

Aus der Klinik für Kardiochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die chirurgische Behandlung der Prothesenendokarditis:  
Bedeutung der präoperativen Therapie und Analyse  
verlaufsbestimmender Faktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Schäfer

aus Belzig

Datum der Promotion: 27.02.2015

Meinen Eltern gewidmet

## **Inhaltsverzeichnis:**

### 1. Einleitung

1.1. Definition und Pathogenese.....	11
1.2. Epidemiologie.....	12
1.3. Symptome und Diagnostik.....	12
1.4. Therapie und aktuelle Leitlinien.....	14
1.5. Fragestellung.....	16

### 2. Methoden und Patienten

2.1. Patientenkohorte.....	17
2.2. Definitionen.....	17
2.3. Operationen und perioperative Therapie.....	18
2.4. Datenerhebung.....	19
2.5. Statistische Auswertung.....	19

### 3. Ergebnisse:

3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs: präoperativ.....	21
3.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs: perioperativ.....	30
3.3. Nachbeobachtung: frühe und späte Ereignisse.....	35
3.4. Betrachtung der Latenzen.....	35
3.4.1. Deskriptive Statistik der präoperativen Latenzen.....	35
3.4.2. Beziehung zwischen Latenzen und Ereignissen.....	39
3.4.3. Bedeutung der Latenzen für den Ressourcenverbrauch.....	43
3.5. Verlaufsbestimmende Faktoren.....	47
3.5.1. Frühe Ereignisse.....	47
3.5.2. Späte Ereignisse.....	50
3.5.3. Faktoren für einen vermehrten Ressourcenverbrauch.....	53

4. <u>Diskussion</u>	
4.1. Einfluss der Latenz zwischen Symptom-Beginn und Diagnose auf den postoperativen Verlauf.....	62
4.2. Einfluss der Latenz zwischen Diagnose und Operation auf den postoperativen Verlauf.....	63
4.3. Einfluss des präoperativen kardiopulmonalen Status auf den postoperativen Verlauf.....	64
4.4. Determinanten für einen erhöhten Ressourcenverbrauch.....	66
4.5. Aktuelle Leitlinien und idealer Operationszeitpunkt.....	68
4.6. Limitationen.....	68
5. <u>Literaturverzeichnis</u> .....	69
6. <u>Anhang</u>	
6.1. Eidesstattliche Erklärung.....	74
6.2. Lebenslauf.....	76
6.3. Publikationsliste.....	78
6.4. Danksagung.....	79

## **Abstrakt:**

**Einleitung:** Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung diagnostischer, therapeutischer und chirurgischer Techniken bleibt die Prothesenendokarditis eine Krankheitsentität mit hoher Letalität. Der Stellenwert der antimikrobiellen Therapie und der chirurgischen Intervention ist immer noch Gegenstand von Diskussionen. Die Frage, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, ist inwieweit sich Latenzen zwischen Symptombeginn, Diagnose und Eingriff auf postoperative Ereignisraten auswirken. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren verlaufsbestimmend sind und welche Faktoren zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen führen.

**Methodik:** Es wurden alle Patienten retrospektiv untersucht, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2010 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité aufgrund einer Prothesenendokarditis operiert wurden. Ereignisse wurden definiert als Tod, Rezidiv und Re-Operation. Zur Untersuchung der Ereignisraten wurde das Kaplan-Meier Verfahren angewendet. Zum Vergleich der Ereignisraten zwischen den Gruppen kam das Log-Rank Verfahren zur Anwendung. Für Analysen von Prädiktoren für Ereignisse wurde eine Regressionsanalyse nach Cox und für die Analyse von Faktoren für eine erhöhte Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Von 149 Patienten waren 109 Männer (71,8%) und das mittlere Alter lag bei  $63,5 \pm 13,8$  Jahren. Es traten 47 frühe (24 Todesfälle, 14 Re-Operationen, 9 Rezidive) und 22 späte Ereignisse (11 Todesfälle, 9 Re-Operationen, 2 Rezidive) bei 53 Patienten auf. Zu den Nachverfolgungszeitpunkten von 1; 5 und 10 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 78,4%, 76,7%, und 74,9%. In der multivariaten Analyse war eine Latenz von über 30 Tagen zwischen Symptombeginn und Diagnose mit einer erhöhten Ereignisrate assoziiert ( $p=0,019$ ). Eine längere Latenz zwischen Diagnose und Re-Operation wirkte sich nicht aus. Längere Latenzen waren nicht mit einem höheren Ressourcenverbrauch verbunden. Weitere unabhängige Faktoren für frühe Ereignisse waren die mechanische Kreislaufunterstützung und das akute Nierenversagen. Für späte Ereignisse zeigte sich der Doppelklappenersatz als prädiktiv. Ein kritischer präoperativer Zustand und die mechanische Kreislaufunterstützung zeigten sich hochprädiktiv für eine vermehrte Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen.

**Schlussfolgerung:** Die kardiale und renale Funktion, die präoperative Behandlung und die Notwendigkeit eines Doppelklappenersatzes bestimmen die Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Prothesenendokarditis. Die erhöhte Ressourcen-Inanspruchnahme wird von einem kritischen präoperativen Zustand maßgeblich beeinflusst. Mit der Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum sowie Besprechung individueller Fälle in einem Team aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Mikrobiologen kann die Diagnostik rasch erfolgen und eine adäquate Therapie festgelegt werden. Desweiteren können Patienten, die aufgrund einer Prothesenendokarditis antimikrobiell behandelt werden, so engmaschig überwacht werden, um eine klinische Verschlechterung frühzeitig zu erkennen. Dies dürfte zur Optimierung des Operationszeitpunkts führen und die Ergebnisse der Behandlung der Prothesenendokarditis entscheidend verbessern.

## **Abstract:**

**Background:** Despite advances in diagnostics, antibiotic regimens and surgical techniques, prosthetic valve endocarditis remains a disease with high mortality. The appropriateness of antibiotic therapy and surgery is still a matter of debate. In this study, influence of latencies between symptoms, diagnosis and surgery on event rates was investigated. Furthermore, general predictors for postoperative outcomes and determinants for increased resource utilization were analyzed.

**Methods:** Between 01/2000 and 12/2010 surgery due to prosthetic valve endocarditis was performed in 149 patients. Data was collected retrospectively from patient records. Events were defined as death, recurrence and re-operation. Kaplan-Meier method was used for analysis of event rates. Event rates between groups were compared by log-rank test. Predictors for events were analyzed by Cox-regression and predictors for increased resource utilization by binary logistic regression.

**Results:** 109 (71.8%) patients were male and mean age was  $63.5 \pm 13.8$  years. 47 early events (24 deaths, 14 re-operations, 9 recurrences) and 22 late events (11 deaths, 9 re-operations, 2 recurrences) occurred in 53 patients. At 1; 5 and 10 years follow-up, overall survival was 78.4%, 76.7%, and 74.9%, respectively. Prolongation between onset of symptoms and diagnosis  $>30$  days was accompanied by an increase of early events ( $p=0.019$ ), whereas prolongation between diagnosis and surgery  $>30$  days did not influence early or late events. Prolonged latencies, in general, were not associated with increased resource utilization. Mechanical circulatory support, prolongation between onset of symptoms and diagnosis  $>30$  days and preoperative renal failure predicted early events, and double valve replacement predicted late events. Critical preoperative state and mechanical circulatory support strongly predicted resource utilization.

**Conclusion:** Outcomes of surgery for prosthetic valve endocarditis are determined by cardiac and renal function, preoperative treatment and need for double valve replacement. Increased resource utilization is determined by a critical preoperative state. Therefore, patients with prosthetic valve endocarditis should be transferred to a specialized centre, with an interdisciplinary team consisting of cardiac surgeons,

cardiologists and microbiologists to achieve timely diagnosis and to schedule individual treatment. Furthermore, patients with antibiotic treatment can be monitored closely to detect deterioration, in clinical course, immediately. This should lead to an optimization of time of surgery for prosthetic valve endocarditis and improvement of treatment results.



## **Abkürzungsverzeichnis:**

AKE- Aortenklappenersatz

BK- Blutkultur /Blutkulturen

bzw.- beziehungsweise

CPB- engl.: Cardiopulmonary Bypass, dt.: Kardiopulmonaler Bypass

CRP- C-reaktives Protein

DIC- engl.: Disseminated intravascular coagulation, dt.: Disseminierte intravasale Koagulation

ECMO- engl.: Extracorporeal membrane oxygenation, dt.: Extrakorporale Membranoxygenation

ESC- engl.: European Society of Cardiology, dt.: Europäische Gesellschaft für Kardiologie

HR- Hazard Ratio

IABP- Intraaortale Ballonpumpe

IE- Infektiöse Endokarditis

KI- Konfidenzintervall

LIMA- engl.: Left internal mammary artery, dt.: Linke Brustwandinnenarterie

Md- Median

Min.- Minuten

MKE- Mitralklappenersatz

MKR- Mitralklappenrekonstruktion

MRSA- Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MW- Mittelwert

NVE- engl.: Native valve endocarditis, dt: Nativklappenendokarditis

NYHA- New York Heart Association

PCT- Procalcitonin

PVE- engl.: Prosthetic valve endocarditis, dt.: Prothesenendokarditis

RIMA- engl.: Right internal mammary artery, dt.: Rechte Brustwandinnenarterie

RVAD- engl.: Right ventricular assist device, dt.: Rechtsventrikuläres

Herzunterstützungssystem

SD- Standardabweichung

TEE- Transösophageale Echokardiographie

TTE- Transthorakale Echokardiographie

VSD- Ventrikelseptumdefekt

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition und Pathogenese

Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung diagnostischer, therapeutischer und chirurgischer Techniken, bleibt die Endokarditis von Herzklappenprothesen (engl.: prosthetic valve endocarditis [PVE]) eine Krankheitsentität mit hoher Letalität (1). Als PVE ist dabei jede Infektion einer mechanischen oder biologischen Kunstklappe, eines Homografts sowie einer rekonstruierten Herzklappe definiert. Dabei trägt die erschwerte Diagnosestellung, bei häufig atypischer Klinik der Patienten und reduzierter Sensitivität der Duke Kriterien, im Sinne einer häufig negativ ausfallenden Echokardiographie und negativen mikrobiologischen Untersuchungen, zu einer hohen Letalität bei (2,3).

Für die Entstehung der infektiösen Endokarditis (IE) sind zwei Faktoren von entscheidender Bedeutung: ein turbulenter Blutstrom und eine transiente Bakteriämie. Während bei der nativen Klappenendokarditis (engl.: native valve endocarditis [NVE]) die initiale pathophysiologische Grundlage eine lokale Endothelläsion mit konsekutivem turbulentem Blutfluss darstellt, nehmen bei Klappenprothesen die Infektionen bevorzugt Ausgang vom Nahtring oder nahtringnahen Thromben (4,5,6).

Der turbulente Blutfluss ist dabei am Ort der geringsten Widerstandsfähigkeit lokalisiert, der sich bei Herzklappenprothesen an eben diesem Nahtring zeigt. Insbesondere die frühe Prothesenendokarditis nimmt häufig von hier ihren Ausgang, da sich der Übergang zum nativen Gewebe noch nicht endothelialisiert zeigt (7).

Die transiente Bakteriämie, die eine zwingende Voraussetzung für die Bildung sowohl der NVE als auch der PVE darstellt, tritt im geringen Maße (1-100 Kolonie bildende Einheiten/ml Blut für unter 10 min.) bereits bei Aktivitäten des täglichen Lebens wie dem Zähne putzen oder Kauen auf. Somit ist für die bakterielle Besiedlung des Endokards nicht zwingend eine fulminante Infektion oder eine invasive Prozedur notwendig. Forner et al. konnten 2006 zeigen, dass bei 75% der Patienten mit periodontaler Erkrankung nach Zahnsteinentfernung eine Bakteriämie nachweisbar ist (3,8). Die Infektion einer Klappenprothese kann außerdem auch auf dem direkten Weg während der Implantation stattfinden.

## **1.2. Epidemiologie**

Die höchsten Raten an infektiösen Endokarditiden werden bei Patienten mit Klappenprothesen beobachtet (9). Im ersten Jahr nach Klappenimplantation präsentieren sich etwa 1% der Patienten mit einer PVE. Trotz verbesserter Behandlungsschemata werden immer noch akute Letalitätsraten von 20% sowie eine 5-Jahres Letalität von 40% beschrieben (10). Aufgrund der zunehmenden Zahl nosokomial bzw. Gesundheitssystem-vermittelt erworbener Endokarditiden gehört der heute am häufigsten ursächliche Keim zu der Gruppe der Staphylokokken. Somit wurden Streptokokken in den industrialisierten Ländern als häufigster Keim verdrängt (9). Aufgrund von deutlich unterschiedlichen klinischen Verläufen im Vergleich von früh und spät nach Implantation auftretenden Prothesenendokarditiden wurde eine Diskriminierung in frühe und späte PVE vollzogen. Diese Unterscheidung hat vor allem Konsequenzen für den als ursächlich vermuteten Keim. Hierbei beträgt die am häufigsten verwendete Diskriminante 365 Tage nach Klappenimplantation (11).

## **1.3. Symptome und Diagnostik**

Die infektiöse Endokarditis zeigt eine breite Varianz an klinischen Befunden, was zu einer erschwerten Diagnostik führt. Dies liegt einerseits an den verschiedenen Verlaufsformen, von akut über subakut oder chronisch, andererseits an den verschiedenen extrakardialen Manifestationen, die den Fokus des Untersuchers von der richtigen Verdachtsdiagnose lenken (12). Um diese oftmals unspezifischen Symptome mit der Verdachtsdiagnose einer Endokarditis vereinbaren zu können, wurden 1994 die Duke Kriterien entwickelt und im Jahr 2000 von Li et. al. modifiziert. Diese Duke Kriterien modifiziert nach Li sind im heutigen klinischen Alltag gebräuchlich und beinhalten folgende Parameter (13,14, Tabelle. 1.3.A):

Tabelle 1.3.A: Duke Kriterien zur Diagnose der IE (14)

Diagnostik der Endokarditis (Duke-Kriterien)	
Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Endokardbeteiligung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- positives Echokardiogramm (Klappenvegetationen, Abszess, neue Dehiszenz bei künstlicher Herzklappe)</li> <li>- neu aufgetretene Klappeninsuffizienz („neues“ Herzgeräusch)</li> </ul> </li>   <li>■ <b>Blutkulturdiagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens zwei Blutkulturen mit typischem Endokarditiserreger (Streptokokkus viridans, S. bovis, HACEK<sup>1</sup>, Staph. aureus, Enterokokken)</li> <li>- anhaltend positive Blutkulturen (zwei Blutkulturen im Abstand von mindestens 12 Stunden oder drei Blutkulturen im Abstand von mindestens 3 Stunden)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prädisposition: Kardiale Grunderkrankung, i.v. Drogenabusus</li> <li>■ Fieber <math>\geq 38,0</math> °C</li> <li>■ Vaskuläre Phänomene: Arterielle Embolie, septischer Lungeninfarkt, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutung, Janeway-Läsionen<sup>2</sup></li> <li>■ Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler Knoten, Roth'sche Flecken<sup>3</sup>, Rheumafaktor positiv</li> <li>■ Mikrobiologie: positive Blutkultur, aber Hauptkriterium nicht erfüllt</li> </ul>
<p><sup>1</sup> eine Gruppe gramnegativer Endokarditiserreger (Aggregatibacter aphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae)</p> <p><sup>2</sup> kleine erythematöse oder hämorrhagische Flecken oder Knoten der Handinnenflächen oder Fußsohlen</p> <p><sup>3</sup> retinale Hämorrhagie mit weißem Zentrum</p>	

Hier ersichtlich sind die beiden Hauptpfeiler der PVE Diagnostik: zum einen die Detektion einer systemischen Infektion mittels der Untersuchung von Blutkulturen (BK), zum anderen das Auffinden von intrakardialen Vegetationen, neu aufgetretener Klappeninsuffizienzen und vorhandenen Abszessen mittels der Echokardiographie. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist hierbei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) überlegen und sollte den Standard zur Diagnostik einer PVE darstellen (15). Als gesichert gilt die Diagnose einer PVE bzw. NVE sobald 2 Hauptkriterien, 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder 5 Nebenkriterien erfüllt sind. Die Duke Kriterien, modifiziert nach Li, stellen zur Zeit das empfindlichste diagnostische Werkzeug zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer IE dar (16). Im Vergleich zur

NVE zeigen sie jedoch bei der Diagnostik der PVE eine geringere Sensitivität. Dies liegt vor allem an der häufig untypischen klinischen Präsentation, den atypischen Krankheitserregern sowie der technisch erschwerten TTE und TEE, bei vorhandenem biologischen bzw. mechanischen Aortenklappenersatz (AKE) bzw. Mitralklappenersatz (MKE) oder Mitralklappenrekonstruktion (MKR) (17).

#### **1.4. Therapie und aktuelle Leitlinien**

Die Therapie der PVE beruht auf einer forcierten intravenösen antimikrobiellen Therapie, die entsprechend eines Keimnachweises im Verlauf angepasst wird, sowie der Durchführung eines operativen Eingriffs mit Entfernung des infizierten Klappenmaterials, eines Debridements infizierter intrakardialer Areale und die Durchführung eines Re-Klappenersatzes. Die beste Kombination bzw. der ideale Zeitpunkt dieser beiden Behandlungsansätze ist immer noch Gegenstand von Diskussionen (7). Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) postulieren eine frühe chirurgische Interventionsnotwendigkeit für verschiedene Subgruppen von Patienten die an einer PVE leiden:

- Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz;
- Patienten mit einer schweren Prothesendysfunktion;
- Abszess oder persistierendes Fieber;
- Frühe PVE mit Staphylokokken-Infektion.

Die Tabelle 1.4.A gibt einen Überblick über die Operationsindikationen und -dringlichkeiten, die laut ESC bei Patienten mit einer PVE angewendet werden sollten.

**Tabelle 1.4.A: Indikationen für die chirurgische Behandlung der PVE (7)**

Indications for surgery in PVE	Timing*	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A - HEART FAILURE</b>			
PVE with severe prosthetic dysfunction (dehiscence or obstruction) causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
PVE with fistula into a cardiac chamber or pericardium causing refractory pulmonary oedema or shock	Emergency	I	B
PVE with severe prosthetic dysfunction and persisting heart failure	Urgent	I	B
Severe prosthetic dehiscence without HF	Elective	I	B
<b>B - UNCONTROLLED INFECTION</b>			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
PVE caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/elective	I	B
PVE with persisting fever and positive blood cultures > 7–10 days	Urgent	I	B
PVE caused by staphylococci or gram negative bacteria (most cases of early PVE)	Urgent/elective	IIa	C
<b>C - PREVENTION OF EMBOLISM</b>			
PVE with recurrent emboli despite appropriate antibiotic treatment	Urgent	I	B
PVE with large vegetations (> 10 mm) and other predictors of complicated course (heart failure, persistent infection, abscess)	Urgent	I	C
PVE with isolated very large vegetations (> 15 mm)	Urgent	IIb	C

Hier ist ersichtlich, dass zwei Notfall- Indikationen beschrieben sind: Patienten mit einer schweren Prothesendysfunktion und konsekutivem kardiogenen Schock, und Patienten mit einer Fistel in eine Herzhöhle oder ins Perikard mit konsekutivem Lungenödem oder Schock, sollten notfallmäßig einer Operation zugeführt werden. Leidet der Patient hingegen an einer schweren Prothesendysfunktion ohne kardiogenen Schock, wird eine elektive Dringlichkeit angegeben.

Patienten, die zunächst ohne bestehende Operationsindikation konservativ behandelt werden, benötigen somit eine engmaschige Überwachung um eine Verschlechterung des klinischen Bildes und die somit notwendige Operation frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich ist beschrieben, dass ein Re-Klappenersatz aufgrund einer PVE in einem Zustand der fortgeschrittenen kardialen Dekompensation zu einem signifikant schlechterem postoperativen Verlauf führt (18, 19).

## 1.5. Fragestellung

Die Prothesenendokarditis tritt im ersten Jahr nach Klappenimplantation bei 1% der Patienten auf und geht mit einer Letalität von 20-40% einher. Die Diagnosestellung ist aufgrund der unsensitiveren Duke Kriterien anspruchsvoll, vor allem aufgrund der häufig negativ ausfallenden transösophagealen Echokardiographie sowie der negativen Blutkulturen. Die ESC empfiehlt in ihren Leitlinien zur Behandlung der PVE, Patienten mit schwerer Prothesendysfunktion mit konsekutivem Lungenödem bzw. akuter kardialer Dekompensation aufgrund einer PVE notfallmäßig zur Operation vorzustellen (3). Dagegen wird Patienten mit einer schweren Prothesendysfunktion ohne akute kardiale Dekompensation eine elektive Eingriffsdringlichkeit zugeordnet.

Aufgrund der oft unspezifischen Symptome kann es bei Patienten die unter einer PVE leiden, zu einer verzögerten Diagnosestellung kommen. Desweiteren bilden die Dringlichkeitsangaben zur Operation einer PVE der ESC nicht, den sich oftmals auch unter laufender antimikrobieller Therapie, rapide verschlechternden klinischen Zustand der Patienten ab, die unter einer PVE leiden, so dass die Zuordnung zu einer Dringlichkeitsstufe fließend ist. Somit besteht ohne engmaschige Überwachung die Möglichkeit, dass Patienten erst zu einer chirurgischen Sanierung überwiesen werden, wenn sie sich bereits in einem Zustand der fortgeschrittenen kardialen Dekompensation befinden.

Die Frage die im Folgenden untersucht werden soll ist, inwieweit sich Latenzen zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose, bzw. zwischen der gestellten Diagnose und des letztendlich stattgehabten chirurgischen Eingriffs auf postoperative Ereignisraten bei der chirurgischen Therapie der PVE auswirken. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren nach stattgehabtem Re-Klappenersatz aufgrund einer PVE allgemein verlaufsbestimmend sind und welche Faktoren zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen führen.



## **2. Methoden und Patienten**

### **2.1. Patienteneinschluss**

Für die Untersuchung wurden Patienten berücksichtigt, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2010 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Campus Mitte der Charité an einer Prothesenendokarditis operiert wurden. Die Patienten wurden dabei entweder bereits mit der Diagnose einer Prothesenendokarditis aus einem externen Krankenhaus zugewiesen oder entwickelten nach einer stattgehabten Klappenoperation stationär eine Prothesenendokarditis.

Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten erhoben. Ausgeschlossen wurden hierbei alle Fälle in denen sich der Verdacht einer Prothesenendokarditis nicht bestätigte, so zum Beispiel bei Ausriss der Klappe bei nicht infektiöser Genese. Bei allen eingeschlossenen Patienten konnte präoperativ der echokardiographische und/oder blutkulturelle Nachweis einer PVE erbracht werden. Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 149 Patienten.

### **2.2. Definitionen**

Um die Diagnose einer PVE zu sichern wurde, entsprechend den beschriebenen Duke-Kriterien, modifiziert nach Li (13), vorgegangen. Dazu zählten neben den transösophageal bzw. transthorakal erhobenen echokardiographischen Befunden, der Nachweis von Erregern in Blutkulturen, allgemeine laborchemische und klinische Entzündungsparameter wie Fieber, Leukozytose und erhöhte Werte von C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT).

Gemäß den Leitlinien für die Infektiöse Endokarditis der ESC von 2009 (7) galt für die frühe Prothesenendokarditis ein Zeitraum bis zu 1 Jahr nach der Erstoperation. Dementsprechend wurde eine späte Prothesenendokarditis als eine infektiöse Endokarditis definiert, die nach einem Jahr nach Primäroperation auftrat.

Eine PVE ohne Erregernachweis ergab sich bei Patienten, bei denen, trotz eindeutiger Endokarditiszeichen, weder in mehreren aufeinanderfolgenden blutkulturellen

Untersuchungen, noch in intraoperativ gewonnenen nativen und prothetischem Material, Erreger nachgewiesen werden konnten.

Eine Prothesenendokarditis wurde als lokal unkontrolliert klassifiziert, wenn sich die Infektion über das Prothesenmaterial hinaus ausgebreitet hatte. Dazu zählen destruktive und purulente Prozesse des umgebenden nativen Gewebes, periprothetische Abszesse sowie Fisteln in eine Herzhöhle oder das Perikard. Alle chirurgischen Prozeduren, die neben dem Re-Klappenersatz ausgeführt wurden, beinhalteten die chirurgische Therapie konkomittierender kardialer Begleiterkrankungen ohne Bezug zur infektiösen Grunderkrankung.

Ereignisse wurden definiert als Tod, Rezidiv der Prothesenendokarditis und erneute Re-Operation. Sie wurden als „früh“ klassifiziert, wenn sie innerhalb von 60 Tagen post operationem auftraten und als „spät“, wenn sie nach mehr als 60 Tagen post operationem beobachtet wurden.

### **2.3. Operationen und perioperative Behandlung**

Alle Operationen wurden mittels einer medianen Sternotomie mit einer oszillierenden Säge und der Etablierung eines kardiopulmonalen Bypasses mittels Kanülierung der distalen aufsteigenden Aorta, des Aortenbogens oder einer Femoralarterie sowie Kanülierung des rechten Vorhofs oder einer Femoralvene durchgeführt. Desweiteren wurde unter normothermen Bedingungen oder bei offenem LIMA bzw. RIMA Bypass mit milder Hypothermie operiert. Zur Kardioplegie und Myokardprotektion wurde eine intermittierende antegrade Blutkardioplegie verwendet.

Die infizierten Klappenprothesen wurden vollständig entfernt und es fand ein Debridement von extraprothetisch infizierten Material sowie Abszesshöhlen und Fisteln in Herzhöhlen oder das Perikard statt. Zusätzlich wurde eine lokale Desinfektion mit Betaisodona-Lösung durchgeführt. Bestanden größere residuelle Abszesshöhlen oder Gewebsdefekte wurde eine Patchplastik mittels autologem, bovinem oder equinem Perikard durchgeführt.

Perioperativ wurden alle Patienten mindestens 6 Wochen intravenös antimikrobiell behandelt. Die antimikrobielle Therapie wurde dabei auf die Ergebnisse der blutkulturellen Untersuchung und der entsprechenden Resistogramme, sowie die aktuellen Leitlinien, gestützt. Lag kein Erregernachweis vor, erfolgte eine empirische Breitspektrumtherapie (Gentamicin, Vancomycin, Rifampicin). Infiziertes und von außen eingebrachtes Fremdmaterial, wie zentrale Venenkatheter oder Drainagen, wurden bereits vor der Operation entfernt.

#### **2.4. Datenerhebung**

Die Daten wurden in eine vorbereitete Datenmaske übertragen unter Verwendung von Microsoft® Excel 2007. Erhoben wurden dabei allgemeine prä- sowie perioperative Daten. Desweiteren wurde der postoperative Verlauf dokumentiert und unerwünschte Ereignisse erfasst.

Die Nachbeobachtung erfolgte unter Auswertung der Krankenakten sowie anhand von Patientenbefragungen. Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten wurden Komplikationen durch Kontaktierung des Hausarztes oder Kardiologen bestätigt bzw. bei Krankenhausaufenthalten die jeweiligen ärztlichen Berichte verwendet.

#### **2.5. Statistische Auswertung**

Die gesamte statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 19 für Windows (SPSS Inc., U.S.A.) ausgeführt. Dabei wurden die gesammelten Daten direkt von Microsoft® Excel 2007 in SPSS übertragen. Die mittels SPSS erstellte deskriptive Statistik enthält hierbei stetige Daten, die als Mittelwert mit Standardabweichung und Median wiedergegeben werden und nicht-stetige Daten, die als absolute und relative Häufigkeiten angegeben werden.

Um den Einfluß verschieden langer Latenzen zu untersuchen, wurden unter Berücksichtigung der Empfehlungen für die Dauer einer antibiotischen Behandlung (ESC-Leitlinie) und der beobachteten Häufigkeitsverteilung (siehe Grafik 3.4.1 A, 3.4.1. B, 3.4.1.C) Gruppen gebildet, deren Diskriminanten wie folgt festgelegt wurden:

- Symptom – Diagnose  $\leq 30d / > 30d$ ;
- Diagnose – OP  $\leq 30d / > 30d$ ;
- Symptom – OP  $\leq 90d / > 90d$ .

Für die univariaten Ereignisanalysen unter Einbeziehung der Latenzen bzw. mit den verlaufsbestimmenden Faktoren wurde eine Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt. Das Cox-Modell, auch als proportionales Hazard-Modell bezeichnet, eignet sich zur Analyse von Überlebensdaten. Dabei wird es bevorzugt eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll. Das Modell vermeidet die Überschätzung des Einflusses einzelner Variablen auf die Zielvariable und berechnet den Effekt der einzelnen Variablen aufeinander, um eine Bias zu vermeiden. Zusätzlich ist das Regressionsmodell nach Cox ideal geeignet, um aus einer Großzahl von Variablen diejenigen zu bestimmen, die in die Risikoanalyse inkludiert werden sollen (20,21).

Zur Untersuchung der Überlebens- bzw. Ereignisraten wurde das Kaplan-Meier Verfahren angewendet. Zum Vergleich der Ereignisraten zwischen den Gruppen kam das Log-Rank Verfahren zur Anwendung.

Eine Variable galt als signifikant bzw. verlaufsbestimmend, wenn ihr p-Wert  $\leq 0,05$  war. Für die multivariate Regressionsanalyse nach Cox wurden alle Variablen verwendet, die sich in der univariaten Analyse signifikant zeigten.

Zusätzlich zu diesen Analysen wurde getestet, welche Variablen einen Einfluss auf eine verlängerte Inanspruchnahme einer Respiratortherapie, einer Intensivtherapie oder eine verlängerte Krankenhausverweildauer hatten. Hierzu wurden Häufigkeitsverteilungen erstellt und definiert, dass eine verlängerte Inanspruchnahme vorliegt, wenn bereits zwei Drittel aller Patienten ab diesem Zeitraum die Therapie bzw. die Ressource nicht mehr benötigten. Anschließend wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, um darzustellen, welche Variablen einen Einfluss auf die verlängerte Ressourceninanspruchnahme hatten. Nachdem diese univariat durchgeführt wurde, wurden auch hier die signifikanten Variablen einer multivariaten Analyse unterzogen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs: präoperativ**

Von den insgesamt 149 Patienten, die im Untersuchungszeitraum aufgrund einer Prothesenendokarditis operiert wurden, waren 107 Männer (71,8%) und 42 Frauen (28,2%). Bei 65 Patienten (43,6%) bestand eine frühe Prothesenendokarditis ( $\leq 1$ J) und bei 84 Patienten (56,4%) eine späte Prothesenendokarditis ( $> 1$ J). Der Median für die Zeit zwischen Primär- und Re-Eingriff lag für die gesamte Kohorte bei 720 Tagen. Einen Überblick über die demographischen Daten des Patientenkollektivs wird in Tabelle 3.1.A gegeben.

Annähernd 84% der Patienten erhielten präoperativ eine Antibiotikatherapie. Bei 23 Patienten (15,2%) kam es zu einer präoperativen Sepsis und bei 49 Patienten (32,9%) zu präoperativen septischen Embolisationen, die sich entweder singulär manifestierten (32 Patienten) oder mehrere Organsysteme und Körperteile betrafen (17 Patienten). Bevorzugt kam es zu Embolisationen im Hirn (27 Patienten), der Milz (13 Patienten) und den Akren (11 Patienten). Weiterhin waren bei 109 Patienten (73,2%) Vegetationen an einer oder mehreren Klappen nachweisbar, wobei sich die Endokarditis bei 90 Patienten (60,4%) bereits über die Klappenprothesen ausgebreitet hatte. In einem speziellen Fall kam es zu einem paravalvulären Abszess der Aortenklappenprothese mit Ummauerung der linken Koronararterie und einer eitrigen Perikarditis. Bei 31 Patienten war ein extrakardialer Infektfokus nachweisbar

Tabelle 3.1.A: Präoperative Charakteristika

<b>n=149</b>				
	<i>n</i>	<i>MW*</i>	<i>SD*</i>	<i>Md*</i>
Geschlecht				
Männer / Frauen	107 (71,8%) / 42 (28,2%)			
Alter (J)		63,5	± 13,8	68
Größe (cm)		172,8	± 9,3	174
Gewicht (kg)		75,7	± 13,7	75
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		25,28	±3,9	24,6
BSA (m <sup>2</sup> )		1,9	±0,2	1,9
Zeit nach Primäreingriff (J)		4,2	±5,3	1,9
Frühe Prothesenendokarditis (≤ 1J)	65 (43,6%)			
Späte Prothesenendokarditis (> 1J)	84 (56,4%)			
NYHA ≥ III	84 (56,4%)			
LVEF (%)		51	±12	55
< 40%	21 (14,1%)			
EuroSCORE logistisch (%)		41,52	± 24,18	36,7
> 40%	65 (43,6%)			

Tabelle 3.1.A: Demographie und klinischer präoperativer Status

	<b>n</b>	<b>MW*</b>	<b>SD*</b>	<b>Md*</b>
Aortenklappenprothesenendokarditis	99 (66,4%)			
Biologische Prothese	64 (64,6%)			
Mechanische Prothese	28 (28,3%)			
Autograftendokarditis (Ross OP)	6 (6,1%)			
Mitralklappenprothesenendokarditis	41 (27,5%)			
Biologische Prothese	24 (58,5%)			
Mechanische Prothese	11 (26,8%)			
Rekonstruktion	6 (14,6%)			
Doppelklappenprothesenendokarditis	9 (6%)			
Biologische Prothesen	5 (55,5%)			
Mechanische Prothesen	4 (44,4%)			
präoperative Antibiotikatherapie	125 (83,9%)			
Leitliniengerecht	90 (72%)			
Dauer (d)		19,2	± 20,72	12,5
OP				
Elektiv	47 (31,5%)			
Dringlich	55 (36,9%)			

*Tabelle 3.1.A: Demographie und klinischer präoperativer Status*

	<b><i>n</i></b>	<b><i>MW*</i></b>	<b><i>SD*</i></b>	<b><i>Md*</i></b>
Notfall	46 (30,9%)			
Präoperativer Status				
Schock	14 (9,4%)			
Septisch	8 (57,1%)			
Kardiogen	6 (42,9%)			
Katecholamine	19 (12,8%)			
Intubation	17 (11,4%)			
Sepsis	23 (15,2%)			
Nierenversagen	17 (11,4%)			
Diabetes	38 (25,5%)			
Drogenabusus	9 (6%)			
Alkoholabusus	6 (4%)			
Toxikomanie	16 (10,7%)			
Neurologische Defizite	36 (24,2%)			
Kortikoidtherapie	4 (2,7%)			
Chemotherapie	3 (2%)			
Pulmonale Hypertension	22 (14,8%)			



Tabelle 3.1.A: Demographie und klinischer präoperativer Status

	<b>n</b>	<b>MW*</b>	<b>SD*</b>	<b>Md*</b>
Myokardinfarkt	9 (6%)			
Leukämie	1 (0,7%)			
Infektion extrakardial	31 (20,8%)			
Pneumonie	6 (19,4%)			
Spondylodiszitis	3 (9,7%)			
Osteomyelitis	2 (6,5%)			
Urosepsis	3 (9,7%)			
Abszess				
Thorakal	1 (3,2%)			
Nephritisch	1 (3,2%)			
Pulmonal	1 (3,2%)			
Abdominell	1 (3,2%)			
Pelvin	1 (3,2%)			
Gangränöse Cholecystitis	1 (3,2%)			
Infizierte Katheter	2 (6,5%)			
Orbitaphlegmone	1 (3,2%)			
Erysipel/Gangrän/Dekubitus	5 (16,1%)			

Tabelle 3.1.A: Demographie und klinischer präoperativer Status

	<b>n</b>	<b>MW*</b>	<b>SD*</b>	<b>Md*</b>
Wundinfektion	3 (9,7%)			
Septische Embolisierungen	49 (32,9%)			
Singular	32 (65,3%)			
Multipel	17 (34,7%)			
Embolie- Lokalisation				
Gehirn	27 (17,9%)			
Herz	5 (3,3%)			
Mesenterial	1 (0,7%)			
Lunge	1 (0,7%)			
Milz	13 (8,6%)			
Niere	6 (4%)			
Akren/Extremitäten	11 (7,3%)			
Auge	1 (0,7%)			
Vegetationen	109 (73,2%)			
Lokal unkontrolliert	90 (60,4%)			
Mitralinsuffizienz ≥ Grad III	23 (15,4%)			
Mitralstenose ≥ Grad III	2 ( 1,4%)			

Tabelle 3.1.A: Demographie und klinischer präoperativer Status

	<b>n</b>	<b>MW*</b>	<b>SD*</b>	<b>Md*</b>
Aorteninsuffizienz ≥ Grad III	28 ( 18,8%)			
Aortenstenose ≥ Grad III	8 ( 5,4%)			

\*MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Md=Median

Das mikrobielle Spektrum der Prothesenendokarditiden des beobachteten Patientenkollektivs zeigte eine überwiegend durch Staphylokokken und Streptokokken verursachte Erkrankung. So waren ein Fünftel der beobachteten Prothesenendokarditiden durch *Staphylococcus aureus* (10,7%) und *Staphylococcus epidermidis* (10,7%) verursacht. Bei 3 Patienten wurde ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) nachgewiesen. Bei der Gruppe der Streptokokken (13,4%) fanden sich vor allem *Streptococcus viridans* (1,3%), *Streptococcus mitis* (2,7%) und *Streptococcus bovis* (2,7%). Bei 18 Patienten (12,1%) kam es zu einer Infektion mit *Enterococcus faecalis*. Seltener waren Infektionen mit ESBL (1,2%) und *Pseudomonas aeruginosa* (1,3%). In 38,3% der Fälle handelte es sich um eine Kultur-negative Prothesenendokarditis. Ein Überblick über die mikrobiologische Epidemiologie wird in Tabelle 3.1.B gegeben.

Tabelle 3.1.B: Mikrobiologische Epidemiologie \*

<b>n=149</b>			
	<b>Frühe PVE (n=65)</b>	<b>Späte PVE (n=84)</b>	<b>Gesamt (n=149)</b>
Staphylokokken	23 (35,4%)	18 (21,4%)	41 (27,5%)
S. aureus	6 (26,1%)	10 (55,5%)	16 (39%)
S. hominis	5 (21,7%)	/	5 (12,2%)

*Tabelle 3.1.B: Mikrobiologische Epidemiologie\**

	<b>Frühe PVE (n=65)</b>	<b>Späte PVE (n=84)</b>	<b>Gesamt (n=149)</b>
S.epidermidis	10 (43,5%)	6 (33,3%)	16 (39%)
MRSA	2 (8,7%)	1 (5,6%)	3 (7,3%)
S. lugdunensis	/	1 (5,6%)	1 (2,4%)
Streptokokken	8 (12,3%)	16 (19%)	24 (16,1%)
Str. mitis	2 (25%)	2 (12,5%)	4 (16,7%)
Str. pyogenes	1 (12,5%)	4 (25%)	5 (20,8%)
Str. viridans	1 (12,5%)	1 (6,3%)	2 (8,3%)
Str. dysgalactiae	1 (12,5%)	/	1 (4,2%)
Str. bovis	2 (25%)	3 (18,8%)	5 (20,8%)
Str. sanguinus	1 (12,5%)	1 (6,3%)	2 (8,3%)
Str. agalactiae	/	1 (6,3%)	1 (4,2%)
Str. gallolyticus	/	1 (6,3%)	1 (4,2%)
Str. oralis	/	3 (18,8%)	3 (12,5%)
Andere	9 (13,8%)	29 (34,5%)	38 (25,5%)
ESBL	2 (22,2%)	1 (3,4%)	3 (7,9%)

*Tabelle 3.1.B: Mikrobiologische Epidemiologie\**

	<b>Frühe PVE (n=65)</b>	<b>Späte PVE (n=84)</b>	<b>Gesamt (n=149)</b>
Pseudom.spp.	1 (11,1%)	1 (3,4%)	2 (5,3%)
E. faecalis	4 (44,4%)	16 (55,2%)	20 (52,6%)
Corynebakterium jeikeium	1 (11,1%)	/	1 (2,6%)
Candida spp.	/	3 (10,3%)	3 (7,9%)
Enterobakter cloacae	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
Klebsiellen	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
E. coli	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
Propionibakt. acnes	/	2 (6,7%)	2 (5,3%)
Cardiobakt. hominis	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
Corynebakt. spp.	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
Listeria monocytogenes	/	1 (3,4%)	1 (2,6%)
Kultur-negativ	25 (16,8%)	40 (26,8%)	65 (43,6%)

\*Mehrfachinfektionen statistisch erfasst

### 3.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs: perioperativ

47 Patienten (31,5%) wurden elektiv operiert. Bei 36,9% der Operationen handelte es sich um dringliche Eingriffe und bei 30,9% um Notfalleingriffe. Das durch den logistischen EuroSCORE stratifizierte Risiko lag im Mittel bei 41,5%. (siehe auch Tabelle 3.1.A). Die Operation betreffende Daten sind in Tabelle 3.2.A aufgelistet.

Unter der Operation stieg der Laktatwert der beobachteten Patienten von im Mittel 1,8 mmol/l auf 5 mmol/l postoperativ. Der mittlere pH-Wert betrug bei stationärer Aufnahme 7,3 und stieg im Laufe der Operation auf 7,4 im Mittel.

Intraoperativ verstarben im beobachteten Kollektiv 5 Patienten (3,4%), noch vor Anschluss der extrakorporalen Zirkulation. In allen 5 Fällen handelte es sich um Patienten, bei denen präoperativ ein septischer oder kardiogener Schock bzw. ein therapierefraktäres Lungenödem bestand. Nach der Operation verbrachten die Patienten im Mittel 11 Tage auf der Intensivstation. Die postoperative Respiratortherapie wurde im Mittel 8 Tage angewendet. Im frühen postoperativen Zeitraum, also bis zu 30 Tage nach der Operation, verstarben 14 Patienten. 7 dieser Patienten starben an einem Multiorganversagen und 6 an einem therapierefraktären Herzkreislaufversagen. Außerdem kam es in einem Fall zu einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC). Die perioperative Letalität (30 d) betrug somit insgesamt 12,8%. Ein detaillierter Überblick über den peri- und postoperativen Verlauf ist in Tabelle 3.2.A gegeben.

Perioperativ benötigten 127 Patienten (85,2%) Katecholamine und 14 Patienten (9,4%) eine mechanische Kreislaufunterstützung.

Die Organsysteme, die mit Abstand am häufigsten von perioperativer Morbidität betroffen waren, sind Herz, Niere und Lunge. 2 Patienten (1,3%) entwickelten einen Ventrikelseptumdefekt (VSD), wobei ein Patient bei gleichzeitig rezidivierter Prothesenendokarditis, erneut operiert werden musste. Hier wurde der VSD verschlossen und die Aortenklappenprothese erneut gewechselt. Im anderen Fall war der VSD von nicht signifikanter hämodynamischer Bedeutung und wurde toleriert. Eine akute Niereninsuffizienz trat bei 38 (25,5%) Patienten auf. Zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz kam es bei 30 Patienten (20,1%), außerdem entwickelten 14 Patienten (9,4%) eine Pneumonie.

Bei 23 Patienten (15,4%) kam es innerhalb des ersten Jahres post operationem zu einem Rezidiv der Prothesenendokarditis. Von diesen 23 Patienten wurden 10 (6,7%) nochmals operiert und 13 (8,7%) konservativ behandelt.

*Tabelle 3.2.A: Perioperative Verlaufsdaten*

<b>n=149</b>				
	<i>n</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>
Laktat präoperativ (mmol/l)		1,8	± 2,5	0,9
pH präoperativ		7,3	± 0,8	7,4
Kreatinin präoperativ (µmol/l)		124,3	± 86,7	98,6
OP Zeit (min)		259,5	± 88,3	240
CPB Zeit (min)		149,1	± 62,4	135
Aortenklammzeit (min)		111,9	± 44,3	105
Prothesen Typ bei Re-Operation				
Aortenklappenersatz	96 (63,6%)			
Biologisch	80 (83,3%)			
Mechanisch	11 (11,5%)			
Ross	5 (5,2%)			
Mitralklappenersatz	42 (27,8%)			

*Tabelle 3.2.A: Perioperative Verlaufsdaten*

	<b><i>n</i></b>	<b><i>MW</i></b>	<b><i>SD</i></b>	<b><i>Md</i></b>
Biologisch	36 (85,7%)			
Mechanisch	6 (14,3%)			
Doppelklappenersatz	15 (9,9%)			
Biologisch	13 (86,7%)			
Mechanisch	2 (13,3%)			
Mechanische Kreislaufunterstützung	14 (9,4%)			
IABP	11 (78,6%)			
RVAD	2 (14,3%)			
ECMO	1 (7,1%)			
Laktat postoperativ (mmol/l)		5	± 6,9	2,9
pH postoperativ		7,4	± 0,8	7,4
Respiratortherapie (d)		8	± 20,7	1
> 3d	35 (23,5%)			
Verweildauer Intensivstation (d)		11	± 20,8	3
> 7d	45 (30,2%)			
Verweildauer Krankenhaus (d)		37,3	± 30,2	28



Tabelle 3.2.A: Perioperative Verlaufsdaten

	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>Md</b>
> 42d	50 (33,6%)			
Tod intraoperativ	5 (3,4%)			
Tod perioperativ	14 (9,4%)			
Rezidiv perioperativ (innerhalb 30 d nach Re-OP)	5 (3,4%)			
Morbidität perioperativ	117 (78,5%)			
Rhythmusstörungen	50 (42,7%)			
Vorhofflimmern	30 (60%)			
Vorhofflattern	3 (6%)			
AV Block Grad III	12 (24%)			
Bradykardie	6 (12%)			
Kammerflimmern	3 (6%)			
Ventrikuläre Tachykardie	3 (6%)			
Asystolie	7 (14%)			
Schrittmacherimplant.	12 (24%)			
Akute Niereninsuffizienz	38 (32,5%)			

*Tabelle 3.2.A: Perioperative Verlaufsdaten*

	<b><i>n</i></b>	<b><i>MW</i></b>	<b><i>SD</i></b>	<b><i>Md</i></b>
Akute Respiratorische Insuffizienz	30 (25,6%)			
Pneumonie	14 (12%)			
Schock	9 (7,7%)			
Sepsis	8 (6,8%)			
Delir	8 (6,8%)			
Krampfanfall	7 (6%)			
Thrombembolien	5 (4,3%)			
SIRS	4 (3,4%)			
VSD	2 (1,7%)			
Rethorakotomie	14 (12%)			
Wundinfektion	3 (2,6%)			
Apoplex	6 (5,2%)			
TIA	4 (3,4%)			
Katecholamine periop.	127 (85,2%)			

### 3.3. Nachbeobachtung: frühe und späte Ereignisse

In Tabelle 3.3.A sind die Ereignisse, die im Nachbeobachtungszeitraum auftraten und als Grundlage für die sich anschließenden statistischen Auswertungen verwandt wurden, angegeben. Dabei wurde zur Unterscheidung zwischen frühen und späten Ereignissen der Zeitpunkt 60 Tage post operationem festgelegt. Insgesamt wurden 69 Ereignisse bei 53 Patienten beobachtet.

*Tabelle 3.3.A Übersicht über frühe und späte Ereignisse*

	<b>Frühe Ereignisse ( ≤ 60 d)</b>	<b>Späte Ereignisse ( &gt; 60 d)</b>	
<i>Ereignisse</i>			<b>Σ</b>
Tod	24 (16,1%)	11 (7,4%)	35 (23,5%)
Re-Operation	14 (9,4%)	9 (6%)	23 (15,4 %)
Rezidiv	9 (6%)	2 (1,3%)	11 (7,4%)
<i>Gesamt</i>	47(31,5%)	22(14,8%)	69 (46,3%)

### 3.4. Betrachtung der Latenzen

#### **3.4.1. Deskriptive Statistik der präoperativen Latenzen**

Zwischen den ersten Symptomen einer Prothesenendokarditis, der Diagnose selbiger und der operativen Sanierung kam es zu Latenzen. So dauerte es bis zur Erstdiagnose nach Auftreten der Symptome beim beobachteten Kollektiv im Mittel 9,7 Tage. Die Dauer bis zur Operation vom Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug im Mittel 16,5 Tage. Insgesamt führt dies im Mittel zu einer Latenz vom ersten Symptom bis zur Operation von 26,6 Tagen, also annähernd 4 Wochen.

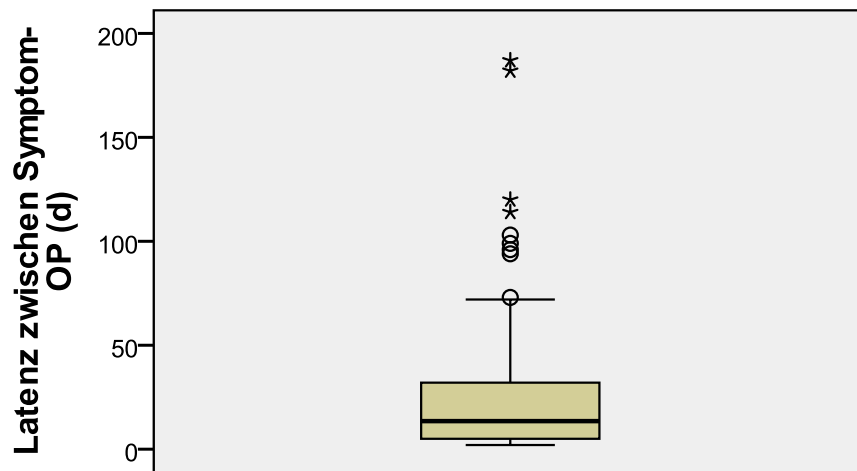
Die Grafiken 3.4.1A, 3.4.1.B und 3.4.1.C stellen die Häufigkeitsverteilungen der Latenzen zwischen Symptom und OP, Symptom und Diagnose und Diagnose und OP

dar. In einem Fall betrug der Zeitraum zwischen den ersten Symptomen und dem definitiven Nachweis einer Prothesenendokarditis 1 Jahr. Trotz der Bildung einer ausgedehnten Abszesshöhle um den Klappenring, konnte dieser Patient die Klinik bei guter Gesundheit verlassen.

Die Variable „Latenz zwischen Symptom und Diagnose“ wurde in eine Gruppe mit einer Latenz zwischen Symptom und Diagnose kleiner gleich 30 Tage und eine Gruppe mit einer Latenz über 30 Tage unterteilt. Hier entfielen 94,5% der Patienten auf die Gruppe mit der kürzeren Latenz und 5,5% der Patienten auf die Gruppe mit der prolongierten Latenz. Der gleichen Berechnung wurde die Variable „Latenz zwischen Diagnose und OP“ unterzogen. Hier entfielen 84,4% auf die Gruppe mit kurzer Latenz (Latenz kleiner gleich 30 Tage) und 15,6% auf die Gruppe längerer Latenz (Latenz größer 30 Tage). Bei der Variable „Latenz zwischen Symptom und OP“ entfielen 93,8% der Patienten auf die Gruppe mit der kürzeren Latenz und 6,2% wurden der Gruppe mit der längeren Latenz zugeordnet.

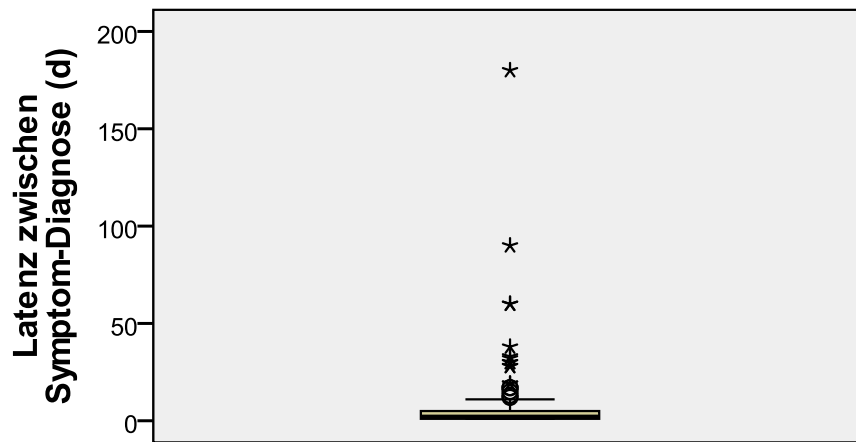
Die Verteilung der Latenzen „Symptom und Diagnose“ und „Diagnose und OP“ auf die Gesamtlatenz „Symptom und OP“ ist in der Kreuztabelle 3.4.1.D aufgeführt

Grafik 3.4.1.A: Box Plot Darstellung der Latenzenverteilung zwischen Symptomen und OP



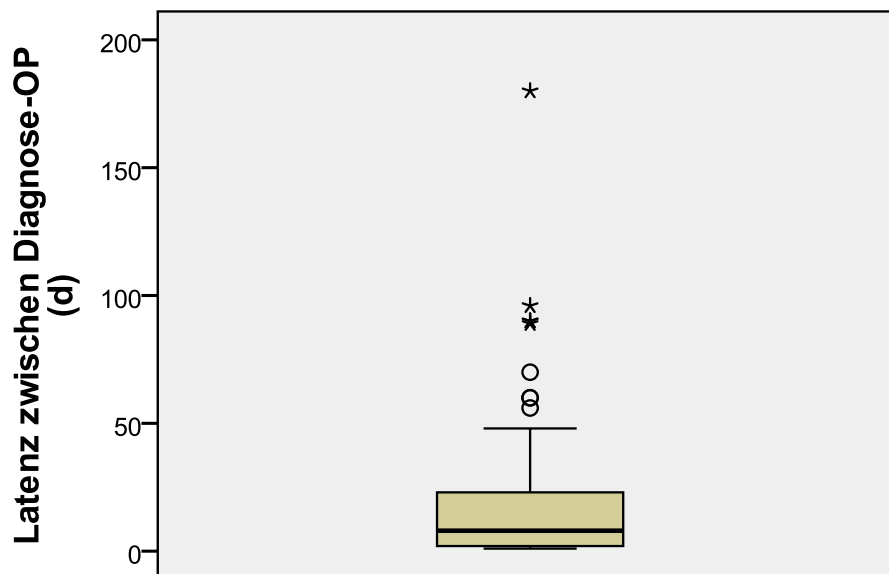
Ein Fall (Latenz=365 d) wurde zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet.

Grafik 3.4.1.B: Box Plot Darstellung der Latenzenverteilung zwischen Symptomen und Diagnose



Ein Fall (Latenz=365 d) wurde zur besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet.

Grafik 3.4.1.C: Box Plot Darstellung der Latenzenverteilung zwischen Diagnose und OP



*Tabelle 3.4.1.D: Verteilung prolongierter Latenzen auf die Zeiträume zwischen Symptom, Diagnose und OP*

<b>n= 146*</b>		<b>p&lt;0,000</b>			
		Latenz zwischen Symptom und Diagnose		Latenz zwischen Diagnose und OP	
		≤30d	>30d	≤30d	>30d
Latenz zwischen Symptom und OP	≤ 30 Tage	108	0	108	0
	> 30 Tage	30	8	15	23
Gesamt		138	8	123	23

\*n=146, da bei 3 Patienten keine Angaben zu den Latenzen vorlagen

In Tabelle 3.4.1.D ist ersichtlich wie sich die Patienten, die eine lange Latenz zwischen den ersten Symptomen und der Operation aufweisen (also eine Latenz von über 30 Tagen) auf die beiden Zeiträume Symptom-Diagnose und Diagnose-Operation aufteilen. Von diesen 38 Patienten (25,5%) waren 8 in der Gruppe des verlängerten Zeitraums zwischen Symptom und Diagnose und 23 in der Gruppe des prolongierten Zeitraums zwischen Diagnose und Operation. Kein Patient mit einer langen Latenz zwischen Symptom und Diagnose wurde antibiotisch behandelt. Konträr dazu wurden 21 Patienten (91,3%) mit einer langen Latenz (>30 d) zwischen Diagnose und OP antimikrobiell abgeschirmt.

### **3.4.2. Beziehung zwischen Latenzen und Ereignissen**

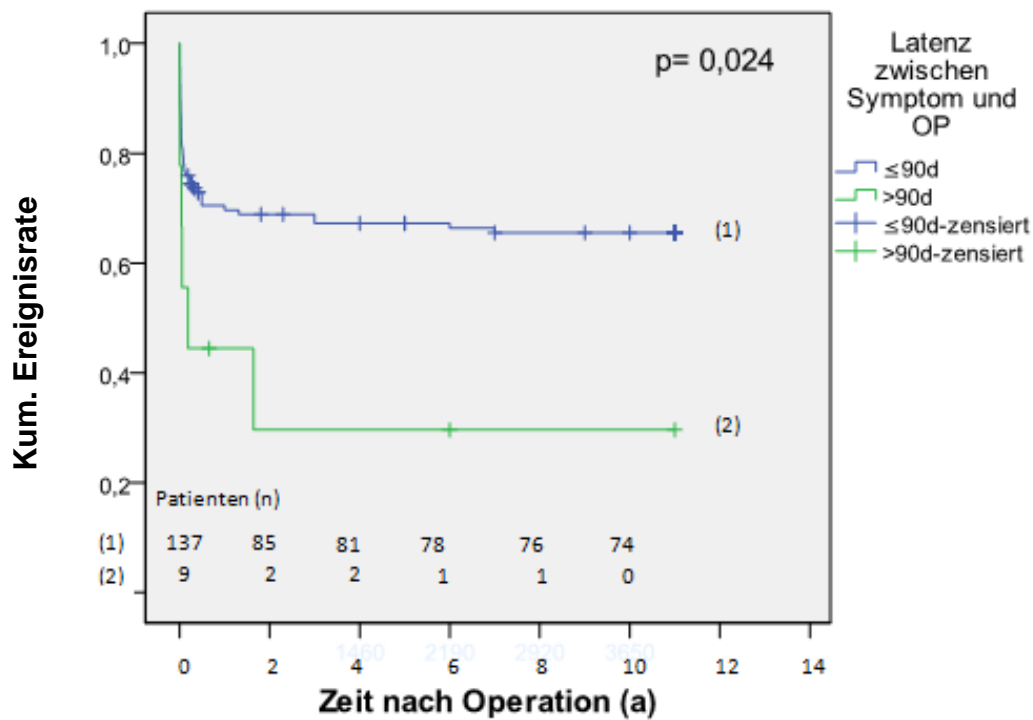
Um eine Beziehung zwischen den verlängerten Latenzen und dem Auftreten von Ereignissen darzustellen, wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt und Kaplan-Meier Kurven erstellt (3.4.2.A, 3.4.2.B,3.4.2.C).

Für den Zeitraum zwischen den ersten Symptomen und der Re-Operation zeigt sich in der Ereignisanalyse ein signifikanter Nachteil für die Patienten mit einer Latenz von über 90 Tagen. Für die Latenz zwischen den ersten Symptomen und der

Diagnosestellung ergab sich ebenfalls ein signifikanter Nachteil für die Gruppe mit einer Latenz von über 30 Tagen (log rank  $p=0,037$ ).

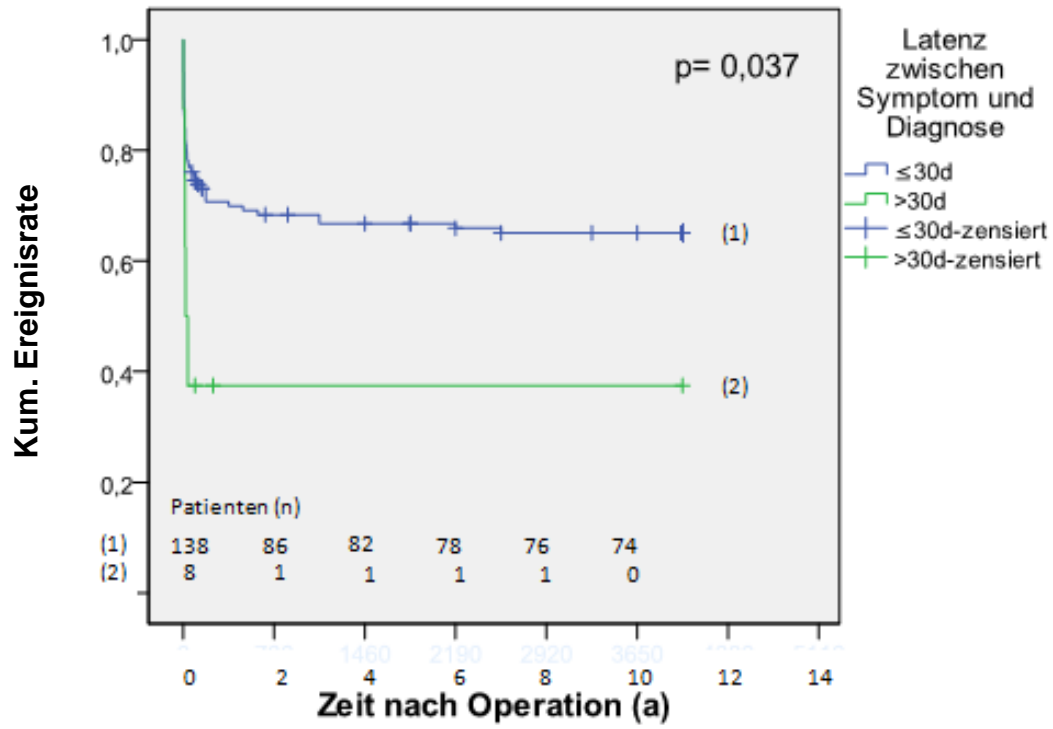
Für die Latenz zwischen der Diagnosestellung und der stattgehabten Re-Operation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Hier fielen in beiden Gruppen etwa 40% der Patienten mit der Entwicklung eines Ereignisses im Beobachtungszeitraum auf.

Grafik 3.4.2.A: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisraten bei Patienten mit einer Latenz von weniger und mehr als 90 Tagen zwischen Symptom und OP

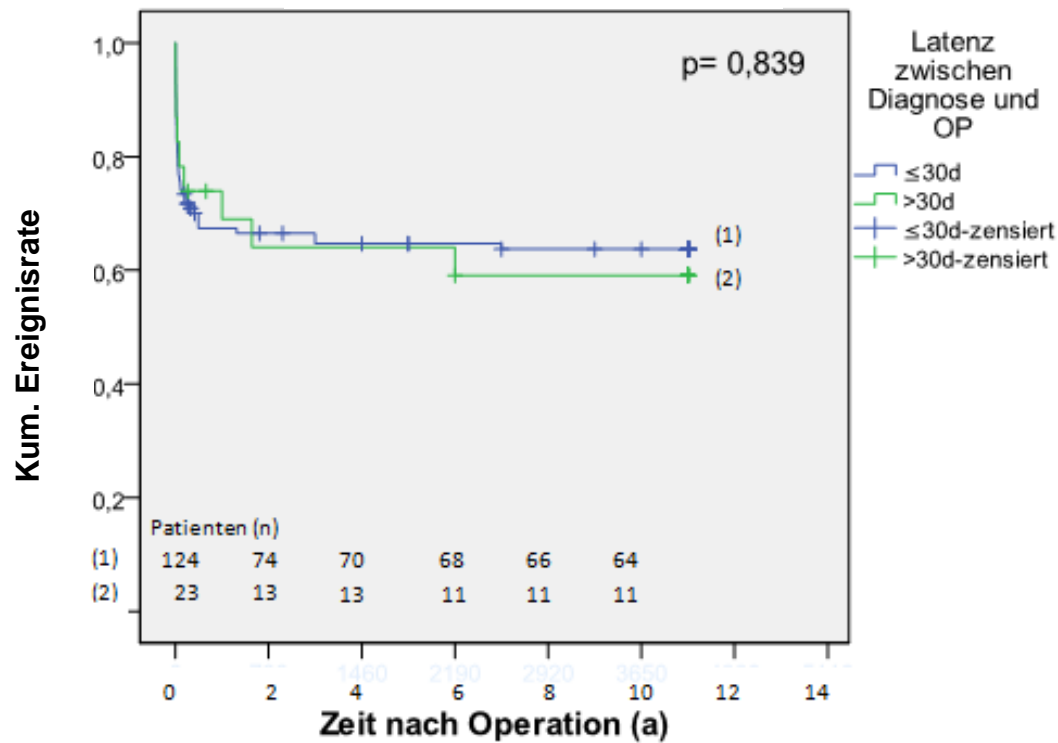




Grafik 3.4.2.B: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisraten bei Patienten mit einer Latenz von weniger und mehr als 30 Tagen zwischen Symptom und Diagnose



Grafik 3.4.2.C Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisraten bei Patienten mit einer Latenz von weniger und mehr als 30 Tagen zwischen Diagnose und OP



Analysiert man die Patientengruppen mit den verlängerten Latenzen getrennt für die frühen und die späten Ereignisse, ergeben sich die in Tabelle 3.4.2.D aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 3.4.2.D: Univariate COX-Regression der verlängerten Latenzen für frühe und späte Ereignisse

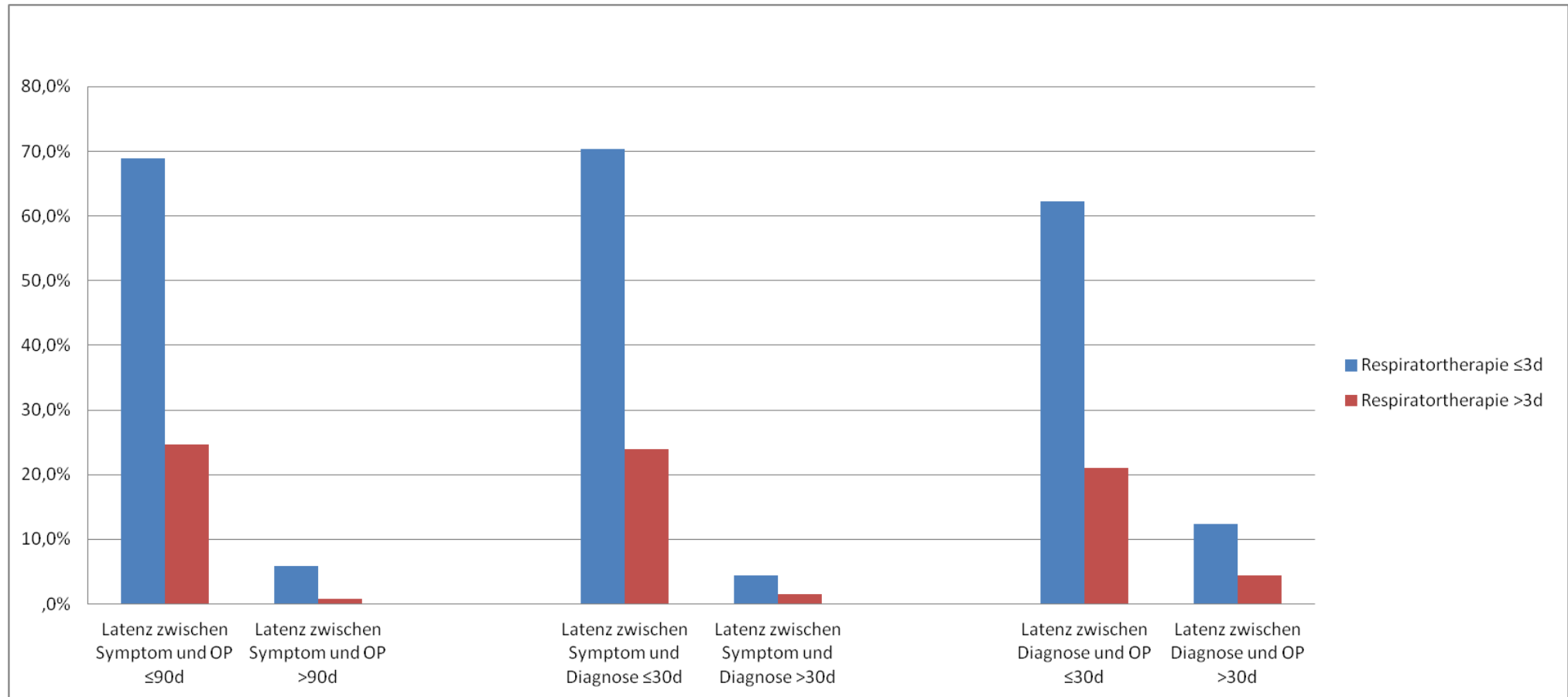
Latenz	Frühe Ereignisse			Späte Ereignisse		
	95% KI*	HR* (Exp(B))	Signifikanz (p)	95% KI*	HR* (Exp(B))	Signifikanz (p)
Symptom-OP > 90 d	0,753- 6,009	2,127	0,145	1,016- 19,591	4,391	<b>0,034</b>
Symptom-Diagnose > 30 d	1,190- 7,865	3,059	<b>0,015</b>	/	/	/
Diagnose-OP > 30 d	0,312- 2,046	0,799	0,639	0,611- 6,026	1,918	0,256

\*HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

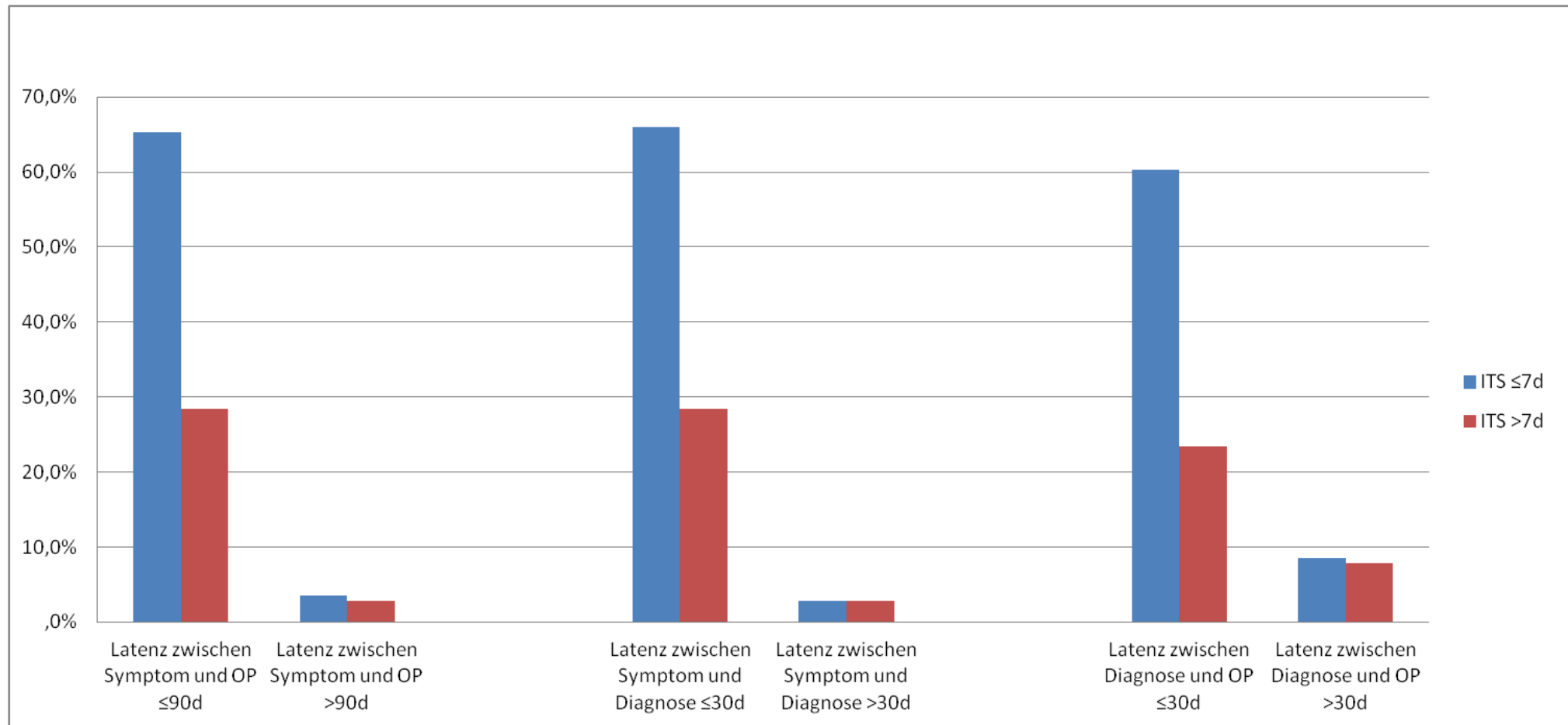
### 3.4.3. Bedeutung der Latenzen für den Ressourcenverbrauch

Der gesteigerte Ressourcenverbrauch, im Sinne einer prolongierten Respiratortherapie, eines verlängerten Aufenthalts auf der Intensivstation oder einer verlängerten Liegedauer im Krankenhaus, wurde ebenfalls bezüglich der Latenzen analysiert (für die Festlegung der Grenzwerte für den vermehrten Ressourcenverbrauch siehe Methodenteil). In den Grafiken 3.4.3.A, 3.4.3.B und 3.4.3.C wird ein Überblick über den Einfluss der verlängerten Latenzzeiten auf den vermehrten Ressourcenverbrauch gegeben. Längere präoperative Latenzen waren nicht mit einem signifikant höheren Ressourcenverbrauch verbunden. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu einer vermehrten Inanspruchnahme von nosokomialen Ressourcen.

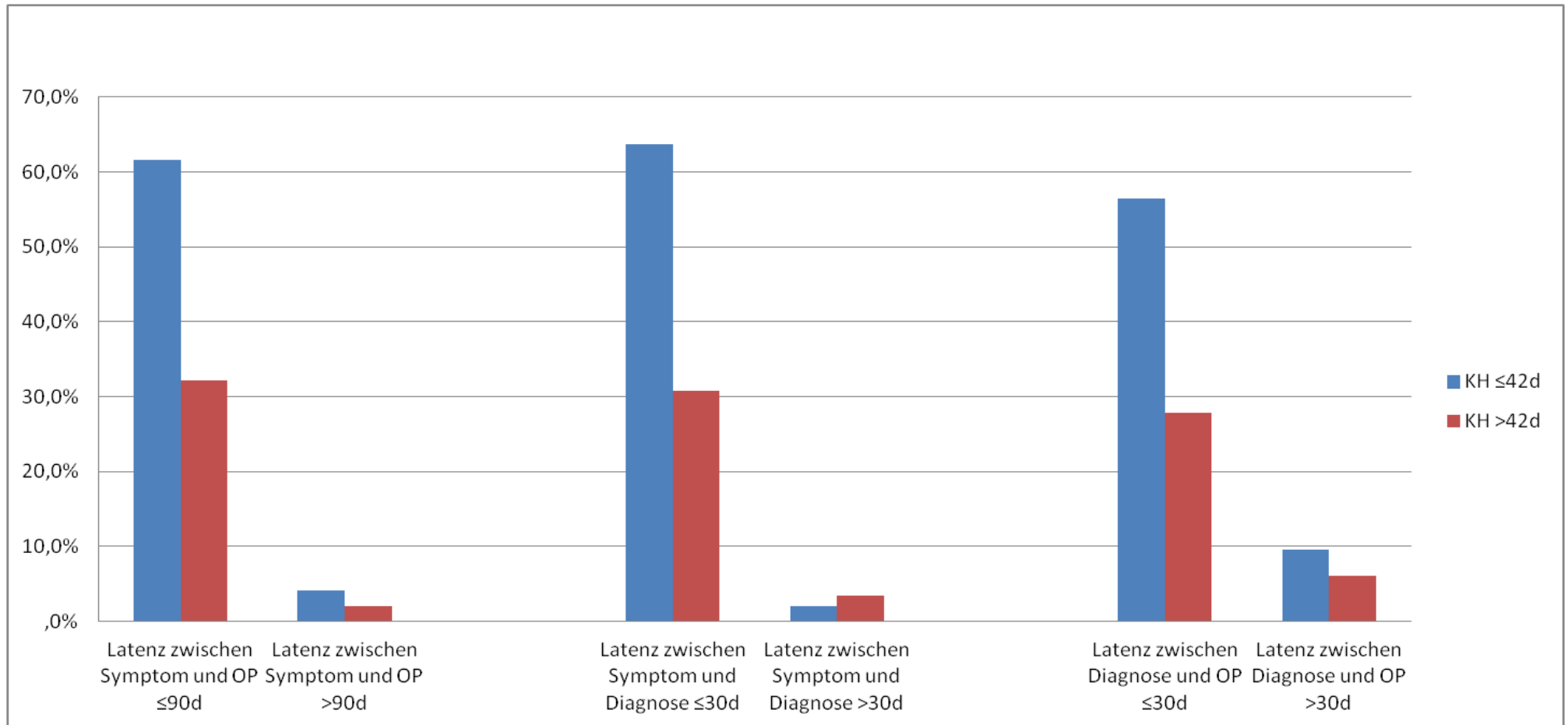
Grafik 3.4.3.A: Einfluss der Latenzen auf die Länge der Respiratortherapie



Grafik 3.4.3.B: Einfluss der Latenzen auf die Länge des intensivstationären Aufenthalts



Grafik 3.4.3.C: Einfluss der Latenzen auf die Länge des Krankenhausaufenthalts



### 3.5. Verlaufsbestimmende Faktoren

#### 3.5.1. Frühe Ereignisse

Die prädisponierenden Faktoren für ein frühes Ereignis werden in Tabelle 3.5.1.A aufgelistet.

Die Variable mit der höchsten Hazard Ratio in der uni- und multivariaten Analyse ist die mechanische Kreislaufunterstützung ( $p < 0,000$ ). Patienten, die während und nach der Operation eine intraaortale Ballonpumpe (IABP), ein rechtsventrikuläres Unterstützungssystem (RVAD) oder eine extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) benötigten, hatten in der multivariaten Analyse ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für ein frühes Ereignis.

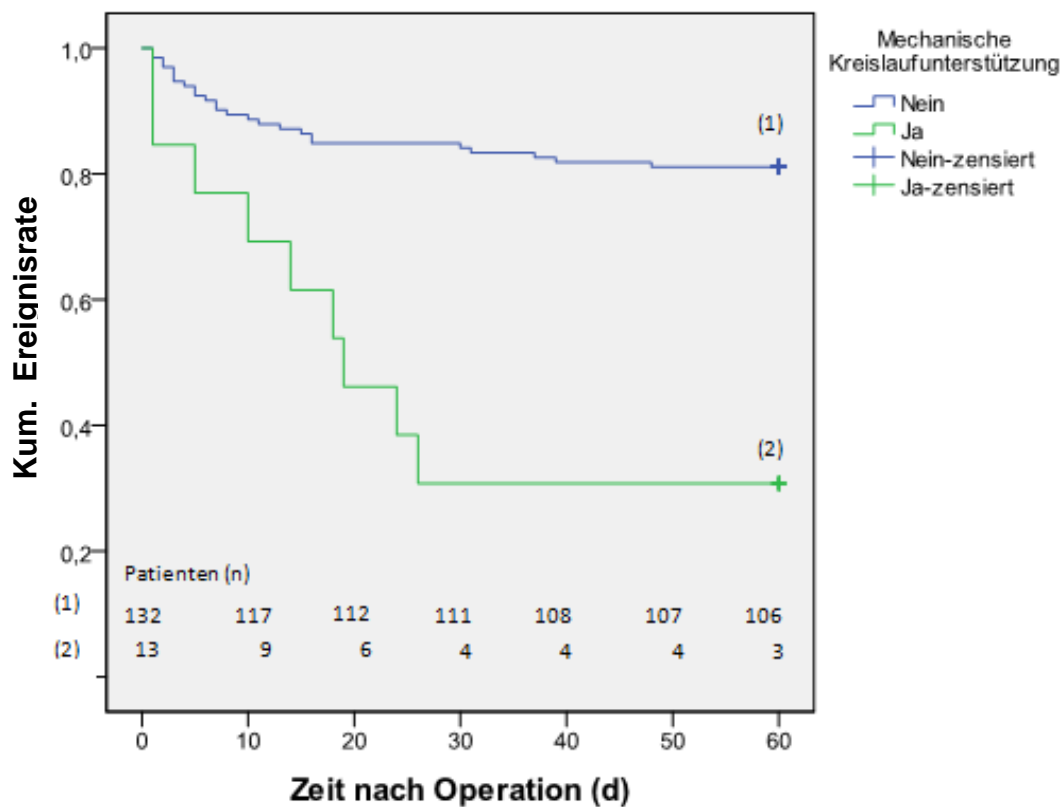
Andere Parameter wie Alter, Diabetes mellitus, das Vorhandensein von Vegetationen bzw. die Ausbreitung der Infektion über die Klappenprothese hinaus waren nicht mit einem erhöhten Risiko für ein frühes Ereignis assoziiert. Ebenso zeigte sich kein häufigeres Auftreten früher Ereignisse bei einer frühen PVE im Vergleich zu einer späten PVE.

*Tabelle 3.5.1.A: Univariate und multivariate Cox-Regression der frühen Ereignisse*

Univariate COX Regression Frühe Ereignisse	Hazard Ratio (Exp(B))	95% Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Risikofaktoren</b>			
Mechanische Kreislaufunterstützung	4,931	2,288-10,630	< 0,000
NYHA IV	4,084	1,818-9,174	0,001
Präop. Intubiert	3,124	1,514-6,445	0,001
Schock	3,104	1,422-6,779	0,003
Akuizität:Notfall	3,084	1,290-7,313	0,001
Latenz Symptom Diagnose > 30d	3,059	1,190-7,865	0,015
Nierenversagen	3,005	1,535-5,881	0,001
Präop. Katecholamingabe	2,804	1,360-5,779	0,004
LVEF< 40%	2,727	1,174-4,394	0,012
Präop. Laktat $\geq$ 2 mmol/l	2,400	1,185-4,861	0,012
EURO Score (logistisch)> 40	1,885	1,002-3,591	0,050
CPB Zeit	1,005	1,001-1,009	0,026
<b>Multivariate COX Regression Frühe Ereignisse</b>			
<b>Risikofaktoren</b>			
Mechanische Kreislaufunterstützung	3,823	1,742-8,389	0,001
Latenz Symptom Diagnose > 30d	3,130	1,202- 8,149	0,019
Nierenversagen	2,322	1,113-4,845	0,025

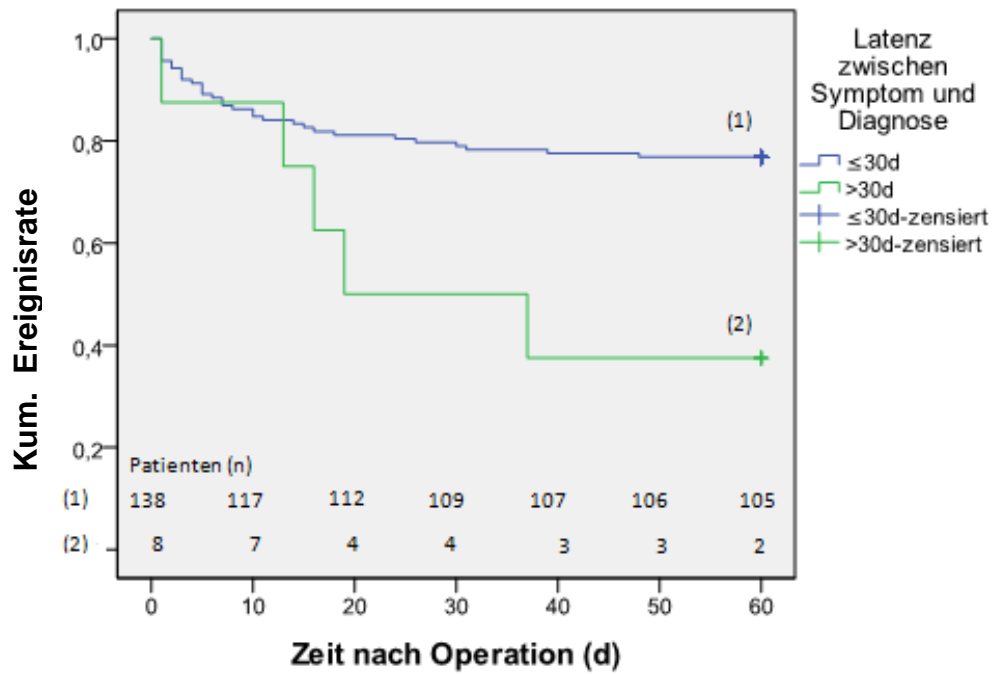
In der multivariaten Regression nach Cox zeigten sich drei Variablen als prädiktiv für frühe Ereignisse: die mechanische Kreislaufunterstützung, der verlängerte Zeitraum (>30d) zwischen Symptom und Diagnose (mit einer 3,1-fachen Risikoerhöhung) sowie das akute Nierenversagen mit einer Risikoerhöhung von 2,3. Der Einfluss dieser drei Faktoren ist in den Grafiken 3.5.1B, 3.5.1.C und 3.5.1.D anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

*Grafik 3.5.1B: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisrate bei Patienten mit und ohne mechanischer Kreislaufunterstützung*

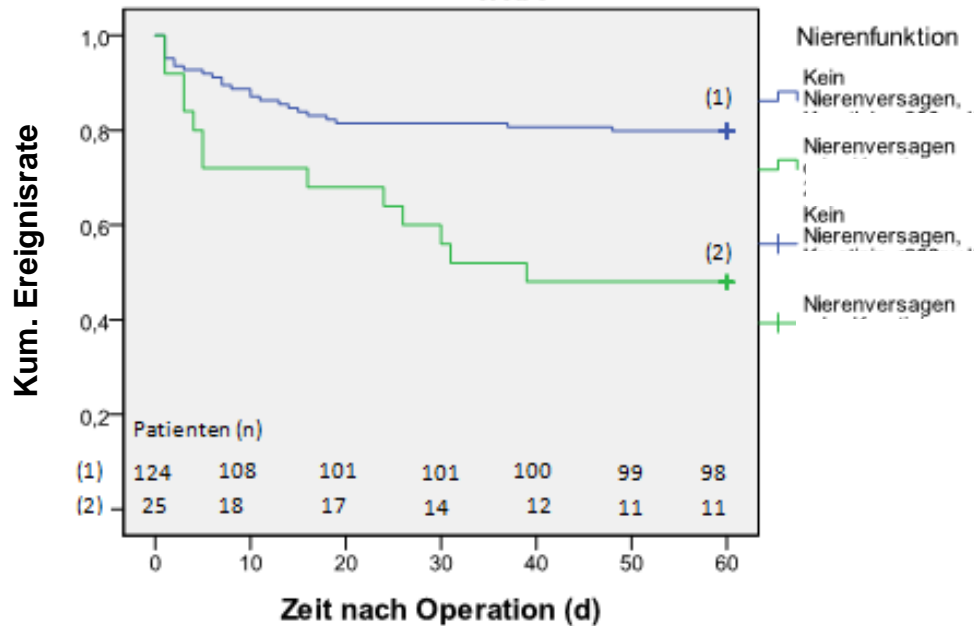




Grafik 3.5.1C: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisrate bei Patienten mit einer Latenz von weniger und mehr als 30 Tagen zwischen Symptom und Diagnose



Grafik 3.5.1D: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisraten bei Patienten mit und ohne akutem präoperativen Nierenversagen



### 3.5.2. Späte Ereignisse

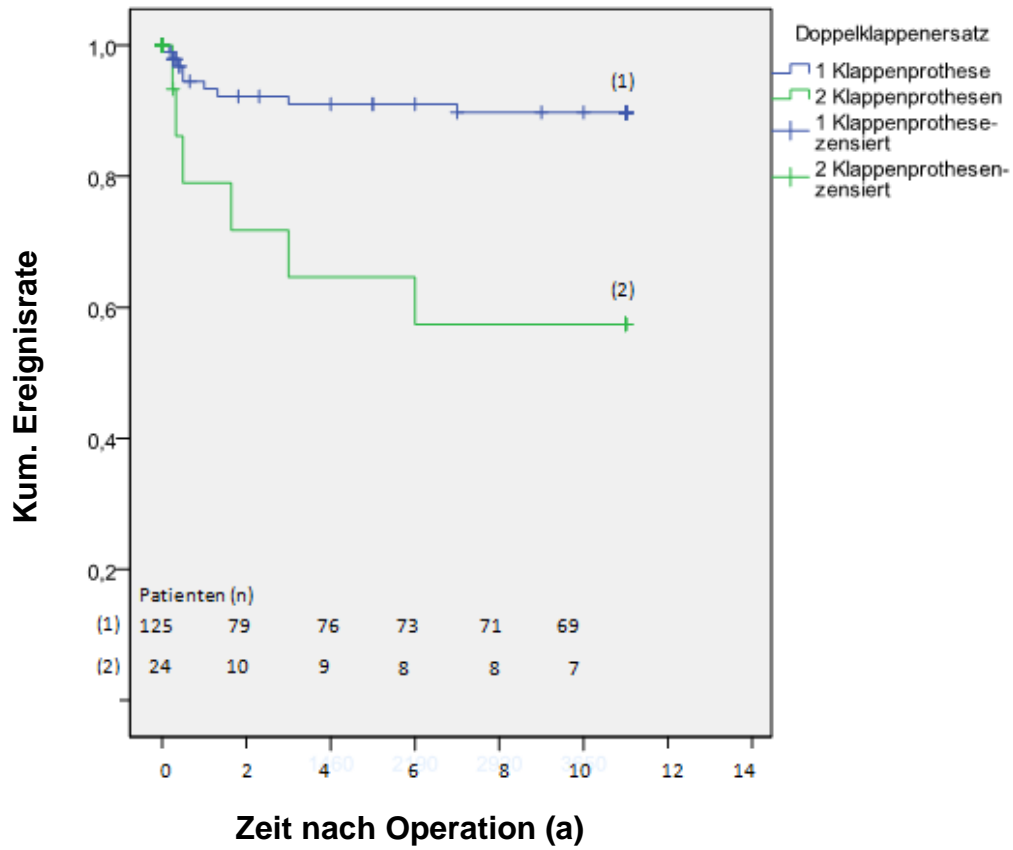
Für späte Ereignisse wurde ebenso eine univariate und eine multivariate Regression nach Cox durchgeführt (Tab. 3.5.2.A).

In der multivariaten Regression nach Cox zeigte sich alleinig die Variable Doppelklappenersatz als signifikant ( $p=0,005$ ). Hier zeigte die Berechnung sogar ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für die Patienten mit zwei Herzklappenprothesen. In der Grafik 3.5.2.B ist dieser Sachverhalt in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

*Tabelle 3.5.2 A: Univariate und multivariate Cox Regression der späten Ereignisse*

Univariate Cox Regression Späte Ereignisse	Hazard Ratio (Exp(B))	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Risikofaktoren			
Latenz Symptom OP > 90d	4,391	1,016-19,591	0,034
Doppelklappenersatz	4,005	1,368-11,730	0,006
Multivariate Cox Regression Späte Ereignisse	Hazard Ratio (Exp(B))	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Risikofaktoren			
Doppelklappenersatz	4,446	1,568-12,608	0,005

Grafik 3.5.2B: Kaplan-Meier-Darstellung der Ereignisrate bei Patienten mit und ohne Doppelklappenersatz



### **3.5.3. Faktoren für einen vermehrten Ressourcenverbrauch**

Um Risikofaktoren für den vermehrten Ressourcenverbrauch zu ermitteln, wurde die binär logistische Regression angewandt. Auch hier wurde zunächst die Signifikanz der einzelnen Variablen in der univariaten Analyse berechnet, um anschließend in einer multivariaten Analyse die gegenseitige Einflussnahme der Variablen darzustellen. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 3.5.3 A.

Zunächst wurde die prolongierte Respiratortherapie betrachtet, wobei eine Respiratortherapie, die länger als 3 Tage im postoperativen Verlauf durchgeführt wurde, als vermehrter Ressourcenverbrauch definiert wurde. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse die präoperative Intubation als hochsignifikant ( $p < 0,000$ ). Patienten, die bereits intubiert in die Klinik eingewiesen wurden, hatten ein 10-fach erhöhtes Risiko auch postoperativ länger als 3 Tage maschinell beatmet zu werden.

In der multivariaten binär logistischen Regression zeigten sich dann vier Variablen als prädisponierend für eine prolongierte Inanspruchnahme der Respiratortherapie nach der Operation. Weiterhin mit der größten Risikoerhöhung verbunden, war die bereits präoperativ bestehende Intubation. Ausserdem prädisponierend waren ein kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt, eine mechanische Kreislaufunterstützung und ein Notfalleingriff.

Der verlängerte Aufenthalt auf der Intensivstation wurde ebenfalls in der binär logistischen Regression analysiert und anschließend eine multivariate Analyse durchgeführt. In der univariaten Regression zeigte sich die mechanische Kreislaufunterstützung als der Parameter mit der größten Risikoerhöhung für einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation nach der Operation. Auch hier zeigte sich die präoperativ bestehende Intubation als bedeutender Einflussfaktor für die Länge des Intensivaufenthalts. Ein akutes Nierenversagen und ein vorbestehender Diabetes mellitus zählten ebenso zu den Risikofaktoren.

In der multivariaten binär logistischen Regression für die verlängerte intensivmedizinische Betreuung präsentierten sich noch zwei Variablen als verlaufsbestimmend: die mechanische Kreislaufunterstützung und die präoperativ bereits bestehende Intubation.

Für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt (Verweildauer von über 42 Tagen) zeigten sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten binär logistischen Regression zwei Variablen als signifikant. Die Einstufung der Re-Operation als

Notfalleingriff und das Alter der Patienten. Da das Alter hier als metrische Variable betrachtet wurde, muss also mit jeder Erhöhung des Lebensalters um ein Jahr mit einer Erhöhung des Risikos um 3,5 % gerechnet werden, länger als 42 Tage im Krankenhaus zu verbringen.

Abschließend wurden die Patientengruppen betrachtet, die zu mindestens einer der drei Gruppen des vermehrten Ressourcenverbrauchs zuzurechnen waren, also eine Respiratortherapie über 3 Tage benötigten und/oder länger als 7 Tage auf der Intensivstation verbrachten und/oder länger als 42 Tage im Krankenhaus verweilten, und mit der Patientengruppe verglichen die zu keiner dieser Gruppen zugehörig war. Hier ergaben sich in der univariaten binär logistischen Regression folgende Ergebnisse: mit der größten Risikoerhöhung war die präoperativ bestehende Intubation verbunden ( $p=0,031$ ). Ausserdem mit einer Risikoerhöhung verbunden waren die präoperative Applikation von Katecholaminen, das akute Nierenversagen, das Alter (im Sinne einer Risikoerhöhung pro Jahr) und die OP Dauer (Risikoerhöhung pro Minute).

In der multivariaten Analyse für die generell vermehrte Inanspruchnahme einer oder mehrerer der drei Ressourcen, war wiederum die präoperative Intubation mit einem 3,6-fach erhöhtem Risiko verbunden ( $p=0,049$ ). Auch hier zeigten sich die metrischen Variablen aus der univariaten Analyse signifikant. Pro Jahr, bezogen auf das Alter der Patienten, stieg das Risiko einer vermehrten Ressourceninanspruchnahme um 3,4 % ( $p=0,015$ ) und pro Minute OP-Dauer stieg das Risiko um 0,6 % ( $p=0,017$ ).

Die Prädiktoren und der erhöhte Ressourcenverbrauch sind in den Grafiken 3.5.3B, 3.5.3C und 3.5.3D veranschaulicht (die kontinuierlichen Variablen Alter und OP-Dauer sind nicht dargestellt).

Tabelle 3.5.3.A: Übersicht über die Risikofaktoren für den vermehrten Ressourcenverbrauch

		Respirator >3 d			Intensivstation >7 d			Krankenhausaufenthalt >42 d			Respirator >3 d u./o. ITS >7 d u./o. KH Aufenthalt >42 d		
		HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert
<b>Risikofaktoren univariat</b>	Diabetes mellitus	2,485	1,090-5,664	0,030	2,337	1,074-5,088	0,032	/	/	/	/	/	/
	Nierenversagen	4,904	1,887-12,746	0,001	3,176	1,292-7,810	0,012	/	/	/	2,481	1,011-6,235	0,047
	Präop. intubiert	10,000	2,895-34,542	<0,000	4,333	1,465-12,819	0,008	/	/	/	3,672	1,124-11,994	0,031
	EuroSCORE logistisch > 40%	2,344	1,063-5,168	0,035	2,303	1,112-4,770	0,025	/	/	/	/	/	/

Tabelle 3.5.3.A: Übersicht über die Risikofaktoren für den vermehrten Ressourcenverbrauch

		Respirator >3 d			Intensivstation >7 d			Krankenhausaufenthalt >42 d			Respirator >3 d u./o. ITS >7 d u./o. KH Aufenthalt >42 d		
		HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert
	mechanische Kreislaufunterstützung	8,654	2,469-30,336	0,001	5,750	1,665-19,854	0,006	/	/	/	/	/	/
	präop. Laktat > 2mmol/l	2,782	1,036-7,467	0,042	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	präop. Katecholamine	5,654	1,845-17,325	0,002	/	/	/	/	/	/	3,193	1,075-9,488	0,037
	Kürzlich MI*	6,966	1,640-29,579	0,009	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	intraop. Laktat ≥ 10 mmol/l	4,044	1,145-14,289	0,030	/	/	/	/	/	/	/	/	/



Tabelle 3.5.3.A: Übersicht über die Risikofaktoren für den vermehrten Ressourcenverbrauch

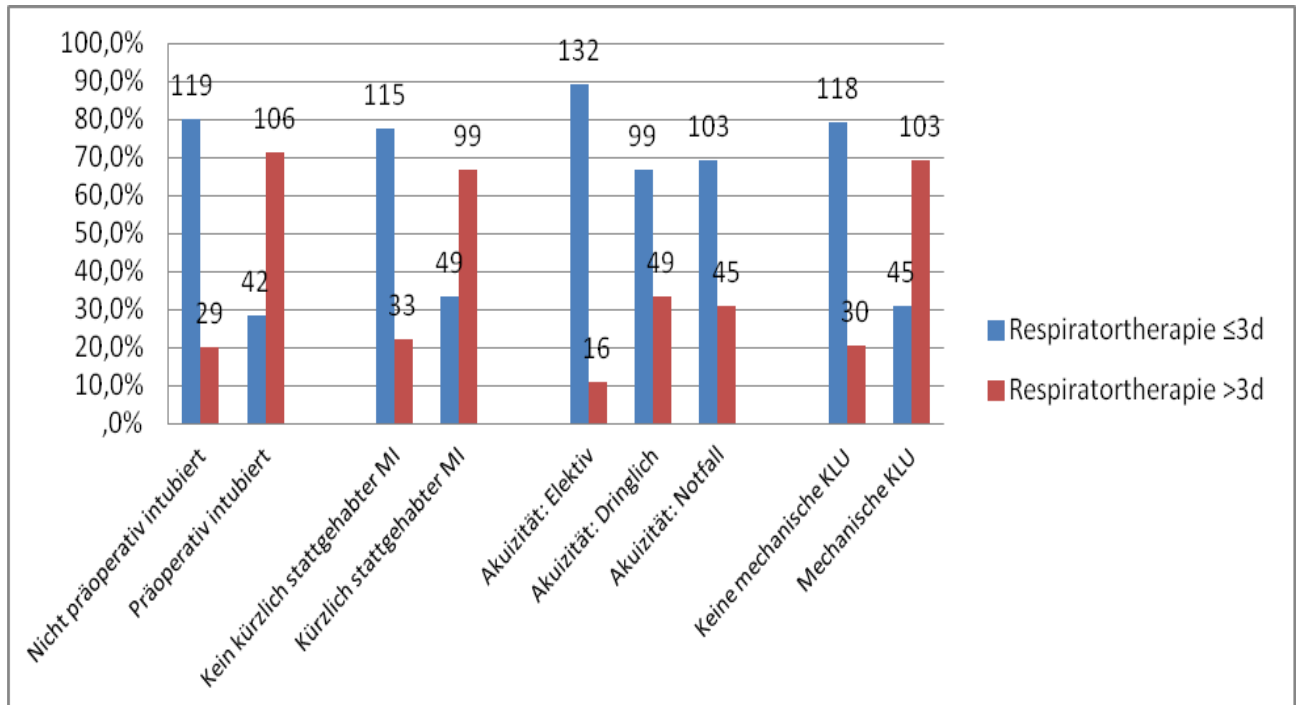
		Respirator >3 d			Intensivstation >7 d			Krankenhausaufenthalt >42 d			Respirator >3 d u./o. ITS >7 d u./o. KH Aufenthalt >42 d		
		HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert	HR (Exp(B))	95 % KI	p-Wert
	Akuizität	5,125	1,587- 16,550	0,009	/	/	/	2,463	1,040- 5,833	0,040	/	/	/
	Alter	/	/	/	/	/	/	1,033	1,004- 1,063	0,023	1,037	1,010- 1,064	0,007
	OP Dauer	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1,005	1,001- 1,009	0,029
<b>Risikofaktoren multivariat</b>	Präop. intubiert	11,131	2,587- 47,889	0,001	4,307	1,318- 14,071	0,016	/	/	/	/	/	/
	mechanische Kreislaufunterstützung	6,959	1,557- 31,105	0,011	4,691	1,299- 16,939	0,018	/	/	/	/	/	/
	Kürzlich MI*	7,443	1,505- 36,813	0,014	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tabelle 3.5.3.A: Übersicht über die Risikofaktoren für den vermehrten Ressourcenverbrauch

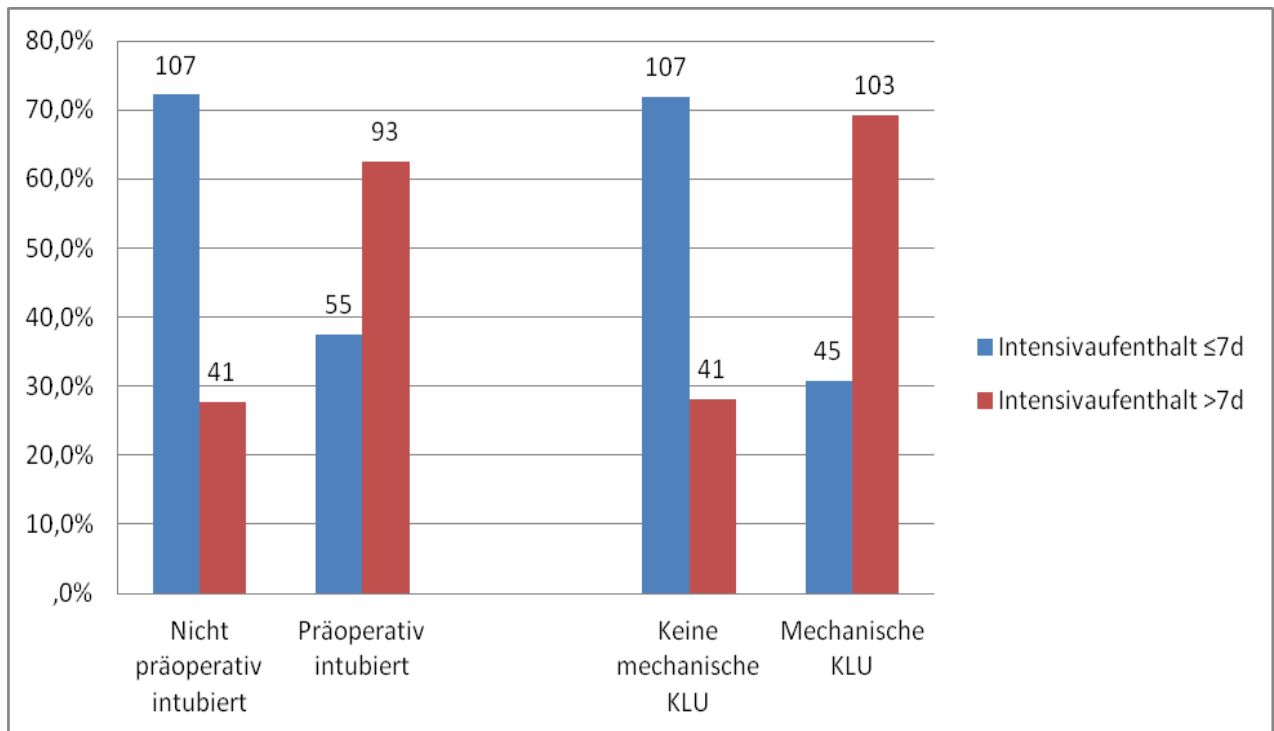
		Respirator >3 d			Intensivstation >7 d			Krankenhausaufenthalt >42 d			Respirator >3 d u./o. ITS >7 d u./o. KH Aufenthalt >42 d		
		<i>HR (Exp(B))</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-Wert</i>	<i>HR (Exp(B))</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-Wert</i>	<i>HR (Exp(B))</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-Wert</i>	<i>HR (Exp(B))</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-Wert</i>
	Akuizität	4,720	1,336- 16,672	0,016	/	/	/	2,579	1,069- 6,220	0,020	/	/	/
	Alter	/	/	/	/	/	/	1,035	1,006- 1,066	0,035	1,034	1,007- 1,063	0,015
	OP-Dauer	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1,006	1,001- 1,010	0,017

\*MI=Myokardinfarkt

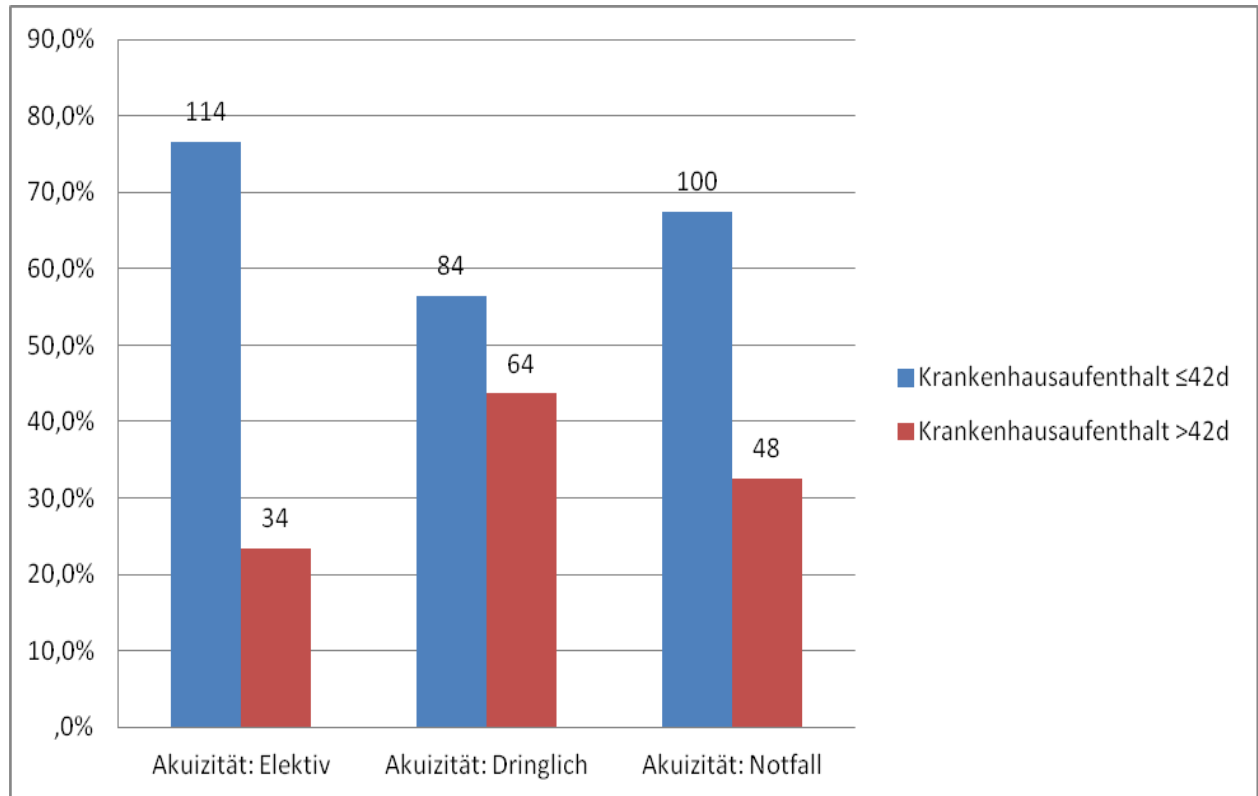
Grafik 3.5.3.B: Einflussfaktoren für die Länge der Respiratortherapie



Grafik 3.5.3.C Einflussfaktoren auf die Länge des intensivstationären Aufenthalts



Grafik 3.5.3.D: Einfluss der Akuität auf die Länge des Krankenhausaufenthalts



#### **4. Diskussion**

Die Endokarditis von Herzklappenprothesen stellt eine ernste Komplikation in der Herzchirurgie dar und ist die schwerste Form der infektiösen Endokarditis. Sie geht mit einer hohen Letalität einher und tritt bei bis zu 6% der Patienten mit Herzklappenprothesen auf. Insbesondere eine erschwerte Diagnostik und die Unsicherheit bei der Wahl des Operationszeitpunkts führen im klinischen Alltag zu Verzögerungen, die potentiell zu einem schlechterem postoperativen Verlauf führen können. Die Datenlage zu dem Einfluss dieser Latenzen auf das Outcome ist spärlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 149 Patienten untersucht, die in einem Zeitraum von 10 Jahren aufgrund einer Prothesenendokarditis einem kardiochirurgischen Re-Klappenersatz unterzogen wurden. Neben der Bestimmung allgemeiner verlaufsbestimmender Faktoren und der Analyse der vermehrten Inanspruchnahme von nosokomialen Ressourcen, wurde ein besonderer Fokus auf die Untersuchung des Einflusses von Latenzen zwischen den ersten Symptomen einer PVE und den konsekutiv gestellten Diagnosen, sowie der stattgehabten Operation gelegt.

##### **4.1. Einfluss der Latenz zwischen Symptom-Beginn und Diagnose auf den postoperativen Verlauf**

Eine zentrale Frage der vorliegenden Arbeit war, inwieweit sich prolongierte Zeiträume zwischen den ersten Symptomen einer PVE, der gestellten Diagnose und der stattgehabten Operation auf den Verlauf nach Re-Klappenersatz auswirken. Der Zeitraum bis zur Diagnose der Erkrankung ist hierbei ein Punkt der gesondert untersucht wurde. Die in der Literatur beschriebene geringere Sensitivität der TEE und der Blutkulturen im Vergleich zur Diagnostik bei NVE stellt ein Problem bei der Diagnostik der PVE dar (22). Somit können Zeiträume resultieren, in denen Patienten an einer PVE leiden, jedoch noch nicht gezielt behandelt werden. Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen, die bei 30-70% der Patienten auftreten (23), sollte eine möglichst frühe Diagnose angestrebt werden, um die bestmögliche Versorgung des Patienten zu gewährleisten. Dass eine lange Latenz zwischen Symptom-Beginn und Bestätigung der Diagnose und somit ein später Therapiebeginn mit negativen

Folgen assoziiert ist, konnte hier für die chirurgische Behandlung der PVE gezeigt werden. Eine Latenz von über 30 Tagen zwischen den ersten Symptomen und der richtig gestellten Diagnose ging mit einem dreifach erhöhten Risiko für ein frühes Ereignis einher. Verschiedene Vergleichsstudien untersuchen zwar den Einfluss des Operationszeitpunkts bei gesicherter Diagnose einer PVE, jedoch wurde der Einfluss eines verlängerten Symptom-Diagnose-Intervalls in dieser Form noch nicht untersucht. Dieser relativ starke Einfluss auf den postoperativen Verlauf zeigt, dass die Initiierung einer antimikrobiellen Therapie im Falle eines klinischen Verdachts auf eine Prothesenendokarditis von immanant wichtiger Bedeutung ist. Dies wird besonders augenscheinlich, betrachtet man im Vergleich die Resultate der Gruppe mit einem verlängerten Intervall zwischen Diagnose und OP. In dieser Gruppe wurden nahezu alle Patienten antimikrobiell behandelt, was in der Regressionsanalyse zu keinen vermehrten Ereignissen führte. Es scheint somit nicht ratsam die Therapie bis zum Beweis durch echokardiographische oder blutkulturelle Befunde hinauszuzögern.

Es erscheint sinnvoll, dass alle Patienten, die Träger einer Herzklappenprothese sind und an einer unklaren Infektsymptomatik leiden, an ein Zentrum mit Erfahrung bei der Diagnostik dieses Krankheitsbildes überwiesen werden. Untersuchungen von Chirillo et. al (24) zeigten, dass insbesondere die enge Zusammenarbeit von Kardiologen, Kardiochirurgen und Mikrobiologen zu einem signifikant besseren Resultat führt.

#### **4.2. Einfluss der Latenz zwischen Diagnose und Operation auf den postoperativen Verlauf**

Der Einfluss eines frühen bzw. eines späten Operationszeitpunkts wurde bereits in diversen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Lalani et al. konnten zeigen, dass verglichen mit einer antibiotischer Behandlung, die frühzeitige chirurgische Therapie nicht mit einer geringeren Letalität verbunden ist, solange keine klare OP-Indikation besteht (25). Unbestritten ist jedoch der Vorteil einer frühen chirurgischen Intervention bei Patienten mit schweren Komplikationen (dekompensierte Herzinsuffizienz, Prothesendehiszenz, Abszess) (3,26). Andere Autoren plädieren für eine generelle frühe Re-Operation, unabhängig von vorhandenen oder nicht vorhandenen Komplikationen, um den postoperativen Verlauf positiv zu beeinflussen (27).

In dieser Studie konnte kein Einfluss einer Latenz von mehr als 30 Tagen zwischen der Diagnose und der Operation auf das Auftreten von Ereignissen dargestellt werden. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, kann dies mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der bereits initiierten antimikrobiellen Therapie in Verbindung gebracht werden. Tendenziell zeigte sich jedoch bei Patienten mit einem Zeitraum von über 90 Tagen zwischen Symptom-Beginn und Operation ein vermehrtes Auftreten von späten Ereignissen, mit entsprechender Risikoerhöhung. Ebenso kam es bei dieser Gruppe zu einem vergleichsweise erhöhten Ressourcenverbrauch, wenn auch hier keine Signifikanz gezeigt werden konnte. Somit zeigte sich insgesamt im Vergleich kein eindeutiger Nachteil für später operierte Patienten, so denn eine antimikrobielle Therapie initiiert worden war. Jedoch waren Zeichen der fortgeschrittenen kardiopulmonalen Dekompensation Risikofaktoren für frühe und späte Ereignisse (siehe 4.3.), so dass zumindest ein Operationszeitpunkt vor dem Eintreten einer Dekompensation gewählt werden sollte. Musci et. al geben dazu ähnliche Empfehlungen ab (28). Desweiteren sollten Patienten, die aufgrund einer PVE antimikrobiell behandelt werden, engmaschig überwacht werden, um eine klinische Verschlechterung frühzeitig zu erkennen und eine Operation noch vor dem Eintreten einer Dekompensation durchzuführen. Truninger et.al stellten bereits 1999 in einer retrospektiven Studie fest, dass nur Patienten, die hämodynamisch stabil sind, nicht an einer Staphylokokkeninfektion leiden und engmaschig überwacht werden, allein mit einer antimikrobiellen Therapie behandelt werden sollten (29).

#### **4.3. Einfluss des präoperativen Status auf den postoperativen Verlauf**

Für den postoperativen Verlauf konnten verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Ereignissen ermittelt werden. Dabei kamen in der multivariaten Analyse für die frühen Ereignisse primär Risikofaktoren zur Darstellung, die für einen Zustand der fortgeschrittenen kardiopulmonalen Dekompensation sprechen. Für einen starken Einfluss eines kritischen präoperativen Status auf den postoperativen Verlauf spricht die hohe Signifikanz der mechanischen Kreislaufunterstützung, zusätzlich in der univariaten Analyse eine hohe Signifikanz der präoperative Intubation, des Schocks oder der präoperativen Katecholamingabe. Somit zeigte sich der präoperative Status als höchst prädiktiv für den postoperativen Verlauf. Unsere Untersuchungen bestätigen hierbei



frühere Studien, in denen die gleichen Prädiktoren nachgewiesen werden konnten (27, 28). Es zeigte sich in dieser Arbeit der Mitralklappenersatz bzw. der Doppelklappenersatz nicht als Prädiktor für frühe Ereignisse. Dass die Notfall-Operation ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität nach Re-Operation bei PVE ist, wurde bereits in früheren Arbeiten hervorgehoben (29). Im Gegensatz zu David et. al konnte hier kein Einfluss einer unkontrollierten intrakardialen Infektion auf den postoperativen Verlauf gezeigt werden (30). 90 Patienten (60,4%) wiesen in dieser Arbeit eine lokal unkontrollierte Infektion auf. Dies verdeutlicht den Zustand der fortgeschrittenen Infektion, in der sich etwa zwei Drittel der Patienten befanden. Eine adäquate chirurgische Herdsanierung ist Voraussetzung, um die Infektsituation beherrschbar zu machen.

Desweiteren konnte ein negativer Effekt der akuten Niereninsuffizienz gezeigt werden. Dies kann sowohl als erweitertes klinisches Symptom einer akuten kardialen Dekompensation verstanden werden als auch als Folge der Prothesenendokarditis selbst, im Sinne von thrombembolischen Niereninfarkten oder Glomerulonephritiden. Ein Einfluss des Alters auf die Letalität und das Auftreten von frühen oder späten Ereignissen konnte nicht gefunden werden. Bei einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren scheint dieses Ergebnis nicht zu überraschen.

Für die späten Ereignisse zeigte sich in der multivariaten Analyse nach COX einzig der Doppelklappenersatz als unabhängiger Risikofaktor mit einer Risikoerhöhung um das Vier- bis Fünffache. Die Affektion mehrerer Klappen mit konsekutivem Ersatz führt also zu einem eindeutig schlechteren Langzeitergebnis, wobei hier betont werden muss, dass alle Doppelklappenersätze aufgrund einer endokarditischen Affektion beider Klappen erfolgte. Das Einbringen von mehr Fremdmaterial scheint also zu einem schlechteren Langzeitverlauf zu führen. Andererseits könnte die operative Sanierung der Mitralklappe selbst als Risikofaktor gelten wie Musci et. al in ihrer Untersuchung, für die 30 Tages-Letalität, beschreiben (28). Andere Zentren konnten jedoch, wie auch in dieser Untersuchung, keinen Zusammenhang zwischen dem Mitralklappenersatz und frühen Ereignissen finden (30, 31).

#### 4.4. Determinanten für einen erhöhten Ressourcenverbrauch

Neben den immer noch hohen Letalitätszahlen aufgrund von Prothesenendokarditiden führt diese Erkrankung außerdem zu einer immensen Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen, hierbei insbesondere von intensivstationären Einrichtungen (33).

Für die prolongierte Inanspruchnahme der Respiratortherapie, des Intensivaufenthalts und des gesamten Krankenhausaufenthalts wurden Risikofaktoren für das vorliegende Patientenkollektiv bestimmt. Patienten, die bereits präoperativ intubiert waren, wurden signifikant länger als drei Tage post operationem beatmet. Der Notfalleingriff, der kürzlich stattgehabte Myokardinfarkt, sowie eine etablierte mechanische Kreislaufunterstützung zeigten sich ebenso als Risikofaktor. Die Schlussfolgerung hieraus ist, dass Patienten, die bereits in einem Zustand der fortgeschrittenen kardialen Dekompensation und konsekutiver pulmonaler Funktionseinschränkung, im Sinne eines Lungenödems bzw. eine höhergradigen pulmonalen Stauung, einer Operation zugeführt wurden, häufiger eine verlängerte Respiratortherapie in Anspruch nehmen mussten. Für den verlängerten Intensivaufenthalt zeigten sich ebenso die mechanische Kreislaufunterstützung und die präoperativ bestehende Intubation als Risikofaktor. Bei der Untersuchung der Risikofaktoren für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zeigte sich dann wieder die Einstufung der chirurgischen Intervention als Notfalleingriff als Risikofaktor. Zusätzlich konnte pro Erhöhung des Lebensalters um ein Jahr ein etwa 1,03fach höheres Risiko gezeigt werden, eine Zeitspanne von über 42 Tagen im Krankenhaus zu verbringen. Dies ist insofern interessant, da ein höheres Lebensalter in den vorangegangenen Analysen nicht mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet war. Es scheint jedoch eine längere Rekonvaleszenz nach sich zu ziehen. Schlussendlich wurden Risikofaktoren für eine verlängerte Inanspruchnahme einer der drei Ressourcen, Respiratortherapie, Intensivaufenthalt und Krankenhausaufenthalt bestimmt. Neben den bereits gezeigten Risikofaktoren, zeigten sich hier noch die präoperativ bestehende Katecholamintherapie, sowie die Operationsdauer, im Sinne einer Risikoerhöhung pro Operationsminute um 0,6%, als signifikant. Aus den vorliegenden Daten ist nicht ersichtlich, ob dies aufgrund einer längeren Aortenklemmzeit und somit eines offensichtlich schwereren Befundes mit

folgender aufwendiger chirurgischer Sanierung vergesellschaftet ist, oder eine längere Zeit an der Herz- Lungen Maschine widerspiegelt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Ressourcen-Inanspruchnahme von einem kritischen präoperativen Zustand maßgeblich beeinflusst wird. Insbesondere konnte dies an den Risikofaktoren der mechanischen Kreislaufunterstützung, Notfallindikation, der bereits präoperativ bestehenden Beatmung und Alter demonstriert werden, die sich als maßgeblich für eine erhöhte Inanspruchnahme der Respiratortherapie, der intensivstationären Verweildauer sowie der gesamten Krankenhausverweildauer zeigten. Es konnte bereits für die NVE gezeigt werden, dass präoperatives Nierenversagen, Notfallprozeduren und die aktive Infektion mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer vergesellschaftet sind (34). Für die beschriebenen Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität nach Re-Operation aufgrund einer PVE konnte außerdem ein enger Bezug zu den Determinanten für eine erhöhte Ressourceninanspruchnahme gezeigt werden (35). In dieser Arbeit hingegen konnte keine signifikante Verbindung zwischen einer erhöhten Ressourcen-Inanspruchnahme und Letalität gefunden werden. Die bereits für die NVE gezeigten Risikofaktoren konnten jedoch auch für die Prothesenendokarditis bestätigt werden.

Die Prothesenendokarditis ist somit nicht nur ein Krankheitsbild mit einer hohen Letalität, sondern führt außerdem, wie in dieser Arbeit bestätigt wurde, zu einer bedeutenden Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen. Ein kritischer präoperativer Status und die mechanische Kreislaufunterstützung führen zu längeren ITS-Zeiten und ein höheres Alter und eine Notfall OP-Indikation führt zu einer längeren Krankenhausverweildauer. Da ein kritischer präoperativer Status eine vermehrte Inanspruchnahme bedingt, sollte eine chirurgische Sanierung vor kardialer Dekompensation angestrebt werden.

#### **4.5. Aktuelle Leitlinien und idealer Operationszeitpunkt**

Nach den hier erhobenen Daten sollte eine operative Sanierung angestrebt werden, bevor es zu einem Zustand einer fortgeschrittenen kardiopulmonalen Dekompensation kommt. Die Notfallindikationen der ESC können hierbei nur unterstrichen werden. Somit sollten Patienten, die antimikrobiell behandelt werden, durchgehend überwacht werden, um den Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung unverzüglich zu erkennen.

Wichtiger als die Wahl des Operationszeitpunkts und somit entscheidender für den postoperativen Verlauf scheint jedoch die initial rechtzeitig gestellte Diagnose und der Beginn einer antimikrobiellen Therapie zu sein. Mit der rechtzeitigen Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum und der Besprechung jedes individuellen Falls in einem Team aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Mikrobiologen kann nicht nur die Diagnostik rasch erfolgen sondern auch eine adäquate Therapie festgelegt werden. Dies dürfte indirekt zu einer Optimierung des Operationszeitpunkts führen und die Ergebnisse der PVE-Behandlung entscheidend verbessern.

#### **4.6. Limitationen**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der Patientenkohorte. Somit wurde kein Patient einem spezifischen Behandlungsschema zugeordnet. Die ausgeführten Konklusionen bezüglich der berechneten Prädiktoren und der postoperativen Ereignisse ist aufgrund der kleinen Patientenzahl limitiert. Desweiteren handelt es sich um die Erfahrung nur eines Zentrums und die eingeschlossenen Patienten wurden von verschiedenen peripheren Krankenhäusern zuverwiesen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters konnte keine Gruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, mit einer rein chirurgisch therapierten Gruppe verglichen werden. Schlussendlich wurden jedoch alle Patienten der letzten Dekade eingeschlossen und konsequent über einen adäquaten Zeitraum nachverfolgt.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 5–12
2. Suttorp N, Mielke M, Kiehl W. Infektionskrankheiten: Verstehen, erkennen, behandeln. S. 337
3. 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). European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413
4. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. Die Innere Medizin, Referenzwerk für den Facharzt. S. 217
5. Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Besthorn HP. Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. S. 609
6. Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Baum K. Innere Medizin. S. 40
7. Englberger L, Carrel TP. Prothesenendokarditis - Inzidenz, Diagnostik und Therapie. Herz- Thorax- Gefäßchirurgie 14:4±12 (2000)
8. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstruo P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol 2006; 33: 401–407
9. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. New England Journal of Medicine. N Engl J Med 2013; 368:1425-1433

10. 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):1354-1361.
11. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, Rollán MJ, San Román JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):760-5.
12. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, Newburger JW, Gerber MA, Shulman ST, Pallasch TJ, Gage TW, Ferrieri P. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 1998 Dec 22-29;98(25):2936-48.
13. 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. *Clinical Infectious Disease*. 2000 Apr; 30(4):633-8.
14. Maronde B. Endokarditis-Wann den Darm spiegeln? *Medical Tribune*, 2014 Jan (Accessed June 2014 at <http://www.medical-tribune.de/medizin/fokus-mezizin/artikeldetail/endokarditis-wann-den-darm-spiegeln.html>)
15. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 1997 Mar; 6(2):204-11.
16. Naber CK, Bartel T, Eggebrecht H, Erbel R. Diagnosis of endocarditis today: Duke criteria or clinical judgment? *Herz*. 2001 Sep; 26(6):379-90.
17. 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 Sep; 25(3):713-9.

18. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Caviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005 Jul; 91(7):954-9.
19. Gabbieri D, Dohmen PM, Linneweber J, Grubitzsch H, von Heymann C, Neumann K, Halle E, Konertz WF. Early Outcome after Surgery for Active Native and Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2008 Sep;17(5):508-24
20. Altman DG, Andersen PK. Bootstrap investigation of the stability of a cox regression model. *Statistics in Medicine*, VOL. 8, 771-783 (1989)
21. Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: Application to the cox regression model. *Statistics in Medicine*, Volume 11, Issue 16, pages 2093–2109, 1992
22. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med*. 2000 Apr 24; 160(8):1185-91.
23. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996 Aug 8; 335(6):407-16.
24. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Pedrocco A, Martire P, Daniotti A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Management Strategies and Outcome for Prosthetic Valve Endocarditis. *The American Journal of Cardiology*, 2013 Oct 15; 112(8):1177-1181.
25. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, Fowler VG Jr, Gordon D, Grossi P, Hannan M, Hoen B, Muñoz P, Rizk H, Kanj SS, Selton-Suty C, Sexton DJ, Spelman D, Ravasio V, Tripodi MF, Wang A; International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study Investigators. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early

Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1495-1504

26. Attaran S, Chukwuemeka A, Punjabi PP, Anderson J. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 December; 15(6): 1057–1061
27. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic Valve Endocarditis. *Heart* 2001;85:590-593
28. Musci M, Hübler M, Amiri A, Stein J, Kosky S, Meyer R, Weng Y, Hetzer R. Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 38 (2010) 528—538
29. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart.* 1999 Dec; 82(6):714-20.
30. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 15;101(8):1174-8
31. Sasaki Y, Isobe F, Kinugasa S, Iwata K, Nagamachi K, Kato Y, Arimoto H, Hata H. Early and late outcomes after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Apr; 49(4):224-9.
32. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis:a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jan; 133(1):144-9.
33. Kuehn C, Graf K, Heuer W, Hilfiker A, Chaberny IF, Stiesch M, Haverich A. Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:875-879



- 34.** Kemp CD, Arnaoutakis GJ, George TJ, Smith MA, Patel ND, Cameron DE, Shah AS. Valve surgery for infective endocarditis is associated with high hospital charges. *J Heart Valve Dis* 2013;22:110-117
- 35.** Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miró JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239-2247

## 6. Anhang

### 6.1. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Andreas Schäfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die chirurgische Behandlung der Prothesenendokarditis: Bedeutung der präoperativen Therapie und Analyse verlaufsbestimmender Faktoren“ 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](http://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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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

Unterschrift

### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Andreas Schäfer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Herko Grubitzsch, Andreas Schaefer, Christoph Melzer, Klaus-Dieter Wernecke, Davide Gabbieri, Wolfgang Konertz.** Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*, 2014, *in press*

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Daten aus den Krankenakten und Patientenbefragung sowie statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **6.2. Lebenslauf**

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



### 6.3. Publikationsliste

1. **Herko Grubitzsch, Andreas Schaefer, Christoph Melzer, Klaus-Dieter Wernecke, Davide Gabbieri, Wolfgang Konertz.** Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*, 2014, in press

## 6.4. Danksagung

Ich möchte mich bei folgenden Personen bedanken:

- Dr. Herko Grubitzsch, meinem Doktorvater, der mir stets und geduldig, beratend und motivierend zur Seite stand;
- Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung;
- Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Patientenaktenarchivs der Charité Universitätsmedizin in Berlin-Mitte;
- Meinen Eltern, für Jahre der Unterstützung während meines Studiums.