

**Aus der Klinik und Poliklinik für Herz-Thoraxchirurgie, Thorakale
Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh

**Die infektiöse Endokarditis und ihre
Erreger**

—

Eine monozentrische Studie

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Ina Schliefer

aus Ulm

Würzburg, März 2019

Referentin:

Prof. Dr. Ivan Aleksic

Korreferent:

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungs - und Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Theoretische Grundlagen	4
3.1 Das Herz	4
3.2 Endokard	5
3.3 Pathogenese der Endokarditis.....	6
3.4 Erregerspektrum	7
3.5 Nachweismethoden.....	7
3.6 Risikofaktoren	8
3.7 Klinische Präsentation.....	8
3.8 <i>Duke</i> -Kriterien.....	10
3.9 Therapeutische Optionen.....	12
3.9.1 Operative Therapie.....	13
3.9.2 Konservative Therapie	16
4 Material und Methoden.....	19
4.1 Patientenkollektiv	19
4.2 Datenerhebung.....	19
4.3 Gruppeneinteilung.....	20
4.4 Parameter	20
4.5 Statistik	24
5 Ergebnisse	26
5.1 Patientencharakteristika.....	26
5.2 Relevante Vorerkrankungen.....	28
5.3 Klinische Daten	30
5.4 Operative Daten.....	33
5.5 Erregernachweis	36
5.5.1 Blutkultur	36
5.5.2 PCR und Kultur der intraoperativ gewonnenen Probe.....	38
5.6 Erregerverteilung.....	39
5.7 Outcome	41
6 Diskussion.....	43

6.1	Gruppeneinteilung.....	43
6.2	Patientencharakteristika.....	44
6.3	Relevante Vorerkrankungen.....	45
6.4	Klinik.....	46
6.5	Operative Daten.....	48
6.6	Erregernachweis	48
6.7	Erregerverteilung.....	50
5.8	Outcome	50
7	Zusammenfassung.....	52
8	Literaturverzeichnis	54

Abbildungs - und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Osler Knötchen am Ringfinger eines Patienten	9
Abb. 2	Splinter Hämorrhagie einer IE-Patientin	10
Abb. 3	Vegetation an der Basis des anterioren Segels der Mitralklappe in der transösophagealen Echokardiographie	12
Abb. 4	Beispiel einer mechanischen Herzklappe	15
Abb. 5	Beispiel einer biologischen Herzklappe	15
Abb. 6	Nachweisraten eines Erregers durch die intraoperativ gewonnenen Proben insgesamt	39
Abb. 7	Häufigkeitsverteilung der durch die intraoperativ gewonnenen Proben nachgewiesenen Erreger in Prozent	39
Abb. 8	Häufigkeitsverteilung der Subtypen der intraoperativ nachgewiesenen Staphylokokken in Prozent	40
Abb. 9	Aufteilung der durch die intraoperativ gewonnenen Proben nachgewiesenen Erreger anhand der Nachweismethoden: Kultur und PCR gemeinsam, sowie beide Methoden einzeln betrachtet	41
Abb. 10	Darstellung der Überlebensfunktion der drei Gruppen (S. aureus, Andere, kein Nachweis) mittels Kaplan-Meier-Kurve	42
Tab. 1	Modifizierte <i>Duke</i> -Kriterien nach <i>Li et al.</i>	11
Tab. 2	Kalkuliertes antibiotisches Therapieprozedere gemäß der ESC-Leitlinie 2015	17
Tab. 3	Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten Patientencharakteristika	26
Tab. 4	Darstellung der Häufigkeiten der untersuchten relevanten Vorerkrankungen insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen	28
Tab. 5	Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten klinischen Daten insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen	31
Tab. 6	Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten operativen Daten insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen	34

Tab. 7	Vierfeldertafel für mindestens zweifach positive Blutkulturen	37
Tab. 8	Vierfeldertafel für mindestens einfach positive Blutkulturen	38
Tab. 9	Darstellung der postoperativen Überlebenszeit der Patienten in Wochen insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen	41

Abkürzungsverzeichnis

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASD	<i>Atriumseptumdefekt</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
ECMO	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>
HLM	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>
i.m.	<i>intramuskulär</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
IABP	<i>Intraaortale Ballonpumpe</i>
ICD	<i>Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator</i>
IE	<i>Infektiöse Endokarditis</i>
IgG	<i>Immunglobulin G</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
PFO	<i>Persistierendes Foramen ovale</i>
S.	<i>Staphylokokkus</i>

TK	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
VHF	<i>Vorhofflimmern</i>
VSD	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
Z.n.	<i>Zustand nach</i>

1 Einleitung

Die Infektiöse Endokarditis (IE) ist nach wie vor eine ernstzunehmende Erkrankung mit hoher Mortalität und Morbidität. In den Industrienationen kann von einer sehr variablen Inzidenz zwischen 1.5 und 11.6 Fällen pro 100.000 Einwohnern ausgegangen werden (Bin Abdulhak, Baddour et al. 2014). Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der IE ist die Zahl der Todesfälle hoch. Die *in-hospital-mortality* der diagnostizierten IE hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verändert und beträgt nach wie vor zwischen 14% und 18% (Hoen, Alla et al. 2002, Murdoch, Corey et al. 2009, Sy and Kritharides 2010, Bin Abdulhak, Baddour et al. 2014). Im Gegensatz dazu konnten andere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems -wie z.B. der Myokardinfarkt- deutlich stärker von den medizinischen Fortschritten in Bezug auf Mortalität profitieren (Mozaffarian, Benjamin et al. 2015). Bereits die Diagnostik einer IE stellt eine große Herausforderung dar. Die Schwierigkeit besteht dabei zum großen Teil aus der starken Heterogenität der klinischen Symptomatik einer IE (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Es existiert kein einfacher Test, welcher zur Diagnose führt, sondern es gilt vielmehr, die Wahrscheinlichkeit einer IE in Abhängigkeit von der Anzahl festgestellter klinischer Merkmale einzuschätzen. Zur klinischen Diagnostik haben sich hierfür in den letzten Jahren vornehmlich die *Duke*-Kriterien als definierter Algorithmus etabliert. Dennoch werden auch hierbei ca. 20% der an einer IE erkrankten Patienten nicht erkannt (Durack, Lukes et al. 1994). Eine nicht zu vernachlässigende Rolle scheint dabei die große Anzahl der Blutkultur-negativen IE zu spielen (Lamas, Fournier et al. 2016).

Die Heterogenität der Erkrankung begründet sich durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Krankheitsfaktoren. Davon abhängig kann das klinische Bild der IE von einer foudroyant letal verlaufenden Krankheit bis hin zu einer über lange Zeit sich ausschließlich in Form von Leistungsminderung präsentierenden Erkrankung variieren. Als ein wichtiger Faktor für den jeweiligen Krankheitsverlauf sei hier exemplarisch der verursachende Krankheitserreger genannt. Als ein in westlichen Industrienationen hauptsächlich für fulminante Krankheitsverläufe verantwortlicher Keim konnte *Staphylococcus (S.) aureus* identifiziert werden. Dahingegen sind die Streptokokken der Viridans-

gruppe für eher latente Krankheitsverläufe verantwortlich (Cabell, 2005; Murdoch et al., 2009).

War die IE noch vor einigen Jahren eine Erkrankung, welche vor allem jüngere Patienten mit kardialen Befall bei einem Streptokokkenrheumatismus betroffen hatte, so hat sich das epidemiologische Erscheinungsbild in den Industrienationen dank antibiotischer Therapiemöglichkeiten deutlich gewandelt (Que and Moreillon 2011): Bei vorliegenden Risikofaktoren sind heute vor allem ältere Patienten mit degenerativen kardialen Erkrankungen, Klappenersätzen und systemischen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus betroffen (Fowler, Miro et al. 2005, Que and Moreillon 2011). Zudem steigt die Zahl der Staphylokokken-assoziierten IE an. Dies resultiert im Wesentlichen aus dem hohen Anteil der nosokomialen Infektionen an der Gesamtanzahl der IE. So scheint der medizinische Fortschritt mit der Zunahme an invasiven, kathetergestützten Diagnose- und Therapieverfahren für die Verschiebung hin zur *S. aureus*-assoziierten IE mit verantwortlich zu sein (Fowler, Miro et al. 2005).

2 Fragestellung

Es existieren mehrere Arbeiten, welche die spezifischen Charakteristika der IE unterschiedlicher Erreger untersucht haben, jedoch hat bisher kein direkter Vergleich der drei großen, für die IE in der westlichen Welt hauptsächlich verantwortlichen Erregergruppen (*S. aureus*, andere Erreger und fehlender Keimnachweis) stattgefunden. In der folgenden Arbeit wurde anhand eines repräsentativen Kollektivs von 103 Patienten retrospektiv der Frage nachgegangen, ob sich zwischen den genannten drei Gruppen signifikante Unterschiede im Krankheitsgeschehen herausarbeiten lassen. Dies könnte einen ersten Schritt der Therapieoptimierung darstellen, indem die Heterogenität der Erkrankung durch das Bilden von Untergruppen reduziert und entsprechende klinische Handlungsstrategien etabliert werden könnten. Im Hinblick darauf wurden die Epidemiologie, der Krankheitsverlauf und das Outcome der Gruppen analysiert. In einem zweiten Schritt wurde mit Hilfe statistischer Analysen untersucht, ob Unterschiede in der Aussagekraft zwischen den gängigen, in der klinischen Situation eingesetzten Nachweismethoden für die jeweiligen Keime bestehen.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Das Herz

Das Herz bildet das Zentrum des Blutkreislaufes. Als muskuläres Hohlorgan sorgt es in Form einer Druck- und Saugpumpe für den kontinuierlichen und rezirkulierenden Transport des Blutes innerhalb des Blutkreislaufes zu den einzelnen Organen und wieder zurück zum Herzen. Das Herz lässt sich in eine rechte und eine linke Herzhälfte unterteilen, welche jeweils aus einem Atrium und einem Ventrikel besteht. Die Atrien empfangen das Blut aus dem Blutkreislauf und pumpen es über die Ventrikel in den Kreislauf zurück. Das Blut wird hierbei nacheinander in zwei verschiedene und hintereinander geschaltete Kreisläufe gepumpt. Der kleine Lungenkreislauf erhält das sauerstoffarme Blut aus der rechten Herzhälfte und gibt das durch die Lunge mit Sauerstoff angereicherte Blut an die linke Herzhälfte zurück. Die linke Herzhälfte hingegen leitet das sauerstoffreiche Blut in den großen Körperkreislauf, welcher die Organe versorgt. Danach wird das sauerstoffarme Blut wieder zurück zur rechten Herzhälfte befördert und der Vorgang wiederholt sich (Drenckhahn and Waschke 2008, Aumüller, Aust et al. 2010).

Der gerichtete Blutstrom innerhalb des Herzens wird zum einen durch konzentrisch organisierte Kontraktion des Myokards, zum anderen durch ventilartige Klappen ermöglicht. Diese Klappen sind am sogenannten Herzskelett verankert, einer bindegewebigen Faserplatte, die zusätzlich Atrium- und Ventrikelmuskulatur elektrisch fast vollständig voneinander trennt. Man unterscheidet zwei Typen von Klappen: Segelartige *Valvae cuspidales* und taschenartige *Valvae semilunares* (Drenckhahn and Waschke 2008, Aumüller, Aust et al. 2010).

Die *Valvae cuspidales* stellen jeweils die Verbindung zwischen Atrium und Ventrikel dar. Die *Valva cuspidalis* des rechten Herzens –die Trikuspidalklappe– setzt sich aus drei Segeln zusammen, wohingegen die Mitralklappe des linken Herzens lediglich zwei Segel aufweist. Während der Diastole gewähren die Klappen den Durchfluss des Blutes vom Atrium Richtung Ventrikel und ermöglichen so deren Füllung. Durch ihre Befestigung an den Papillarmuskeln (Ausläufer des Myokards) und deren Anspannung wäh-

rend der Systole, wird der Blutrückfluss während der Austreibungsphase der Ventrikel in das Atrium verhindert (Drenckhahn and Waschke 2008, Aumüller, Aust et al. 2010).

Die beiden *Valvae semilunares* - die Aortenklappe des linken Herzens und die Pulmonalklappe des rechten Herzens - bilden jeweils das Ventil an der Ausflussbahn des Herzens zu den großen Gefäßen. Sie bestehen aus drei mondformigen Aussackungen, bzw. Taschen, die sich durch den Blutrückstrom nach der Systole entfalten und so das Zurückfließen des Blutes aus den großen Arterien zurück in die Ventrikel verhindern (Drenckhahn and Waschke 2008, Aumüller, Aust et al. 2010).

Durch Funktionseinschränkungen der Herzklappen wie etwa durch Stenose oder Insuffizienz, kann es zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Herzkreislauffunktion kommen (Aumüller, Aust et al. 2010).

3.2 Endokard

Das Herz ist - ähnlich dem Gefäßsystem - aus drei unterschiedlichen Schichten aufgebaut: Dem Endokard, Myokard und Epikard. Das Endokard entspricht der innersten der drei Schichten und überzieht das gesamte intrakardiale Lumen, einschließlich der oben beschriebenen Sehnenfäden und Papillarmuskeln. Das Endokard selbst besteht aus einer einschichtigen Lage platter Endothelzellen, sowie der darunterliegenden subendothelialen Schicht mit kollagenen und elastischen Fasern und einigen wenigen glatten Muskelzellen. Das sich anschließende, subendokardiale Bindegewebe schafft die Verbindung zum Myokard und enthält Fasern der Erregungsbildung und -leitung (Lüllmann-Rauch 2009, Aumüller, Aust et al. 2010). Das Endokard selbst sorgt durch seine glatte Oberfläche für einen reibungsfreien Blutfluss innerhalb des Herzens und verhindert so die Entstehung von Thromben (Aumüller, Aust et al. 2010).

Des Weiteren leiten sich die Herzklappen vom Endokard ab. Als Einfaltungen des Endokards findet sich beidseits nach intraluminal die einschichtige Lage der Endothelzellen mit dem dazwischenliegenden Bindegewebe. Die Herzklappen sind, abgesehen von ihrer Klappenbasis, gefäßfrei (Lüllmann-Rauch 2009).

3.3 Pathogenese der Endokarditis

Eine Endokarditis entsteht meist auf dem Boden einer bereits vorgeschädigten endokardialen Fläche unterschiedlicher Genese, da das gesunde, glatte Endokard in der Regel wenig Möglichkeit zur Adhärenz von Keimen bietet. Im Bereich des Oberflächenschadens des Endokards setzen sich Thrombozytenaggregate und Fibrin ab, welche auf die Ansiedlung von Mikroorganismen begünstigend wirken. Weitere Ablagerungen von Fibrin und Thrombozyten schützen diese vor Abwehrzellen, was deren ungehemmte Vermehrung zur Folge hat (Garrison and Freedman 1970, Freedman 1987, Chorianopoulos, Bea et al. 2009).

Theoretisch kann es im Bereich des gesamten Endokards zu einer Endokarditis kommen, jedoch ist das Endokard der Klappen aufgrund möglicher kongenitaler Fehlbildungen oder erworbener Veränderungen durch die mechanische Mehrbeanspruchung prädisponiert (Aumüller, Aust et al. 2010). Das Fehlen von Gefäßen an den peripheren Anteilen der Klappe (Lüllmann-Rauch 2009) und die schnelle Verdünnung chemotaktischer Substanzen des Abwehrsystems durch den ständig vorbeifließenden Blutstrom und die dadurch fehlende Neutrophilenimmigration wirken ebenfalls begünstigend auf die Pathogenese einer IE (Hahn, Kaufmann et al. 2009). Transiente, im Blut zirkulierende infektiöse Erreger, die z.B. über den Gastrointestinaltrakt, den Mund- / Rachenraum oder durch andere septische Prozesse Zugang zum Blutkreislauf finden, können im Bereich eines vorbestehenden Endokardschadens zu einer Erkrankung führen (Hahn, Kaufmann et al. 2009, Hof and Dörries 2009, Herold 2017). Fremdmaterialien wie beispielsweise eine bereits vorhandene Klappenprothese begünstigen die Absiedelung von Erregern. Dies erklärt, weshalb ca. 20% der Patienten mit IE Träger einer Klappenprothese sind (Murdoch, Corey et al. 2009).

Insbesondere der *S. aureus* ist im Gegensatz zu vielen anderen Erregern in der Lage bei intakten Endothelverhältnissen und ohne intrakardiale Fremdmaterialien eine Endokarditis auszulösen (Moreillon, Que et al. 2002, Kerdudou, Laschke et al. 2006, Que and Moreillon 2011).

3.4 Erregerspektrum

Als die eine IE verursachenden Erreger kommen verschiedenste pathogene Bakterien, Pilze und auch Viren in Frage. In Europa ist der *S. aureus* mit 28% der am häufigsten isolierte Keim, gefolgt von den Streptokokken der Viridansgruppe und koagulase-negativen Staphylokokken. Weitere häufige IE-Erreger sind verschiedene Streptokokkenarten, Enterokokken, Keime der HACEK-Gruppe (bestehend aus *Haemophilus*, *Acetivobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* und *Kingella*), sowie Pilze. In 10% der Fälle lässt sich in den Blutkulturen jedoch kein Keim isolieren (Murdoch, Corey et al. 2009).

Das Keimspektrum differiert je nach vorliegendem Patientenkollektiv. So konnte beispielsweise bei 68% der Patienten mit bekanntem intravenösem (i.v.) -Drogenabusus *S. aureus* mikrobiologisch nachgewiesen werden, wohingegen Patienten ohne Drogenabusus nur in 28% der Fälle von diesem Keim befallen waren (Murdoch, Corey et al. 2009). Bei Patienten mit Herzklappenprothese oder anderen intrakardialen Fremdmaterialien, wie Schrittmacher oder Defibrillator, konnte ebenfalls ein vermehrter Befall mit koagulase-positiven Staphylokokken festgestellt werden (Fowler, Miro et al. 2005, Murdoch, Corey et al. 2009, Munoz, Kestler et al. 2015). Auch eine Hämo-/Peritonealdialyse sowie immunsupprimierende Erkrankungen erhöhen das Risiko einer *S. aureus*-IE (Laupland, Church et al. 2003).

3.5 Nachweismethoden

Zur Erregerdiagnostik stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Gemäß den europäischen Leitlinien sollten drei Sets (aerob/anaerob) Blutkulturen mit jeweils 10 ml Blut in 30-minütigen Abständen abgenommen und inkubiert werden. Dies sollte noch vor Einleitung einer antibiotischen Therapie erfolgen (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Bleibt eine Blutkultur trotz Infektion negativ, so wird in der Literatur als Hauptgrund hierfür eine antibiotische Vorbehandlung angegeben. Eine andere Ursache kann ein langsames Wachstum der Erreger in der Kultur sein oder das ausschließliche Wachstum auf Spezialmedien. In diesem Fall kann die serologische Blutuntersuchung oder eine molekularbiologische Testung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) indiziert sein. Bleibt auch dieser Test negativ, besteht die Möglichkeit eines Erregernach-

weises durch Aufarbeitung intraoperativ entnommener Proben, wie Klappenmaterial oder Abstriche (Fournier, Thuny et al. 2010). Zum einen kann dabei eine kulturelle Anzucht der Probe erfolgen. Zum anderen besteht auch hier die Möglichkeit zur Durchführung einer PCR. Der Keimnachweis mittels PCR ist hierbei eine sehr schnelle und mit bis zu 93% richtiger Treffer eine sehr sensitive Methode (Grijalva, Horvath et al. 2003). Der Keimnachweis mittels PCR aus einer intraoperativ gewonnenen Probe übertrifft dabei den einer Blut-PCR deutlich (Fournier, Thuny et al. 2010).

3.6 Risikofaktoren

Es lassen sich mehrere Faktoren identifizieren, welche die Erkrankung an einer IE begünstigen. Liegt bei einem Patienten einer oder mehrere dieser Risikofaktoren vor, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer IE erhöht. Die Wahrscheinlichkeit wiederum variiert je nach Risikofaktor (Murdoch, Corey et al. 2009).

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer Endokarditis ist das Vorhandensein einer Klappenprothese, bzw. jeglicher Form von prothetischem Material, das bei einer Klappenrekonstruktion verwendet wurde. Patienten mit bereits durchgemachter Endokarditis haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, erneut an einer Endokarditis zu erkranken. Zudem haben Patienten mit angeborenem Herzfehler oder Herzklappenerkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko. Auch wurden ein i.v.-Drogenmissbrauch, vorausgegangene invasive Eingriffe, chronische i.v.-Zugänge, sowie endokardial gelegene Fremdkörper wie Schrittmacher oder Defibrillatoren als Risikofaktoren identifiziert (Bouza, Menasalvas et al. 2001, Murdoch, Corey et al. 2009, Authors/Task Force, Habib et al. 2015, Munoz, Kestler et al. 2015).

3.7 Klinische Präsentation

Die klinische Ausprägung einer IE ist höchst variabel und kann von einem leichten Unwohlsein bis hin zu einem septischen Schock reichen. Abhängig ist die Klinik dabei von verschiedenen Parametern. So ist es von besonderer Bedeutung, um welchen ursächlichen Keim es sich handelt, ob es sich um einen ansonsten herzgesunden oder bereits vorbelasteten Patienten handelt und ob eine Nativklappe oder eine Prothesenklappe

betroffen ist. Auch der Verlauf variiert von akut, über subakut bis hin zu chronisch (Authors/Task Force, Habib et al. 2015).

Fieber ist das klinische Symptom, welches mit 98% nahezu jeder betroffene Patient aufweist (Murdoch, Corey et al. 2009). Häufig wird es begleitet von weiteren unspezifischen Symptomen wie Schüttelfrost, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (Munoz, Kestler et al. 2015). 68-85% weisen ein neues oder verändertes Herzgeräusch auf und 17-34% der Patienten leiden unter embolischen Ereignissen. Weitere typische Befunde können Osler Knötchen, Janeway Läsionen, Roth Spots, konjunktivale Blutungen, Splenomegalie oder Splinter Hämorrhagien sein. Laborchemisch fallen für gewöhnlich erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), der Leukozyten, des Erythrozytensediments und eine Hämaturie oder Anämie auf. Auch ein erhöhter Rheumafaktor ist möglich (Murdoch, Corey et al. 2009, Authors/Task Force, Habib et al. 2015).



Abb. 1: Osler Knötchen am Ringfinger eines Patienten mit IE (Tsagaratos and Taha 2012).

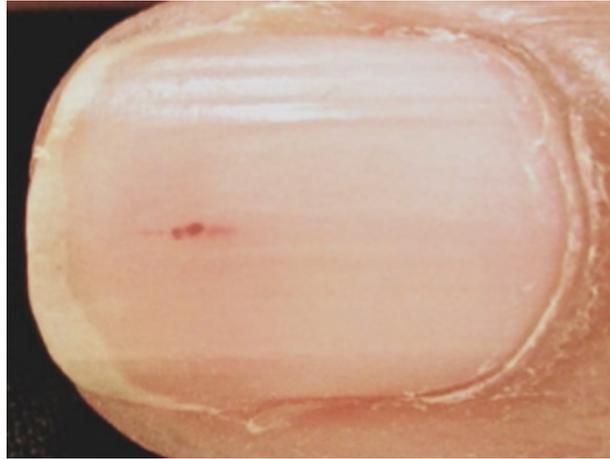


Abb. 2: Splinter Hämorrhagie einer Patientin mit IE (Haber, Khoury et al. 2016).

3.8 *Duke*-Kriterien

Die Diagnose einer IE kann sowohl klinisch als auch histopathologisch gestellt werden. Da eine histopathologische Diagnostik einer operativen Materialgewinnung bedarf, erfolgt im klinischen Alltag die Diagnosestellung meist anhand der *Duke*-Kriterien. Die oben beschriebene, unspezifische klinische Präsentation erschwert die Diagnose und erfordert ein standardisiertes Diagnoseschema.

Die Kriterien nach *Duke* beinhalten sowohl laborchemische, echokardiographische als auch anamnestiche und klinische Parameter. Diese werden in genau definierte Major- und Minorkriterien unterteilt. Beim Vorhandensein von zwei Major Kriterien, einem Major Kriterium und drei Minorkriterien, oder fünf Minorkriterien kann nach *Duke* die Diagnose einer IE gestellt werden (Durack, Lukes et al. 1994).

Die genaue Einteilung der Parameter können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden.

Majorkriterien

- 1) Positive Blutkulturen
 - a) typische Keime für eine IE in zwei separaten Blutkulturen
 - b) persistierende positive Blutkulturen vereinbar mit einer IE
 - c) einfache positive Blutkultur mit *Coxiella burnetii* oder Immunglobulin G (IgG) - Antikörper >1:1800
- 2) Nachweis einer endokardialen Beteiligung
 - a) Echokardiographie positiv für eine IE
 - b) neue Klappenregurgitation

Minorkriterien

- 1) Prädisposition wie eine prädisponierende Herzerkrankung oder i.v.-Drogenabusus
- 2) Fieber >38°C
- 3) Vaskuläre Phänomene: große arterielle Embolien, septische pulmonale Infarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Hämorrhagien, konjunktive Hämorrhagien, Janeway Läsionen
- 4) Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth Spots, Rheumafaktor
- 5) Positive Blutkultur welche keinem Majorkriterium entspricht oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion durch einen Erreger vereinbar mit einer IE

Tab. 1: Modifizierte *Duke*-Kriterien nach *Li et al.* (Li, Sexton et al. 2000).

Bereits vor Veröffentlichung der *Duke*-Kriterien 1994 gab es allgemein anerkannte Klassifikationssysteme zur Diagnostik einer IE, wie z.B. die von Reyn Kriterien aus dem Jahre 1981, die lange Zeit als Goldstandard galten. Die von Reyn Kriterien basierten auf klinisch-pathologischen Parametern, einschließlich positiver Blutkulturen, sowie dem direkten histologischen oder mikrobiologischen Nachweis einer IE (Von Reyn, Levy et al. 1981). Allein durch den fehlenden Einbezug der Echokardiographie als neu-

es, wichtiges diagnostisches Mittel der IE, war eine Überarbeitung der Kriterien von Dodds (Dodds and Durack 1995).

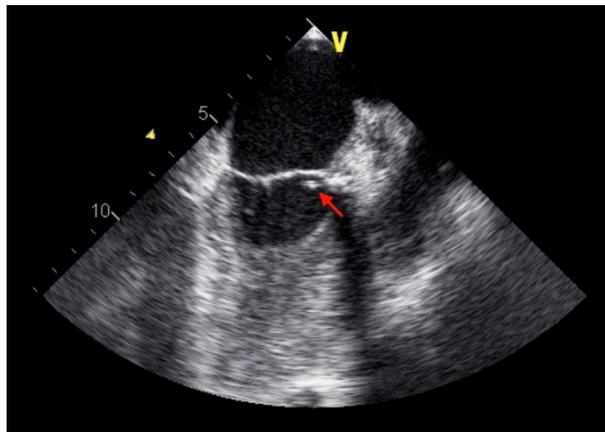


Abb. 3: Vegetation an der Basis des anterioren Segels der Mitralklappe in der transösophagealen Echokardiographie (Carvalho, Trabulo et al. 2012).

Die *Duke*-Kriterien, benannt nach der *Duke University of North Carolina*, wurden von einer Arbeitsgruppe um David T. Durack entwickelt. Es wurden dabei über 7 Jahre hinweg 353 Patienten mit Verdacht auf eine IE analysiert und sowohl nach neuem, als auch nach altem Klassifikationssystem eingeteilt. Nach *Duke* wurden 80% der pathologisch bestätigten IEs diagnostiziert, wohingegen nach von Reyn nur 51% entdeckt wurden (Durack, Lukes et al. 1994). Auch weitere Studien bestätigten die Überlegenheit der *Duke*-Kriterien in Sensitivität und Spezifität (Bayer, Ward et al. 1994). Bis heute gelten die *Duke*-Kriterien als Goldstandard zur Diagnosestellung einer IE. Um eine noch höhere Sensitivität zu gewährleisten, wurden die Kriterien im Verlauf angepasst und modifiziert (Li, Sexton et al. 2000).

3.9 Therapeutische Optionen

Prinzipiell kommen zur Therapie einer IE zwei Behandlungsmöglichkeiten in Betracht: Zum einen die rein konservative, antimikrobielle Therapie, zum anderen die operative Versorgung mit begleitender antimikrobieller Medikation. Die Entscheidung, welche Therapieform gewählt wird, bedarf einer interdisziplinären Abstimmung zwi-

schen Kardiologen, Herzchirurgen und Mikrobiologen (Nishimura, Otto et al. 2014). Beinahe die Hälfte aller Patienten mit IE werden operativ behandelt (Murdoch, Corey et al. 2009). Grundsätzlich hält die *European Society of Cardiology* (ESC) bei nachfolgenden Faktoren eine Operation bei einer Linksherzendokarditis für indiziert und bestimmt deren Dringlichkeit, um eine höhere Überlebensrate zu ermöglichen: Resultierende Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion und zur Vorbeugung einer Embolie. Dabei ist jedoch die Evidenzklasse für die meisten Indikationen nicht sehr hoch (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Ähnliches gilt auch für die Empfehlungen der *American Heart Association* (Nishimura, Otto et al. 2014). Aus diesem Grund wird für jeden Patienten zusätzlich eine individuelle Risiken-Nutzen-Analyse durchgeführt, mit dem Resultat, dass statistisch gesehen ein Viertel der Patienten mit der theoretischen Indikation zur Operation nicht operiert wird. Hauptargument sich gegen eine Operation auszusprechen, ist eine schlechte Prognose trotz invasiver Behandlung (Chu, Park et al. 2015).

3.9.1 Operative Therapie

Grundsätzlich stehen zwei verschiedene Möglichkeiten einer chirurgischen Therapie zur Verfügung:

- Abtragung der Vegetation und ggfs. Rekonstruktion der befallenen Klappe (Authors/Task Force, Habib et al. 2015)
- Ersatz der Klappe mittels biologischer oder mechanischer Prothese (Authors/Task Force, Habib et al. 2015)

Welche Therapieform gewählt wird, muss individuell vom Ausmaß des Gewebebefalls abhängig gemacht werden. Die Rekonstruktion hat insbesondere bei der Mitralklappenendokarditis einen hohen Stellenwert, da sich hier in Studien niedrigere Reoperationsraten, ein besseres Kurzzeit- und Langzeitüberleben, sowie weniger Reendokarditiden gegenüber einem Klappenersatz zeigten und deshalb wenn möglich angestrebt werden sollte (de Kerchove, Vanoverschelde et al. 2007, Feringa, Shaw et al. 2007). Bei einem ausgewählten Patientenkollektiv kann auch die Rekonstruktion der Aortenklappe

in Betracht gezogen werden (Mayer, Aicher et al. 2012). Insgesamt profitieren die Patienten bei der Rekonstruktion von einer fehlenden, potenziell nebenwirkungsreichen Antikoagulation, wie sie bei einem mechanischen Klappenersatz lebenslang nötig wäre (Feringa, Shaw et al. 2007, Mayer, Aicher et al. 2012).

Kann eine native Klappe operativ nicht rekonstruiert werden, besteht die Möglichkeit eines Herzklappenersatzes. Ob hierfür eine biologische oder eine mechanische Klappe präferiert wird, hängt stark von dem Alter des Patienten, den Risiken einer Antikoagulation und den individuellen Wünschen der Patienten ab. Mechanische Herzklappen unterliegen keinen degenerativen Veränderungen, weshalb ihre Haltbarkeit generell die Lebenserwartung der Patienten deutlich übersteigt. Jedoch muss als großer Nachteil die Pflicht zur Einnahme einer lebenslangen oralen Antikoagulation genannt werden. Die Pflicht beruht auf der gerinnungsaktivierenden metallenen Oberfläche, sowie der höheren Reinfektionsrate dieses Klappenersatzes. Meist handelt es sich bei den mechanischen Prothesen um zweiflügelige Klappen. Biologische Herzklappen erfordern keine dauerhafte Antikoagulation, jedoch ist ihre Haltbarkeit limitiert und bedeutet für jüngere, ansonsten gesunde Patienten einen erneuten Klappenersatz im Laufe des Lebens (Geissler, Schlensak et al. 2009). Grundsätzlich unterscheidet sich die Überlebensrate der unterschiedlichen Ersatzformen gemessen an der Aortenklappenendokarditis nur unwesentlich voneinander (Avierinos, Thuny et al. 2007). Betrachtet man die Reoperationsrate, lässt sich dennoch sagen, dass bei Patienten unter 60 Jahren und einer Nativklappenendokarditis ein mechanischer Klappenersatz zu empfehlen ist. Patienten über 60 Jahren oder Patienten mit Prothesenklappenendokarditis profitieren dagegen von einem biologischen Klappenersatz (Moon, Miller et al. 2001). Ausnahmen stellen junge Patienten mit Kinderwunsch dar; hier sollte auf ein biologisches Klappenpräparat zurückgegriffen werden, da die orale Antikoagulation in der Schwangerschaft kontraindiziert ist (Geissler, Schlensak et al. 2009). Als biologisches Präparat kommt sowohl ein Homograft, - ein Transplantat, das von verstorbenen Organspendern entnommen wird und bis zur Einpflanzung kryokonserviert wird -, ein Autograft - ein Klappentransplantat vom Patienten selbst, wofür meist die Pulmonalklappe verwendet wird -, als auch ein Xenograft - ein tierisches Transplantat - in Frage. Vor Implantation wird die Klappe vorbehandelt, um eine Immunreaktion zu verhindern. Xenografts sind entweder Schweineherzklappen oder aus Rinderperikard aufgebaute Herzklappen. Es gibt zum

einen Xenografts, welche durch einen künstlichen Klappenring Stabilität erlangen, sogenannte gestentete Klappen (s. Abb. 5), und zum anderen Klappen, die frei von einer solchen Stabilisierung sind, also *stentless* Klappen (nur bei Schweineherzklappen möglich) (Ferguson, Reardon et al. 2000, Geissler, Schlensak et al. 2009).

Der am häufigsten gewählte Klappenersatz ist mit ca. 77% die mechanische Klappenprothese, wie in Abb. 4 gezeigt (Spiliopoulos, Giamouzis et al. 2014).



Abb. 4: Beispiel einer mechanischen Herzklappe. St. Jude Medical, 2017.



Abb. 5: Beispiel einer biologischen Herzklappe. St. Jude Medical, 2017.

Speziell für die Aortenklappe gibt es eine weitere Ersatzmöglichkeit, die mit Hilfe der Operation nach Ross durchgeführt wird. Dabei wird bei einem Patienten die Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe ersetzt. Der Pulmonalklappenersatz wiederum erfolgt mit Hilfe einer biologischen Prothese. Voraussetzung für diese Methode ist

ein junges Alter des Patienten mit einem zu erwartenden Überleben von mindestens 20 Jahren und der fehlenden Möglichkeit einer Klappenrekonstruktion. Vorteil des Ersatzes durch die Pulmonalklappe sind die physiologischen und hämodynamischen Eigenschaften, welche einen aktiven Lebensstil ermöglichen. Zudem profitieren vor allem junge Patienten von einer langen Haltbarkeit und dem Wachstumspotential des Autografts (Concha, Aranda et al. 2004).

Nach einer jeden Klappenoperation sind drei Nachsorgemaßnahmen von besonderer Bedeutung:

- **Orale Antikoagulation:** Bei mechanischen Klappen lebenslang mit einem Ziel-*International Normalized Ratio* (INR) von 2,5 – 3,5, bei biologischem Ersatz oder Rekonstruktion für 3 Monate postoperativ (Geissler, Schlensak et al. 2009).
- **Endokarditis-Prophylaxe:** Eine antibiotische Prophylaxe ist laut ESC Leitlinie 2015 vor einem invasiven dentalen oder infektiösen Eingriff des Respirations-, Urogenital- oder Gastrointestinaltraktes, sowie infektiösen dermatologischen Eingriffen indiziert. Das Antibiotikum wird je nach zu erwartendem Keimspektrum gewählt (Authors/Task Force, Habib et al. 2015).
- **Kontroll-Echokardiographie:** Um die Funktionsfähigkeit der ersetzten oder rekonstruierten Klappe beurteilen zu können, sollten sowohl intraoperativ, als auch ambulant postoperativ regelmäßige echokardiographische Kontrollen erfolgen (Butchart, Gohlke-Barwolf et al. 2005, Geissler, Schlensak et al. 2009).

Zudem wird unabhängig von der Art der Operation eine antibiotische Therapie gemäß dem unten genannten Schema eingeleitet.

3.9.2 Konservative Therapie

Fehlt die Indikation für eine Operation oder wird sich in Zusammenschau der Befunde gegen eine Operation ausgesprochen, bleibt die konservative antimikrobielle Thera-

pie, in dem meisten Fällen mittels Antibiotikagabe. Hierbei kommen bakterizide Substanzen zum Einsatz, da bei bakteriostatischer Therapie die Immunabwehr des Patienten meist nicht ausreicht, um den Keim in ausreichendem Maße zu eradizieren (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Eine antibiotische Therapie muss über mehrere Wochen hinweg durchgeführt werden (Prendergast 2006).

Vor dem Beginn einer jeden antibiotischen Therapie sollten gemäß der ESC Leitlinie aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen werden, um nach Erstellung des Antibiogramms die Therapie entsprechend etwaiger Resistenzen anpassen zu können. Um den Therapiebeginn jedoch nicht zu verzögern, wird nach Abnahme der Blutkulturen mit einer kalkulierten, also einer an das zu erwartende Keimspektrum angepassten, antibiotischen Therapie begonnen (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Die Einteilung und der Therapieansatz können der untenstehenden Tabelle entnommen werden.

Ambulant erworbene Nativklappen-IE oder später Klappenprothesen-IE (>12 Monate postoperativ)

- Ampicillin 12 g/d i.v. in 4-6 Dosen
- (Flu)cloxacillin oder Oxacillin 12 g/d i.v. in 4-6 Dosen
- Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. oder intramuskulär (i.m.) in 1 Dosis

Bei Penicillinallergie:

- Vancomycin 30-60 mg/kg/d i.v. in 2-3 Dosen
- Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis

Frühe Klappenprothesen-IE (<12 Monate postoperativ) oder nosokomiale und healthcare-assoziierte IE

- Vancomycin 30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen
- Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis
- Rifampicin 900-1200 mg i.v. oder oral in 2-3 Dosen (wird nur bei Prothesenendokarditis verwendet)

Tab. 2: Kalkuliertes antibiotisches Therapieprozedere gemäß der ESC-Leitlinie 2015 (Authors/Task Force, Habib et al. 2015).

Nach Vorliegen eines Antibiotogramms kann die Therapie entsprechend des Keimspektrums und dessen Resistenzlage angepasst werden. Dieser Vorgang dauert in der Regel nicht länger als 48 h. Ab diesem Zeitpunkt werden nur noch *in vitro* sensibel getestete Substanzen verwendet. Die Behandlungsdauer ist je nach Klappenart variabel. So sollte eine Prothesenendokarditis für mindestens 6 Wochen, eine Nativklappenendokarditis für 2-6 Wochen antibiotisch therapiert werden. Die längere Behandlungsdauer im Rahmen einer Prothesenendokarditis ist der Möglichkeit zur Bildung von Biofilmen durch bestimmte Keime auf der Prothesenoberfläche geschuldet, wodurch das Antibiotikum mit den hier vorliegenden Keimen erschwert in Kontakt kommt (Authors/Task Force, Habib et al. 2015).

Im Falle eines fehlenden Keimnachweises durch die Blutkulturen muss zusammen mit einem infektiologischen Team ein individuelles Therapieregime festgelegt werden (Authors/Task Force, Habib et al. 2015).

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Dissertation wurden monozentrisch erhobene Daten von Patienten mit infektiöser Endokarditis retrospektiv untersucht. Alle Patienten wurden zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2012 in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg behandelt. Aufnahmekriterium für diese Studie war die Diagnose einer infektiösen Endokarditis anhand jeweils mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Klinische Diagnosestellung gemäß den *Duke*-Kriterien (vgl. Kap. 2.7) und/oder
- Nachweis einer Keimbesiedlung des intraoperativ gewonnenen Probenmaterials/-abstrichs und/oder
- Intraoperative Verdachtsbestätigung durch den Operateur.

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche lediglich einem konservativen Therapieprozedere zugeführt wurden, ausgenommen derer, die im Rahmen der operativen bzw. operationsvorbereitenden Maßnahmen verstarben. Ebenfalls wurden alle Patienten vor Vollendung des 18. Lebensjahres ausgeschlossen. Eine Patientin wurde bei sicherem intraoperativem Ausschluss einer zunächst klinisch vermuteten infektiösen Endokarditis von der Studie ausgeschlossen. Das gesamte in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv umfasste schlussendlich 103 Patienten.

4.2 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden retrospektiv die umfangreichen Patientenakten des Universitätsklinikums Würzburg herangezogen. Falls vorhanden, flossen die Informationen aus Zuweiserbriefen und –befunden in die Erhebung mit ein. Die Analyse erfasst den Normalstationsverlauf, Operationsverlauf, Intensivstationsverlauf sowie den früh- und

teilweise spätpostoperativen Verlauf. Diese Daten wurden in einer Übersichtstabelle (Microsoft Excel 2015) zusammengefasst.

4.3 Gruppeneinteilung

Um die Unterschiede zwischen den Erregergruppen herausarbeiten zu können, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppen wurden primär aus dem Keimnachweis der intraoperativ gewonnenen Materialien gebildet. Falls hierbei kein Keim nachgewiesen werden konnte, wurde die Blutkultur zur Keimidentifikation herangezogen. Konnte in zwei unabhängigen Blutkulturen ein gemeinsamer Erreger identifiziert werden, so wurde dieser für die Gruppeneinteilung verwendet. Im Folgenden die drei Gruppen:

- *S. aureus*: Gilt als positiv bei Nachweis aus intraoperativ gewonnenem Material oder aus zwei Blutkulturen. Ebenso bei Nachweis innerhalb einer Mischinfektion.
- Andere: Jeder übrige Keimnachweis in zwei Blutkulturen oder im intraoperativ gewonnenen Material.
- Kein Nachweis: Kein Keimnachweis im intraoperativ gewonnenen Material oder Keimnachweis in keiner bzw. maximal in einer Blutkultur.

4.4 Parameter

Es wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter der einzelnen Patienten betrachtet, um ein breites Spektrum der Unterschiede und Gemeinsamkeiten herausarbeiten zu können. Diese lassen sich in verschiedene Gruppen unterteilen: Patientencharakteristika, relevante Vorerkrankungen, klinische Daten, operative Daten, Erregernachweis, Erregerverteilung und Outcome. Im Folgenden eine kurze Erläuterung diesbezüglich.

Patientencharakteristika: Hierzu zählen wichtige Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und *Body-Mass-Index* (BMI), berechnet durch die nachfolgende

Formel: $BMI = \text{Gewicht in kg} / \text{Körpergröße in m}^2$. Zudem erfolgt die Angabe der von der Endokarditis betroffenen Klappen.

Relevante Vorerkrankungen: Unter diesem Punkt werden verschiedene bekannte Vorerkrankungen der Patienten vermerkt. Dazu zählen allgemeine kardiale Vorerkrankungen wie Z.n. (Zustand nach) IE, bikuspidale Aortenklappe, Koronare Herzkrankheit (KHK)/Koronarsklerose, stattgehabter Myokardinfarkt, Vorhofflimmern (VHF), degenerative Klappenveränderung und arterieller Hypertonus. Sonstige Frequenz- und Rhythmusstörungen wie Blockbilder, *Sick-Sinus-Syndrom*, Karotissinussyndrom und vorbekannte Tachykardien wurden hier aufgeführt. Auch andere kardiale Pathologien wie Herzhypertrophie, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Atriumseptumdefekt (ASD), Persistierendes Foramen ovale (PFO), Ventrikelseptumdefekt (VSD) und Papillarmuskelabriss gelten als Vorerkrankung. Zu den intrakardialen Interventionen zählen auch alle koronaren Eingriffe. Als intrakardiale Fremdmaterialien kommen Schrittmacher und Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) in Frage. Auch systemische, für das Krankheitsbild der Endokarditis relevante Vorerkrankungen wie Diabetes Mellitus, unabhängig ob Typ I oder Typ II, bestehender – und Zustand nach i.v. Drogenabusus, bekannte Neoplasien oder Durchführung einer Hämodialyse werden hier aufgeführt.

Klinische Daten: Zunächst werden hier die *Duke*-Kriterien gemäß Kapitel 2.8 einzeln aufgeführt, sowie die Diagnose einer IE nach *Duke* gestellt. Als Bildgebung wird die Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal) herangezogen. Ein hier gezeigter Klappenbefall stellt ein Majorkriterium dar. Doppelt positive Blutkulturen stellen ein zusätzliches Majorkriterium dar. Als Minorkriterien gelten immunologische Befunde, vaskuläre Befunde, prädisponierende Herzerkrankungen/i.v. Drogenabusus, Fieber und der mikrobiologische Keimnachweis, der nicht die Kriterien für ein Majorkriterium erfüllt. Zudem erfolgt die Erhebung folgender klinischer Parameter: Echokardiographische Befunde wie Insuffizienz oder Stenose mindestens einer betroffenen Klappe, sowie der Nachweis eines kardialen Abszesses. Als laborchemische Werte werden folgende genutzt: CRP in mg/dl, Procalcitonin ng/ml und Anämie (Hämoglobin (Hb) ≤ 12 mg/dl). In allen Fällen wird der präoperativ zuletzt evaluierte Wert bis maximal 72h präoperativ gewählt. Ebenfalls wird ein nicht vorbeschriebenes Herzge-

räusch, eine Tachykardie mit >100 Schläge/min, ein subjektives Krankheitsgefühl und die präoperativ festgelegte *American Society of Anesthesiologists* (ASA) -Klassifikation vermerkt. Falls neu aufgetretene Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen wie Blockbilder, ST-Hebungen/-Senkungen, SIQIII-Typ, VHF oder Vorhofflattern diagnostiziert wurden, so werden diese dokumentiert. Zudem erfolgt die Dokumentation eines Keimnachweises am intraoperativ gewonnenen Material, wie durch Abstriche oder entnommener Proben, unabhängig davon ob der Nachweis mittels PCR oder Kultur erfolgt ist. Zuletzt wird hier die diagnostische Latenz beschrieben, d.h. die Anzahl der Tage zwischen ersten klinischen Symptomen und der Diagnosestellung.

Operative Daten: Alle Operationen wurden konventionell offen durchgeführt, d.h. der Thorax wurde mittels einer medianen Sternotomie eröffnet. Des Weiteren wurden folgende Parameter betrachtet: Dringlichkeitsstufe der Operation (elektiv, dringlich, notfallmäßig), antibiotische Vorbehandlung, Therapieform aller betroffenen Klappen (Rekonstruktion, biologischer oder mechanischer Ersatz, Ross-Operation), Operationsdauer, *X-Clamp* der Aorta, Reperfuionszeit und Herz-Lungen-Maschine (HLM) - Bypasszeit in Minuten, Intensivaufenthaltszeit in Tagen, Beatmungsdauer in Stunden, Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und *Fresh frozen plasma* (FFP), Komplikationen intraoperativ (Verwachsungen, Sepsis, Rhythmusstörungen, Insuffizienz der ersetzten Klappe, Rhythmusstörungen, Blutungen, erschwerter HLM-Abgang, Gerinnungsstörungen, prolongierte Reperfusion, Verletzung von Strukturen, frustrane Anlage einer Intraortalen Ballonpumpe (IABP)), postoperative Kreislaufunterstützung mit IABP oder Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), postoperativer Perikard- oder Pleuraerguss.

Erregernachweis: Unter diesem Punkt werden die statistischen Gütekriterien der Erregernachweisverfahren untersucht. Zunächst wird die präoperative Nachweismethode, die Blutkultur, näher betrachtet. Wie hoch die Aussagekraft eines Keimnachweises in der Blutkultur in Bezug auf das tatsächliche Vorhandensein dieses Keimes am intraoperativ gewonnenen Material ist, wird unter diesem Punkt mittels Vierfeldertafel errechnet. Als diagnostische Referenz wird hier der Keimnachweis am intraoperativ gewonnenen Klappenmaterial, Abstrich oder intrakardialen Fremdmaterial verwendet. Als

positiv gilt jeder Erregernachweis mittels PCR oder Kultur. Bei ausbleibendem Erregernachweis in der PCR und Kultur gilt dieser als negativ. Ein positives Ergebnis in der Blutkultur setzt zwei positive Blutkulturergebnisse voraus. Als negativ galt ein Blutkulturergebnis dann, wenn entweder kein oder nur einmalig ein Keimnachweis erfolgt ist, oder bei positivem intraoperativem Keimnachweis der Keim in der Blutkultur nicht mit diesem übereinstimmt.

Im einer zweiten Untersuchung werden alle positiven Blutkulturbefunde eingeschlossen, damit auch die einzelnen positiven Blutkulturergebnisse. Als negativ werden hier nur die Ergebnisse gewertet, in denen keinerlei Keimnachweis erfolgen konnte oder der Keimnachweis über die Kultur nicht mit dem intraoperativen Keimnachweis übereinstimmt, sollte dieser ebenfalls positiv ausgefallen sein.

Die Sensitivität gibt bei diesem Test den Prozentsatz der Patienten mit korrektem Keimnachweis in der Blutkultur an der Gesamtheit aller Keimnachweise am intraoperativ gewonnen Material an. Sie errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Sensitivität} = \text{Anzahl aller richtigen Keimnachweise in der Blutkultur} / \text{alle positiven intraoperativen Befunde}$$

Die Spezifität hingegen gibt den Anteil der korrekt negativen Blutkulturergebnisse an der Gesamtheit der negativen Keimnachweise im intraoperativen Materialbefund wieder.

$$\text{Spezifität} = \text{Anzahl aller negativen Blutkulturergebnisse oder falschen Keimen in der Blutkultur} / \text{alle negativen intraoperativen Befunde}$$

Mit dem positiven prädiktiven Wert lässt sich die Aussagekraft eines Testverfahrens einschätzen. Er gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit Personen mit positiven Blutkulturergebnissen auch tatsächlich diesen Keim am intraoperativen Material aufweisen.

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \text{richtiger Erreger in der Blutkultur} / \text{alle positiven Blutkulturbefunde}$$

Der negativ prädiktive Wert gibt wiederum den korrekt als negativ eingestuften Anteil der negativen Blutkulturergebnisse an.

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = \text{korrekt negative Blutkultur} / \text{alle negativen Blutkulturbefunde}$$

Anschließend werden die Nachweisverfahren der operativ gewonnenen Proben betrachtet. Im ersten Schritt die Zahl der positiven Befunde unabhängig vom jeweiligen Nachweisverfahren (PCR und Kultur) und im zweiten Schritt getrennt voneinander.

Erregerverteilung: Im ersten Schritt wird die Erregerverteilung aller Nachweise an Herzklappe, intrakardialen Fremdmaterialien und intrakardialen Abstrichen unabhängig von der Nachweismethode (PCR und Kultur) aufgetragen. Es wird die am stärksten vertretene Erregergruppe (Staphylokokken) näher betrachtet. Es werden hier alle Keime der Gruppe gewertet, die an der Klappe, intrakardialen Fremdmaterialien oder am intraoperativen Abstrich gefunden wurden. Auch beim Vorkommen innerhalb einer Mischflora wird jeder Keim einzeln gewertet. Ist eine Subtypisierung des Keims nicht möglich gewesen, wird der Keim für dieses Verteilungsdiagramm nicht verwendet. Zuletzt wird die Erregerverteilung der intraoperativen Befunde nach den beiden Nachweisverfahren PCR und kultureller Nachweis aufgetrennt.

Outcome: Die Überlebenszeit entspricht der Zeit bis zum Eintreffen eines definierten Ereignisses. In diesem Fall handelt es sich um den Tod des Patienten. Der Startzeitpunkt ist das Operations-Datum. Diese Zeitspanne wird in Wochen angegeben.

4.5 Statistik

Die statistische Analyse erfolgt mithilfe des statistischen Programms IBM SPSS Statistics 2010. Zur Auswertung werden verschiedene statistische Tests genutzt. Für die kategorischen Variablen dieser Statistik werden numerische Werte angegeben. Alle kontinuierlichen Daten werden als Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung angegeben. Die Unabhängigkeit der kategorischen Variablen wird mit dem Chi-

Quadrat-Test berechnet. War die erwartete Häufigkeit einer Zelle hierbei <5 , dann wird zudem ein Exakter Test nach Fisher durchgeführt. Ist der p-Wert über allen drei Gruppen signifikant oder nahezu signifikant, wird zur Identifizierung der Signifikanz ein weiterer Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher zwischen alle möglichen Paarungen unter den drei Gruppen durchgeführt. Für die Auswertung kontinuierlicher Daten wird der Kruskal-Wallis-Test und Wilcoxon- bzw. Mann-Whitney-Test verwendet. Der Kruskal-Wallis-Test basiert auf der Berechnung der Übereinstimmung mehrerer Stichproben. Lässt sich hier eine Signifikanz erkennen, dann lässt sich mit dem Wilcoxon- bzw. Mann-Whitney-Test die Unterschiedlichkeit jeweils zweier Verteilungen berechnen. Mit dem Log-rank-Test wird untersucht, ob sich die Überlebenszeiten zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden. Hierzu wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat, mittels Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und die Kurven werden dann miteinander verglichen.

Als statistisch signifikant wird ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Von den 103 Patienten dieses Patientenkollektivs waren 78 (75,7%) männlich und 25 (24,3%) weiblich. Im Durchschnitt waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation $60,3 \pm 15,7$ Jahre alt. Der älteste eingeschlossene Patient war 83 und der jüngste 20 Jahre alt. Frauen waren zum Operations-Zeitpunkt im Schnitt 7,6 Jahre älter als die männlichen Patienten. Durchschnittlich lag das Gewicht bei $79,6 \pm 16,1$ kg und die Größe bei $173,2 \pm 9,5$ cm. Dies entspricht einem durchschnittlichen BMI von $26,7 \pm 5,4$.

In Bezug auf das Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI der Patienten konnte zwischen den drei Erregergruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In allen drei Erregergruppen war die Aortenklappe mit jeweils $\geq 60,0\%$ am häufigsten von einer IE betroffen. Die Mitralklappe war mit $>20,0\%$ am zweithäufigsten befallen, gefolgt von der Trikuspidalklappe. Die Pulmonalklappe war in keiner Gruppe primär die infizierte Herzklappe. 14,5% der Patienten hatten zudem einen endokarditischen Befall einer weiteren Herzklappe. Insgesamt war die Mitralklappe dabei am häufigsten involviert, die Aortenklappe, Pulmonalklappe und Trikuspidalklappe etwas seltener, aber jeweils ähnlich häufig. Eine Übersicht der Patientencharakteristika bietet die Tab. 3:

	Gesamt	<i>S. aureus</i>	Andere	kein Nachweis	p-Wert
Geschlecht männlich	78/103 (75,7%)	13/20 (65,0%)	49/60 (81,7%)	16/23 (69,6%)	0,237
Geschlecht weiblich	25/103 (24,3%)	7/20 (35,0%)	11/60 (20,4%)	7/23 (30,4%)	
Alter	60,3 ($\pm 15,7$)	55,0 ($\pm 16,0$)	61,3 ($\pm 15,5$)	62,2 ($\pm 15,7$)	0,214

Größe	173,2 (±9,5)	171,9 (±9,8)	173,5 (±8,4)	173,8 (±11,7)	0,938
Gewicht	79,6 (±16,1)	80,9 (±17,7)	78,2 (±14,3)	79,6 (±16,1)	0,798
BMI	26,7 (±5,4)	27,5 (±6,5)	26,0 (±4,7)	27,6 (±6,1)	0,603
Ursächliche HK	AK 67/103 (65,0%), MK 25/103 (24,3%), TK 11/103 (10,7%), PK 0/103 (0,0%)	AK 12/20 (60,0%), MK 5/20 (25,0%), TK 3/20 (15,0%), PK 0/20 (0,0%)	AK 40/60 (66,7%), MK 15/60 (25,0%), TK 5/60 (8,3%), PK 0/60 (0,0%)	AK 15/23 (65,2%), MK 5/23 (21,7%), TK 3/23 (13,0%), PK 0/23 (0,0%)	0,804
Weitere HK	AK 1/103 (1,0%), MK 10/103 (9,7%), TK 2/103 (1,9%), PK 2/103 (1,9%)	AK 0/20 (0,0%), MK 2/20 (10,0%), TK 2/20 (10,0%), PK 0/20 (0,0%)	AK 1/60 (1,7%), MK 4/60 (6,7%), TK 0/60 (0,0%), PK 1/60 (1,7%)	AK 0/23 (0,0%), MK 4/23 (17,4%), TK 0/23 (0,0%), PK 1/23 (4,3%)	0,264

Tab. 3: Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten Patientencharakteristika insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen (*S. aureus*, Andere, kein Nachweis), sowie statistische Berechnung einer signifikanten Unterscheidung zwischen den drei Gruppen. Die Signifikanzen des Geschlechts und der betroffenen Herzklappen wurden mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. Exakter Test nach Fisher bei einer zu erwartenden Häufigkeit einer Zelle von <5 berechnet. Alter, Größe, Gewicht und BMI wurden mittels Kruskal-Wallis-Test ausgewertet. p-Werte kleiner als 0,05 gelten als signifikant. AK: Aortenklappe, HK: Herzklappe, MK: Mitralklappe, PK: Pulmonalklappe, TK: Trikuspidalklappe.

5.2 Relevante Vorerkrankungen

Viele der Patienten des Kollektivs wiesen relevante Vorerkrankungen auf. Die Verteilung lässt sich der folgenden Tabelle (s. Tab. 4) entnehmen. Arterieller Hypertonus (62,1%), KHK, bzw. Koronarsklerose (40,0%), Z.n. intrakardialen Interventionen (36,9%), Diabetes Mellitus (26,2%) und degenerative Klappenveränderungen (26,2%) stellten hierbei die häufigsten Begleiterkrankungen dar. Zudem hatten fast ein Viertel (26,5%) der Patienten bereits einen Herzklappenersatz in der Vergangenheit erhalten. Lediglich in Bezug auf die degenerativen Klappenveränderungen ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Erregergruppen finden ($p=0,024$). Kein Nachweis hatte dabei im Vergleich zu *S. aureus* ($p=0,022$) und Andere ($p=0,019$) signifikant häufiger degenerative Klappenveränderungen.

	Gesamt	<i>S. aureus</i>	Andere	kein Nachweis	p-Wert
Herzklappenersatz	27/102 (26,5%)	7/19 (36,8%)	14/60 (23,3%)	6/23 (27,3%)	0,508
Bikuspide Aortenklappe	16/102 (15,7%)	3/19 (15,8%)	8/60 (13,3%)	5/23 (21,7%)	0,561
KHK/Koronarsklerose	40/100 (40,0%)	8/19 (42,1%)	22/58 (37,9%)	10/23 (43,5%)	0,881
Z.n. Myokardinfarkt	14/100 (14,0%)	4/18 (22,2%)	6/59 (10,2%)	4/23 (17,4%)	0,315
VHF	21/102	6/19	11/60	4/23	0,439

	(20,6%)	(31,6%)	(18,3%)	(17,4%)	
Sonstige Frequenz-/ Rhythmusstörung	12/102 (11,8%)	1/19 (5,3%)	7/60 (11,7%)	4/23 (17,4%)	0,525
Sonstige Herzpathologie	23/101 (22,8%)	4/18 (22,2%)	12/60 (20,0%)	7/23 (30,4%)	0,597
Intrakardiale Interventionen	38/103 (36,9%)	10/20 (50,0%)	19/60 (31,7%)	9/23 (39,1%)	0,328
Intrakardiale Fremdmaterialien	14/103 (13,6%)	4/20 (20,0%)	6/60 (10,0%)	4/23 (17,4%)	0,412
Z.n. IE	7/103 (6,8%)	2/20 (10,0%)	4/60 (6,7%)	1/23 (4,3%)	0,749
i.v. Drogenabusus	4/103 (3,9%)	2/20 (10,0%)	1/60 (1,7%)	1/23 (4,3%)	0,127
Diabetes Mellitus	27/103 (26,2%)	8/20 (40,0%)	14/60 (23,3%)	5/23 (21,7%)	0,292
Arterieller Hypertonus	64/103 (62,1%)	12/20 (60,0%)	35/60 (58,3%)	17/23 (73,9%)	0,414
Neoplasie	6/103 (5,8%)	2/20 (10,0%)	3/60 (5,0%)	1/23 (4,3%)	0,722
Degenerative Klappenveränderungen	27/103 (26,2%)	3/20 (15,0%)	13/60 (21,7%)	11/23 (47,8%)	0,024
Hämodialyse	2/103 (1,9%)	1/20 (5,0%)	1/60 (1,7%)	0/23 (0,0%)	0,400

Tab. 4: Darstellung der Häufigkeiten der untersuchten relevanten Vorerkrankungen insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen (*S. aureus*, Andere, kein Nachweis), sowie statistische Berechnung einer signifikanten Unterscheidung zwischen den drei Gruppen. Die Signifikanzen wurden mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. Exakter Test nach Fisher bei einer zu erwartenden Häufigkeit einer Zelle von <5 berechnet. Signifikante p-Werte kleiner als 0,05 sind fett abgedruckt.

5.3 Klinische Daten

Die zur klinischen Diagnosefindung herangezogenen *Duke*-Kriterien waren nur bei 61,2% der Patienten positiv und dabei bei den Patienten ohne Keimnachweis seltener erfüllt, als im Falle einer Infektion mit *S. aureus* ($p < 0,001$) und der Gruppe mit anderen Erregern ($p < 0,001$). Betrachtet man die beiden Majorkriterien, so ist festzustellen, dass bei 96,1% der Patienten die durchgeführte echokardiographische Untersuchung im Sinne des *Duke*-Majorkriteriums positiv ausfiel, wohingegen nur 51,1% der Patienten positive Blutkulturen aufwiesen. Der signifikante p -Wert des Hauptkriteriums bezüglich Blutkulturen und des intraoperativen Keimnachweises erklärt sich durch die Gruppe kein Nachweis, da diese bereits durch den fehlenden Keimnachweis definiert ist ($p < 0,001$). Die Verteilung der Minorkriterien fiel folgendermaßen aus: Fieber 66,3%, vaskuläre Befunde 30,8%, wobei cerebrale Embolien mit 28,7% deutlich führend waren, immunologische Befunde 4,0%. Eine prädisponierende Herzerkrankung/i.v. Drogenabusus bestanden bei 70,3%, positive Blutkulturen, welche kein Majorkriterium erfüllen, bei 30,3% der Patienten. Bezüglich der positiven Blutkulturen im Sinne eines Minorkriteriums zeigt sich, dass kein Nachweis am häufigsten dieses Kriterium erfüllte ($p = 0,024$). Fieber kam bei *S. aureus* signifikant häufiger im Gegensatz zu Andere ($p = 0,006$) und zu kein Nachweis ($p = 0,001$) vor.

Abgesehen von den bereits unter *Duke* gelisteten Kriterien, haben sich noch weitere klinisch relevante Parameter gezeigt, welche der Tabelle 5 entnommen werden können. Eine Anämie konnte präoperativ bei 86,3%, EKG-Veränderungen bei 62,0% und eine Tachykardie bei 43,0% der Patienten festgestellt werden. Eine Tachykardie trat bei *S. aureus* häufiger auf als bei beiden anderen Gruppen (zu Andere $p = 0,022$, zu kein Nachweis $p = 0,027$). Insgesamt wurde bei 62,1% der Patienten ein Herzgeräusch festgestellt. Das Auftreten eines Herzgeräusches unterschied sich in den Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Herzgeräusche traten bei der Gruppe *S. aureus* im Vergleich zu Andere ($p < 0,001$) und im Vergleich zu kein Nachweis ($p = 0,009$) signifikant seltener auf. Des Weiteren berichteten 97,1% der Patienten über ein subjektives Krankheitsgefühl. Eine Insuffizienz mindestens einer betroffenen Klappe konnte bei 78,2%, eine Stenose hingegen nur bei 9,9% der Patienten festgestellt werden. Dabei trat die Klappeninsuffizienz bei *S. aureus* am seltensten (55,0%) auf und dabei deutlich seltener als bei Andere ($p = 0,009$). Das präoperative CRP betrug im Schnitt $7,73 \pm 7,27$ mg/dl und das Procalci-

tonin $3,23 \pm 13,69$ ng/ml. Beide Parameter waren bei *S. aureus* eleviert im Vergleich zu den übrigen beiden Gruppen (CRP $p=0,006$ und $p<0,001$, Procalcitonin $p=0,015$ und $p=0,020$). Hinsichtlich der ASA-Klassifikation wurden im Schnitt Werte von $3,29 \pm 0,68$ bestimmt. Auch hier zeigte *S. aureus* höhere Werte als die beiden anderen Gruppen (zu Andere $p=0,003$, zu kein Nachweis $p=0,010$). Die diagnostische Latenz zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

		Gesamt	<i>S. aureus</i>	Andere	kein Nachweis	p-Wert
MajK:	Pos.	46/90	14/20	32/50	0/20	<0,001
Blutkultur		(51,1%)	(70,0%)	(64,0%)	(0%)	
MajK:	Pos.	98/102	18/20	58/60	22/22	0,268
Echokardiogramm		(96,1%)	(90,0%)	(96,7%)	(100%)	
MinK:	Fieber	67/101	19/20	37/59	11/22	0,006
		(66,3%)	(95,0%)	(64,7%)	(50,0%)	
MinK:	Immunologischer Befund	4/101	2/20	2/60	0/21	0,264
		(4,0%)	(10,0%)	(3,3%)	(0%)	
MinK:	Vaskulärer Befund	28/91	7/15	14/55	7/21	0,276
		(30,8%)	(46,7%)	(25,5%)	(33,3%)	
MinK:	Prädisponierende Herzerkrankung / i.v. Drogenabusus	71/101	17/20	37/60	17/21	0,069
		(70,3%)	(85,0%)	(61,7%)	(81,0%)	
MinK:	Pos.	27/89	4/19	12/50	11/20	0,024
Blutkulturen		(30,3%)	(21,1%)	(24,0%)	(55,0%)	

<i>Duke</i> positiv	63/103 (61,2%)	18/20 (90,0%)	40/60 (66,7%)	5/23 (21,7%)	<0,001
Insuffizienz min. einer betroffenen Klappe	79/101 (78,2%)	11/20 (55,0%)	52/60 (86,7%)	16/21 (76,2%)	0,018
Stenose min. einer betroffenen Klappe	10/101 (9,9%)	0/20 (0,0%)	6/60 (10,0%)	4/21 (19,0%)	0,129
Abszess	33/95 (34,7%)	6/18 (33,3%)	18/57 (31,6%)	9/29 (45,0%)	0,550
Herzgeräusch	59/95 (62,1%)	3/17 (17,6%)	44/58 (75,9%)	12/20 (60,0%)	<0,001
Anämie	88/102 (86,3%)	20/20 (100%)	51/60 (85,0%)	17/22 (77,3%)	0,073
CRP in mg/dl	7,73 (±7,27)	11,63 (±6,03)	7,67 (±7,84)	4,35 (±4,98)	0,001
Procalcitonin in ng/ml	3,23 (±13,69)	8,68 (±24,51)	0,94 (±1,32)	0,69 (±0,90)	0,018
Tachykardie	43/100 (43,0%)	13/19 (68,4%)	23/60 (38,3%)	7/21 (33,3%)	0,042
EKG- Veränderungen	62/100 (62,0%)	11/19 (57,9%)	37/59 (62,7%)	14/22 (63,6%)	0,917
Subj. Krankheitsgefühl	100/103 (97,1%)	20/20 (100%)	58/60 (96,7%)	22/23 (95,7%)	1,000

ASA	3,29 (±0,68)	3,75 (±0,68)	3,19 (±0,66)	3,17 (±0,62)	0,007
Intraoperativer Keimnachweis	67/101 (66,3%)	15/20 (75,0%)	52/59 (88,1%)	0/22 (0%)	<0,001
Diagnostische Latenz in d	39,27 (±60,628)	22,16 (±26,483)	49,31 (±71,058)	26,80 (±46,779)	0,238

Tab. 5: Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten klinischen Daten insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen (*S. aureus*, Andere, kein Nachweis), sowie statistische Berechnung einer signifikanten Unterscheidung zwischen den drei Gruppen. Die Signifikanzen in Bezug auf CRP, Procalcitonin und ASA wurden mittels Kruskal-Wallis-Test ausgewertet. Die diagnostische Latenz mittels Log-rank Test. Alle übrigen Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. Exakter Test nach Fisher bei einer zu erwartenden Häufigkeit einer Zelle von <5 berechnet. Signifikante p-Werte kleiner als 0,05 sind fett abgedruckt. MajK: Majorkriterium, MinK: Minorkriterium.

5.4 Operative Daten

Nahezu alle Patienten (95,0%) wurden vor der kardiochirurgischen Operation bereits antibiotisch vorbehandelt. Bei der Auswertung der Dringlichkeitsstufen, unter denen die Patienten operiert wurden, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Erregergruppen ($p=0,041$): *S. aureus* zeigte eine höhere Anzahl an Notfall-Eingriffen und seltener elektive Eingriffe als Andere ($p=0,013$). Hingegen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen kein Nachweis und den beiden anderen Erregergruppen.

Über alle Gruppen hinweg erfolgte am häufigsten ein biologischer Klappenersatz (57,8%). Ein mechanischer Klappenersatz und eine Klappenrekonstruktion waren in ähnlicher Anzahl erfolgt (18,6% und 17,6%). Eine Operation nach Ross wurde nur sechsmal durchgeführt (5,9%). Die Verteilung der Therapieformen der begleitend betroffenen Herzklappen präsentierte sich zwischen den Gruppen ähnlich.

Postoperativ verbrachten die Patienten im Schnitt 4,44 d ($\pm 6,04$) auf der Intensivstation und wurden dabei 23,15 h ($\pm 85,05$) beatmet.

	Gesamt	<i>S. aureus</i>	Andere	kein Nachweis	p-Wert
Dringlichkeit	Elektiv 67/102 (65,7%), Dringlich 17/102 (16,7%), Notfall 18/102 (17,6%)	Elektiv 9/19 (47,4%), Dringlich 3/19 (15,8%), Notfall 7/19 (36,8%)	Elektiv 44/60 (73,3%), Dringlich 11/60 (18,3%), Notfall 5/60 (8,3%)	Elektiv 14/23 (60,9%), Dringlich 3/23 (13,0%), Notfall 6/23 (26,1%)	0,041
Antibiotische Vorbehandlung	95/100 (95,0%)	20/20 (100%)	53/58 (91,4%)	22/22 (100%)	0,217
Therapieform der ursächlichen Klappe	Biologi- scher KE 59/102 (57,8%), mechani- scher KE 19/102 (18,6%), Rekon- struktion 18/102 (17,6%), Ross 6/102 (5,9%)	Biologi- scher KE 13/20 (65,0%), mechani- scher KE 2/20 (10,0%), Rekon- struktion 5/20 (25,0%), Ross 0/0 (0,0%)	Biologi- scher KE 36/60 (60,0%), mechani- scher KE 12/60 (20,0%), Rekon- struktion 8/60 (13,3%), Ross 4/60 (6,7%)	Biologi- scher KE 10/22 (45,5%), mechani- scher KE 5/22 (22,7%), Rekon- struktion 5/22 (22,7%), Ross 2/22 (9,1%)	0,704
Therapieform der	Biologi-	Biologi-	Biologi-	Biologi-	0,565

weiteren Klappe	scher KE 10/14 (71,4%), mechani- scher KE 2/14 (14,3%), Rekon- struktion 2/14 (14,3%)	scher KE 2/4 (50,0%), mechani- scher KE 1/4 (25,0%), Rekon- struktion 1/4 (25,0%)	scher KE 5/6 (83,3%), mechani- scher KE 0/6 (0,0%), Rekon- struktion 1/6 (16,7%)	scher KE 3/4 (75,0%), mechani- scher KE 1/4 (25,0%), Rekon- struktion 0/4 (0,0%)	
Operations-Dauer in min	261,0 (±116,8)	261,1 (±110,8)	250,9 (±110,7)	289,9 (±138,2)	0,508
X-clamp Aorta- Dauer in min	112,2 (±62,1)	112,1 (±63,1)	109,7 (±62,7)	119,5 (±62,1)	0,741
Reperfusionzeit in min	35,4 (±30,6)	36,2 (±36,9)	30,9 (±26,0)	48,0 (±34,5)	0,051
HLM-Bypasszeit in min	160,4 (±88,2)	167,8 (±86,7)	151,5 (±83,2)	179,4 (±103,1)	0,492
Intensivaufent- haltszeit postope- rativ in d	4,44 (,±6,04)	5,33 (±3,97)	4,75 (±7,01)	2,45 (±1,04)	0,264
Beatmungsdauer postoperativ in h	23,15 (±85,05)	11,25 (±8,44)	28,07 (±106,24)	17,60 (±25,16)	0,330
EK-Gabe intraope- rativ	2,98 (±3,11)	3,47 (±3,15)	2,64 (±2,83)	3,48 (±3,82)	0,515

TK-Gabe intraoperativ	1,18 (±1,42)	1,53 (±1,87)	1,03 (±1,23)	1,29 (±1,49)	0,670
FFP-Gabe intraoperativ	1,73 (±3,08)	1,95 (±3,47)	1,85 (±3,02)	1,19 (±2,96)	0,522
Komplikationen intraoperativ	20/100 (20,0%)	5/20 (25,0%)	12/59 (20,3%)	3/21 (14,3%)	0,691
Kreislaufunter- stützung postoperativ	15/99 (15,2%)	4/20 (20,0%)	6/58 (10,3%)	5/21 (23,8%)	0,247
Perikarderguss postoperativ	12/99 (12,1%)	2/20 (10,0%)	8/58 (13,8%)	2/21 (9,5%)	1,000
Pleuraerguss post- operativ	14/99 (14,1%)	4/20 (20,0%)	7/58 (12,1%)	3/21 (14,3%)	0,568

Tab. 6: Darstellung der Häufigkeiten, bzw. Mittelwerte der untersuchten operativen Daten insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen (*S. aureus*, Andere, kein Nachweis), sowie statistische Berechnung einer signifikanten Unterscheidung zwischen den drei Gruppen. Die Signifikanzen in Bezug auf Dringlichkeit, antibiotische Vorbehandlung, Therapieform der ursächlichen und weiteren Klappe, Komplikationen, Kreislaufunterstützung, Perikard- und Pleuraerguss wurden mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. Exakter Test nach Fisher bei einer zu erwartenden Häufigkeit einer Zelle von <5 berechnet. Alle übrigen Parameter wurden mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht. Signifikante p-Werte kleiner als 0,05 sind fett abgedruckt.

5.5 Erregernachweis

5.5.1 Blutkultur

45 Patienten hatten einen positiven Keimnachweis in zwei getrennt abgenommenen Blutkulturen, 43 Patienten konnten diese Anforderung nicht erfüllen. Dahingegen konnte bei 57 Patienten ein Keimnachweis durch intraoperativ gewonnenes Material erfolgen, bei 31 Patienten blieb dieser negativ. Der Blutkulturnachweis hat entsprechend

eine Sensitivität von 0,579 und eine Spezifität von 0,613. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 0,733 und der negativ prädiktive Wert bei 0,442.

	Intraoperativer Befund positiv	Intraoperativer Befund negativ	
Blutkultur positiv	33	12	45
Blutkultur negativ	24	19	43
	57	31	88

Tab. 7: Vierfeldertafel für mindestens zweifach positive Blutkulturen. Der intraoperative Befund gilt als diagnostische Referenz.

$$\text{Sensitivität: } 33 / 33 + 24 = 0,579$$

$$\text{Spezifität: } 19 / 19 + 12 = 0,613$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert: } 33 / 33 + 12 = 0,733$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert: } 19 / 19 + 24 = 0,442$$

Bezieht man nun auch jeden einfach positiven Blutkulturbefund mit ein, dann hatten 70 Patienten einen positiven und 19 Personen einen negativen Blutkulturbefund. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 0,825 und eine Spezifität von 0,281. Der positiv prädiktive Wert liegt dementsprechend bei 0,671 und der negativ prädiktive Wert bei 0,474.

	Intraoperativer Befund positiv	Intraoperativer Befunde negativ	
Blutkultur positiv	47	23	70
Blutkultur negativ	10	9	19
	57	32	89

Tab. 8: Vierfeldertafel für mindestens einfach positive Blutkulturen. Der intraoperative Befund gilt als diagnostische Referenz.

$$\text{Sensitivität: } 47 / 47 + 10 = 0,825$$

$$\text{Spezifität: } 9 / 9 + 23 = 0,281$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert: } 47 / 47 + 23 = 0,671$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert: } 9 / 9 + 10 = 0,474$$

5.5.2 PCR und Kultur der intraoperativ gewonnenen Probe

Mittels der Nachweismethoden PCR und Kultur an den intraoperativ gewonnenen Proben fand sich bei einem Drittel (33%) der Patienten kein Keim. Trennt man die beiden Nachweisverfahren PCR und Kultur auf, wird deutlich, dass bei beiden Nachweisverfahren einzeln betrachtet die Häufigkeit eines fehlenden Keimnachweises größer war als in der Kombination. Mit der alleinigen kulturellen Nachweismethode konnte sogar in 59% der durchgeführten Tests, mit der alleinigen PCR in 42,2% der Fälle kein Erreger nachgewiesen werden. Dieser Unterschied in der Häufigkeit eines Erregernachweises zwischen Kultur und PCR ist statistisch signifikant ($p=0,016$).

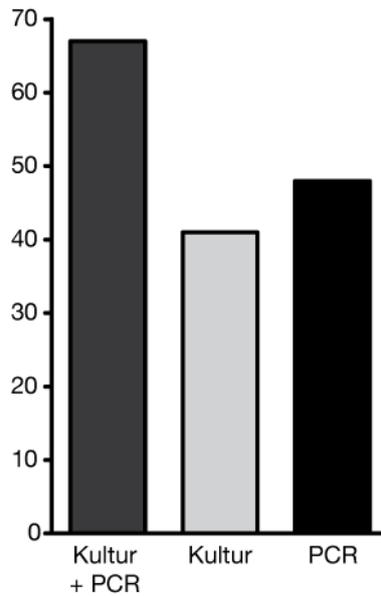


Abb. 6: Nachweisraten eines Erregers durch die intraoperativ gewonnenen Proben insgesamt (Kultur und PCR), als auch einzeln aufgeschlüsselt nach den beiden Nachweisverfahren Kultur und PCR. x-Achse: Nachweismethode, y-Achse: Anzahl der Patientin mit positivem Nachweis.

5.6 Erregerverteilung

Von den positiven Keimnachweisen der intraoperativ gewonnenen Proben beider Methoden (PCR und Kultur) konnten mit 25% am häufigsten Staphylokokken nachgewiesen werden, gefolgt von Streptokokken mit 15%. Jeweils mit 9% wurden Enterokokken, Mischinfektionen und die restlichen Keime detektiert (s. Abb. 7).

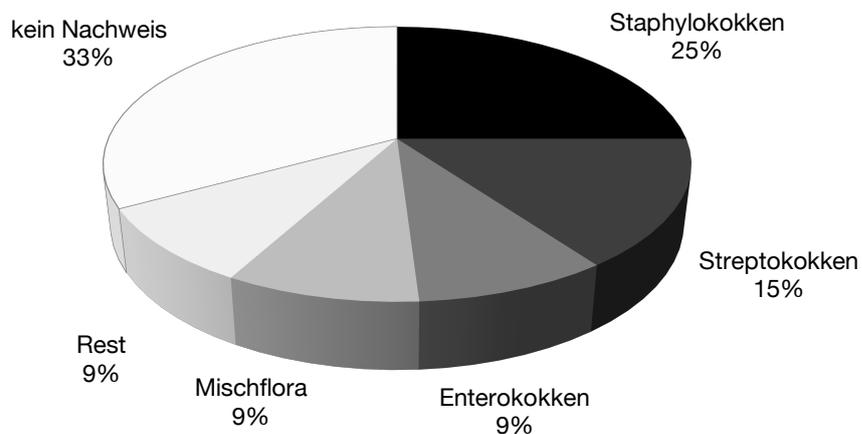


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der durch die intraoperativ gewonnenen Proben nachgewiesenen Erreger in Prozent.

Differenziert man nun die am stärksten vertretene Erregergruppe, in diesem Fall die Staphylokokken, noch weiter in Subgruppen, ergibt sich folgende Aufteilung (s. Abb. 8). Gemäß dieser Verteilung lässt sich erkennen, dass unter den Staphylokokken der *S. aureus* mit 44% am häufigsten und der *S. epidermidis* mit 35% am Zweithäufigsten vertreten war. Alle übrigen Staphylokokkengruppen machten zusammen 21% aus.

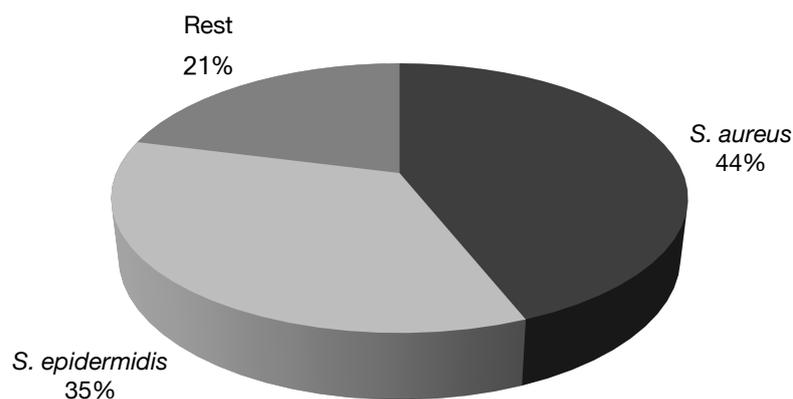


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Subtypen der intraoperativ nachgewiesenen Staphylokokken in Prozent.

Unter den Streptokokken hingegen ließen sich fast ausschließlich vergrünende Streptokokken finden. Betrachtet man nun die Verteilung der positiven Befunde differenziert nach Ihrer Nachweismethode, so sieht man, dass der Streptokokkennachweis mittels PCR mit 17% deutlich höher war als der kulturelle Nachweis mit nur 2% aller positiven Kulturergebnisse. Auch die Enterokokken mit 10%, die Staphylokokken mit 21% und alle restlichen Erreger mit 8% ließen sich prozentual häufiger mittels PCR nachweisen. Im Vergleich dazu die kulturellen Ergebnisse: Enterokokken 8%, Staphylokokken 20% und restliche Erreger 6%. Lediglich die Mischinfektionen ließen sich mittels Kultur mit 5% etwas häufiger darstellen als in der PCR mit 2%. Der Unterschied zwischen den beiden Nachweisverfahren Kultur und PCR zeigt sich über alle Erregergruppen hinweg insgesamt als signifikant ($p=0,007$).

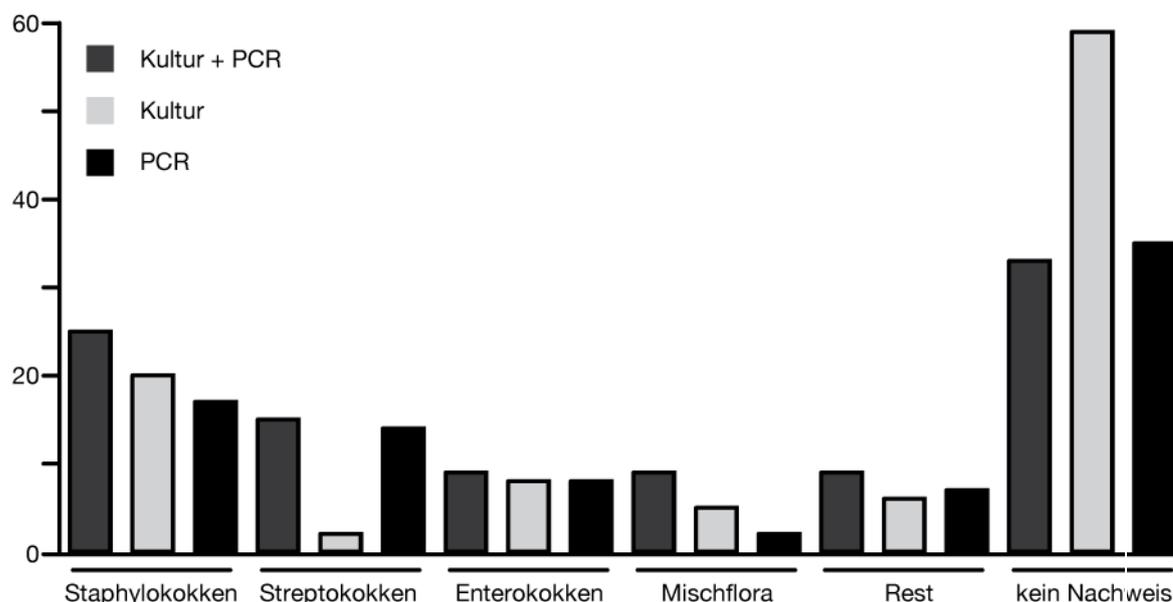


Abb. 9: Aufteilung der durch die intraoperativ gewonnenen Proben nachgewiesenen Erreger anhand der Nachweismethoden: Kultur und PCR gemeinsam, sowie beide Methoden einzeln betrachtet. x-Achse: Erreger, y-Achse: Anzahl der Patientin mit positivem Nachweis.

5.7 Outcome

Im Schnitt betrug die Überlebenszeit $71,21 \pm 101,61$ Wochen. Zwischen den Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,012$), der auf der längeren Überlebenszeit der Gruppe Andere in Bezug auf *S. aureus* ($p=0,016$) und kein Nachweis ($p=0,006$) beruht.

	Gesamt	<i>S. aureus</i>	Andere	kein Nachweis	p-Wert
Überlebenszeit in Wochen	71,21 ($\pm 101,61$)	55,55 ($\pm 97,81$)	94,70 ($\pm 108,42$)	23,54 ($\pm 63,11$)	0,012

Tab. 9: Darstellung der postoperativen Überlebenszeit der Patienten in Wochen insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen (*S. aureus*, Andere, kein Nachweis), sowie statistische Berechnung einer signifikanten Unterscheidung zwischen den drei Gruppen mittels Log-rank-Test unter Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens. Signifikante p-Werte kleiner als 0,05 sind fett abgedruckt.

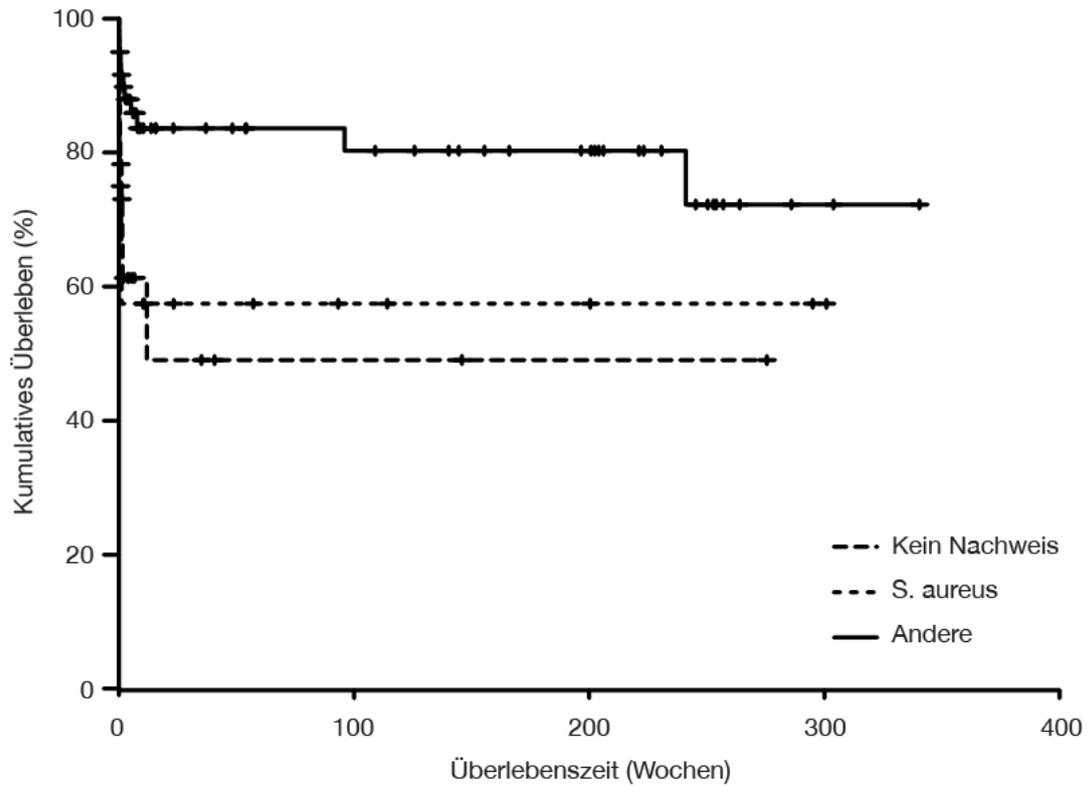


Abb. 10: Darstellung der Überlebensfunktion der drei Gruppen (S. aureus, Andere, kein Nachweis) mittels Kaplan-Meier-Kurve. Die x-Achse trägt die Überlebenszeit in Wochen auf, die y-Achse stellt das kumulative Überleben dar.

6 Diskussion

In dieser Studie mit 103 an einer IE erkrankten Patienten wurden die klinischen Unterschiede aber auch Gemeinsamkeiten zwischen der durch *S. aureus* und der durch andere Erreger verursachten IE sowie der klinisch manifesten IE ohne Keimnachweis untersucht. Bisher wurden die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Ausprägungen einer IE in Abhängigkeit vom Keimspektrum nur im Falle einer Infektion mit *S. aureus* und anderen Erregern untersucht (Nadji, Remadi et al. 2005), oder die Unterschiede zwischen Blutkultur-positiven und Blutkultur-negativen IE herausgearbeitet (Zamorano, Sanz et al. 2001). Deshalb wurde im Rahmen dieser Studie versucht, diese unterschiedlichen Ansätze zu vereinen. Bei einem solch inhomogenen Krankheitsbild wie der IE erscheint die Einteilung in kleinere Gruppen besonders wichtig. Zudem wurden die verschiedenen Methoden zur Identifikation des ursächlichen Erregers genauer untersucht.

6.1 Gruppeneinteilung

Die prozentuale Verteilung der drei Gruppen fällt folgendermaßen aus: *S. aureus*: 19,2%, Andere: 57,7% und kein Nachweis: 22,1%.

Die Gruppe Andere präsentiert sich als sehr inhomogen. So sind in dieser Gruppe sowohl aggressive Keime wie koagulase-negative Staphylokokken (Murdoch, Corey et al. 2009), sowie Streptokokken der Viridans-Gruppe, welche sich für eher milde bzw. weniger latent verlaufende Endokarditiden verantwortlich zeigen (Hoen, Alla et al. 2002, Murdoch, Corey et al. 2009), vertreten. Ebenso kann bei der Gruppe mit fehlendem Keimnachweis nicht immer konsequent darauf geschlossen werden, man hätte keinen für die IE verantwortlichen Keim finden können: So wurden alle Patienten mit einfach-positiven Blutkulturen und ohne Erregernachweis aus dem intraoperativ gewonnenem Material ebenfalls in dieser Gruppe zusammengefasst. Dies gilt auch für die Fälle, in denen lediglich eine Blutkultur abgenommen wurde, die Untersuchung einer zweiten unabhängigen Blutkultur also gar nicht stattfand. Ebenso gehören in diese Gruppe die einfach positiven Blutkulturbefunde aus den Zuweiserunterlagen, ungeachtet dessen, ob

in der entsprechenden Klinik mehrere positive Blutkulturen vorlagen und diese ggfs. nicht übermittelt wurden. Eine weitere Schwachstelle der Gruppeneinteilung stellt die Untersuchung der intraoperativ gewonnenen Materialien dar: Die beiden gängigen Nachweismethoden Kultur und PCR wurden teilweise nicht in Kombination angewandt. So lässt sich auch hier nicht sicher und endgültig ausschließen, ob mittels jeweils der anderen Nachweismethode der Test positiv ausgefallen wäre und der Patient damit einer anderen Gruppe zugeordnet worden wäre. Die Gruppeneinteilung lässt damit Rückschlüsse auf Tendenzen zu. Für ein genaueres Ergebnis müsste in Zukunft standardisiert eine Mehrzahl von Blutkulturen abgenommen werden und bei Verlegung übermittelt werden, sowie das intraoperativ gewonnene Material stets anhand der selben Nachweismethode untersucht werden. Als Hauptgrund für negative Keimnachweise in gewonnenen Blutkulturen wird in anderen Studien der Beginn einer antibiotischen Behandlung vor Blutentnahme angegeben. Weitere Gründe sind das Vorhandensein anspruchsvoller Keime, die eine längere Inkubationszeit als üblich benötigen und die Infektion mit intrazellulären Keimen, welche sich durch Standardverfahren im Blut nicht kultivieren lassen (Tattevin, Watt et al. 2015).

6.2 Patientencharakteristika

Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI unter den drei Erregergruppen ausmachen. Diese Ergebnisse sind weitgehend äquivalent zu anderen europäischen Studien, die jeweils nur zwei Gruppen miteinander verglichen haben (Zamorano, Sanz et al. 2001, Nadji, Remadi et al. 2005). Auch zeigten sich in der hier vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede im Klappenbefallsmuster in Abhängigkeit von der Erregergruppe. *Nadji et al.* konnte hingegen einen höheren Anteil einer Rechtsherzendokarditis unter den *S. aureus*-IE nachweisen (Nadji, Remadi et al. 2005). Für Patienten mit i.v.-Drogenabusus ist eine Häufung der Rechtsherzendokarditiden mit *S. aureus* bereits bekannt (Prendergast 2006, Hussain, Witten et al. 2017). Zudem ist die Hämodialyse ein Risikofaktor für die Entwicklung einer durch *S. aureus* verursachten Rechtsherzendokarditis (Hussain, Witten et al. 2017). Umgekehrt konnte bereits gezeigt werden, dass eine Hämodialyse das Risiko einer *S. aureus*-Infektion erhöht (Lowy 1998, Cabell,

Jollis et al. 2002, Laupland, Church et al. 2003, Jiang, Li et al. 2011). Im Einklang zu diesen Erkenntnissen zeigt sich ein deutlicher Unterschied im untersuchten Patientenklientel in der Studie von *Nadji et. al* im Vergleich zu der hier beschriebenen retrospektiven Analyse: Während in der 2005 durchgeführten Studie 11% der *S. aureus*-positiven Patienten dialysepflichtig sind, weisen in der hier beschriebenen Untersuchung nur 5% der Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf (Nadji, Remadi et al. 2005). Dies kann einen mitbedingenden Faktor für die Unterschiede im Klappenbefallsmuster zwischen beiden Studien darstellen.

6.3 Relevante Vorerkrankungen

Wie bereits in Kapitel 2.6 beschrieben, existieren eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung einer IE. Auch in dieser Studie sind die Patienten in hoher Zahl von verschiedenen kardiologischen, aber auch teilweise anderen systemischen Vorerkrankungen betroffen: Ein großer Anteil der untersuchten Patienten weist eine arterielle Hypertonie, KHK/Koronarsklerose, VHF, kardiale Interventionen und implantierte Fremdmaterialien, sowie sonstige Herzpathologien (siehe Kap. 3.4) auf. Zudem haben 26,5% der Patienten bereits einen Klappenersatz erhalten. Dieser Anteil ist im Vergleich zu anderen großen Studien mit teilweise lediglich 20,0% deutlich erhöht (Murdoch, Corey et al. 2009).

Lediglich bei Patienten mit vorbestehenden degenerativen Klappenveränderungen ist ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen den Erregergruppen festzustellen: Eine degenerative Klappenerkrankung war in dieser Studie signifikant mit Entwicklung einer Endokarditis ohne Keimnachweis vergesellschaftet. Umgekehrt war unter den *S. aureus*-IE am seltensten eine degenerativ vorgeschädigte Herzklappe beschrieben. Ursächlich dafür könnte die bereits unter Kapitel 2.3 beschriebene Fähigkeit des Keimes sein, auch bei intakten Endothelverhältnissen eine Infektion auszulösen.

In Vergleichsstudien zeigte sich eine ansonsten ähnlich wie in der aktuellen Studie homogene Verteilung der prädisponierenden Faktoren in Abhängigkeit von der Erregergruppe (Zamorano, Sanz et al. 2001, Nadji, Remadi et al. 2005, Ferrera, Vilacosta et al. 2012).

6.4 Klinik

In der klinischen Situation werden zur Diagnose einer IE meist die *Duke*-Kriterien herangezogen. In unserem Patientenkollektiv fielen jedoch bei 38,8% der nachweislich erkrankten Patienten die *Duke*-Kriterien negativ aus. Die Sensitivität der *Duke*-Kriterien zur Diagnostik einer IE liegt demnach bei 61,2%; diese zeigt sich im Vergleich zu anderen Studien reduziert (Bayer, Ward et al. 1994, Durack, Lukes et al. 1994, Habib, Derumeaux et al. 1999, Topan, Carstina et al. 2015). Diese vergleichsweise niedrige Sensitivität bedingt sich dadurch, dass in 48,9% der eingeschlossenen Fälle der zweifache Keimnachweis der Blutkultur ausblieb und damit mindestens eines der beiden Major-kriterien nicht erfüllt war. Diese Rate an negativen Blutkulturbefunden ist daher vergleichsweise hoch (Zamorano, Sanz et al. 2001), in dieser Studie aber sicherlich durch die Zahl der zur Operation aus externen Kliniken zugewiesenen Patienten mit inkompletter Dokumentation der bisher durchgeführten Diagnostik, aber auch durch inkomplette Diagnostik als solche mitbedingt. Ein sorgfältiges Abarbeiten der *Duke*-Kriterien scheint somit essentieller Baustein für eine valide präoperative klinische Diagnostik zu sein.

In den Fällen, in denen die IE mit einer *S. aureus*-Bakteriämie einherging, waren im Vergleich zu beiden anderen Erregergruppen die *Duke*-Kriterien signifikant häufiger erfüllt. Zudem bestand ein signifikant häufigeres Auftreten von Fieber als Minorkriterium. Aber auch weitere *Duke*-Minorkriterien wie vaskuläre und immunologische Befunde, prädisponierende Herzerkrankungen oder ein etwaiger i.v.-Drogenabusus waren unter den *S. aureus*-positiven Patienten vergleichsweise häufig dokumentiert. Die hier vorzufindenden, signifikant höheren Procalcitonin- und CRP-Werte sowie vermehrt vorkommenden, tachykarden Episoden und im Vergleich erhöhte ASA-Risikoeinstufungen spiegeln die vorbeschriebene, hohe Sepsis-Rate im Falle einer *S. aureus*-IE wider (Nadji, Remadi et al. 2005, Cornelissen, Frechen et al. 2013). Es konnte zudem bereits gezeigt werden, dass ein Serum-Procalcitoninwert von $>0,5$ ng/ml im klinischen Kontext als Hinweis für eine *S. aureus*-Infektion gewertet werden kann, wohingegen niedrigere Procalcitoninwerte eher gegen eine Infektion mit *S. aureus* sprechen (Cornelissen, Frechen et al. 2013). Entsprechend dieser Ergebnisse liefert also ein erhöhter Procalcitonin- und CRP-Wert bereits vor Eintreffen des Blutkulturergebnisses einen ersten Hinweis auf eine *S. aureus*-Infektion.

Im Einklang zu *Lamas et. al.* zeigte sich bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten mit fehlendem Keimnachweis ein pathologisches Echokardiogramm (Lamas, Fournier et al. 2016). *Zamorano et. al.* konnten zudem zeigen, dass in dieser Patientengruppe hohe Raten an Klappenrupturen und –perforationen auftraten (Zamorano, Sanz et al. 2001). Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der Echokardiographie als diagnostisches Instrument. Andere ansonsten wegweisende Parameter wie Serum-CRP, -Procalcitonin, Anämie, sowie das Auftreten von Fieber blieben in dieser Gruppe signifikant häufiger negativ. In der Konsequenz muss trotz fehlendem Keimnachweis ein jedweder Verdacht auf eine IE echokardiographisch abgeklärt werden.

Bei weiterer Analyse der echokardiographischen Befunde fällt auf, dass 78,2% aller Patienten eine Insuffizienz der betroffenen Herzklappe aufweisen, wobei die Patienten mit einer *S. aureus*-IE im Vergleich mit 55% am seltensten betroffen sind ($p=0,018$). Äquivalent dazu besteht bei *S. aureus*-positiven Patienten im Gegensatz zu den anderen Erregergruppen mit 17,6% signifikant seltener ein pathologisches Herzgeräusch. Diese Ergebnisse in Kombination mit schwerwiegenderen klinischen Verläufen konnten bereits in anderen Studien gezeigt werden (Fowler, Miro et al. 2005, Nadji, Remadi et al. 2005, Rasmussen, Host et al. 2011). Dennoch überraschen diese Ergebnisse auf den ersten Blick, da die Diskrepanz zwischen hoher Mortalität und niedrigen Klappeninsuffizienz-, bzw. Herzgeräuschraten zunächst paradox erscheint. Aus dieser Studie lassen sich zwei Erklärungsansätze ableiten: Zum einen ist die diagnostische Latenz unter den *S. aureus*-IE am kleinsten. Diese frühe Diagnosesicherung und damit auch Therapieeinleitung könnte die Vermeidung von erheblichen Klappenschäden zur Folge haben. Zum anderen könnte man die hohe Mortalitätsrate der *S. aureus*-Infektionen durch die bekannten fulminant-septischen Verläufe mit der hohen Rate an septischen Embolien erklären und weniger durch eine kardiale Dekompensation durch entstandene Klappenschäden. Alleine bei einer *S. aureus*-Sepsis ohne beschriebenem Klappenbefall ist mit einer Mortalitätsrate von bis zu 86% zu rechnen (van Hal, Jensen et al. 2012).

Bezüglich der diagnostischen Latenz zwischen IE-Verdacht und Diagnosesicherung ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Es lässt sich dennoch erkennen, dass die diagnostische Latenz nicht nur bei den *S. aureus*-IE, sondern auch bei den IE ohne Erregernachweis im Mittel kleiner ist. Der Grund könnte die oben beschriebenen auffälligeren Laborwerte und positiven Minorkriterien im Falle

einer *S. aureus*-IE sein, sowie die hohe Rate an positiven Echokardiographiebefunden im Falle einer IE ohne Keimnachweis.

6.5 Operative Daten

Vergleicht man die Dringlichkeitsstufen für eine Operation unter den Erregergruppen, fällt auf, dass Patienten mit *S. aureus*-IE am häufigsten notfallmäßig operiert wurden, jedoch nur in Bezug Andere statistisch signifikant häufiger. Dies geht Hand in Hand mit den klinisch fulminanteren Verläufen der *S. aureus*-Endokarditiden (Nadji, Remadi et al. 2005).

In Bezug auf die weiteren perioperativen Daten, wie der Operations-Dauer, Aortenklamm-, HLM-, Bypass- und Reperfusionzeit, sowie dem perioperativen Transfusionsbedarf, als auch auf postoperative Daten wie postoperative Beatmungsdauer, Intensiv-aufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Erregergruppen. So kann festgehalten werden, dass die vermehrt notfallmäßig durchgeführten operativen Eingriffe innerhalb der *S. aureus*-positiven Patientengruppe keinen wesentlichen Einfluss auf den perioperativen Verlauf haben. Es wurde bei der Auswertung dieser Studie keine Unterscheidung nach der Art des jeweiligen operativen Eingriffs vorgenommen. So lassen sich die Operations-Zeiten einer Klappenrekonstruktion nur bedingt mit denen eines doppelten Klappenersatzes vergleichen. Allerdings wurde die jeweilige Operationsform nicht in Abhängigkeit vom vorliegenden Erreger gewählt, sondern vom intraoperativen Befund abhängig gemacht. Deshalb erfolgte auch in der Analyse dieser Daten keine weitere Gruppeneinteilung anhand des durchgeführten operativen Eingriffs.

6.6 Erregernachweis

Die Identifikation des ursächlichen Keimes ist nicht nur für die Diagnostik der IE wichtig, sondern vielmehr auch für die anschließende Therapie. Ohne Keimnachweis kann keine antibiogrammgerechte Antibiotikatherapie erfolgen. Präoperativ, noch vor der Antibiotikagabe, erfolgt der Erregernachweis standardisiert mittels Blutkultur (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Die Sensitivität der kulturellen Keimbebrütung

einer Blutprobe lag in dieser Arbeit bei 0,579 und die Spezifität bei 0,613 bezogen auf mindestens zweifach positive Blutkulturen. Demzufolge liegt der positiv prädiktive Wert bei 0,733 und der negativ prädiktive Wert bei 0,442. Wertet man nun auch jede einzelne positive Blutkultur, dann steigt zwar die Sensitivität auf 0,825 und der negativ prädiktive Wert auf 0,474, wohingegen die Spezifität mit 0,281 und der positiv prädiktive Wert mit 0,671 unter dieser Veränderung erheblich leiden. Fournier *et al.* konnten in einer großen Studie mit Blutkultur-negativen Patienten durch weitergehende Testung, insbesondere durch serologische Untersuchungen und PCR in 62,7% der Fälle einen ursächlichen Keim nachweisen. Vornehmlich zeigten sich hier schwer nachzuweisende Keime wie *Coxiella burnetii* und *Bartonellaspezies* (Fournier, Thuny et al. 2010). Menu *et al.* entwickelten ein standardisiertes Diagnostik- und Therapieprozedere für Blutkultur-negative Patienten, unter welchem sich verbesserte Überlebensraten zeigen (Menu, Gouriet et al. 2017). Diese Ergebnisse demonstrieren, wie wichtig ein standardisiertes Vorgehen bei Blutkultur-negativen Patienten ist.

Wie unter Kap. 5.1 bereits beschrieben, muss in der hier vorliegenden Studie beachtet werden, dass die Anzahl der insgesamt entnommenen Blutkultur pro Patient nicht einheitlich ist. Zudem wurden zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Werte die Ergebnisse der intraoperativ entnommenen Materialproben als Referenzwert hinzugezogen. Aber auch diese bergen eine gewisse Fehlerrate. So kann sich eine suffiziente antibiotische Vorbehandlung negativ auf das Ergebnis der intraoperativ gewonnenen Probe auswirken und ein zuvor positives Blutkultur-Ergebnis wird in diesem Fall als falsch-positiv gewertet.

Eine weitere Möglichkeit eines Keimnachweises stellt die Untersuchung der intraoperativ gewonnenen Proben dar. Da in dieser Studie beinahe die Hälfte der Patienten keinen zweifachen Blutkultur-Nachweis eines Keimes aufweisen, ist die weiterführende Diagnostik wichtig, um zumindest postoperativ eine antibiogrammgerechte Antibiotikatherapie gewährleisten zu können. Hierdurch konnte bei bis zu 77% der Patienten ein Keim nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Nachweismethoden verwendet: Zum einen die kulturelle Anzucht des Probenmaterials und zum anderen die Durchführung einer PCR. Beide Testverfahren einzeln betrachtet unterliegen bezüglich der Trefferquote immer der Kombination aus beiden, wobei die PCR-Methode alleine etwas besser abschneidet als die Kultur alleine. Die Überlegenheit einer

PCR gegenüber der Kultur konnte auch in anderen Studien gezeigt werden, insbesondere bei Blutkultur-negativen Patienten (Greub, Lepidi et al. 2005, Fournier, Thuny et al. 2010). Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig eine konsequente Untersuchung der Proben anhand beider gängiger Methoden ist.

6.7 Erregerverteilung

Der am häufigsten isolierte Keim war in der vorliegenden Arbeit äquivalent zu vielen anderen Großen Studie der *Staphylococcus*, genauer gesagt der *S. aureus* (Fowler, Miro et al. 2005, Murdoch, Corey et al. 2009). Ein großer Teil der *S. aureus*-Infektionen wird nosokomial erworben (Laupland, Church et al. 2003, Fowler, Miro et al. 2005). Die moderne Medizin mit der wachsenden Anzahl von invasiven Prozeduren (Fowler, Miro et al. 2005) und der Übertragung von Problemkeimen durch das Krankenhauspersonal (Albrich and Harbarth 2008) scheint dabei ein wichtiger Faktor zu sein. Problematisch an diesen Infektionen ist nicht nur die zunehmende Rate an Antibiotikaresistenzen, sondern ebenso das häufig betroffene bereits vorerkrankte Patientenklientel (Fowler, Miro et al. 2005). Die sollte zur Folge haben, dass der präventive Ansatz zur Vermeidung von *S. aureus*-Infektionen in Form von Hygienemaßnahmen innerhalb der Krankenhäuser weiterhin gestärkt wird.

Am zweithäufigsten fanden sich als ursächliche Keime in dieser Arbeit Streptokokken. War vor einigen Jahren noch die Gruppe der Viridansstreptokokken der häufigste Verursacher einer IE, so ist der *S. aureus* heute klarer Spitzenreiter (Cabell, Jollis et al. 2002). Die übrigen gefundenen Keime machen in Summe nur einen Bruchteil der Staphylokokken-Infektionen aus.

5.8 Outcome

Betrachtet man die Überlebenszeit der Patienten, zeigt sich ein signifikant längeres Überleben der Gruppe Andere sowohl in Bezug auf die *S. aureus*-Gruppe als auch auf die Gruppe ohne Erregernachweis. Äquivalent dazu konnte in verschiedenen Studien ein signifikant geringeres Überleben der Patienten mit *S. aureus*-IE nachgewiesen werden (Cabell, Jollis et al. 2002, Nadji, Remadi et al. 2005). Hingegen konnte Zamorano

et al. lediglich eine gering und nicht signifikant erhöhte Mortalitätsrate der Patienten mit negativer Blutkultur im Gegensatz zu den Patienten mit positiver Blutkultur zeigen. Hier muss jedoch beachtet werden, dass zwischen den Patienten mit positiven Blutkulturen nicht differenziert und die *S. aureus*-assoziierten IE ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt wurden (Zamorano, Sanz et al. 2001). Diese Tatsache führt zu einem negativen Einfluss auf die Mortalitätsrate der genannten Gruppe und könnte damit eine mögliche Erklärung für den fehlend signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen IE mit positivem und negativem Blutkulturbefund von Zamorano *et al.* darstellen.

Es fällt zudem auf, dass die diagnostische Latenz der beiden Gruppen mit schlechterer Überlebensrate kleiner ist, was auf fulminantere Verläufe schließen lassen könnte. Die Aggressivität einer *S. aureus*-Infektion ist bereits bekannt und in vielen Studien beschrieben (Cabell, Jollis et al. 2002, Nadji, Remadi et al. 2005, Fernandez Guerrero, Gonzalez Lopez et al. 2009). Die Vielzahl an Virulenzfaktoren bedingt die fulminanten Verläufe und die steigende Resistenzentwicklung gestaltet eine suffiziente Antibiotikatherapie schwierig (Lowy 1998). Neben den *S. aureus*-IE zeigte sich in dieser Arbeit auch bei den IE ohne Keimnachweis eine hohe Mortalitätsrate. Ein Grund für die schlechtere Prognose im Gegensatz zu den Patienten mit Keimnachweis, ausgenommen *S. aureus*, könnte die fehlende Möglichkeit einer resistogrammgerechten Antibiotikatherapie darstellen. Ohne Keimnachweis kann die Antibiotikatherapie lediglich empirisch erfolgen, wodurch auf mögliche Resistenzen gegenüber spezifischen antibiotischen Substanzen keine Rücksicht genommen werden kann (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Des Weiteren verbergen sich hinter den Blutkultur-negativen Infektionen häufig Keime, welche über das standardisierte kalkulierte Antibiotikaregime ohnehin nicht abgedeckt werden (Fournier, Thuny et al. 2010, Menu, Gouriet et al. 2017). Patienten ohne Keimnachweis können per Definition mindestens ein Majorkriterium gemäß *Duke* nicht erfüllen, wodurch nur 21,7% der Patienten dieser Gruppe als *Duke*-positiv gelten. Dieser große Anteil *Duke*-negativer Patienten könnte im klinischen Alltag dazu führen, dass eine konsequente IE-Therapie nicht immer durchgeführt würde und somit das Outcome negativ beeinflusst wird.

7 Zusammenfassung

Nachdem in mehreren Arbeiten die Charakteristika einer IE in Abhängigkeit vom verantwortlichen Keim untersucht wurden, jedoch eine Analyse der Verläufe dieser Erkrankung verursacht durch deren häufigste Erreger bisher ausblieb, wurde im Rahmen dieser retrospektiven Studie versucht, diese Unterschiede weiter zu erörtern. Die Zugehörigkeit der Patienten zu einer der drei Erregergruppen *S. aureus*, Andere und kein Nachweis weist in einigen Bereichen gruppenspezifische Besonderheiten auf, woraus sich Konsequenzen für den klinischen Alltag ergeben. Ein erheblicher Einfluss konnte dabei bezüglich der klinischen Daten und des Outcomes festgestellt werden. Eine schlechtere Prognose einer *S. aureus*-IE und einer IE ohne Keimnachweis konnten in dieser Studie gezeigt werden. Weniger bedeutend hingegen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen im Bereich der Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und operativen Daten, ausgenommen der hohen Dringlichkeit, unter der die Patienten mit einer *S. aureus*-assoziierten IE operiert werden.

Die Gruppe der Infektionen ohne sicheren Keimnachweis birgt besondere Herausforderungen. Bereits die Diagnosesicherung der IE ist erschwert. Die *Duke*-Kriterien sind nur wenig wegweisend, da durch die negativen Blutkulturen bereits mindestens eines der Majorkriterien nicht erfüllt ist. Umso wichtiger ist die Durchführung einer Echokardiographie, welche hier in der Studie bei 100% der Patienten Auffälligkeiten zeigte. Neben der Abnahme von Blutkulturen stehen bei negativem Ergebnis noch weitere vielversprechende serologische und molekularbiologische Nachweismethoden zur Verfügung (Fournier, Thuny et al. 2010, Menu, Gouriet et al. 2017), die jedoch im klinischen Alltag nur wenig Verwendung fanden. Auch die therapeutischen Möglichkeiten sind beschränkt, da ohne Keimnachweis keine spezifische, resistogrammrechte antibiotische Therapie erfolgen kann (Authors/Task Force, Habib et al. 2015). Große Studien konnten bei weiterführender Diagnostik und entsprechender Eskalation der kalkuliert-antibiotischen Therapie nicht nur einen hohen Anteil an Keimnachweisen zeigen, sondern ebenso ein verbessertes Überleben (Fournier, Thuny et al. 2010, Menu, Gouriet et al. 2017). Ein konsequentes und standardisiertes Vorgehen in Bezug auf Diagnostik

und Therapie bei negativen Blutkulturen und vorherrschendem IE-Verdacht sollte unbedingt im klinischen Alltag etabliert werden.

Die Problematik einer *S. aureus*-IE konnte auch in dieser Studie abermals gezeigt werden. Die fulminanten Verläufe spiegeln sich nicht nur in den hohen Serum-CRP- und –Procalcitoninwerten, sowie Tachykardieraten wider, sondern ebenso im schlussendlich schlechten Outcome. Zum einen sollten weiterhin prophylaktische Maßnahmen zur Infektionsverhütung in den Kliniken verschärft werden, da fast die Hälfte der Infektionen mit *S. aureus* nosokomialen Ursprungs sind (Laupland, Church et al. 2003) und die Übertragungsrate durch das Krankenhauspersonal hoch ist (Albrich and Harbarth 2008). Zum anderen muss bei ersten Hinweisen auf eine *S. aureus*-Infektion und Vorliegen einer *S. aureus* - Bakteriämie schnell und effektiv antibiotisch therapiert werden, um eine drohende Sepsis bestmöglich zu verhindern.

Die inhomogene Gruppe Andere, unter der sämtliche übrige Erreger zusammengefasst wurden, imponiert durch milde Verläufe. Lediglich eine hohe Rate an Klappeninsuffizienzen mit begleitendem Herzgeräusch konnte festgestellt werden, welche in dieser Studie jedoch keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint.

Zuletzt konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass auch die Untersuchung der intraoperativ gewonnenen Proben standardisiert erfolgen sollte. Eine Kombination aus PCR und Kultur erzielte die höchste Trefferquote hinsichtlich der Keimidentifikation und ist damit einer singulären Diagnostik im Sinne einer Kultur oder PCR unterlegen.

Eine optimale Diagnostik und Therapie des ausgesprochen heterogenen Krankheitsbilds der IE lässt sich auch aus dieser Studie nicht endgültig ableiten, jedoch können die hier genannten Empfehlungen zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie gegeben werden. Weiterführende Untersuchungen an großen Patientenklientelen, sowie multi-zentrische Auswertungen sind jedoch erforderlich und können weitere wichtige Hinweise zum Umgang mit dieser komplexen Erkrankung geben.

8 Literaturverzeichnis

Albrich, W. C. and S. Harbarth (2008). "Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA?" *Lancet Infect Dis* **8**(5): 289-301.

Aumüller, G., G. Aust, A. Doll, J. Engele, J. Kirsch, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, W. Wolff, L. J. Wurzinger and H.-G. Zilch (2010). *Anatomie*. Stuttgart, Thieme.

Authors/Task Force, M., G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes, M. G. Bongiorni, J. P. Casalta, F. Del Zotti, R. Dulgheru, G. El Khoury, P. A. Erba, B. Iung, J. M. Miro, B. J. Mulder, E. Plonska-Gosciniak, S. Price, J. Roos-Hesselink, U. Snygg-Martin, F. Thuny, P. Tornos Mas, I. Vilacosta and J. L. Zamorano (2015). "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)." *Eur Heart J*.

Avierinos, J. F., F. Thuny, V. Chalhagnac, R. Giorgi, L. Tafanelli, J. P. Casalta, D. Raoult, T. Mesana, F. Collart, D. Metras, G. Habib and A. Riberi (2007). "Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome." *Ann Thorac Surg* **84**(6): 1935-1942.

Bayer, A. S., J. I. Ward, L. E. Ginzton and S. M. Shapiro (1994). "Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis." *Am J Med* **96**(3): 211-219.

Bin Abdulhak, A. A., L. M. Baddour, P. J. Erwin, B. Hoen, V. H. Chu, G. A. Mensah and I. M. Tleyjeh (2014). "Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature." *Glob Heart* **9**(1): 131-143.

Bouza, E., A. Menasalvas, P. Munoz, F. J. Vasallo, M. del Mar Moreno and M. A. Garcia Fernandez (2001). "Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality." *Medicine (Baltimore)* **80**(5): 298-307.

Butchart, E. G., C. Gohlke-Barwolf, M. J. Antunes, P. Tornos, R. De Caterina, B. Cormier, B. Prendergast, B. Iung, H. Bjornstad, C. Leport, R. J. Hall, A. Vahanian, T. Working Groups on Valvular Heart Disease, R. Cardiac and E. S. o. C. Exercise Physiology (2005). "Recommendations for the management of patients after heart valve surgery." *Eur Heart J* **26**(22): 2463-2471.

Cabell, C. H., J. G. Jollis, G. E. Peterson, G. R. Corey, D. J. Anderson, D. J. Sexton, C. W. Woods, L. B. Reller, T. Ryan and V. G. Fowler, Jr. (2002). "Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis." *Arch Intern Med* **162**(1): 90-94.

Carvalho, M. S., M. Trabulo, R. Ribeiros, J. Abecasis, F. Leal da Costa and M. Mendes (2012). "[A case of native valve infective endocarditis in an immunocompromised patient]." *Rev Port Cardiol* **31**(1): 35-38.

Chorianopoulos, E., F. Bea, H. A. Katus and N. Frey (2009). "The role of endothelial cell biology in endocarditis." *Cell Tissue Res* **335**(1): 153-163.

Chu, V. H., L. P. Park, E. Athan, F. Delahaye, T. Freiburger, C. Lamas, J. M. Miro, D. W. Mudrick, J. Strahilevitz, C. Tribouilloy, E. Durante-Mangoni, J. M. Pericas, N. Fernandez-Hidalgo, F. Nacinovich, H. Rizk, V. Krajnovic, E. Giannitsioti, J. P. Hurley, M. M. Hannan, A. Wang and I. International Collaboration on Endocarditis (2015). "Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis." *Circulation* **131**(2): 131-140.

Concha, M., P. J. Aranda, J. Casares, C. Merino, P. Alados, I. Munoz, J. R. Gonzalez, R. Ribes and R. Villalba (2004). "The Ross procedure." *J Card Surg* **19**(5): 401-409.

Cornelissen, C. G., D. A. Frechen, K. Schreiner, N. Marx and S. Kruger (2013). "Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis." *BMC Infect Dis* **13**: 272.

de Kerchove, L., J. L. Vanoverschelde, A. Poncelet, D. Glineur, J. Rubay, F. Zech, P. Noirhomme and G. El Khoury (2007). "Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability." *Eur J Cardiothorac Surg* **31**(4): 592-599.

Dodds, G. A., 3rd and D. T. Durack (1995). "Criteria for the diagnosis of endocarditis and the role of echocardiography." *Echocardiography* **12**(6): 663-668.

Drenckhahn, D. and J. Waschke (2008). *Taschenbuch Anatomie*. München, Elsevier.

Durack, D. T., A. S. Lukes and D. K. Bright (1994). "New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service." *Am J Med* **96**(3): 200-209.

Ferguson, E., M. J. Reardon and G. V. Letsou (2000). "The surgical management of bacterial valvular endocarditis." *Curr Opin Cardiol* **15**(2): 82-85.

Feringa, H. H., L. J. Shaw, D. Poldermans, S. Hoeks, E. E. van der Wall, R. A. Dion and J. J. Bax (2007). "Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature." *Ann Thorac Surg* **83**(2): 564-570.

Fernandez Guerrero, M. L., J. J. Gonzalez Lopez, A. Goyenechea, J. Fraile and M. de Gorgolas (2009). "Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome." *Medicine (Baltimore)* **88**(1): 1-22.

Ferrera, C., I. Vilacosta, C. Fernandez, J. Lopez, C. Olmos, C. Sarria, A. Revilla, D. Vivas, C. Saez, E. Rodriguez and J. A. San Roman (2012). "Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis." *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **65**(10): 891-900.

Fournier, P. E., F. Thuny, H. Richet, H. Lepidi, J. P. Casalta, J. P. Arzouni, M. Maurin, M. Celard, J. L. Mainardi, T. Caus, F. Collart, G. Habib and D. Raoult (2010). "Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases." *Clin Infect Dis* **51**(2): 131-140.

Fowler, V. G., Jr., J. M. Miro, B. Hoen, C. H. Cabell, E. Abrutyn, E. Rubinstein, G. R. Corey, D. Spelman, S. F. Bradley, B. Barsic, P. A. Pappas, K. J. Anstrom, D. Wray, C. Q. Fortes, I. Anguera, E. Athan, P. Jones, J. T. van der Meer, T. S. Elliott, D. P. Levine, A. S. Bayer and I. C. E. Investigators (2005). "Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress." *JAMA* **293**(24): 3012-3021.

Freedman, L. R. (1987). "The pathogenesis of infective endocarditis." *J Antimicrob Chemother* **20 Suppl A**: 1-6.

Garrison, P. K. and L. R. Freedman (1970). "Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart." *Yale J Biol Med* **42**(6): 394-410.

Geissler, H. J., C. Schlensak, M. Sudkamp and F. Beyersdorf (2009). "Heart valve surgery today: indications, operative technique, and selected aspects of postoperative care in acquired valvular heart disease." *Dtsch Arztebl Int* **106**(13): 224-233; quiz 234.

Greub, G., H. Lepidi, C. Rovero, J. P. Casalta, G. Habib, F. Collard, P. E. Fournier and D. Raoult (2005). "Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery." *Am J Med* **118**(3): 230-238.

Grijalva, M., R. Horvath, M. Dendis, J. Erny and J. Benedik (2003). "Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients." *Heart* **89**(3): 263-268.

Haber, R., R. Khoury, E. Kechichian and R. Tomb (2016). "Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions." *Int J Dermatol* **55**(12): 1304-1310.

Habib, G., G. Derumeaux, J. F. Avierinos, J. P. Casalta, F. Jamal, F. Volot, M. Garcia, J. Lefevre, F. Biou, A. Maximovitch-Rodaminoff, P. E. Fournier, P. Ambrosi, J. G. Velut, A. Cribier, J. R. Harle, P. J. Weiller, D. Raoult and R. Luccioni (1999). "Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis." *J Am Coll Cardiol* **33**(7): 2023-2029.

Hahn, H., S. H. E. Kaufmann, T. F. Schulz and S. Suerbaum (2009). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Heidelberg, Springer.

Herold, G. (2017). Innere Medizin. Köln, Herold.

Hoen, B., F. Alla, C. Selton-Suty, I. Beguinot, A. Bouvet, S. Briancon, J. P. Casalta, N. Danchin, F. Delahaye, J. Etienne, V. Le Moing, C. Leport, J. L. Mainardi, R. Ruimy, F. Vandenesch and G. Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse Study (2002). "Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France." *JAMA* **288**(1): 75-81.

Hof, H. and R. Dörries (2009). Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart, Thieme.

Hussain, S. T., J. Witten, N. K. Shrestha, E. H. Blackstone and G. B. Pettersson (2017). "Tricuspid valve endocarditis." *Ann Cardiothorac Surg* **6**(3): 255-261.

Jiang, S. L., B. J. Li, T. Zhang, C. L. Ren, Y. Wang, T. T. Chen and C. Q. Gao (2011). "Surgical treatment of isolated right-sided infective endocarditis." *Tex Heart Inst J* **38**(6): 639-642.

Kerdudou, S., M. W. Laschke, B. Sinha, K. T. Preissner, M. D. Menger and M. Herrmann (2006). "Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of *Staphylococcus aureus* to intact endothelium in vivo." *Thromb Haemost* **96**(2): 183-189.

Lamas, C. C., P. E. Fournier, M. Zappa, T. J. Brandao, C. A. Januario-da-Silva, M. G. Correia, G. I. Barbosa, W. F. Golebiovski, C. Weksler, H. Lepidi and D. Raoult (2016). "Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases." *Infection* **44**(4): 459-466.

Laupland, K. B., D. L. Church, M. Mucenski, L. R. Sutherland and H. D. Davies (2003). "Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections." *J Infect Dis* **187**(9): 1452-1459.

Li, J. S., D. J. Sexton, N. Mick, R. Nettles, V. G. Fowler, Jr., T. Ryan, T. Bashore and G. R. Corey (2000). "Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis." *Clin Infect Dis* **30**(4): 633-638.

Lowy, F. D. (1998). "Staphylococcus aureus infections." *N Engl J Med* **339**(8): 520-532.

Lüllmann-Rauch, R. (2009). Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart, Thieme.

Mayer, K., D. Aicher, S. Feldner, T. Kunihara and H. J. Schafers (2012). "Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis." *Eur J Cardiothorac Surg* **42**(1): 122-127.

Menu, E., F. Gouriet, J. P. Casalta, H. Tissot-Dupont, M. Vecten, L. Saby, S. Hubert, E. Salaun, A. Theron, D. Grisoli, C. Lavoute, F. Collart, G. Habib and D. Raoult (2017). "Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis." *J Antimicrob Chemother* **72**(1): 290-298.

Moon, M. R., D. C. Miller, K. A. Moore, P. E. Oyer, R. S. Mitchell, R. C. Robbins, E. B. Stinson, N. E. Shumway and B. A. Reitz (2001). "Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis." *Ann Thorac Surg* **71**(4): 1164-1171.

Moreillon, P., Y. A. Que and A. S. Bayer (2002). "Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis." *Infect Dis Clin North Am* **16**(2): 297-318.

Mozaffarian, D., E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. de Ferranti, J. P. Despres, H. J. Fullerton, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, S. Liu, R. H. Mackey, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, 3rd, C. S. Moy, P. Muntner, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D. K. Pandey, M. J. Reeves, C. J. Rodriguez, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, J. Z. Willey, D. Woo, R. W. Yeh, M. B. Turner, C. American Heart Association Statistics and S. Stroke Statistics (2015). "Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* **131**(4): e29-322.

Munoz, P., M. Kestler, A. De Alarcon, J. M. Miro, J. Bermejo, H. Rodriguez-Abella, M. C. Farinas, M. Cobo Belaustegui, C. Mestres, P. Llinares, M. Goenaga, E. Navas, J. A. Oteo, P. Tarabini, E. Bouza and E. Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en (2015). "Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study." *Medicine (Baltimore)* **94**(43): e1816.

Murdoch, D. R., G. R. Corey, B. Hoen, J. M. Miro, V. G. Fowler, Jr., A. S. Bayer, A. W. Karchmer, L. Olaison, P. A. Pappas, P. Moreillon, S. T. Chambers, V. H. Chu, V. Falco, D. J. Holland, P. Jones, J. L. Klein, N. J. Raymond, K. M. Read, M. F. Tripodi, R. Utili, A. Wang, C. W. Woods, C. H. Cabell and I. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (2009). "Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study." *Arch Intern Med* **169**(5): 463-473.

Nadji, G., J. P. Remadi, F. Coviaux, A. A. Mirode, A. Brahim, M. Enriquez-Sarano and C. Tribouilloy (2005). "Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens." *Heart* **91**(7): 932-937.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd, J. D. Thomas and G. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice (2014). "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *J Am Coll Cardiol* **63**(22): e57-185.

Prendergast, B. D. (2006). "The changing face of infective endocarditis." *Heart* **92**(7): 879-885.

Que, Y. A. and P. Moreillon (2011). "Infective endocarditis." *Nat Rev Cardiol* **8**(6): 322-336.

Rasmussen, R. V., U. Host, M. Arpi, C. Hassager, H. K. Johansen, E. Korup, H. C. Schonheyder, J. Berning, S. Gill, F. S. Rosenvinge, V. G. Fowler, Jr., J. E. Moller, R. L. Skov, C. T. Larsen, T. F. Hansen, S. Mard, J. Smit, P. S. Andersen and N. E. Bruun (2011). "Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography." *Eur J Echocardiogr* **12**(6): 414-420.

Spiliopoulos, K., G. Giamouzis, A. Haschemi, D. Karangelis, N. Antonopoulos, G. Fink, B. M. Kemkes and B. Gansera (2014). "Surgical management of infective endocarditis: early and long-term mortality analysis. single-center experience and brief literature review." *Hellenic J Cardiol* **55**(6): 462-474.

Sy, R. W. and L. Kritharides (2010). "Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia." *Eur Heart J* **31**(15): 1890-1897.

Tattevin, P., G. Watt, M. Revest, C. Arvieux and P. E. Fournier (2015). "Update on blood culture-negative endocarditis." *Med Mal Infect* **45**(1-2): 1-8.

Topan, A., D. Carstina, A. Slavcovici, R. Rancea, R. Capalneau and M. Lupse (2015). "Assesment of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty-years. An analysis of 241 cases." *Clujul Med* **88**(3): 321-326.

Tsagaratos, C. and F. W. Taha (2012). "Recognizing infective endocarditis in the emergency department." *West J Emerg Med* **13**(1): 92-93.

van Hal, S. J., S. O. Jensen, V. L. Vaska, B. A. Espedido, D. L. Paterson and I. B. Gosbell (2012). "Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia." *Clin Microbiol Rev* **25**(2): 362-386.

Von Reyn, C. F., B. S. Levy, R. D. Arbeit, G. Friedland and C. S. Crumpacker (1981). "Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions." *Ann Intern Med* **94**(4 pt 1): 505-518.

Zamorano, J., J. Sanz, R. Moreno, C. Almeria, J. L. Rodrigo, M. Samedí, D. Herrera, A. Aubele, L. Mataix, V. Serra and L. Sanchez-Harguindey (2001). "Comparison of outcome in patients with culture-negative versus culture-positive active infective endocarditis." *Am J Cardiol* **87**(12): 1423-1425.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen um mich zu bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ivan Aleksic für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg anzufertigen.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. Jörg Hoffmann für die unterstützende Betreuung über die gesamte Zeit meiner Arbeit hinweg bedanken.

Ina Schliefer

Ausbildung

10/2009 – 06/2016 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/1996 – 06/2009 Grundschule und Gymnasium, Unterkirchberg, Ulm

Klinische und praktische Erfahrung

Ärztliche Tätigkeit

seit 09/2017 Ortenau-Klinikum, Offenburg // Weiterbildung Innere Medizin
06/2016 – 04/2017 SVZ, Hammelburg // Weiterbildung Allgemeinmedizin

Praktisches Jahr

11/2014 – 03/2015 Juliusspital, Würzburg // Innere Medizin
03/2015 – 06/2015 Inselspital, Bern // Chirurgie
06/2015 – 10/2015 Allgemeinarztpraxis Dr. Heckel, Margetshöchheim // Allgemeinmedizin

Famulaturen 2011 – 2014

Bundeswehrkrankenhaus, Ulm // Neurologie
Allgemeinarztpraxis Dr. Brachmann, Buch // Allgemeinmedizin
Chirurgische Praxis Dr. Simank, Würzburg // Chirurgie
Bundeswehrkrankenhaus, Ulm // Gastroenterologie
Allgemeinarztpraxis Dr. Brachmann, Buch // Allgemeinmedizin

Freiburg, 01.03.2019

Ina Schliefer