

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig – Maximilians – Universität München

Campus Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl



**Inzidenz und postoperative Ergebnisse von Patienten mit
operationspflichtiger Endokarditis der Aortenklappe
im Zeitraum von 2005 - 2015**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Nina Bauernschmitt

aus Heidelberg

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Daniel Braun
Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. Maximilian Lühr

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2022

Meinen Eltern

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Nina Bauernschmitt, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Inzidenz und postoperative Ergebnisse von Patienten mit operationspflichtiger Endokarditis der Aortenklappe im Zeitraum von 2005 - 2015

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 27.01.2022

Nina Bauernschmitt

INHALTSVERZEICHNIS

<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	I
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	II
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 <i>Definition und Epidemiologie der Endokarditis</i>	1
1.2 <i>Pathologie und Symptomatik der Endokarditis</i>	2
1.3 <i>Diagnostik der Endokarditis</i>	3
1.4 <i>Prävention und Therapie der Endokarditis</i>	4
2 FRAGESTELLUNGEN	7
3 PATIENTEN UND METHODEN	8
3.1 <i>Patientenkollektiv und Subgruppen – Bildung</i>	8
3.2 <i>Indikationen zur Operation</i>	11
3.3 <i>Erfassung der Patientencharakteristika</i>	13
3.4 <i>Demographische und präoperative Daten des Patientenkollektivs</i>	14
3.5 <i>Postoperative Nachverfolgung</i>	17
3.6 <i>Definitionen klinischer Ereignisse</i>	17
3.7 <i>Statistik</i>	18
4 ERGEBNISSE	19
4.1 <i>Inzidenz akuter Endokarditiden im Beobachtungszeitraum</i>	19
4.2 <i>Altersverteilung</i>	20
4.3 <i>Chirurgische Behandlung</i>	22
4.4 <i>Postoperative Komplikationen</i>	24
4.5 <i>Mortalität</i>	25
4.6 <i>Vergleich infektiöser Endokarditiden an nativen (NIE) und prothetischen Klappen (PVE)</i>	27
4.6.1 <i>Präoperative Situation (NIE vs. PVE)</i>	27
4.6.2 <i>Erregerspektren (NIE vs. PVE)</i>	28
4.6.3 <i>Intra – und postoperative Ergebnisse (NIE vs. PVE)</i>	32
4.6.4 <i>Mortalität (NIE vs. PVE)</i>	34
4.7 <i>Entwicklung der Mortalitätszahlen über den Untersuchungszeitraum</i>	36
4.8 <i>Analyse der Risikofaktoren</i>	37
4.8.1 <i>Univariate Analyse</i>	37
4.8.2 <i>Multivariate Analyse</i>	38

5	DISKUSSION	40
5.1	<i>Diskussion der Methoden.....</i>	<i>40</i>
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse.....</i>	<i>41</i>
5.2.1	Inzidenz der akuten Aortenklappenendokarditis im chirurgischen Patientengut	41
5.2.2	Anzahl der Prothesenendokarditiden	42
5.2.3	Veränderung der Altersverteilung	43
5.2.4	Keimpektrum.....	43
5.2.5	Operationen und operative Ergebnisse.....	44
5.2.6	Vergleich NIE – PVE.....	45
5.2.7	Prädiktoren für Krankenhausletalität: multivariate Analyse.....	46
5.3	<i>Fazit.....</i>	<i>47</i>
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	49
7	DANKSAGUNG.....	51
8	LITERATURVERZEICHNIS	52

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: DUKE KRITERIEN MIT ZUSÄTZLICHEN KRITERIEN DER ESC AB 2015 (HABIB ET AL., 2015; FRANTZ ET AL., 2015)	9
TABELLE 2: OPERATIONSINDIKATIONEN DER ENDOKARDITIS (HABIB ET AL., 2015; FRANTZ ET AL., 2015).....	11
TABELLE 3: DEMOGRAPHIE UND BEGLEITERKRANKUNGEN.....	14
TABELLE 4: ANZAHL UND ART DER VOROPERATIONEN AM HERZEN.....	15
TABELLE 5: PRÄOPERATIVE DATEN ZUR HÄMODYNAMIK.....	16
TABELLE 6: CHIRURGISCHE BEHANDLUNG.....	23
TABELLE 7: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	24
TABELLE 8: MORTALITÄT.....	25
TABELLE 9: TODESFÄLLE WÄHREND DES FOLLOW - UP.....	25
TABELLE 10: INTRAOPERATIVE DATEN.....	32
TABELLE 11: POSTOPERATIVES OUTCOME (NIE VS. PVE).....	33
TABELLE 12: MORTALITÄT NIE VS. PVE.....	35
TABELLE 13: UNI - UND MULTIVARIATE ANALYSE: KRANKENHAUSMORTALITÄT	39

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABB. 1: ENDOKARDITIS AN EINER NATIVEN KLAPPE	
ABB. 2: PROTHESENENDOKARDITIS	8
ABB. 3: MIKROFILMLESEGERÄT (QUELLE: MIKROFORMEN.WORDPRESS.COM)	13
ABB. 4: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2005 – 2015	20
ABB. 5: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2005 - 2009	21
ABB. 6: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2010 – 2015	21
ABB. 7: LANGZEITÜBERLEBEN EINZEL VS. MULTIPLER KLAPPENBEFALL	26
ABB. 8: ERREGERSPEKTRUM NIE 2005 - 2015	28
ABB. 9: ERREGERSPEKTRUM NIE 2005 - 2009	29
ABB. 10: ERREGERSPEKTRUM NIE 2010 - 2015	29
ABB. 11: ERREGERSPEKTRUM PVE 2005 - 2015	30
ABB. 12: ERREGESPEKTRUM PVE 2005 - 2009	31
ABB. 13: ERREGERSPEKTRUM PVE 2010 - 2015	31
ABB. 14: LANGZEITÜBERLEBEN NIE VS. PVE	34
ABB. 15: KRANKENHAUSMORTALITÄT NIE VS. PVE IN DEN PHASEN 2005-2009 UND 2010 - 2015	36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABB	Abbildung
AK, MK, PK, TK	Aorten -, Mitral -, Trikuspidal-, Pulmonalklappe
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
ESC	European Society of Cardiology
¹⁸ F-FDG-PET	Fluor-18-markierte – Fluordesoxyglucose – Positronen – Emissions-Tomographie
HACEK	Haemophilus aphrophilus und Haemophilus paraphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae
HLM	Herz – Lungen – Maschine
IE	infektiöse Endokarditis
IgG	Immunglobulin G
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravasal
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NIE	infektiöse Endokarditis einer nativen Klappe
NYHA	New York Heart Association
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVE	Klappenprothesenendokarditis
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SPECT	Einzelphotonen – Emissions Computertomographie
TAVI	Transkatheter – Aortenklappen – Implantation
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Z.n.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

1.1 Definition und Epidemiologie der Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis (IE) bezeichnet eine durch Krankheitserreger hervorgerufene Entzündung der innersten Schicht des Herzens, dem Endokard. Die Infektion wird zumeist durch Bakterien ausgelöst, weitaus seltener durch Pilze. Abzugrenzen von der infektiösen Endokarditis sind abakterielle Formen, welche bei Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes oder als Folge einer Streptokokken-Infektion, dem rheumatischen Fieber, auftreten.

Das pathomorphologische Korrelat der Erkrankung stellen die „Vegetationen“ dar, Konglomerate aus Bakterien und Blutbestandteilen, welche sich vornehmlich auf den Herzklappen, hier wiederum am häufigsten auf denen des linken Herzens ansiedeln. Neben den dadurch entstehenden lokalen Schädigungen endokardialer Herzstrukturen, ist die Endokarditis durch eine systemische Beteiligung aus arteriellen Embolien, Sepsis und konsekutiver Herzinsuffizienz gekennzeichnet.

Nachdem die dreiteilige Schichtung des Herzens Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt wurde, beschrieb erstmals der Franzose Jean-Baptiste Bouillaud 1841 das Krankheitsbild der Endokarditis:

„I am not exaggerating when I say that the affections of the endocardium, or the inner membrane of the heart, are the most usual starting point, the most frequent generator of these multiple organic lesions, whether in the valves, the walls or the cavity of the heart“ (Contrepois, 1996).

Nach rasanten Entwicklungen der Mikrobiologie und zahlreichen Forschungsarbeiten zur Endokarditis veröffentlichte schließlich 1885 William Osler (1849-1919) seine dreiteilige Abhandlung über die „maligne Endokarditis“, die Gulstonian Lectures, welche auch heute noch eine objektive Grundlage insbesondere in der klinischen Untersuchung bietet (Holland et al., 2016).

Bis zur Einführung des Penicillins, Mitte des 20. Jahrhunderts, galt die Endokarditis bei Fehlen kausaler Therapien als eine unheilbare Erkrankung und ging mit einer Mortalitätsrate nahe 100% einher (Contrepois, 1996).

Mit der Einführung der antibiotischen Therapie, dem Rückgang des rheumatischen Fiebers und der zunehmenden Alterung der Allgemeinbevölkerung haben sich die Risikofaktoren und damit auch die Epidemiologie der Endokarditis grundlegend verändert (Holland et al., 2016): Während das durchschnittliche Erkrankungsalter in präantibiotischen Zeiten noch unter 30 Jahren lag (Hombach, 2001), ist die Mehrzahl der Patienten heute bei Diagnose über 60 Jahre alt, dabei sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Knebel et al., 2019).

Die Inzidenz der akuten Endokarditis liegt heute in Deutschland bei etwa 2-4 Patienten pro 100000 Einwohner (Knebel et al., 2019), trotz des Fortschritts in Diagnostik und Therapie ist in den letzten Jahrzehnten kein Rückgang der Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Eine erst kürzlich durchgeführte, große europäische Kohortenstudie zeigte eine Krankenhausmortalität der infektiösen Endokarditis von 17% auf (Habib et al., 2019) – somit bleibt die Endokarditis eine zwar eher seltene, jedoch sehr ernstzunehmende Erkrankung.

1.2 Pathologie und Symptomatik der Endokarditis

1973 wurden durch Durack et. al in einem Tierexperiment erstmalig nachgewiesen, dass das gesunde Endothel gegen eine bakterielle Besiedlung resistent ist (Durack et al., 1973). Für die Entstehung einer Endokarditis sind nach heutigem Kenntnisstand mehrere unabhängige Faktoren verantwortlich: Eine Veränderung der Herzklappenoberfläche, um eine geeignete Stelle für die Anheftung und Besiedlung mit Bakterien zu schaffen; eine Bakteriämie durch einen Organismus, der in der Lage ist, sich an Klappengewebe anzuheften und dieses zu besiedeln; und die Entwicklung der Vegetation durch "Vergraben" des wuchernden Organismus innerhalb einer schützenden Matrix aus Serummolekülen (z.B. Fibrin) und Blutplättchen (Holland et al., 2016).

Daraus ergeben sich die Risikofaktoren einer Endokarditis (Hoen & Duval, 2013):

- angeborene oder degenerative bedingte Herzerkrankungen
- Fremdkörper wie prothetische Klappen, Herzschrittmacher und Defibrillatoren
- iatrogene Manipulationen: z.B. invasive Eingriffe, Zahnbehandlungen, i.v. Zugänge
- Immundefizienz (z.B. Infektionskrankheiten, maligne Erkrankungen, Immunsuppression)
- abakterielle Entzündungen aufgrund systemischer Erkrankungen wie dem rheumatischen Fieber

Die Schwere des Krankheitsbilds erklärt sich durch die lokale Destruktion des Klappengewebes, der Bakteriämie und der Komplikationen durch arterielle Embolien, welche durch Ablösung von Teilen der Vegetationen auftreten (Buss et al., 2013).

Das am häufigsten beschriebene Symptom der Endokarditis ist Fieber, gefolgt von einem neu aufgetretenen Herzgeräusch (Murdoch et al., 2009). Septische Embolien können zu einer Vielzahl von Symptomen führen und betreffen in absteigender Häufigkeit die Nieren, das Hirn und die Milz (Buss et al., 2013). Früher viel beschriebene Hautkomplikationen wie Osler-Knötchen und Janeway-Läsionen finden sich heute, durch zügigere Diagnostik und Antibiotikatherapie, kaum noch (Murdoch et al., 2009).

In einer international angelegten, epidemiologischen Studie konnten Murdoch et al. nachweisen, dass die infektiöse Endokarditis heute am häufigsten durch Staphylokokkus aureus (31%), gefolgt von Viridans-Streptokokken (17%) ausgelöst wird. Insgesamt machten Erreger aus der Gruppe der Staphylo – und Streptokokken etwa 70% aller Infektionen aus. Enterokokken (10%) fanden sich an dritter Stelle. Erreger aus der HACEK – Gruppe wurden ebenso wie Pilze nur selten (2%) nachgewiesen (Murdoch et al., 2009).

1.3 Diagnostik der Endokarditis

Die Diagnose einer infektiösen Endokarditis gestaltet sich häufig schwierig und erfordert meist eine Kombination aus klinischen, mikrobiologischen und echokardiographischen Befunden. Die heutzutage eher seltene subakute Endokarditis, welche zumeist durch Streptokokken ausgelöst wird, zeigte eine Vielzahl klinischer Symptome wie Herzgeräusche, embolische Manifestationen und immunologische Gefäßphänomene, während die heute weitaus häufigere akute Verlaufsform nur noch wenige dieser Merkmale aufweist und deren Hauptsymptom das Fieber darstellt (Holland et al., 2016).

Um eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik zu erreichen, wurden 1994 von Durack et al. die sogenannten „Duke Kriterien“ vorgestellt, welche eine Zuordnung der Befunde zu einer gesicherten, möglichen oder auszuschließenden Endokarditis ermöglichen. Hauptkriterien bilden hier ein Nachweis positiver Blutkulturen sowie ein Nachweis IE-typischer Befunde in der Bildgebung (Echokardiographie, CT).

1.4 Prävention und Therapie der Endokarditis

Die beträchtliche Mortalität der infektiösen Endokarditis führte in der Vergangenheit zu weitgefassten Präventionsmaßnahmen mit dem Ziel der Reduktion des Auftretens der Erkrankung in Risikogruppen. Diese konzentrierten sich insbesondere auf die Mundhygiene, da Streptokokken Bestandteil der natürlichen Mundflora sind und einen hohen Anteil der infektiösen Endokarditiden bedingen. Nachdem keine eindeutige Evidenz bezüglich der Wirksamkeit oder Nicht-Wirksamkeit einer umfassenden Endokarditis-Prophylaxe vorlag und in Anbetracht der zunehmenden Resistenzentwicklung von Bakterien durch den Einsatz von Antibiotika, wurden die Empfehlungen zur Antibiotika-Prophylaxe 2009 durch die ESC auf Hochrisikogruppen beschränkt (Habib et al., 2015). Hochrisikogruppen stellen Patienten mit Klappenprothesen, Patienten mit überstandener Endokarditis und Patienten mit angeborenen Herzfehlern dar. Weiterhin wurden die Eingriffe, vor denen eine Prophylaxe erfolgen sollte, auf solche im Oropharyngealraum beschränkt. Eine Prophylaxe bei Eingriffen im Respirations-, Gastrointestinal-, und Urogenitaltrakt sowie an Haut und Weichteilen soll nur noch erfolgen, wenn diese bereits eine Infektion aufweisen. Bei herz- oder gefäßchirurgischen Eingriffen greift die grundsätzliche Empfehlung zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe.

Nach den aktuellen ESC-Leitlinien sollte die infektiöse Endokarditis nach Möglichkeit durch ein sogenanntes „Endokarditis-Team“, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen und Infektiologen behandelt werden. Studien zeigten eine daraus resultierende signifikante Verbesserung der 1 – Jahres – Mortalität.

Bei Diagnose sollte initial eine kalkulierte antibiotische Therapie eingesetzt werden, welche im Verlauf bei Erregernachweis gemäß Antibiogramm angepasst werden soll. Die Behandlungsdauer sollte dabei bei Nativklappeninfektion 2-6 Wochen, bei Klappenprotheseninfektion mindestens 6 Wochen betragen (Habib et al., 2015).

Die akute Endokarditis wurde lange Zeit als reine Domäne der konservativen Medizin gesehen, vor allem, weil hier einem der Hauptprinzipien jeglicher Chirurgie zuwider gehandelt wurde: die Chirurgie der akuten Endokarditis erfordert die Implantation von prothetischem Material in einen infizierten Situs. So wurden zunächst nur Patienten im terminalen Pumpversagen als ultima ratio dem Chirurgen vorgestellt. Als eine der ersten Arbeitsgruppen forderten im Jahr 1967 Windsor und Shanahan, den Patienten früher dem Herzchirurgen vorzustellen (Windsor & Shanahan, 1967).

In seiner sehr weitsichtigen und für das Erscheinungsjahr 1972 sehr modern wirkenden Publikation „Infective Endocarditis: past, presence and future“ stellte L. Weinstein bereits eine Reihe von Indikationen für Chirurgie während der infektiösen Phase der akuten Endokarditis auf:

“A new dimension, surgery, has been added to the therapy of infective endocarditis. This may be life-saving in cases in which chemotherapy fails to produce total cure, or potentially lethal complications develop in the area of the infected valve. Indications for surgery in endocarditis are:

- Disruption of valve leaflets or their supporting structures followed by congestive failure that fails to respond to vigorous medical measures.
- Development of aneurysms of the sinus of Valsalva or the atrioventricular junctional tissues.
- Infections that fail to respond after treatment with large doses of a highly active antibiotic.
- Relapse of infection following two or more courses of therapy with an effective antibiotic.
- A single relapse of fungal endocarditis; therapy a second or even third time is usually without effect. “ (Weinstein, 1972)

Und derselbe Autor fordert wenig später

“When all the other criteria suggest the necessity for surgical intervention, the presence of active infection is not a contra-indication. It may be a mistake to temporise until the infectious process appears to be under control because with delay, tissue destruction may proceed to a point when operation becomes technically difficult or impossible.” (Weinstein, 1972)

Die heutigen Indikationen für eine operative Therapie der infektiösen Endokarditis unterscheiden sich nicht groß von den eben genannten und beinhalten in Kurzfassung die Herzinsuffizienz, eine unkontrollierbare Infektion trotz adäquater Antibiotika – Therapie, welche eine Pilzinfektion inkludiert, sowie das Vorhandensein großer Vegetationen, von denen aus embolische Ereignisse zu befürchten sind.

Dennoch ist der Nutzen frühzeitiger Chirurgie bzw. die Bestimmung des optimalen Zeitpunkts chirurgischen Eingreifens für den Patienten mit akuter Endokarditis bis heute Gegenstand kontroverser Diskussion (Anantha Narayanan et al., 2016; Lalani et al., 2013; Liang et al., 2016) Nach wie vor gibt es Hinweise, dass ein sehr frühes chirurgisches Eingreifen die Prognose der Patienten verschlechtern kann (Wang et al., 2019).

Eine prospektiv randomisierte Studie, die die Ergebnisse frühen chirurgischen Eingreifens gegen eine Kontrollgruppe vergleicht, existiert nicht und wird wahrscheinlich auch kaum durchführbar sein, da in den allermeisten Fällen die Indikation zur Chirurgie durch die klinische Situation gegeben ist und eine Randomisierung allein aus ethischen Gründen schwierig wäre. Diese Fragestellung kann durch die vorliegende Arbeit nicht gelöst werden, es erscheint uns aber wichtig, innerhalb der chirurgisch behandelten Patientenkollektive retrospektive Studien durchzuführen, um die operativen Strategien weiter optimieren zu können.

Dazu wurde das Kollektiv der chirurgisch behandelten Patienten der Herzchirurgischen Klinik der Universität München (LMU) der Jahre 2005 – 2015 retrospektiv untersucht. Die am häufigsten im beschriebenen Kollektiv von einer Endokarditis betroffene Herzklappe stellte die Aortenklappe dar. Um eine möglichst homogene Gruppe zu analysieren, wurden daher nur Patienten mit einer Infektion der Aortenklappe zur Untersuchung herangezogen. Unterschieden wurde bei der Aufarbeitung und der Nachverfolgung zwischen nativen Endokarditiden und Prothesenendokarditiden; um Veränderungen im Zeitverlauf erfassen zu können, wurde der Untersuchungszeitraum in zwei zeitliche Perioden eingeteilt, nämlich von 2005-2009 und von 2010-2015.

2 FRAGESTELLUNGEN

Die akute Endokarditis ist per se eine relativ seltene Erkrankung. Unter diesen Patienten werden etwa 50% operativ behandelt (Habib et al., 2015), was die Anzahl der Patienten, die untersucht werden können um weitere Aufschlüsse zur Optimierung der Indikationsstellung und Therapie zu gewinnen, weiter vermindert.

Wegen der Schwere des Erkrankungsbilds, das in vielen Fällen dringliche oder notfallmäßige Operationen erfordert, sind prospektive, kontrollierte und doppelblinde Studien kaum möglich, daher können Informationen überwiegend nur aus retrospektiven Studien gewonnen werden.

Die vorliegende Untersuchung soll zu folgenden Fragestellungen Beiträge liefern:

- Hat sich in den letzten zehn Jahren die Anzahl operationspflichtiger Aortenklappen - Endokarditiden erhöht?
- Gibt es eine Verschiebung der Relation von Aortenklappen - Endokarditiden an nativen Klappen und Prothesenendokarditiden?
- Wie entwickelten sich in der untersuchten 10-Jahres-Periode die Ergebnisse?
- Wie kann man die aktuellen Ergebnisse der chirurgisch behandelten Patienten mit den Ergebnissen früherer Zeiten vergleichen? Kann man daraus Schlüsse ziehen hinsichtlich Prophylaxe, chirurgischer Indikationsstellung und chirurgischer Strategie?

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv und Subgruppen – Bildung

Zur Untersuchung wurden alle Patienten identifiziert, welche im Zeitraum zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 aufgrund einer Endokarditis der Aortenklappe in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München behandelt wurden. Eingeschlossen wurden ausschließlich diejenigen Patienten, welche eine chirurgische Therapie der Aortenklappenendokarditis erhielten. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universität München (No.19-730) genehmigt. Alle Daten wurden retrospektiv erhoben, die statistische Auswertung erfolgte anonymisiert.

Zur statistischen Analyse wurde zwei Subgruppen gebildet.

Einerseits wurden Patienten mit einer infektiösen Endokarditis einer nativen Klappe (NIE) und solchen mit Prothesenendokarditiden (PVE) verglichen.

Zum Anderen wurden die Daten in zwei Perioden zwischen 2005-2009 und 2010-2015 eingeteilt und dahingehend untersucht, ob Unterschiede hinsichtlich der Ausgangsdaten im Patientengut und der postoperativen Ergebnisse bestehen.



ABB. 1: ENDOKARDITIS AN EINER NATIVEN KLAPPE*



ABB. 2: PROTHESENENDOKARDITIS*

*mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Hagl

Die Diagnosestellung einer Endokarditis erfolgte am Klinikum anhand der klinischen Symptomatik sowie mikrobiologischer und bildgebender Befunde in Anlehnung an die Duke – Kriterien (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Duke Kriterien mit zusätzlichen Kriterien der ESC ab 2015 (Habib et al., 2015; Frantz et al., 2015)

HAUPTKRITERIEN

1) Blutkulturen positiv für eine IE

- a) Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen:
 - Viridans-Streptokokken, Streptococcus gallolyticus (S.bovis), HACEK-Gruppe, Staphylococcus aureus; oder
 - ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus
- b) Mikroorganismen vereinbar mit einer IE in anhaltend positiven Blutkulturen:
 - mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder
 - jede von drei oder eine Mehrzahl von ≥ 4 unabhängigen Blutkulturen; oder
- c) Eine einzelne positive Blutkultur mit Coxiella burnetii oder Phase I-IgG AK Titer $> 1:800$

2) Bildgebung positiv für eine IE

- a) Echokardiogramm positiv für eine IE:
 - Vegetation
 - Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel
 - Klappenperforation oder Aneurysma
 - neue partielle Dehiszenz eine Klappenprothese
- b) abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im ^{18}F -FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor > 3 Monaten implantiert wurde oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten)
- c) im Herz – CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen

NEBENKRITERIEN

1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
 2. Fieber: Körpertemperatur $> 38\text{ °C}$
 3. Vaskuläre Phänomene (einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden): schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen
 4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren
 5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium (s.o.) entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Organismus
-

Definitive infektiöse Endokarditis: 2 Haupt – Kriterien oder

1 Haupt – und 2 Nebenkriterien oder

5 Nebenkriterien

mögliche infektiöse Endokarditis: 1 Haupt – und 1 Nebenkriterium oder

3 Nebenkriterien

3.2 Indikationen zur Operation

In diesem Patientenkollektiv kamen die folgenden Operationsindikationen gemäß der geltenden Leitlinie zur Anwendung:

Tabelle 2: Operationsindikationen der Endokarditis (Habib et al., 2015; Frantz et al., 2015)

Indikation	Zeitpunkt*	Empfehlungs - grad **	Evidenz- grad ***
Herzinsuffizienz			
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenen Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit Fistel in eine Herzkammer oder ins Perikard mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenen Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit persistierendem Herzversagen oder echokardiographischen Zeichen einer beginnenden Dekompensation	Dringend	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-IE mit schwerer Insuffizienz ohne Zeichen der Herzinsuffizienz	Elektiv	IIa	B

Indikation	Zeitpunkt*	Empfehlungsgrad **	Evidenzgrad***
Unkontrollierbare Infektion			
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, Pseudoaneurysma, Fistel, progrediente Vegetation)	Dringend	I	B
Persistierendes Fieber und positive Blutkulturen >7-10 Tage	Dringend	I	B
Infektion durch Pilze oder multiresistente Erreger	Dringend/ Elektiv	I	B
Prävention embolischer Ereignisse			
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) und einem oder mehr embolischen Ereignissen trotz adäquater Antibiotikatherapie	Dringend	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) und anderen Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs (Herzinsuffizienz, persistierende Infektion, Abszess)	Dringend	I	C
Isolierte sehr große Vegetationen (> 15 mm)****	Dringend	IIb	C

* Notfall-Operation: innerhalb von 24h; dringliche Operation: innerhalb weniger Tage; elektive Operation: nach mindestens 1-2 Wochen Antibiotikatherapie

** Empfehlungsgrade: Grad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist; Grad II: widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität (Grad IIa: Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen, Grad IIb: Nützlichkeit/Effektivität weniger gut durch Evidenz/Meinung belegt); Grad III: Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann

*** Evidenzgrade: Grad A: Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen. Grad B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien. Grad C: Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

**** Operation sollte bevorzugt werden, wenn bei dem Eingriff die native Klappe erhalten werden kann

3.3 Erfassung der Patientencharakteristika

Es wurden zunächst anhand digitalisierter Arztbriefe und OP-Berichte der Klinik für Herzchirurgie an der LMU München alle Patienten identifiziert, bei denen im Beobachtungszeitraum zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 die Diagnose einer Endokarditis der Aortenklappe gestellt wurde. Ausgeschlossen wurden dabei all jene Patienten, deren Endokarditis abakterieller Natur war, so z.B. im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes entstandene Endokarditiden.

Zu diesen Patienten wurden weitere Behandlungsunterlagen eingesehen, welche je nach Aufenthaltsjahr des Patienten entweder in digitalisierter Form, in Form von Papierakten oder auf Mikrofilmen (vgl. Abb. 3) archiviert waren.

Aus den verfügbaren Unterlagen an Arztbriefen, Befundergebnissen bildgebender, laborchemischer und mikrobiologischer Diagnostik und Operationsberichten wurden zu jedem Patienten präoperative, operative sowie postoperative Daten in einer Excel – Datei erfasst.



ABB. 3: MIKROFILMLESEGERÄT
(Quelle: mikroformen.wordpress.com)

3.4 Demographische und präoperative Daten des Patientenkollektivs

Die perioperativen Daten von 289 konsekutiven Patienten, die wegen einer akuten infektiösen Endokarditis der Aortenklappe zwischen 2005 und 2015 operiert wurden, kamen zur Analyse.

230 dieser Patienten waren männlich (79,6%), das mittlere Alter der Patienten lag bei $63,3 \pm 14,2$ Jahren. Demographische Daten sowie Begleiterkrankungen dieses Patientenkollektivs zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Demographie und Begleiterkrankungen

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
Nur AK - Endokarditis	225 (77.6%)	139 (74.7%)	86 (83.5%)	<.001*
Endokarditis multipler Klappen	64 (22.1%)	47 (25.3%)	17 (16.5%)	.104
Alter (MW, Jahre \pm SD)	63.3 \pm 14.2	60.7 \pm 14.7	67.9 \pm 12.1	<.001*
Männliches Geschlecht	230 (79.6%)	140 (75.3%)	90 (87.4%)	.015*
Raucher	69 (23.9%)	39 (21.0%)	30 (29.1%)	.150
i.v. Drogenkonsum	5 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (1.9%)	1.000
Alkoholabusus	24 (8.3%)	18 (9.7%)	6 (5.8%)	.277
KHK	91 (31.5%)	54 (29.0%)	37 (35.9%)	.237
1-Gefäßerkrankung	32 (11.1%)	21 (11.3%)	11 (10.7%)	1.000
2-Gefäßerkrankung	28 (9.7%)	17 (9.1%)	11 (10.7%)	.682
3-Gefäßerkrankung	31 (10.7%)	16 (8.6%)	15 (14.6%)	.164
Z.n. Myokardinfarkt	26 (9.0%)	16 (8.6%)	10 (9.7%)	.830
Arterieller Hypertonus	210 (72.7%)	124 (66.7%)	86 (83.5%)	.002*
Pulmonaler Hypertonus	24 (8.3%)	16 (8.6%)	8 (7.8%)	1.000
Diabetes mellitus	62 (21.5%)	36 (19.4%)	26 (25.2%)	.285
Hyperlipoproteinämie	100 (34.6%)	44 (23.7%)	56 (54.4%)	<.001*
Adipositas	44 (15.2%)	28 (15.1%)	16 (15.5%)	1.000
PAVK	24 (8.3%)	13 (7.0%)	11 (10.7%)	.374
Splenomegalie	23 (8.0%)	21 (11.3%)	2 (1.9%)	.005*

* statistisch signifikant

Bei insgesamt 112 Patienten war bereits eine Herzoperation durchgeführt worden, die Mehrzahl dieser Patienten (103 Patienten) hatte vorher einen prothetischen Klappenersatz, an dem sich dann eine Endokarditis entwickelt hatte (Prothesenendokarditis, PVE). Eine detaillierte Aufstellung der Voroperationen findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Anzahl und Art der Voroperationen am Herzen

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
Z.n. Herzchirurgie	112 (38.8%)	9 (4.8%)	103 (100%)	<.001*
AK Ersatz	99 (34.3%)	-	99 (96.1%)	<.001*
AK Reparatur	4 (1.4%)	4 (2.2%)	-	.300
TAVI	5 (1.7%)	-	5 (4.9%)	.005*
MK Ersatz	5 (1.7%)	-	5 (4.9%)	.005*
MK Reparatur	3 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	.289
TK Reparatur	2 (0.7%)	-	2 (1.9%)	.126
Koronararterien-Bypass	17 (5.9%)	3 (1.6%)	14 (13.6%)	<.001*
Aortenchirurgie	23 (7.6%)	5 (2.7%)	18 (17.5%)	<.001

*statistisch significant

Klinisch befand sich die Mehrzahl der Patienten in den NYHA – Stadien II und III, bei annähernd 10% der Patienten musste die linksventrikuläre Funktion als deutlich eingeschränkt eingestuft werden (LVEF < 40%).

Weitere Daten zum präoperativen hämodynamischen Zustand der Patienten finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Präoperative Daten zur Hämodynamik

	Alle Patienten (n = 289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
LVEF <40%	28 (9.7%)	13 (7.0%)	15 (14.6%)	.060
NYHA				
Klasse I	36 (12.5%)	22 (11.8%)	14 (13.6%)	.712
Klasse II	83 (28.7%)	59 (31.7%)	24 (23.3%)	.137
Klasse III	144 (49.8%)	92 (49.7%)	52 (50.5%)	1.000
Klasse IV	24 (8.3%)	11 (5.9%)	13 (12.6%)	.073
Niereninsuffizienz	114 (34.4%)	67 (36.0%)	47 (45.6%)	.132
Dialysepflichtig	17 (5.9%)	7 (3.8%)	10 (9.7%)	.064
COPD	34 (11.8%)	20 (10.8%)	14 (13.6%)	.568
Low cardiac output syndrome	12 (4.2%)	7 (3.8%)	5 (4.9%)	.760
Schlaganfall	64 (22.1%)	44 (23.7%)	20 (19.4%)	.460
Beatmungspflichtigkeit	24 (8.3%)	18 (9.7%)	6 (5.8%)	.37

3.5 Postoperative Nachverfolgung

Im Rahmen der routinemäßigen Nachverfolgung im postoperativen Verlauf (Ambulanz der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik) oder bei stattgehabter Wiedervorstellung im Klinikum Großhadern wurden die klinischen Verlaufsparemeter ergänzt. Hierbei wurden das Auftreten erneuter herzchirurgischer Operationen, differenziert nach Art der Operation und deren Zeitpunkt, sowie Todesfälle und deren Ursache und Zeitpunkt dokumentiert.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 4,06 Jahre. 1-Jahres Follow-up Daten waren zu 88,2% vollständig, 2-Jahres Daten zu 81,3%, 5-Jahres Daten zu 57,44%. Kein verstorbener Patient wurde von den Analysen ausgenommen.

3.6 Definitionen klinischer Ereignisse

Die Definition des Begriffs der Krankenhausmortalität beinhaltet das Versterben des Patienten aus jeglichem Grund während des Klinikaufenthalts zur Operation der akuten Endokarditis einschließlich der jeweiligen Operation oder Operationen. Dementsprechend war die Spätmortalität jeder Todesfall, der sich während des Follow – ups ereignete. Unter Reoperationen wurden alle Herzoperationen subsummiert, die nach der primären Operation wegen der NIE oder PVE am Herzen durchgeführt werden mussten. Postoperatives Nierenversagen bedeutete die Notwendigkeit eines temporären oder permanenten Nierenersatzverfahrens (z.B. Hämodialyse, Hämofiltration). Als postoperativer Schlaganfall galten alle neu aufgetretenen neurologischen Defizite zerebralen Ursprungs, in Verbindung mit Zeichen einer Hämorrhagie oder Ischämie im CT/MRT des Kopfes zusammen mit der Einschätzung eines Neurologen, die während des primären Klinikaufenthalts auftraten.

3.7 Statistik

Die Datenanalyse wurde gemäß der Richtlinien “Statistical and data reporting guidelines of the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery” (Hickey et al., 2015) durchgeführt.

Kategorische Variablen wurden mit der tatsächlichen Anzahl und der relativen Häufigkeit ihres Auftretens angegeben, kontinuierliche Variablen wurden durch ihr arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die präoperativen Daten zu Patientendemographie, Komorbiditäten und vorhergehenden kardialen Eingriffen wurden statistisch untersucht, um potenzielle Prädiktoren und unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität zu identifizieren. Hierfür wurde zunächst in der univariaten Analyse auf Unabhängigkeit der Einflussfaktoren von der Krankenhausmortalität getestet. Dabei wurde, wie bei Datensätzen mit niedriger Stichprobengröße üblich, der exakte Fisher-Yates Test verwendet. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Variablen mit einem p-Wert $<0,1$ wurden weiterhin in der multivariaten Analyse in einem logistischen Regressionmodell betrachtet. Überlebenszeitanalysen wurde nach der Kaplan-Meier Methode durchgeführt, dabei wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen mittels des Log-Rank Tests nach Mantle-Cox geprüft.

Für die statistische Analyse wurden folgende Software Pakete verwendet:

- SPSS Statistics (version 25.0; IBM, Ehningen, Germany)
- R (v 4.0.0) & RStudio (v 1.1.463) mit Paketen:
 - dplyr (v0.8.5) zur Datenaufbereitung
 - ggplot2 (v3.3.0) zur Visualisierung
 - ggsci (v2.9) weitere Visualisierungsoptionen, “Nature“-Farbschema
 - survival (v3.1.12) für die Überlebenszeitanalyse
 - MASS (v7.3) für logistische Regression

4 ERGEBNISSE

4.1 Inzidenz akuter Endokarditiden im Beobachtungszeitraum

Zwischen 2005 und 2015 wurden an unserer Institution insgesamt 289 Patienten wegen einer akuten Endokarditis der Aortenklappe operiert. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in zwei Zeiträumen; einmal zwischen 2005 und 2009 (Phase I), dann zwischen 2010 und 2015 (Phase II).

186 Patienten hatten eine Endokarditis der nativen Klappe, während sich 103 Patienten mit einer Prothesenendokarditis vorstellten; die Aortenklappe war bei 225 Patienten isoliert befallen, 103 weitere Patienten hatten zusätzlich eine Endokarditis mindestens einer weiteren Klappe.

Vergleicht man die Inzidenzen der beiden o.g. Phasen, zeigt sich in Phase I eine gesamte mittlere Inzidenz von $22,4 \pm 4,2$ Fälle pro Jahr, davon $14,6 \pm 5,9$ Fälle mit nativer und $7,4 \pm 3,9$ Fälle mit Prothesenendokarditis. In Phase II wurden im Mittel $29,8 \pm 10,1$ Patienten pro Jahr behandelt, davon $19,2 \pm 5,8$ Fälle nativer Endokarditis und $11,4 \pm 5,4$ Fälle mit Prothesenendokarditis. Das entspricht einer Zunahme der operativ zu behandelnden Endokarditiden von 35,5% im Vergleich der beiden Zeiträume. Die Zunahme der nativen Endokarditiden betrug hierbei prozentual betrachtet 31,8%, die der Prothesenendokarditiden 48,7%.

Um diese Ergebnisse weiter zu validieren, wurde die Anzahl aller Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe, die durch einen offen-chirurgischen, isolierten Ersatz der Aortenklappe am Institut behandelt wurden, ermittelt und der Anteil der aufgrund einer akuten Endokarditis Behandelten berechnet. Insgesamt wurden dabei 2737 Patienten überblickt, davon 1183 in Phase I und 1554 in Phase II. Der Prozentsatz der Patienten mit akuter Endokarditis stieg von $12,7 \pm 2,8$ Fällen pro Jahr in Phase I auf $20,0 \pm 8,3$ Fälle pro Jahr in Phase II.

4.2 Altersverteilung

Das jeweilige Alter der Patienten wurde über die beiden Untersuchungsperioden hinweg, jeweils unterteilt in NIE und PVE, dargestellt.

Insgesamt lässt sich eine deutliche Tendenz hin zu älteren Patienten in beiden Gruppen erkennen (siehe Abb. 4).

Während in Phase I bei der NIE die Mehrzahl der Patienten zwischen 31 und 50 Jahre alt war, veränderte sich dies in Phase II dahingehend, dass die meisten Patienten über 70 Jahre alt waren. Ähnliche Tendenzen zeigen sich bei den Patienten mit Prothesenendokarditis. Besonders auffallend ist hier die Zunahme der über 80-Jährigen. (vgl. Abb. 5 und 6)

Über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen, stellen Patienten zwischen 60 und 80 Jahren die größte Gruppe.

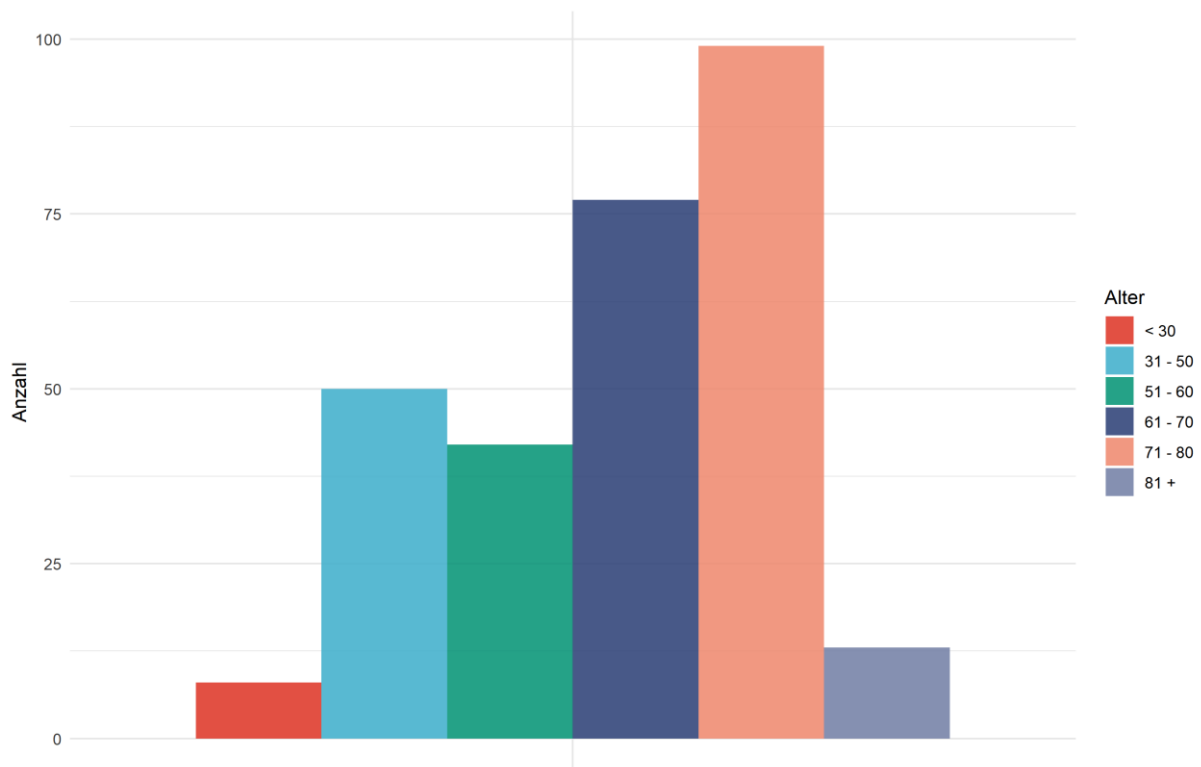


ABB. 4: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2005 – 2015

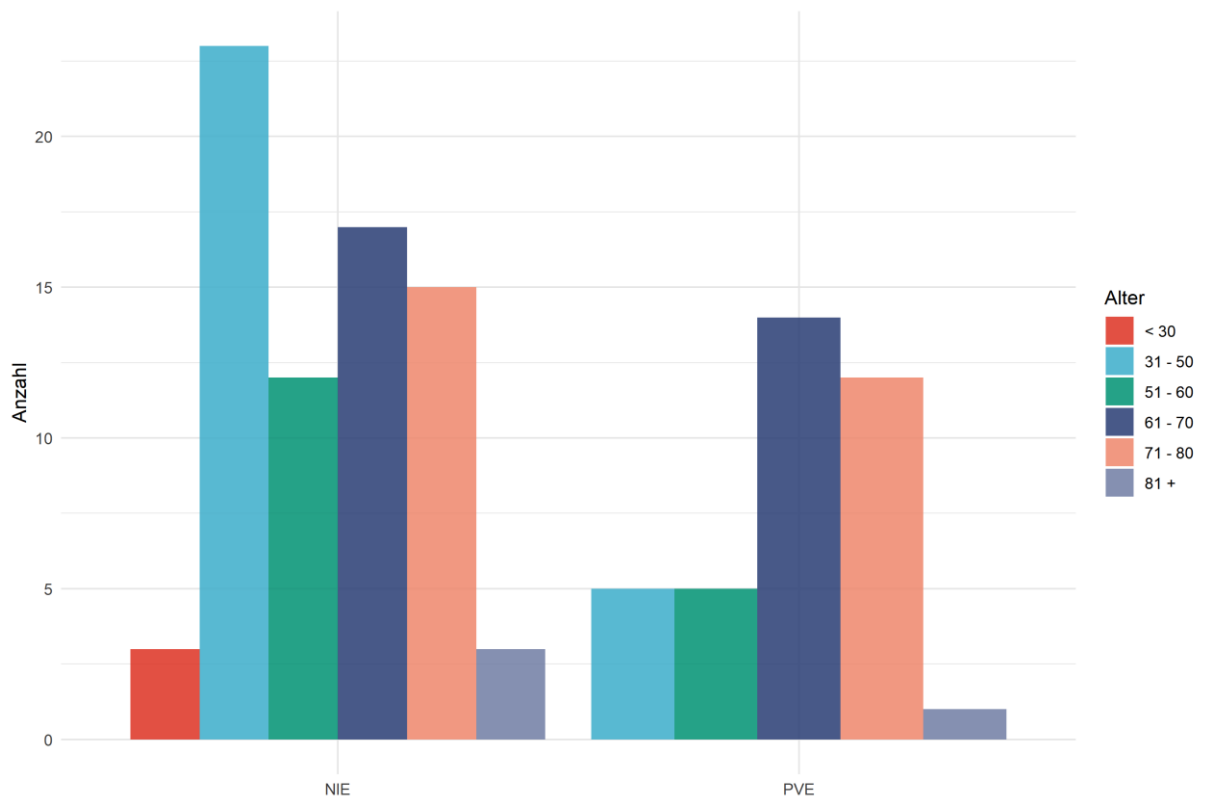


ABB. 5: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2005 - 2009

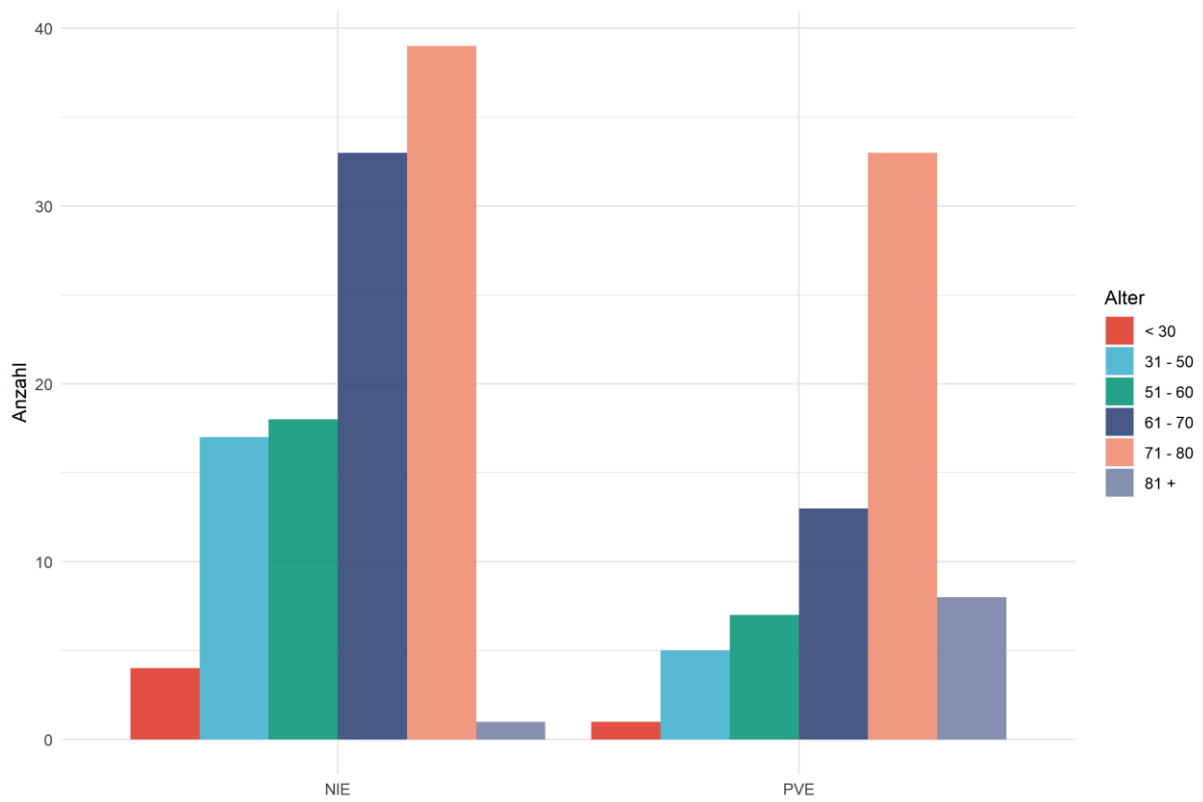


ABB. 6: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 2010 – 2015

4.3 Chirurgische Behandlung

Der chirurgische Eingriff wurde bei 44,6% der Patienten elektiv durchgeführt, bei 34,6% war er dringlich und 20,8 % der Patienten wurden als Notfall operiert.

Ein Aortenklappenersatz wurde bei 255 Patienten (88,2%) durchgeführt, davon wurden bei 214 Patienten biologische, bei 41 mechanische Klappenprothesen verwendet. Bei 20 Patienten (6,9%) wurde eine Bentall-Operation vorgenommen, darunter wurden bei 18 Patienten Conduits mit biologischer Klappe verwendet, bei 2 Patienten Conduits mit mechanischer Klappe. Bei weiteren 13 Patienten (4,5%) wurde ein Homograft eingesetzt.

Als zusätzliche Eingriffe wurden nötig: Rekonstruktion des linksventrikulären Ausflußtrakts durch Implantation eines Patches aus autologem Perikard bei 69 (23,9%), Chirurgie der Aorta bei 43 (14,9%), aortokoronarer Bypass bei 35 (12,1%), Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts bei 11 (3,8%), Explantation eines Schrittmachersystems bei 14 (4,8%) und Anlage einer linksventrikulären Schrittmachersonde bei 12 (4,2%) der Patienten. Weitere kleinere Eingriffe wurden bei 28 (9,7%) der Fälle notwendig.

Zusätzliche rekonstruktive oder ersetzende Eingriffe an der Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe waren bei je 23,5%, 4,9% und 0,7% der Patienten erforderlich. Details zu den operativen Eingriffen finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Chirurgische Behandlung

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
Priorität				
Elektiv	129 (44.6%)	81 (43.5%)	48 (46.6%)	.624
Dringlich	100 (34.6%)	62 (33.3%)	38 (36.9%)	.606
Notfall	60 (20.8%)	43 (23.1%)	17 (16.5%)	.226
Chirurgische Eingriffe				
Aortenklappe				
Ersatz	255 (88.2%)	178 (95.7%)	78 (75.7%)	<.001*
Reparatur	1 (0.3%)	1 (0.5%)	-	1.000
Bentall – OP	20 (6.9%)	4 (2.2%)	16 (15.5%)	<.001*
Homograft	13 (4.5%)	3 (1.6%)	10 (9.7%)	.002*
Mitralklappe				
Ersatz	53 (18.3%)	38 (20.4%)	15 (14.6%)	.267
Reparatur	15 (5.2%)	11 (5.9%)	4 (3.9%)	.585
Trikuspidalklappe				
Ersatz	10 (3.5%)	4 (2.2%)	6 (5.8%)	.174
Reparatur	4 (1.4%)	3 (1.6%)	1 (1.0%)	1.000
Pulmonarklappe				
Ersatz	2 (0.7%)	2 (1.1%)	-	.540
Aortenchirurgie **				
Aortenwurzel	43 (14.9%)	13 (7.0%)	30 (29.1%)	<.001*
Ascendens Ersatz	28 (9.7%)	7 (3.8%)	21 (20.4%)	<.001*
Ascendens Ersatz	33 (11.4%)	12 (6.5%)	21 (20.4%)	.001*
Hemibogen Ersatz	11 (3.8%)	7 (3.8%)	4 (3.9%)	1.000
Bogen Ersatz	1 (0.3%)	-	1 (1.0%)	.356
Koronararterien-Bypass	35 (12.1%)	18 (9.7%)	17 (16.5%)	.094
Perikard-Patch Plastik	69 (23.9%)	42 (22.6%)	27 (26.2%)	.565
VSD Verschluss	11 (3.8%)	4 (2.2%)	7 (6.8%)	.059
SM Explantation	14 (4.8%)	5 (2.7%)	9 (8.7%)	.041*
Epikardiale LV Elektrodenetzung	12 (4.2%)	6 (3.2%)	6 (5.8%)	.358
Andere begleitende Eingriffe	28 (9.7%)	25 (13.4%)	3 (2.9%)	.003*

* statistisch signifikant

** inkl. Bentall (biologisch und mechanisch) and Homograft Prozeduren

4.4 Postoperative Komplikationen

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines permanenten Nierenersatzverfahrens bei 55 (19%), andauernde Sepsis bei 55 (19%), Nachblutung mit der Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffs bei 40 (13,8%), Notwendigkeit einer sekundären Schrittmacherimplantation bei 39 (13,5%) und ein Low-Output-Syndrom bei 31 (11,4%) der Patienten. Von letztgenannten Patienten wurden 19 Patienten mit der Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO) und 7 durch die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) behandelt.

Während des Follow-ups trat bei 22 Patienten eine erneute Endokarditis auf, das entspricht einer Rate von insgesamt 7,6%. Die Hälfte dieser Patienten musste sich einer erneuten Herzklappenoperation unterziehen. Weitere Eingriffe am Herzen, unabhängig von der initialen Operation und aus nichtinfektiösen Ursachen, wurden bei 12 Patienten (4,2%) durchgeführt.

Tabelle 7: Postoperative Komplikationen

Alle Patienten (n=289)	
Postoperative Komplikationen, n (%)	
Reintubation	26 (9.0%)
Tracheotomie	29 (10.0%)
Nierenversagen (temporär)	14 (4.8%)
Nierenversagen (permanent)	55 (19.0%)
Schlaganfall	13 (4.5%)
Low cardiac output Syndrom	33 (11.4%)
ECMO/ ECLS	19 (6.6%)
IABP	7 (2.4%)
Sepsis/ SIRS	55 (19.0%)
Postoperative SM Implantation	39 (13.5%)
Rethorakotomie (Hämorrhagie)	40 (13.8%)
Inferiore Perikardiotomie	17 (5.9%)
Sternale Wund Infektion	12 (4.2%)
Follow-up Komplikationen, n (%)	
Re-Endokarditis	22 (7.6%)
Re-Operation	23 (8.0%)
Infektiöse Endocarditis/ PVE	11 (3.8%)
Nicht-infektiöse Klappenchirurgie	5 (1.7%)
Aortenchirurgie	1 (0.3%)
Andere herzchirurgische Eingriffe	6 (2.1%)

4.5 Mortalität

Die Krankenhausmortalität der Studienkohorte betrug 13,8% (n=40). Konnte der Patient elektiv operiert werden (129 Patienten), war die Mortalität signifikant niedriger ($p < 0.003$) als bei dringlichen oder notfallmäßigen Eingriffen (160 Patienten); bei elektiven Operationen betrug die Kliniksterblichkeit 3,1% gegenüber 10,7% bei dringlichen Operationen oder Notfällen (vgl. Tabelle 8)

Tabelle 8: Mortalität

Alle Patienten (n=289)	
Mortalität, n (%)	
Gesamt	99 (34.3%)
Im Krankenhaus	40 (13.8%)
Elektiv	9 (3.1%)
Dringlich/ Notfall	31 (10.7%)
Nachbeobachtung	59 (20.4%)

Während des Follow-ups verstarben weitere 59 Patienten (20,4%). Hierunter verstarben 17 Patienten (5,9%) im ersten Jahr nach dem primären Klinikaufenthalt, weitere 21 Patienten (7,2%) im zweiten und dritten Jahr. Nach 5 Jahren waren insgesamt 46 Patienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben, d.h. zwischen dem 4. und 5. postoperativen Jahr verstarben 8 Patienten (2,7%) (vgl. Tabelle 9)

Tabelle 9: Todesfälle während des Follow - up

Nachverfolgung in Jahren	1	3	5	10
Tode während Nachverfolgung (% an n=289)	17 (5,9%)	38 (13,1)	46 (15,9%)	58 (20,1%)
Tode gesamt	57 (19,7%)	78 (26,9%)	86 (29,7%)	98 (33,9%)

Nach einer statistischen Überlebenszeitschätzung zeigten sich im Log Rank-Test keine wesentliche Unterschiede hinsichtlich dem Überleben bei Befall nur einer gegenüber dem Befall mehrerer Klappen ($p = 0,95$) (vgl. Abb. 7).

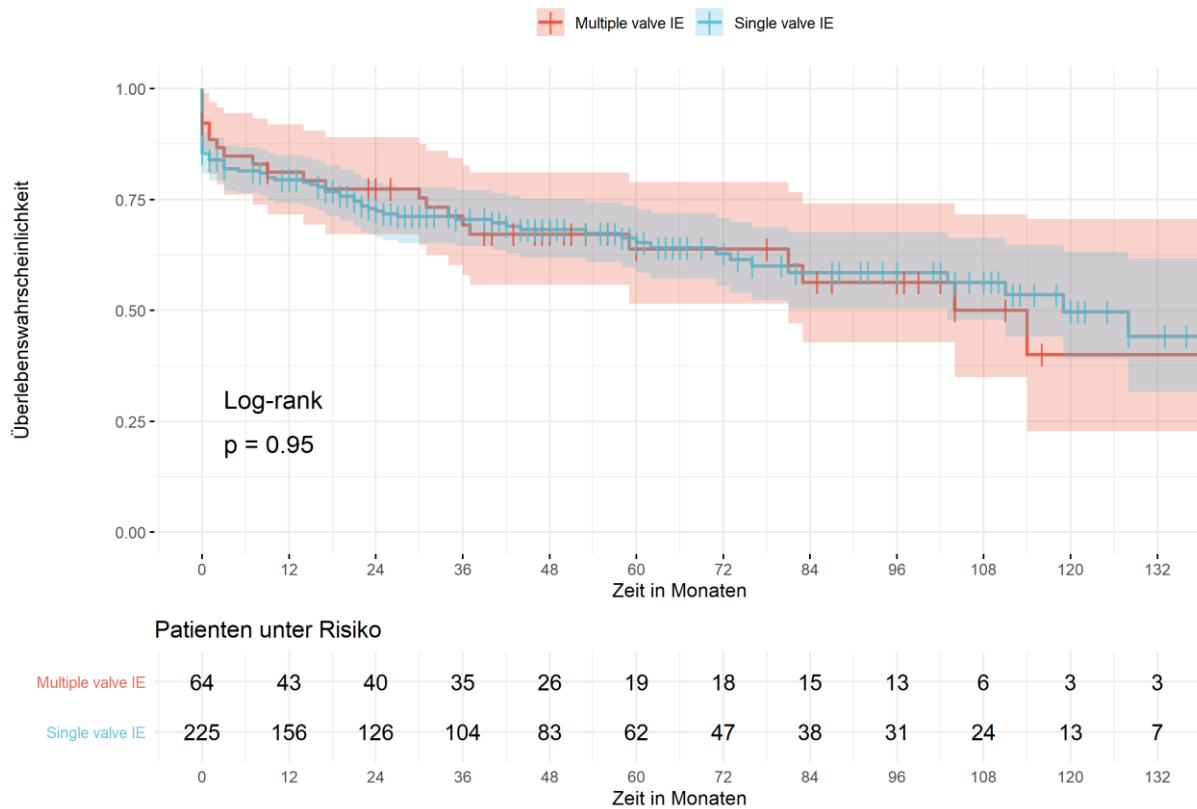


ABB. 7: LANGZEITÜBERLEBEN EINZEL VS. MULTIPLER KLAPPENBEFALL

4.6 Vergleich infektiöser Endokarditiden an nativen (NIE) und prothetischen Klappen (PVE)

4.6.1 Präoperative Situation (NIE vs. PVE)

Im Vergleich von Patienten mit Endokarditis einer prothetischen Klappe zu Patienten mit Endokarditis einer nativen Klappe zeigte sich (vgl. Tabelle 3.3 Demographie und Begleiterkrankungen):

Patienten mit PVE

- waren signifikant älter (67.9 ± 12.1 vs. 60.7 ± 14.7 Jahre; $p < .001$)
- waren häufiger männlich (87.4% vs. 75.3%; $p = .015$) und
- hatten häufiger eine isolierte Aortenklappen - Endokarditis (83.5% vs. 74.7%; $p < .001$)

Darüber hinaus hatten Patienten mit PVE häufiger

- eine arterielle Hypertonie (83.5% vs. 66.7%; $p = .002$),
- eine Hyperlipoproteinämie (54.4% vs. 23.7%; $p < .001$) und
- die Prävalenz von voroperierten Patienten war höher (100% vs. 38.8%; $p < .001$)

Dagegen hatten Patienten mit NIE signifikant häufiger

- eine Splenomegalie (11.3% vs. 1.9%; $p = .005$) und
- eine hochgradige Aorteninsuffizienz (88.7% vs. 63.1; $p < .001$)

4.6.2 Erregerspektren (NIE vs. PVE)

Bei Patienten mit einer nativen Endokarditis waren die am häufigsten als ursächlich für die Erkrankung zu identifizierenden Erreger Staphylokokken und Streptokokken. Über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen, halten sich die jeweiligen Anteile der Staphylo – und Streptokokken am gesamten Erregerspektrum mit ca. 26 % und ca. 28 % die Waage (vgl. Abb. 8). Bei ebenfalls mehr als einem Viertel der Patienten konnte kein Erreger identifiziert werden.

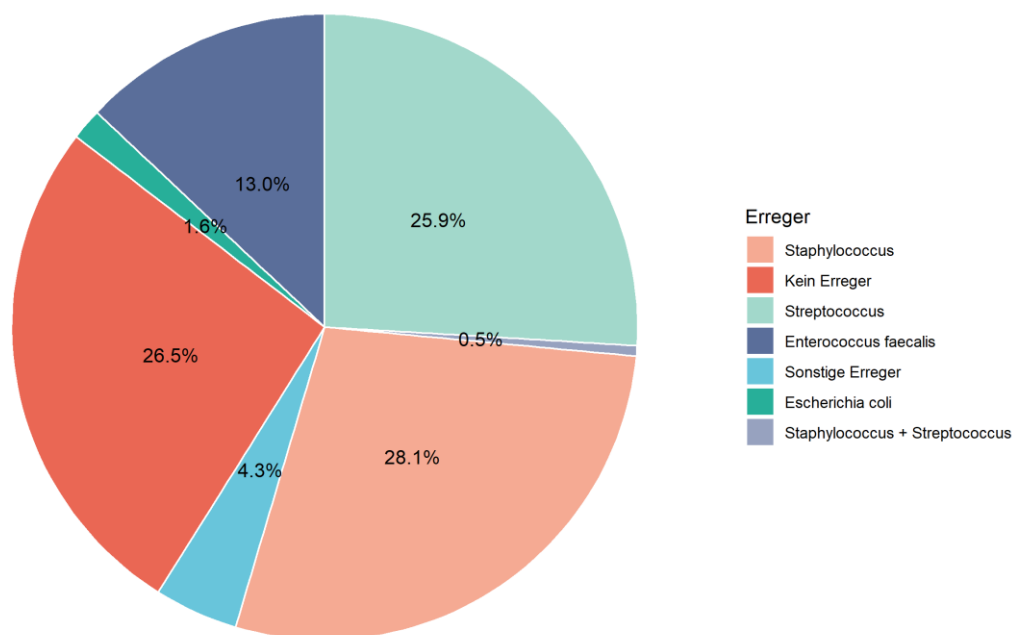


ABB. 8: ERREGERSPEKTRUM NIE 2005 - 2015

Differenziert man jedoch zwischen den beiden Zeiträumen 2005-2009 und 2010-2015, erkennt man eine tendenzielle Zunahme von Staphylokokken als auslösendem Keim. (vgl. Abb. 9 und 10).

Die Anzahl der Patienten, bei denen kein Keim identifiziert werden konnte, ist im Wesentlichen gleich geblieben.

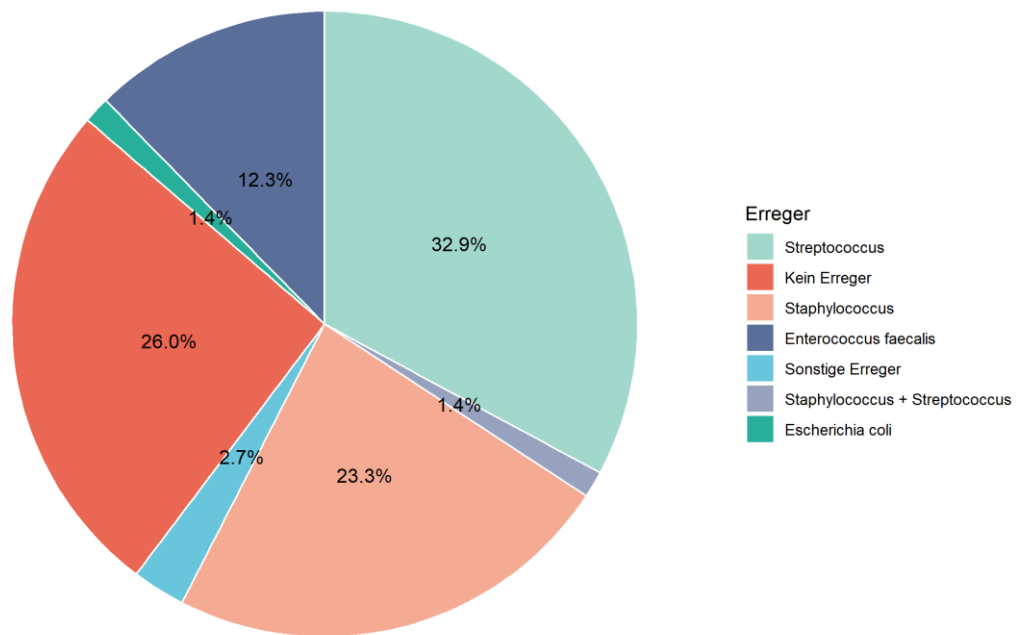


ABB. 9: ERREGERSPEKTRUM NIE 2005 - 2009

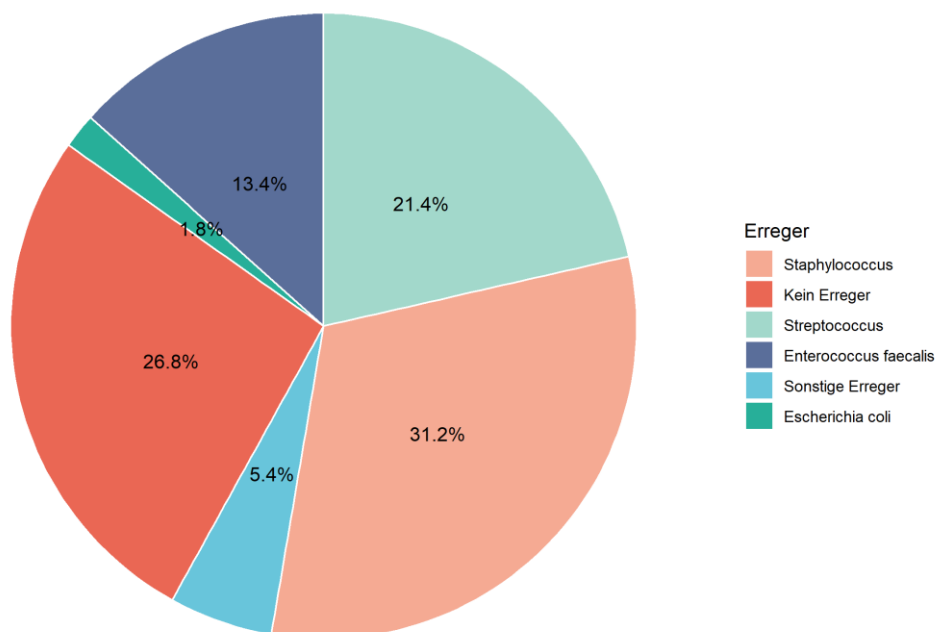


ABB. 10: ERREGERSPEKTRUM NIE 2010 - 2015

Bei Patienten mit einer Prothesenendokarditis zeigte sich ein deutlich abweichendes Erregerspektrum. Über den gesamten Zeitraum betrachtet wurden etwa drei Mal so viele Erkrankungen durch Staphylokokken verursacht (38,5%), wie durch Streptokokken (12,5%). Sogar die Anzahl der Enterokokken liegt geringfügig über der der Streptokokken. (15,4% vs. 12,5%) (vgl. Abb. 11)

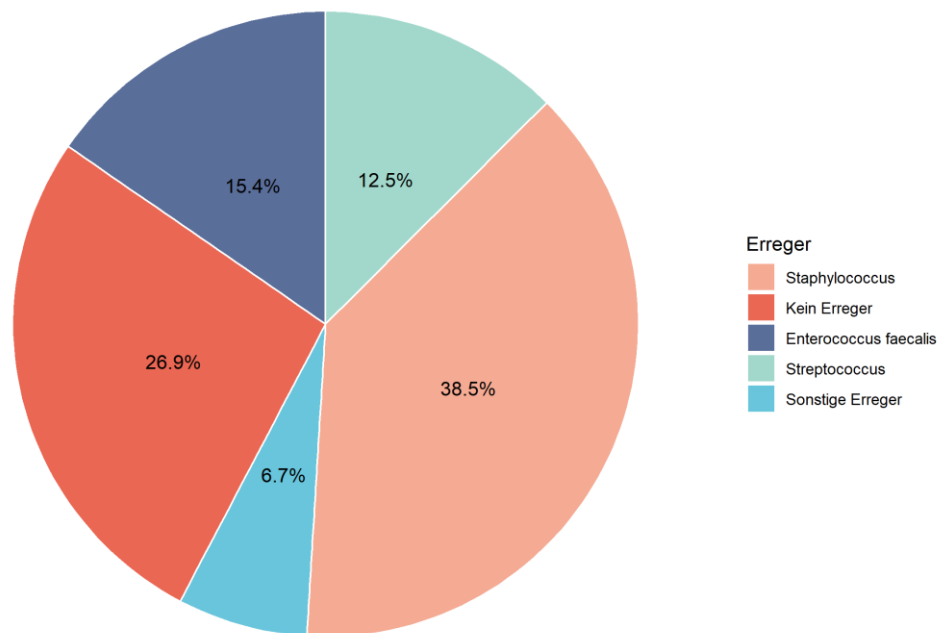


ABB. 11: ERREGERSPEKTRUM PVE 2005 - 2015

Vergleicht man Phase I und II, wird eine Abnahme der Erkrankungen deutlich, bei denen Staphylokokken als auslösende Keime identifiziert werden konnten.

Zudem zeigt sich, dass die Anzahl der Patienten, bei denen kein auslösender Keim nachgewiesen werden konnte, tendenziell ansteigt und in Phase II fast 30% beträgt (vgl. Abb. 12 und 13).

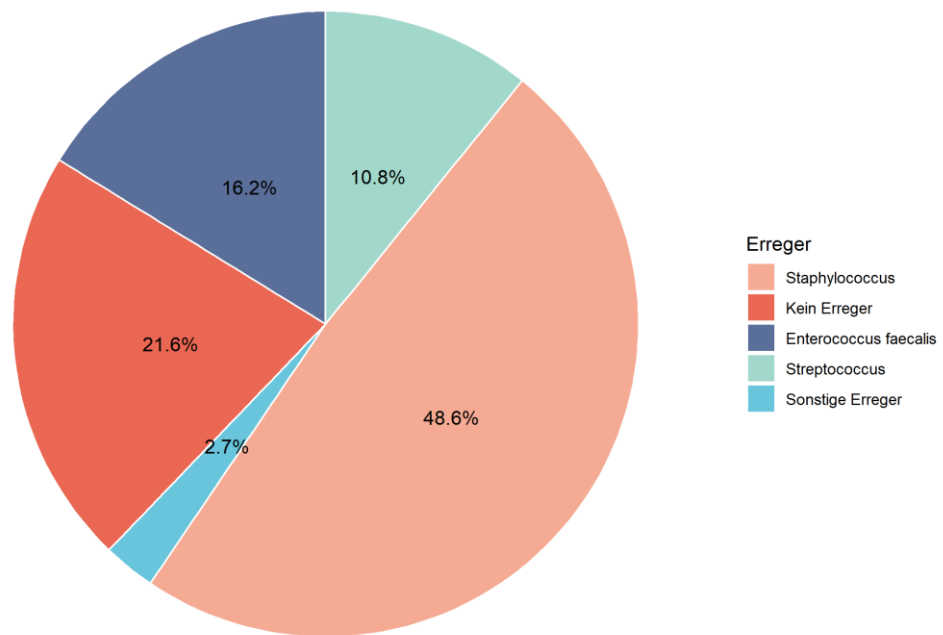


ABB. 12: ERREGESPEKTRUM PVE 2005 - 2009

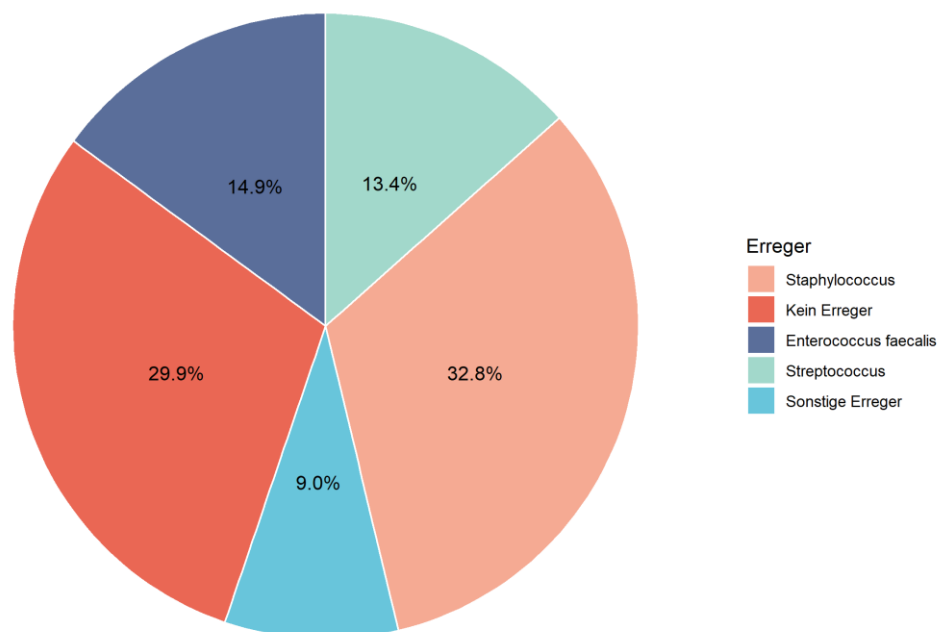


ABB. 13: ERREGERSPEKTRUM PVE 2010 - 2015

4.6.3 Intra – und postoperative Ergebnisse (NIE vs. PVE)

Unter den operative Parametern waren die Dauer des kardiopulmonalen Bypass, der Aortenabklemmzeit und der Reperfusionzeit nach der ischämischen Periode signifikant länger bei Patienten mit einer Endokarditis einer prothetischen Klappe gegenüber jenen mit einer nativen Endokarditis (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Intraoperative Daten

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
--	------------------------------	-------------------------	----------------	------------------------

Intraoperative Daten, MW (\pm SD)

HLM Zeit (min)	156 \pm 81.0	132.3 \pm 64.6	199.1 \pm 89.8	<.001*
Aortenabklemmzeit (min)	105.3 \pm 51.9	93.0 \pm 46.7	127.4 \pm 53.6	<.001*
Reperfusionzeit (min)	39.7 \pm 28.4	32.1 \pm 19.8	53.3 \pm 35.8	<.001*
Niedrigste Körperkerntemperatur (°C)	31.7 \pm 4.1	32.0 \pm 4.1	31.1 \pm 4.1	.072

*statistisch signifikant

Ein Ersatz der Aortenwurzel und/oder von Teilen der ascendierenden Aorta war bei PVE signifikant häufiger: 25.2% vs. 3.8% ($p<.001$) and 20.4% vs. 6.5% ($p<.001$), dagegen hatten Patienten mit NIE häufiger begleitende kleinere zusätzliche Eingriffe am Herzen (13.4% vs. 2.9%; $p=.003$) (vgl. Tabelle 6: Chirurgische Behandlung).

Postoperativ litten mehr Patienten mit PVE unter Sepsis oder SIRS, benötigten häufiger eine extrakorporale Kreislaufunterstützung, mussten häufiger wegen Nachblutungen reoperiert werden und die Anzahl der postoperativen Implantationen eines permanenten Schrittmachers war ebenfalls bei Patienten mit PVE erhöht.

Eine inferiore Perikardiotomie wegen eines hämodynamisch wirksamen postoperativen Perikardergusses war bei Patienten mit NIE häufiger notwendig.

Die übrigen relevanten Parameter des postoperativen Verlaufs unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen, insbesondere das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls war in beiden Gruppen vergleichbar. (vgl. Tabelle 11: postoperatives Outcome NIE vs. PVE)

Tabelle 11: Postoperatives Outcome (NIE vs. PVE)

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
--	---------------------------------------	----------------------------------	------------------------	--------------------------------

Postoperative Komplikationen, n (%)

Reintubation	26 (9.0%)	17 (9.1%)	9 (8.7%)	1.000
Tracheotomie	29 (10.0%)	14 (7.5%)	15 (14.6%)	.065
Niereninsuffizienz (temporär)	14 (4.8%)	6 (3.2%)	8 (7.8%)	.105
Niereninsuffizienz (permanent)	55 (19.0%)	34 (18.3%)	21 (20.4%)	.245
Schlaganfall	13 (4.5%)	10 (5.4%)	3 (2.9%)	.395
Low cardiac output Syndrom	33 (11.4%)	17 (9.1%)	16 (15.5%)	.121
ECMO/ ECLS	19 (6.6%)	6 (3.2%)	13 (12.6%)	.005*
IABP	7 (2.4%)	4 (2.2%)	3 (2.9%)	.705
Sepsis/ SIRS	55 (19.0%)	27 (14.5%)	28 (27.2%)	.012*
Postoperative SM Implantation	39 (13.5%)	16 (8.6%)	23 (22.3%)	.002*
Rethorakotomie (Hämorrhagie)	40 (13.8%)	20 (10.8%)	20 (19.4%)	.049*
Inferiore Pericardiotomie	17 (5.9%)	16 (8.6%)	1 (1.0%)	.008*
Sternal Wund Infektion	12 (4.2%)	9 (4.8%)	3 (2.9%)	1.000

Zeiten im Krankenhaus und Intensivstation, Median (IQR)

Beatmungszeit (Stunden)	15 (9-48)	13 (8-48)	19 (11-96)	.093
Intensivstation (Tage)	4 (2-7)	3 (2-7)	5 (2-10)	.062
Krankenhaus (Tage)	17 (8-24)	15 (8-22)	18 (9-28)	.250

Follow-up Komplikationen

Re-Endokarditis	22 (7.6%)	12 (6.5%)	10 (9.7%)	.502
Re-Operation	23 (8.0%)	17 (9.1%)	6 (5.8%)	.262
Infektiöse Endokarditis/ PVE	11 (3.8%)	9 (4.8%)	2 (1.9%)	.210
Nicht infektiöse Klappenchirurgie	5 (1.7%)	2 (1.1%)	3 (2.9%)	.382
Aortenchirurgie	1 (0.3%)	1 (0.5%)	-	1.000
Andere herzchirurgische Eingriffe	6 (2.1%)	5 (2.7%)	1 (1.0%)	.409

*statistisch signifikant

4.6.4 Mortalität (NIE vs. PVE)

Die Gesamt – und Krankenhausmortalität zeigte einen signifikanten Unterschied zuungunsten der Patienten mit PVE (22.3% vs. 9.1% ($p < .001$) und 47.6% vs. 26.9% ($p < .001$). Während bei elektiven Operationen und im Follow-up die Mortalitätsraten zwischen NIE und PVE vergleichbar waren, war das Gesamtüberleben der Patienten mit PVE gemessen anhand der Überlebenszeitanalyse signifikant niedriger ($p = 0.00027$) (Abb. 14) – im Wesentlichen getriggert durch die hohe initiale Mortalität bei nicht-elektiven Operationen von PVE (siehe Tabelle 12).

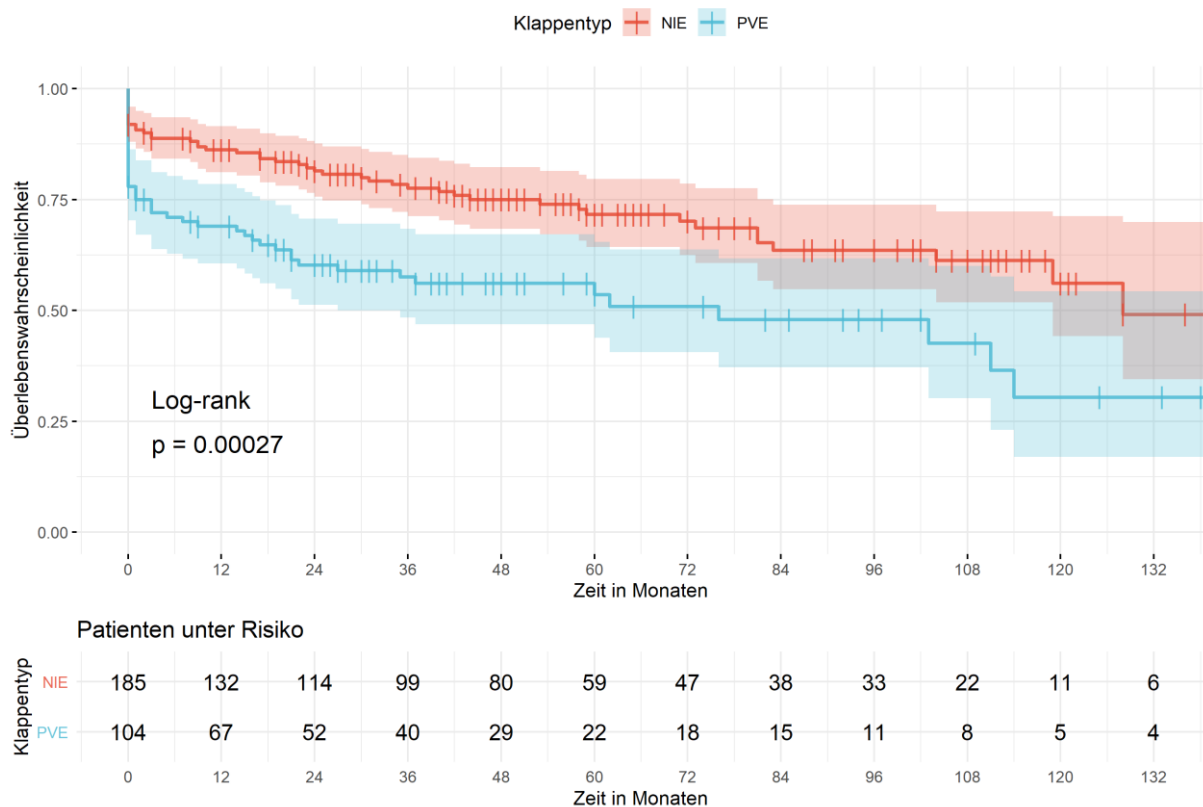


ABB. 14: LANGZEITÜBERLEBEN NIE vs. PVE

Tabelle 12: Mortalität NIE vs. PVE

	Alle Patienten (n=289)	Native IE (n=186)	PVE (n=103)	p-Wert (IE vs. PVE)
Mortalität, n (%)				
Gesamt	99 (34.3%)	50 (26.9%)	49 (47.6%)	<.001*
Im Krankenhaus	40 (13.8%)	17 (9.1%)	23 (22.3%)	.004*
Elektiv	9 (3.1%)	4 (2.2%)	5 (4.6%)	.288
Dringlich / Notfall	31 (10.7%)	13 (7.0%)	18 (17.5%)	.009*
Nachbeobachtung	59 (20.4%)	33 (17.7%)	26 (25.2%)	.169

*statistisch signifikant

4.7 Entwicklung der Mortalitätszahlen über den Untersuchungszeitraum

Die Krankenhausmortalität der nativen Endokarditis änderte sich in den beiden Phasen kaum und lag jeweils bei knapp 10%.

Dagegen zeigte sich eine deutliche Reduktion der Mortalität der Prothesenendokarditis von ca. 27% auf unter 20% im Zeitraum zwischen 2010 – 2015.

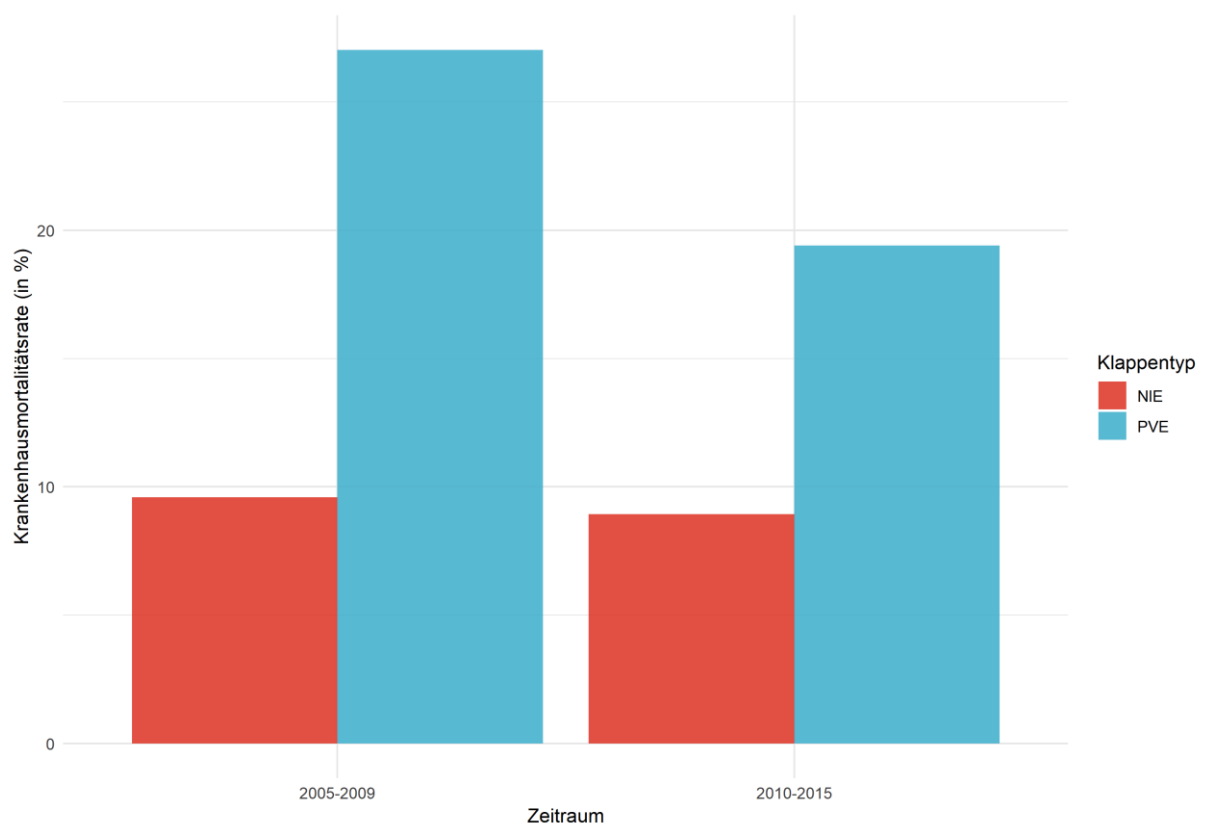


ABB. 15: KRANKENHAUSMORTALITÄT NIE VS. PVE IN DEN PHASEN 2005-2009 UND 2010 - 2015

4.8 Analyse der Risikofaktoren

4.8.1 Univariate Analyse

Die univariate Analyse der präoperativen Anamnese und Befunde, Begleiterkrankungen und vorherigen Operationen am offenen Herzen der gesamten untersuchten Population (n=289) ergab, dass folgende Faktoren als prognoserelevant hinsichtlich der Krankenhausmortalität angesehen werden müssen (vgl. Tabelle 13):

- PVE ($p=.004$)
- dringliche Operation ($p=.006$)
- paravalvuläres Leck ($p=.013$, nur bei Patienten mit PVE)
- vorangegangene Herzchirurgie unter Verwendung eines Homografts ($p=.021$)
- vorangegangene Herzchirurgie: Koronararterienbypass ($p=.019$)
- LVEF <40% ($p<.001$)
- low cardiac output ($p=.016$)
- begleitende koronare Herzerkrankung ($p=.002$),
- arterielle Hypertonie ($p<.001$),
- präoperative Niereninsuffizienz ($p=.002$),
- vorangegangene Beatmungspflichtigkeit ($p=.010$)
- präoperative positive Blutkulturen ($p=.031$) und
- Nachweis von Streptococcus spp ($p=.021$)

4.8.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse konnten die folgenden Parameter als unabhängige Risikofaktoren für Krankenhausmortalität identifiziert werden:

- **dringliche Operation** (OR 6.461; 95%-CI: 1.941-21.509; $p=.002$),
- **Mitralinsuffizienz Grad II oder höher** (OR 4.230; 95%-CI: 1.249-14.331; $p=.021$),
- **vorangegangene Herzchirurgie unter Verwendung eines Homografts** (OR 66.096; 95%-CI: 2.369-1844.272; $p=.014$) und
- **LVEF <40%** (OR 8.267; 95%-CI: 1.931-35.388; $p=.004$)

Die erfolgreiche Identifikation des auslösenden Keims, im Sinne einer positiven Blukultur als erste präoperative Maßnahme, erwies sich hingegen als protektiver Faktor (OR .228; 95%-CI: .063-.817; $p=.023$) (vgl. Tabelle 4.8).

Tabelle 13: Uni - und multivariate Analyse: Krankenhausmortalität

Univariate Analyse		p-Wert	
Prothesenendokarditis(PVE)			.004*
Dringliche OP-Indikation			.006*
Mitralinsuffizienz II			.060
Trikuspidalinsuffizienz II			.090
Paravalvuläres Leck			.013*
Z.n. Herzchirurgie			.003*
Homograft			.021*
AK-Ersatz (mechanisch)			.055
MK-Ersatz (biologisch)			.052
Ersatz der Aorta ascendens			.055
Koronararterienbypass			.019*
LVEF <40%			<.001*
Low cardiac output			.016*
KHK			.002*
KHK II			.038*
KHK III			.055
Z.n. Myokardinfarkt			.069
Arterielle Hypertonie			<.001*
PAVK			.057
präoperative Niereninsuffizienz			.002*
dialysepflichtig (präoperativ)			.019*
Glomeruläre Filtrationsrate <60 (ml/min)			.053
Leukozytose >20 (G/I)			.052
Z.n. Schlaganfall			.063
Z.n. mechanischer Beatmung			.010*
Positive Blukulturen (präoperativ)			.031*
Streptococcus spp.			.021*
Enterococcus faecalis			.087

Multivariate Analyse	Odds ratio	95%-Konfidenz Intervall		p- Wert
		low	high	
Dringliche Operation	6.461	1.941	21.509	.002*
Mitralinsuffizienz II	4.230	1.249	14.331	.021*
Z.n. Homograft-Implantation	66.096	2.369	1844.272	.014*
LVEF <40%	8.267	1.931	35.388	.004*
Pos. Blutkulturen (präop.)	.228	.063	.817	.023*

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Methoden

Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben sich insbesondere durch den Aufbau der Untersuchung als retrospektive Kohortenstudie.

Mögliche Variablen, die Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse der Patienten haben, wurden anhand ausführlicher Datensammlung präoperativer Befunde erfasst und auf Signifikanz geprüft. In der durchgeführten statistischen Analyse wurden so alle verfügbaren Risikofaktoren analysiert und bekannte potenzielle Störfaktoren miteinbezogen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass zusätzlich unerkannte oder nicht dokumentierte Variablen einen verzerrenden Einfluss unbekannter Größe und klinischer Auswirkung auf die vorliegenden Ergebnisse haben.

Fehlerquellen sind in der möglichen Unvollständigkeit der primären Patientendaten zu finden, beispielsweise bedingt durch einen Recall-Bias in der Anamnese. Mögliche Zufallsfehler bei der Erfassung und Dokumentation der primären Patientendaten können im retrospektiven Setting nicht mehr nachvollzogen werden. Durch die monozentrische Untersuchung des Patientenkollektivs und die nicht vorhandene Randomisierung kann eine Stichprobenverzerrung (Selektionsbias, Überweisungsverzerrung) insbesondere dadurch entstanden sein, dass der Herzchirurgischen Klinik der LMU München als Klinikum der Maximalversorgung möglicherweise schwer kranke Patienten und damit solche mit erhöhten Operationsanforderungen eher zugewiesen werden. Jedoch sollte dieser Umstand keinen Einfluss auf den Vergleich im zeitlichen Verlauf (Phase I und Phase II) haben.

Wie es den Beobachtungsstudien gemein ist, können auch durch die vorliegende Arbeit keine Kausalzusammenhänge endgültig bewiesen werden (Hess, 2004; Sessler & Imrey, 2015).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Inzidenz der akuten Aortenklappenendokarditis im chirurgischen Patientengut

Insgesamt konnte eine Zunahme der Patienten mit akuter Endokarditis der Aortenklappe über die beiden untersuchten Studienzeiträume festgestellt werden, sowohl in absoluten Zahlen, als auch am Prozentsatz der Patienten gemessen am gesamten Patientenkollektiv derer, welche eine offen-chirurgische Operation an der Aortenklappe erhielten.

Dennoch kann man aus den vorliegenden Daten nicht unmittelbar schließen, dass die Gesamtzahl der Endokarditiden im Prozentsatz der Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterziehen müssen, einen Anstieg verzeichnet. Während im Zeitraum der Phase I die TAVI sich noch als Methode für inoperable oder mit höchstem Operationsrisiko einzustufende Patienten langsam in der klinische Routine etabliert hat, kann man davon ausgehen, dass nach 2010 der Anteil der durch TAVI behandelten Patienten insgesamt etwa gleich hoch war wie der durch konventionell offene Chirurgie behandelten (Beckmann et al., 2018; Gaede et al., 2017). Das heißt, dass in Phase II ein hoher Anteil der Patienten mit operationswürdiger Aortenklappenstenose durch TAVI behandelt wurde, nach wie vor aber alle akuten Endokarditiden der offenen Chirurgie zugeführt wurden, da das Vorliegen einer akuten Endokarditis eine Kontraindikation zur TAVI darstellt (Baumgartner et al., 2017). Ebenso lässt sich seit 2007 zumindest ein Paradigmenwechsel der Behandlung von Patienten mit Aortenklappenitien erahnen, weil in den Jahren von 2007 bis 2017 eine Verdopplung der Anzahl des Herzklappenersatzes in Aortenposition zu verzeichnen ist (Bartus et al., 2019; Thourani et al., 2015; Beckmann et al., 2018), der durch demographische Parameter allein nicht zu erklären ist – durch die Etablierung der TAVI als klinischer Standard erhöhte sich die Bereitschaft, die Indikation zum Aortenklappenersatz auch beim Patienten mit hohem Operationsrisiko zu stellen. Eine abschließende Einschätzung, ob der prozentuale Anteil akuter Endokarditiden im Patientengut mit Aortenvitien zugenommen hat, lässt sich daher aus der vorliegenden Arbeit nicht erstellen.

Die Zunahme der Inzidenz akuter Endokarditiden stellt dennoch einen, insbesondere in industrialisierten Ländern, zu beobachtenden Trend dar (Dayer et al., 2015; Forestier et al., 2016; Olmos et al., 2017; Sunil et al., 2019). Ob diese Entwicklung mit den Modifikationen bezüglich der ESC-Leitlinien zur antibiotischen Prophylaxe in Zusammenhang steht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert und muss bisher aufgrund inkohärenter Studienergebnisse als unklar eingestuft werden (Ambrosioni et al., 2017; Cahill et al., 2017; Keller et al., 2019).

5.2.2 Anzahl der Prothesenendokarditiden

Während wie oben beschrieben eine abschließende Wertung zu möglichen Veränderungen der Anzahl akuter Endokarditiden insgesamt noch nicht möglich ist, erscheint die Zunahme der Prothesenendokarditiden von fast 50% über die beiden Beobachtungszeiträume doch zumindest einen deutliche Entwicklungstendenz darzustellen.

Dafür könnten eine Reihe von Ursachen postuliert werden. Nach einer aktuellen Studie aus Schweden, die über 26.000 Patienten untersuchte, die im Zeitraum zwischen 1995 und 2012 einen Aortenklappenersatz erhielten, zeigte sich ein klarer Trend zur höheren Inzidenz einer Prothesenendokarditis bei Patienten mit Bioprothesen im Vergleich zu Patienten mit mechanischen Prothesen. Patienten mit Bioprothesen sind im Mittel älter und weisen alleine dadurch mehr Komorbiditäten und eine geringere Immunkompetenz auf. Dazu kommt, dass mechanische Prothesen im Lauf des Lebens weitgehend unverändert in situ verbleiben, während Bioprothesen langsam degenerieren und es bereits bei beginnender struktureller Degeneration zu Unregelmäßigkeiten im Flussprofil über die Klappe kommen kann, welche die Absiedelung von Bakterien und damit die Entstehung einer Endokarditis begünstigen (Glaser et al., 2017).

Es kann argumentiert werden, dass ohnehin die Mehrzahl der Patienten, überwiegend auf eigenen Wunsch, mit der Implantation einer Bioprothese behandelt wird; diese Tendenz besteht allerdings bereits seit den frühen 2000er Jahren und dürfte im Vergleich der beiden Zeiträume in der vorliegenden Arbeit keine Rolle spielen (Thourani et al., 2015).

Kritisch zu beobachten ist in diesem Zusammenhang die bereits angesprochene Tendenz, Patienten früher als zuvor mit einem Aortenklappenersatz zu versorgen, z.B. also auch asymptomatische Patienten oder Patienten mit erst beginnend hochgradiger Aortenklappenstenose (Banovic & Nikolic, 2018). Während es durchaus hämodynamische Aspekte geben mag, die diese neue Strategie befürworten können, führt dieses Vorgehen unweigerlich zu einer höheren Zahl von Patienten mit prothetischen Aortenklappen und dementsprechend mehr Patienten, die dem Risiko einer Prothesenendokarditis ausgesetzt sind.

5.2.3 Veränderung der Altersverteilung

Insgesamt lässt sich eine Zunahme von Patienten in höheren Altersgruppen feststellen, besonders ausgeprägt ist dieser Trend bei Patienten mit Endokarditis nativer Klappen; hier stellt in der Phase II die Gruppe der zwischen 70- und 80-Jährigen das größte Kollektiv. Die Verschiebung der Altersverteilung in zunehmend höhere Altersgruppen spiegelt sich weltweit auch in anderen epidemiologischen Studien wieder (Cahill & Prendergast, 2016; Cuervo et al., 2018; Olmos et al., 2017; Selton-Suty et al., 2012; Slipczuk et al., 2013).

Nach Forestier et al. (2016) können für die Zunahme der Endokarditiden im höheren Alter vier wesentliche Punkte diskutiert werden:

- Alterung der Allgemeinbevölkerung mit dadurch einhergehender erhöhter Anzahl von Patienten mit Komorbiditäten wie z.B. Diabetes mellitus, welche eine schlechtere Immunkompetenz bedingen
- Erhöhte Inzidenz an degenerativen Herzklappenvitien
- Zunahme an Patienten mit implantierten Fremdkörpern wie Herzklappenprothesen, Herzschrittmachern oder Defibrillatoren
- Zunahme invasiver Eingriffe kardialer und nicht kardialer Natur

5.2.4 Keimspektrum

Bei 73 % der untersuchten Patienten konnte ein ursächlicher Keim für die Endokarditis ermittelt werden. Die überwiegende Anzahl der Erkrankungsfälle (32%) wurde durch Staphylokokken verursacht. Die Veränderung des Keimspektrums hin zu einem höheren Anteil an durch Staphylokokken verursachten Endokarditiden ist in einer Reihe von Publikationen des 21. Jahrhunderts ebenfalls beschrieben (Ashrafi et al., 2012; Holland et al., 2016; Murdoch et al., 2009; Mzoughi et al., 2017) und stellt einen wichtigen Unterschied zu früheren Publikationen dar, in denen dargestellt wurde, dass Streptokokken den größten Anteil aller Fälle einer infektiösen Endokarditis ausmachten (Kaye, 1985; Lowes et al., 1980).

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Bevölkerung hin zu einer älteren Bevölkerung mit erhöhtem Zugang zu Krankenhausressourcen entwickelt. Dies hat zu Veränderungen der Arten von Organismen geführt, die an Infektionen beteiligt sind. Auch das Keimspektrum der infektiösen Endokarditis hat mit einem Rückgang des rheumatischen Fiebers und einem Anstieg

der interventionsbedingten Infektionen einen Wandel erfahren (Ashrafi et al., 2012). Holland et al. (2012) und Ambrosioni et al. (2017) weisen auf regional deutliche Unterschiede hin: So bleibt das rheumatische Fieber in Entwicklungsländern nach wie vor eines der Hauptrisikofaktoren für eine Endokarditis, ebenso bleiben Streptokokken die häufigsten Erreger. In Ländern mit hohem Einkommen ist der Anteil der Endokarditiden im Zusammenhang mit früheren rheumatischen Erkrankungen deutlich zurückgegangen, wurde jedoch ersetzt durch Fälle der Patienten mit degenerativen Herzvitien, implantierten Prothesen/elektronischen Geräten und Infektionen durch Staphylokokken.

Auch in unserem Patientengut kann die Veränderung des Keimspektrums registriert werden, welche jedoch – soweit es die Daten dieser Arbeit zulassen – nicht zu einer Reduktion der Anzahl infektiöser Endokarditiden führte. Außerdem zu beachten gilt die Zunahme derer Patienten, bei denen kein ursächlicher Keim isoliert werden konnte: In unserem Kollektiv stieg deren Anteil bei den Patienten mit einer Endokarditis der prothetischen Herzklappe auf zuletzt fast 30 % an.

5.2.5 Operationen und operative Ergebnisse

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten (83,9%) wurden die Aortenklappen durch biologische Prothesen ersetzt; die Verteilung biologischer und mechanischer Klappenprothesen entspricht etwa der beim Patientengut ohne infektiöse Endokarditis (Beckmann et al., 2018). Dabei ist die Wahl des Prothesentyps mittlerweile nur selten durch die spezielle infektiöse Situation beeinflusst. Die Verwendung von mechanischen im Vergleich zu biologischen Prothesen wies in früheren Untersuchungen keine Nachteile auf (Bauernschmitt et al., 1998; Bauernschmitt et al., 1996). Für Homografts wurden zwar zunächst Vorteile bezüglich einer Resistenz gegenüber einer erneuten Infektion postuliert (Kirklin et al., 1989; Wood, 1990), die jedoch später kaum nachvollzogen werden konnten (Kim et al., 2016) und deren Einsatz in Hinblick auf häufiger erforderliche Reoperationen, deren erhöhter Komplexität bei Verwachsungen aufgrund einer Endokarditis und eventuell schlechteren Möglichkeiten zur Durchführung eines radikalen Débridement eher als nachteilig angesehen werden muss (Hagl et al., 2002). In unserem Kollektiv wurden Homografts eher unter operativ-technischen als unter resistenzbezogenen Aspekten implantiert, so z.B. in erhöhtem Maß bei Patienten mit PVE, weil hier durch die bereits bestehenden Verwachsungen häufig mehr Gewebe reseziert bzw. traumatisiert wurde. Kriterien zur Auswahl des Prothesentyps stellen hier also ebenso wie bei allen übrigen Patienten hauptsächlich das Alter und eventuelle Begleiterkrankungen dar (Rodríguez-Caulo et al., 2019).

Die in dieser Studie ermittelten Mortalitätszahlen sowohl im Krankenhaus als auch während des Follow-ups entsprechen im Wesentlichen den früher veröffentlichten Zahlen (Rieg et al., 2019; Varela Barca et al., 2019). Im Vergleich zu einer jüngst erschienen Publikation aus dem deutschen Raum, in der eine gesamte Frühmortalität von über 25% beschrieben wird (Ostovar et al., 2019), sind die Ergebnisse der vorliegenden Kollektive sogar deutlich besser. Die Mortalität bei akuter Endokarditis der Aortenklappe liegt weit über der des Klappenersatzes wegen nichtinfektiöser Ursachen. Gründe dafür liegen weniger in der erhöhten Komplexität der Operation per se, da durch zusätzliche Gewebsdestruktionen und Abszesse weitere rekonstruktive Massnahmen notwendig werden, besonders aber in dem häufig stark reduzierten Allgemeinzustand des Patienten, bei dem durch die Infektion nicht selten andere Organsysteme erheblich beeinträchtigt sind (Elgalad et al., 2019).

5.2.6 Vergleich NIE – PVE

Die Mortalität von Patienten mit PVE war sowohl initial als auch in der Gesamtheit höher, dieser Unterschied wurde wesentlich verursacht durch die hohe Krankenhausletalität von dringlichen oder notfallmäßigen Operationen bei PVE. Da die Indikation zu einer dringlichen oder notfallmäßigen Operation in der Regel durch eine instabile Kreislaufsituation und persistierende Sepsis gegeben ist, muss eine technisch komplexere Operation unter schwierigen Ausgangsbedingungen durchgeführt werden, so dass dieser Unterschied wenig überraschend ist. Daraus ergibt sich auch die festgestellte höhere Rate an extrakorporaler Kreislaufunterstützung in dieser Patientengruppe. Interessanterweise zeigte sich, ähnlich wie bei Weber et al. (2019), kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität während des Follow-up.

Die Anzahl perioperativer Schlaganfälle dagegen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen, und entsprach darüber hinaus dem Schlaganfallrisiko bei Aortenklappenersatz aus nichtinfektiösen Ursachen in neueren Publikationen (Kapadia et al., 2018). Während man durch das komplizierende Vorhandensein von Vegetationen und infektiös destrukturierter Gewebeanteile ein höheres Schlaganfallrisiko bei der Chirurgie der infektiösen Endokarditis vermuten könnte, zeigt sich auch in anderen großen Serien kein erkennbar erhöhtes Risiko (Said et al., 2018) – möglicherweise ein Erfolg der Strategie, alle Vegetationen und potentiell infizierte Gewebeanteile radikal zu resezieren.

In den beiden untersuchten Zeiträumen 2005-2009 und 2010-2015 blieb die Krankenhausmortalität der nativen Endokarditis mit knapp 10% im Wesentlichen gleich. Zwar

erscheint diese Mortalität hoch, wie aber bereits oben diskutiert, sind diese Zahlen im nationalen und internationalen Vergleich als sehr gut zu bewerten. Die Mortalität bei Prothesenendokarditiden war jedoch von ca. 27% auf unter 20% deutlich rückläufig. Über die Ursachen dieses Trends kann aus den vorliegenden Daten nur spekuliert werden. Der Prozentsatz und die absolute Anzahl von Patienten ohne Erregernachweis – ein Faktor, der sich eher negativ auf das Outcome auswirkt – ist im zweiten Zeitabschnitt angestiegen, so dass Veränderungen des Keimspektrums eher nicht der Grund für die Verbesserung der Ergebnisse sind. Auch gab es keine wesentlichen Unterschiede im chirurgisch-technischen Vorgehen. Somit bleibt als wahrscheinlichste Hypothese, dass im zweiten Zeitraum das Timing des chirurgischen Eingriffs verändert wurde. Die Überprüfung dieser Hypothese in Kooperation mit der Kardiologie im Hause und der zuweisenden Kardiologen könnte ein interessantes Studienthema für die Zukunft sein.

5.2.7 Prädiktoren für Krankenhausletalität: multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse waren die wesentlichen Parameter, die ein signifikant erhöhtes Risiko anzeigten, unter anderem reduzierte LVEF und dringliche oder notfallmäßige Operation, beide Parameter stehen generell für ein erhöhtes Risiko bei allen offenen Herzoperationen (Parsonnet, 2006) und konnten so auch bei einer ähnlich durchgeführten, kürzlich publizierten Studie als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität identifiziert werden (Guiomar et al., 2020). Besonders hoch war die Mortalität bei Patienten mit PVE und dringlicher oder notfallmäßiger Operation und speziell bei Patienten, die vorher ein Homograft erhalten hatten (Odds-ratio über 66); beides erklärt sich eher über die dadurch erhöhte operativ-technische Problematik (Hagl et al., 2002) als durch infektionsspezifische Ursachen.

Interessanterweise zeigte das Vorhandensein positiver Blutkulturen mit einer OR von 0,2 einen deutlich protektiven Effekt. Das steht im Widerspruch zu García-Granja et al. und Oliveira et al. die eine erhöhte Mortalität bei positiven Blutkulturen beschrieben (García-Granja et al., 2019; Oliveira et al., 2018). In der letztgenannten Untersuchung führte dieser Parameter allerdings erst im Langzeitverlauf zu einer erhöhten Mortalität. López et al. beschreiben eine erhöhte Mortalität lediglich bei trotz adäquater Therapie persistierenden positiven Blutkulturen, Abramczuk et al., ebenso wie Renzulli et al., sehen keinen Effekt positiver Blutkulturen (López et al., 2013; Abramczuk et al., 2006; Renzulli et al., 2000). Murashita et al. sehen, entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ein erhöhtes Risiko bei kulturnegativen Patienten (Murashita et al., 2004).

Die Erklärung dieser in der Literatur und in dieser Arbeit widersprüchlicher Phänomene bleibt spekulativ. Zum einen kann die Abwesenheit positiver Blutkulturen durch technische Schwierigkeiten oder Entnahme der Kulturen in bereits antibiotisch antherapierten Patienten ausgelöst werden, zum anderen ermöglicht eine klare Diagnose des auslösenden Keims eine unmittelbare spezifische Therapie, die im Falle dieser Untersuchung möglicherweise zu einer Verbesserung der Prognose führte. Daraus kann zumindest basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung festgehalten werden, dass bei jedem Patienten mit Verdacht auf Endokarditis grundsätzlich vor Initiierung der antibiotischen Therapie Blutkulturen gewonnen werden sollten.

5.3 Fazit

Das klinische Erscheinungsbild der Endokarditis ist einem ständigen Wandel unterworfen, ausschlaggebend dafür sind demographische Faktoren wie zunehmendes Alter und damit verbundene Begleiterkrankungen kardialer oder extrakardialer Natur, aber auch eine zunehmende Anzahl voroperierter Patienten mit erhöhtem Risikoprofil (früherer Herzklappenersatz, Korrektur kongenitaler Vitien), eine Veränderung des Keimspektrums (multiresistente Keime, nosokomial erworbene Keime) und Veränderungen der Empfehlungen zur antibiotischen Prophylaxe und Therapie.

Basierend darauf hat sich auch über die Jahrzehnte die Indikationsstellung zur chirurgischen Behandlung verändert; mittlerweile werden etwa 50% der Patienten mit Endokarditis operiert (Habib et al., 2015). Die entsprechenden Empfehlungen der Guidelines, die auf Publikationen zur Abwägung des Nutzens und Risikos der Operation fußen, erreichen lediglich einen Evidenzlevel von B oder C (Habib et al., 2015), daher erscheint es sinnvoll, weitere Informationen zu chirurgischen Ergebnissen und zu prädiktiven Faktoren für das chirurgische Patientengut zu liefern.

Wegen des speziellen Charakters der operativ zu behandelnden infektiösen Endokarditis, d.h. der Vielzahl von Notoperationen und des durch Keimspektrum, Begleiterkrankungen und Voroperationen sehr variablen Erscheinungsbildes bei insgesamt eher geringer Anzahl betroffener Patienten ist die Durchführung prospektiv-randomisierter Studien schwierig bis unmöglich, sodass retrospektive Untersuchungen einen besonderen Stellenwert einnehmen.

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung an Patienten mit operationspflichtiger akuter Endokarditis der Aortenklappe können folgende Punkte festgehalten werden:

- Die Anzahl der operationspflichtigen akuten Endokarditiden hat zugenommen
- Dabei war die größere Zunahme bei der Zahl von Patienten mit Prothesenendokarditiden zu verzeichnen
- Bei den nativen Endokarditiden zeigte sich eine Zunahme der durch Staphylokokken verursachten Erkrankungen
- Bei den Prothesenendokarditiden zeigte sich eine Zunahme der Erkrankungen, bei denen kein auslösender Keim isoliert werden konnte
- Die Krankenhausmortalität der Prothesenendokarditis hat über den Beobachtungszeitraum abgenommen

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die akute Endokarditis ist eine meist durch Bakterien verursachte Erkrankung des Endokards, besonders der Herzklappen des linken Herzens. Während früher die Therapie der Wahl fast immer zunächst konservativ mit testgerechten Antibiotika durchgeführt wurde, gab es zunehmend Stimmen, die ein früheres chirurgisches Eingreifen mit vollständiger Sanierung aller infektiöser Gewebe forderten, um die seit Jahrzehnten nahezu unverändert schlechte Prognose der Erkrankung zu verbessern.

Bisher gibt es keine prospektiv-randomisierten Studien zur Wirksamkeit der frühen chirurgischen Therapie gegenüber konservativer Behandlung, und wegen der Diversität der Krankheitsbilder und den häufig notfallmäßig durchzuführenden Eingriffen ist es allein vom medizinisch-ethischen Standpunkt schwierig, solche Studien durchzuführen. Daher erscheint es angezeigt und sinnvoll, durch kontinuierliche Aufarbeitung der chirurgisch behandelten Endokarditiden in retrospektiven Studien, das Management der Chirurgie zu analysieren und zu verbessern.

Die vorliegende Arbeit analysiert das Kollektiv der chirurgisch behandelten akuten Endokarditiden an der Aortenklappe im herzchirurgischen Krankengut der LMU München in den Jahren von 2005 bis 2015. Um zeitliche Veränderungen der Behandlung zu erfassen, wurde der Untersuchungszeitraum in zwei Perioden unterteilt – von 2005-2009 und von 2010 bis 2015. Weiterhin wurde unterschieden zwischen Endokarditiden an nativen Herzklappen und Prothesenendokarditiden. Das Kollektiv wurde untersucht im Hinblick auf mögliche Korrelationen von Daten der präoperativen Situation der Patienten und der Mortalität und Morbidität nach dem Eingriff.

Im Wesentlichen konnten in dieser Arbeit dabei die in der Literatur vielfach beschriebenen Veränderungen hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes der Endokarditis bestätigt werden:

- Die Gesamtzahl der Patienten nahm im Zeitverlauf zu
- Das Alter der betroffenen Patienten nahm ebenfalls zu
- Staphylokokken machten den Hauptteil der Infektionen aus
- Die Mortalität der Prothesenendokarditis stellte sich höher als die der nativen Endokarditis dar, es ließ sich jedoch ein Rückgang der Mortalität der Prothesenendokarditis verzeichnen
- Die Frühmortalität des gesamten Kollektivs lag bei etwa 14%

In der multivariaten Analyse zeigte das Vorhandensein positiver Blutkulturen einen deutlich protektiven Effekt. Faktoren, die zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose beitrugen, waren:

- Begleitende Mitralinsuffizienz
- LV-Funktion unter 40%
- Dringliche / Notfallmäßige OP-Indikation
- Primäre Operation mit Homograft

Da nicht auf alle multivariat signifikanten Faktoren Einfluss genommen werden kann, bleibt aus dieser Arbeit zu folgern:

- Die Implantation von Homografts sollte nur in ausgewählten Fällen mit spezieller Indikation erfolgen
- Vor jeglicher Therapie sollte bei Verdacht auf eine Endokarditis ein Keimnachweis erfolgen. Eine unmittelbar aus dieser Arbeit folgende Fragestellung könnte sein, warum ein so deutlicher Anstieg der keimnegativen Endokarditiden zu verzeichnen war und wie dieser Prozentsatz verringert werden kann
- In Hinblick auf die hohe Mortalität bei erhöhter Dringlichkeit des operativen Eingriffs sollte weiterhin der Nutzen frühzeitiger, chirurgischer Therapie analysiert bzw. eine Optimierung der frühzeitigen Diagnosefindung angestrebt werden.

7 DANKSAGUNG

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hagl für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit unter seiner Leitung anfertigen zu dürfen sowie für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Bei Herrn PD Dr. med. Maximilian Lühr bedanke ich mich sehr herzlich für die ausgesprochen freundliche Betreuung, für das immer zügige und ausführliche Beantworten aller Fragen und die überaus konstruktive Kritik bei Durchsicht dieser Arbeit. Ebenso danke ich Dir sehr für die Bereitstellung Deines Büros mitsamt der Kaffeemaschine.

Den Mitarbeitern des medizinischen Archivs im Klinikum Großhadern möchte ich insbesondere für die tatkräftige Unterstützung im Umgang mit den in die Jahre gekommenen Mikrofilm-Lesegeräten danken.

Meiner besten Freundin Andrea Gorriahn danke ich für die Einführung in die professionelle Nutzung von EndNote und Microsoft Word und dafür, mich immer zum Lachen zu bringen.

Meinem lieben Lebensgefährten Christian Bumann schulde ich sehr großen Dank für das geduldige Erläutern statistischer Prozesse und deren graphischer Umsetzung sowie für die verständnisvolle Unterstützung all meiner Vorhaben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Mutter Dr. Petra Klein-Bauernschmitt für ihre unermüdlich aufbauende, liebevolle Art, die mich aus so mancher Verzweiflung auf dem Weg zum Doktorgrad gerettet hat.

Zuletzt gebührt der größte Dank meinem Vater Prof. Dr. med. Robert Bauernschmitt, einerseits für die zahlreichen, fachkundigen Informationen und hilfreichen Ratschläge. Aber auch dafür, dass Du immerzu an diese Arbeit und meine Fähigkeiten geglaubt hast.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abramczuk, E., Hryniewiecki, T., & Stepińska, J. (2006). Influence of pathogenetic factors on prognosis in patients with native valve infective endocarditis. *Kardiol Pol*, 64(7), 675-681; discussion 682-673.
- Ambrosioni, J., Hernandez-Meneses, M., Téllez, A., Pericàs, J., Falces, C., Tolosana, J. M., . . . Miro, J. M. (2017). The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*, 19(5), 21. doi:10.1007/s11908-017-0574-9
- Anantha Narayanan, M., Mahfood Haddad, T., Kalil, A. C., Kanmanthareddy, A., Suri, R. M., Mansour, G., . . . Vivekanandan, R. (2016). Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 102(12), 950-957. doi:10.1136/heartjnl-2015-308589
- Ashrafi, R., McKay, E., Ebden, L., Jones, J., Davis, G. K., & Burgess, M. I. (2012). Endocarditis in a large district general hospital: A study of the microbiological spectrum between 2000 and 2011. *Exp Clin Cardiol*, 17(4), 175-178.
- Banovic, M. D., & Nikolic, S. D. (2018). Treatment Strategies in Symptomatic Intermediate, Low-Risk, and Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *Curr Probl Cardiol*, 43(8), 335-354. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.12.001
- Bartus, K., Sadowski, J., Litwinowicz, R., Filip, G., Jasinski, M., Deja, M., . . . Kapelak, B. (2019). Changing trends in aortic valve procedures over the past ten years—from mechanical prosthesis via stented bioprosthesis to TAVI procedures—analysis of 50,846 aortic valve cases based on a Polish National Cardiac Surgery Database. *J Thorac Dis*, 11(6), 2340-2349. doi:10.21037/jtd.2019.06.04
- Bauernschmitt, R., Jakob, H. G., Vahl, C. F., Lange, R., & Hagl, S. (1998). Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves. *Ann Thorac Surg*, 65(2), 359-364. doi:10.1016/s0003-4975(97)01092-8
- Bauernschmitt, R., Vahl, C. F., Lange, R., Jakob, H., & Hagl, S. (1996). Surgical treatment of acute endocarditis of the aortic valve with paravalvular abscess: considerations justifying the use of mechanical replacement devices. *Eur J Cardiothorac Surg*, 10(9), 741-747. doi:10.1016/s1010-7940(96)80334-4
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Zamorano, J. L. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Frie, M., Markewitz, A., & Harringer, W. (2018). German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 66(8), 608-621. doi:10.1055/s-0038-1676131
- Buss, H., Remmele, W., Caesar, R., Eckhardt, T., Fischer, R., Hartung, W., . . . Schaeffer, H. E. (2013). *Pathologie. Ein Lehr- und Nachschlagebuch: Band 1: Rechtsfragen in der Pathologie. Einführung in die bioptische Diagnostik. Herz- und Gefäßsystem. Hämatologie und Atmungsorgane*. Springer Berlin Heidelberg.
- Cahill, T. J., Harrison, J. L., Jewell, P., Onakpoya, I., Chambers, J. B., Dayer, M., . . . Prendergast, B. D. (2017). Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 103(12), 937-944. doi:10.1136/heartjnl-2015-309102
- Cahill, T. J., & Prendergast, B. D. (2016). Infective endocarditis. *Lancet*, 387(10021), 882-893. doi:10.1016/s0140-6736(15)00067-7

- Contrepois, A. (1996). Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist*, *40*(1), 25-54. doi:10.1017/s0025727300060658
- Cuervo, G., Rombauts, A., Caballero, Q., Grau, I., Pujol, M., Ardanuy, C., . . . Carratalà, J. (2018). Twenty-Year Secular Trends in Infective Endocarditis in a Teaching Hospital. *Open Forum Infect Dis*, *5*(8), ofy183. doi:10.1093/ofid/ofy183
- Dayer, M. J., Jones, S., Prendergast, B., Baddour, L. M., Lockhart, P. B., & Thornhill, M. H. (2015). Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*, *385*(9974), 1219-1228. doi:10.1016/s0140-6736(14)62007-9
- Durack, D. T., Beeson, P. B., & Petersdorf, R. G. (1973). Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol*, *54*(2), 142-151.
- Elgalad, A., Arafat, A., Elshazly, T., Elkahwagy, M., Fawzy, H., Wahby, E., . . . Herijgers, P. (2019). Surgery for Active Infective Endocarditis of the Aortic Valve With Infection Extending Beyond the Leaflets. *Heart Lung Circ*, *28*(7), 1112-1120. doi:10.1016/j.hlc.2018.05.200
- Forestier, E., Fraisse, T., Roubaud-Baudron, C., Selton-Suty, C., & Pagani, L. (2016). Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging*, *11*, 1199-1206. doi:10.2147/cia.s1019
- Frantz, S., Buerke, M., Horstkotte, D., Levenson, B., Mellert, F., Naber, C., Thalhammer, F. (2015) Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis Update (Version 2015). Leitlinie.Dkg.Org. https://leitlinien.dgk.org/files/10_2015_pocket_leitlinien_infektiuese_endokarditis.pdf (zuletzt abgerufen am 12.10.20)
- Gaede, L., Kim, W. K., Blumenstein, J., Liebetau, C., Dörr, O., Nef, H., . . . Möllmann, H. (2017). Temporal trends in transcatheter and surgical aortic valve replacement : An analysis of aortic valve replacements in Germany during 2012-2014. *Herz*, *42*(3), 316-324. doi:10.1007/s00059-016-4461-1
- García-Granja, P. E., López, J., Vilacosta, I., Sarriá, C., Ladrón, R., Olmos, C., . . . San Román, J. A. (2019). Impact of Valve Culture in the Prognosis of Active Left-sided Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*, *68*(6), 1017-1023. doi:10.1093/cid/ciy684
- Glaser, N., Jackson, V., Holzmann, M. J., Franco-Cereceda, A., & Sartipy, U. (2017). Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*, *136*(3), 329-331. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783
- Guiomar, N., Vaz-da-Silva, M., Mbala, D., Sousa-Pinto, B., Monteiro, J. P., Ponce, P., . . . Braga, P. (2020). Cardiac surgery in infective endocarditis and predictors of in-hospital mortality. *Rev Port Cardiol*. doi:10.1016/j.repc.2019.08.009
- Habib, G., Erba, P. A., Jung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C., . . . Investigators, E.-E. (2019). Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*, *40*(39), 3222-3232. doi:10.1093/eurheartj/ehz620
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., . . . Group, E. S. D. (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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*, *36*(44), 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319

- Hagl, C., Galla, J. D., Lansman, S. L., Fink, D., Bodian, C. A., Spielvogel, D., & Griep, R. B. (2002). Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg*, *74*(5), S1781-S1785. doi:10.1016/S0003-4975(02)04142-5
- Hess, D. R. (2004). Retrospective studies and chart reviews. *Respir Care*, *49*(10), 1171-1174.
- Hickey, G. L., Dunning, J., Seifert, B., Sodeck, G., Carr, M. J., Burger, H. U., & Beyersdorf, F. (2015). Statistical and data reporting guidelines for the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery and the Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, *48*(2), 180-193. doi:10.1093/ejcts/ezv168
- Hoen, B., & Duval, X. (2013). Infective endocarditis. *N Engl J Med*, *369*(8), 785. doi:10.1056/NEJMc1307282
- Holland, T. L., Baddour, L. M., Bayer, A. S., Hoen, B., Miro, J. M., & Fowler, V. G., Jr. (2016). Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*, *2*, 16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59
- Hombach, V. (Ed.) (2001). *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie : Technik, Klinik, Therapie*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- <https://mikroformen.wordpress.com/2014/09/01/hardwaregalerie/#jp-carousel-54> (zuletzt abgerufen am: 10.04.2020)
- Kapadia, S. R., Huded, C. P., Kodali, S. K., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Baron, S. J., . . . Leon, M. B. (2018). Stroke After Surgical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial. *J Am Coll Cardiol*, *72*(20), 2415-2426. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2172
- Kaye, D. (1985). Infective endocarditis. An overview. *Am J Med*, *78*(6b), 107-109. doi:10.1016/0002-9343(85)90372-9
- Keller, K., Hobohm, L., Munzel, T., & Ostad, M. A. (2019). Incidence of infective endocarditis before and after the guideline modification regarding a more restrictive use of prophylactic antibiotics therapy in the USA and Europe. *Minerva Cardioangiol*, *67*(3), 200-206. doi:10.23736/s0026-4725.19.04870-9
- Kim, J. B., Ejiofor, J. I., Yammine, M., Camuso, J. M., Walsh, C. W., Ando, M., . . . Sundt, T. M. (2016). Are homografts superior to conventional prosthetic valves in the setting of infective endocarditis involving the aortic valve? *J Thorac Cardiovasc Surg*, *151*(5), 1239-1246, 1248.e1231-1232. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.061
- Kirklin, J. K., Pacifico, A. D., & Kirklin, J. W. (1989). Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis with homograft aortic valve replacement. *J Card Surg*, *4*(4), 340-347. doi:10.1111/j.1540-8191.1989.tb00301.x
- Knebel, F., Frumkin, D., & Flachskampf, F. A. (2019). [Infective Endocarditis]. *Dtsch Med Wochenschr*, *144*(2), 114-127. doi:10.1055/s-0043-110658
- Lalani, T., Chu, V. H., Park, L. P., Cecchi, E., Corey, G. R., Durante-Mangoni, E., . . . Wang, A. (2013). In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*, *173*(16), 1495-1504. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8203
- Liang, F., Song, B., Liu, R., Yang, L., Tang, H., & Li, Y. (2016). Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, *22*(3), 336-345. doi:10.1093/icvts/ivv368

- López, J., Sevilla, T., Vilacosta, I., Sarriá, C., Revilla, A., Ortiz, C., . . . San Román, J. A. (2013). Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*, *34*(23), 1749-1754. doi:10.1093/eurheartj/ehs379
- Lowes, J. A., Hamer, J., Williams, G., Houang, E., Tabaqchali, S., Shaw, E. J., . . . Rees, G. M. (1980). 10 Years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet*, *1*(8160), 133-136. doi:10.1016/s0140-6736(80)90614-5
- Murashita, T., Sugiki, H., Kamikubo, Y., & Yasuda, K. (2004). Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*, *26*(6), 1104-1111. doi:10.1016/j.ejcts.2004.08.007
- Murdoch, D. R., Corey, G. R., Hoen, B., Miró, J. M., Fowler, V. G., Jr, Bayer, A. S., . . . Investigators, I. C. o. E. P. C. S. (2009). Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*, *169*(5), 463-473. doi:10.1001/archinternmed.2008.603
- Mzoughi, K., Zairi, I., Ben Hamida, S., Kamoun, S., Ben Moussa, F., Fennira, S., & Kraiem, S. (2017). Trends in infective endocarditis. *Tunis Med*, *95*(4), 290-296.
- Oliveira, J. L. R., Santos, M. A. D., Armoni, R. T., Ramos, A., Togna, D. D., Ghorayeb, S. K., . . . Souza, L. C. B. (2018). Mortality Predictors in the Surgical Treatment of Active Infective Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*, *33*(1), 32-39. doi:10.21470/1678-9741-2017-0132
- Olmos, C., Vilacosta, I., Fernández-Pérez, C., Bernal, J. L., Ferrera, C., García-Arribas, D., . . . Elola, F. J. (2017). The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*, *70*(22), 2795-2804. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.005
- Ostovar, R., Schroeter, F., Kuehnel, R. U., Erb, M., Filip, T., Claus, T., & Albes, J. M. (2019). Endocarditis: An Ever Increasing Problem in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, *67*(8), 616-623. doi:10.1055/s-0039-1688475
- Parsonnet, V. (2006). Simplified risk stratification system for open heart surgery. *Ann Thorac Surg*, *82*(5), 1950. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.05.027
- Renzulli, A., Carozza, A., Marra, C., Romano, G. P., Ismeno, G., De Feo, M., . . . Cotrufo, M. (2000). Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis? *Eur J Cardiothorac Surg*, *17*(3), 228-233. doi:10.1016/s1010-7940(00)00342-0
- Rieg, S., von Cube, M., Kaasch, A. J., Bonaventura, B., Bothe, W., Wolkewitz, M., . . . Kern, W. V. (2019). Investigating the Impact of Early Valve Surgery on Survival in Staphylococcus aureus Infective Endocarditis Using a Marginal Structural Model Approach: Results of a Large, Prospectively Evaluated Cohort. *Clin Infect Dis*, *69*(3), 487-494. doi:10.1093/cid/ciy908
- Rodríguez-Caulo, E. A., Macías, D., Adsuar, A., Ferreira, A., Arias-Dachary, J., Parody, G., . . . Melero, J. M. (2019). Biological or mechanical prostheses for isolated aortic valve replacement in patients aged 50-65 years: the ANDALVALVE study. *Eur J Cardiothorac Surg*, *55*(6), 1160-1167. doi:10.1093/ejcts/ezy459
- Said, S. M., Abdelsattar, Z. M., Schaff, H. V., Greason, K. L., Daly, R. C., Pochettino, A., . . . Dearani, J. A. (2018). Outcomes of surgery for infective endocarditis: a single-centre experience of 801 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, *53*(2), 435-439. doi:10.1093/ejcts/ezx341
- Selton-Suty, C., Célard, M., Le Moing, V., Doco-Lecompte, T., Chirouze, C., Iung, B., . . . Hoen, B. (2012). Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*, *54*(9), 1230-1239. doi:10.1093/cid/cis199

- Sessler, D. I., & Imrey, P. B. (2015). Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesth Analg*, 121(4), 1043-1051. doi:10.1213/ane.0000000000000861
- Slipczuk, L., Codolosa, J. N., Davila, C. D., Romero-Corral, A., Yun, J., Pressman, G. S., & Figueredo, V. M. (2013). Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 8(12), e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665
- Sunil, M., Hieu, H. Q., Arjan Singh, R. S., Ponnampalavanar, S., Siew, K. S. W., & Loch, A. (2019). Evolving trends in infective endocarditis in a developing country: a consequence of medical progress? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 43. doi:10.1186/s12941-019-0341-x
- Thourani, V. H., Suri, R. M., Gunter, R. L., Sheng, S., O'Brien, S. M., Ailawadi, G., . . . Mack, M. J. (2015). Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*, 99(1), 55-61. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.050
- Varela Barca, L., López-Menéndez, J., Navas Elorza, E., Moya Mur, J. L., Centella Hernández, T., Redondo Palacios, A., . . . Rodríguez-Roda Stuart, J. (2019). Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: Distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 37(7), 435-440. doi:10.1016/j.eimc.2018.10.017
- Wang, A., Chu, V. H., Athan, E., Delahaye, F., Freiburger, T., Lamas, C., . . . Park, L. P. (2019). Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J*, 210, 108-116. doi:10.1016/j.ahj.2019.01.004
- Weber, C., Nitsche, M., Gassa, A., Eghbalzadeh, K., Merkle, J., Sabashnikov, A., . . . Wahlers, T. (2019). *Native versus Prosthetic Valve Endocarditis: Predictors of Short- and Long-Term Outcome* (Vol. 67).
- Weinstein, L. (1972). Infective endocarditis: past, present and future. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 6(2), 161-174.
- Windsor, H. M., & Shanahan, M. X. (1967). Emergency valve replacement in bacterial endocarditis. *Thorax*, 22(1), 25-33. doi:10.1136/thx.22.1.25
- Wood, M. K. (1990). Aortic homograft for aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 49(2), 342. doi:10.1016/0003-4975(90)90174-5