung destruierender Infektionen oder Biofilmbildung und dadurch begrenzter Penetration von Antibiotika folgende Erreger zusammengefasst: *Brucella* spp, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila* spp, *Bartonella* spp, *Tropheryma whippellii*, Pilze (*Candida*, *Aspergillus*), gramnegative Erreger, die nicht zur HACEK-Gruppe gehören (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*), sowie *Staphylococcus lugdunensis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und andere resistente Erreger wie z.B. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

Komplexe Eingriffe wurden als solche definiert, die über eine isolierte Erst- oder Re-OP an einer Herzklappe hinausgingen. Gemäß den ESC-Leitlinien von 2015 umfassten nicht-elektive Eingriffe sowohl dringende Eingriffe (OP innerhalb von 7 d nach Diagnosestellung) als auch Notfälle (OP innerhalb von 24 Stunden) (2).

Als lokal unkontrolliert wurden Infektionen klassifiziert, die im intraoperativen Befund die Klappentaschen oder -segel bzw. die Prothesengrenzen perivalvulär überschritten (z.B. Abszesse, Fisteln).

Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftraten, definierten die perioperative Letalität (30-d-Letalität).

Ein Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) von mehr als 7 Tagen wurde als frühe Morbidität definiert und diente als Indikator für eine gesteigerte Beanspruchung von Krankenhausressourcen.

2.4 Risikoeinschätzung

Der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) ist ein Punktesystem, das zur Bewertung von 1-Jahres-Letalitätsraten dient und dabei 19 chronische Begleiterkrankungen sowie das

Patientenalter berücksichtigt. Bei der Berechnung des Index wurden folgende Komorbiditäten einbezogen: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Kollagenose, gastroduodenale Ulkuskrankheit, Lebererkrankung (leicht bis schwer), Diabetes mit und ohne Organschäden, Hemiplegie, Nierenerkrankung (moderat bis schwer), HIV, Tumorerkrankung, sowie das Patientenalter ab 50 Jahren (59).

Der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde verwendet, um das perioperative Risiko eines herzchirurgischen Eingriffs einzuschätzen und berücksichtigt folgende Faktoren: Alter, Geschlecht, COPD, extrakardiale Arterienerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung, vorangegangene Herzoperation, aktive Endokarditis, präoperativer Intensivpatient, Nierendysfunktion, Diabetes (insulinabhängig), instabile Angina pectoris, linksventrikuläre Dysfunktion, frischer Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie, NYHA-Klassifikation, Dringlichkeit des Eingriffs, Kombinationseingriff und Operation an der thorakalen Aorta (60, 61).

2.5 Operative und medikamentöse Behandlung

Die durchgeführten Operationen erfolgten über eine mediane Sternotomie. Nach systemischer Heparinisierung wurde die Herz-Lungen-Maschine zur Etablierung eines extrakorporalen Kreislaufs (EKZ) durch arterielle Kanülierung der Aorta ascendens und durch venöse Kanülierung des rechten Vorhofs bzw. beider Hohlvenen angeschlossen. Die Perfusion erfolgte überwiegend normotherm und nur in Einzelfällen in milder Hypothermie (34°C). Der kardioplegische Herzstillstand wurde durch intermittierende antegrade Blutkardioplegie nach Calafiore oder durch Kardioplegie nach Bretschneider induziert. Während des Eingriffs erfolgte ein vollständiges Debridement des infizierten Gewebes, das zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt wurde. Nach dem Debridement erfolgte eine lokale Desinfektion mit Betaisodona-Lösung. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Infektion bzw. Destruktion erfolgte entweder eine Rekonstruktion der betroffenen Herzklappe oder ein vollständiger Ersatz durch eine biologische oder mechanische Prothese. Intraoperativ identifizierte perivalvuläre Destruktionen wie Abszesse oder Fisteln

wurden nach Debridement und Desinfektion entweder durch direkte Naht oder mittels Perikard-Patch rekonstruiert. Intraoperativ wurde die Klappenfunktion mittels transösophagealer Echokardiographie (TOE) kontrolliert. Vor dem Thoraxverschluss wurden temporäre Schrittmacherelektroden platziert und Drainagen eingelegt.

Die perioperative Antibiotika-Therapie wurde leitliniengerecht durchgeführt (abhängig vom OP-Datum entsprechend ESC-Leitlinien 2009 und 2015) (2, 5). Anhand der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung (Blutkulturen bzw. Klappenkulturen) wurde die Antibiotika-Therapie entsprechend des Resistogrammes der identifizierten Erreger angepasst. Bei Fehlen eines identifizierten Erregers wurde eine empirische Antibiotikatherapie durchgeführt. In Abhängigkeit vom Lokalbefund und den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchung erfolgte die postoperative Antibiotikatherapie über 2-6 Wochen (2).

2.6 Erhebung der Daten

Die Erhebung prä-, intra- und postoperativer Studiendaten erfolgte durch die retrospektive Auswertung von Patientenakten sowie aus den EDV-Systemen der Charité (SAP i.s.h.med, COPRA5, COPRA6). Dabei wurden folgende Patientenparameter in einer pseudonymisierten Datenbank erfasst:

- 1) *Präoperative Basisdaten*: demografische Daten, kardiale und nicht-kardiale Prädispositionen, kardiale und extrakardiale Komorbiditäten, klinische Symptome und präoperative Komplikationen, Charlson-Index, EuroSCORE II
- 2) *Charakteristika der IE*: Endokarditislokalisation, echokardiografische Befunde, präoperative antibiotische Therapie
- 3) *Potentielle Quelle der Infektion*
- 4) *Mikrobiologische Daten präoperativer Blutkulturen*
- 5) *Operative Daten*: OP-Indikation, OP-Dringlichkeit, OP-Prozedur, Begleiteingriffe, intraoperative Befunde
- 6) *Perioperative Letalität und Morbidität*: Letalität \leq 30 Tagen und deren Ursache, postoperative Komplikationen einschließlich Rethorakotomie \leq 2 Tagen, Re-OP \leq 30 Tagen, perioperative Transfusionen, Dauer der mechanischen und

pharmakologischen Kreislaufunterstützung, Dauer der Respiratortherapie, ITS-Aufenthalt und Krankenhausaufenthalt.

2.7 Statistische Auswertung

Der Datensatz wurde anschließend in das Statistikprogramm R, Version 4.2.0 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.) und die Entwicklungsumgebung RStudio übertragen und eine deskriptive Datenanalyse sowie eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Tabellen zusammengefasst bzw. mittels Balkendiagrammen, Boxplots und Forest-Plot grafisch dargestellt.

2.7.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik umfasste bei kontinuierlichen metrischen Variablen die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen in Fällen normalverteilter Daten bzw. von Median mit 25. und 75. Perzentile in Fällen nicht-normalverteilter Daten. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Um einen Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen (CA-IE vs. HCA-IE) durchführen zu können, wurde zuerst mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft, ob die metrisch skalierten Variablen einer Normalverteilung folgten, bevor der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet wurde. Falls die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt war, wurde stattdessen der Wilcoxon-Test verwendet. Für kategoriale Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

2.7.2 Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse

Um relevante Faktoren zu identifizieren, die mit den definierten Endpunkten Letalität (≤ 30 Tage) und Morbidität (ITS-Aufenthalt >7 Tage) assoziiert sind, wurde eine multivariate binäre logistische Regression durchgeführt. Dabei wurden folgende prädefinierte demografische, klinische und prozedurale Variablen analysiert: Alter,

Geschlecht, HCA-IE, EuroSCORE II, Charlson-Index, Vorhandensein kritischer Erreger, Vorliegen einer lokal unkontrollierten Infektion, komplexer Eingriff (im Vergleich zu nur einer einfachen Operation an einer Herzklappe und Re-Operation). Die Ergebnisse der logistischen Regression wurden als Odds Ratios (OR) und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) für jede unabhängige Variable angegeben und als Forest Plots visualisiert. Damit wird der Effekt jeder unabhängigen Variable auf die Eintritts-Wahrscheinlichkeit der definierten Endpunkte bestimmt, wenn sich die jeweilige unabhängige Variable um eine Einheit ändert, während andere Variablen konstant gehalten werden. Um die Signifikanz der beobachteten Zusammenhänge bewerten zu können, wurde der p-Wert berechnet, der unterhalb von 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Basisdaten und Charakteristika der Endokarditis

Von den 376 Patienten, die während des Untersuchungszeitraums aufgrund einer infektiösen Endokarditis operiert wurden, waren 279 (74,2%) männlich und 97 (25,8%) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 63,9 Jahre. Patienten mit einer HCA-IE waren dabei im Vergleich zu den CA-IE Patienten durchschnittlich 3 Jahre älter (s. Tab. 3). Hinsichtlich weiterer demografischer Daten (Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und BMI) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden IE-Gruppen festgestellt werden. Die klinische Symptomatik unterschied sich bezüglich Fieber und thrombembolischer Ereignisse zwischen den Gruppen nicht, während Symptome einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (Dyspnoe NYHA \geq III) tendenziell häufiger bei HCA-IE-Patienten auftraten. Berücksichtigt werden muss, dass zur Dyspnoesyndromatik auch weitere Faktoren wie LV-Dysfunktion (LVEF \leq 40%), COPD und Nierenversagen beitragen (s. Tab. 3 und 4). Der klinische Zustand der HCA-IE-Patienten war kritischer, da in dieser Gruppe präoperativ häufiger eine invasive Beatmung und eine pharmakologische Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen erforderlich war.

Bezüglich zurückliegender Endokarditiden, zurückliegender Herzklappeneingriffe, vorbestehender (kongenitaler und erworbener) Herzklappenerkrankungen, implantierter kardialer elektronischer Geräte, extrakardialer Infektionen, Diabetes mellitus, Immunsuppression, chronischer Hämodialyse und chronischem Alkoholabusus (s. Tab. 3) zeigten HCA-IE-Patienten in der Summe eine erhöhte Prävalenz sowohl kardialer als auch extrakardialer Prädispositionen für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis. Darüber hinaus wiesen sie signifikant häufiger mehr als eine dieser Prädispositionen auf (s. Tab. 4).

Sowohl die Komorbidität als auch das perioperative Risiko waren in der HCA-IE-Gruppe signifikant erhöht, wie die Daten zum Charlson-Index und zum EuroSCORE II zeigen (s. Tab. 3). Dabei wiesen HCA-IE-Patienten eine statistisch signifikant erhöhte Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen und einem Zustand nach Myokardinfarkt auf. Ferner zeigte sich, dass HCA-IE-Patienten außerdem häufiger von präoperativem

Vorhofflimmern betroffen waren. In Bezug auf extrakardiale Begleiterkrankungen wiesen HCA-IE-Patienten eine erhöhte Prävalenz von Niereninsuffizienz auf, wobei 15% von ihnen auf regelmäßige Hämodialysebehandlungen angewiesen waren. Darüber hinaus waren sie vermehrt von pulmonaler Hypertonie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2), arterieller Hypertonie sowie Erkrankungen mit Störung des Immunsystems betroffen (s. Tab. 3). Diese Befunde verdeutlichen, dass HCA-IE-Patienten insgesamt häufiger relevante kardiale und extrakardiale Begleiterkrankungen aufwiesen, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen oder Letalität während oder nach der Herzoperation darstellen können.

Tab. 3: Präoperative Basisdaten

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
Alter*	63.9 ± 13.3	62.6 ± 13.5	65.5 ± 12.9	0.040
männliches Geschlecht	279 (74.2%)	152 (74.9%)	127 (73.4%)	0.746
BMI*	26.7 ± 6.1	26.5 ± 5.7	27.0 ± 6.5	0.450
Fieber	241 (64.1%)	135 (66.5%)	106 (61.3%)	0.292
Embolie	115 (30.6%)	67 (33.0%)	48 (27.7%)	0.270
zentral	64 (17.0%)	39 (19.2%)	25 (14.5%)	0.221
peripher	29 (7.7%)	14 (6.9%)	15 (8.7%)	0.520
multiple	22 (5.9%)	14 (6.9%)	8 (4.6%)	0.349
Herzinsuffizienz (NYHA ≥ III)	241 (64.1%)	122 (60.1%)	119 (68.8%)	0.080
präop. Kreislaufunterstützung ¹	81 (21.5%)	31 (15.3%)	50 (28.9%)	0.001
präop. Intubation	63 (16.8%)	26 (12.8%)	37 (21.4%)	0.026
Z.n. Endokarditis	27 (7.2%)	11 (5.4%)	16 (9.3%)	0.152
Z.n. Herzklappeneingriff	107 (28.5%)	45 (22.2%)	62 (35.8%)	0.003
vorbest. Klappenerkrankungen	84 (22.3%)	47 (23.2%)	37 (21.4%)	0.682
kardiales elektronisches Gerät	43 (11,4%)	18 (8.9%)	25 (14.5%)	0.090
koronare Herzerkrankung	155 (41.2%)	64 (31.5%)	91 (52.6%)	<0.001
Z.n. Myokardinfarkt	64 (17.0%)	24 (11.8%)	40 (23.1%)	0.003
Vorhofflimmern	156 (41.5%)	74 (36.5%)	82 (47.4%)	0.032
andere Rhythmusstörungen	22 (5.9%)	12 (5.9%)	10 (5.8%)	0.957
pulmonale Hypertonie	90 (23.9%)	33 (16.3%)	57 (32.9%)	<0.001

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
zerebrovaskuläre Erkrankung	101 (26.9%)	48 (23.6%)	53 (30.6%)	0.127
COPD	63 (16.8%)	32 (15.8%)	31 (17.9%)	0.577
Niereninsuffizienz ²	184 (48.9%)	71 (35.0%)	113 (65.3%)	<0.001
akut	93 (24.7%)	44 (21.7%)	49 (28.3%)	0.136
chronisch	132 (35.1%)	41 (20.2%)	91 (52.6%)	<0.001
chron. Hämodialyse	26 (6.9%)	0 (0.0%)	26 (15.0%)	<0.001
pAVK	84 (22.3%)	27 (13.3%)	57 (32.9%)	<0.001
Diabetes	123 (32.7%)	47 (23.2%)	76 (43.9%)	<0.001
IDDM	60 (16.0%)	25 (12.3%)	35 (20.2%)	0.037
NIDDM	63 (16.8%)	22 (10.8%)	41 (23.7%)	<0.001
arterielle Hypertonie	244 (64.9%)	110 (54.2%)	134 (77.5%)	<0.001
extrakardiale Infektion	187 (49.7%)	101 (49.8%)	86 (49.7%)	0.993
Immunsuppression ³	131 (34.8%)	59 (29.1%)	72 (41.6%)	0.011
chron. Alkoholabusus	49 (13.0%)	26 (12.8%)	23 (13.3%)	0.889
Charlson-Komorbiditätsindex**	5.0 (3.0, 7.0)	4.0 (2.0, 6.0)	7.0 (4.0, 8.0)	0.001
EuroSCORE II**	11.2 (4.7, 27.4)	7.1 (2.9, 17.5)	17.8 (8.8, 34.4)	<0.001

* Mittelwert ± Standardabweichung; ** Median (25., 75. Perzentil)

¹ pharmakologische Kreislaufunterstützung

² die akute und chronische Niereninsuffizienz umfasst jeweils auch die akut-auf-chronischen Fälle

³ Immunsuppression beinhaltet sowohl immunsuppressive Erkrankungen als auch immunsuppressive Therapie

Während die Mehrheit der Patienten eine Infektion nativer Herzklappen aufwies, traten Prothesenendokarditiden, bedingt durch die Definition (s. Material und Methoden, S. 26), bei HCA-IE im Vergleich zu CA-IE-Patienten deutlich häufiger auf. Die Aortenklappe wurde als Hauptlokalisation der Infektion in beiden Gruppen identifiziert. Die differenzierte Betrachtung der Endokarditislokalisation ergab, abgesehen von einer leicht erhöhten Beteiligung mehrere Klappen in der HCA-IE-Gruppe, keinen signifikanten Unterschied (s. Tab. 4).

Auch die echokardiografischen Befunde zeigten keine wesentlichen Abweichungen zwischen den Gruppen hinsichtlich Vegetationen, neu aufgetretener Herzklappeninsuffizienz, Abszessen und Fisteln oder der Herzfunktion. Hingegen wurde signifikant häufiger eine Prothesendehiszenz bei HCA-IE-Patienten festgestellt,

was mit der höheren Rate an prothetischem Klappenersatz in der Krankengeschichte dieser Gruppe einhergeht (s. Tab. 4).

Ohne Unterschied zwischen den Gruppen erhielten rund 94% aller Patienten präoperativ eine Antibiotikatherapie, welche mehrheitlich dem Resistogramm der Erreger entsprach. Die längere Dauer der präoperativen Antibiotikatherapie in der HCA-IE-Gruppe könnte ein Hinweis darauf sein, dass aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos öfter die primäre Strategie in einer pharmakologischen Therapie bestand (s. Tab. 4).

Tab. 4: Charakteristika der IE

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
> 1 Prädisposition	219 (58.2%)	96 (47.3%)	123 (71.1%)	<0.001
Nativklappenendokarditis	269 (71.5%)	158 (77.8%)	111 (64.2%)	0.003
Klappenprothesenendokarditis	107 (28.5%)	45 (22.2%)	62 (35.8%)	0.003
Z.n. Klappenersatz	96 (25.5%)	44 (21.7%)	52 (30.1%)	0.063
Z.n. Klappenrekonstruktion	11 (2.9%)	1 (0.5%)	10 (5.8%)	0.002
IE einer Herzklappe	313 (83.2%)	172 (84.7%)	141 (81.5%)	0.404
Aortenklappe isoliert	176 (46.8%)	91 (44.8%)	85 (49.1%)	0.404
Mitralklappe isoliert	127 (33.8%)	76 (37.4%)	51 (29.5%)	0.104
Pulmonalklappe isoliert	3 (0.8%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0.108
Trikuspidalklappe isoliert	7 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.9%)	0.173
IE mehrerer Herzklappen	63 (16.8%)	31 (15.3%)	32 (18.5%)	0.404
AK + MK	56 (14.9%)	29 (14.3%)	27 (15.6%)	0.720
AK + PK	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0.280
AK + TK	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0.910
MK + TK	3 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0.471
AK + MK + PK	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0.280
Vegetation	293 (77.9%)	161 (79.3%)	132 (76.3%)	0.483
isoliert	172 (45.7%)	93 (45.8%)	79 (45.7%)	0.977
multiple	121 (32.2%)	68 (33.5%)	53 (30.6%)	0.554
> 10mm	218 (58.0%)	116 (57.1%)	102 (59.0%)	0.722
neue Herzklappeninsuffizienz	262 (69.7%)	149 (73.4%)	113 (65.3%)	0.089
neue Prothesendehiszenz	29 (7.7%)	9 (4.4%)	20 (11.6%)	0.010

Abszess/ Fistel	50 (13.3%)	23 (11.3%)	27 (15.6%)	0.223
LVEF ≤ 40%	62 (16.5%)	28 (13.8%)	34 (19.7%)	0.127
LVEDD > 55mm	61 (16.2%)	35 (17.2%)	26 (15.0%)	0.562
präop. Antibiotikatherapie	353 (93.9%)	191 (94.1%)	162 (93.6%)	0.857
resistogrammgerecht	255 (72.2%)	131 (68.6%)	124 (76.5%)	0.139
Dauer der präop. Antibiotikatherapie*	7.0 (3.0, 15.0)	6.0 (2.0, 13.0)	8.0 (3.0, 17.0)	0.030

* Median (25., 75. Perzentil)

3.2 HCA-IE und potentielle Infektionsquellen

Tabelle 5 listet die beobachteten Häufigkeiten der gemäß Definition (s. Material und Methoden, S. 26) untergliederten HCA-IE auf. Demnach war die HCA-IE mit annähernd 40% am häufigsten mit einer zurückliegenden stationären Behandlung (<3 Monate) assoziiert, die mit einem operativen Eingriff (22,5%), invasiver Diagnostik (12,1%) und/oder intravenöser Therapie (9,2%) einherging. Während einer aktuellen stationären Behandlung, die nicht primär aufgrund einer Endokarditis erfolgte, entwickelten 18,5% eine HCA-IE. Mit 43,4% waren vaskuläre Katheter (temporäre bzw. dauerhafte periphere oder zentrale intravenöse Katheter) die häufigste potentielle Infektionsquelle. In 15% wurde eine HCA-IE bei Hämodialyse-Patienten beobachtet, die aufgrund der terminalen Niereninsuffizienz und der chronischen Behandlung eine besondere Risikogruppe darstellen.

Tab. 5: Untergliederung der HCA-IE Patienten und potentielle Infektionsquellen

	n = 173 (46.1%)
1) Frühe Prothesenendokarditis (<1 J.)	32 (18.5%)
2) Nosokomial (>48 h nach KH-Aufnahme)	32 (18.5%)
3) Stationäre Behandlung (>2 d, innerhalb <3 Monate vor Symptombeginn)	69 (39.9%)
- invasive Diagnostik	21 (12.1%)
- intravenöse Medikation	16 (9.2%)
- operativer Eingriff	39 (22.5%)
• kardiochirurgisch	12 (6.9%)
• nicht kardiochirurgisch	27 (15.6%)
4) Extensive healthcare contact (<3 Monate)	61 (35.3%)
- Hämodialyse	26 (15.0%)
- i.v. Therapie	12 (6.9%)

- dauerhafter ZVK, parenterale Ernährung	9 (5.2%)
- dauerhafter anderer Katheter	9 (5.2%)
- Pflegeheim o.ä.	9 (5.2%)
5) Invasive ambulante Prozeduren (<3 Monate)	15 (8.7%)
- Infiltrationen/Injektionen	6 (3.5%)
- invasive zahnärztliche Manipulation	3 (1.7%)
- gastrointestinale Manipulation	2 (1.2%)
- andere	4 (2.3%)
Präoperativer Katheter¹	96 (55.5%)
- vaskulärer Katheter	75 (43.4%)
- urologischer Katheter	21 (12.1%)

*Mehrfachbesetzung möglich

¹ Die präoperativen vaskulären Katheter umfassen: PVK, ZVK (ZVK, Port-Katheter, Broviac-Katheter, PICC) und Dialysekatheter. Die urologischen Katheter umfassen: Blasen Katheter (suprapubisch und transurethral) und Ureterkatheter; (inkludiert sind hier auch die Katheter der Subgruppe 4: „extensive healthcare contact“)

3.3 Mikrobiologische Daten präoperativer Blutkulturen

Betrachtet man die gesamte Patientenkohorte, waren *Staphylococcus aureus* (21,5%), gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* (13,3%) und *Enterococcus faecalis* (12,5%) die häufigsten Erreger und verantwortlich für 47,3% der Endokarditisfälle. Die Erregerverteilung in präoperativen Blutkulturen, die in Abbildung 2 dargestellt wird, variierte erheblich zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit HCA-IE wiesen im Vergleich fast doppelt so viele Infektionen auf, die von Staphylokokken (52,6% vs. 28,1%) und Enterokokken (20,2% vs. 9,4%) verursacht wurden. Dies betraf vor allem *Staphylococcus aureus* (24,9% vs. 18,7%), *Staphylococcus epidermidis* (22% vs. 5,9%) und *Enterococcus faecalis* (17,9% vs. 7,9%). Darüber hinaus wurde auch eine höhere Prävalenz von methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei HCA-IE-Patienten festgestellt (4,6% vs. 1,0%). Hingegen waren Streptokokken, vor allem Streptokokken der Viridans-Gruppe, häufiger ursächlich in der CA-IE-Gruppe (25,6% vs. 10,4%).

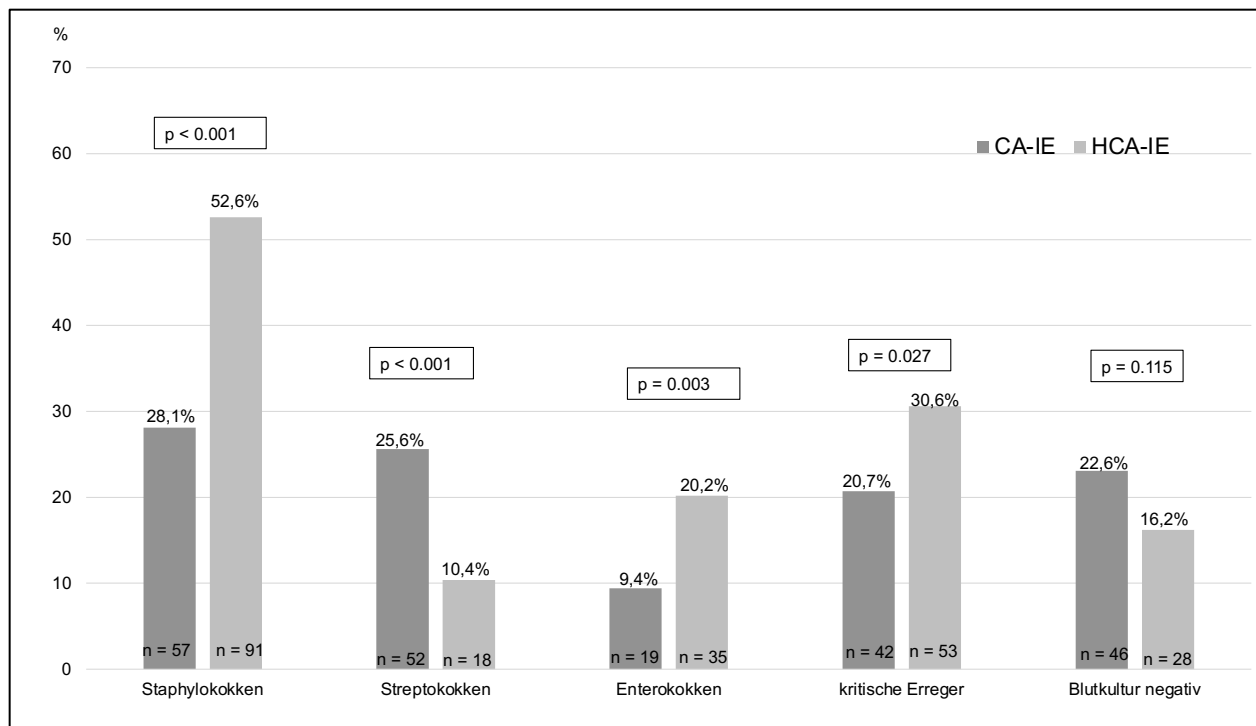


Abb. 2: Häufigkeiten wichtiger Erregergruppen in HCA-IE und CA-IE

*präoperative Blutkulturen; Mehrfachinfektionen erfasst

Die Kategorie der „kritischen Erreger“, die durch Faktoren wie Antibiotikaresistenz, intrazellulärer Infektion, langsames Wachstum, Verursachung destrukturierender Infektionen oder Bildung von Biofilmen gekennzeichnet sind und infolgedessen eine begrenzte Penetration von Antibiotika aufweisen können, zeigten bei HCA-IE-Patienten ebenfalls eine signifikant höhere statistische Prävalenz und weisen auf eine größere Herausforderung bei der Behandlung dieser Patientengruppe hin. Eine detaillierte Erregerverteilung gibt Tabelle 6 wieder.

Tab. 6: Mikrobiologische Daten präoperativer Blutkulturen

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
Staphylokokken	148 (39.4%)	57 (28.1%)	91 (52.6%)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	81 (21.5%)	38 (18.7%)	43 (24.9%)	
- MSSA	71 (18.9%)	36 (17.7%)	35 (20.2%)	
- MRSA	10 (2.7%)	2 (1.0%)	8 (4.6%)	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	6 (1.6%)	2 (1.0%)	4 (2.3%)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50 (13.3%)	12 (5.9%)	38 (22.0%)	

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
<i>Staphylococcus hämolyticus</i>	4 (1.1%)	3 (1.5%)	1 (0.6%)	
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	
<i>Staphylococcus capitis</i>	4 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	
Streptokokken	70 (18.6%)	52 (25.6%)	18 (10.4%)	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i>	29 (7.7%)	22 (10.8%)	7 (4.0%)	
<i>Streptococcus bovis/gallolyticus</i>	14 (3.7%)	8 (3.9%)	6 (3.5%)	
<i>Streptococcus mutans</i>	5 (1.3%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	
<i>Streptococcus gordonii</i>	8 (2.1%)	7 (3.4%)	1 (0.6%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (1.6%)	3 (1.5%)	3 (1.7%)	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (0.8%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (1.1%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	
Enterokokken	54 (14.4%)	19 (9.4%)	35 (20.2%)	0.003
<i>Enterococcus faecalis</i>	47 (12.5%)	16 (7.9%)	31 (17.9%)	
<i>Enterococcus faecium</i>	7 (1.9%)	3 (1.5%)	4 (2.3%)	
Pilze	5 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (2.3%)	0.125
Andere Erreger	50 (13.3%)	35 (17.2%)	15 (8.7%)	0.015
Kritische Erreger¹	95 (25.3%)	42 (20.7%)	53 (30.6%)	0.027
Blutkultur-negative Endokarditis	74 (19.7%)	46 (22.6%)	28 (16.2%)	0.115

*Mehrfachinfektionen erfasst

¹Als „**kritische Erreger**“ folgende Erreger zusammengefasst: *Brucella spp*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila spp*, *Bartonella spp*, *Tropheryma whippelii*, Pilze (*Candida*, *Aspergillus*), gramnegative Erreger, die nicht zur HACEK-Gruppe gehören (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*), sowie *Staphylococcus lugdunensis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und andere resistente Erreger wie z.B. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

3.4 Operative Daten

Bezüglich der Operationsindikationen zeigte sich, dass für die HCA-IE die Notwendigkeit zum Eingriff häufiger aus einer unkontrollierten Infektion resultierte (s. Tab. 7). Überwiegend handelte es sich dabei um lokal unkontrollierte, d.h. die

Klappengrenzen überschreitende Infektionen. Damit könnte die Tendenz zu vermehrt nicht-elektiv durchgeführten Operationen in der HCA-IE-Gruppe einhergehen.

Die am häufigsten durchgeführten Operationen waren isolierte Eingriffe an der Aortenklappe bzw. der Mitralklappe ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch der Anteil an Mehrfachklappeneingriffen unterschied sich nicht. Re-Operationen wurden bei HCA-IE-Patienten statistisch signifikant häufiger durchgeführt als bei CA-IE-Patienten, was maßgeblich aus dem höheren Anteil von Patienten mit einer frühen Prothesenendokarditis (early PVE) resultierte. Aufgrund vermehrt lokal unkontrollierter Infektionen in der HCA-IE-Gruppe waren hier häufiger perivalvuläre Patch-Rekonstruktionen erforderlich, allerdings erreichte dieser Unterschied statistisch keine Signifikanz.

Insgesamt unterschieden sich die Aortenabklemmzeit und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (CPB) kaum zwischen den Gruppen (s. Abb. 3). Die etwas verlängerte OP-Dauer in der HCA-IE-Gruppe mit einer Tendenz zur Signifikanz kann sich aus der größeren Anzahl an Re-Operationen erklären.

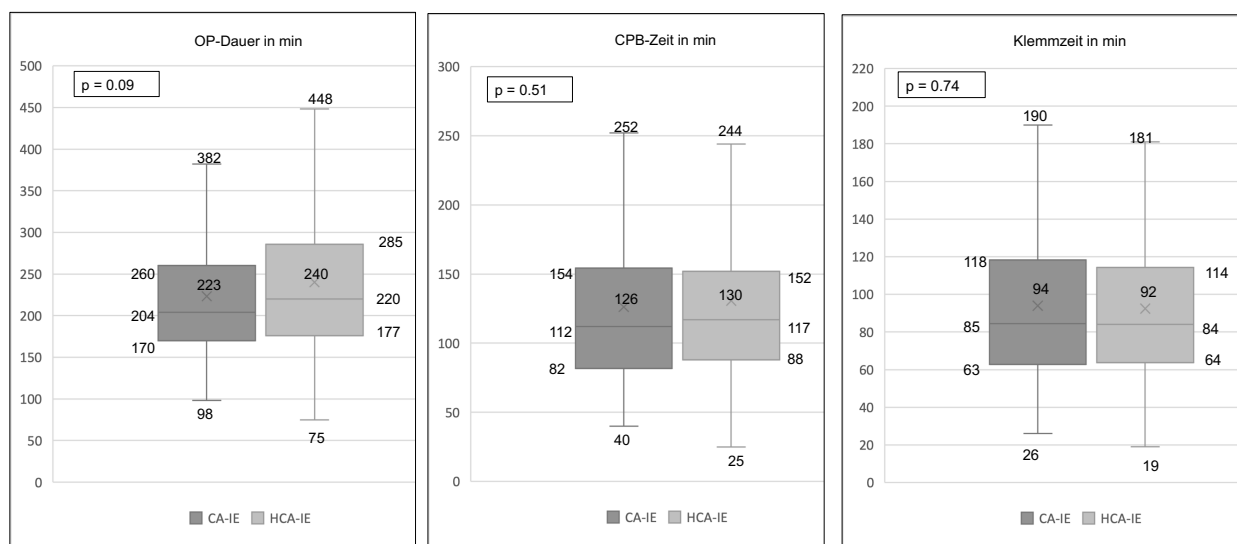


Abb. 3: Boxplots - Intraoperative Zeiten

**dargestellt sind Mittelwert (x), Median (durchgezogene Linie), unteres und oberes Quartil, sowie unterer und oberer Whisker; Ausreißer wurden zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet*

Als häufigster Begleiteingriff wurde bei 13,3% der Patienten (n=50) eine koronare Bypass-OP (CABG) durchgeführt. Bezüglich der Begleiteingriffe unterschieden sich

die Gruppen nur hinsichtlich der Explantation von Katheter- oder Port-Systemen und der Implantation von epimyokardialen Schrittmachern, die jeweils bei HCA-IE-Patienten signifikant häufiger durchgeführt wurden. Bei insgesamt 23 Patienten war die Anwendung einer mechanischen Kreislaufunterstützung notwendig (13 ECMO, 10 IABP), die im Median 3 Tage andauerte, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt wurden. Tabelle 7 präsentiert einen detaillierten Überblick aller OP-Prozeduren und weiterer Begleiteingriffe.

Intraoperativ verstarben insgesamt drei Patienten (0,08%). Von diesen drei Patienten gehörten zwei zur HCA-IE-Gruppe und einer zur CA-IE-Gruppe, ohne statistisch signifikanten Unterschied. Die Todesursachen waren in zwei Fällen therapierefraktäre Blutungen und in einem Fall eine nicht rekonstruierbare Ventrikelruptur der linksventrikulären Hinterwand.

Tab. 7: Operative Daten

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
OP-Indikation				
Herzinsuffizienz	272 (72.3%)	150 (73.9%)	122 (70.5%)	0.466
Embolieprävention	215 (57.2%)	119 (58.6%)	96 (55.5%)	0.541
Unkontrollierte Infektion	201 (53.5%)	97 (47.8%)	104 (60.1%)	0.017
Nicht-elektiver Eingriff¹	301 (80.1%)	156 (76.8%)	145 (83.8%)	0.092
lokal unkontrollierte Infektion	173 (46.0%)	81 (39.9%)	92 (53.2%)	0.010
OP-Prozedur:				
Re-OP	112 (29.8%)	48 (23.6%)	64 (37.0%)	0.005
AKE/ AKR	244 (64.9%)	126 (62.1%)	118 (68.2%)	0.214
MKE/ MKR	192 (51.1%)	109 (43.7%)	83 (48.0%)	0.269
TKE/ TKR	17 (4.5%)	8 (3.9%)	9 (5.2%)	0.557
PKE/ PKR	5 (1.3%)	3 (1.5%)	2 (1.2%)	0.786
Einzelklappeneingriff	298 (79.3%)	162 (79.8%)	136 (78.6%)	0.777
Doppelklappeneingriff	74 (19.7%)	39 (19.2%)	35 (20.2%)	0.804
Dreifachklappeneingriff	4 (1.1%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	0.872
Mechanische Prothese	27 (7.2%)	25 (12.3%)	2 (1.2%)	<0.001

Biologische Prothese	347 (92.3%)	176 (86.7%)	171 (98.8%)	<0.001
Perivalvuläre Patch-Rekonstruktion	45 (12.0%)	20 (9.9%)	25 (14.5%)	0.171
Begleiteingriffe:				
Koronarrevaskularisation	50 (13.3%)	25 (12.3%)	25 (14.5%)	0.543
Ersatz der Aorta ascendens	27 (7.2%)	13 (6.4%)	14 (8.1%)	0.527
Verschluss des linken Herzohres	24 (6.4%)	10 (4.9%)	14 (8.1%)	0.211
Kryoablation	7 (1.9%)	3 (1.5%)	4 (2.3%)	0.551
ICD/SM-Explantation	12 (3.2%)	6 (3.0%)	6 (3.5%)	0.778
Port/Demers/Broviac-Explantation	9 (2.4%)	1 (0.5%)	8 (4.6%)	0.009
Schrittmacher-Implantation	4 (1.1%)	0 (0.0%)	4 (2.3%)	0.029
Andere	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0.355
mech. Kreislaufunterstützung	23 (6.1%)	11 (5.4%)	12 (6.9%)	0.540
ECMO	13 (3.5%)	8 (3.9%)	5 (2.9%)	0.578
IABP	10 (2.7%)	3 (1.5%)	7 (4.0%)	0.123
komplexer Eingriff²	195 (51.9%)	98 (48.3%)	97 (56.1%)	0.132

* Mehrfachmöglichkeiten der OP-Indikationen erfasst

¹ nicht elektive Eingriffe beinhalten dringende Eingriffe und Notfälle

² Komplexerer Eingriff als isolierte Erst- oder Re-OP an einer Herzklappe

3.5 Perioperative Letalität und Morbidität

Die perioperative Letalität (≤ 30 d) betrug insgesamt 17,0% (64 von 376 Patienten). Dabei wurde in der HCA-IE-Gruppe eine fast doppelt so hohe Letalität verzeichnet (22,5% vs. 12,3%), wobei das Multiorganversagen die Hauptursache war. Weitere Todesursachen sind in Tabelle 8 detailliert aufgeführt.

Die Rate an Rethorakotomien aufgrund einer Perikardtamponade, eines Perikardergusses oder eines Hämatothorax unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Reoperationen innerhalb von 30 Tagen waren zwar bei 4 Patienten der HCA-IE-Gruppe im Vergleich zu einem Patienten aus der CA-IE-Gruppe erforderlich, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die perioperative Morbidität in der HCA-IE-Gruppe deutlich erhöht war. Im Vergleich der beiden Gruppen traten folgende postoperative

Komplikationen statistisch signifikant häufiger auf: Sepsis, Multiorganversagen, Kreislaufversagen mit Notwendigkeit einer Reanimation, Reintubation/Tracheotomie, Pneumonie, akutes Nierenversagen, Perikarderguss, Vorhofflimmern, Critical-Illness-Polyneuropathie/ Myopathie und gastrointestinale Komplikation.

Patienten mit HCA-IE erhielten eine signifikant erhöhte Anzahl perioperativer Transfusionen, sowohl von Erythrozytenkonzentraten als auch von frischem gefrorenem Plasma und Thrombozytenkonzentraten.

Während die Dauer der mechanischen Kreislaufunterstützung identisch war, waren HCA-IE-Patienten signifikant länger auf eine pharmakologische Kreislaufunterstützung angewiesen. Etwa zwei Drittel der HCA-IE-Patienten (64,2%) benötigten dabei länger als 48 Stunden postoperativ Katecholamine.

Tab. 8: Perioperative Letalität und Morbidität

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
Letalität ≤30 d	64 (17.0%)	25 (12.3%)	39 (22.5%)	0.009
unkontrollierbare Blutung	8 (2.1%)	2 (1.0%)	6 (3.5%)	
Herzversagen	9 (2.4%)	3 (1.5%)	6 (3.5%)	
Multiorganversagen	41 (10.9%)	17 (8.4%)	24 (13.9%)	
zerebrale Ischämie	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
intrazerebrale Blutung	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	
Pneumonie	4 (1.1%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	
Rethorakotomie ≤2 d	29 (7.7%)	14 (6.9%)	15 (8.7%)	0.520
Perikardtamponade /-erguss	12 (3.2%)	5 (2.5%)	7 (4.0%)	
Hämatothorax	14 (3.7%)	8 (3.9%)	6 (3.5%)	
andere	3 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	
Re-OP ≤30 d	5 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (2.3%)	0.125
Endokarditisrezidiv	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	
valvuläre Dysfunktion	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	
Pulmonalarterien-Embolektomie	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
Postop. Komplikationen:				
Sepsis	84 (22.3%)	36 (17.7%)	48 (27.7%)	0.020
Multiorganversagen	65 (17.3%)	27 (13.3%)	38 (22.0%)	0.027

	Total (n = 376)	CA-IE (n = 203)	HCA-IE (n = 173)	p-Wert
Herzinsuffizienz	40 (10.6%)	21 (10.3%)	19 (11.0%)	0.842
Reanimation	35 (9.3%)	13 (6.4%)	22 (12.7%)	0.036
Perikarderguss ¹	56 (14.9%)	23 (11.3%)	33 (19.1%)	0.036
Pleuraerguss ²	23 (6.1%)	9 (4.4%)	14 (8.1%)	0.140
Myokardinfarkt	6 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.9%)	0.064
Neuimplantation Schrittmacher	26 (6.9%)	12 (5.9%)	14 (8.1%)	0.406
persistierender AV-Block	24 (6.4%)	10 (4.9%)	14 (8.1%)	0.211
andere ³	2 (0.5%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0.191
postoperatives Vorhofflimmern	143 (38.0%)	67 (33.0%)	76 (43.9%)	0.030
Lungenembolie	3 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0.471
Pneumonie	76 (20.2%)	30 (14.8%)	46 (26.6%)	0.004
Reintubation	79 (21.0%)	34 (16.7%)	45 (26.0%)	0.028
dilatative Tracheotomie	61 (16.2%)	22 (10.8%)	39 (22.5%)	0.002
akute Niereninsuffizienz ⁴	105 (27.9%)	45 (22.2%)	60 (34.7%)	0.007
zerebrale Ischämie ⁵	25 (6.6%)	11 (5.4%)	14 (8.1%)	0.300
zerebrale Hämorrhagien	19 (5.1%)	13 (6.4%)	6 (3.5%)	0.195
Delir	129 (34.3%)	63 (31.0%)	66 (38.2%)	0.147
CIP/CIM ⁶	44 (11.7%)	17 (8.4%)	27 (15.6%)	0.030
GI-Komplikationen ⁷	38 (10.1%)	12 (5.9%)	26 (15.0%)	0.003
Wundinfektion (chirurg. Wundrevision)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0.280
Periop. transfundierte Patienten				
Erythrozytenkonzentrate	340 (90.4%)	178 (87.7%)	162 (93.6%)	0.050
Gefrorenes Frischplasma	237 (63.0%)	112 (55.2%)	125 (72.3%)	<0.001
Thrombozytenkonzentrate	195 (51.9%)	95 (46.8%)	100 (57.8%)	0.033
Dauer d. mech. Kreislaufunterstützung*	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.2, 4.0)	3.0 (2.0, 7.0)	0.350
Dauer d. pharm. Kreislaufunterstützung*	2.5 (1.0, 5.1)	1.6 (0.7, 3.9)	3.6 (1.3, 7.3)	<0.001
>48 h	202 (53.7%)	91 (44.8%)	111 (64.2%)	<0.001
Respiratortherapie >48 h	112 (29.8%)	40 (19.7%)	72 (41.6%)	<0.001
ITS-Aufenthalt >7 d	184 (48.9%)	83 (40.9%)	101 (58.4%)	<0.001
KH-Aufenthalt >30 d	150 (39.9%)	76 (37.4%)	74 (42.8%)	0.292

*Dauer in d; Median (25., 75. Perzentil)

¹ davon operativ entlastet: Total n = 4 (1.1%), CA-IE n = 2 (1.0%), HCA-IE n = 2 (1.2%)

² davon operativ entlastet: Total n = 3 (0.8%), CA-IE n = 1 (0.5%), HCA-IE n = 2 (1.2%)

³ Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und bradykardes VHF

⁴ akute Niereninsuffizienz, die mit extrakorporalen Verfahren behandelt wurde (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CCVHD) und intermittierende Dialyse)

⁵ sowohl TIA als auch Schlaganfälle

⁶ Critical Illness Myopathy (CIM) und/oder Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

⁷ gastrointestinale Komplikationen

Die Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen war in der HCA-IE-Gruppe erhöht, was aus der prolongierten Respiratortherapie, des verlängerten Aufenthalts auf der Intensivtherapiestation (ITS), sowie des insgesamt längeren Krankenhausaufenthalts resultiert (s. Abb. 4-6). Insbesondere war der Anteil an Patienten mit langer Respiratortherapie (>48 h) sowie prolongiertem ITS- (>7 d) und Krankenhausaufenthalt (>30 d) in der HCA-IE-Gruppe größer (s. Tab. 8).

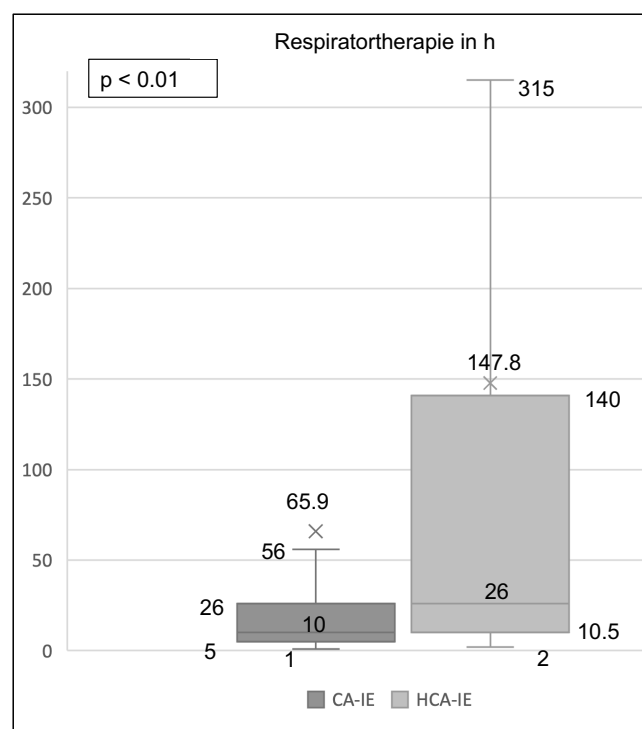


Abb. 4: Boxplot - Dauer der Respiratortherapie

* dargestellt sind Mittelwert (x), Median (durchgezogene Linie), unteres und oberes Quartil, sowie unterer und oberer Whisker; Ausreißer wurden zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet

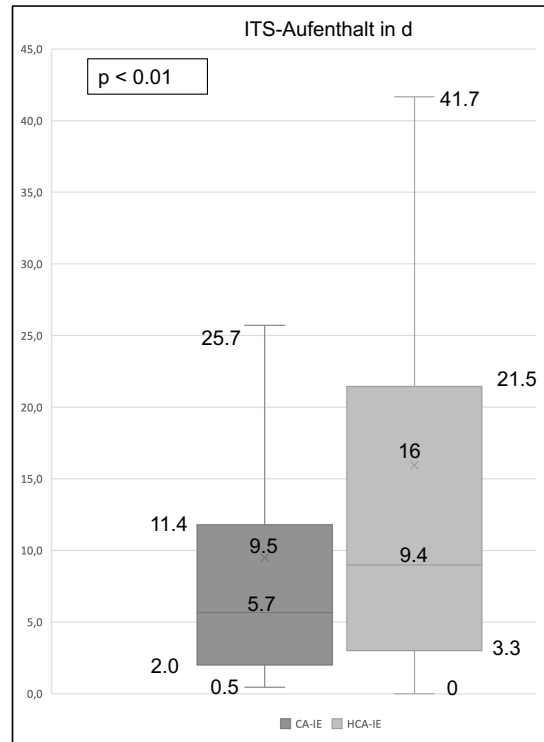


Abb. 5: Boxplot - Dauer des ITS-Aufenthalts

* dargestellt sind Mittelwert (x), Median (durchgezogene Linie), unteres und oberes Quartil, sowie unterer und oberer Whisker; Ausreißer wurden zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet

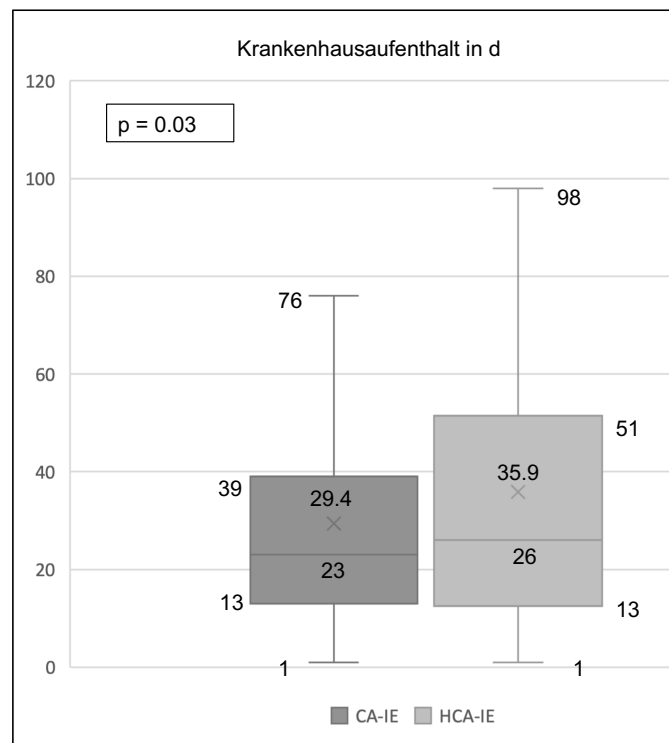


Abb. 6: Boxplot - Dauer des Krankenhausaufenthalts

* dargestellt sind Mittelwert (x), Median (durchgezogene Linie), unteres und oberes Quartil, sowie unterer und oberer Whisker; Ausreißer wurden zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet

3.6 Multivariate Analyse

3.6.1 Entscheidende Faktoren für perioperative Letalität

Abbildung 7 veranschaulicht die Ergebnisse der multivariaten binär logistischen Regression zur 30-Tages-Letalität. Nach Kontrolle anderer Einflussgrößen hatten drei Variablen einen signifikanten unabhängigen Einfluss: Geschlecht, EuroSCORE II und Charlson-Index erwiesen sich als Prädiktoren für die 30-Tages-Letalität. Die gesteigerten Odds Ratios beider Indizes zeigen, dass eine Zunahme um eine Einheit in den jeweiligen Scoring-Systemen mit einem Anstieg des Risikos, innerhalb von 30 Tagen nach der OP zu versterben, um 3% beim EuroSCORE II (OR = 1.03, 95%-KI = 1.01-1.05) und um 17% beim Charlson-Index (OR = 1.17, 95%-KI = 1.04-1.32) einhergeht. Bezüglich des Geschlechts, besteht bei Frauen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 postoperativen Tagen zu versterben. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein um 59% geringeres Risiko perioperativ zu versterben (OR = 0.41, 95%-KI= 0.21-0.79). Neben anderen Faktoren wie Alter, kritische Erreger, lokal unkontrollierte Infektion, Re-Operation und Komplexität des Eingriffs erwies sich die Kategorie der HCA-IE per se nicht als Prädiktor der 30-Tages-Letalität.

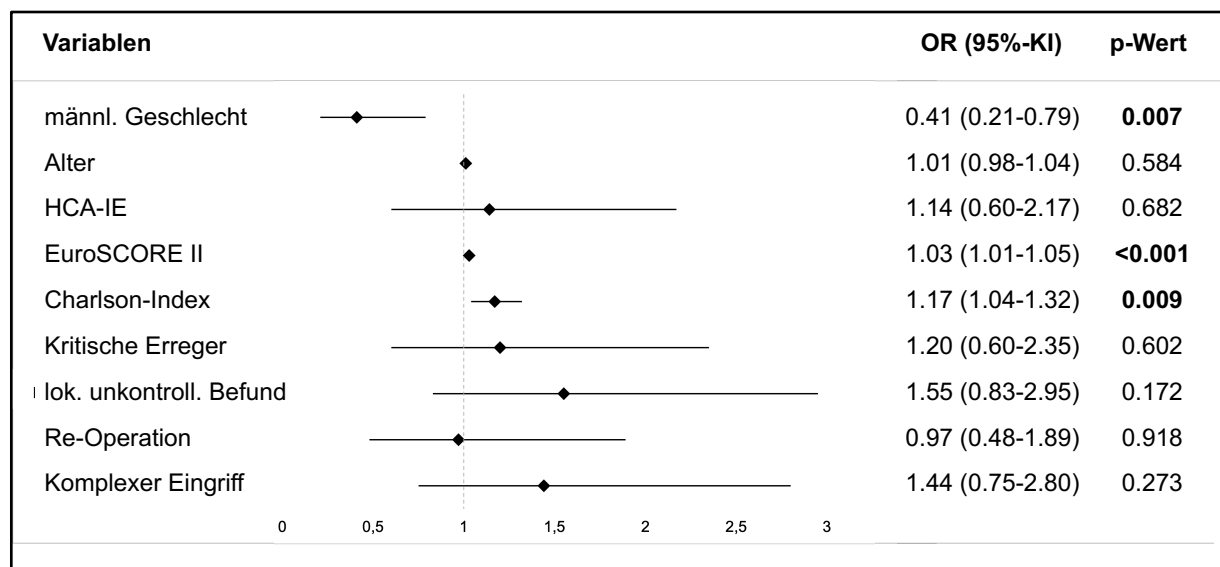


Abb. 7: Forest Plot: Multivariate binäre log. Regression - Letalität ≤ 30 d

* OR = Odds Ratio; 95%-KI = 95% Konfidenzintervalle

3.6.2 Entscheidende Faktoren für perioperative Morbidität

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zum prolongierten ITS-Aufenthalt (>7 d) als Parameter der perioperativen Morbidität und respektive einer erhöhten Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen sind in Abbildung 8 dargestellt. Nach Kontrolle anderer Faktoren erwiesen sich der EuroSCORE II, der Charlson-Index, und kritische Erreger als signifikante Prädiktoren für einen erhöhten Ressourcenverbrauch. Die Ergebnisse zeigen, dass kritische Erreger das Risiko für eine längere intensivmedizinische Behandlung um das 2,55-fache (OR = 2.55, 95%-KI = 1.49-4.43) erhöhen. Des Weiteren ergab die Analyse, dass ein Anstieg des EuroSCORE II um eine Einheit mit einer um 2% erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine verlängerte ITS-Dauer einhergeht (OR = 1.02, 95%-KI = 1.00-1.04). Gleichzeitig erhöht sich das Risiko um 16% pro Einheit des Charlson-Index (OR = 1.16, 95%-KI = 1.05-1.28). In Bezug auf das Geschlecht zeigte sich bei Frauen eine Tendenz zu längeren Intensivaufenthalten. Neben anderen Faktoren wie Alter, lokal unkontrollierte Infektion, Re-Operation und Komplexität des Eingriffs erwies sich wiederum die Kategorie der HCA-IE per se nicht als Prädiktor eines prolongierten ITS-Aufenthalts.

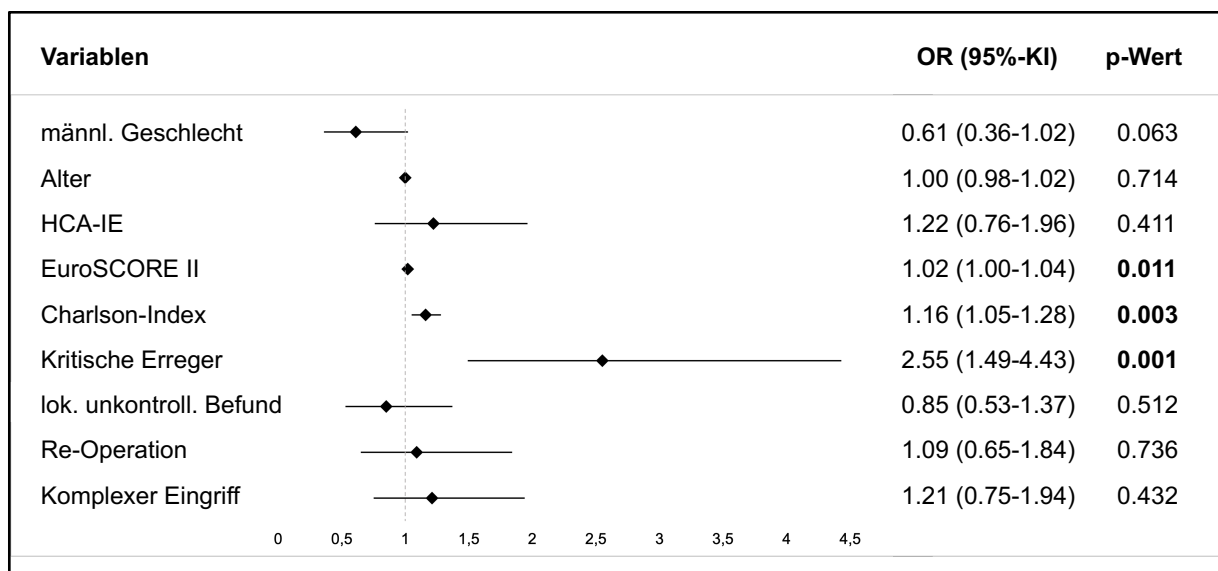


Abb. 8: Forest Plot: Multivariate binäre log. Regression - ITS >7 d

* OR = Odds Ratio; 95%-KI = 95% Konfidenzintervalle

4 Diskussion

Die HCA-IE ist eine ernste Erkrankung, die im Zusammenhang mit kontemporärer medizinischer Versorgung auftreten kann. Angesichts der zunehmenden Anzahl invasiver medizinischer Prozeduren und der alternden Bevölkerung steigt die Inzidenz der HCA-IE kontinuierlich an und macht mittlerweile bis zu 47% aller Fälle von infektiöser Endokarditis aus (27, 28). Generell ist die HCA-IE mit einer erhöhten Morbidität und Letalität verbunden (4, 7, 25). Allerdings sind diese Daten vor allem durch unterschiedliche Studienzeiträume und inhomogene Kohorten inkonsistent. Insbesondere sind die publizierten Resultate nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE, meist aufgrund kleiner Fallzahlen, nur begrenzt aussagefähig (3, 9, 23-25, 36, 37, 42, 62-67). Hauptziel dieser Studie war es, die klinischen Merkmale der Patienten und die Ergebnisse der chirurgischen Therapie der HCA-IE zu untersuchen, um potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren, die die Frühletalität und Morbidität bedingen.

In Zusammenfassung zeigt die vorliegende Arbeit, dass HCA-IE-Patienten, die chirurgisch behandelt werden mussten, im Vergleich zu CA-IE-Patienten ein höheres Durchschnittsalter, vermehrte Komorbiditäten (Charlson-Index) und ein erhöhtes Operationsrisiko (EuroSCORE II) aufwiesen. Sie waren vermehrt von Infektionen mit Staphylokokken, Enterokokken und kritischen Erregern betroffen und benötigten präoperativ häufiger eine invasive Beatmung und eine pharmakologische Kreislaufunterstützung. Die HCA-IE war mit einer erhöhten Rate an unkontrollierten Infektionen und Wiederholungseingriffen verbunden. Intraoperativ zeigten sich bei HCA-IE-Patienten häufiger Abszesse, Fisteln und perivalvuläre Ausbreitungen. Obwohl die chirurgische Behandlung der HCA-IE mit vermehrten postoperativen Komplikationen und einer doppelt so hohen Letalitätsrate einherging, wurden die Ergebnisse vornehmlich durch Faktoren wie Geschlecht, bestehende Begleiterkrankungen (repräsentiert durch einen erhöhten Charlson-Index und EuroSCORE II) und das Vorhandensein kritischer Erreger bestimmt. Weder für die HCA-IE selbst noch für Charakteristika des operativen Eingriffs konnten signifikante Auswirkungen auf den postoperativen Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.

4.1 Chirurgische Behandlung der HCA-IE

Die chirurgische Therapie einer infektiösen Endokarditis ist bei schwerer Herzinsuffizienz durch valvuläre Läsionen, persistierender Bakteriämie und der Prävention von Embolien indiziert (2, 21, 30). Obwohl frühere Studien bisher keine wesentlichen Unterschiede in den Operationsindikationen zwischen HCA-IE und CA-IE feststellten (3, 24), und auch keine erhöhte Prävalenz von paravalvulären Infektionen wie Abszessen oder Fisteln in der HCA-IE-Gruppe zeigten (25), ergab die aktuelle Studie, dass für die HCA-IE die Notwendigkeit zum chirurgischen Eingriff häufiger aus unkontrollierten Infektionen, einschließlich anhaltender Bakteriämie oder perivalvulärer Infektion, resultierte. Der signifikant höhere Anteil an Prothesenendokarditiden in der HCA-IE-Gruppe dieser Studie im Vergleich zu Untersuchungen wie der von Benito et al., die Prothesenendokarditiden vollständig ausschlossen (25), könnte die vermehrten perivalvulären Infektionen erklären.

Hinsichtlich der Dringlichkeit wurden in der aktuellen Untersuchung rund 84% der Eingriffe in der HCA-IE-Gruppe nicht-elektiv durchgeführt. Diese Erkenntnis findet Unterstützung in den Ergebnissen von Ortega-Loubon et al., die ebenfalls eine erhöhte Rate an dringlichen Eingriffen (80%) bei HCA-IE-Patienten dokumentierten (26). Weitere Literatur legt nahe, dass weniger als ein Viertel der Eingriffe bei HCA-IE elektiv durchgeführt werden (3, 24, 42). In der vorliegenden Studie sind zwei primäre Ursachen denkbar: Zum einen resultierte die gesteigerte Dringlichkeit der chirurgischen Eingriffe aus unkontrollierten Infektionen, die unbehandelt zu schweren Komplikationen und lebensbedrohlichen Zuständen führen können. Zum anderen trägt der hohe Anteil an Endokarditiden, die durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden - einem bekannten Erreger akuter Infektionen - dazu bei, dass die chirurgischen Eingriffe nicht auf elektiver Basis durchgeführt wurden.

Intraoperativ zeigten sich in der HCA-IE-Gruppe vermehrt lokal unkontrollierte Infektionen, darunter Abszedierung, Fistelbildung oder perivalvuläre Ausbreitung, was den höheren Anteil perivalvulärer Patch-Rekonstruktionen erklärt, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Insgesamt unterschieden sich die in der vorliegenden Studie durchgeführten Operationen und der Anteil an Mehrfachklappeneingriffen zwischen den Gruppen nicht. Eine Ausnahme bildeten die Re-Operationen, die bei den HCA-IE-Patienten statistisch signifikant häufiger durchgeführt wurden, insbesondere aufgrund des definitionsabhängigen höheren Anteils von Patienten mit früher Prothesenendokarditis. Mit Ausnahme der Reoperationsraten hatten Patienten mit frühzeitiger Prothesenendokarditis, die in einer separaten Analyse innerhalb der HCA-IE-Gruppe betrachtet wurden, ansonsten kaum Auswirkungen auf die Studienergebnisse. Die höhere Anzahl an Re-Operationen könnte zudem die etwas verlängerte OP-Dauer in der HCA-IE-Gruppe erklären, wohingegen die Aortenabklemmzeit und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen. Bislang wurden in anderen Studien keine Analysen bezüglich der prozeduralen Zeiten durchgeführt.

Die Notwendigkeit von Begleiteingriffen zeigte nur geringfügige Unterschiede zwischen den Kohorten, insbesondere hinsichtlich der etwas häufigeren Explantation von Katheter- oder Port-Systemen in der HCA-IE-Gruppe. Diese Unterschiede waren zu erwarten, da sie auf die spezifische Definition der HCA-IE-Gruppe zurückzuführen sind.

Entgegen den Erwartungen ergab die multivariate Regressionsanalyse, dass komplexe Eingriffe, die über eine isolierte Erst- oder Re-OP an einer Herzklappe hinausgingen, keine eigenständigen Prädiktoren für Letalität und Morbidität darstellten. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der begrenzten Stichprobengröße liegen, was die Nachweisbarkeit eines signifikanten Effekts von kombinierten Eingriffen auf die Letalität erschwert. Andererseits wird die Komplexität des Eingriffs im EuroSCORE II als Variable erfasst und kann so – in Kombination mit korrelierenden weiteren Faktoren – dennoch als relevanter Prädiktor der frühen Letalität und Morbidität eingeflossen sein. Trotz der vorliegenden Ergebnisse bleibt zu klären, ob das operative Risiko durch eine Hybridtherapie, bestehend aus einer ausschließlich chirurgischen Behandlung der Endokarditis in Kombination mit interventionellen Verfahren zur Behandlung der kardialen Begleiterkrankungen, reduziert werden kann (46).

4.2 Letalität nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE

Obwohl sich die chirurgische Therapie bei HCA-IE und CA-IE im Wesentlichen nicht unterschied, verzeichneten HCA-IE-Patienten in der postoperativen Phase eine nahezu doppelt so hohe Sterblichkeitsrate (22,5% vs. 12,3%). Bisher wurden keine vergleichbaren Studien durchgeführt, die ausschließlich operierte HCA-IE-Patienten untersuchten. Jedoch verweisen frühere Arbeiten, die sowohl konventionell therapierte als auch operierte IE-Patienten einschließen, bereits auf eine höhere Letalität bei HCA-IE im Vergleich zu CA-IE-Patienten (3, 9, 23-27, 36, 42, 56, 63, 67, 68). Die in diesen Studien berichteten Sterblichkeitsraten für HCA-IE-Patienten variieren zwischen 27,3% und 45%, während sie für CA-IE-Patienten zwischen 5,9%-30,1% liegen (3, 9, 24-26, 36, 56, 67). Aufgrund der Heterogenität der in den Studien berücksichtigten Kohorten, darunter sowohl medikamentös als auch chirurgisch therapierte IE-Patienten, gilt es zu beachten, dass ein Vergleich hier nur begrenzt möglich ist.

In der genannten Literatur, die sowohl operativ als auch konventionell therapierte IE-Patienten einschließt, wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die die erhöhte Sterblichkeit von HCA-IE-Patienten bedingen. Neben der HCA-IE als eigenständiger Prädiktor, wurde das Alter über 60 Jahre, das Vorliegen von Staphylokokkeninfektionen, Prothesenklappeninfektionen, ein höherer Charlson-Index, der Bedarf an Hämodialyse und das Auftreten von Komplikationen wie zerebrale Embolien, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz und septischer Schock mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate in Verbindung gebracht (3, 9, 24-26, 35, 41, 42, 56, 68-72).

Zusätzlich wurden chirurgisch indizierte Eingriffe, die aufgrund eines prohibitiv hohen perioperativen Risikos nicht durchgeführt wurden, als weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit bei HCA-IE-Patienten identifiziert (3, 24). Während sich die vorliegende Studie ausschließlich auf chirurgisch behandelte Endokarditispatienten konzentrierte, zeigen Vergleichsstudien eine geringere Rate herzchirurgischer Eingriffe bei HCA-IE im Vergleich zu CA-IE-Patienten. Die dabei aufgeführten Operationsraten variieren erheblich: Giannitsioti et al. berichteten von chirurgischen Interventionen bei etwa 17,0% der HCA-IE-Patienten, während Francischetto et al. eine Rate von 64% feststellten (65, 66). In anderen HCA-IE-Serien variierte der Anteil chirurgischer Eingriffe dazwischen (3, 9, 23-25, 38, 65, 67). Prädiktoren für eine nicht-chirurgische Behandlung bei HCA-IE umfassen das

fortgeschrittene Alter der Patienten und die damit verbundene Komorbiditäten, Infektionen durch *Staphylococcus aureus* und präoperative Komplikationen, insbesondere der septische Schock (3, 9). Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus liegt bei Patienten, für die zur Behandlung der IE eine Operation indiziert ist, aber aufgrund zu hohen Risikos oder anderer Gründe nicht operiert wurden, bei bis zu 83,3% (3).

In der aktuellen Untersuchung, die sich ausschließlich auf chirurgisch behandelte IE-Fälle konzentrierte, wurde die Frühletalität hauptsächlich durch die Faktoren Geschlecht, Charlson-Index und EuroSCORE II bestimmt.

Bezüglich des EuroSCORE II wiesen HCA-IE-Patienten in der vorliegenden Analyse im Vergleich zu den CA-IE-Patienten einen signifikant höheren Wert auf. Mit einem Median von 17,8 lag dieser Wert zudem deutlich über dem Bereich von 10,1 bis 13, der in vergleichbaren Studien für HCA-IE-Patienten beobachtet wurde (3, 24). Dies deutet darauf hin, dass die Patienten in unserer Kohorte insgesamt einen kritischeren Gesundheitszustand aufwiesen und somit einem erhöhten perioperativen Risiko ausgesetzt waren. Der EuroSCORE II ist ein etabliertes Instrument zur Bewertung des perioperativen Risikos bei chirurgischen Eingriffen und berücksichtigt verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Art des Eingriffs (61). Ein erhöhter EuroSCORE II wurde in der vorliegenden Studie - wie erwartet - mit einer erhöhten 30-Tage-Sterblichkeit assoziiert. Das spiegelt sich auch darin wider, dass der mediane EuroSCORE II aller perioperativ verstorbenen Patienten im Gesamtkollektiv 27,9 betrug, während er bei den nicht-verstorbenen Patienten bei 9,5 lag. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der präoperativen Risikoevaluation, insbesondere bei Hochrisikopatienten wie denen mit HCA-IE, um den potenziellen Nutzen einer chirurgischen Behandlung gegenüber den damit verbundenen Risiken angemessen abzuwägen. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen empfehlen Huckaby et al. in ihrer aktuellen Studie, dass die Entscheidung für einen chirurgischen Eingriff bei Hochrisikopatienten von einem Team erfahrener Herzchirurgen getroffen werden sollte (73). Dieser Ansatz soll sicherstellen, dass auch Patienten mit einem erhöhten Risiko, vor allem ältere Patienten, von einer Operation profitieren können (73).

Die aktuellen Studienergebnisse bestätigen frühere Publikationen, die nicht nur auf einen erhöhten EuroSCORE II bei HCA-IE Patienten hinweisen, sondern auch auf eine ausgeprägtere Komorbidität gemessen am Charlson-Index (3, 24, 26, 68). Die in der Literatur dokumentierten Charlson-Index-Werte für HCA-IE-Patienten variieren zwischen 1,22 und 4,0 und beziehen sich sowohl auf operierte als auch medikamentös behandelte Patienten (3, 26, 68). Im Kontrast dazu weichen die hier ermittelten Charlson-Index-Werte für HCA-IE-Patienten mit einem Durchschnitt von 6,4 (Median 7,0) erheblich von bisherigen Berichten ab. Diese Diskrepanz könnte auf die spezifische Fokussierung auf operierte Patienten zurückzuführen sein. Die Relevanz des Charlson-Index für die Behandlungsergebnisse von IE-Patienten wurde in zahlreichen Studien dokumentiert und durch die vorliegende Multivariatanalyse unterstützt, welche einen erhöhten Charlson-Index als einen der wesentlichsten Prädiktoren für gesteigerte Morbidität (OR=1,16) und Letalität (OR=1,17) identifiziert hat. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Ortega-Loubon et al. überein, die den Charlson-Index als eigenständigen Risikofaktor für die Letalität mit einer Hazard Ratio von 1,09 ermittelten (26). Wichtig zu beachten ist, dass der Charlson-Index (und teilweise auch der EuroSCORE II) in seiner Berechnung sowohl das Vorhandensein von Komorbiditäten als auch das Patientenalter berücksichtigt (59, 61).

So ergab die vorliegende Untersuchung, dass HCA-IE im Vergleich zu CA-IE-Patienten im Durchschnitt deutlich älter waren, was im Einklang mit den Ergebnissen ähnlicher Studien steht (3, 9, 24, 26, 27). Das durchschnittliche Alter der HCA-IE-Patienten betrug hier $65,5 \pm 12,9$ Jahre und liegt zwischen dem in der Literatur angegebenen Bereich von 60-69 Jahren (9, 24-26, 42, 68). Obwohl in der aktuellen Studie das Patientenalter nicht als isolierter Prädiktor für die Letalität hervortrat, wurde der Einfluss des Alters auf das Outcome von IE-Patienten bereits in anderen Studien dokumentiert (9, 26). In einer 10-jährigen retrospektiven Studie aus Japan, die ebenfalls die IE in Verbindung mit medizinischer Versorgung untersuchte, identifizierte die Arbeitsgruppe von Kiriya et al. das Alter über 60 Jahre als unabhängigen Risikofaktor für die Letalität (9). Allerdings betrachtete diese Studie sowohl chirurgisch als auch medikamentös behandelte Patienten. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde das Patientenalter nicht als isolierter Prädiktor für die Sterblichkeit identifiziert, was mit den Studienergebnissen von Pazdernik et al. korreliert (74). Die divergierenden Ergebnisse hinsichtlich des Alters als Prädiktor für die Letalität könnten

auf unterschiedliche statistische Methoden, die Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren sowie Unterschiede in der Kohortengröße und Altersverteilung zurückzuführen sein. Die vorliegende Studie deutet auf ein im Durchschnitt höheres Erkrankungsalter im Vergleich zu vorherigen Untersuchungen hin. Diese erhöhte Altersstruktur der Patientenmehrheit könnte die Begrenzung der Aussagekraft des Alters als Prädiktor für die Letalität erklären. Im Gegensatz dazu könnte in Studien mit jüngeren Patientengruppen das Alter über 60 Jahre stärker mit der Letalität korrelieren. Somit beeinflusst die Altersverteilung innerhalb der analysierten Gruppen maßgeblich die Relevanz des Alters als Prädiktor für die Letalität. Allerdings ist zu beachten, dass das Alter allein betrachtet oft nur einen begrenzten Einblick in den Gesundheitszustand eines Patienten bietet, jedoch eine bedeutsame Variable in den Scoring-Systemen (EuroSCORE II und Charlson-Index) darstellt, und somit in Verbindung mit den Komorbiditäten berücksichtigt wird. Dabei spielt vor allem die kumulative Wirkung von Alter und Begleiterkrankungen eine bedeutende Rolle.

Wie die vorliegende Studie zeigte, wiesen HCA-IE-Patienten nicht nur ein signifikant höheres Alter auf, sondern auch eine erhöhte Prävalenz an Begleiterkrankungen, darunter Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Immunsuppression. Diese Ergebnisse werden durch weitere Literaturquellen gestützt (3, 24-26, 66). Die begleitenden Komorbiditäten, die mit einem häufigen Kontakt zum Gesundheitssystem assoziiert sind, beispielsweise durch einen häufigen Gefäßzugang bei Hämodialysepatienten (HD), steigern folglich das Risiko einer Bakteriämie, was wiederum die Gefahr der Entstehung einer HCA-IE erhöht (3, 9, 23, 25). In der vorliegenden Studie wurden 15% der wegen einer HCA-IE operierten Fälle als HD-Patienten identifiziert. Diese Rate bewegt sich innerhalb des in der Literatur dokumentierten Bereichs von 8,5% bis 18,9%, wobei diese Daten alle Fälle von HCA-IE, unabhängig von der Behandlungsart umfassen (9, 24, 38, 66). In einer groß angelegten Kohortenstudie von Pericàs et al., die die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis als Komplikation bei chronischen Hämodialysepatienten untersuchte, wurde festgestellt, dass die Sterblichkeitsrate bei den HD-Patienten signifikant höher war als bei Patienten ohne Hämodialysetherapie (38). Zudem wurden herzchirurgische Eingriffe bei den HD-Patienten mit infektiöser Endokarditis signifikant seltener durchgeführt (38). Da die infektiöse Endokarditis bei Patienten mit chronischer Hämodialyse (HD-IE) eine mit dem Gesundheitswesen assoziierte Infektion darstellt und schwerwiegende

Konsequenzen haben kann, ist es von entscheidender Bedeutung, strenge hygienische Maßnahmen bei HD-Patienten zu ergreifen, um das Risiko für das Auftreten einer infektiösen Endokarditis als Komplikation zu minimieren.

Zusätzlich zum EuroSCORE II und dem Charlson-Index wurde in der vorliegenden Multivariatanalyse das Geschlecht als bedeutsamer Einflussfaktor für die 30-Tages-Letalität ermittelt, was die Ergebnisse vorheriger Studien bekräftigt (15, 26, 65, 75). Ortega-Loubon et al. fanden heraus, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine verminderte Überlebensrate aufweisen (26). Auch Olmos et al. identifizierten das weibliche Geschlecht als eine unabhängige Variable, die mit der Krankenhaussterblichkeit verbunden ist (15). Anzumerken ist jedoch, dass in beiden Analysen nicht ausschließlich operierte Patienten berücksichtigt wurden (15, 26). Es wurde außerdem berichtet, dass chirurgische Behandlungen einer Endokarditis bei Frauen im Vergleich seltener durchgeführt wurden (75). Die Tatsache, dass Frauen schwerwiegendere Verläufe aufweisen, die mit einer erhöhten Letalität verbunden sind, könnte für die Risikoeinschätzung und die Gestaltung von Behandlungsstrategien bei infektiöser Endokarditis relevant sein. Dennoch muss beachtet werden, dass aufgrund von Stichproben-Bias (Sampling Bias) keine allgemeinen Schlussfolgerungen für die Gesamtbevölkerung gezogen werden können. Es wurde in dieser Studie eine insgesamt höhere Prävalenz operierter männlicher Patienten von 75% im Vergleich zu Frauen beobachtet, unabhängig von HCA-IE oder CA-IE. Diese geschlechtsspezifische Verteilung, die vermuten lässt, dass Frauen im Vergleich zu Männern seltener von einer IE betroffen sind, wurde bereits analysiert und dokumentiert (3, 22, 30, 75). Allerdings ist die Ursache für diesen Unterschied bisher ungeklärt (22, 30).

4.3 Morbidität nach chirurgischer Behandlung der HCA-IE

HCA-IE-Patienten zeigten nicht nur eine erhöhte Sterblichkeit, sondern auch eine gesteigerte postoperative Morbidität. Diese signifikant höhere Komplikationsrate führte zu einer verstärkten Beanspruchung der Krankenhausressourcen, darunter verlängerte Beatmung, vermehrte Bluttransfusionen und längere pharmakologische Kreislaufunterstützung, wodurch insgesamt die Verweildauer auf der Intensivstation

und im Krankenhaus bei HCA-IE-Patienten länger war. Bereits in vorherigen Veröffentlichungen beobachteten Hwang et al. und Kiriya et al. die längeren Krankenhausaufenthalte bei HCA-IE (9, 67).

Generell wurde in den vergangenen Jahren ein allgemeiner Anstieg von IE-Patienten verzeichnet, die aufgrund von Komplikationen, einschließlich septischem und kardiogenem Schock sowie akutem Herzversagen bis hin zum Multiorganversagen, eine Intensivstationseinweisung benötigen (30, 76). Insbesondere ältere Patienten mit zahlreichen Begleiterkrankungen sind dabei gefährdet, vor allem im Zusammenhang mit HCA-IE. Als Hauptverursacher wurden Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus aureus*, erkannt, wobei letzterer die höchste Komplikations- und Letalitätsrate aufzeigt (15, 30, 77-79).

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen bestätigte die vorliegende Studie, dass die Verursachung der IE durch kritische Erreger - neben bereits diskutierten Faktoren wie dem EuroSCORE II und dem Charlson-Index - das Risiko für postoperative Morbidität signifikant erhöht. In der Gruppe der HCA-IE waren kritische Erreger, insbesondere *Staphylococcus aureus*, signifikant häufiger vertreten als in der CA-IE-Gruppe. Während in dieser Studie der Anteil methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA) vergleichsweise gering war, zeigten andere Forschungsarbeiten einen zunehmenden Trend von MRSA-Infektionen im Gesundheitswesen (26-47%), was wiederum mit einer schlechteren Prognose einhergeht (24, 25, 42). Des Weiteren bestätigt die Literatur, dass die meisten Fälle von Endokarditiden, welche durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder gramnegative Bakterien, die nicht zur HACEK-Gruppe gehören, verursacht werden, mit dem Gesundheitswesen in Verbindung stehen (39, 80, 81). Die Prävalenz dieser hochvirulenten und oft multiresistenten Erreger stellt eine zusätzliche Herausforderung für die Behandlung der HCA-IE dar.

Obwohl in der vorliegenden Untersuchung keine erhöhte Sterblichkeit durch kritische Erreger nachgewiesen werden konnte, deuten andere Studien darauf hin, dass *Staphylococcus aureus*, insbesondere bei der durch das Gesundheitswesen bedingten IE, ein unabhängiger Prädiktor für den Tod im Krankenhaus sein kann (3, 41). *Staphylococcus aureus* löst eine akute Form der Endokarditis aus, deren klinisches Bild vorwiegend durch eine schwere Sepsis gekennzeichnet ist und somit

die charakteristischen klinischen Merkmale der Endokarditis wie Herzinsuffizienz und Herzgeräusche oft nicht vordergründig sind (82). Aufgrund der systemischen Beteiligung verschiedener Organsysteme und Destruktionen ist die Morbidität und Letalität bei staphylokokkenbedingten Infektionen besonders hoch (82, 83). Das Auftreten von MRSA kann die Komplexität durch persistierende Infektionen zusätzlich steigern, besonders bei HCA-IE, bei der die Methicillinresistenz am höchsten ist (42, 82). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, den Ort des Infektionserwerbs bei der Auswahl der initialen Antibiotikatherapie zu berücksichtigen (2). Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass kritische Erreger eine wesentliche Rolle bei der Morbidität der HCA-IE spielen, während andere Studienergebnisse zeigen, dass sie zugleich auch die Letalität erhöhen können (3, 41).

4.4 Bedeutung der HCA-IE

In den letzten Jahrzehnten wurde ein Trend zunehmender Raten von HCA-IE beobachtet, wobei die meisten Studien, abhängig von der Definition, von Anteilen zwischen 7-35% aller IE-Episoden berichten (3, 9, 23, 25, 42, 66, 84). Einige Studien zeigen sogar, dass HCA-IE nahezu die Hälfte aller Fälle von infektiöser Endokarditis ausmachen kann (27, 28). Durch die hier verwendete Definition (siehe Material und Methoden, S. 26) machte die HCA-IE in der aktuellen Studie 46,1% aller IE-Fälle aus. Die Fokussierung auf ausschließlich operierte Patienten in einer kardiochirurgischen Klinik könnte erklären, warum sich die Anzahl der HCA-IE-Fälle in vorliegender Studie an der oberen Grenze vergleichbarer Studien bewegt. Ferner kann weder die Anzahl der Patienten, die rein medikamentös behandelt wurden, noch die Anzahl derer, die trotz vorhandener Indikation aufgrund eines zu hohen Risikos oder anderer Gründe nicht operiert wurden, angegeben werden.

Der allgemeine Anstieg der HCA-IE, wie er in der bestehenden Literatur beschrieben wird, lässt sich auf eine Verschiebung der prädisponierenden Faktoren zurückzuführen, insbesondere auf die Zunahme älterer Patienten mit Multimorbidität, die komplexe medizinische Maßnahmen erhalten (26). Die erhöhte Prävalenz von Begleiterkrankungen in der HCA-IE-Gruppe, welche mit interventionellen Gesundheitsmaßnahmen wie Hämodialyse, Katheterisierung und intravenöser

Therapie einhergehen, wurde bereits zuvor diskutiert (siehe S. 55). Zusätzlich dazu konnte in der vorliegenden Studie ein bedeutsamer Unterschied zwischen HCA-IE und CA-IE-Patienten in den zugrundeliegenden kardialen Risikofaktoren gefunden werden. HCA-IE-Patienten wiesen eine höhere Prävalenz früherer Implantationen von Herzklappenprothesen (35,8% vs. 22,2%) oder kardialen elektronischen Geräten (14,5% vs. 8,9%) auf. Diese Befunde sind konsistent mit einer retrospektiven Untersuchung von Kiriya et al., die ähnliche Prävalenzen von prothetischen Herzklappen und intrakardialen Geräten in der HCA-IE-Gruppe beobachteten (9). In anderen HCA-IE-Serien variierte der Anteil an betroffenen Prothesenklappen zwischen 11,8% und 45,5% (3, 24, 42, 62, 65, 66). Diese Befunde reflektieren den Anstieg der infektiösen Endokarditis im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen, bedingt durch technologische Fortschritte invasiver medizinischer und chirurgischer Verfahren. Sie sind konsistent mit früheren Erkenntnissen aus einer groß angelegten retrospektiven Studie von Toyoda et al. zwischen 1998 und 2013, welche eine Zunahme der Endokarditisfälle bei implantierten Herzklappen oder Geräten verzeichnete, während der Anteil betroffener nativer Herzklappen abnahm (28). Leone et al. postulieren, dass die zunehmende Verbreitung dieser medizinischen Verfahren und Geräte zumindest teilweise für den beobachteten weltweiten Anstieg von *Staphylococcus aureus*-bedingten Endokarditiden verantwortlich sein könnte (69).

In Übereinstimmung mit den Befunden dieser Studie waren HCA-IE-Patienten hier im Vergleich zu CA-IE-Patienten häufiger von Infektionen durch Staphylokokken (52,6% vs. 28,1%) und Enterokokken (20,2% vs. 9,4%) betroffen, während Streptokokkeninfektionen seltener auftraten (10,4% vs. 25,6%). Ähnliche Muster in der Erregerverteilung wurden auch in vergleichbaren Studien beobachtet (3, 9, 24, 25). Die festgestellten Unterschiede in den Erregerprofilen verdeutlichen erneut die sich wandelnde Epidemiologie der infektiösen Endokarditis. Insbesondere das vermehrte Auftreten von therapieassoziierten und nosokomialen Infektionen hat zu einem Rückgang der Streptokokken-Endokarditiden geführt, während die Inzidenz von durch Staphylokokken verursachten Endokarditiden deutlich angestiegen ist (7, 22).

In diesem Zusammenhang haben frühere Untersuchungen gezeigt, dass Staphylokokken und Enterokokken häufig mit katheterbedingten Bakteriämien assoziiert sind (34, 72, 85, 86). Intravaskuläre Katheter gelten mit 40-50% als die

häufigste Quelle von Bakteriämien und somit als eine der Hauptursachen für die Entstehung der HCA-IE (24, 25). Auch in der vorliegenden Studie konnten innerhalb der HCA-IE-Gruppe präoperative zentral- oder periphervenösen Katheter in 43,3% nachgewiesen werden, was die Wichtigkeit einer sorgfältigen Katheterpflege und einer umgehenden Entfernung bei offensichtlichen Infektionen hervorhebt. Diese Erkenntnisse werden durch Daten von Lomas et al. gestützt, die zeigen, dass vaskuläre Manipulationen bei 63,0% der HCA-IE-Patienten die Hauptursache für Bakteriämien sind (3). Infektionen durch Herzoperationen und andere invasive kardiologische Eingriffe werden neben vaskulären Kathetern als zweithäufigste Ursache für die potenzielle Entwicklung einer infektiösen Endokarditis betrachtet, insbesondere bei hospitalisierten Patienten (34, 82). Es ist daher von entscheidender Bedeutung, Infektionen in Gesundheitseinrichtungen zu verhindern, sowohl durch die Prävention katheterbedingter Infektionen als auch durch die Vermeidung von Bakteriämien während Implantationen, um das Risiko von HCA-IE und den damit verbundenen Komplikationen zu reduzieren (4).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Prävention ist die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für HCA-IE und die Implementierung geeigneter Vorbeugungsstrategien wie die Antibiotikaprophylaxe. Da jedoch durch das Fehlen randomisierter klinischer Studien keine klare Evidenz zu ihrer Wirksamkeit existiert, wird diese kontrovers diskutiert (30, 87). Dennoch wird angenommen, dass eine transiente Bakteriämie, die im Rahmen invasiver medizinischer Eingriffe bei Hochrisikopatienten auftritt, zu einer infektiösen Endokarditis führen kann (52, 87). Die prophylaktische Gabe von Antibiotika soll diesem Risiko entgegenwirken, jedoch sind potenzielle Nebenwirkungen und die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu berücksichtigen (20). Die ESC-Leitlinien von 2023 beschränken daher weitgehend die Indikation zur Endokarditisprophylaxe auf Hochrisikopatienten, die sich einem invasiven zahnärztlichen Eingriff unterziehen (30). Dies umfasst Patienten mit überstandener Endokarditis, Herzklappenprothesen oder rekonstruierten Herzklappen, kongenitalen Herzfehlern oder ventrikulärem Unterstützungssystem (30). Obwohl zunehmend angenommen wird, dass alltägliche Aktivitäten wie Zähneputzen zu einer transienten Bakteriämie führen können (88), bestätigen aktuelle Untersuchungen, dass eine Antibiotikaprophylaxe bei Hochrisikopatienten das Endokarditisrisiko nach invasiven zahnärztlichen Eingriffen verringert (89-91). Daher

wird die Prophylaxe weiterhin bei zahnärztlichen Risikoeingriffen empfohlen, welche die Gingiva, die periapikalen Region der Zähne oder die orale Mukosa manipulieren, als auch bei Zahnextraktionen sowie anderen oralchirurgischen Eingriffen, einschließlich Parodontalchirurgie, Implantatchirurgie und oraler Biopsieentnahme (30). Eine Prophylaxe bei Eingriffen am oberen Respirationstrakt, gastrointestinalen oder urogenitalen Eingriffen sowie Haut- und Weichteileingriffen wird als Klasse-IIb/C-Empfehlung betrachtet und erfordert eine patientenindividuelle Entscheidung (30, 87). Zudem wird vor herz- oder gefäßchirurgischen Eingriffen, insbesondere bei der Implantation von Fremdmaterial, eine perioperative Antibiotikaphylaxe empfohlen, ebenso wie ein nasales Screening auf *Staphylococcus aureus* und eine präventive zahnärztliche Untersuchung auf eine potenziell odontogene Infektion (30).

4.5 Limitationen

Die vorliegende Studie weist aufgrund ihres retrospektiven Charakters Einschränkungen auf. Sie stützt sich auf im Behandlungsverlauf dokumentierte Daten, was potenziell mit ungenauen oder fehlenden Informationen verbunden sein kann. Grundsätzlich können retrospektive Analysen keine Ursache-Wirkungs-Beziehungen beweisen. Zwar konnte die multivariate Analyse den Einfluss nicht-kontrollierter Confounder und Bias reduzieren, jedoch nicht eliminieren, da zum einen nur Faktoren analysiert werden können, die auch erfasst wurden und zum anderen die Anzahl zu untersuchender Faktoren durch die Größe der Kohorte statistisch-methodisch begrenzt wird. Dennoch konnte in dem Beobachtungszeitraum eine - im Vergleich zu anderen publizierten Serien - relativ große Kohorte erreicht werden, die eine solche Analyse überhaupt ermöglicht. Des Weiteren gilt zu beachten, dass es sich hier um eine Studie aus einem einzelnen Zentrum handelt, was die Verallgemeinerung der Ergebnisse begrenzt.

Bei der Gegenüberstellung der Studien ist zu berücksichtigen, dass bisher veröffentlichte Untersuchungen sowohl chirurgische als auch medikamentöse Therapien bei HCA-IE-Patienten vergleichen und dabei unterschiedliche Definitionen der Erkrankung anwenden. Zudem variieren die eingeschlossenen Patientenkriterien und die Zeitspannen zwischen dem Kontakt mit dem Gesundheitswesen und dem

Auftreten der IE. Diese Vielfalt an Ansätzen erschwert einen direkten Vergleich der Studien (3, 25, 27, 36, 58, 65, 67, 92, 93). Um einen studienübergreifenden Vergleich zu erleichtern, sollte eine einheitliche Definition der HCA-IE gemäß internationalen Leitlinien erarbeitet werden.

4.6 Ausblick

Aufgrund ihrer retrospektiven Natur ließ die aktuelle Studie zwei Patientengruppen unbeachtet. Zukünftige Forschungsprojekte könnten die Morbidität und Letalität von HCA-IE und CA-IE-Patienten untersuchen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden, sowie von Patienten, bei denen trotz Operationsindikation aufgrund eines prohibitiv erhöhten Risikos keine Operation durchgeführt wurde. Durch Untersuchungen in diesen beiden Gruppen könnten Risikofaktoren unabhängig von chirurgischen Eingriffen identifiziert werden.

Ebenso ist die Optimierung der operativen Behandlungsstrategien, insbesondere im Hinblick auf interventionelle Verfahren, wichtig, um deren Potenzial zur Senkung des postoperativen Risikos bewerten zu können. Darüber hinaus bleibt die Rolle des optimalen Zeitpunkts des chirurgischen Eingriffs ein wesentlicher Aspekt, der weiter erforscht werden muss.

Schließlich sollte auch die Rolle präventiver Maßnahmen und Risikofaktoren der HCA-IE weiter untersucht werden, insbesondere im Zusammenhang mit intravaskulären Kathetern.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu validieren, sind multizentrische Studien mit größeren Patientenpopulationen und vorzugsweise prospektivem Studiendesign erforderlich. Darüber hinaus sollten Langzeitdaten jenseits des perioperativen Zeitraums aus Studien gewonnen werden, die über einen Zeitraum von 30 Tagen hinausgehen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In den letzten Jahren haben sich in der Epidemiologie der infektiösen Endokarditis signifikante Veränderungen ergeben, insbesondere durch eine Zunahme Healthcare-assoziiierter Fälle, die zumeist durch Staphylokokken verursacht werden und vor allem bei älteren Patienten mit erhöhter Komorbidität auftreten, wodurch die Erkrankung mit einem erhöhten Risiko verbunden ist.

Nachdem in mehreren Studien die Charakteristika der HCA-IE im Vergleich zur CA-IE untersucht wurden, jedoch eine Analyse der chirurgischen Therapie der HCA-IE bisher unzureichend war, wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse der chirurgischen Therapie der HCA-IE untersucht und Faktoren identifiziert, die mit einer erhöhten Letalität und Morbidität assoziiert sein können. Die retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie umfasste 376 erwachsene Patienten, darunter 173 (46%) HCA-IE-Patienten und 203 (54%) CA-IE-Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgrund von einer infektiösen Endokarditis operiert wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die HCA-IE mit höherem Alter, erhöhter Komorbidität, einem gesteigerten Operationsrisiko, häufigeren Infektionen durch Staphylokokken, Enterokokken und kritischen Erregern sowie mit einer erhöhten Rate an unkontrollierten Infektionen und Wiederholungseingriffen assoziiert war. Die chirurgischen Eingriffe bei HCA-IE waren durch einen verlängerten Intensivstation- und einen längeren Krankenhausaufenthalt sowie durch eine erhöhte Sterblichkeit gekennzeichnet. Die multivariate Analyse identifizierte das weibliche Geschlecht, den Charlson-Index und EuroSCORE II als Prädiktoren für die 30-Tages-Letalität und kritische Mikroorganismen, Charlson-Index und EuroSCORE II für die Morbidität (Intensivstationsaufenthalt von mehr als 7 Tagen). Neben anderen Faktoren wie Alter, lokal unkontrollierte Infektion, Re-Operation und Komplexität des Eingriffs erwies sich die Kategorie der HCA-IE per se nicht als Prädiktor des Outcomes.

Schlussfolgernd konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die HCA-IE eine komplexe und schwerwiegende Erkrankung ist, welche mit einer Vielzahl von Risikofaktoren und ungünstigen Ergebnissen einhergeht. Vor allem ältere Patienten

mit einem schlechten Gesundheitszustand sind betroffen, wodurch die chirurgische Behandlung in Bezug auf die frühzeitige Letalität und Morbidität mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Faktoren wie Geschlecht, Komorbiditäten und kritische Mikroorganismen bestimmten dabei maßgeblich die Behandlungsergebnisse. Bei Patienten mit erhöhtem EuroSCORE II oder hohem Charlson-Index sollte daher eine präoperative Evaluierung durch erfahrene Herzchirurgen erfolgen, um das Risiko angemessen abzuwägen. Um die allgemeine Inzidenz von HCA-IE zu verringern und folglich die Letalität und Morbidität zu reduzieren, sind präventive Maßnahmen gegen iatrogene Bakteriämien, insbesondere im Zusammenhang mit intravaskulären Kathetern, von entscheidender Bedeutung. Zudem sollte bei Hochrisikopatienten vor invasiven medizinischen Eingriffen eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, doch sollte sie mit Bedacht eingesetzt werden, um Resistenzbildungen zu verhindern. Aufgrund begrenzter Datenlage sind weitere Studien zur chirurgischen Behandlung von HCA-IE erforderlich, vorzugsweise mit einem prospektiven, multizentrischen Ansatz und langfristigen Follow-Up.

6 Literaturverzeichnis

1. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
3. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, Noureddine M, de la Torre J, de Alarcón A. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1683-90.
4. Benito N, Pericas JM, Gurguí M, Mestres CA, Marco F, Moreno A, Horcajada JP, Miró JM. Health Care-Associated Infective Endocarditis: a Growing Entity that Can Be Prevented. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(11):439.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
6. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, Vidal B, Almela M, Quintana E, Llopis J, Moreno A, Miro JM. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.
7. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16059.
8. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(1):31-5.
9. Kiriya H, Daimon M, Nakanishi K, Kaneko H, Nakao T, Morimoto-Ichikawa R, Miyazaki S, Morita H, Daida H, Komuro I. Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan. *Circ J*. 2020;84(4):670-6.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis,

Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.

11. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015;170(4):830-6.

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

13. Ambrosioni J, Hernández-Meneses M, Durante-Mangoni E, Tattevin P, Olaison L, Freiburger T, Hurley J, Hannan MM, Chu V, Hoen B, Moreno A, Cuervo G, Llopis J, Miró JM. Epidemiological Changes and Improvement in Outcomes of Infective Endocarditis in Europe in the Twenty-First Century: An International Collaboration on Endocarditis (ICE) Prospective Cohort Study (2000-2012). *Infect Dis Ther*. 2023;12(4):1083-101.

14. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, Schäfers HJ, Prendergast BD. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44.

15. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, Pérez-García CN, San Román JA, Maroto L, Macaya C, Elola FJ. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2795-804.

16. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363(9403):139-49.

17. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.

18. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(12):869-83.

19. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, Dayer MJ. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J*. 2018;39(7):586-95.

20. Thornhill MH, Gibson TB, Cutler E, Dayer MJ, Chu VH, Lockhart PB, O'Gara PT, Baddour LM. Antibiotic Prophylaxis and Incidence of Endocarditis Before and After the 2007 AHA Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2443-54.

21. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, Oliver L, Vaskelyte JJ, Sow R, Axler O, Maggioni AP, Lancellotti P. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.

22. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW,

- Cabell CH. 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.
23. Yang F, Zhang B, Yu J, Shao L, Zhou P, Zhu L, Chen S, Zhang W, Weng X, Zhang J, Huang Y. Epidemiology and the prognosis of healthcare-associated infective endocarditis in China: the significance of non-nosocomial acquisition. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(7):e38.
24. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1287-97.
25. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG, Jr. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):586-94.
26. Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, Andrés-García I, Álvarez FJ, Gómez-Sánchez E, Bustamante-Munguira J, Lorenzo-López M, Tamayo-Velasco Á, Jorge-Monjas P, Resino S, Tamayo E, Heredia-Rodríguez M. Nosocomial Vs. Community-Acquired Infective Endocarditis in Spain: Location, Trends, Clinical Presentation, Etiology, and Survival in the 21st Century. *J Clin Med.* 2019;8(10).
27. Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(6-7):474-80.
28. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *Jama.* 2017;317(16):1652-60.
29. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):428.
30. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, Caselli S, Doenst T, Ederhy S, Erba PA, Foldager D, Fosbøl EL, Kovac J, Mestres CA, Miller OI, Miro JM, Pazdernik M, Pizzi MN, Quintana E, Rasmussen TB, Ristić AD, Rodés-Cabau J, Sionis A, Zühlke LJ, Borger MA. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042.
31. Widmer E, Que YA, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(4):271-9.
32. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, François P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med.* 2005;201(10):1627-35.
33. Tomás Carmona I, Diz Dios P, Scully C. Efficacy of antibiotic prophylactic regimens for the prevention of bacterial endocarditis of oral origin. *J Dent Res.* 2007;86(12):1142-59.

34. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, de Gevigney G, Boibieux A, Dauwalder O, Bouchiat C, Vandenesch F. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):151-8.
35. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Jr., Olaison L, Paré C, Almirante B, Muñoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabé J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *Jama*. 2007;297(12):1354-61.
36. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, Moreno S. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005;128(2):772-9.
37. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart*. 1998;79(5):442-7.
38. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, Carosi G, Durante-Mangoni E, Fortes CQ, Giannitsioti E, Lerakis S, Montagna-Mella R, Ambrosioni J, Tan RS, Mestres CA, Wray D, Pachirat O, Moreno A, Chu VH, de Lazzari E, Fowler VG, Jr., Miró JM. Infective Endocarditis in Patients on Chronic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1629-40.
39. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(9):2599-608.
40. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect*. 2015;45(1-2):1-8.
41. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-9.
42. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1890-7.
43. Rogers BA, Drake AK, Spelman D. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in an Australian tertiary hospital: 1991-2006. *Heart Lung Circ*. 2009;18(3):208-13.
44. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269-89.
45. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG, Jr., Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154(6):1086-94.

46. Musci T, Grubitzsch H. Healthcare-Associated Infective Endocarditis-Surgical Perspectives. *J Clin Med*. 2022;11(17).
47. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
48. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96(3):200-9.
49. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):631-8.
50. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):202-19.
51. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, Ghantous A, Bekui A, Donohue T. Endocarditis complicating central venous catheter bloodstream infections: a unique form of health care associated endocarditis. *Clin Cardiol*. 2009;32(12):E48-54.
52. Naber CK. [S2 Guideline for diagnosis and therapy of infectious endocarditis]. *Z Kardiol*. 2004;93(12):1005-21.
53. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll EL, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24.
54. Durojaiye OC, Morgan R, Chelaghma N, Kritsotakis EI. Clinical predictors of outcome in patients with infective endocarditis receiving outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *J Infect*. 2021;83(6):644-9.
55. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-73.
56. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Olmos C, Carnero-Alcázar M, Vivas D, Di Stefano S, Sáez C, Cobiella J, García-Arribas D, Maroto Castellanos LC, San Román JA. Early surgery for acute-onset infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(6):1060-6.
57. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *Jama*. 2018;320(1):72-83.
58. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-7.

59. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
60. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
61. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
62. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1601-3.
63. Chen SC, Dwyer DE, Sorrell TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1992;70(18):1449-52.
64. Gouëlle JP, Asfar P, Brenet O, Kouatchet A, Berthelot G, Alquier P. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med.* 2000;28(2):377-82.
65. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, Giamarellou H. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):763-9.
66. Francischetto O, Silva LA, Senna KM, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, Ramos RG, Golebiovski WF, Lamas Cda C. Healthcare-associated infective endocarditis: a case series in a referral hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):292-8.
67. Hwang JW, Park SW, Cho EJ, Lee GY, Kim EK, Chang SA, Park SJ, Lee SC, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(1):102-12.
68. Wu KS, Lee SS, Tsai HC, Wann SR, Chen JK, Sy CL, Wang YH, Tseng YT, Chen YS. Non-nosocomial healthcare-associated infective endocarditis in Taiwan: an underrecognized disease with poor outcome. *BMC Infect Dis.* 2011;11:221.
69. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, Barzaghi N, Falcone M, Chinello P, Pasticci MB, Grossi P, Utili R, Viale P, Rizzi M, Suter F. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection.* 2012;40(5):527-35.
70. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet JL, Leport C, Wolff M. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect.* 2002;45(4):246-56.

71. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, Cicardi M, Raimondi F, Tocalli L, Cialfi A, Vanelli P, Galli M, Antona C, Antinori S. Profile of infective endocarditis observed from 2003 - 2010 in a single center in Italy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:545.
72. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995;20(1):16-23.
73. Huckaby LV, Gleason TG, Ferdinand FD, Sultan I, Chu D, Yoon P, Navid F, Venkata S, West D, Lima C, Morell V, Chen S, Thoma F, Drew S, Kilic A. High-Risk Committee for Cardiac Surgery Decision-Making: Results From 110 Consecutive Patients. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(2):582-8.
74. Pazdernik M, lung B, Mutlu B, Alla F, Riezebos R, Kong W, Nunes MCP, Pierard L, Srdanovic I, Yamada H, De Martino A, Miglioranza MH, Magne J, Piper C, Laroche C, Maggioni AP, Lancellotti P, Habib G, Selton-Suty C. Correction to: Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection.* 2022;50(5):1203-4.
75. Varela Barca L, Vidal-Bonnet L, Fariñas MC, Muñoz P, Valerio Minero M, de Alarcón A, Gutiérrez Carretero E, Gutiérrez Cuadra M, Moreno Camacho A, Kortajarena Urkola X, Goikoetxea Agirre J, Ojeda Burgos G, López-Cortés LE, Porres Azpiroz JC, Lopez-Menendez J. Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart.* 2021;107(21):1717-24.
76. Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubée V, Bigé N, Preda G, Baudel JL, Maury E, Guidet B, Ait-Oufella H. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997-2014 period-from CUB-Réa Network. *Crit Care.* 2019;23(1):143.
77. Georges H, Leroy O, Airapetian N, Lamblin N, Zogheib E, Devos P, Preau S. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):85.
78. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, Beague S, Ducq P, Boulle-Geronimi C, Thellier D, Saulnier F, Preau S. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):45.
79. Samol A, Kaese S, Bloch J, Görlich D, Peters G, Waltenberger J, Baumgartner H, Reinecke H, Lebiez P. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection.* 2015;43(3):287-95.
80. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernández-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Río A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG, Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):829-35.
81. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1134-42.

82. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):1-22.
83. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(2):106-14.
84. Alonso-Menchén D, Bouza E, Valerio M, de Alarcón A, Gutiérrez-Carretero E, Miró JM, Goenaga-Sánchez M, Plata-Ciézar A, González-Rico C, López-Cortés LE, Rodríguez Esteban M, Martínez-Marcos FJ, Muñoz P. Non-nosocomial Healthcare-Associated Infective Endocarditis: A Distinct Entity? Data From the GAMES Series (2008-2021). *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(8):ofad393.
85. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, Gavaldà J, Pahissa A. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(12):713-9.
86. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med*. 2002;252(6):510-5.
87. Plicht B, Naber CK, Erbel R. [Therapy and prophylaxis of infective endocarditis]. *Internist (Berl)*. 2008;49(10):1219-27; quiz 28-9.
88. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25.
89. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, O'Gara PT, Baddour LM. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(11):1029-41.
90. Thornhill MH, Crum A, Campbell R, Stone T, Lee EC, Bradburn M, Fibisan V, Dayer M, Prendergast BD, Lockhart P, Baddour L, Nicoll J. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. *Heart*. 2023;109(3):223-31.
91. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, Lockhart P, Roberts N, Shanson D, Thornhill M, Heneghan CJ, Prendergast BD. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017;103(12):937-44.
92. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004;38(6):843-50.
93. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2588-95.

7 Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tatjana Sophia Musci, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Healthcare-associated infective endocarditis (HCA-IE) - [Outcomes of surgery for Healthcare-Associated Infective Endocarditis (HCA-IE)] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. **Musci T, Grubitzsch H.** Healthcare-Associated Infective Endocarditis - Surgical Perspectives. *J Clin Med.* 2022, 11, 4957. <https://doi.org/10.3390/jcm11174957>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber allen Personen ausdrücken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation tatkräftig unterstützt haben.

Mein größter Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Grubitzsch für seine herausragende Betreuung sowie für die Bereitstellung des Disserationsthemas. Vielen Dank für Ihr engagiertes Mitwirken, die konstruktiven Rückmeldungen und die großzügige Zeit, die Sie mir gewidmet haben. Ohne Ihre Unterstützung wäre diese Promotionsschrift nie zustande gekommen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Sima für Ihre Hilfe beim Exportieren der RedCap-Daten danken, sowie den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des medizinischen Archivs für die Bereitstellung der benötigten Patientenakten. Herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Gauger und Herrn Robert Röhle für die Unterstützung bei statistischen Fragen.

Meinen lieben Eltern, Karin und Michele, und meiner Schwester, Marilena, möchte ich für ihre bedingungslose Liebe, Unterstützung und Ermutigung während meiner akademischen Reise danken. Euch möchte ich diese Arbeit widmen.

Ebenso möchte ich meinen Freunden, insbesondere meiner engsten Freundin, Marisa, danken, deren aufbauende Worte mich stets gestärkt haben.

Abschließend möchte ich mich von Herzen bei meinem Partner, Matthias, bedanken, der mich zu jeder Zeit ermutigt hat und dabei immer Geduld bewies. Danke für deine Unterstützung.