

Aus dem Sana-Herzzentrum Cottbus
Klinik für Herzchirurgie

DISSERTATION

Befunde, prädisponierende Faktoren und klinische Verläufe
der infektiösen Endokarditis
unter Berücksichtigung des Lebensalters

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Med. Angela Heyde

aus Altdöbern

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition.....	1
1.2	Historie.....	1
1.3	Epidemiologische Aspekte der infektiösen Endokarditis.....	4
1.4	Kriterien zur Klassifikation.....	6
1.5	Prädisposition und Pathogenese.....	7
1.5.1	Kardiale Prädisposition.....	8
1.5.2	Prädisposition Bakteriämie.....	8
1.5.3	Nichtkardiale Prädisposition.....	9
1.5.4	Bildung der endokarditischen Vegetation.....	10
1.6	Diagnostik der infektiösen Endokarditis.....	10
1.6.1	Klinische Manifestation und Laborparameter.....	13
1.6.2	Echokardiographie.....	15
1.6.3	Mikrobiologische Diagnostik.....	17
1.6.4	Histopathologische Diagnostik.....	18
1.7	Therapie der infektiösen Endokarditis.....	18
1.7.1	Medikamentöse Therapie.....	19
1.7.2	Kardiochirurgische Therapie.....	21
1.8	Endokarditis-Prophylaxe.....	22
2	Ziele der Arbeit	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Erhebung der Daten.....	25
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.3	Datenbank.....	26
3.4	Erhebungsinstrumente.....	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientenerfassung.....	28
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
4.1.2	Gruppierung der Patienten.....	29
4.2	Endokarditislokalisation.....	29
4.2.1	Studiengruppe gesamt.....	29
4.2.2	Endokarditislokalisation beider Altersgruppen.....	30
4.3	Prädisposition.....	31
4.3.1	Prädisposition Bakteriämie.....	32

4.3.2	Kardiale Prädisposition.....	33
4.3.3	Nichtkardiale Prädisposition.....	33
4.4	Klinische Manifestation.....	34
4.4.1	Diagnostische Latenz.....	34
4.4.2	Führende Symptome.....	35
4.4.3	Laborparameter.....	36
4.4.3.1	Hämoglobin.....	36
4.4.3.2	Leukozyten.....	37
4.4.3.3	C-reaktives Protein.....	37
4.5	Präoperative Erregerdiagnostik.....	38
4.6	Präoperative antibiotische Therapie.....	39
4.7	Echokardiographische Diagnostik.....	39
4.8	Operative Therapie.....	40
4.8.1	Indikationsstellung.....	40
4.8.2	OP-Prozedur.....	41
4.9	Erregernachweis im Operationspräparat.....	43
4.10	Erregerdifferenzierung.....	44
4.10.1	Erregerdifferenzierung Nativklappenendokarditis.....	47
4.10.2	Erregerdifferenzierung Prothesenendokarditis.....	48
4.10.3	Erregerdifferenzierung HSM- und ICD-Infektion.....	50
4.10.4	Erregerspektrum bei Abszedierung.....	51
4.11	Histologische Diagnostik.....	51
4.12	Perioperative antibiotische Therapie.....	52
4.13	Postoperativer Verlauf.....	52
4.14	Vergleich Überlebende vs. Verstorbene.....	54
4.14.1	Alter.....	54
4.14.2	Geschlecht.....	54
4.14.3	Endokarditislokalisation.....	54
4.14.4	Prädisposition.....	55
4.14.5	Diagnostische Latenz.....	56
4.14.6	Aufnahmearbeit.....	56
4.14.7	Laborparameter.....	56
4.14.8	Erregerdifferenzierung.....	58
4.14.9	Intraoperativer Befund einer Abszedierung.....	58
4.15	Nachbeobachtung der Studiengruppe.....	59
5	Diskussion	60
5.1	Demographische Aspekte.....	60

5.2	Endokarditislokalisation.....	61
5.3	Prädisponierende Faktoren.....	62
5.4	Klinische Manifestation.....	63
5.5	Erregerdiagnostik.....	65
5.6	Therapie und postoperativer Verlauf.....	67
6	Schlussfolgerungen.....	70
7	Zusammenfassung.....	71
8	Literaturverzeichnis.....	73
9	Anhang.....	84
	Eidesstattliche Versicherung.....	85
	Lebenslauf.....	86
	Poster und Vorträge.....	87
	Danksagung.....	88

Abstrakt

Einleitung: Trotz großer Fortschritte in der medizinischen Versorgung einschließlich kardiochirurgischer Therapieverfahren ist die infektiöse Endokarditis (IE) unverändert eine Erkrankung mit schlechter Prognose und hoher Mortalität. Die klinische Präsentation ist vielgestaltig. Ziel der vorliegenden Studie war eine Datenerhebung hinsichtlich klinischer Manifestation, prädisponierender Faktoren, Erregerspektrum, intraoperativer und histologischer Befunde, antibiotischer Therapie und Verlauf unter Berücksichtigung des Lebensalters von kardiochirurgisch behandelten IE-Patienten.

Methoden: Retrospektiv wurden von allen im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2008 in unserer Klinik kardiochirurgisch behandelten IE-Patienten Befunde und Verlauf erfasst.

Ergebnisse: Im Studienzeitraum erhielten 166 Patienten (männlich 129) mit gesicherter IE entsprechend modifizierter Duke-Kriterien eine kardiochirurgische Therapie. Das mediane Alter betrug 65 (21-89) Jahre, nach dem Alters-Median wurden zwei Gruppen gebildet. In der gesamten Gruppe traten Endokarditiden nativer Klappen (NVE) bei 68 % und Endokarditiden von Klappenprothesen (PVE) und Herzschrittmacher- und ICD-Systemen (PPM/ICD) bei je 16 % der Fälle auf. Im Median dauerte es 34 Tage bis zur Diagnosestellung. Führende Symptome waren Fieber (75 %), Zeichen der Herzinsuffizienz (46 %), Abgeschlagenheit (32 %) und bei je 26 % Gewichtsverlust, Schmerzen und Embolien. Bei 44 % bestand eine kardiale Prädisposition. In 72 % der Fälle konnten potentielle Eintrittspforten für eine Bakteriämie eruiert werden, davon fand sich in der Gruppe ≤ 65 Jahre bei 34 % ein sanierungsbedürftiger Zahnstatus. In der Gruppe > 65 Jahre hatten 51 % die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus und/oder Niereninsuffizienz. Die Erregerdiagnostik mit Blutkulturen und/oder kultureller und molekularbiologischer Untersuchung des OP-Präparates war insgesamt bei 92 % der NVE, 85 % der PPM/ICD-IE und 69 % der PVE erfolgreich. Im Erregerspektrum der jüngeren Gruppe dominieren Streptokokken (38 %) und in der älteren Gruppe Staphylokokken (43 %, davon *Staphylococcus aureus* 23 %, koagulasenegative Staphylokokken 20 %). Eine leitliniengerechte antibiotische Therapie erhielten präoperativ ein und postoperativ zwei Drittel der Patienten. In der gesamten Gruppe wurde eine Hospitalletalität von 16 % ermittelt mit signifikanten Unterschieden zwischen NVE und PVE (12 % vs. 37 %, $p = 0,004$), mit und ohne Abszedierung (34 % vs. 10 %, $p = 0,001$) sowie Früh- und Spät-PVE (50 % vs. 33 %, $p = 0,002$).

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen weitgehend Resultaten aus vergleichbaren nationalen und internationalen Studien. Neben der Blutkulturdiagnostik sollte bei chirurgischer Therapie die kulturelle und molekularbiologische Untersuchung des OP-Präparates standardmäßig durchgeführt werden. Eine effektive Diagnostik und Therapie der Erkrankung ist nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit mit rascher Durchführung der Echokardiographie, Abnahme von Blutkulturen, entsprechender antibiotischer und bei Notwendigkeit kardiochirurgischer Behandlung möglich.

Results, predisposing factors and clinical course of infective endocarditis with regard to age

Abstract

Introduction: Despite improvements in medical and surgical procedures, infective endocarditis (IE) still carries a poor prognosis and a high mortality. The disease presents in a variety of different forms. The purpose of this study was to evaluate the clinical presentation, predisposing factors, microbiological results, intraoperative findings, histopathology reports, antibiotic therapy and the course of the disease of surgically treated patients.

Methods: We retrospectively have studied the profile and outcome of all surgically treated patients with IE in our clinic between January 2004 and December 2008.

Results: During the study period 166 patients (males 129) with definite diagnosis of IE according to the modified Duke criteria received surgical treatment. The median age of the cohort was 65 (range 21-89) years. According to median age the patients were classified into two groups. From all patients 68 % had native valves-IE (NVE), 16 % had prosthetic valves-IE (PVE) and 16 % had permanent pacemaker (PPM)/ICD-IE. The median time from clinical onset to diagnosis was 34 days. Clinical manifestations were fever (75 %), heart failure (46 %), fatigue (32 %) and weight loss, pains and embolic events with 26 % each. Predisposing heart disease was detected in 44 % of all cases. Predisposing factors for bacteremia were found in 72 % with a dental focus in 34 % in the younger group. In the older group 51 % suffered from diabetes mellitus and /or renal failure.

Causative microorganisms were identified with blood cultures and/or examination of excised heart valves in 92 % of NVE, in 85 % of PPM/ICD-IE and in 69 % of PVE. The dominant bacterium in patients \leq 65 years was Streptococcus (38 %) and in $>$ 65 years Staphylococcus (43 %, divided into 23 % Staphylococcus aureus and 20 % coagulase-negative Staphylococci). Preoperatively only one and postoperatively two thirds of the patients received antibiotics according to the guidelines.

The in-hospital mortality was 16 %. There was a significant difference in the survival rate between the patients with native valve and PVE (12 % vs. 37 %, $p = 0,004$), with or without abscess formation (34 % vs. 10 %, $p = 0,001$) and between early and late PVE (50 % vs. 33 %, $p = 0,002$).

Conclusion: The results of the presenting study confirm the findings of previous studies. In addition to the blood cultures, the examination of resected valve tissue with culture and molecular technique should be established as a routine diagnostic tool. The disease can be diagnosed and treated effectively only by physicians from multiple disciplines working in collaboration with rapid echocardiography, blood cultures, appropriate antibiotics and when indicated with surgery.

Abkürzungsverzeichnis

>	größer als	IE	internationale Einheit
≥	größer als oder gleich	i.v.	intravenös
≤	kleiner als oder gleich	kg	Kilogramm
Abb.	Abbildung	KG	Körpergewicht
AHA	American Heart Association	l	Liter
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte	m	Milli, 10 ⁻³
bzw.	beziehungsweise	mg	Milligramm
CNS	koagulasenegative Staphylokokken	MHK	minimale Hemmkonzentration
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	Mio.	Million, 10 ⁶
CRP	C-reaktives Protein	ml	Milliliter
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	mm	Millimeter
ED	Einzel-dosis	MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
EKG	Elektrokardiogramm	n	Fallzahl
et al.	et alii (und andere)	OP	Operation
e.V.	eingetragener Verein	p	Signifikanz
g	Gramm	PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
Gpt	Gigapartikel, 10 ⁹	PCR	Polymerasekettenreaktion
HACEK (Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella species)		p.o.	per os
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	PVE	prosthetic valve endocarditis
HSM	Herzschrittmacher	s.	siehe
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator	Tab.	Tabelle
ICE	International Collaboration on Endocarditis	TEE	transösophageale Echokardiographie
		TTE	transthorakale Echokardiographie
		vgl.	vergleiche
		vs.	versus (gegen)

1 Einleitung

1.1 Definition

Die infektiöse Endokarditis ist eine schwerwiegende Erkrankung mit vorzugsweise durch Bakterien verursachter Infektion des kardialen Endothels. Überwiegend sind native Herzklappen betroffen. Ebenso können das ventrikuläre oder atriale Endokard, intrakardial implantiertes Fremdmaterial oder herznahe Gefäße befallen sein. Die charakteristische Läsion ist die Vegetation, welche aus Thrombozyten, Fibrin, Mikroorganismen und Entzündungszellen besteht. Diese Vegetation stellt einen infektiösen Streuherd dar mit der Folge möglicher lokal destruierender, systemischer und embolischer Prozesse. Unbehandelt hat die Erkrankung eine schlechte Prognose und endet meist letal.

1.2 Historie

Bei historischer Betrachtung der Endokarditis finden sich erste Berichte über Herzklappenveränderungen in Schriften aus dem 16. und 17. Jahrhundert. Das im Jahr 1554 veröffentlichte Buch „Medicina“ von Jean François Fernel (1497-1558), einem zu jener Zeit sehr berühmten französischen Hofarzt, enthält unter anderem die im Ergebnis von Sektionen erhobene Befundbeschreibung einer ulzerativen Endokarditis [1]. Lazarus Riverius (1589-1655) berichtete 1646 über einen Krankheitsverlauf mit rasch zunehmender Luftnot, geschwollenen Beinen und einem fühlbaren Herzgeräusch. Bei der Autopsie fand er die Aortenklappe einengende Strukturen [2]. Aus dem 18. Jahrhundert sind Berichte über autoptisch nachgewiesene Herzklappenläsionen von Giovanni Lancisi (1654-1720), Raymond Vieussens (1635-1715) und Jean-Baptiste Sénac (1693-1770) überliefert [3].

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde vermutlich erstmals für die Bezeichnung von Herzklappenauflagerungen der botanische Begriff „Vegetation“ in Anlehnung der Ähnlichkeit zu venerischen Vegetationen von Jean Nicolas Corvisart (1755-1821) verwendet [3].

Besondere Verdienste in der klinischen Diagnostik von Herzkrankheiten durch Palpation, Perkussion, Auskultation und Kontrolle der Körpertemperatur erwarb sich Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881). Er identifizierte die innere Herzmembran als Ort der Entzündung und bezeichnete diese als „endocardium“. Durch intensives Studium des Entzündungsprozesses und der klinischen Symptome stellte Bouillaud eine Beziehung zwischen rheumatischem Fieber und Endokarditis fest [3].

Der englische Arzt William Senhouse Kirkes (1822-1864) erkannte bei systemischen Komplikationen den Zusammenhang zwischen einem lokalen Entzündungsprozess und embolischen Ereignissen durch Ablösung von Partikeln [4].

Auch Rudolf Virchow (1821-1902) hat 1858 in seinen berühmten Berliner Vorlesungen, welche im gleichen Jahr als Lehrbuch „Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre“ publiziert wurden, eindrucksvoll histologische Befunde bei endokarditisch verursachten Embolien demonstriert [5].

In den folgenden Jahrzehnten wurden dann wesentliche Erkenntnisse zur Genese der infektiösen Endokarditis gewonnen. Emanuel Winge (1827-1894) aus Norwegen beschrieb 1869 den autoptisch gesicherten Endokarditisbefund eines nach einer Fußverletzung verstorbenen Mannes. In den Vegetationen wies er als vermutete Krankheitsursache fadenförmig angeordnete kugelige Mikroorganismen nach. Er schlussfolgerte, dass die Mikroorganismen durch die Verletzung über die Blutbahn zum Herzen gelangt sind [3].

Louis Pasteur (1822-1895) und Robert Koch (1843-1910) konnten wenige Jahre später beweisen, dass Infektionskrankheiten durch Mikroben verursacht werden. Dabei hat Pasteur in Zusammenarbeit mit Jacques Doléris (1852-1938) wesentlich die Diagnostik durch Blutkulturen befördert.

Joseph Grancher (1843-1907) prägte 1884 im Ergebnis von Blutkulturbefunden den Begriff „infektiöse Endokarditis“ [2].

Eine umfassende Darstellung der Erkrankung unter Berücksichtigung seiner eigenen Forschungsergebnisse präsentierte 1885 vor dem Royal College of Physicians in London der kanadische Arzt Sir William Osler (1849-1919). Er erkannte als Risikofaktoren rheumatisch geschädigte Herzklappen und angeborene Herzklappenfehler, aber auch Wundinfektionen, das Auftreten von Kindbettfieber und Mangelernährung. Nach der Klinik unterschied er zwischen einem akuten und chronischen Verlauf. Er beobachtete mitunter im Krankheitsverlauf vorwiegend an den Händen und Füßen auftretende kleine schmerzhaft gerötete Effloreszenzen. Diese Veränderungen werden bis heute auch als Osler-Knötchen bezeichnet [6].

Große Verdienste erwarben sich um 1900 bei der Kultivierung und Differenzierung von Bakterien Hermann Lenhartz (1854-1910) und Hugo Schottmüller (1867-1936). Schottmüller isolierte bei einer schleichend verlaufenden Erkrankung vergrünende Streptokokken und bezeichnete diese Form als „Endocarditis lenta“.

Der amerikanische Arzt Emanuel Libman (1872-1946) unterschied bei der Endokarditis zwischen akuten und subakuten Verlaufsformen. Libman diagnostizierte 1911 bei Gustav Mahler während seiner Dirigententätigkeit in New York bei bereits bekannter Mitralklappenstenose wenige Monate vor seinem Tod eine bakterielle Endokarditis und konnte in den Blutkulturen Viridans-Streptokokken nachweisen [2].

Mit Entdeckung der antibakteriellen Wirkung von Penicillin 1928 durch Alexander Fleming (1881-1955) und der Sulfonamide 1935 durch Gerhard Domagk (1895-1964) ergab sich nun die Möglichkeit einer medikamentös-kurativen Therapie bakterieller Infektionskrankheiten. So wurden verschiedene Sulfonamide schon Ende der dreißiger Jahre zur Behandlung der bakteriellen Endokarditis eingesetzt. Allerdings war die Sulfonamid-Therapie insgesamt erfolglos [7]. Heilungserfolge zeigten sich erst mit Penicillin, welches nach Entwicklung der industriellen Produktion ab Mitte der vierziger Jahre verfügbar war. Die 1946 von Christie publizierte Studie ergab, dass die Penicillintherapie bei Anwendung hoher Dosen und längerer Therapiedauer bei etwa der Hälfte der Patienten mit subakuter Endokarditis effektiv war [8]. Mit Einsatz der Antibiotika verringerte sich die Sterblichkeit auch durch Entwicklung weiterer Substanzen deutlich. In den sechziger Jahren lag sie bei etwa 30 Prozent [9, 10].

Über erste herzchirurgische Behandlungen der infektiösen Endokarditis wurde Anfang der sechziger Jahre berichtet. Kay und Kollegen führten 1960 ein Debridement bei einer Candida-Endokarditis der Trikuspidalklappe mit zusätzlichem Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes durch [11]. Wallace und Kollegen haben 1963 eine Aortenklappenendokarditis mit einem Klappenersatz erfolgreich behandelt [12].

Ein diagnostischer Meilenstein war die Entwicklung der Ultraschall- und Dopplertechnik und ihre Anwendung in der kardialen Bildgebung. Dillon et al. haben 1972 erstmals echokardiographisch Klappenvegetationen nachgewiesen, die operativ oder autoptisch bestätigt wurden [13]. Erbel et al. berichteten 1988 über den erfolgreichen Einsatz der transösophagealen Echokardiographie (TEE) bei der Endokarditis-Diagnostik [14].

Die mikrobiologische Diagnostik basierte über Jahrzehnte auf dem mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Später wurden serologische und immunologische Untersuchungsverfahren entwickelt. Mit Entdeckung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 1983 durch den amerikanischen Chemiker Kary Mullis zur in-vitro-Vervielfältigung von Genomabschnitten und Anwendung dieser Methode in der Mikrobiologie hat sich das diagnostische Spektrum bei der Erregersuche wesentlich erweitert.

1.3 Epidemiologische Aspekte der infektiösen Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis tritt selten auf. Im Ergebnis mehrerer in den letzten Jahren durchgeführter Studien wird eine infektiöse Endokarditis zu Lebzeiten mit einer Häufigkeit von 3 bis 10 Erkrankungen und davon in der Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren bis zu 15 Erkrankungen je 100 000 Personenjahre diagnostiziert [15-21]. Unter Berücksichtigung der Endokarditisfälle, welche erst autopsisch festgestellt werden, dürfte die tatsächliche Inzidenz deutlich höher sein.

Verschiedene Obduktionsstudien, wie beispielsweise die im Zeitraum von 1986 bis 1987 mit fast 100-prozentiger Obduktionsquote prospektiv durchgeführte Görlitzer Studie, konnten die infektiöse Endokarditis als bisher nicht bekanntes Grundleiden nachweisen [22-24].

Eine retrospektive Autopsiestudie aller durch das Pathologische Institut der Charité durchgeführten Sektionen der Jahre 1945 bis 1990 (insgesamt 24 445 Fälle) ergab bei Feststellung der infektiösen Endokarditis als Todesursache bzw. Grundleiden in den siebziger und achtziger Jahren eine klinische Diagnoserate von 25%. Dabei nahm auch die klinische Diagnosehäufigkeit mit zunehmendem Patientenalter ab. Im gesamten Studienzeitraum zeigte sich eine nahezu gleichbleibende Inzidenz der infektiösen Endokarditis bei etwa 1,2 % aller Autopsiefälle [25].

Am Pathologischen Institut der Universität Münster wurden von E. Grundmann im Zeitraum von 1961 bis 1992 klinische und autopsische Diagnosen verglichen. In der Dekade von 1978 bis 1987 waren die Ergebnisse ähnlich. Die bakterielle Endokarditis wurde nur bei 19 von 72 Verstorbenen zu Lebzeiten diagnostiziert [26].

Nachdem sich besonders in den Industriestaaten mit Einführung der Antibiotika ein Rückgang der Erkrankung abzeichnete, sind die Erkrankungszahlen seit den siebziger Jahren wieder zunehmend [27-29]. Ursachen sind Veränderungen der patientenseitigen Prädisposition wie eine höhere Lebenserwartung, aber auch ein Anstieg invasiver Prozeduren und eine Zunahme kardialer Implantate. So haben sich in Deutschland die Herzschrittmachereingriffe und Klappenoperationen seit den neunziger Jahren mehr als verdoppelt [30, 31]. Mit Dialysepatienten, intravenös Drogenabhängigen und HIV-Infizierten sind weitere Risikogruppen hinzugekommen [21, 29, 32, 33].

Das mediane Erkrankungsalter, welches in der vorantibiotischen Ära im dritten Lebensjahrzehnt lag, hat sich deutlich erhöht. Heute sind mehr als die Hälfte der Patienten älter als 50 Jahre mit einem Häufigkeitsgipfel im siebten Jahrzehnt [29]. Dabei erkranken Männer etwa zwei- bis dreimal häufiger als Frauen [19].

Der Erregernachweis gelingt bei etwa 85 % der Fälle. Im Erregerspektrum dominieren mit 80 bis 90 % grampositive Kokken der Gattungen Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken [16, 21, 34]. Gramnegative Erreger finden sich bei ungefähr 5 % der Fälle. Durch Pilze verursachte Endokarditiden treten sehr selten auf, aktuelle Studien ergaben Infektionsraten durch Candida-Spezies von 1 bis 2 % [35, 36].

In den letzten Jahren wurden mit Entwicklung der serologischen und molekularbiologischen Diagnostik weitere bakterielle Erreger von Endokarditiden, insbesondere *Bartonella henselae*, *Tropheryma whipplei* und *Coxiella burnetii* identifiziert [37-39].

Waren bisher Streptokokken die häufigsten Erreger, so zeigte sich in den letzten Jahren ein Anstieg der Staphylokokken-Infektionen einschließlich der Zunahme von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA). In Studien wurden beispielsweise MRSA-Raten von bis zu 67 % bei Herzschrittmacher-assoziierten Endokarditiden nachgewiesen [40, 41].

Bei Endokarditiden nativer Herzklappen sind überwiegend linksseitige Herzklappen befallen. Schrittmacher-assoziierte Infektionen und Endokarditiden der rechtsseitigen Herzklappen treten mit einer Häufigkeit von etwa 5 bis 10 % auf [29, 42]. Die Prothesenendokarditis hat in den Industriestaaten inzwischen einen Anteil von bis zu 30 % an allen Endokarditisfallzahlen [19, 34, 43].

Eine Metaanalyse aus den Jahren 1969 bis 2000 zeigte einen signifikanten Anstieg der Prothesenendokarditis pro Dekade und einen Rückgang der Endokarditiden bei rheumatisch vorgeschädigten Herzklappen [44, 45].

Patienten mit implantierten Herzklappenprothesen haben in den ersten fünf Jahren ein Endokarditis-Risiko von 3 bis 6 %, am höchsten ist es mit etwa 3 % in den ersten zwölf Monaten nach einer Herzklappenoperation [46]. Herzschrittmacher- und ICD-System-assoziierte Endokarditiden treten mit einer Häufigkeit von etwa 1,9 bis 3 Fällen je 1000-Geräte-Jahre auf [47, 48].

Die Latenzzeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Krankenhausaufnahme und Diagnosestellung beträgt im Mittel fünf Wochen. Bei erregerabhängigem Vergleich zeigte sich eine deutlich kürzere Latenzzeit bei durch Staphylokokken verursachter infektiöser Endokarditis [15, 49].

Eine Indikation zur herzchirurgischen Therapie ergibt sich bei etwa der Hälfte aller Patienten [15, 34, 49-51].

Im Ergebnis der von 1996 bis 1998 an mehreren deutschen Kliniken durchgeführten Erhebung der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) e.V. wurde eine Krankenhausletalität von 18 % ermittelt [49].

Die von 2000 bis 2005 ohne deutsche Beteiligung durchgeführte prospektive internationale Studie der International Collaboration on Endocarditis (ICE) mit über 3000 Patienten ergab eine Letalität von 15 bis 20 % während des stationären Aufenthaltes und eine Einjahresletalität von etwa 40 % [34].

Prädiktoren einer schlechten Prognose sind eine verzögerte Diagnosestellung, höheres Alter, der Befall einer Herzklappenprothese, Komorbiditäten wie insulinpflichtiger Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz, lokale und neurologische Komplikationen sowie Infektionen mit Staphylokokken. Eine relativ günstige Prognose weisen die durch Streptokokken verursachten Endokarditiden nativer Herzklappen und die Rechtsherzendokarditis mit einer Hospitalletalität von etwa 10 % auf [32, 52].

Ein hohes Letalitätsrisiko mit über 50 % besteht bei abszedierender Prothesenendokarditis mit Schocksymptomatik, bei persistierender Bakteriämie und einer durch Pilze verursachten Endokarditis [36, 53-55].

1.4 Kriterien zur Klassifikation

In der präantibiotischen Zeit wurde bei der infektiösen Endokarditis zwischen akuten, subakuten und chronischen Verlaufsformen unterschieden. Diese Einteilung bezog sich auf die Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Todeseintritt. Bei akutem Verlauf waren die Patienten innerhalb von sechs Wochen verstorben, bei subakutem Verlauf danach bis zum Ablauf von drei Monaten. Chronische Verläufe hatten eine Krankheitsdauer von mehr als drei Monaten.

Heute werden zur Klassifikation der infektiösen Endokarditis die 2009 publizierten europäischen Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Behandlung der infektiösen Endokarditis mit Berücksichtigung von vier Kategorien empfohlen [56]. Neben der Lokalisation und dem Vorhandensein von intrakardialem Fremdmaterial sollen die Aktivität, der Infektionsmodus sowie die Erkrankungssequenz beurteilt werden. Dabei wurden bisherige Leitlinien um das Kriterium Infektionsmodus ergänzt [18, 57].

Unterschieden werden die native infektiöse Endokarditis und die Fremdmaterial-assoziierte infektiöse Endokarditis. Bei Auftreten einer Prothesenendokarditis im ersten Jahr nach Implantation handelt es sich um eine Früh-Prothesenendokarditis.

In Abhängigkeit von der Affektion rechtskardialer oder linkskardialer Strukturen wird zwischen einer Rechtsherz- und Linksherzendokarditis unterschieden.

Eine infektiöse Endokarditis gilt als aktiv bei anhaltender Infektionssymptomatik und positiven Blutkulturen, vor Abschluss einer leitliniengerechten Behandlung, bei intraoperativem Erregernachweis und bei einem makroskopischen und histologischen Entzündungsnachweis.

Das Kriterium Infektionsmodus differenziert zwischen einer infektiösen Endokarditis bei intravenöser Drogenabhängigkeit, der ambulant erworbenen Erkrankung und der infektiösen Endokarditis, die im Zusammenhang mit einer Krankenversorgung aufgetreten ist.

Im Rahmen der Krankenversorgung erworbene Infektionen werden dabei weiter nach den Kriterien nosokomial und nicht-nosokomial unterteilt.

Als nosokomial erworben gilt die Erkrankung, wenn die klinischen Symptome einer infektiösen Endokarditis später als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme auftreten. Um nicht-nosokomiale Infektionen handelt es sich, wenn klinische Symptome bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach stationärer Aufnahme bei solchen Patienten auftreten, die häuslich gepflegt werden, in einer Pflegeeinrichtung wohnen, innerhalb der letzten 30 Tage eine ambulante Infusions- oder Chemotherapie erhalten haben, sich in einer Dialysebehandlung befinden oder innerhalb der letzten 90 Tage mindestens zwei Tage stationär behandelt wurden.

Nach der Sequenz kann die infektiöse Endokarditis als Erstereignis, als Rezidivkrankung innerhalb der ersten sechs Monate nach Erstereignis mit identischem Erreger und als Reinfektion mit nicht-identischem Erreger oder mit identischem Erreger mehr als sechs Monate nach vollständiger Ausheilung der Primärinfektion auftreten.

1.5 Prädisposition und Pathogenese

Die Infektion des Endokards, welches normalerweise gegenüber Kolonisation und Infektion durch zirkulierende Bakterien resistent ist, stellt ein multifaktorielles und komplexes Geschehen dar. Risikofaktoren oder Prädispositionen zur Entwicklung einer infektiösen Endokarditis sind vorbestehende Endothelläsionen, Bakteriämien oder Fungämien mit potentiell pathogenen Keimen und Erkrankungen mit verminderter Infektabwehr.

1.5.1 Kardiale Prädisposition

Läsionen des kardialen Endothels können durch mechanische, degenerative, immunologische oder entzündliche Schädigungen verursacht werden. Mechanische Läsionen treten infolge lokaler Turbulenzen bei angeborenen Herzfehlern wie Ventrikelseptumdefekten oder bikuspiden Aortenklappen, aber auch bei katheterinterventionellen und kardiochirurgischen Eingriffen auf. Außerdem kann intrakardiales Fremdmaterial zu Endothelläsionen führen. Echokardiographisch konnte gezeigt werden, dass bereits die Hälfte aller asymptomatischen Patienten über 60 Jahre degenerative Klappenveränderungen aufweisen [58]. Immunologisch bedingte Läsionen als Folgekrankheit einer Streptokokken-Infektion sind die Ursache rheumatischer Klappenveränderungen. Entzündliche Endokardveränderungen können im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes und eines Löffler-Syndroms auftreten.

Bei einer Endothelläsion wird durch Hervortreten extrazellulärer Matrixproteine und der lokalen Produktion von Gewebefaktoren die Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin als normaler Heilungsprozess getriggert. Diese Formation aus Thrombozyten und Fibrin wird auch als nichtbakterielle thrombotische Vegetation bezeichnet.

1.5.2 Prädisposition Bakteriämie

Haut und Schleimhäute sind physiologischerweise von zahlreichen Mikroorganismen besiedelt. Daher kann eine Keimbelastung des Blutes bei allen Haut- und Schleimhautläsionen, lokalen Infektionen, medizinischen Eingriffen oder alltäglichen Verrichtungen wie Zähneputzen und Kauen der Nahrung auftreten. Rahn et al. haben kurzzeitige Bakteriämien bei etwa 40% der Probanden nach Anwendung von Mundduschen nachweisen können [59]. In Studien und Einzelfallberichten wurde über Komplikationen, unter anderem mit Auftreten einer infektiösen Endokarditis nach Piercings, Tätowierungen, Akupunkturen und Pediküren berichtet [60, 61].

Potentielle Endokarditiserreger der normalen Hautflora sind koagulasenegative Staphylokokken, Korynebakterien und Propionibakterien. Im Bereich der Mund- und Rachenschleimhaut sind es vergrünende Streptokokken, Staphylokokken, Neisserien, Bakterien der HACEK-Gruppe (Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella species) und Hefen. Enterokokken, Escherichia coli und Enterobakterien gehören als mögliche Endokarditiserreger zur kommensalen Dickdarmflora. Aber auch Zoonosen und Infektionen mit Umweltkeimen können eine Endokarditis verursachen.

Beispielsweise sind Katzen Wirte von *Bartonella henselae* und Schafe von *Coxiella burnetii*. *Erysipelothrix rhusiopathiae* findet sich in Materialien tierischer Herkunft, Listerien kommen im Darm von Haus- und Wildtieren, im Erdboden und auf organischem Abfall vor. Mit molekularbiologischen Verfahren konnte eine hohe Prävalenz von *Tropheryma whipplei* im Boden, Umgebungswasser und bei Pflanzenproben nachgewiesen werden, aber auch im Stuhl und Speichel gesunder Individuen [62, 63].

Das Bakteriämierisiko bei häufig durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Eingriffen ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

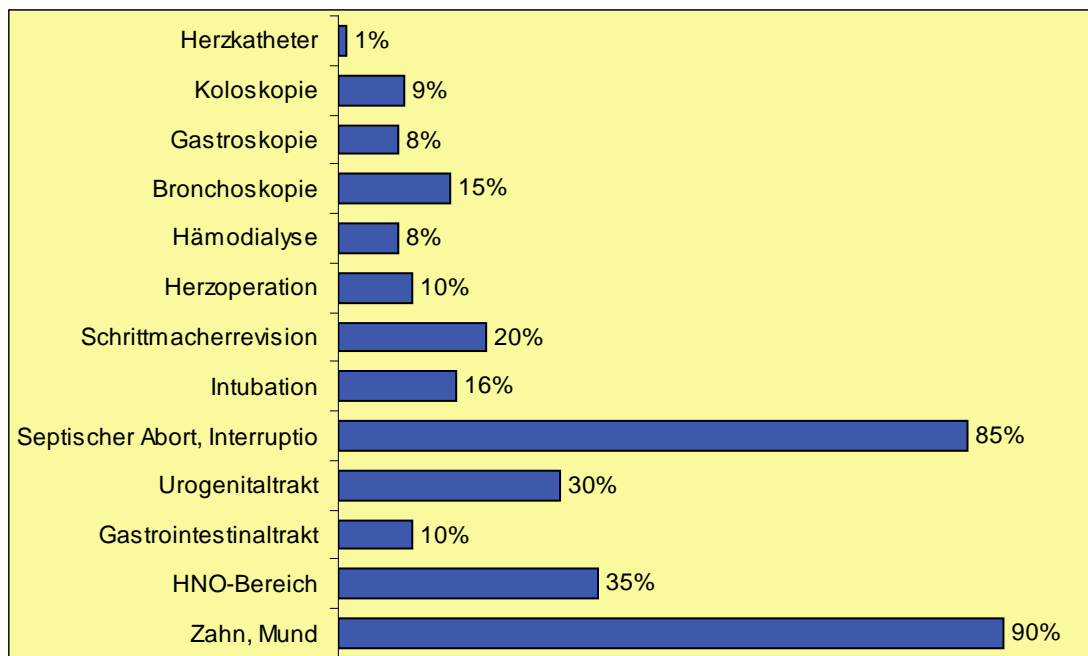


Abb. 1: Bakteriämierisiko bei medizinischen Prozeduren [64]

1.5.3 Nichtkardiale Prädisposition

Zu den nichtkardialen prädisponierenden Faktoren gehören Erkrankungen mit Resistenzschwäche wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, Leberzirrhose, Malignome, angeborene oder erworbene Immundefektsyndrome sowie chronische Infekte. Außerdem besteht eine verminderte Infektabwehr bei klinisch induzierter Immunsuppression durch Einnahme resistenzmindernder Medikamente wie Kortikoide und Zytostatika, aber auch bei intravenösem Drogenmissbrauch, Mangelernährung und Alkoholismus.

1.5.4 Bildung der endokarditischen Vegetation

Bei Versagen humoraler und zellulärer Abwehrmechanismen kann eine Besiedlung des Endokards oder der nichtbakteriellen thrombotischen Vegetation mit Mikroorganismen auftreten. Entscheidende Faktoren sind die Adhäsionsfähigkeit eines Mikroorganismus wie auch die Massivität und Dauer der Bakteriämie [65].

Bakterien der normalen Haut- und Schleimhautflora wie Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken weisen dabei durch Vorhandensein bestimmter Oberflächenadhäsine, wie beispielsweise dem Fibronectin-Bindungsprotein, eine ausgeprägte Adhäsionsfähigkeit gegenüber Endothelzellen und extrazellulären Matrixproteinen auf. Die Pathogenität koagulasenegativer Staphylokokken mit bevorzugter Besiedlung von Kunststoffoberflächen basiert auf der Fähigkeit zur Bildung eines Biofilms. Biofilme sind eine Barriere für das Immunsystem und antibakterielle Substanzen. Besonders virulente Bakterien wie *Staphylococcus aureus* können sich auch direkt an intaktes Endothel oder subendotheliales Gewebe heften. Die Erregerbesiedlung und Proliferation führt zur Monozytenaktivierung mit Freisetzung von Mediatoren, welche eine Thromboplastinaktivierung mit weiterer Gerinnung und Bakterienbesiedlung begünstigen. Das Substrat aus Thrombozyten, Fibrin, Monozyten und Mikroorganismen wird als Vegetation bezeichnet [66]. Innerhalb dieser infizierten Thromben sind die Erreger der körpereigenen Abwehr weitgehend entzogen, können sich rasch vermehren und in die Blutbahn streuen.

1.6 Diagnostik der infektiösen Endokarditis

Die Diagnostik der infektiösen Endokarditis ist auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine interdisziplinäre Herausforderung, weil die klinische Präsentation und der Verlauf dieser Erkrankung sehr variabel sind. Eine sorgfältige Anamneseerhebung mit klinischer Untersuchung, die Krankenbeobachtung und kritische Befundbewertung haben deshalb in der Diagnosefindung unverändert einen hohen Stellenwert. Zusätzlich ist die Integration laborchemischer, mikrobiologischer, echokardiographischer und histopathologischer Befunde erforderlich.

Weitere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie und Magnetresonanztomographie werden zur Diagnostik von Organkomplikationen eingesetzt. Besteht das Risiko für eine koronare Herzerkrankung wird bei Notwendigkeit der herzchirurgischen Therapie präoperativ eine Koronarangiographie durchgeführt.

Mit dem Wissen um die in der Regel unbehandelt letal verlaufende Erkrankung wurden standardisierte Diagnoseschemata entwickelt.

Reyn und Kollegen haben 1981 die Beth-Israel-Kriterien eingeführt. Diese beruhen auf klinischen, mikrobiologischen und histopathologischen Befunden. Die Sensitivität dieser Kriterien ist aber mit 30 bis 60 % gering [67-69].

Die Entwicklung der Echokardiographie als diagnostisches Verfahren führte 1994 durch Durack et al. zur Implementierung der Duke-Kriterien [70]. Die Duke-Kriterien sind sinnvoll zur Klassifikation und teilen unter Verwendung von Haupt- und Nebenkriterien die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer infektiösen Endokarditis in definitiv, möglich oder ausgeschlossen ein. Sie ersetzen aber in keinem Fall die Notwendigkeit der engmaschigen klinischen Kontrollen. Obwohl mit Anwendung der Duke-Klassifikation eine höhere diagnostische Sensitivität erzielt wird, bestehen Limitationen bei negativen Blutkulturen [67, 71].

Zur weiteren Verbesserung der diagnostischen Sicherheit haben 1997 Lamas und Eykon eine Modifikation der Duke-Kriterien mit zusätzlicher Bewertung klinischer und paraklinischer Minor-Kriterien empfohlen [72]. Umgesetzt mit Erweiterung der Duke-Klassifikation wurde nur die von Li und Kollegen im Jahr 2000 vorgeschlagene Modifikation. Sie ergänzten die Staphylococcus aureus-Bakteriämie und eine durch Coxiella burnetii verursachte positive Q-Fieber-Serologie als weitere Hauptkriterien [73, 74].

Studien ergaben unterschiedliche Endokarditisraten bei einer Staphylococcus aureus-Bakteriämie von 3 % in der deutschen INSTINCT-Kohorte bis zur Hälfte der Fälle bei Patienten mit Herzklappenprothesen [75-77].

In der Diagnostik der infektiösen Endokarditis nach den modifizierten Duke-Kriterien (Tab. 1, Seite 12) gilt die Diagnose einer infektiösen Endokarditis als definitiv beziehungsweise sicher, wenn pathologische Kriterien oder zwei Haupt- oder ein Haupt- und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien positiv sind. Ausgeschlossen ist eine Endokarditis bei Vorliegen einer wahrscheinlichen Alternativdiagnose, der Rückbildung der Symptome innerhalb von bis zu vier Tagen durchgeführter antibiotischer Therapie sowie bei fehlenden Hinweisen im Rahmen einer chirurgischen Intervention oder Obduktion ebenfalls innerhalb von bis zu vier Tagen durchgeführter antibiotischer Therapie. Möglich ist die Erkrankung, wenn sie weder nach den oben genannten Kriterien gesichert noch ausgeschlossen ist und wenn ein Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien erfüllt sind.

Tab. 1: Modifizierte Duke-Kriterien zur Diagnose einer infektiösen Endokarditis [74]

Pathologische Kriterien

1. Nachweis von Mikroorganismen durch Gewebekultur oder Histologie im Klappenpräparat, in einer Vegetation, in einer Vegetation nach Embolisierung oder in einem intrakardialen Abszess
2. Aktive Endokarditis in der histologischen Untersuchung

Hauptkriterien

1. Positive Blutkulturen:
 - Typischer Endokarditiserreger (Viridans-Streptokokken, Streptococcus bovis, HACEK-Gruppe oder ambulant erworbener Staphylococcus aureus oder Enterokokken ohne Nachweis eines Primärherdes) isoliert aus zwei separat abgenommenen Blutkulturen
 - Persistierend positive Blutkulturen definiert als wiederholter Nachweis eines Endokarditis-relevanten Keimes isoliert aus Blutkulturen in mindestens zwölfstündigem Abstand gewonnen oder positiver Keimnachweis aus allen drei abgenommenen Blutkulturen oder in der Mehrzahl aus mindestens vier Blutkulturen bei einem Abnahmeintervall von mindestens einer Stunde
 - Staphylococcus aureus-Bakteriämie
 - Nachweis von Coxiella burnetii durch einzelne positive Blutkultur oder Immunglobulin G-Antikörpertiter > 1:800
2. Nachweis einer endokardialen Beteiligung:
 - Echokardiographie: Oszillierende intrakardiale Vegetationen auf der Herzklappe oder benachbarter Strukturen, im Regurgitationsbereich insuffizienter Klappen oder auf implantiertem Material; oder Abszessbildung; oder neue partielle Dehiszenz eines Klappenersatzes oder neu aufgetretene Klappeninsuffizienz
 - Aggravierung einer vorbestehenden Klappeninsuffizienz

Nebenkriterien

- Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenmissbrauch
- Fieber > 38,0°C
- Gefäßveränderungen: Arterielle Embolie, septischer Lungeninfarkt, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutung, konjunktivale Blutung, Janeway-Läsionen
- Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Spots, Rheumafaktor
- Mikrobiologie: Positive Blutkultur, jedoch nicht übereinstimmend mit Hauptkriterium oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem Endokarditiserreger

1.6.1 Klinische Manifestation und Laborparameter

Das klinische Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis wird geprägt von der Bakteriämie mit konsekutiver Aktivierung der immunologischen Abwehr, möglichen Embolisationen und den Folgen der Zerstörung kardialer Strukturen. Der klinische Verlauf kann schleichend oder akut bis fulminant sein. Dabei sind die Symptome und klinischen Befunde unspezifisch und können alle Organsysteme betreffen [65].

Am häufigsten treten Fieber und Schüttelfrost auf [50, 51]. Weiterhin wird oft über Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsinsuffizienz, Myalgien und Arthralgien berichtet. Bei fulminanten Verläufen kann sich die infektiöse Endokarditis mit einer lebensbedrohlichen Schocksymptomatik manifestieren.

Führt die Endokardinfektion zu einer Klappendestruktion, Abszedierung, Fistelbildung, Prothesenleckage, Obstruktion, Perikarditis oder Begleitmyokarditis treten mit zeitlich variabler Dynamik Symptome der Herzinsuffizienz auf. Ein Herzgeräusch kann auffällig werden. Bei Ausbreitung der Entzündung in den Bereich des Reizleitungssystems besteht ein Risiko für Herzrhythmusstörungen durch atrioventrikuläre Blockierungen.

Embolische Ereignisse treten bei etwa der Hälfte aller Fälle auf. Klinisch können sich embolische Ereignisse mit akuten Thorax-, Rücken- oder Abdominalschmerzen, einem Myokardinfarkt, einer Niereninsuffizienz oder einer neurologischen Symptomatik manifestieren. Neurologische Komplikationen zeigen etwa 25% der Patienten [78, 79]. Cooper et al. haben in einer aktuellen Studie mit konsekutiver Durchführung einer kranialen Magnetresonanztomographie sogar bei 80% aller Patienten zerebrale Embolien nachweisen können [80]. Die bakterielle Besiedlung eines durch den embolischen Verschluss entstandenen Infarktareals kann zur lokalen Abszessbildung führen. Eine seltene Gefäßkomplikation stellen mykotische Aneurysmen dar [81]. Sie entwickeln sich infolge septischer Embolien mit Verschluss der Vasa vasorum oder durch intraluminare Infektion der Intima im Bereich der Zerebral-, Viszeral- und Extremitätenarterien und stellen ein Risiko für Blutungskomplikationen dar.

Selten treten im Rahmen der infektiösen Endokarditis Sehstörungen auf. Eine Embolie der retinalen Zentralarterie kann zur plötzlichen Erblindung führen. Weitere mögliche Befunde bei der Untersuchung des Augenhintergrundes sind Roth-Flecken (oder Roth spots) und Cotton-wool-Herde. Roth-Flecken sind umschriebene retinale Blutungen mit weißem Zentrum und Cotton-wool-Herde entstehen durch Mikroinfarkte der Netzhautkapillaren.

Im Ergebnis der im Institut für Neuropathologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführten Untersuchungen bei verstorbenen Endokarditispatienten waren in 2% der Fälle retinale Embolien feststellbar [82].

Durch septische Mikroembolien oder lokal infektgetriggerte Vaskulitis können sich kutane Manifestationen wie Petechien am Rumpf, Extremitäten, Nacken, Gaumen und Konjunktiven, aber auch Osler-Knötchen, Janeway-Läsionen und Splinter-Hämorrhagien zeigen. Bei den Osler-Knötchen handelt es sich um stecknadelkopfgroße, häufig sehr schmerzhaft Knötchen rötlicher bis bläulicher Farbe mit blasserem Zentrum im Bereich der Fingerbeeren, Handflächen und Fußsohlen. Janeway-Läsionen sind 2 bis 5 mm große schmerzlose rötlich-braune Flecken an Handflächen und Fußsohlen. Splinter-Hämorrhagien finden sich unter Finger- und Zehennägeln als rötlich-bräunliche Streifen.

Als Komplikationen der Rechtsherzendokarditis können septische Lungenembolien, Infarktpneumonien, eine hochgradige Insuffizienz der Trikuspidalklappe oder eine schwere Rechtsherzinsuffizienz auftreten.

Immunreaktionen infolge einer chronischen Antigenstimulation gehen mit unspezifischer Erhöhung der Gammaglobuline und der Bildung von Autoantikörpern und zirkulierenden Immunkomplexen einher. Die Ablagerung von Immunkomplexen an der glomerulären Basalmembran kann eine diffuse Glomerulonephritis verursachen. Weiterhin ist eine Nierenbeteiligung auch durch Niereninfarkte oder eine fokale Glomerulonephritis (Löhlein-Herdnephritis) möglich. Hinweise einer Nierenbeteiligung sind erhöhte Retentionswerte, eine Hämaturie und Proteinurie.

In der Labordiagnostik finden sich häufig als Zeichen der Entzündungsreaktion eine Leukozytose mit Linksverschiebung, eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), eine Beschleunigung der Blutsenkung und eine normochrome Anämie. Der Rheumafaktor kann erhöht sein. In Studien wurden erhöhte proinflammatorische Zytokine und Lipopolysaccharid-bindende Proteine nachgewiesen [83, 84].

Ein weiterer inflammatorischer Parameter ist das Procalcitonin. In einer 2004 publizierten Metaanalyse von Simon et al. zeigte Procalcitonin bei bakteriellen Infektionen im Vergleich zum CRP eine höhere Sensitivität (88% vs. 75%) und Spezifität (81% vs. 67%). Zusätzlich war Procalcitonin nach dem infektiösen Stimulus auch früher nachweisbar [85].

Insgesamt haben Laborparameter aber eine größere Bedeutung für Verlaufskontrollen und Überwachung der Nierenfunktion.

1.6.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das entscheidende bildgebende Verfahren und erlaubt eine Darstellung von Vegetationen ab einer Größe von 2 bis 3 mm. Außerdem können lokale Komplikationen wie Abszesse, Perforationen, Fistelbildungen, Pseudoaneurysmen und paraprothetische Leckagen detektiert sowie die Herzfunktion beurteilt werden. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) hat in der Endokarditis-Diagnostik eine Sensitivität von etwa 60% und ist bei Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für eine Endokarditis als Untersuchungsmethode bei guter Schallbarkeit zur Ausschlussdiagnostik durchaus geeignet und empfohlen.

Bei reduzierter Schallbarkeit, hoher Wahrscheinlichkeit einer Endokarditis oder dem Verdacht einer Prothesenendokarditis sollte immer unverzüglich eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden. Diese Methode weist eine Sensitivität von 90 bis 100% auf. Die Spezifität ist allerdings eingeschränkt, da sonographisch nicht zwischen infektionsbedingten und nichtinfektiösen Veränderungen unterschieden werden kann [14, 56, 86].

Einschränkend muss erwähnt werden, dass der echokardiographische Nachweis von Vegetationen an Schrittmacherelektroden schwieriger ist, in der Studie von Rundström zeigte sich eine Sensitivität bei transösophagealer Bildgebung von lediglich 67% [87].

Eine negative Echokardiographie bei wahrscheinlicher Endokarditis schließt die Diagnose aber nicht aus, sondern erfordert eine erneute Untersuchung im Abstand von sieben bis zehn Tagen. Die folgenden Abbildungen zeigen Befunde eigener Untersuchungen. So sind in den Abbildungen 2 und 4 schon bei transthorakaler Echokardiographie deutlich Vegetationen erkennbar.



Abb. 2
Mitralklappenendokarditis.
TTE mit Darstellung einer großen (→) echoreichen Vegetation im Bereich des posterioren Mitralsegels

Die Abbildung 3 zeigt eine paraprothetische Abszesshöhle, die erst mit der transösophagealen Echokardiographie diagnostiziert wurde.

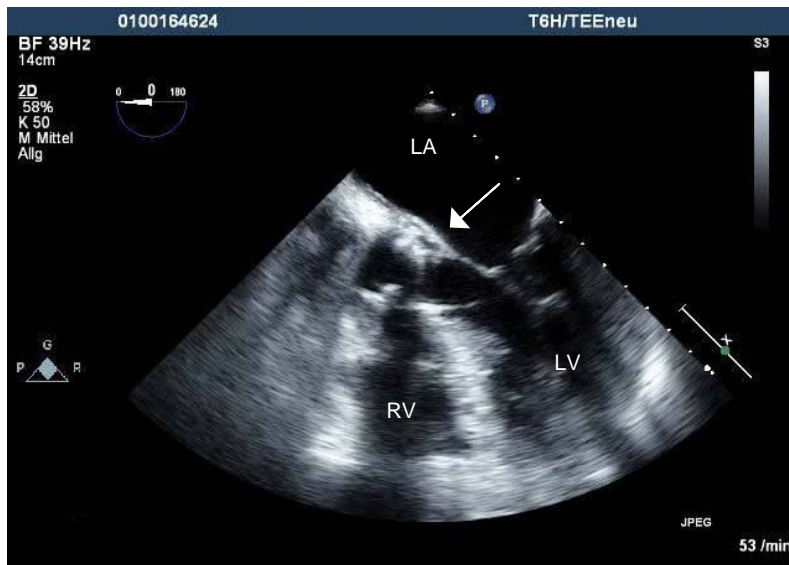


Abb. 3
Prothesenendokarditis.
TEE mit Darstellung eines paravalvulären Abszesses (→) bei Endokarditis einer biologischen Prothese in Aortenposition



Abb. 4
HSM-Sondenendokarditis.
TTE mit Darstellung großer Vegetationen (→) an der Elektrode und der Trikuspidalklappe

Die Detektion paravalvulärer Abszesse an der Aorten- und Mitralklappe war in der Untersuchung von Daniel und Mitarbeitern mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 95% bei transösophagealer Echokardiographie möglich [88].

Nicht nur in der Bildgebung, sondern auch für die Therapieentscheidung, Verlaufsbeurteilung und Risikostratifizierung ist die Echokardiographie eine wichtige Untersuchungsmethode. Bereits 1989 wiesen Mügge et al. ein 2 bis 3fach erhöhtes Embolierisiko ab einer Vegetationsgröße von 10 mm nach [89]. Die Studie von Hill et al. zeigte zusätzlich eine weitere Risikozunahme bei mobilen Vegetationen [90].

1.6.3 Mikrobiologische Diagnostik

Der Erregernachweis mit Resistenzprüfung ist die Voraussetzung einer zielgerichteten Therapie. Die grampositiven Kokken als häufigste Endokarditiserreger lassen sich in konventionellen Blutkulturen nachweisen. Zur Untersuchung von Blutkulturen werden mindestens drei Blutabnahmen innerhalb von 24 Stunden aus einer peripheren Vene nach ausreichender Desinfektion und nach Möglichkeit vor Beginn einer antibiotischen Therapie empfohlen. Bei der Blutentnahme sollen je eine auf Körpertemperatur gebrachte aerobe und anaerobe Kulturflasche mit 5 bis 10 ml Blut befüllt werden. Die Blutentnahmen können unabhängig vom Fieberverlauf durchgeführt werden. Falls innerhalb von 48 bis 72 Stunden kein Erregernachweis gelingt, sollte bei anhaltendem Endokarditis-Verdacht die weitere Erregerdiagnostik mit dem mikrobiologischen Labor abgesprochen werden.

Allerdings bleiben aber bei etwa 10 bis 30% der Fälle die Blutkulturen negativ [91]. Ursachen negativer Blutkulturen können eine antibiotische Vorbehandlung, Infektionen mit schwer anzüchtbaren oder intrazellulären Erregern oder auch nicht-infektiöse Endokarditiden sein. Zu den schwer anzüchtbaren Erregern gehören die gramnegativen Bakterien der HACEK-Gruppe, weiterhin Abiotrophia, Anaerobier und Pilze [34, 92]. Für die Kultur werden spezielle Nährmedien mit verlängerten Inkubationszeiten eingesetzt. Mit Anwendung serologischer und molekularbiologischer Methoden konnten in den letzten Jahren weitere Erreger bei blutkulturnegativen Endokarditiden identifiziert werden. Die 2003 und 2005 publizierte Studien von Houpijian und Lamas wiesen bei Endokarditiden mit negativen Blut- und Gewebekulturen durch zusätzliche serologische sowie mikroskopische, kulturelle, histologische oder molekularbiologische Untersuchungen des Klappenpräparates am häufigsten *Coxiella burnetii* und *Bartonella* spezie nach [38, 39].

Neben der Blutkulturdiagnostik können bei operativer Behandlung der infektiösen Endokarditis das Klappenpräparat oder Explantate mikrobiologisch untersucht werden. Für die Kultur des Operationspräparates ist die geringe Sensitivität (34%) bei hoher Spezifität (97%) zu beachten. Dagegen weisen molekularbiologische Methoden in aktuellen Studien bei Untersuchungen von exzidiertem Klappengewebe eine Sensitivität bis 96% und eine Spezifität bis 100% auf [93, 94].

Mittels PCR-Diagnostik wurde erstmals 1995 von Wendler und Kollegen das Stäbchenbakterium *Tropheryma whipplei*, welches bisher als Erreger der Whippleschen Krankheit bekannt war, als Erreger bei kulturnegativer Endokarditis identifiziert [95].

1.6.4 Histopathologische Diagnostik

Die pathologische und histopathologische Diagnostik zum Nachweis von Vegetationen, Entzündungsreaktionen und Mikroorganismen, insbesondere bei unsicheren klinischen, mikrobiologischen und echokardiographischen Befunden, ist der Goldstandard in der Endokarditisdiagnostik. Pathologische Befunde sind ein Hauptkriterium der Duke-Klassifikation. Histologische Kriterien zur Differenzierung in definitive, mögliche oder ausgeschlossene infektiöse Endokarditis wurden 2002 publiziert [96]. Für die Erregersuche können zusätzlich Spezialfärbungen und immunhistologische Techniken sowie die Elektronenmikroskopie angewendet werden [97, 98].

1.7 Therapie der infektiösen Endokarditis

Die Behandlung der infektiösen Endokarditis mit dem Ziel der vollständigen Eradikation der Erreger stellt wie die Diagnostik eine interdisziplinäre Herausforderung dar und basiert auf einer prolongierten Kombinationstherapie mit bakteriziden oder fungiziden Substanzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht zusätzlich die Indikation zur kardiochirurgischen Therapie.

Eine frühzeitig begonnene Therapie grenzt nicht nur die lokale Infektion ein, sondern reduziert auch das Risiko für embolische Ereignisse [99]. Außerdem sinkt bei bereits aufgetretenen embolischen Komplikationen das Risiko für neuerliche Embolien innerhalb von zwei Behandlungswochen von 13 auf weniger als 1,2 Ereignisse pro 1000 Patiententage [100].

Neben der antimikrobiellen Therapie sollten nach Möglichkeit vor dem herzchirurgischen Eingriff extrakardiale infektiöse, insbesondere stomatologische Herde saniert werden. Mitunter sind weitere Prozeduren wie Herzschrittmacherimplantation, Dialyse oder gefäßchirurgische Eingriffe notwendig.

Bei Herzschrittmacherinfektionen ist unverzüglich die komplette Systementfernung anzustreben.

Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis wurden von nationalen, europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften erarbeitet [18, 56, 101].

Aktuell sind derzeit die im Jahr 2009 von einer Arbeitsgruppe der europäischen kardiologischen Gesellschaft publizierten Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis [56].

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der infektiösen Endokarditis umfasst sowohl die antimikrobielle Medikation wie auch die medikamentöse Begleittherapie bei Herzinsuffizienz, respiratorischer Insuffizienz, eingeschränkter Nierenfunktion oder starker Schmerzsymptomatik. Eine antibiotische Behandlung sollte grundsätzlich erst nach mikrobiologischer Erregerdiagnostik begonnen werden. Auf Grund der fehlenden Vaskularisation des Endothels und der Struktur der Vegetationen können die Mikroorganismen nur durch Diffusion über den intrakardialen Blutfluss erreicht werden. Für eine ausreichende bakterizide Konzentration am Ort der Infektion sollten Antibiotika ausschließlich intravenös in ausreichender Dosierung über mehrere Wochen appliziert werden. Bei mangelndem Ansprechen ist die Therapie auch länger durchzuführen. Die Auswahl und Festlegung der erforderlichen Dosierung zur bakteriziden Wirkung der eingesetzten Antibiotika orientiert sich an den Ergebnissen der Resistenzprüfung und Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK).

Bei akutem Verlauf, hämodynamischer Instabilität, Nachweis großer Vegetationen oder Verdacht einer Prothesenendokarditis wird umgehend nach Entnahme von Blutkulturen mit einer empirischen kalkulierten antimikrobiellen Therapie begonnen, die nach dem zu erwartenden Erregerspektrum festgelegt wird. Dabei sind die Endokarditislokalisation, eine vorausgegangene oder bereits begonnene antibiotische Therapie und eventuell vorhandenes intrakardiales Fremdmaterial zu berücksichtigen.

Vom Keimspektrum her sind bei der Nativklappenendokarditis und der Spätprothesenendokarditis vor allem Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*-Stämme, verschiedene Streptokokken-Spezies und *Enterococcus faecalis* zu erwarten. Die Frühprothesenendokarditis wird häufiger von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen, koagulasen negativen Staphylokokken und auch von gramnegativen Erregern verursacht. In der folgenden Tabelle werden die antimikrobiellen Therapieempfehlungen für die häufigsten Endokarditiserreger dargestellt.

In den aktualisierten Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. kann bei der kalkulierten Therapie und der Staphylokokken-Endokarditis statt Vancomycin auch Daptomycin (mindestens 6 mg/kg) als Monotherapie appliziert werden. Die Gabe von Gentamicin bei der Endokarditis nativer Klappen durch Staphylokokken und Streptokokken wird nur noch optional als Einmalgabe empfohlen [56, 102].

Tab. 2: Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie [18, 54, 56, 103]

Erreger	Antibiotikum ¹	Tagesdosierung	Dauer
Staphylokokken	Flucloxacillin oder Oxacillin mit Gentamicin ²	12 g in 4-6 Dosen i.v. 3 mg/kg Einmalgabe i.v.	4-6 Wochen ⁴ 3-5 Tage ⁵
	β-Lactam-Allergie, MRSA: Vancomycin ³ mit Gentamicin ² PVE: zusätzlich Rifampicin	30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 3 mg/kg Einmalgabe i.v. 1,2 g in 2 Dosen i.v.	4-6 Wochen ⁴ 3-5 Tage ⁵ ≥ 6 Wochen
Enterokokken und weniger Penicillinempfindliche Streptokokken	Ampicillin ⁸ mit Gentamicin ²	12-24 g in 3-4 Dosen i.v. 3 mg/kg in 3 Dosen i.v.	4-6 Wochen 4-6 Wochen
	β-Lactam-Allergie: Vancomycin ³ mit Gentamicin ²	30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 3 mg/kg in 3 Dosen i.v.	6 Wochen 6 Wochen
Viridans- und D-Streptokokken	Penicillin G ⁶ oder Ceftriaxon mit Gentamicin ²	12-18 Mio. ⁷ IE in 6 ED i.v. 2 g Einmalgabe i.v. 3 mg/kg Einmalgabe i.v.	4 Wochen ⁴ 4 Wochen 2 Wochen
	β-Lactam-Allergie: Vancomycin ^{3,6} oder Teicoplanin	30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 400 mg Einmalgabe i.v.	4 Wochen 4 Wochen
Empirische Therapie	Nativklappen und Spät-PVE: Ampicillin-Sulbactam oder Amoxicillin-Clavolansäure mit Gentamicin ²	12 g in 4 Dosen i.v. 12 g in 4 Dosen i.v. 3 mg/kg in 2-3 Dosen i.v.	4-6 Wochen 4-6 Wochen 4-6 Wochen
	β-Lactam-Allergie: Vancomycin ³ und Ciprofloxacin mit Gentamicin ²	30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 0,8 g i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg in 2-3 Dosen i.v.	4-6 Wochen 4-6 Wochen 4-6 Wochen
	Früh-PVE: Vancomycin ³ mit Gentamicin ² und Rifampicin	30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 30 mg/kg in 2 Dosen i.v. 1,2 g in 2 Dosen p.o.	6 Wochen 2 Wochen
HACEK	Ceftriaxon	2 g Einmalgabe i.v.	4 Wochen
Escherichia coli	Cefotaxim mit Gentamicin	6-8 g in 3-4 Dosen i.v. 3 mg/kg in 3 Dosen i.v.	> 4 Wochen > 4 Wochen
Erysipelothrix rhusiopathiae	Penicillin G β-Lactam-Allergie: Ciprofloxacin	20 Mio. IE in 4-5 Dosen i.v. 800 mg in 2 Dosen i.v.	4-6 Wochen 4-6 Wochen
Listeria monocytogenes	Ampicillin mit Gentamicin	12-24 g in 3-4 Dosen i.v. 3 mg/kg in 3 Dosen i.v.	4-6 Wochen 4-6 Wochen
Tropheryma whippelii	Penicillin G mit Streptomycin alternativ Ceftriaxon anschließend Cotrimoxazol	12 Mio. IE in 4-6 ED i.v. 1 g Einmalgabe i.v. 2 g Einmalgabe i.v.	2 Wochen 2 Wochen 2 Wochen 1 Jahr
Fungi	Candida-Endokarditis: Amphotericin B mit 5-Flucytosin	1 mg/kg Einmalgabe i.v. 150 mg/kg in 3 Dosen i.v.	> 6 Wochen > 6 Wochen
	Aspergillus-Endokarditis: Amphotericin B	1,2 mg/kg Einmalgabe i.v.	> 6 Wochen

¹ Dosierung unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (Kontrollen wöchentlich)

² Monitoring der Gentamicin-Dosierung: Talspiegel ≤ 1 mg/l

³ Vancomycin-Konzentration vor Applikation: Talspiegel 15-20 mg/l

⁴ Bei Prothesenendokarditis Behandlungsdauer ≥ 6 Wochen

⁵ Bei Prothesenendokarditis Behandlungsdauer 2 Wochen

⁶ Mit Gentamicin bei zweiwöchiger Therapie und PVE

⁷ Bei relativer Penicillinresistenz (MHK 0,125-2 mg/l) 24 Mio. IE/Tag

⁸ In Kombination mit Ceftriaxon bei Aminoglykosid-Hochresistenz

1.7.2 Kardiochirurgische Therapie

Die Indikation zur kardiochirurgischen Therapie bei infektiöser Endokarditis orientiert sich an verschiedenen Parametern wie Hämodynamik, Infektstatus, Größe und Morphologie der Vegetationen sowie an lokalen und neurologischen Komplikationen. Hinweise für ein Therapieversagen sind eine hämodynamische Instabilität, eine plötzliche respiratorische Insuffizienz, das Auftreten von peripheren Embolien oder eines Schlaganfalls, persistierendes Fieber und ein Nierenversagen.

Die herzchirurgische Therapie umfasst die Herdsanierung durch radikales Debridement des infizierten Gewebes, die Wiederherstellung der Klappenfunktion durch Herzklappenersatz oder Rekonstruktion und die Korrektur intrakardialer Defekte.

Tab. 3: Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei infektiöser Aorten- und Mitralklappenendokarditis [18, 56]

1. Herzinsuffizienz

- Schwere akute Klappeninsuffizienz oder -obstruktion mit kardialem Pumpversagen und/oder Lungenödem
- Fistelbildung und Lungenödem oder Schocksymptomatik
- Schwere akute Klappeninsuffizienz oder -obstruktion und persistierende Herzinsuffizienz oder echokardiographische Zeichen einer geringen hämodynamischen Toleranz
- Schwere Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz ohne Herzinsuffizienz

2. Unkontrollierte Infektion

- Infektiöse Endokarditis durch schwer therapierbare Erreger (Methicillinresistente Staphylococcus aureus-Stämme, Pilze)
- Persistierendes Fieber und positive Blutkulturen über 7-10 Tage
- Lokal unkontrollierte Infektion (Abszedierung, Fistelbildung, große Vegetationen)

3. Prävention embolischer Ereignisse

- Vegetationsgröße > 10 mm und embolische Episoden
 - Vegetationsgröße > 10 mm und Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs (Herzinsuffizienz, Abszess, persistierende Infektion)
 - Vegetationsgröße > 15 mm
-

Nach zerebraler Embolie wird eine Operation innerhalb der ersten 72 Stunden nach Ausschluss einer Reperfusionshemorrhagie oder nach einem Intervall von zwei bis vier Wochen empfohlen [104].

Bei der Endokarditis infizierter Schrittmachersonden ist in der Regel die komplette Systementfernung notwendig.

Die Operation einer rechtsseitigen infektiösen Endokarditis sollte bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und Pilzen, sowie bei anhaltender Bakteriämie über mehr als 7 Tage, einer Vegetationsgröße über 20 mm, destrukturierter Trikuspidalklappe mit hochgradiger Insuffizienz und einer schweren Rechtsherzinsuffizienz erwogen werden.

Für die weitere Planung der postoperativen antimikrobiellen Therapie sind die mikrobiologischen und histologischen Untersuchungsbefunde des intraoperativ gewonnenen Klappenmaterials entscheidend. Postoperativ ist für mindestens zwei Wochen die Fortsetzung der antibiotischen Therapie erforderlich. Bei intraoperativ nachgewiesenen Entzündungsherden und/oder Erregernachweis wird eine Therapiedauer von 4 bis 6 Wochen empfohlen.

Trotz des hohen Stellenwertes der Kardiochirurgie bei der Behandlung der infektiösen Endokarditis sind Indikation, Operationszeitpunkt und Operationstechnik noch Fragestellungen aktueller Studien [105-108].

1.8 Endokarditis-Prophylaxe

Das pathophysiologische Konzept einer hauptsächlich durch eine Bakteriämie bei Endokarddefekten verursachten infektiösen Endokarditis veranlasste die American Heart Association (AHA) erstmals 1955 zur Publikation von Empfehlungen für eine Endokarditis-Prophylaxe mit einer einmaligen Penicillingabe bei Risikopatienten vor chirurgischen Eingriffen im Mund- und Respirationstrakt [101].

Nach 1955 wurden die AHA-Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe mehrmals überarbeitet, letztmalig 1997 und 2007. Die AHA-Empfehlungen von 2007 beschränken unter dem Aspekt einer bisher in keiner randomisierten Studie untersuchten Wirksamkeit der Endokarditisprophylaxe die Empfehlung zur Durchführung nur noch auf Hochrisikopatienten.

Als Hochrisikopatienten gelten Patienten, bei denen eine Endokarditis mit der höchsten Inzidenz auftritt und/oder bei denen das höchste Risiko für einen schlechten Verlauf besteht.

Das höchste Risiko mit 2160 Ereignissen pro 100 000 Patientenjahre haben Patienten nach Herzklappenersatz infolge einer Prothesenendokarditis [16, 21, 109-111].

Tab. 4: Patienten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines schweren oder letalen Verlaufs einer infektiösen Endokarditis [56]

-
- Patienten mit Klappenersatz (mechanische und biologische Prothesen)
 - Patienten mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von alloprothetischem Material in den ersten 6 Monaten postoperativ (Endothelialisierung nach 6 Monaten)
 - Patienten mit überstandener Endokarditis
 - Patienten mit angeborenen Herzfehlern:
 - zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind
 - operierte Herzfehler mit Implantation von Conduits (mit oder ohne Klappe) und residuellen Defekten
 - alle operativ oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelten Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach Operation
-

Auf Grundlage der AHA-Empfehlungen von 2007 wurde im gleichen Jahr von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und 18 weiteren Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ein Positionspapier erarbeitet [112]. Sie fokussieren eine Antibiotika-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten vor zahnärztlichen Eingriffen mit Manipulation an der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion und auf Eingriffe mit Perforation der oralen Mukosa. Von der Empfehlung zur Endokarditis-Prophylaxe wurden in den aktuellen Leitlinien gastrointestinale und urogenitale Prozeduren an nicht infizierten Geweben ausgeschlossen.

Zur Prophylaxe wird die Einnahme von 2 g Amoxicillin oral oder 2 g Ampicillin i.v. und bei einer Allergie von 600 mg Clindamycin oral oder i.v. 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff empfohlen.

Bei allen herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen mit Verwendung von Fremdmaterial sowie bei Implantation, Systemaufrüstung oder Aggregatwechsel von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren wird eine Prophylaxe mit einem Staphylokokken-wirksamen Antibiotikum empfohlen. Risikopatienten sollen auch bei Eingriffen an infizierten Geweben antibiotisch entsprechend organtypischer Erreger behandelt werden.

Die aktuellen Empfehlungen betonen ausdrücklich die Bedeutung einer guten Mundhygiene einschließlich regelmäßiger zahnärztlicher Kontrollen. Weiterhin wird bei Risikopatienten vor Tätowierungen und Piercing-Prozeduren gewarnt.

2 Ziele der Arbeit

Die infektiöse Endokarditis ist trotz Weiterentwicklungen von diagnostischen Methoden, antimikrobiellen Substanzen und kardiochirurgischen Verfahren seit Jahrzehnten eine Erkrankung mit hohem Letalitätsrisiko.

Mit einer retrospektiven unizentrischen Analyse aller im Zeitraum von 2004 bis 2008 auf Grund einer infektiösen Endokarditis im Herzzentrum Cottbus operierten Patienten sollen sowohl Daten zum aktuellen Stand der Erkrankung als auch Faktoren zur Verbesserung der klinischen Prognose und Patientenversorgung evaluiert werden.

Nach den Veröffentlichungen der letzten Jahre wurde in bisherigen Studien bei ausschließlich kardiochirurgisch behandelten Patienten mit infektiöser Endokarditis das Erkrankungsalter weniger berücksichtigt.

Es soll daher neben einer Bestandsaufnahme mit den erhobenen Daten untersucht werden, ob hinsichtlich klinischer Manifestation, Endokarditislokalisation, Prädisposition, Erregerspektrum und Verlauf Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten bestehen und ob Risikofaktoren für die Hospitalletalität feststellbar sind.

Weitere Fragen sind die MRSA- und Pilzinfektionsraten, der Anteil Fremdmaterial-assoziiertes Infektionen und die Präsenz intravenös Drogenabhängiger und HIV-Infizierter in unserem Patientenkollektiv.

Entsprechend der seit Jahren von nationalen und internationalen Fachgesellschaften publizierten Leitlinien zur antimikrobiellen Therapie der infektiösen Endokarditis wird deren Umsetzung überprüft.

In der abschließenden Diskussion werden die Ergebnisse der aktuellen Literatur gegenübergestellt.

Die erhobenen Daten stellen eine Grundlage für eine langfristig angelegte Dokumentation und Analyse von infektiösen Endokarditiden in unserer Klinik dar.

3 Material und Methoden

3.1 Erhebung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines retrospektiven Registers aus Krankenakten des Herzzentrums Cottbus für alle Patienten mit kardiochirurgischer Therapie einer infektiösen Endokarditis im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2008.

Zunächst wurden alle Entlassungsberichte von herzchirurgischen Patienten für diesen Zeitraum nach den Diagnosen infektiöse Endokarditis, Prothesenendokarditis und Schrittmachersysteminfektion durch Abfrage im Krankenhausinformationssystem der Klinik überprüft.

Im Ergebnis dieser Suche ergaben sich insgesamt 197 potentielle Endokarditis-Fälle mit anschließender Anforderung der Krankenakten aus dem Archiv.

Nach Durchsicht der Krankenakten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 166 Fälle akzeptiert werden.

Zur Erfassung der Parameter wurde eine Datenbank mit Exeltabellen erstellt.

Eine weitere Datenerfassung erfolgte im Intervall zur Frage des postoperativen Verlaufs im Ergebnis von telefonischen Anfragen bei der Hausarztpraxis, persönlich beim Patienten, seinen Angehörigen oder der zuständigen Krankenkasse.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Entscheidend für die Erfassung in der Datenbank war der Nachweis einer infektiösen Endokarditis mit einer kardiochirurgischen Therapie im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2008 im Herzzentrum Cottbus. Die Befundsicherung erfolgte entsprechend modifizierter Duke-Kriterien (vgl. Tab. 1, Seite 12). Dabei wurden präoperativ die Hauptkriterien (positive Blutkulturen und echokardiographische Endokarditiszeichen) sowie die Nebenkriterien (kardiale Prädisposition, Fieber, vaskuläre Befunde und immunologische Phänomene, mikrobiologische und serologische Befunde) überprüft und die durch Operation, Histologie oder Sektion erhobenen pathologischen Kriterien erfasst.

Die Diagnose galt als gesichert bei Vorliegen eines pathologischen Kriteriums, von zwei Hauptkriterien, einem Haupt- und mindestens 3 Nebenkriterien oder von fünf Nebenkriterien.

Ausgeschlossen wurden Fälle mit nicht-infektiöser Endokarditis und Patienten, die zur Operation in das Deutsche Herzzentrum Berlin verlegt wurden oder eine konservativ-medikamentöse Therapie erhielten.

3.3 Datenbank

Für die Datenbank wurden folgende Parametern erfasst:

- Patientendaten: Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht, Adresse, Hausarzt, Angehörige, Krankenkasse, Telefon
- Erstversorgende Fachabteilung
- Zur stationären Aufnahme führende Symptome und Befunde
- Dauer der Beschwerden bis zur stationären Aufnahme in Tagen
- Im Krankenhaus: Dauer bis zur Diagnosestellung in Tagen
- Laborbefunde bei stationärer Erstuntersuchung: Hämoglobin, Leukozyten und C-reaktives Protein
- Präoperativer Echokardiographiebefund
- Präoperative Blutkulturbefunde
- Endokarditislokalisierung
- Präoperative leitliniengerechte antibiotische Therapie
- Prädisponierende Faktoren:
 - Bekannte kardiale Grunderkrankung, implantiertes Schrittmachersystem
 - Sanierungsbedürftiger Zahnstatus
 - Innerhalb der letzten 6 Monate durchgeführte Operationen
 - HSM- und ICD-Eingriffe (bei Systeminfektionen unmittelbar nach Erstimplantation und bis 12 Monate zurückliegende Revisionseingriffe)
 - Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Infekte, Lungen- und Darmerkrankungen, Alkoholismus, Tumore, implantierte Kathetersysteme)
- Operationsindikation und Dringlichkeit
- Intraoperative Befunde (Abszedierung, Fistel, bei Schrittmacherinfektionen Beteiligung rechtskardialer Strukturen)
- Mikrobiologische Befunde Operationspräparat
- Histologische Untersuchungsergebnisse
- Postoperativer Verlauf und Komplikationen bis zum Entlassungstag
- Perioperative leitliniengerechte antibiotische Therapie
- Dauer des postoperativen Aufenthaltes in Tagen
- Bei Verstorbenen Obduktionsergebnis
- Status lebend oder verstorben bis 3. postoperatives Jahr

3.4 Erhebungsinstrumente

Für die Verarbeitung der Daten und speziell zur Vorbereitung auf einen Import in das SPSS-Statistik-Programm für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., U.S.A.), kam das Tabellen-Bearbeitungsprogramm Microsoft® Excel 2002 zum Einsatz.

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane. Als Streumaße wurden die Standardabweichungen und Quartile gewählt.

Die metrischen Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen durchgehend keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher nichtparametrische Tests für nicht normal verteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normal verteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die kategorialen Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fischer ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei den meisten Tests weniger als 20 Prozent der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Zur grafischen Darstellung wurden Kreis- und Balkendiagramme, Tabellen und Boxplots mit SPSS erstellt.

Die Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände erfolgte dabei mit Boxplots. Während in den Boxen der Median sowie die 25. bis 75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen, diese sind in den Grafiken als kleine Kreise dargestellt.

Kategorisierte Daten wurden mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balken- sowie Kreisdiagrammen dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenerfassung

Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2008 wurden im Herzzentrum Cottbus insgesamt 6786 Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, darunter waren 166 Patienten mit der Diagnose einer infektiösen Endokarditis. Der Anteil der herzchirurgischen Eingriffe zur Behandlung der infektiösen Endokarditis betrug in diesem Zeitraum somit 2,4%. Die herzchirurgische Therapie umfasste den Klappenersatz, die Herzklappenrekonstruktion und die Entfernung von Fremdmaterial. Bei 162 Patienten wurde die Diagnose einer infektiösen Endokarditis präoperativ gestellt, bei vier Patienten war es ein intraoperativer Zufallsbefund.

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Als Stichtag für die Altersbestimmung der Patienten galt das Alter zum Zeitpunkt der herzchirurgischen Operation. Das mittlere Erkrankungsalter der gesamten Studiengruppe beträgt 63 ± 12 (21- 89) Jahre mit einem Median von 65 Jahren.

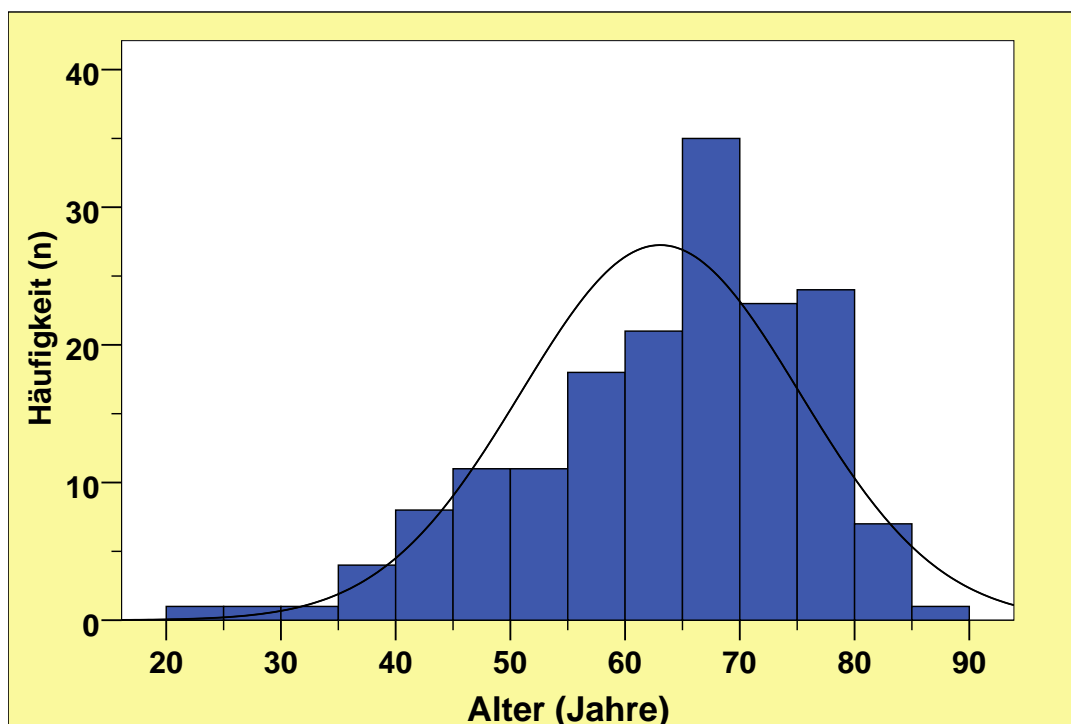


Abb. 5: Altersverteilung aller Patienten

Von allen 166 Patienten waren 129 männlich (78%), das Verhältnis Männer zu Frauen betrug in der gesamten Studiengruppe 3,5 : 1.

4.1.2 Gruppierung der Patienten

Nach dem ermittelten Alters-Median-Wert von 65 Jahren wurden die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt.

Der Gruppe 1 mit Alter ≤ 65 Jahre konnten 84 Patienten zugeordnet werden und der Gruppe 2 mit Alter > 65 Jahre 82 Patienten. Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl und Geschlechtsverteilung beider Altersgruppen.

Tab. 5: Anzahl und Geschlechtsverteilung beider Altersgruppen

	Gruppe 1 Alter ≤ 65 Jahre	Gruppe 2 Alter > 65 Jahre
Anzahl der Patienten	84	82
Männer	72	57
Frauen	12	25
Männer : Frauen	6 : 1	2,3 : 1

In Gruppe 1 überwiegen die männlichen Patienten deutlich und haben einen Anteil von etwa 85%. Der Anteil männlicher Patienten reduziert sich in Gruppe 2 auf 70%. Im Vergleich der geschlechtsbezogenen Altersverteilung haben sich in Gruppe 2 die Fallzahlen der Frauen im Vergleich zu Gruppe 1 mehr als verdoppelt und bei den Männern dagegen um etwa 20% vermindert.

4.2 Endokarditislokalisation

4.2.1 Studiengruppe gesamt

In der gesamten Studiengruppe wiesen 113 Patienten (68%) einen Befall nativer Herzklappen und 53 Patienten eine Fremdmaterial-assoziierte Endokarditis (32%) auf. Bei alleiniger Betrachtung von Endokarditiden nativer Herzklappen zeigte sich bei etwa zwei Drittel ($n = 79$, 70%) eine Aortenklappenbeteiligung. Lediglich ein Patient hatte eine isolierte Endokarditis der Trikuspidalklappe. Bei keinem Patienten wurde eine Endokarditis der Pulmonalklappe oder anderer Endokardstrukturen diagnostiziert.

Von den Fremdmaterial-assoziierten Endokarditiden hatten 26 Patienten eine Prothesenendokarditis und 27 Patienten eine HSM- oder ICD-Systeminfektion.

Bei Infektionen von HSM- und ICD-Systemen fanden sich intraoperativ bei fast der Hälfte der Patienten (48%) Vegetationen an der Trikuspidalklappe, der rechten Vorhofwand, im rechten Ventrikel oder Perforationen der Trikuspidalsegel.

Von den 26 Patienten mit einer Prothesenendokarditis wiesen etwa ein Drittel der Patienten (n = 8), alle mit implantierter biologischer Aortenklappenprothese, eine Früh-Prothesenendokarditis mit einer Manifestation von zwei bis sechs Monaten nach Implantation auf. Ungefähr zwei Drittel der Patienten hatten eine Spät-Prothesenendokarditis.

Die Prothesen waren bei 22 Patienten (85%) in Aortenklappenposition, bei zwei Patienten in Mitralklappenposition. Zwei Patienten hatten eine Doppelklappenprothesenendokarditis nach Aorten- und Mitralklappenersatz. Von allen 26 Patienten waren 17 Patienten Träger biologischer Herzklappenprothesen.

Die Endokarditislokalisation der gesamten Studiengruppe ist in folgender Abbildung dargestellt.

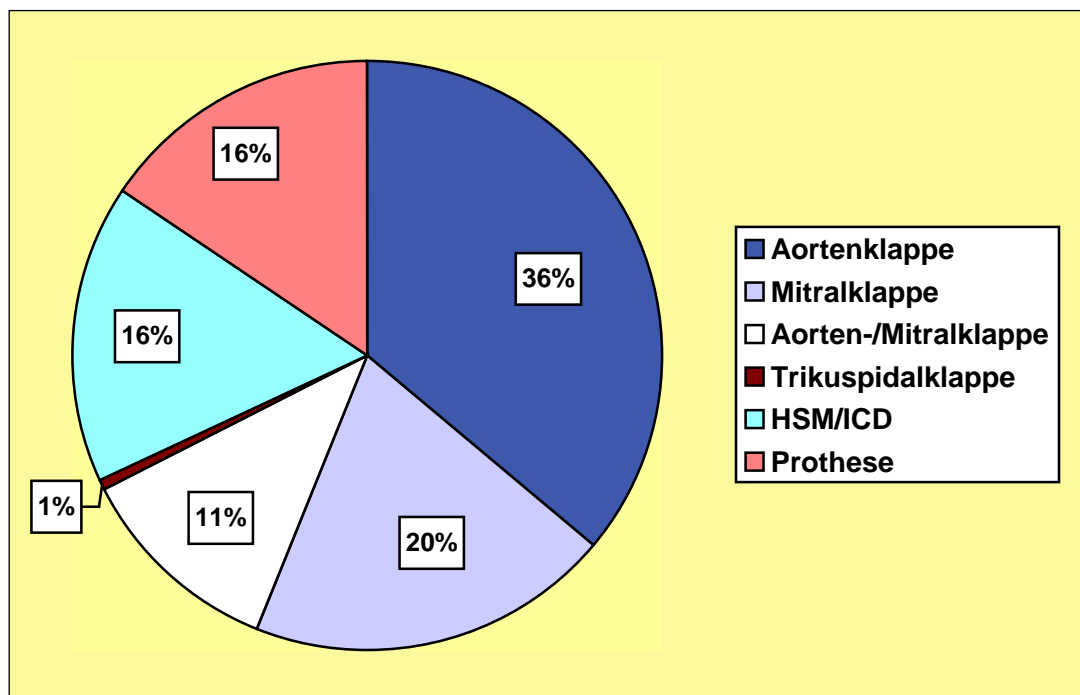


Abb. 6: Endokarditislokalisation gesamte Studiengruppe

4.2.2 Endokarditislokalisation beider Altersgruppen

Bei differenzierter Betrachtung der Endokarditislokalisation beider Altersgruppen zeigte sich in Gruppe 1 bei 62 Patienten (74%) ein Befall nativer Herzklappen und bei 22 Patienten (26%) eine Fremdmaterial-assoziierte Endokarditis.

In Gruppe 2 waren bei 51 Patienten (62%) native Herzklappen betroffen und 31 Patienten (38%) hatten eine Fremdmaterial-assoziierte Endokarditis. Etwa jeder fünfte Patient wies in Gruppe 2 eine ICD- oder Herzschrittmachersysteminfektion auf.

Eine Gegenüberstellung der Endokarditislokalisation beider Altersgruppen zeigt die folgende Abbildung. Am häufigsten trat in beiden Gruppen eine infektiöse Endokarditis der nativen Aortenklappe bei etwa einem Drittel der Patienten auf.

Statistisch besteht zwischen beiden Altersgruppen bezüglich der Endokarditislokalisation kein Unterschied ($p = 0,221$).

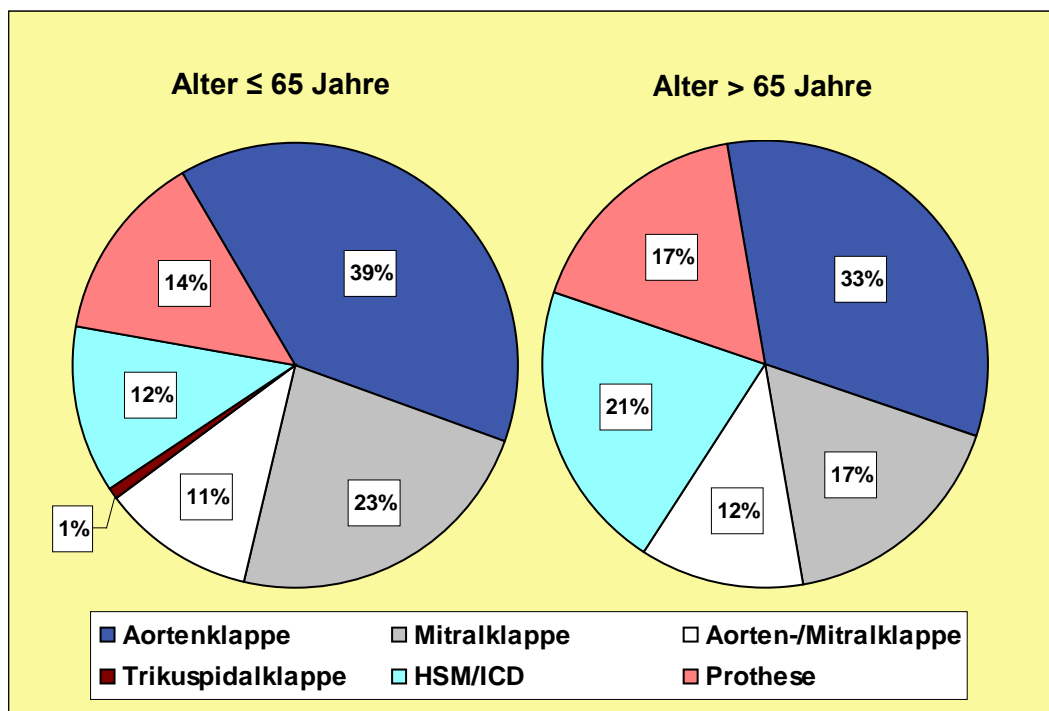


Abb. 7: Endokarditislokalisation beider Altersgruppen

4.3 Prädisposition

Eine bestehende Prädisposition wurde nach den Kriterien Bakteriämie, kardiale Grunderkrankung sowie Erkrankungen mit Resistenzminderung analysiert.

In der Studiengruppe wiesen 163 Patienten (98%) mindestens eine Prädisposition auf. Bei den drei Patienten ohne Angabe einer möglichen Prädisposition handelte es sich um zwei Notfallpatienten ohne Möglichkeit einer umfassenden Anamneseerhebung und Fokussuche sowie um einen Patienten mit einer Endokarditis durch *Streptococcus bovis* ohne Durchführung einer weiterführenden gastroenterologischen Diagnostik.

Bei 114 Patienten (69%) waren mindestens zwei prädisponierende Faktoren festzustellen. Drei positive Kriterien wiesen 24 Patienten (14%) auf.

4.3.1 Prädisposition Bakteriämie

Bei 120 Patienten (72%) war für die Bakteriämie eine mögliche Eintrittspforte festzustellen, die genauen Zahlen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Am häufigsten fand sich bei einem Drittel in der jüngeren Altersgruppe und bei einem Viertel in der gesamten Studiengruppe ein sanierungsbedürftiger Zahnstatus. Diese Befunde bezogen sich auf alle unmittelbar perioperativ erhobenen stomatologischen oder kieferchirurgischen Untersuchungsergebnisse.

In einer Häufigkeit von jeweils 10% waren Operationen, Kolonerkrankungen oder HSM- und ICD-Eingriffe anamnestisch eruierbar. Bakteriämien durch Operationen waren bei solchen Eingriffen anzunehmen, die im Zeitraum von bis zu 6 Monaten vor dem endokarditischen Krankheitsgeschehen durchgeführt wurden. Es handelte sich um gynäkologische Eingriffe, transurethrale Prostataresektionen, endoskopische Polypabtragungen, eine Cholezystektomie und eine Gefäßoperation.

Unter der Kategorie chronische Wunden wurden Befunde wie Dekubitalulcera, Anus praeter, Erysipel, Glutealabszess, Gangrän, Bauchnabelpiercing und Intertrigo zusammengefasst. Zur Kategorie Kathetersysteme gehören vorhandene Portsysteme, PEG-Sonden, zentrale Venen- und Dialysekatheter.

Kolonerkrankungen schließen Befunde mit Divertikulose, Divertikulitis, Polypen und Adenome ein.

Eine berufsbedingte Infektion durch Tätigkeit in einer Abfallentsorgungsanlage ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache einer Erysipelothrix rhusiopathiae-Endokarditis.

Zu Infekten gehören Befunde von Tonsillitis, Bronchitis und Spondylodiszitis.

Tab. 6: Prädisposition Bakteriämie

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Keine	46 (27,7)	20 (23,8)	26 (31,7)
Sanierungsbedürftiger Zahnstatus	39 (23,5)	29 (34,5)	10 (12,2)
Chronische Wunden	11 (6,6)	2 (2,4)	9 (11,0)
Operationen	16 (9,6)	9 (10,7)	7 (8,5)
Infekte	10 (6,0)	7 (8,3)	3 (3,6)
Kathetersysteme	6 (3,6)	2 (2,4)	4 (4,9)
Kolonerkrankungen	19 (11,4)	8 (9,5)	11 (13,4)
Berufliche Exposition	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)
Herzschrillmachereingriffe	18 (10,8)	6 (7,2)	12 (14,6)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

4.3.2 Kardiale Prädisposition

Eine kardiale Prädisposition wiesen fast die Hälfte aller Patienten (n = 73, 44 %) auf. Es handelte sich um bereits bekannte degenerative, rheumatische oder angeborene Herzklappenerkrankungen wie Aortenklappenstenosen, Mitralklappenprolaps oder bikuspidale Aortenklappen. Außerdem wurden Vorhofseptumdefekte, ein Zustand nach operierter Aortenisthmusstenose, vorhandene HSM- oder ICD-Systeme, implantierte Herzklappenprothesen und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowie mit operativ oder interventionell behandelte koronare Herzerkrankung erfasst.

Tab. 7: Prädisposition kardiale Erkrankungen

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
keine	93 (56,0)	50 (59,5)	43 (52,5)
Vitium	27 (16,3)	12 (14,3)	15 (18,4)
Operiertes Vitium	25 (15,1)	13 (15,5)	12 (14,6)
Schrittmachersystem	5 (3,0)	2 (2,4)	3 (3,6)
Vitium und Schrittmachersystem	4 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,4)
Operiertes Vitium und Schrittmachersystem	3 (1,8)	1 (1,2)	2 (2,4)
Dilatative Kardiomyopathie	5 (3,0)	2 (2,4)	3 (3,6)
Koronare Herzerkrankung	4 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,4)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Die Ergebnisse zeigen in beiden Altersgruppen eine annähernd gleiche Anzahl kardialer Prädispositionen, jeweils etwa ein Drittel der Patienten hatte ein bekanntes oder operiertes Vitium.

4.3.3 Nichtkardiale Prädisposition

Eine nichtkardiale Prädisposition besteht im Rahmen von Erkrankungen mit Resistenzminderung. Dazu wurden maligne Erkrankungen wie Karzinome, myelodysplastische Syndrome und Lymphome, immunsuppressive Dauerbehandlungen mit Kortikoiden und/oder Methotrexat und chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, obstruktive Lungenerkrankung, Lebererkrankung einschließlich Leberzirrhose, Alkoholismus und HIV-Infektion erfasst. Bei einem Patienten bestand eine nichtkardiale Prädisposition infolge Splenektomie. Insgesamt wiesen 105 Patienten (63 %) diese Prädisposition auf. In der jüngeren Altersgruppe hatte annähernd die Hälfte der Patienten, in der älteren Altersgruppe etwa zwei Drittel eine Erkrankung mit Resistenzminderung.

Etwa gleich häufig mit fast 10% waren in beiden Altersgruppen Patienten mit Tumorleiden. Dagegen zeigten sich deutliche Unterschiede bei den Komorbiditäten Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. In Gruppe 2 waren etwa ein Drittel der Patienten Diabetiker, ungefähr 40% waren niereninsuffizient und beide Erkrankungen hatte jeder Fünfte. In Gruppe 1 bestand bei fast jedem Fünften eine Niereninsuffizienz und bei je 10% der Fälle ein Diabetes mellitus und ein Alkoholabusus. Eine Patientin hatte eine bereits bekannte HIV-Infektion.

Tab. 8: Prädisposition Erkrankungen mit Resistenzminderung

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
keine	61 (36,7)	38 (45,2)	23 (28,0)
Tumorleiden	15 (9,0)	7 (8,3)	8 (9,8)
Immunsuppression	9 (5,4)	5 (5,9)	4 (4,9)
Diabetes mellitus	12 (7,2)	2 (2,4)	10 (12,2)
Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz	24 (14,5)	8 (9,5)	16 (19,5)
Niereninsuffizienz	18 (10,8)	7 (8,3)	11 (13,4)
Niereninsuffizienz und COPD	5 (3,0)	0 (0)	5 (6,1)
COPD	5 (3,0)	3 (3,6)	2 (2,4)
Alkoholabusus	11 (6,6)	9 (10,7)	2 (2,4)
chronische Lebererkrankungen	3 (1,8)	3 (3,6)	0 (0)
Leberzirrhose und Niereninsuffizienz	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
HIV-Infektion	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

4.4 Klinische Manifestation

4.4.1 Diagnostische Latenz

Die diagnostische Latenz wurde in zwei Zeitintervallen erfasst, erstens die prästationäre oder ambulante diagnostische Latenz vom Beginn der ersten Beschwerden bis zum Tag der stationären Aufnahme und zweitens die stationäre diagnostische Latenz vom Tag der Aufnahme bis zur Diagnosestellung.

Für die ambulante diagnostische Latenz konnte bei Verfügbarkeit von insgesamt 154 Patientendaten ein Mittelwert von 57,08 Tagen (\pm 85,65, Median 28 Tage) ermittelt werden. Der Höchstwert von 720 Tagen wurde bei einem 86-Jährigen Patienten mit rezidivierenden Fieberschüben infolge Schrittmachersysteminfektion festgestellt. Die stationäre diagnostische Latenz betrug bei den 162 präoperativ diagnostizierten Fällen im Mittel $8,74 \pm 8,32$ Tage und im Median 6 Tage. Bis zur Diagnosestellung dauerte es nach stationärer Aufnahme bei 33 Patienten mehr als zwei Wochen.

Das längste stationäre diagnostische Intervall wiesen zwei Patienten von je 45 und 46 Tagen mit einer schweren Fremdmaterial-assoziierten Endokarditis auf.

Tab. 9: Diagnostische Latenz beider Altersgruppen

	Gruppe 1 (n = 84)	Gruppe 2 (n = 82)
Prästationär		
Gültig (Anzahl)	81	73
Mittelwert (Tage)	57,45 (± 85,53)	57,39 (± 85,57)
Median (Tage)	28	28
Stationär		
Gültig (Anzahl)	84	78
Mittelwert (Tage)	8,62 (± 8,916)	8,75 (± 8,320)
Median (Tage)	6	6

Bei Vergleich beider Altersgruppen zeigen sich identische Zeitintervalle der diagnostischen prästationären und stationären Latenz.

Der Mittelwert der diagnostischen Latenz beträgt im gesamten Patientenkollektiv als auch in beiden Altersgruppen 66,1 Tage mit einem Median von 34 Tagen.

4.4.2 Führende Symptome

In der gesamten Studiengruppe traten bei 125 Patienten (75%) Fieber und Schüttelfrost auf. Ein reduziertes Allgemeinbefinden mit Abgeschlagenheit, Schwäche und Müdigkeit gaben 54 Patienten (32%) an. Über Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Übelkeit berichteten 44 Patienten (26%). Fast die Hälfte (46%) hatte klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Über Schmerzen klagten 44 Patienten (26%). Es handelte sich um Thoraxschmerzen (n = 16, 10%), Rückenschmerzen (n = 16, 10%), Arthralgien (n = 9, 5%) und bei drei Patienten (2%) um abdominale Schmerzen.

Embolische Ereignisse hatten 43 Patienten (26%), wovon 34 Patienten apoplektiforme Symptome aufwiesen (20%). Eine Koronararterienembolie trat in einem Fall auf (0,6%). Bei zwei Patienten (1,2%) wurden Extremitätenembolien diagnostiziert. Milz- und Niereninfarkte zeigten sich bei 6 Patienten (4%).

Von insgesamt 34 Fällen mit apoplektiformer Symptomatik wurden bei 31 Patienten Hirnischämien nachgewiesen, drei Patienten hatten eine Hirnblutung.

Der diagnoseführende Befund eines neu aufgetretenen Herzgeräusches wurde lediglich bei einem Patienten dokumentiert.

Die stationäre Erstversorgung erfolgte bei 95% der Patienten in medizinischen Abteilungen von Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung. Insgesamt fünf Patienten wurden in eine neurologische Fachabteilung eingewiesen. Ein Patient kam direkt aus der Ambulanz nach echokardiographischer Diagnosestellung einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz in das Herzzentrum. Ein weiterer Patient wurde zuerst in der HNO-Abteilung des Heimatkrankenhauses behandelt. Bei zwei Patienten trat die Symptomatik erst während einer stationären Behandlung auf.

Tab. 10: Klinische Manifestation im Altersgruppenvergleich

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Fieber/Schüttelfrost	125 (75,3)	66 (78,6)	59 (72,0)
Reduzierter Allgemeinzustand	54 (32,5)	28 (33,3)	26 (31,7)
Gewichtsverlust/Appetitlosigkeit/Nausea	44 (26,5)	20 (23,8)	24 (29,3)
Herzinsuffizienz	77 (46,4)	48 (62,3)	29 (37,7)
Embolische Ereignisse	43 (25,9)	22 (26,2)	21 (25,6)
Schmerzen	44 (26,4)	24 (28,6)	20 (24,4)

Der Altersgruppenvergleich zeigt, dass bei jüngeren Patienten signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz-Symptomatik aufgetreten ist ($p = 0,005$). Für die Symptomkomplexe Fieber/Schüttelfrost ($p = 0,370$), reduzierter Allgemeinzustand ($p = 0,869$), Gewichtsverlust ($p = 0,483$), Embolie ($p = 0,912$) und Schmerzen ($p = 0,951$) bestehen keine Unterschiede.

4.4.3 Laborparameter

Erfasst wurden die Werte für Hämoglobin, Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der zuweisenden bzw. erstversorgenden Klinik.

4.4.3.1 Hämoglobin

Hämoglobinwerte wurden für 163 Patienten übermittelt. Unter Beachtung unterschiedlicher Normbereiche von Hämoglobin für Frauen von 7,5-9,9 mmol/l und für Männer von 8,7-11,2 mmol/l konnte für die gesamte Studiengruppe eine Anämie bei 136 Patienten (83%) nachgewiesen werden.

In Gruppe 1 mit Alter ≤ 65 Jahre hatten 67 Patienten (81%) eine Anämie, in Gruppe 2 mit Alter > 65 Jahre waren es 69 Patienten (86%).

Tab. 11: Altersgruppenvergleich der Hämoglobinwerte (mmol/l)

	Gruppe 1 (n = 84)	Gruppe 2 (n = 82)
Frauen		
Gültig (Anzahl)	12	24
Mittelwert (mmol/l)	6,982 (\pm 1,227)	6,975 (\pm 1,245)
Median (mmol/l)	6,95	6,90
Männer		
Gültig (Anzahl)	71	56
Mittelwert (mmol/l)	6,991 (\pm 1,221)	7,001 (\pm 1,226)
Median (mmol/l)	6,90	6,92

Zwischen beiden Altersgruppen ergab sich statistisch kein Unterschied ($p = 0,132$).

4.4.3.2 Leukozyten

Von 161 Fällen war die Beurteilung der Leukozyten möglich. Unter Berücksichtigung der Normbereiche für Leukozyten bei Erwachsenen von 4,4-11,3 Gpt/l hatten etwa die Hälfte der Patienten (n = 82, 51 %) eine Leukozytose. Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert bei 12,15 Gpt/l \pm 5,523 (2,2 bis 35,0 Gpt/l) und der Median bei 11,60 Gpt/l.

Tab. 12: Leukozyten im Altersgruppenvergleich

	Gruppe 1 (n = 84)	Gruppe 2 (n = 82)
Gültig (Anzahl)	82	79
Mittelwert (Gpt/l)	11,46 (\pm 5,182)	12,87 (\pm 5,801)
Median (Gpt/l)	10,70	12,50

Eine Leukozytose wiesen in der jüngeren Gruppe 37 Patienten (45 %) und in der älteren Gruppe 45 Patienten (57 %) auf. Zwischen beiden Gruppen besteht statistisch kein Unterschied ($p = 0,115$).

4.4.3.3 C-reaktives Protein

CRP-Werte lagen von 164 Patienten vor. Erhöhte Werte (Normbereich \leq 5,0 mg/l) hatten 162 Patienten (98 %), dabei wiesen drei von vier Patienten deutliche CRP-Erhöhungen von über 50,0 mg/l auf.

In Gruppe 1 waren die Werte bei allen Patienten erhöht, in Gruppe 2 bei 77 Patienten (95 %). Der Mittelwert im Gesamtkollektiv betrug 106,6 mg/l \pm 83,2 (3,0-489,0) und im Median 84,0 mg/l.

Tab. 13: C-reaktives Protein beider Altersgruppen

	Gruppe 1 (n = 84)	Gruppe 2 (n = 82)
Gültig (Anzahl)	83	81
Mittelwert (mg/l)	107,463 (\pm 88,227)	105,731 (\pm 78,224)
Median (mg/l)	77,0	86,0

Statistisch besteht bei diesem Laborparameter im Altersgruppenvergleich ebenfalls kein Unterschied ($p = 0,772$).

4.5 Präoperative Erregerdiagnostik

Im Gesamtkollektiv wurde bei 145 Patienten (87%) eine präoperative Diagnostik von Blutkulturen veranlasst. In 124 Fällen gelang der kulturelle Erregernachweis. Davon ergab die Differenzierung bei 119 Patienten grampositive Kokken. Die Ergebnisse der präoperativen Blutkulturdiagnostik sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 14: Erregerdifferenzierung präoperative Blutkulturen

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Keine Blutkulturdiagnostik	21 (12,6)	11 (13,1)	10 (12,2)
Kein Erregernachweis	21 (12,6)	12 (14,3)	9 (11,0)
Staphylokokken			
Staphylococcus aureus	20 (12,1)	8 (9,5)	12 (14,7)
MRSA	4 (2,4)	1 (1,2)	3 (3,6)
Koagulasenegative Staphylokokken (CNS)	24 (14,5)	10 (11,9)	14 (17,1)
Streptokokken			
Viridans-Streptokokken	24 (14,5)	15 (17,8)	9 (11,0)
Streptococcus bovis	20 (12,1)	13 (15,5)	7 (8,5)
Streptococcus pneumoniae	1 (0,6)	0	1 (1,2)
β -hämolyisierende Streptokokken	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Enterokokken			
Enterococcus faecalis	22 (13,2)	10 (11,9)	12 (14,7)
Enterococcus faecium	2 (1,2)	0	2 (2,4)
Grampositive Kokken ohne Differenzierung	1 (0,6)	0	1 (1,2)
Grampositive Stäbchen			
Erysipelothrix rhusiopathiae	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Gramnegative Stäbchen			
Escherichia coli	3 (1,8)	2 (2,4)	1 (1,2)
Bacteroides fragilis	1 (0,6)	0	1 (1,2)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

4.6 Präoperative antibiotische Therapie

Eine antibiotische Behandlung nach den gültigen Therapieleitlinien wurde in den zuweisenden Kliniken bei Feststellung einer infektiösen Endokarditis präoperativ nur bei etwa einem Drittel der Patienten durchgeführt.

Tab. 15: Leitliniengerechte antibiotische Therapie

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
ohne	19 (11,5)	5 (5,9)	14 (17,1)
Nicht leitliniengerecht	97 (58,4)	53 (63,1)	44 (53,6)
leitliniengerecht	50 (30,1)	26 (31,0)	24 (29,3)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Mehr als die Hälfte der Fälle erhielten eine antibiotische Therapie mit nicht empfohlenen Wirkstoffen, in unzureichender Dosierung, als Monotherapie, zu kurzer Behandlungsdauer oder mit oraler Applikation.

Ohne Verordnung einer antibiotischen Therapie wurden 19 Patienten aufgenommen. Gründe waren der unmittelbar prä- und intraoperativ erhobene endokarditische Zufallsbefund (n = 7), die Akutaufnahme (n = 3), das behandlungsfreie Intervall nach bereits mehrwöchiger antibiotischer Therapie (n = 5), die Verdachtsdiagnose Prothesenteilausriss (n = 2) und Vegetationen unklarer Genese (n = 2).

4.7 Echokardiographische Diagnostik

Eine echokardiographische Diagnostik wurde bei allen Patienten präoperativ durchgeführt. In 160 Fällen (96%) konnten Vegetationen nachgewiesen werden. Der Nachweis erfolgte in 88% der Fälle (n = 146) mittels transösophagealer Echokardiographie. Bei 14 Patienten (8%) zeigten sich bereits in der transthorakalen Echokardiographie Vegetationen, wie in den Abbildungen 2 und 4 (Seite 15/16) dargestellt.

Bei zwei Patienten (1,2%) war der präoperative echokardiographische Befund fraglich. Es handelte sich um eine Patientin mit klinischer Diagnose einer Herzschrittmachersysteminfektion bei infizierter Schrittmachertasche und positiven Blutkulturen, wo sich erst intraoperativ Sondenauflagerungen zeigten und um eine Patientin mit Verdacht einer Aortenklappenendokarditis bei hochgradig verkalkter Aortenklappenstenose und positiven Blutkulturen.

In vier Fällen (2,4%), bei denen die unmittelbar präoperativ in unserer Klinik durchgeführte Echokardiographie keine Hinweise für Vegetationen ergab, war die Diagnose der infektiösen Endokarditis ein intraoperativer Zufallsbefund.

Präoperativ wurden bei 21 Patienten paravalvuläre Abszesse detektiert, in 8 Fällen bei Nativklappenendokarditis und in 13 Fällen bei Prothesenendokarditis.

4.8 Operative Therapie

4.8.1 Indikationsstellung

In der gesamten Studiengruppe führten die Befunde einer hochgradigen Klappeninsuffizienz oder Infektpersistenz bei jeweils über einem Drittel der Patienten zur Indikationsstellung der operativen Therapie.

Bei fast 20% der Patienten wurde die Operation nach embolischen Ereignissen oder zur Embolieprophylaxe durchgeführt.

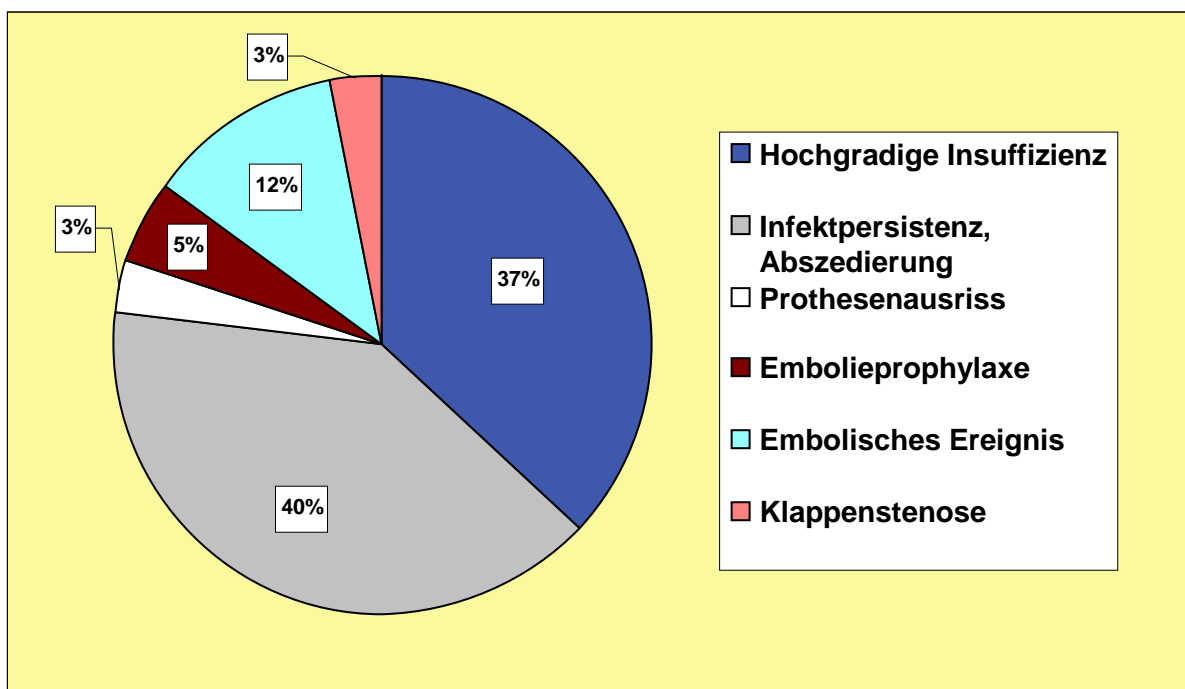


Abb. 8: Indikationsstellung zur operativen Therapie in der Studiengruppe

In nachfolgender Tabelle zeigt der Altersgruppenvergleich, dass in Gruppe 1 bei etwa der Hälfte der Patienten die OP-Indikation auf Grund einer hochgradigen Klappeninsuffizienz gestellt wurde und bei einem Drittel der Fälle wegen persistierendem Infekt oder echokardiographisch nachgewiesener Abszedierung.

In der älteren Gruppe bestand dagegen bei einem Drittel die Indikation wegen einer bedeutsamen Klappeninsuffizienz und bei der Hälfte infolge Infektpersistenz.

Tab. 16: Indikationsstellung zur operativen Therapie im Altersgruppenvergleich

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Hochgradige Insuffizienz	61 (36,8)	38 (45,2)	23 (28,0)
Infektpersistenz, Abszedierung	66 (39,8)	24 (28,6)	42 (51,2)
Prothesenausriss	5 (3,0)	3 (3,6)	2 (2,4)
Embolie-Prophylaxe	9 (5,4)	5 (6,0)	4 (4,9)
Embolisches Ereignis	20 (12,0)	14 (16,7)	6 (7,3)
Klappenstenose	5 (3,0)	0	5 (6,1)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Zu den fünf Patienten in Gruppe 2 mit einer Operationsindikation bei Klappenstenose gehören vier Patienten mit intraoperativem Zufallsbefund einer infektiösen Endokarditis der Aortenklappe. Es handelte sich um zwei Befunde eines intraoperativen Ringabszesses, einem Befund mit vereiterter akoronarer Tasche und einem Befund mit suspekten weichen Taschenauflagerungen und anschließendem Nachweis von *Tropheryma whipplei* in der PCR-Diagnostik.

Bei dem fünften Patienten mit Zuweisung wegen dekompensierter Aortenklappenstenose zeigten sich bereits in der präoperativ durchgeführten Echokardiographie endokarditische Auflagerungen.

Eine Notfall- oder dringliche Indikation zur kardiochirurgischen Therapie bestand bei etwa einem Drittel der Patienten.

Die Notfallindikation wegen hämodynamischer Instabilität, respiratorischer Insuffizienz, Prothesenausriss, akutem Myokardinfarkt oder Perikardtamponade ergab sich bei insgesamt 19 Patienten (11%). In 27 Fällen (16%) bestand eine dringliche OP-Indikation wegen Infektpersistenz, hochgradiger Klappeninsuffizienz, embolischer Ereignisse oder Emboliegefahr.

4.8.2 OP-Prozedur

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Aufstellung der OP-Prozeduren. In der gesamten Studiengruppe erhielten 141 Patienten (85%) einen Klappenersatz, wovon in 112 Fällen (67%) biologische Prothesen implantiert wurden. Einen kombinierten Eingriff mit Klappenersatz und Rekonstruktion erfolgte bei 2 Patienten.

In Gruppe 1 wurden bei 50 Patienten (60%) biologische und bei 23 Patienten (27%) mechanische Prothesen implantiert.

Patienten der Gruppe 2 erhielten in 62 Fällen (76 %) biologische Herzklappenprothesen und in 6 Fällen (7 %) wurden mechanische Prothesen implantiert.

Tab. 17: Operative Therapie gesamte Studiengruppe

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Biologischer Aortenklappenersatz	59 (35,5)	29 (34,5)	30 (36,6)
Mechanischer Aortenklappenersatz	10 (6,0)	8 (9,5)	2 (2,4)
Biologischer Mitralklappenersatz	22 (13,3)	7 (8,3)	15 (18,3)
Mechanischer Mitralklappenersatz	11 (6,6)	10 (11,9)	1 (1,2)
HSM-/ICD-Explantation	17 (10,2)	5 (5,9)	12 (14,6)
HSM-/ICD-Explantation und Trikuspidalklappen-Rekonstruktion	6 (3,6)	4 (4,8)	2 (2,4)
HSM-/ICD-Explantation und biologischer Trikuspidalklappenersatz	3 (1,8)	1 (1,2)	2 (2,4)
HSM-/ICD-Explantation und mechanischer Trikuspidalklappenersatz	1 (0,6)	0	1 (1,2)
Biologischer Aorten- und Mitralklappenersatz	16 (9,6)	6 (7,1)	10 (12,2)
Mechanischer Aorten- und Mitralklappenersatz	5 (3,0)	4 (4,8)	1 (1,2)
Aortenwurzelersatz	9 (5,4)	5 (6,0)	4 (4,9)
Biologischer Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Klappentragendes Conduit mit mechanischer Prothese	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
Biologischer Trikuspidalklappenersatz	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Mitralklappenrekonstruktion	2 (1,2)	2 (2,4)	0
Biologischer Mitralklappenersatz und Aortenklappenrekonstruktion	1 (0,6)	0	1 (1,2)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Intraoperativ zeigte sich im Gesamtkollektiv bei 44 Patienten eine Abszedierung. Es waren Befunde von Ringabszessen, isolierten Abszesshöhlen, Klappenringabszessen mit Übergreifen in das Myokard oder Abszedierungen mit Begleitperikarditis. Abszedierungen traten bei Endokarditiden nativer Klappen mit einer Inzidenz von 23% (n = 26), bei Prothesenendokarditiden von 65% (n = 17) und bei Schrittmachersysteminfektionen von 4% (n = 1) auf.

Im Altersgruppenvergleich konnten Abszess-Raten bei Endokarditiden nativer Klappen in Gruppe 1 von 19% und in Gruppe 2 von 27% ermittelt werden.

Bei Prothesenendokarditiden wurden in Gruppe 1 Abszedierungen in 58% (n = 7) und in Gruppe 2 in 71% (n = 10) der Fälle festgestellt.

Alle 21 Befunde der echokardiographisch präoperativ detektierten Abszesse wurden intraoperativ bestätigt.

4.9 Erregernachweis im Operationspräparat

Die mikrobiologische Diagnostik der Operationspräparate und explantierten Fremdmaterialien wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus durchgeführt.

Die mikrobiologische Untersuchung erfolgte in 138 Fällen. Davon gelang lediglich bei 29 Patienten ein kultureller Erregernachweis. Gründe für den Verzicht der Diagnostik bei 28 Patienten waren hauptsächlich die in 23 Fällen bereits vorliegenden positiven präoperativen Blutkulturen, aber auch letale OP-Verläufe.

Bei vier Patienten ohne präoperative Blutkulturdiagnostik und zwei Patienten mit präoperativ negativen Blutkulturen erbrachte die Kultur des Operationspräparates einen positiven Befund. Es handelte sich in zwei Fällen um *Staphylococcus aureus* und in je einem Fall um MRSA, CNS, sonstige grampositive Kokken und Listerien.

Tab. 18: Mikrobiologische Kultur des Operationspräparates

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
nicht abgenommen	28 (16,9)	16 (19,0)	12 (14,6)
positiv	29 (17,5)	13 (15,5)	16 (19,5)
negativ	109 (65,6)	55 (65,5)	54 (65,9)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Eine molekularbiologische Untersuchung (PCR) der Operationspräparate und Explantate wurde bei 101 Patienten durchgeführt mit Erregernachweis in 73 Fällen.

Tab. 19: PCR des Operationspräparates

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
nicht abgenommen	65 (39,1)	34 (40,5)	31 (37,8)
positiv	73 (44,0)	34 (40,5)	39 (47,6)
negativ	28 (16,9)	16 (19,0)	12 (14,6)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

In 15 Fällen konnte mittels PCR bei zuvor nicht veranlassten bzw. negativen Blut- oder Gewebekulturen ein Erreger nachgewiesen werden: *Streptococcus viridans* (n = 3), *Streptococcus bovis* (n = 2), *Tropheryma whipplei* (n = 2), koagulasenegative Staphylokokken (n = 2) und bei je einem Patienten *Staphylococcus aureus*, Propionibakterien, β -hämolyisierende Streptokokken, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* und sonstige nicht differenzierte grampositive Kokken.

4.10 Erregerdifferenzierung

Im Ergebnis der präoperativen Blutkulturdiagnostik sowie der mikrobiologischen Untersuchung der Operationspräparate konnte in der Studiengruppe bei insgesamt 145 Patienten (87%) ein Erreger identifiziert werden. Die Erregerdifferenzierung ergab in der Mehrzahl der Fälle grampositive Kokken (81%) und in einem geringen Anteil grampositive (3,0%) und gramnegative Stäbchen (3,6%).

Der Anteil positiver Befunde in beiden Altersgruppen mit Differenzierung nach der Endokarditislokalisation ist in folgender Abbildung dargestellt.

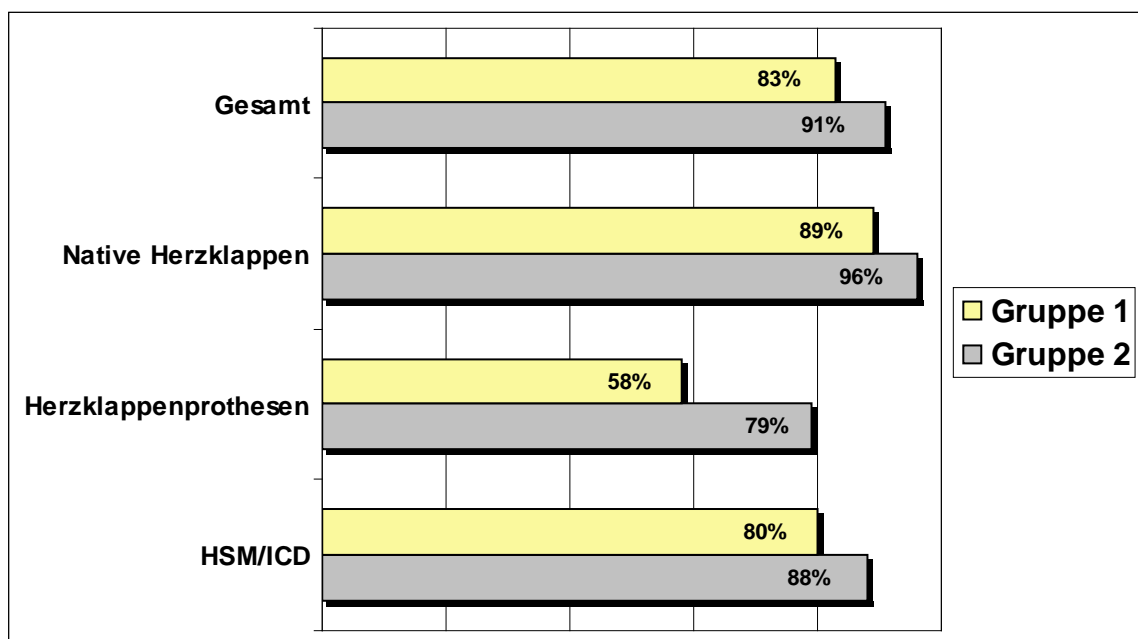


Abb. 9: Erregernachweis nach Endokarditislokalisation beider Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der Lokalisation war die mikrobiologische Diagnostik bei der Endokarditis nativer Herzklappen ($n = 113$) im Gesamtkollektiv in 104 Fällen (92%) erfolgreich.

Geringer war die Nachweisrate bei der Fremdmaterial-assoziierten Endokarditis. Bei HSM- und ICD-Systeminfektionen ($n = 27$) gelang in 23 Fällen (85%) und bei Prothesenendokarditiden ($n = 26$) in 18 Fällen (69%) der Erregernachweis.

Die Erregerdifferenzierung der gesamten Studiengruppe und mit nachfolgender Darstellung nach der Endokarditislokalisation zeigen die Tabellen 20 bis 23.

Im gesamten Studienkollektiv wurden bei etwa je einem Drittel der Patienten Staphylokokken ($n = 55$, 33%) und Streptokokken ($n = 52$, 31%) nachgewiesen. Geringer war der Anteil von Enterokokken ($n = 24$, 14%).

Seltene Erreger wie Propionibakterien, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Tropheryma whipplei*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* und *Bacteroides fragilis* fanden sich bei etwa 7 % der Fälle.

Der Nachweis von *Escherichia coli* erfolgte bereits bei allen drei Patienten in den präoperativen Blutkulturen. Jeder dieser Patienten hatte einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine schwere Niereninsuffizienz.

Tab. 20: Erregerdifferenzierung gesamte Studiengruppe

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Ohne Erregernachweis	21 (12,7)	14 (16,7)	7 (8,5)
Staphylokokken			
Staphylococcus aureus	23 (13,9)	8 (9,5)	15 (18,3)
MRSA	5 (3,0)	1 (1,2)	4 (4,9)
Koagulasenegative Staphylokokken (CNS)	27 (16,3)	11 (13,1)	16 (19,5)
Streptokokken			
Viridans-Streptokokken	27 (16,3)	15 (17,9)	12 (14,6)
Streptococcus bovis	22 (13,3)	15 (17,9)	7 (8,5)
Streptococcus pneumoniae	1 (0,6)	0	1 (1,2)
β-hämolysierende Streptokokken	2 (1,2)	2 (2,4)	0
Enterokokken			
Enterococcus faecalis	22 (13,3)	10 (11,9)	12 (14,6)
Enterococcus faecium	2 (1,2)	0	2 (2,4)
Grampositive Kokken ohne Differenzierung	3 (1,8)	1 (1,2)	2 (2,4)
Grampositive Stäbchen			
Propionibakterien	1 (0,6)	1 (1,2)	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (0,6)	0	1 (1,2)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1 (0,6)	1 (1,2)	0
<i>Tropheryma whipplei</i>	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
Gramnegative Stäbchen			
<i>Escherichia coli</i>	3 (1,8)	2 (2,4)	1 (1,2)
<i>Enterobacter</i>	1 (0,6)	1 (1,2)	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

In der Differenzierung der Staphylokokken fanden sich etwa gleichhäufig *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken.

Unter allen 27 CNS-Infektionen waren folgende Spezies: *Staphylococcus epidermidis* (n = 18), *Staphylococcus hominis* (n = 2), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Staphylococcus warneri* (n = 1), *Staphylococcus auricularis* (n = 1), *Staphylococcus*

capitis (n = 1), Staphylococcus lugdunensis (n = 1) und CNS ohne weitere Differenzierung (n = 2). Von 27 CNS-Infektionen waren die Blutkulturen in 24 Fällen positiv, in drei Fällen erfolgte der Nachweis durch OP-Kultur bzw. PCR und in 8 Fällen wurden die positiven Blutkulturbefunde durch OP-Kultur bzw. PCR bestätigt.

Mit fünf MRSA-Infektionen zeigte sich eine Prävalenz in der gesamten Studiengruppe von 3%, die MRSA-Rate beträgt 17,8%.

Die MRSA-Infektionen betrafen in Gruppe 1 einen Patienten mit Aorten- und Mitralklappenendokarditis nach mehrwöchiger Behandlung in einer allgemeinchirurgischen Klinik bei maligner Kolonerkrankung und in Gruppe 2 drei Patienten mit einer schweren Schrittmacher-Systeminfektion und einen Patienten mit abszedierender Mitralklappenendokarditis.

Bei Streptokokkeninfektionen dominieren Erreger aus der Viridans- und Streptococcus-bovis-Gruppe. In zwei Fällen traten bei einer Nativklappenendokarditis Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken auf, es handelte sich jeweils um Streptococcus agalactiae. Die Pneumokokken-Infektion betraf eine Patientin mit Mitralklappenprothesenendokarditis.

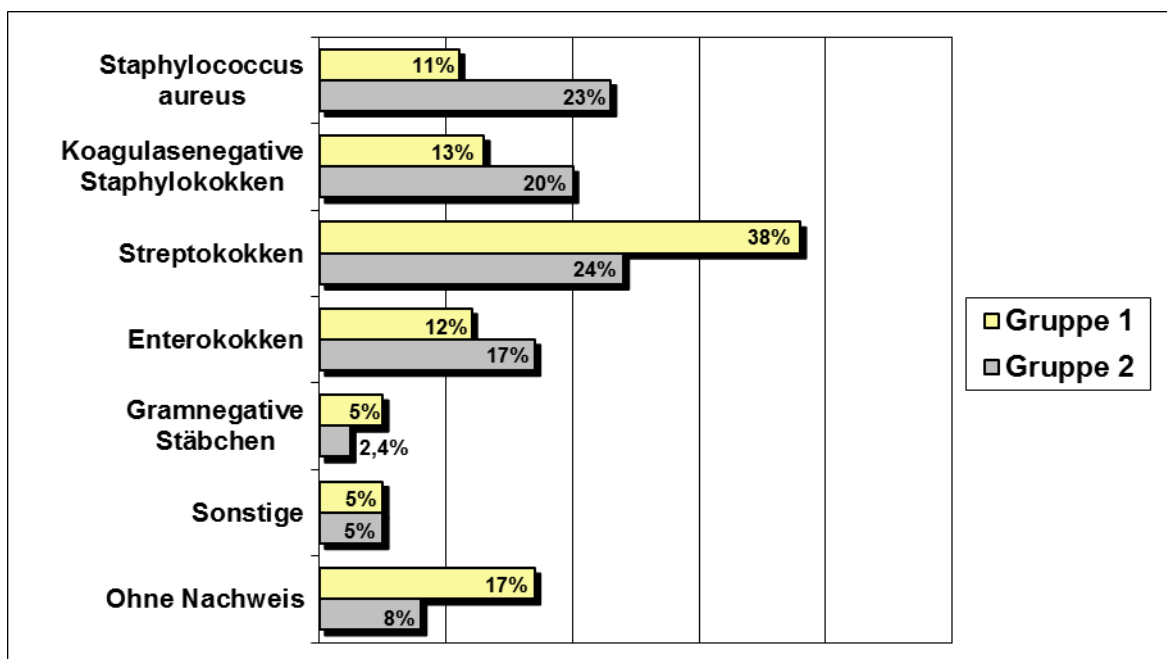


Abb. 10: Erregerspektrum gesamte Studiengruppe im Altersgruppenvergleich

Im Vergleich beider Altersgruppen traten in Gruppe 1 am häufigsten Streptokokkeninfektionen mit 38% auf, in Gruppe 2 waren es Infektionen mit Staphylococcus aureus, CNS, Streptokokken und Enterokokken von jeweils um 20%.

Von 22 Patienten mit einer Streptococcus bovis-Endokarditis lagen von 10 Patienten Befunde einer Kolondiagnostik vor, die epikritisch oder perioperativ erhoben wurden und in 9 Fällen einen pathologischen Befund ergaben. Es handelte sich in 5 Fällen um Kolonkarzinome oder Dysplasien und in 4 Fällen um Kolonpolypen.

4.10.1 Erregerdifferenzierung Nativklappenendokarditis

Die alleinige Betrachtung des Erregerspektrums von Endokarditiden nativer Klappen (Tab. 21 und Abb. 11) zeigt in Gruppe 1 bei fast der Hälfte der Patienten (n = 29) Streptokokkeninfektionen mit einem hohen Anteil von Streptococcus bovis (n = 14). Fast gleich häufig waren mit 8 und 7 Fällen Infektionen durch Staphylococcus aureus und Enterococcus faecalis.

Mit geringer Inzidenz traten Endokarditiden durch MRSA (n = 1) und CNS (n = 3) auf.

Tab. 21: Erregerdifferenzierung bei Nativklappenendokarditis

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Ohne Erregernachweis	9 (8,0)	7 (11,3)	2 (3,9)
Staphylokokken			
Staphylococcus aureus	18 (15,9)	7 (11,3)	11 (21,6)
MRSA	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (2,0)
Koagulasenegative Staphylokokken (CNS)	12 (10,6)	3 (4,8)	9 (17,6)
Streptokokken			
Viridans-Streptokokken	24 (21,2)	13 (21,1)	11 (21,6)
Streptococcus bovis	20 (17,6)	14 (22,6)	6 (11,8)
β-hämolisierende Streptokokken	2 (1,8)	2 (3,2)	0
Enterokokken			
Enterococcus faecalis	15 (13,2)	7 (11,3)	8 (15,6)
Enterococcus faecium	2 (1,8)	0	2 (3,9)
Grampositive Kokken ohne Differenzierung	1 (0,9)	1 (1,6)	0
Grampositive Stäbchen			
Propionibakterien	1 (0,9)	1 (1,6)	0
Erysipelothrix rhusiopathiae	1 (0,9)	1 (1,6)	0
Tropheryma whipplei	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (2,0)
Gramnegative Stäbchen			
Escherichia coli	2 (1,8)	2 (3,2)	0
Enterobacter	1 (0,9)	1 (1,6)	0
Bacteroides fragilis	1 (0,9)	1 (1,6)	0
Gesamt	113 (100,0)	62 (100,0)	51(100,0)

In Gruppe 2 dominieren bei einem Drittel der Fälle Streptokokkeninfektionen und je 20 % wiesen Infektionen mit Staphylococcus aureus, CNS und Enterokokken auf.

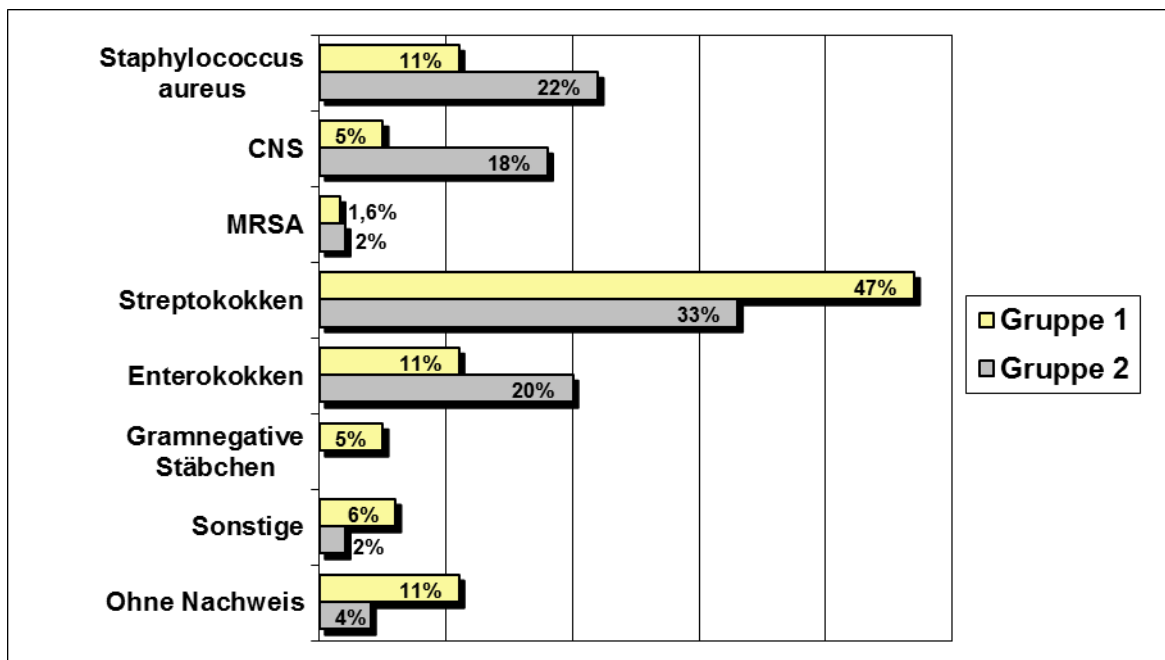


Abb. 11: Erregerspektrum bei Endokarditis nativer Klappen im Altersgruppenvergleich

Ohne Erregernachweis waren 9 Patienten. In 5 Fällen erfolgte keine präoperative Blutkulturdiagnostik und in 4 Fällen war sie negativ. Von allen Patienten war die intraoperative Gewebekultur negativ und ebenso die bei 4 Patienten durchgeführte PCR-Untersuchung. Die Diagnosestellung ergab sich in fünf Fällen im Ergebnis der histologischen Untersuchung. In vier Fällen wurde die Diagnose entsprechend klinischer Haupt- und Nebenkriterien der modifizierten Duke-Klassifikation gestellt.

4.10.2 Erregerdifferenzierung Prothesenendokarditis

Prothesenendokarditiden zeigen im Vergleich zur Endokarditis nativer Klappen ein verändertes Erregerspektrum mit einem hohen Anteil negativer Befunde bei fast einem Drittel der Patienten.

Die präoperativen Blutkulturen waren positiv in allen Fällen mit Streptokokken- und Enterokokken-Infektionen und bei vier von fünf Endokarditiden durch CNS. Bei allen Staphylokokken-Infektionen handelte es sich um koagulasenegative Staphylokokken.

Von insgesamt 8 Fällen mit einer Früh-Prothesenendokarditis war die Erregerdiagnostik bei 6 Patienten positiv. Die Differenzierung ergab in 3 Fällen koagulasenegative Staphylokokken, in 2 Fällen Enterococcus faecalis und in einem Fall Escherichia coli.

Tab. 22: Erregerdifferenzierung Prothesenendokarditis

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Ohne Erregernachweis	8 (30,8)	5 (41,6)	3 (21,5)
Staphylokokken			
Koagulasenegative Staphylokokken (CNS)	5 (19,2)	3 (25,0)	2 (14,4)
Streptokokken			
Viridans-Streptokokken	2 (7,7)	2 (16,7)	0
Streptococcus bovis	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Streptococcus pneumoniae	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Enterokokken			
Enterococcus faecalis	5 (19,2)	2 (16,7)	3 (21,5)
Grampositive Kokken ohne Differenzierung	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Grampositive Stäbchen			
Listeria monocytogenes	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Gramnegative Stäbchen			
Escherichia coli	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Bacteroides fragilis	1 (3,8)	0	1 (7,1)
Gesamt	26 (100,0)	12 (100,0)	14 (100,0)

Im Altersgruppenvergleich traten in Gruppe 1 am häufigsten Infektionen mit koagulasenegativen Staphylokokken bei jedem vierten Patienten auf. In Gruppe 2 waren Enterokokken bei 22 % der Fälle die häufigsten Erreger.

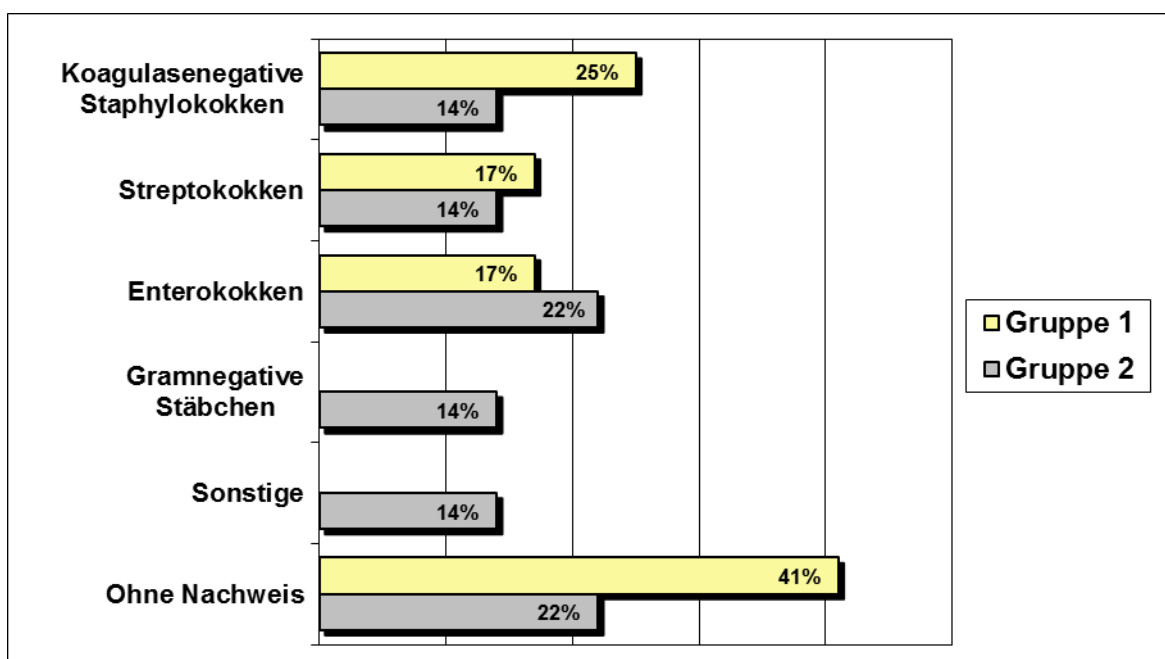


Abb. 12: Erregerspektrum bei Prothesenendokarditis im Altersgruppenvergleich

Bei Patienten mit Prothesenendokarditiden war die präoperative Blutkulturdiagnostik in drei Fällen negativ und in 7 Fällen (davon 6 Notfallpatienten) wurde sie nicht veranlasst. Bei diesen 10 Patienten gelang anschließend der Erregernachweis mittels OP-Kultur und PCR bei zwei Patienten (*Listeria monocytogenes* und nicht differenzierte grampositive Kokken).

4.10.3 Erregerdifferenzierung HSM- und ICD-Infektion

Im Erregerspektrum der HSM- und ICD-Infektionen dominieren koagulasenegative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* einschließlich dreier MRSA-Fälle in Gruppe 2. Die MRSA-Rate beträgt somit bei HSM- und ICD-Infektionen 38 %.

Tab. 23: Erregerdifferenzierung HSM- und ICD-Infektion

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Ohne Erregernachweis	4 (14,8)	2 (20,0)	2 (11,8)
Staphylokokken			
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (18,5)	1 (10,0)	4 (23,5)
MRSA	3 (11,1)	0	3 (17,6)
Koagulasenegative Staphylokokken (CNS)	10 (37,0)	5 (50,0)	5 (29,4)
Streptokokken			
Viridans-Streptokokken	1 (3,7)	0	1 (5,9)
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (3,7)	1 (10,0)	0
Enterokokken			
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7,4)	1 (10,0)	1 (5,9)
Grampositive Kokken ohne Differenzierung	1 (3,7)	0	1 (5,9)
Gesamt	27 (100,0)	10 (100,0)	17 (100,0)

Eine Blutkulturdiagnostik wurde bei 24 Patienten präoperativ veranlasst mit Erregernachweis in 21 Fällen. Alle Infektionen mit CNS, Streptokokken, Enterokokken und undifferenzierten grampositiven Kokken konnten detektiert werden. Von allen *Staphylococcus aureus*-Infektionen war in einem Fall die Blutkultur negativ und bei einem MRSA-Patienten erfolgte keine Blutkulturdiagnostik. Beide Infektionen wurden mittels OP-Kultur bzw. PCR nachgewiesen.

Von den vier Fällen ohne Erregernachweis, die präoperativ alle eine antibiotische Therapie erhielten, war bei drei Patienten die Erregerdiagnostik negativ und bei einer Patientin wurden keine mikrobiologischen Untersuchungen veranlasst.

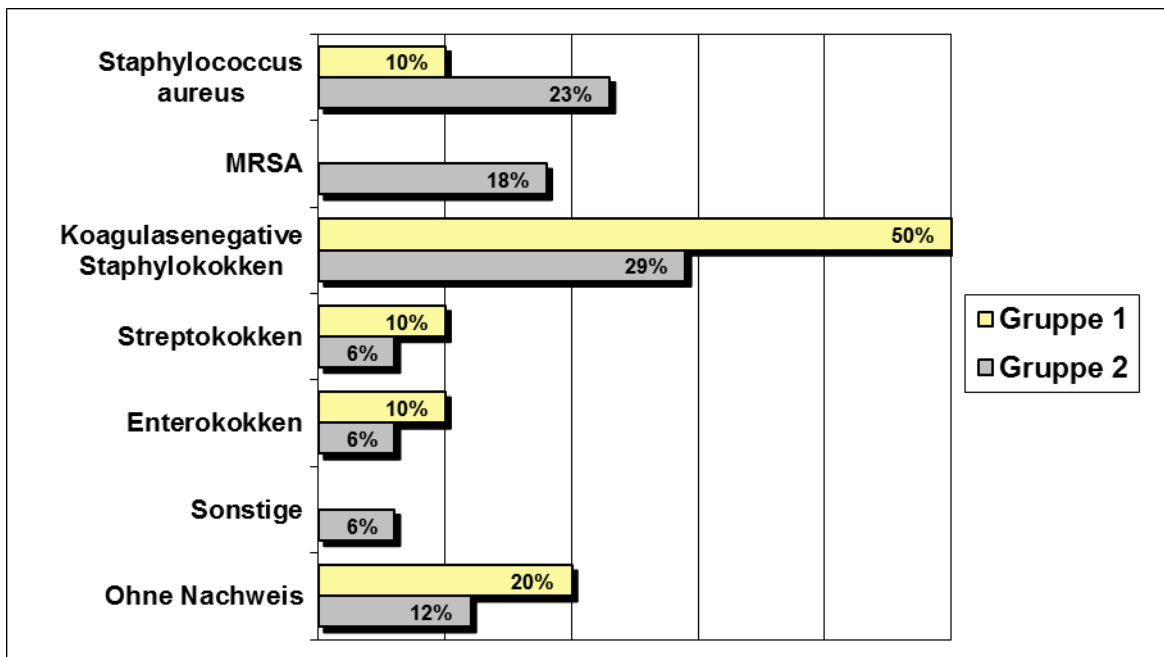


Abb. 13: Erregerspektrum bei HSM/ICD-assoziiierter Endokarditis im Altersgruppenvergleich

Im Altersgruppenvergleich waren in Gruppe 1 bei jedem zweiten Patienten HSM- und ICD-assoziierte Endokarditiden Folge einer CNS-Infektion. Bei den älteren Patienten der Gruppe 2 traten am häufigsten (41 %) Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und bei etwa einem Drittel mit CNS auf.

4.10.4 Erregerspektrum bei Abszedierung

Im Keimspektrum der bei 44 Patienten intraoperativ nachgewiesenen abszedierenden Endokarditis dominieren koagulasenegative Staphylokokken ($n = 7$), *Staphylococcus aureus* ($n = 6$) mit MRSA ($n = 1$), Streptokokken ($n = 11$) und Enterokokken ($n = 7$). In je einem Fall fanden sich *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* und nicht differenzierte grampositive Kokken.

Von 8 Patienten ohne Erregernachweis erfolgte nur in einem Fall die präoperative Blutkulturdiagnostik. Negativ waren alle OP-Kulturen ($n = 6$) und die PCR-Diagnostik ($n = 4$). Ein intraoperativ verstorbener Patient erhielt keine Untersuchungen.

4.11 Histologische Diagnostik

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates wurde bei fast der Hälfte der Patienten veranlasst ($n = 72$, 43 %). In 55 Fällen konnte eine Endokarditis histologisch bestätigt werden. Bei 17 Patienten ergaben sich im eingesandten Material keine Hinweise für eine akute Endokarditis.

4.12 Perioperative antibiotische Therapie

Im Ergebnis der Erregerdiagnostik wurde die perioperative antibiotische Behandlung bei etwa zwei Drittel der Patienten nach gültigen Therapieleitlinien oder entsprechend mikrobiologischer Empfehlungen durchgeführt.

Tab. 24: Leitliniengerechte antibiotische Therapie

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
ohne	7 (4,2)	4 (4,8)	3 (3,7)
Nicht leitliniengerecht	51 (30,7)	30 (35,7)	21 (25,6)
Leitliniengerecht	108 (65,1)	50 (59,5)	58 (70,7)
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Gründe für eine nicht durchgeführte antibiotische Therapie waren die erst im Intervall von einigen Tagen nachgewiesene Tropheryma whipplei-Infektion bei einem intraoperativen Zufallsbefund, zwei Fälle mit letalem OP-Verlauf sowie fehlende Verordnung.

Etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine nicht leitliniengerechte antibiotische Behandlung mit unkritischer Fortsetzung der präoperativen Antibiose ohne Beachtung intraoperativer Erregerbefunde, mit oraler Applikation oder unzureichender Therapiedauer.

4.13 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Verweildauer betrug durchschnittlich $11,4 \pm 7,4$ (0-40) Tage. Bei etwa der Hälfte war der postoperative Verlauf komplikationslos. Es traten die im Rahmen einer kardiochirurgischen Therapie möglichen Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen und apoplektiforme Symptome bei etwa einem Drittel der Patienten auf. Postoperativ zeigten 4 Patienten neurologische Defizite mit computertomographisch nachgewiesenen Hirninfarkten.

In 6 Fällen war postoperativ die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich. Es handelte sich um Aorten- und/oder Mitralklappenendokarditiden, davon in 3 Fällen mit Abszedierung.

Im Gesamtkollektiv sind stationär 27 Patienten (16%) verstorben. In Gruppe 1 betraf es 11 Patienten und in Gruppe 2 waren es 16 Patienten. Im Gruppenvergleich sind in der älteren Gruppe mehr Patienten infolge septischer Verläufe und in der jüngeren Gruppe mehr Patienten an Herzversagen verstorben.

Intraoperativ verstarben sieben Patienten (2,4%), bei denen die Operation als Notfalleingriff durchgeführt wurde. Es handelte sich bei sechs Patienten um eine abszedierende Endokarditis und bei einem Patienten um einen Eingriff bei Zustand nach akutem Vorderwandinfarkt infolge septischer Koronararterienembolie.

Tab. 25: Perioperativer Verlauf der gesamten Studiengruppe und beider Altersgruppen

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Komplikationslos	89 (53,6)	52 (61,9)	37 (45,1)
Re-Thorakotomie bei Nachblutung	9 (5,4)	2 (2,4)	7 (8,5)
Perikardtamponade	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Sepsis	4 (2,4)	3 (3,6)	1 (1,2)
Tod intraoperativ	7 (4,2)	3 (3,6)	4 (4,9)
Tod infolge Sepsis	10 (6,0)	1 (1,2)	9 (11,0)
Tod infolge Herzversagen	10 (6,0)	7 (8,3)	3 (3,6)
Wundheilungsstörungen	4 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,4)
Bradykardie mit Schrittmacherimplantation	6 (3,6)	2 (2,4)	4 (4,9)
Postoperatives Durchgangssyndrom	6 (3,6)	2 (2,4)	4 (4,9)
Reanimation	5 (3,0)	3 (3,6)	2 (2,4)
Apoplektischer Insult	4 (2,4)	1 (1,2)	3 (3,6)
Nierenversagen mit Dialysepflicht	4 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,4)
Respiratorische Insuffizienz	6 (3,6)	3 (3,6)	3 (3,6)
Subileus	1 (0,6)	1 (1,2)	0
Gesamt	166 (100,0)	84 (100,0)	82 (100,0)

Von allen 27 Verstorbenen wurde bei 4 Patienten eine Obduktion durchgeführt. Die Durchführung haben Angehörige bei 16 Patienten abgelehnt. Auf die Beantragung wurde ärztlicherseits in 7 Fällen verzichtet.

Im Ergebnis der Sektionen konnte bei allen 4 Patienten die klinische Todesursache septisches Multiorganversagen bzw. Herz-Kreislauf-Versagen bestätigt werden.

4.14 Vergleich Überlebende vs. Verstorbene

4.14.1 Alter

Das mediane Alter aller 27 verstorbenen Patienten beträgt 70 Jahre. Im Median waren die verstorbenen Patienten fünf Jahre älter im Vergleich zum medianen Alter der gesamten Studiengruppe. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,190$).

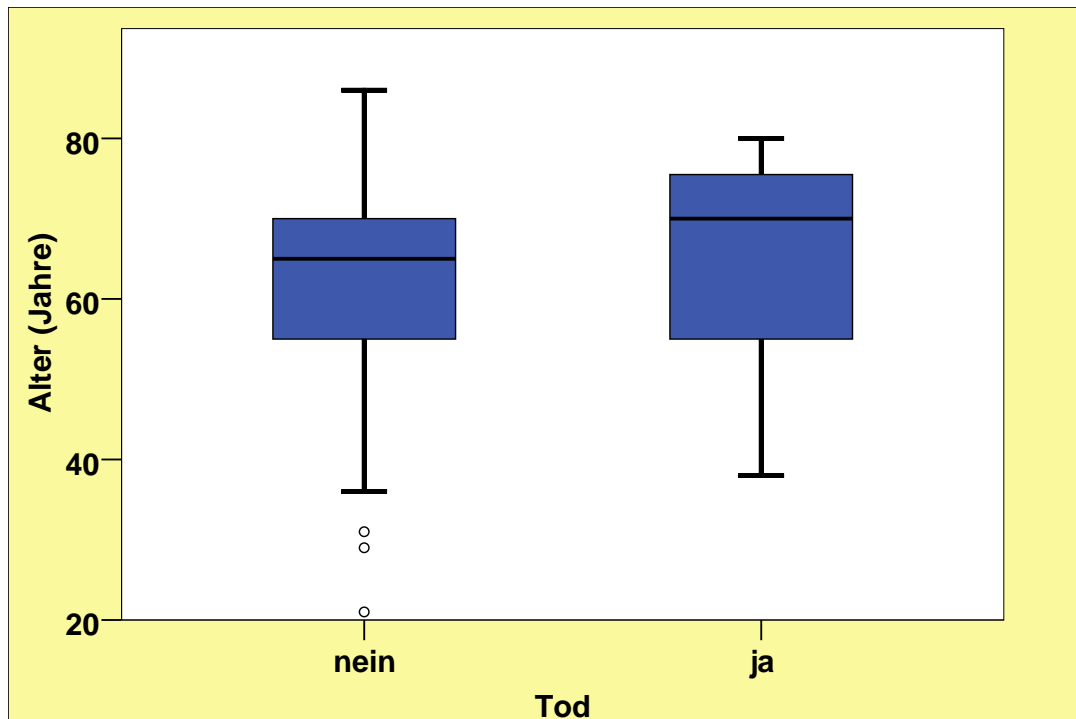


Abb. 14: Alter bei Überlebenden vs. Verstorbenen

4.14.2 Geschlecht

Der Vergleich des Anteils Verstorbener bei Frauen und Männern zeigt bei den Männern eine Sterberate von 14% und bei Frauen von 24%. Berücksichtigt werden sollte aber die deutlich geringere Fallzahl der Frauen. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,137$).

4.14.3 Endokarditislokalisation

Der Vergleich Überlebender und Verstorbener unter Berücksichtigung der Endokarditislokalisation zeigt einen deutlichen Unterschied ($p = 0,004$) zwischen der Herzklappenprothesenendokarditis und der Endokarditis nativer Herzklappen und den HSM- und ICD-Systeminfektionen.

Bei Endokarditiden nativer Herzklappen sind 14 Patienten verstorben (12%) und bei HSM- und ICD-Systeminfektionen 3 Patienten (11%).

Von 26 Patienten mit Herzklappenprothesenendokarditiden sind 10 Patienten verstorben, entsprechend einer Letalitätsrate von 37 %.

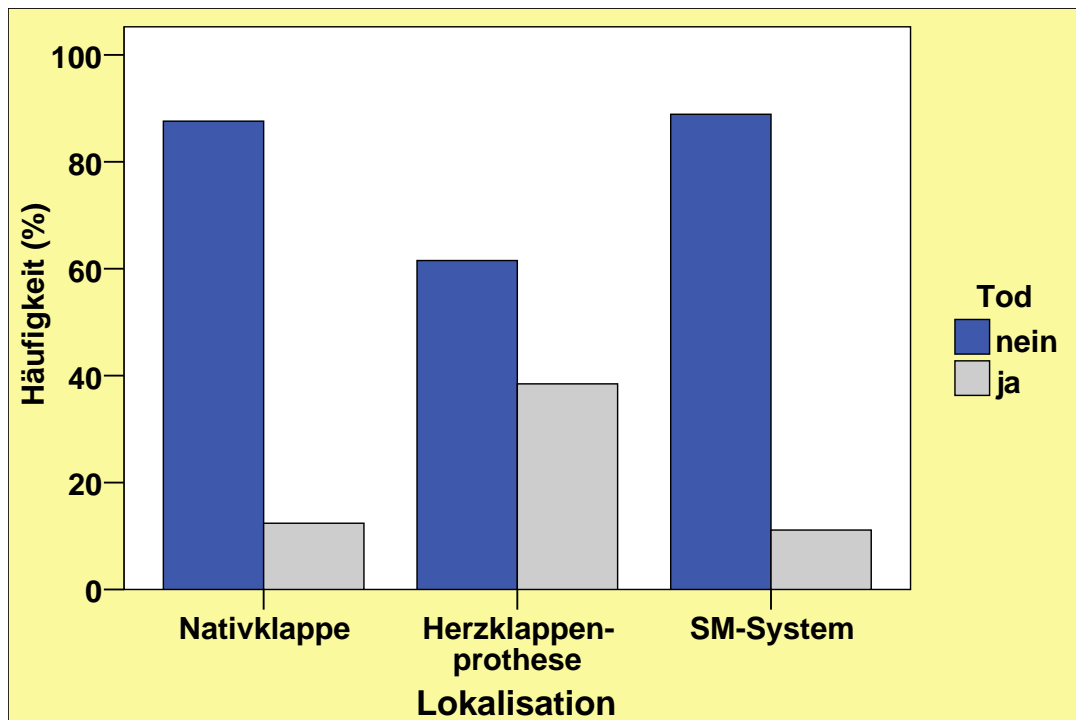


Abb. 15: Lokalisation bei Überlebenden vs. Verstorbenen

Im Vergleich der Letalität bei Früh- und Spätprothesenendokarditis besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$). Die Letalität der Frühprothesenendokarditis beträgt 50 % und die der Spätprothesenendokarditis 33 %.

4.14.4 Prädisposition

Prädisponierende Faktoren mit erhöhten Letalitätsraten waren in der Kategorie Bakteriämie vorhandene Kathetersysteme. Hier sind von 6 Patienten während der Krankenhausbehandlung zwei verstorben (33%). Die Kategorie Prädisposition kardiale Erkrankungen ergab Letalitätsraten von 40% bei dilatativer Kardiomyopathie ($n = 5$), von 32 % bei Patienten mit voroperierten Herzfehlern ($n = 28$) und von 25 % bei bekanntem Vitium und implantiertem Herzschrittmacher ($n = 4$).

Bei der Prädisposition Erkrankungen mit Resistenzminderung wiesen Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz ($n = 24$) eine Letalitätsrate von 38 % auf. Für Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie ($n = 9$) betrug sie 22 %, bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung ($n = 10$) 20 % und den 3 Patienten mit chronischer Lebererkrankung 33 %.

4.14.5 Diagnostische Latenz

Im Vergleich der Überlebenden und Verstorbenen zeigte sich bei Verstorbenen eine im Median von 24,5 Tagen (Überlebende Median 28 Tage) etwas kürzere ambulante diagnostische Latenz ($p = 0,913$). Die stationäre diagnostische Latenz ist dagegen bei den Verstorbenen mit einem Median von 8 Tagen um 2 Tage länger als bei den Überlebenden ($p = 0,412$).

4.14.6 Aufnahmeanlass

Unter Betrachtung der vordergründig zur stationären Aufnahme führenden Beschwerden ergaben sich Letalitätsraten von 25% bei Zeichen der Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, von 14% bei Fieber und/oder Schüttelfrost, von 17% bei neurologischen Symptomen und von 25% bei reduziertem Allgemeinbefinden und einer Anämie.

4.14.7 Laborparameter

Bei Vergleich der Laborwerte von Hämoglobin, Leukozyten und CRP bei Überlebenden und Verstorbenen zeigte sich bei Verstorbenen für Hämoglobin ein im Median von 6,7 mmol/l verminderter Wert (vs. 7,0 mmol/l, $p = 0,106$).

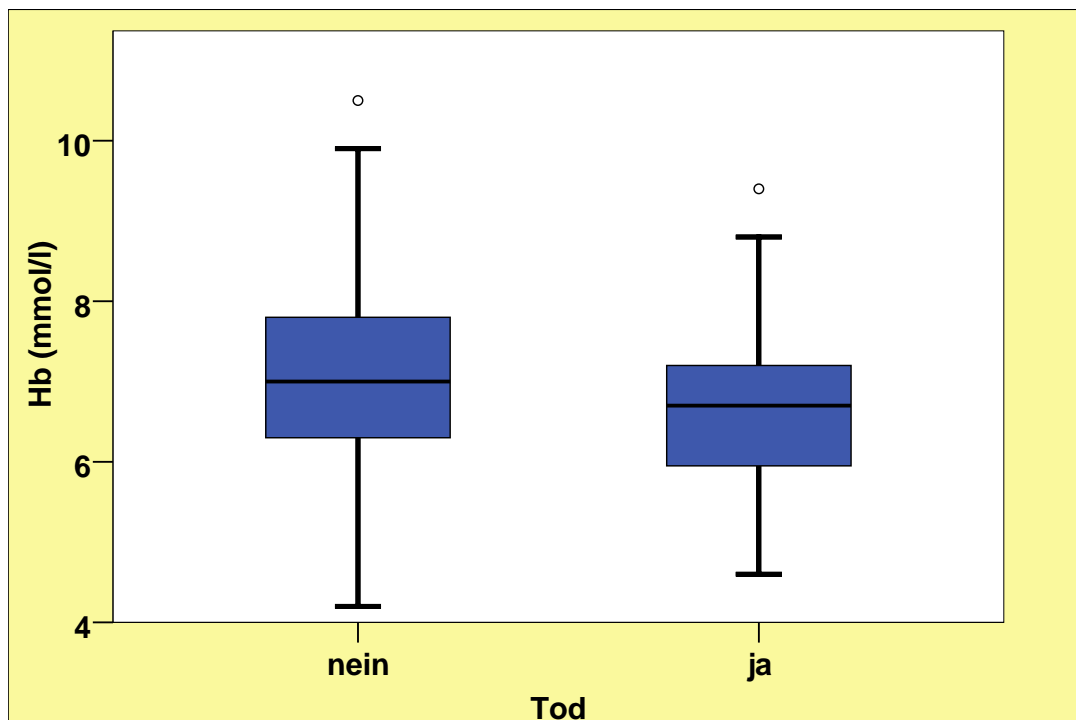


Abb. 16: Hämoglobin (mmol/l) bei Überlebenden vs. Verstorbenen

Bei Vergleich der Leukozyten zeigen sich sehr geringe Unterschiede im Median von 11,6 Gpt/l bei Überlebenden und von 11,3 Gpt/l bei Verstorbenen ($p = 0,887$).

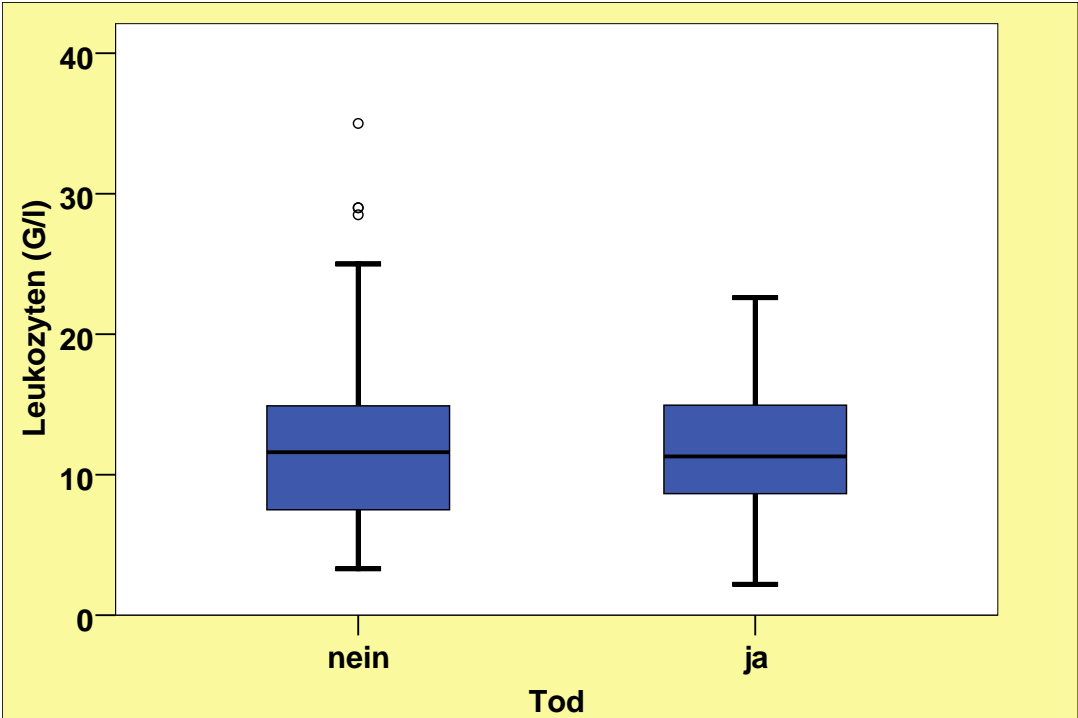


Abb. 17: Leukozyten bei Überlebenden vs. Verstorbenen

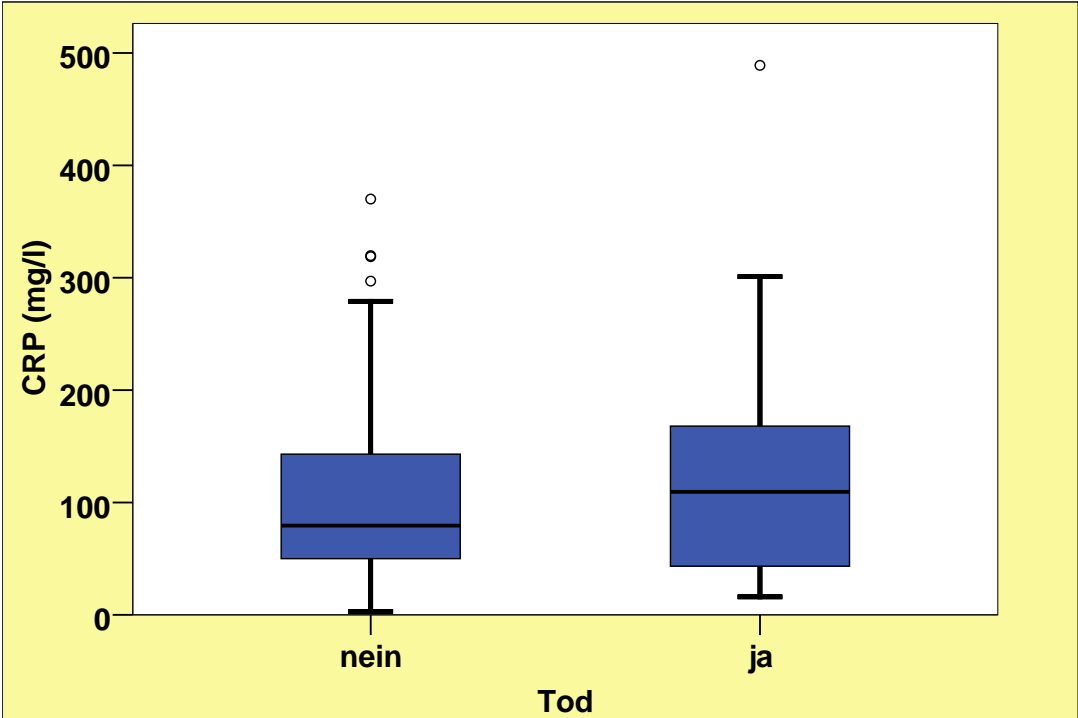


Abb. 18: C-reaktives Protein bei Überlebenden vs. Verstorbenen

Das C-reaktive Protein ist dagegen bei Verstorbenen im Median von 109,5 mg/l etwas höher im Vergleich zu 79,4 mg/l bei den Überlebenden ($p = 0,347$).

4.14.8 Erregerdifferenzierung

Bei Vergleich der Letalitätsraten in Abhängigkeit der Erreger wiesen von allen grampositiven Kokken Infektionen mit Streptokokken ($n = 4$) die niedrigste Letalitätsrate mit 8% auf. Infektionen mit Staphylococcus aureus einschließlich MRSA ($n = 5$) zeigen eine Letalitätsrate von 18%, CNS-Infektionen ($n = 7$) von 26% und Enterokokken-Infektionen ($n = 4$) von 17%.

Die höchste Letalitätsrate von 33% ergab sich bei den 6 Fällen der Endokarditiden mit gramnegativen Stäbchen, wovon die zwei verstorbenen Patienten Infektionen mit Escherichia coli und Bacteroides fragilis aufwiesen.

Bei Infektionen mit grampositiven Stäbchen ist kein Patient verstorben.

4.14.9 Intraoperativer Befund einer Abszedierung

Von 44 Patienten mit Nachweis einer intraoperativen Abszedierung sind 15 Patienten entsprechend einer Letalitätsrate von 34% verstorben. Ohne Abszedierung beträgt die Letalitätsrate 10%, dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,001$).

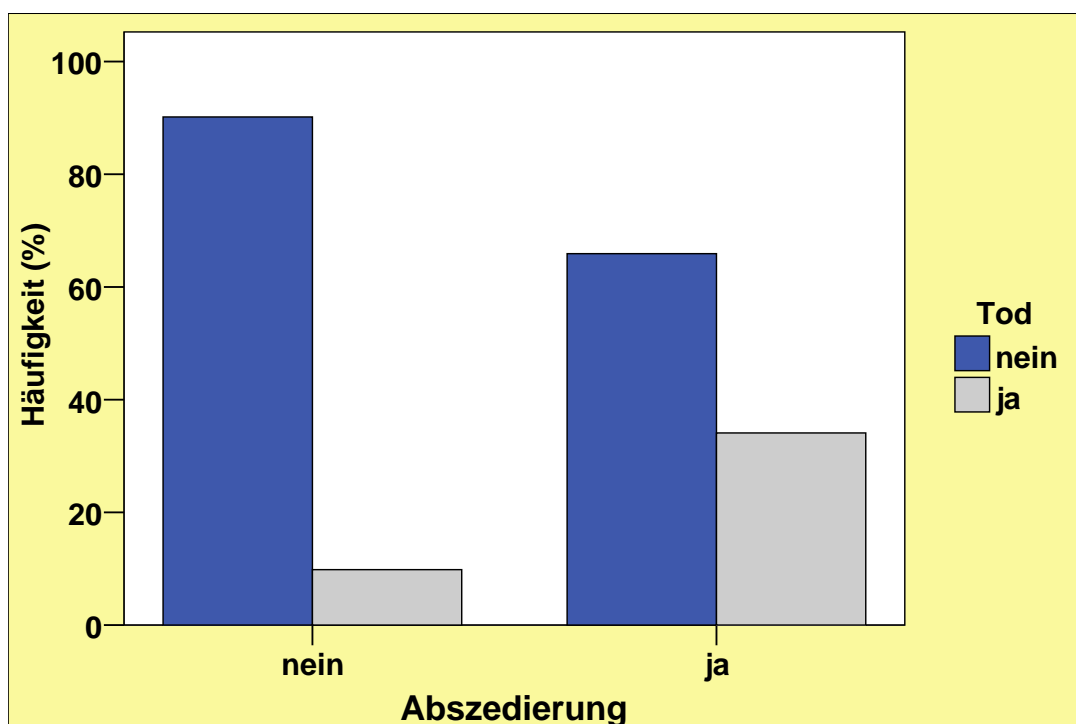


Abb. 19: Abszedierung bei Überlebenden vs. Verstorbenen

4.15 Nachbeobachtung der Studiengruppe

In der Nachbeobachtung konnten für alle 139 Patienten Daten zum Verlauf erfasst werden. Für jeden Patienten wurde der Status lebend oder verstorben bis zum Ablauf des dritten postoperativen Jahres ermittelt. Die Ergebnisse in Abhängigkeit der Endokarditislokalisation sind in den Tabellen 26 bis 28 dargestellt.

Tab. 26: Überlebende vs. Verstorbene Nativklappenendokarditis

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Überlebende 3. Jahr postoperativ	81 (71,7)	47 (75,8)	34 (59,7)
Hospitalletalität	14 (12,4)	6 (9,7)	8 (19,5)
Tod bis 1. Jahr postoperativ	11 (9,7)	7 (11,3)	4 (9,8)
Tod bis 3. Jahr postoperativ	7 (6,2)	2 (3,2)	5 (11)
Gesamt	113 (100,0)	62 (100,0)	51 (100,0)

Bei der Nativklappenendokarditis betragen die Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten im Gesamtkollektiv 78 % und 72 %.

Tab. 27: Überlebende vs. Verstorbene Prothesenendokarditis

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Überlebende 3. Jahr postoperativ	11 (42,3)	6 (50,0)	5 (35,8)
Hospitalletalität	10 (38,5)	3 (25,0)	7 (50,0)
Tod bis 1. Jahr postoperativ	3 (11,5)	2 (16,7)	1 (7,1)
Tod bis 3. Jahr postoperativ	2 (7,7)	1 (8,3)	1 (7,1)
Gesamt	26 (100,0)	12 (100,0)	14 (100,0)

Prothesenendokarditiden weisen im Gesamtkollektiv eine Ein- und Drei-Jahres-Überlebensrate von 50 % und 42 % auf.

Tab. 28: Überlebende vs. Verstorbene HSM- und ICD-Infektion

	Alle Anzahl (%)	Gruppe 1 Anzahl (%)	Gruppe 2 Anzahl (%)
Überlebende 3. Jahr postoperativ	14 (51,8)	8 (80,0)	6 (35,3)
Hospitalletalität	3 (11,2)	1 (10,0)	2 (11,8)
Tod bis 1. Jahr postoperativ	4 (14,8)	0	4 (23,5)
Tod bis 3. Jahr postoperativ	6 (22,2)	1 (10,0)	5 (29,4)
Gesamt	27 (100,0)	10 (100,0)	17 (100,0)

Die Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten der HSM- und ICD-Infektionen betragen in der gesamten Studiengruppe 74 % und 52 %.

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurden umfangreiche Daten bezüglich klinischer Manifestation und prädisponierender Faktoren sowie zum Erregerspektrum und postoperativen Verlauf von kardiochirurgisch behandelten Patienten mit infektiöser Endokarditis erhoben.

Infolge der retrospektiven Datenerhebung war für einige Parameter wegen fehlender epikritischer Übermittlung oder eingeschränkter Möglichkeit der Anamneseerhebung keine Auswertung für alle 166 Patienten möglich. Es betraf aber nur wenige Fälle. So fehlten bei 3 Patienten die Hämoglobinwerte, bei 5 Patienten Angaben zu Leukozyten und für 2 Patienten waren keine CRP-Werte übermittelt. Zur Auswertung der prästationären diagnostischen Latenz fehlten Befunde von 12 und für die stationäre diagnostische Latenz von 4 Fällen. Bei einer Studiengruppe von 166 Patienten waren die fehlenden Daten nicht ergebnisrelevant. Die Beurteilung des Infektionsmodus entsprechend der erst 2009 publizierten Endokarditis-Klassifikation (Seite 6/7) nach den Kriterien ambulant, nosokomial oder nicht-nosokomial erworbene Infektion konnte für die retrospektive Datenerhebung nicht mehr berücksichtigt werden.

5.1 Demographische Aspekte

Die infektiöse Endokarditis trat 2008 in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes mit insgesamt 6498 Neuerkrankungen in einer Inzidenz von 7,9 Erkrankungen je 100 000 Personenjahre auf [113, 114]. Diese Erfassung basiert auf der ICD-10-Kodierung. In dieser Kodierung werden aber insbesondere die Fremdmaterial-assoziierten Endokarditiden nur unzureichend abgebildet. Die Auswertung der ersten von 2005 bis 2010 durchgeführten nationalen Erfassung von Endokarditispatienten im Zentralen Endokarditisnetzwerk (ZEN) steht noch aus.

Für die Beurteilung der Endokarditiserkrankungen in Deutschland sollte aber auch die seit Jahren sehr niedrige Sektionsquote berücksichtigt werden, die derzeit bei etwa 5 % liegt. Die bereits in der Einleitung (Seite 4) erwähnten Obduktionsstudien wiesen gerade bei Infektionskrankheiten eine deutliche Diskrepanz zwischen klinischen und autoptischen Diagnosen nach [24, 115].

Hinsichtlich demographischer Daten lag das mediane Patientenalter in unserer Untersuchung mit 65 Jahren oberhalb der Altersangaben anderer Studien. Die von 2000 bis 2005 mit fast 3000 Patienten durchgeführte internationale ICE-Studie ermittelte ein medianes Erkrankungsalter von 57,9 Jahren.

In der europäischen EHS (Euro heart survey)-Studie von 2001 mit einem Anteil von 159 Endokarditis-Fällen betrug das mittlere Alter dieser Patienten 57 Jahre und im deutschen ALKK-Register von 1996 bis 1998 lag das mittlere Alter bei 59 ± 17 Jahren [34, 49, 51].

Die Unterschiede sind durch die in allen drei Studien durchgeführten Untersuchungen an Kollektiven mit konservativer und operativer Therapie erklärbar.

Demgegenüber liegt das mittlere Alter unserer Gruppe etwas unterhalb des Durchschnittsalters aller herzchirurgischer Patienten in Deutschland, welches für das Jahr 2007 mit 68,8 Jahren ermittelt wurde [30].

Im Studienzeitraum entfielen 2,4% aller herzchirurgischen Eingriffe auf Patienten mit infektiöser Endokarditis. Dieser Anteil ist vergleichbar mit Operationszahlen anderer Herzzentren [116].

Die bekannt höhere Inzidenz der Endokarditis bei Männern kann auch mit unseren Daten bestätigt werden. Ein hoher Anteil männlicher Patienten wie in unserer jüngeren Patientengruppe von 85% findet sich aber in keiner vergleichbaren Untersuchung. In der retrospektiven Obduktionsstudie von J. Jaroszewski zeigte sich allerdings eine nahezu ausgeglichene Geschlechtsverteilung bei entzündlichen Herzklappenerkrankungen mit einem Anteil von 53% für Männer und 47% für Frauen. Diese Untersuchung ergab weiterhin eine Abnahme der Diagnosehäufigkeit mit zunehmendem Patientenalter und auch eine Abnahme der Diagnoserate im gesamten Studienzeitraum von 1945 bis 1990 [25]. Möglicherweise ist die klinische Diagnosestellung der Erkrankung gerade bei Frauen deutlich geringer als bei Männern.

5.2 Endokarditislokalisation

In unserer Studie wurde entsprechend aktueller Endokarditis-Klassifikation zwischen Endokarditiden nativer Herzklappen und Fremdmaterial-assoziierten Endokarditiden einschließlich HSM- und ICD-Systeminfektionen unterschieden. Es zeigte sich in der älteren Gruppe ein Anteil von fast 40% Fremdmaterial-assoziiierter Endokarditiden. Bisherige Studien beschränkten aber oft die Fremdmaterial-assoziierte Endokarditis nur auf Infektionen von Herzklappenprothesen [19, 29, 34, 50].

Bei alleiniger Betrachtung von Herzklappenprothesenendokarditiden ist die Inzidenz mit 16% in unserem Gesamtkollektiv vergleichbar mit Anfang der 90er Jahre durchgeführten Untersuchungen von Hogevik und Hoen [16, 17]. In der aktuellen ICE-Studie hatten 20% der Patienten eine Prothesenendokarditis [55].

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Altersgruppen zeigte sich bei einem Drittel der Patienten ein isolierter Befall der Aortenklappe, dies entspricht etwa den Ergebnissen der ICE-Studie [34]. Eine Endokarditis der Mitralklappe wies ein Fünftel der Patienten auf.

Intraoperative Befunde einer Trikuspidalklappenbeteiligung oder zusätzlicher Vegetationen an rechtsatrialen Strukturen bei HSM- und ICD-Systeminfektionen fanden sich in unserer Studie bei etwa der Hälfte der Fälle und in der Untersuchung von Duval und Kollegen sogar bei zwei Drittel der Patienten [42].

5.3 Prädisponierende Faktoren

In unserem Studienkollektiv war bei fast allen Patienten mindestens eine Prädisposition feststellbar. Das Vorliegen einer kardialen Prädisposition bei etwa der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen entspricht Ergebnissen anderer Autoren [16, 49, 51]. Für Bakteriämien ergaben sich bei etwa zwei Drittel der Patienten Hinweise einer möglichen Eintrittspforte. In der jüngeren Gruppe hatte über ein Drittel der Patienten einen sanierungsbedürftigen Zahnstatus. Heiro und Kollegen berichteten über anamnestisch angegebene Zahnprobleme bei 33% ihrer Patienten [29]. Die Datenerhebung von Tutgekin ergab bei 38% auffällige stomatologische Befunde [116].

Mehrere in Deutschland durchgeführte Mundgesundheitsstudien konnten zeigen, dass Männer im Vergleich zu Frauen höhere Wurzelkaries- und Parodontitisprävalenzen aufweisen. Die Anfälligkeit ist bei Frauen infolge höherer Zahnverluste bzw. totaler Zahnlosigkeit geringer. Als mundgesundheitsbezogene Risikofaktoren wurden insbesondere geringe Schulbildung, Nikotinabusus, Alter und männliches Geschlecht ermittelt [117].

Die bereits in der Einleitung erwähnte Untersuchung von Rahn zeigte auch ein zunehmendes Bakteriämie-Risiko in Abhängigkeit schlechter Mundhygiene und parodontaler Erkrankungen [59].

In unserer Untersuchung bestand bei einer jungen Patientin der Verdacht, dass ihr entzündetes Bauchnabel-Piercing bei Nachweis von *Streptococcus agalactiae* die Infektionsquelle war. Perkutaner Körperschmuck und Tattoos sind inzwischen zum modischen Massenphänomen geworden. Eine 2002/03 durchgeführte Studie von Stirn und Mitarbeitern zeigte Piercings und/oder Tätowierungen bei etwa 40% der Frauen im Alter von 14 bis 24 Jahren und eine Prävalenz von Piercings in der Gesamtbevölkerung von 6,5% [118].

Bis 180 Tage vor Manifestation der Endokarditis-Symptomatik durchgeführte Operationen oder invasive Prozeduren wurden auch von anderen Autoren als mögliche Infektionsquelle bewertet [19, 21, 41, 50].

Unter den hier beobachteten Endokarditiden waren insgesamt 36 (22%) Patienten Diabetiker und in der älteren Gruppe betrug der Anteil 32%. Im Gegensatz dazu liegt die Diabetes-Prävalenz von Erwachsenen in Deutschland bei 7,2%. Epidemiologische Daten prognostizieren für die nächsten Jahre eine weitere Zunahme von Diabetes-Erkrankungen [119].

Im Studienzeitraum wurde kein Drogenabhängiger behandelt, vordergründig bedingt durch unser ländliches Versorgungsgebiet.

5.4 Klinische Manifestation

Die mediane diagnostische Latenzzeit betrug in unserer Studie in beiden Altersgruppen bis zur Diagnosestellung 34 Tage. In der Studie von Nissen und Kollegen aus den 80er Jahren wurden eine mediane prähospital Latenz von 20 Tagen und eine mediane stationäre Latenz von 5 Tagen ermittelt. Im ALKK-Register lag die Latenz im Median bei 15 Tagen [49, 120]. Eine italienische Studie aus den Jahren 2000 bis 2001 ergab eine mittlere prähospital Latenz von 40 Tagen und eine mittlere stationäre Latenz von 8 Tagen [15]. Nach Ergebnissen dieser Studien hat sich die diagnostische Latenzzeit gegenüber den Vorjahren tendenziell erhöht. Wir konnten zeigen, dass gerade bei Schrittmachersysteminfektionen in einigen Fällen die Diagnosestellung deutlich verzögert war. In einer 2007 publizierten Studie betrug das diagnostische Intervall bei Patienten mit Schrittmacherinfektionen im Median fast 8 Monate [47].

Als Gründe der verspäteten Diagnosestellung einer infektiösen Endokarditis konnten Misteli und Conen die vor mikrobiologischer Diagnostik eingeleitete Antibiotikabehandlung, die Vielgestaltigkeit der klinischen Präsentation und die Nichteinbeziehung dieser Erkrankung in die differenzialdiagnostische Abklärung insbesondere bei bekannten Herzklappenerkrankungen ermitteln [121].

Unsere Daten zeigen ebenfalls als führendes Symptom Fieber und/oder Schüttelfrost. Es trat bei 75% aller Patienten auf. Eine Herzinsuffizienzsymptomatik wies, wie auch im ALKK-Register, etwa die Hälfte der Patienten auf [49].

In der gesamten Studiengruppe wurde nur bei einem Patienten ein auffälliges Herzgeräusch als diagnoseführendes Symptom dokumentiert. Auch andere klinische Zeichen wie Splenomegalie oder Hautveränderungen wurden nicht erfasst.

Im Studienkollektiv traten sowohl in der älteren als auch in der jüngeren Gruppe bei etwa einem Viertel der Patienten klinisch manifeste Embolien auf. Eine apoplektiforme Symptomatik hatte ein Fünftel der Patienten. Es konnte in dieser retrospektiven Untersuchung aber nicht sicher festgestellt werden, ob die Ereignisse vor oder während einer antibiotischen Therapie auftraten. Eine ähnliche Inzidenz embolischer Ereignisse zeigte sich auch in der ICE-Studie [34].

Echokardiographisch konnte bei fast allen Patienten ein endokarditischer Befund detektiert werden. Dies bestätigt die von zahlreichen Autoren beschriebene hohe Sensitivität und Spezifität der transösophagealen Echokardiographie. Allerdings zeigten sich in unserem Kollektiv Limitationen bei der Detektion von Abszessen, welche in unserer Klinik nur bei etwa der Hälfte der Fälle mit intraoperativ diagnostizierter Abszedierung präoperativ festgestellt wurden. Bereits Anfang der 90er Jahre beschrieben Daniel und Mitarbeiter Nachweisraten mit transösophagealer Echokardiographie von 87% im Vergleich mit operativ oder autoptisch gesicherten Abszessen [88]. Eine nicht erkannte Abszedierung hat aber eine erhebliche prognostische Bedeutung, da sich möglicherweise die Indikationsstellung zur operativen Therapie verzögert. Diese Ergebnisse sind Anlass für weitere Untersuchungen in unserer Klinik.

Die Beurteilung der drei bei stationärer Aufnahme erfassten Laborwerte für Hämoglobin, Leukozyten und CRP ergab nur für das C-reaktive Protein eine deutliche Erhöhung bei infektiöser Endokarditis über den Normalbereich. Somit ist dieser Parameter zuverlässig bei der Erkennung inflammatorischer Prozesse mit einer nachgewiesenen Sensitivität von 96% und Spezifität von 47% [94].

Allerdings konnte gezeigt werden, dass Procalcitonin im Vergleich zum CRP bei bakteriellen Infektionen eine höhere diagnostische Präzision aufweist und auch nach dem infektiösen Stimulus früher nachweisbar ist [85]. In der 2008 von Cuculi et al. publizierten Studie wurden insbesondere deutlich erhöhte Procalcitoninwerte bei *Staphylococcus aureus*-Bakteriämien und *Staphylococcus aureus*-Endokarditiden nachgewiesen [122]. Da die Procalcitonin-Bestimmung aber kostenintensiver ist, wird die Untersuchung im klinischen Alltag nicht routinemäßig angefordert.

Eine Leukozytose mit geringer Erhöhung des Mittelwertes hatte etwa die Hälfte der Patienten. Andere Autoren berichten über eine Leukozytose bei bis zu 80% der Fälle. Häufiger zeigte sich eine Anämie (83%), im ALKK-Register war sie sogar bei 93% der Patienten feststellbar [49].

5.5 Erregerdiagnostik

Im Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik gelang bei 87% aller Fälle der Erregernachweis. Da präoperativ von 21 Patienten keine Blutkulturdiagnostik veranlasst wurde und auch intraoperativ gewonnenes Material nicht in allen Fällen untersucht worden ist, wäre eine höhere Nachweisrate bei Einbeziehung aller Patienten zu erwarten. Zudem wurde die PCR-Methodik, die im Vergleich zur Kultur des OP-Präparates eine deutlich höhere Befundrate zeigte, erst im Studienzeitraum etabliert. Der Anteil negativer Blutkulturen entspricht Befunden anderen Autoren [16, 39].

Möglicherweise kann zukünftig durch Anwendung der aktuell für den Erregernachweis noch in der klinischen Forschung befindlichen FISH-Methode (Floureszenz-in-situ-Hybridisierung) die Diagnostik weiter verbessert werden [123].

Die Ergebnisse unserer Studie ergaben deutliche Unterschiede im Erregerspektrum von Endokarditiden nativer Herzklappen, Herzklappenprothesen sowie HSM- und ICD-Systeminfektionen. Staphylokokken wurden inzwischen sowohl bei der Endokarditis nativer Herzklappen als auch bei Prothesenendokarditiden in vielen Untersuchungen als häufigste Erreger nachgewiesen [29, 33, 34]. Diese Befunde können allerdings nur mit den Ergebnissen in unserer älteren Patientengruppe bestätigt werden. In der jüngeren Patientengruppe dominieren dagegen in fast der Hälfte der Fälle bei Endokarditiden nativer Klappen Streptokokken ähnlich wie in den französischen Studien der Jahre 1991 und 1999 und der von 1980 bis 1994 durchgeführten finnischen Studie [16, 29, 109].

Unter den Streptokokken-Infektionen zeigten sich in der jüngeren Gruppe bei 18% der Patienten und in der älteren Gruppe bei 8% Infektionen mit *Streptococcus bovis*. Diese Ergebnisse differieren zu den in der Literatur angegebenen höheren Inzidenzen von *Streptococcus bovis*-Endokarditiden bei älteren Patienten [124]. Trotz inzwischen veränderter Taxonomie für *Streptococcus bovis* wurde die Nomenklatur entsprechend der im Studienzeitraum erfolgten mikrobiologischen Befundung beibehalten. Von insgesamt 22 Patienten mit durch *Streptococcus bovis* verursachter infektiöser Endokarditis waren die Befunde bei 9 von 10 Patienten mit durchgeführter Kolondiagnostik auffällig. In Studien wurden Inzidenzen von Kolondysplasien bei *Streptococcus bovis*-Endokarditiden von etwa 50% ermittelt [124, 125]. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer umfänglichen perioperativen Kolondiagnostik. Selbst bei Nachweis einer *Streptococcus bovis*-Bakteriämie fanden

Gold et al. in einer Studie mit 45 Patienten Kolonneoplasien in 39 % und extraintestinale Neoplasien in 10 % der Fälle [126].

Die Infektionsrate mit Viridans-Streptokokken von 16 % entsprechen Angaben in der Literatur [19, 34, 50].

In unserer Studie zeigte sich in der älteren Gruppe mit fast 20 % ein hoher Anteil von Enterokokken-Infektionen. Ähnliche Ergebnisse finden sich in Studien mit ebenfalls altersabhängiger Analyse des Erregerspektrums [19, 50]. Die Zunahme der Enterokokken-Infektionen im Vergleich zur Inzidenz in den 90er Jahren ist bedeutsam hinsichtlich einer eventuell notwendigen Endokarditisprophylaxe bei gastroenterologischen Prozeduren [16, 29].

Bei Prothesenendokarditiden fanden sich im Erregerspektrum bei allerdings geringer Fallzahl wie in anderen Studien häufiger gramnegative Erreger [127].

Das Keimspektrum bei HSM- und ICD-Infektionen mit einem hohen Anteil von Staphylococcus aureus- und CNS-Infektionen entspricht Ergebnissen anderer Autoren [87, 127]. Auf Grund der hohen Rezidivrate bei konservativer Behandlung ist immer die komplette Systementfernung anzustreben [129]. Im untersuchten Studienzeitraum wurden Systeminfektionen in unserer Klinik noch komplett operativ behandelt. Inzwischen werden infizierte HSM- und ICD-Systeme fast alle interventionell mit Extraktionssystemen entfernt. Studien haben bereits gezeigt, dass die interventionelle Extraktion eine sichere Therapie darstellt [42, 130].

Unsere Untersuchung ergab eine MRSA-Rate im Gesamtkollektiv von 17,8 %. Dieses Ergebnis liegt im Bereich der in Deutschland seit einigen Jahren relativ stabil ermittelten MRSA-Raten von 16 bis 20 % [131].

Die Auswertung der ICE-Daten zeigte im Alter < 65 Jahre MRSA-Raten von 21 % und bei Patienten ≥ 65 Jahre von 36 % [50]. Eine Untersuchung von Greenspon und Kollegen ergab MRSA-Raten bei HSM- und ICD-Infektionen von 67 %, in unserer kleinen Patientengruppe mit Schrittmachersysteminfektionen betrug sie 38 % [40].

Mit der Teilnahme unserer Klinik wurde 2010 ein mehrmonatiges Screening zur Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE (Multiresistente Erreger)-Netzwerkes Südbrandenburg durchgeführt. Die Auswertung der 13 855 untersuchten Patienten ergab eine vergleichsweise niedrige MRSA-Prävalenz in Südbrandenburg von 0,77 %. Als Risikofaktoren einer MRSA-Besiedlung konnten ein bereits bekannter MRSA-Träger-Status, die Versorgung in einer stationären

Pflegeeinrichtung, das Alter über 63 Jahre, chronische Wunden, implantierte Fremdmaterialien und Stoffwechselerkrankung ermittelt werden [132].

In der Studiengruppe ergab die PCR-Diagnostik des OP-Präparates bei zwei Patienten eine Tropheryma whipplei-Infektion. Zur Frage der Inzidenz von Tropheryma whipplei-Infektionen wurde von 2000 bis 2007 an den universitären Zentren Berlin und Erlangen eine Beobachtungsstudie mit PCR-Untersuchungen von 1135 explantierten Herzklappen durchgeführt. Die ermittelte Infektionsrate war mit 6,3% unerwartet hoch [37]. Danach wären die beiden Fälle in unserem Kollektiv unterrepräsentiert.

Ebenfalls in der PCR-Diagnostik des Operationspräparates wurde in einem Fall eine Infektion mit Propionibakterien nachgewiesen. Diese zur normalen Hautflora gehörenden Bakterien werden in Kulturen häufig als Kontaminanten isoliert. Von Park und Mitarbeitern wurde die klinische Relevanz einer Propionibacterium acnes-Bakteriämie im Zeitraum von 1997 bis 2009 bei insgesamt 524 Episoden untersucht. Zusätzliche klinische Infektzeichen hatten 18 Patienten (3,5%). Die Autoren empfehlen daher, dass die Diagnose einer Propionibacterium acnes-Infektion nur bei Nachweis von mindestens zwei positiven Blutkulturen vom gleichen Tag und klinischen Zeichen einer Infektion, die auch bei unserem Patienten bestanden, gestellt werden sollte [133]. In unserer Studiengruppe traten keine Infektionen mit HACEK-Bakterien oder Pilzen auf.

5.6 Therapie und postoperativer Verlauf

Die Analyse der prä- und perioperativen antibiotischen Therapie ergab, dass nur bei einem Drittel der Patienten präoperativ und in etwa zwei Drittel der Fälle postoperativ eine leitliniengerechte antibiotische Behandlung erfolgte. Eine ähnlich geringe Rate wurde bereits im ALKK-Register dokumentiert [49]. Obwohl die Voraussetzungen einer umfassenden flächendeckenden klinischen Versorgung bestehen, zeigten sich auch in unserer Klinik in der Umsetzung der Empfehlungen zur antibiotischen Therapie bei infektiöser Endokarditis Defizite. Die prognostische Bedeutung einer frühzeitig begonnenen antibiotischen Therapie, gerade zur Verhinderung embolischer Komplikationen ist in mehreren Studien gezeigt worden [99, 100].

In einer 2009 publizierten Untersuchung zur Endokarditis konnte die Leitlinienadhärenz bezüglich Substanzwahl und Therapiedauer durch regelmäßige Konsultätigkeit von 23% auf 62% verbessert und dadurch die Einjahressterblichkeit signifikant von 19% auf 8% gesenkt werden [134].

Für die kardiochirurgische Therapie der infektiösen Endokarditis waren führende Indikationen in unserer Studie die Klappen- und/oder Herzinsuffizienz, eine Infektpersistenz, die Abszedierung sowie abgelaufene embolische Ereignisse und die Embolieprophylaxe. Auch in der EHS-Studie wurde bei 60% der Fälle die OP-Indikationen wegen Herzinsuffizienz und bei 40% wegen Infektpersistenz gestellt [51]. In unserer Untersuchung wurden insgesamt bei 26% der Fälle intraoperativ Abszedierungen festgestellt. Die ICE-Studie ermittelte bei Aortenklappenendokarditiden in 22% der Fälle perianuläre Abszedierungen [135]. Die Abszessrate bei Prothesenendokarditiden in unserem Kollektiv betrug 65%. Auch im Deutschen Herzzentrum Berlin ermittelten Musci und Kollegen intraoperativ Abszessraten bei Prothesenendokarditiden in bis zu 65% der Fälle [106].

Die operative Therapie erfolgte bei Endokarditiden nativer Klappen und von Herzklappenprothesen bei fast allen Patienten mit einem Klappenersatz, lediglich bei zwei Patienten war eine Mitralklappenrekonstruktion möglich. Studien von Ruttmann und Musci konnten bei operativ rekonstruierender Therapie der Mitralklappenendokarditis signifikant bessere Überlebensraten im Vergleich zum Mitralklappenersatz feststellen [106, 136].

Die in unserer Untersuchung ermittelte Letalitätsrate von 16% entspricht Ergebnissen epidemiologischer Studien der letzten drei Jahrzehnte. Netzer und Kollegen haben in ihrer von 1980 bis 1995 am Universitätsklinikum Bern durchgeführten Studie eine Hospitalletalität von 15% ermittelt. Im ALKK-Register und in der ICE-Studie lag sie bei 18% und in der EHS-Studie betrug sie bei den ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten 16% [34, 49, 51, 137].

Obwohl sich der Anteil chirurgisch behandelter Endokarditis-Fälle in den letzten Jahrzehnten deutlich erhöht hat, ist die Letalitätsrate im Vergleich zur konservativen Behandlung ähnlich hoch.

Anfang der 90er Jahre betrug der Anteil kardiochirurgisch behandelter Endokarditis-Patienten etwa 20%, nach aktuellen Studien sind es bis zu 50% der Patienten [34, 51, 109].

Determinanten einer höheren Hospitalletalität waren in unserer Untersuchung das weibliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, eine verzögerte Diagnosestellung, die Prothesenendokarditis, eine abszedierende Endokarditis, Infektionen mit Staphylokokken und gramnegativen Stäbchen, eine bereits präoperativ bestehende

Herzinsuffizienz einschließlich bekannter dilatativer Kardiomyopathie, ein reduziertes Allgemeinbefinden mit Anämie, Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen sowie implantierte Kathetersysteme.

Letalitätsraten bei der Frühprothesenendokarditis von 50%, von 34% bei der abszedierenden Prothesenendokarditis und von 12% bei Endokarditiden nativer Herzklappen entsprechen Ergebnissen anderer Autoren [116].

Die Prognose nach chirurgischer Therapie der Nativklappenendokarditis und Schrittmachersysteminfektion ist mit Ein-Jahres-Überlebensraten von 78% und 74% gut, deutlich schlechter ist die Prognose der Prothesenendokarditis mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 50%, die in einer großen Studie im Deutschen Herzzentrum Berlin bei 59% lag [106].

Die Ergebnisse zeigen, dass die infektiöse Endokarditis auch im Langzeitverlauf insbesondere bei Fremdmaterial-assoziierten Endokarditiden eine schlechte Prognose hat.

6 Schlussfolgerungen

Trotz neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die infektiöse Endokarditis unverändert eine verzögert diagnostizierte, häufig nicht leitliniengerecht behandelte und komplikationsreiche Erkrankung mit hoher Letalität ist. Aufgrund der Vielgestaltigkeit der klinischen Präsentation und des Verlaufs stellt sie eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Deshalb ist ein interdisziplinäres Patientenmanagement anzustreben.

Da unverändert als häufigstes Symptom Fieber auftritt, sollte bei unklarem Fokus, auch bei zusätzlicher apoplektiformer Symptomatik, Zeichen der Herzinsuffizienz, unklarer Schmerzsymptomatik oder reduziertem Allgemeinbefinden in Verbindung mit paraklinisch auffälligen Entzündungszeichen die infektiöse Endokarditis in die Differenzialdiagnostik einbezogen und unverzüglich Blutkulturuntersuchungen sowie eine Echokardiographie veranlasst werden. Bei Diagnosestellung ist eine umfängliche Fokussuche durchzuführen.

Da die Erstversorgung fast ausschließlich in Kliniken der Grundversorgung erfolgt, wird die frühzeitige Vorstellung in einer Fachklinik empfohlen.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Prognoseverbesserung ist die Endokarditis-Prophylaxe. Nach unserer Einschätzung sind die aktuellen Empfehlungen zur Endokarditis-Prophylaxe entsprechend der epidemiologischen Situation bei älteren Patienten unzureichend. Ältere multimorbide Patienten mit Herzklappenerkrankungen oder intrakardialen Implantaten sollten als Risikogruppe bei invasiven Prozeduren oder operativen Eingriffen eine individuell verordnete Endokarditis-Prophylaxe erhalten.

Angesichts der hohen Rate von Befunden mit desolatem Zahnstatus bei jüngeren Patienten müssen Versorgungsdefizite der zahnmedizinischen Prävention abgebaut werden. Die Aufklärung über ein Infektionsrisiko bei Piercings und Tätowierungen sollte verpflichtend werden.

Die vorliegenden Daten unterstreichen bei Nachweis einer hohen Rate von Staphylokokken- und Enterokokken-Infektionen die Notwendigkeit der Einhaltung hygienischer Empfehlungen und die stete Beachtung einer sorgfältigen Indikationsstellung bei allen invasiven diagnostischen und therapeutischen Prozeduren. Im Ergebnis dieser Arbeit erhalten in unserer Klinik jetzt alle Patienten nach einer Herzklappenoperation zur Entlassung ein neu erarbeitetes und als Anlage beigefügtes Endokarditis-Merkblatt.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 166 Fälle (Alters-Median 65 Jahre, männlich 78%) mit infektiöser Endokarditis analysiert, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2008 im Herzzentrum Cottbus kardiochirurgisch behandelt wurden. Die Patienten wurden nach Diagnosesicherung entsprechend modifizierter Duke-Kriterien in die Studie eingeschlossen. Nach dem Alters-Median wurden zwei Gruppen gebildet. Für jede Altersgruppe erfolgte eine Datenanalyse nach den Kriterien Endokarditislokalisation, diagnostische Latenz, Prädisposition, klinische Manifestation und Befunde, Erregerspektrum, leitliniengerechte antibiotische Behandlung, operative Therapie und Verlauf.

In der gesamten Studiengruppe hatten 113 Patienten (68%) eine Endokarditis nativer Herzklappen mit überwiegendem Befall der Aortenklappe. Fremdmaterial-assoziierte Endokarditiden traten in der Gruppe ≤ 65 Jahre bei 26% und in der Gruppe > 65 Jahre bei 38% der Fälle auf. Bei insgesamt 27 Patienten bestand eine HSM- oder ICD-Systeminfektion und bei 26 Patienten eine Prothesenendokarditis. Bei den HSM- und ICD-Systeminfektionen zeigte sich intraoperativ bei fast der Hälfte der Fälle eine endokarditische rechtskardiale Mitbeteiligung.

Im Median betrug die diagnostische Latenz in beiden Gruppen 34 Tage, davon ambulant 28 Tage und stationär 6 Tage.

Fast alle Patienten (98%) wiesen für eine Endokarditis prädisponierende Faktoren auf. Bei etwa der Hälfte konnte in beiden Gruppen eine kardiale Prädisposition festgestellt werden. In der jüngeren Gruppe wurde bei 34% perioperativ ein sanierungsbedürftiger Zahnstatus diagnostiziert. In der älteren Gruppe fanden sich am häufigsten bei etwa der Hälfte die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus und/oder Niereninsuffizienz.

Eine Fiebersymptomatik führte bei 75% der Patienten zur Klinikeinweisung. Insgesamt traten bei 26% der Fälle embolische Ereignisse auf, eine apoplektiforme Symptomatik wiesen 20% der Patienten auf. Weitere Beschwerdekompexe waren Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit, reduziertes Allgemeinbefinden und Schmerzen bei je etwa 20-30% der Fälle in beiden Gruppen. In der jüngeren Gruppe hatten die Patienten häufiger eine Herzinsuffizienzsymptomatik. Lediglich bei einem Patienten wurde über ein auffälliges Herzgeräusch berichtet.

Bei fast allen Patienten (95%) erfolgte die stationäre Erstversorgung in einer medizinischen Klinik der Grund- und Regelversorgung.

Die kulturelle und molekularbiologische Erregerdiagnostik war in 87 % der Fälle erfolgreich. In Abhängigkeit der Endokarditislokalisation konnte bei Endokarditiden nativer Klappen in 92 %, bei HSM- und ICD-Systeminfektionen in 85 % und bei Prothesenendokarditiden in 69 % der Fälle ein Erreger nachgewiesen werden. In der Altersgruppe ≤ 65 Jahre dominieren im Erregerspektrum Streptokokken mit 38 % und in der älteren Gruppe Staphylokokken mit 43 % (davon 23 % *Staphylococcus aureus* und 20 % koagulasenegative Staphylokokken). Die MRSA-Rate betrug 18 %.

Führende Operationsindikation war bei etwa je der Hälfte in der jüngeren Patientengruppe eine hochgradige Klappeninsuffizienz und in der älteren Gruppe ein persistierender Infektstatus. Bei etwa einem Drittel bestand eine dringliche oder Notfall-Indikation. Intraoperativ fanden sich Abszedierungen bei Endokarditiden nativer Klappen in 23 % und bei Prothesenendokarditiden in 65 % der Fälle, wovon nur etwa die Hälfte präoperativ echokardiographisch detektiert wurde.

Eine leitliniengerechte antibiotische Therapie erhielten präoperativ etwa ein und postoperativ zwei Drittel der Patienten.

In der gesamten Gruppe wurde eine Hospitalletalität von 16 % ermittelt mit signifikanten Unterschieden zwischen Nativ- und Prothesenendokarditis (12 % vs. 37 %, $p = 0,004$), mit und ohne Abszedierung (34 % vs. 10 %, $p = 0,001$) sowie Früh- und Spätprothesenendokarditis (50 % vs. 33 %, $p = 0,002$). Bei den Begleiterkrankungen Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz zeigte sich eine Letalitätsrate von 38 %. Weitere Faktoren mit erhöhtem Letalitätsrisiko waren eine Herzinsuffizienz, voroperierte Herzerkrankungen, eine verzögerte Diagnosestellung, implantierte Kathetersysteme und Infektionen mit Staphylokokken und gramnegativen Keimen.

Die Nachbeobachtung ergaben Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten bei der Nativklappenendokarditis von 78 % und 72 %, bei der Prothesenendokarditis von 50 % und 42 % und bei den HSM- und ICD-Infektionen von 74 % und 52 %.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die infektiöse Endokarditis trotz diagnostischer und therapeutischer Fortschritte unverändert eine verzögert diagnostizierte und komplikationsreiche Erkrankung mit hohem Letalitätsrisiko ist. Eine effektive Diagnostik und Therapie ist nur durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit rascher Durchführung der Echokardiographie, Abnahme von Blutkulturen, entsprechender antibiotischer und bei Notwendigkeit kardiochirurgischer Behandlung möglich.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1110-6
- 2 Homma S, Grahame-Clarke C. Toward reducing embolic complications from endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):781-3
- 3 Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist.* 1996;40(1):25-54
- 4 Levy DM. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. *J R Soc Med.* 1985;78(12):1039-46
- 5 Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Zehnte Vorlesung vom 17.03.1858 (Seite 178-199), Berlin 1858, Verlag August Hirschwald
- 6 Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis, Lecture I. *Br Med J.* 1885, March 7, 467-70
- 7 Galbreath WR, Hull E. Sulfonamide therapy of bacterial endocarditis; results in 42 cases. *Ann Intern Med.* 1943;18(1):201-3
- 8 Christie RV. Penicillin in subacute bacterial endocarditis. *Br Med J.* 1946;1:381-3
- 9 Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, O'Fallon WM, Kurland LT. Infective endocarditis. Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. *JAMA.* 1985;254(9):1199-202
- 10 Shinebourne EA, Cripps CM, Hayward GW, Shooter RA. Bacterial endocarditis 1956-1965: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Br Heart J.* 1969;31(5):536-42
- 11 Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med.* 1961;264:907-10
- 12 Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision und replacement. *Circulation.* 1965;31(3):450-3
- 13 Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973;86(5):698-704
- 14 Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerhard CD, Iversen S, Oelert H, Meyer J. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J.* 1988;9(1):43-53
- 15 Cecchi E, Forno D, Imazio M, Migliardi A, Gnani R, Dal Conte I, Trincherio R; Piemonte Infective Endocarditis Study Group. New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicenter prospective study. *Ital Heart J.* 2004;5(4):249-56

- 16 Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288(1):75-81
- 17 Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(6):324-39
- 18 Naber CK, Bauhofer A, Block M, Buerke M, Erbel R, Graninger W, Herrmann M, Horstkotte D, Kern P, Lode H, Mehlhorn U, Meyer J, Mügge A, Niebel J, Peters G, Shah PM, Werdan K. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Z Kardiol*. 2004;93(12):1005-21
- 19 Scudeller L, Badano L, Crapis M, Pagotto A, Viale P. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Arch Intern Med* 2009;169(18):1720-3
- 20 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
- 21 van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med*. 1992;152(9):1863-8
- 22 Combes A, Mokhtari M, Couvelard A, Trouillet JL, Bandot J, Hénin D, Gibert C, Chastre J. Clinical and autopsy diagnosis in the intensive care unit: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):389-92
- 23 Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2080-5
- 24 Modelmog, D (1991): Todesursachen sowie Häufigkeit pathologisch-anatomischer Befundkomplexe und Diagnosen einer mittelgroßen Stadt bei fast 100-prozentiger Obduktionsquote - eine Obduktionsanalyse unter Einbeziehung histologischer Untersuchungen zum gegenwärtigen Stellenwert der Pathologie (Görlitzer Studie 1986/1987). Dresden: Medizinische Akademie, Habil.-schrift
- 25 Jaroszewski J (1999). Der Einfluß entzündlicher Herzklappenerkrankungen auf das Sterbegeschehen an der Charité (eine retrospektive Autopsiestudie der Jahre 1945 bis 1990). Dissertation, Medizinische Fakultät der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
- 26 Grundmann E. Autopsy as clinical quality control: a study of 15,143 autopsy cases. *In vivo*. 1994;8(5):945-52
- 27 Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, Fowler VG Jr. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J*. 2004;147(4):582-6
- 28 Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, Bachuwar A, Pazdernik M, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422-6

- 29 Heiro M, Helenius H, Mäkilä S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart*. 2006;92(10):1457-62
- 30 Bruckenberger E. Herzbericht 2008 mit Transplantationschirurgie, 21. Bericht. Hannover: Eigenverlag. 2008, ISBN 978-3-00-28922-4
- 31 Deutsches Herzschrittmacher-Register. Unter: www.pacemaker-register.de [Bericht 2008 (Seite 2) und Tabellen und Graphiken 1982-2001 (Seite 5)], Abrufdatum 11.05.2011
- 32 Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162(1):90-4
- 33 Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363(9403):139-49
- 34 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; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort-Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73
- 35 Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakisa S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(7):519-29
- 36 Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, Grossi P, Minoli L, Ravasio V, Rizzi M, Suter F, Utili R, Viscoli C, Venditti M; Italian Study on Endocarditis. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):160-8
- 37 Geissdörfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Tandler R, Morquet AJ, Fenollar F, Raoult D, Bogdan C, Schneider T. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):216-22
- 38 Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(3):162-73
- 39 Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89(3):258-62
- 40 Greenspon AJ, Rhim ES, Mark G, Desimone J, Ho RT. Lead-associated endocarditis: the important role of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(5):548-53
- 41 Hill EE, Peetermans WE, Vanderschueren S, Claus P, Herregods MC, Herijgers P. Methicillin-resistant versus methicillin-sensitive Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(6):445-50

- 42 Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazeng M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Leport C; Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):68-74
- 43 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318-30
- 44 Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132(12):1025-35
- 45 Weinberger I, Rotenberg Z, Zacharovitch D, Fuchs J, Davidson E, Agmon J. Native valve infective endocarditis in the 1970s versus the 1980s: underlying cardiac lesions and infecting organisms. *Clin Cardiol*. 1990;13(2):94-8
- 46 Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1985;72(1):31-7
- 47 Catanchin A, Murdock CJ, Athan E. Pacemaker infections: a 10-year experience. *Heart Lung Circ*. 2007;16(6):434-9
- 48 Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):669-75
- 49 Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, Gottwik M, Uebis R, Neuhaus KL, v Essen R. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry (Abstract). *Eur Heart J*. 1999;20(Suppl):362
- 50 Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konečný P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miró JM, van der Meer JT, Utili R; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103
- 51 Tornos P, Jung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5
- 52 Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, Hoen B, Habib G, Fowler VG Jr, Sexton DJ, Olaison L, Cabell CH, ICE MD Investigators. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):613-9
- 53 Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):50-62
- 54 McCormack J, Pollard J. Aspergillus endocarditis 2003-2009. *Med Mycol*. 2011;49 Suppl 1:30-4

- 55 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; International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297(12):1354-61
- 56 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; ESC Committee for Practice Guidelines. 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 by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413
- 57 Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Smiseth OA, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(3):267-76
- 58 Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire R, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol*. 2004;94(3):386-9
- 59 Rahn R, Shah PM, Schäfer V, Grabbert U. Endokarditis-Risiko bei Anwendung von Mundduschen. *ZWR*. 1990;99(4):266-70
- 60 Armstrong ML, DeBoer S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. *J Adolesc Health*. 2008;43(3):217-25
- 61 Turgut F, Kanbay M, Uz B, Carlioglu A, Selcoki Y, Karanfil A, Alici O, Akcay A. A forgotten but important risk factor for infective endocarditis in patients with prosthetic valve: pedicure. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(3):274-6
- 62 Ohara-Nemoto Y, Haraga H, Kimura S, Nemoto TK. Occurrence of staphylococci in the oral cavities of healthy adults and nasal oral trafficking of the bacteria. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt1):95-9
- 63 Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann S, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie 7. Auflage*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ISBN-13 978-3-642-24166-6 (Seite 26-29)
- 64 Maisch B. Klinik der infektiösen Endokarditis. *Internist*. 1989;30(8):483-91
- 65 Cavassini M, Eggimann P, Francioli P. Die infektiöse Endokarditis. *Schweiz Med Forum*. 2002;32/33:759-64
- 66 Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(7):879-85

- 67 Hoen B, Selton-Suty C, Danchin N, Weber M, Villemont JP, Mathieu P, Floquet J, Canton P. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(4):905-9
- 68 Naber CK, Bartel T, Eggebrecht H, Erbel R. Endokarditisiagnostik heute: Duke-Kriterien oder klinische Einschätzung? *Herz*. 2001;26(6):379-90
- 69 Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. 1981;94(4 pt1):505-18
- 70 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
- 71 Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):2023-9
- 72 Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3):713-9
- 73 Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. 1996;100(6):629-33
- 74 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
- 75 Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):322-32
- 76 El-Ahdab F, Benjamin DK Jr, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, Corey GR, Sexton DJ, Reller LB, Fowler VG Jr. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med*. 2005;118(3):225-9
- 77 Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A, Achilles K, Langhorst A, Peyerl-Hoffmann G, Woehrmann A, Fätkenheuer G, Salzberger B, Kern WV. Epidemiologie, Verlauf und Prognose der *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie - Erste Ergebnisse der INSTINCT-Kohorte. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(8):340-5
- 78 Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781-7
- 79 Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75

- 80 Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009;120(7):585-91
- 81 Mansur AJ, Grinberg M, Leão PP, Chung CV, Stolf NA, Pileggi F. Extracranial mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Clin Cardiol*. 1986;9(2):65-72
- 82 Wentzel A (2012). Zerebrale Veränderungen bei tödlich verlaufenden Endokarditiden-eine Autopsiestudie. Dissertation, Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin
- 83 Vollmer T, Piper C, Kleesiek K, Dreier J. Lipopolysaccharide-binding protein: a new biomarker for infectious endocarditis? *Clin Chem*. 2009;55(2):295-304
- 84 Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, Lang S, Lambert PA, Ranasinghe AM, Elliott TS. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect*. 2007;55(3):220-5
- 85 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17
- 86 Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(1):67-70
- 87 Rundström H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Göteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(9):674-9
- 88 Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991;324(12):795-800
- 89 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
- 90 Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Clinical and echocardiographic risk factors for embolism and mortality in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(12):1159-64
- 91 Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):263-73
- 92 Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattavin P, Fernández-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):829-35

- 93 Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Bouza E; (Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital). Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):195-202
- 94 Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, Körfer R, Kleesiek K, Dreier J. 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1105-13
- 95 Wendler D, Mendoza E, Schleiffer T, Zander M, Maier M. *Tropheryma whippelli* endocarditis confirmed by polymerase chain reaction. *Eur Heart J*. 1995;16(3):424-5
- 96 Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(2):339-61
- 97 Houpihan P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21(2):207-17
- 98 Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis*. 2006;193(12):1711-7
- 99 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; ICE Investigators. 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
- 100 Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):635-40
- 101 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54
- 102 Bodmann KF, Grabein B und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2010. *Chemother J*. 2010;19(6):179-255
- 103 Westphal N, Pflicht B, Naber C. Endokarditis – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(28-29):481-90
- 104 Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhüpl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol*. 2004;251(10):1220-6

105 Ishikawa S, Kawasaki A, Neya K, Abe K, Suzuki H, Kadowaki S, Nakamura K, Ueda K. Surgery for infective endocarditis: determinate factors in the outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49(4):545-8

106 Musci M (2010). Neue Aspekte der chirurgischen Therapie der aktiven infektiösen Endokarditis. Medizinische Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

107 San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, Mota P, Villacorta E, Sevilla T, Gómez I, Del Carmen Manzano M, Fulquet E, Rodriguez E, Igual A. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J*. 2008;156(3):431-6

108 Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis Investigators. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*. 2005;150(5):1086-91

109 Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, Etienne J, Briancçon S, Leport C. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995;16(3):394-401

110 Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):1121-6

111 Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7(1):9-19

112 Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Gattlinger R, Graninger W, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie*. 2007;1:243-50

113 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Unter www.gbe-bund.de (Thematische Recherche: Startseite → Krankheiten/Gesundheitsprobleme, Suchwort Endokarditis → Dokumentart Tabelle (gestaltbar): Diagnosendaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort (ICD 10-4-Steller, ab 2000). Abrufdatum 05.06.2010

114 Statistisches Bundesamt. Unter www.destatis.de (Thematische Recherche: Startseite → Bevölkerung → Bevölkerungsstand → Dokumentart Tabellen → Bundesländer, Fläche, Bevölkerungsdichte). Abrufdatum 05.06.2010

115 Kahl A. Umfrage zeigt allgemeine Zustimmung. *Dtsch Arztebl*. 2010;107(50):A2492-3

116 Tugtekin, SM (2007). Untersuchungen zur differenzierten Risikostratifizierung durch den EuroSCORE und prospektive Analyse des Stellenwertes von Neurotrophinen in der chirurgischen Therapie der infektiösen Endokarditis. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

- 117 Brauckhoff G (2010). Deskriptive Evaluierung der Mundgesundheit in Deutschland auf der Grundlage epidemiologischer Studien. Dissertation. URN: urn:nbn:de:gbv:9-000811-7, URL:<http://ub-ed.ub.uni-greifswald.de/opus/volltexte/2010/811/>
- 118 Stirn A, Hinz A, Brähler E. Prevalence of tattooing and body piercing in Germany and perception of health, mental disorders, and sensation seeking among tattooed and body-pierced individuals. *J Psychosom Res.* 2006;60(5):531-4
- 119 Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(19):331-7
- 120 Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J.* 1992;13(7):872-7
- 121 Misteli M, Conen D. Die infektiöse Endokarditis: Gründe für eine verspätete Diagnosestellung. *Schweiz Med Wochenschr.* 1991;121(22):826-31
- 122 Cuculi F, Toggweiler S, Auer M, der Maur ChA, Zuber M, Erne P. Serum procalcitonin has the potential to identify *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(11):1145-9
- 123 Mallmann C, Siemoneit S, Schmiedel D, Petrich A, Gescher DM, Halle E, Musci M, Hetzer R, Göbel UB, Moter M. Fluorescence in situ hybridization to improve the diagnosis of endocarditis: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):767-73
- 124 Corredoira J, Alonso MP, Coira A, Casariego E, Arias C, Alonso D, Pita J, Rodriguez A, López MJ, Varela J. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(4):285-91
- 125 Ballet M, Gevigney G, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*. A report of 53 cases. *Eur Heart J.* 1995;16(12):1975-80
- 126 Gold JS, Bayar S, Salem RR. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg.* 2004;139(7):760-5
- 127 Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001;85(5):590-5
- 128 Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):46-53
- 129 Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1851-9
- 130 Kennergren C, Bucknall CA, Butter C, Charles R, Fuhrer J, Grosfeld M, Tavernier R, Morgado TB, Mortensen P, Paul V, Richter P, Schwartz T, Wellens F; PLESSE investigators group. Laser-assisted lead extraction: the European experience. *Europace.* 2007;9(8):651-6

- 131 Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* in Deutschland: Epidemiologie. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:761-7
- 132 RKI: Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg. *Epidemiol Bull* 2012;8:63-7
- 133 Park HJ, NA S, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Kim YS, Woo JH, Kim MN, Choi SH. Clinical significance of *Propionibacterium acnes* recovered from blood cultures: analysis of 524 episodes. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1598-601
- 134 Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1290-8
- 135 Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Olaison L, Pappas PA, de Lazzari E, Eykyn S, Habib G, Pare C, Wang A, Corey R; ICE-MD investigators. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol*. 2005;96(7):976-81
- 136 Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):765-71
- 137 Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart*. 2000;84(1):25-30



Merkblatt Endokarditis-Prophylaxe

(Aufkleber)

Operation:

Datum:

Sehr geehrte(r) Patient(in),

nach einer Herzklappenoperation besteht ein besonders hohes Risiko für Infektionen im Bereich der operierten Herzklappe (Endokarditisrisiko). Infektionen von Herzklappenprothesen sind lebensbedrohliche Erkrankungen. Wir empfehlen Ihnen deshalb

dauerhaft

für 6 Monate (Zutreffendes ankreuzen)

auf eine sorgfältige Endokarditis-Prophylaxe zu achten. Diese Maßnahmen sollen das Eindringen von Krankheitserregern in den Blutkreislauf und das Anheften dieser Erreger an der Herzklappenprothese verhindern. Sie beinhalten eine vorbeugende Einnahme von Antibiotika bei medizinischen Untersuchungen und Behandlungen, aber auch persönlich können Sie zur Endokarditis-Prophylaxe beitragen.

Was können Sie selber tun?

- Wichtig sind eine sorgfältige Zahnpflege und regelmäßige Kontrollen beim Zahnarzt („gesunde Zähne und ein gesundes Zahnfleisch schützen das Herz“)
- Beugen Sie Hautverletzungen vor (Gartenarbeit, Pediküre)
- Verzichten Sie auf Tätowierungen und Piercings
- Bei Fieber oder Infektzeichen bitte Arztvorstellung

Endokarditis-Prophylaxe bei medizinischen Prozeduren:

- 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff orale Einnahme von 2 g Amoxicillin
- Orale Einnahme nicht möglich: 2 g Ampicillin i.v.
- bei Penicillin- oder Ampicillinallergie: 600 mg Clindamycin oral oder i.v.

Welche Eingriffe?

- Zahnärztliche Eingriffe, bei denen das Zahnfleisch, die Mundschleimhaut oder der Bereich um die Zahnwurzel verletzt werden kann
- Eingriffe in den Atemwegen mit Verletzung der Schleimhäute (Tonsillektomie), Entfernung von Polypen, Biopsien
- Eingriffe an infizierter Haut, Haaren, Nägeln, Knochen und Muskeln
- Bei Infektionen: mehrtägige antibiotische Therapie organtypischer Erreger
- Operationen mit Implantation von Fremdmaterial (z.B. Herzschrittmacher)

Ihr Sana-Ärzteteam (Rückfragen Tel. 0355/4800)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Angela Heyde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Befunde, prädisponierende Faktoren und klinische Verläufe der infektiösen Endokarditis unter Berücksichtigung des Lebensalters“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum 23.03.2014

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Auszüge aus der Arbeit wurden nicht veröffentlicht.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Poster und Vorträge

Poster:

„Altersabhängige Unterschiede prädisponierender Faktoren der infektiösen Endokarditis“

33. Herbsttagung der DGK - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Dresden, Oktober 2009

Poster:

„Kolonneplasien bei infektiöser Endokarditis durch Streptococcus bovis“

95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Leipzig, Juni 2011

Vortrag:

„Echokardiographische Diagnostik der Endokarditis“

VII. Echokreis Sana Herzzentrum Cottbus

Cottbus, April 2010

Vortrag:

„Endokarditis aus kardiologischer Sicht – Alles ganz klar?“

2. Cottbuser Symposium Herz und Hirn (Entzündliche Erkrankungen)

Cottbus, 21.04.2012

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. R. Meyer, der mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht hat, mich gefordert und zuverlässig begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. med. M. Knörig danke ich herzlich für die gemeinsame Themenentwicklung.

Meinen ärztlichen Kollegen im Herzzentrum Cottbus, unserer Chefarztsekretärin Frau Klinger, unseren Dokumentationsassistentinnen Frau Krausse und Frau Wunsch sowie unseren Mitarbeitern der EDV-Abteilung Herrn Brauer und Herrn Zech bin ich für die Hilfe und auch mentale Unterstützung sehr dankbar.

Bei den Mitarbeiterinnen der wissenschaftlichen Bibliothek im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus möchte ich mich ebenfalls für ihre zuverlässige und engagierte Arbeit bedanken.

Meiner Familie gebührt ein großer Dank für das Verständnis, die Motivation und Rücksichtnahme.