

Peri- und Postoperativer Verlauf von Patienten nach komplexem Aortenwurzelersatz bei destruierender Prothesenendokarditis

Ahmad Ali

München 2023

Aus der
Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

***Peri- und Postoperativer Verlauf von Patienten nach
komplexem Aortenwurzelersatz bei destruierender
Prothesenendokarditis***

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

vorgelegt von
Ahmad Ali
aus Tartous, Syrien

Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Sven Peterß
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Nawid Khaladj
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	07.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Historischer Verweis	9
1.2 Native Klappenendokarditis (NVE)	11
1.2.1 Pathophysiologie.....	11
1.2.2 Mikrobiologie	13
1.2.3 Diagnose	14
1.2.4 Medizinisches Management	18
1.2.5 Chirurgische Überlegungen	22
1.3 Prothetische Klappenendokarditis (PVE).....	22
1.3.1 Pathophysiologie.....	22
1.3.2 Inzidenz.....	23
1.3.3 Mikrobiologie	24
1.3.4 Diagnose	25
1.3.5 Medizinisches Management	26
1.3.6 Chirurgische Überlegungen	27
1.3.7 Destruktion von angrenzenden Strukturen	28
1.4 Prophylaxe	30
1.5 Zeitpunkt der Operation bei neurologischen Komplikationen	31
1.6 Zwischenfazit	32
1.7 Grundlagen der Studie	33
2. Material und Methoden.....	36
2.1 Studiendesign	36
2.2 Operative Technik und perioperatives Management.....	37

2.3	Statistische Auswertung.....	43
3.	Ergebnisse.....	44
3.1	Studienpopulation und demographische Daten.....	44
3.2	Operative Daten.....	48
3.3	Postoperative Morbiditäten und Krankenhausaufenthalt.....	51
3.3.1	Neurologische Komplikationen.....	52
3.4	Langzeitergebnisse.....	52
3.4.1	Follow-up nach 6 Monaten.....	52
3.4.2	Langzeitergebnisse.....	53
4.	Diskussion.....	56
5.	Zusammenfassung.....	66
	Literaturverzeichnis.....	68
	Anhang.....	75
	Danksagung.....	76
	Affidavit.....	77
	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Publikationsliste.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1A & B: Vegetation an der Aortenklappe nach transversal-obliquier Aortotomie (1.2.1)

Abbildung 2: Vegetationen an der Aortenklappe (1.2.3.2).

Abbildung 3: Paravalvuläre Abszessformation im Annulusbereich der Aortenklappe (1.2.3.2).

Abbildung 4: Vegetation an einer biologischen Aortenklappenprothese (1.3.1)

Abbildung 5: Biologischer Aortenconduit aus tubulärem Perikardschlauch und Klappenprothese NO REACT® (1.7)

Abbildung 6: Shelhigh BioConduit Model NR-2000C (1.7)

Abbildung 7: Präparation der Koronarostien bei einer NVE (2.2)

Abbildung 8: Präparation der Koronarostien bei einer PVE (2.2)

Abbildung 9: Der Aortenannulus nach der Entfernung von Fremd- und infiziertem Material (2.2)

Abbildung 10: Vorlage von filzarmierten Nähten (2.2)

Abbildung 11: Anastomisierung des BioIntegral Conduits mit dem Aortenbogen (2.2)

Abbildung 12: Ersatz der Aorta ascendens und des Aortenbogens (2.2)

Abbildung 13: Nach der Freigabe der Koronarperfusion (2.2).

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (3.4.2.1).

Abbildung 15: Freiheit von Reinfektion und Reoperation (3.4.2.2).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Duke Kriterien zur Diagnose der IE: Definition gemäß der ESC Richtlinien von 2015 (1.2.3.3).

Tabelle 2: Empirische antibiotische Initialtherapie der IE (1.2.4).

Tabelle 3: Indikationen und optimaler Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei linksseitiger IE (Nativklappe und Klappenprothese) (1.2.4).

Tabelle 4: Indikation zur chirurgischen Therapie bei rechtsseitiger IE (1.2.4).

Tabelle 5: Infektionsorganismen bei prothetischer Endokarditis (PVE) (1.3.3).

Tabelle 6: Die Herzerkrankungen mit hohem Endokarditisrisiko (1.4)

Tabelle 7: Prophylaxe für zahnärztliche Eingriffe (1.4).

Tabelle 8: Basisparameter (3.1).

Tabelle 9: Die vorherigen Operationen (3.1).

Tabelle 10: Die präoperativen Symptome (3.1).

Tabelle 11: Präoperatives gesichertes Keimspektrum (3.1)

Tabelle 12: Bildgebenden Verfahren und Befunde (3.1)

Tabelle 13: Die Operative Parameter (3.2)

Tabelle 14: Postoperativer Verlauf (3.4)

Tabelle 15: Vergleichende Ergebnisse im zeitlichen Verlauf (3.4.2)

Tabelle 16: Empfehlungsgrade (Anhang)

Tabelle 17: Evidenzgrade (Anhang)

Abkürzungsverzeichnis

AV	atrioventrikulär
AZ	Allgemeinzustand
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
FDG	Fluordesoxyglucose
HACEK	H aemophilus aphrophilus (heute Aggregatibacter aphrophilus genannt), A ctinobacillus actinomycetemcomitans (heute Aggregatibacter actinomycetemcomitans genannt), C ardiobacterium hominis, E ikenella corrodens und K ingella kingae
HCA	Hypothermer Kreislaufstillstand (englisch: hypothermic circulatory arrest)
IE	infektiöse Endokarditis
IL6	Interleukin-6
i.v.	intravenös
NVE	Endokarditis einer nativen Herzklappe (englisch: native valve endocarditis)
NYHA	New York Heart Association
PET-CT	Positronen Emissionscomputertomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: polymerase chain reaction)
SACP	Selektive antegrade zerebrale Perfusion (englisch: selective antegrade cerebral perfusion)
SPECT-CT	Single Photon-Emissionscomputertomographie
PVE	Endokarditis einer Herzklappenprothese (englisch: prosthetic valve endocarditis)
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1. Einleitung

Eine infektiöse Endokarditis beschreibt einen entzündlichen Prozess, der in Strukturen des Herzens, insbesondere an den Herzklappen, stattfindet. Dieser kann zu Funktionsstörungen des Klappenapparates, lokaler oder generalisierter Sepsis sowie Embolisierungen in die periphere Strombahn führen. Der Begriff infektiöse Endokarditis (IE) kann weiter spezifiziert werden. So kann eine akute, subakute und chronische Phase der IE unterschieden werden. Des Weiteren kann die IE anhand des zugrundeliegenden Erregers in bakterielle, virale, Rickettsien- oder Pilz-Endokarditiden unterteilt werden. Klinisch wird zudem die Infektion nativer Herzklappen von prothetischen Klappen unterschieden [1,2].

1.1 Historischer Verweis

Erste historische Belege einer IE stammen aus dem 19. Jahrhundert. Der Leibarzt von Napoleon, Jean-Nicolas Corvisart des Marets, beschrieb 1806 Vegetationen an einer Mitralklappe, die bei der Autopsie eines 39-jährigen Mannes gefunden wurden [3]. Den Begriff „Endokarditis“ selbst führt Bouillard erst 1841 ein, als er die klinischen und pathologischen Merkmale der Krankheit im Detail untersucht und beschrieben hatte [4]. Durch Osler wurde im Jahr 1885 dann erstmalig ein Zusammenhang zwischen einer perioperativen Bakteriämie und einer Endokarditis hergestellt [5]. In der sogenannten *Gulstonian Lecture* von 1885 beschrieb Osler die klassischen klinischen Merkmale der Endokarditis. In den folgenden Jahren verfeinerte Osler sein Verständnis der endokarditischen Pathologie und hob zusammen mit Horder insbesondere die Rolle der Blutkulturen für die Diagnosestellung hervor [5].

Trotz des besseren pathophysiologischen Verständnisses der Endokarditis konnte eine erfolgreiche konservative Therapie erst in den 1940er Jahre durch die Entdeckung der Sulfonamid-Antibiotika erreicht werden [6]. In den kommenden Jahren entwickelten sich die Grundsätze der heutigen antibiotischen Behandlung bestehend aus:

- Präferentielle Verwendung von bakteriziden Antibiotika anstelle von bakteriostatisch wirksamen Substanzen,
- Applikation in hohen Dosen und
- Behandlung für einen prolongierten Zeitraum von mindestens 4 Wochen [7].

Neben der antibiotischen Therapie entwickelte sich auch die chirurgische Sanierung der Herzklappen als weitere therapeutische Option. Key et al gelang 1961 ein Débridement einer von Candida befallenen Trikuspidalklappe, was heute als erste chirurgische Therapie einer IE angesehen werden kann [8]. Es folgte der erste beschriebene

prothetische Ersatz einer Herzklappe aufgrund einer nativen 1965 sowie erste größere klinische Studien zur chirurgische Therapie in den 70er Jahren [9,10].

Durch Verfeinerung der chirurgischen Technik gelang es schließlich Ross et al. [6], einen kompletten Aortenwurzelersatz mitsamt des Klappenapparates unter Verwendung eines Homografts, also einer kompletter Aortenwurzel eines Leichenspenders, durchzuführen. Auf seinem Bericht beruhen auch die Prinzipien der chirurgischen Sanierung: vollständiges chirurgisches Débridement des infizierten Gewebes, Favorisierung von humanem, später biologischem Rekonstruktionsmaterial und weitestgehend Vermeidung von künstlichem Fremdmaterial [6].

Die Korrekturen komplexerer infektiologischer Prozesse wie z.B. von Abszessen und Diskontinuitäten aufgrund von umfangreichen Gewebedestruktionen wurden in den Folgejahren zunehmend durchgeführt. Olinger und Maloney beschrieben 1977 den Ersatz einer infizierten Aortenklappe bei aortoventrikulärer Diskontinuität unter Verwendung einer sogenannten external felt buttressing, also einer äußeren Verstärkung der Diskontinuität mit Filz [11]. Symbas und Kollegen kombinierten 1982 den Ersatz einer Aortenklappe mit einer Patchplastik im Bereich einer periannulären Abszeshöhle [12]. Im Jahr 1987 beschrieben dann David und Feindel Techniken zur Rekonstruktion des Mitralklappenannulus mittels Perikard nach umfangreichem Debridement [13].

Durch die fortschreitende Entwicklung der Herzchirurgie mit kontinuierlich steigenden Operationszahlen rückten die Infektionen von Klappenprothesen (PVE; engl.: *prosthetic valve endocarditis*) in den Vordergrund. Insbesondere die frühe PVE wurde anfangs von Geraci et al. und Stein et al. mit einer Inzidenz von 10-12% angegeben [14]. Durch routinemäßigen Einsatz von prophylaktischen Antibiotikagaben konnte dies Inzidenz letztendlich auf 0,2% reduziert werden [15].

1.2 Native Klappenendokarditis (NVE)

1.2.1 Pathophysiologie

Für die Entwicklung einer nativen Klappenendokarditis (NVE; engl.: *native valve endocarditis*) müssen zwei Bedingungen erfüllt sein. Zum einen erfolgt eine externe Infiltration von Mikroorganismen ins Blut, hier typischerweise Bakterien, zum anderen muss eine Schädigung des Endokards, die zu einer Destruktion der Klappenoberfläche führt, vorliegen [16]. Ursächlich für die endokardiale Verletzungen können Klappendegenerationen, rheumatisches Fieber, angeborene oder erworbene Klappeninvitien sowie iatrogene Ursachen wie beispielsweise Herzkatheteruntersuchungen sein. Die Mikroorganismen, die letztlich zur NVE führen, gelangen über eine Eintrittspforte in den Blutkreislauf und verursachen je nach Erreger eine Bakteriämie oder Fungämie. Dies kann durch Verletzungen der Oberflächenkontinuität der Haut oder Schleimhaut, durch fokale Infektion solitärer Organe oder anderweitig lokalisierte Infektionsquellen erfolgen. Kausale Beispiele sind der intravenöse Drogenkonsum, invasive medizinische Untersuchungs- und Interventionsverfahren, aber auch Banales wie z.B. Zähneputzen und Kauen [17]. Ein geschwächtes Immunsystem kann die Entwicklung einer IE weiter begünstigen [16-17]. Die klinische Manifestation der NVE unterscheidet sich je nach betroffener Herzklappe und kann im Groben in zwei Kategorien unterteilt werden:

- Die lokale Manifestation, die das direkte Ergebnis der Infektion vor Ort in den Strukturen des Herzes selbst ist.
- Die systemische Manifestation, die zum einen aus der Reaktion des Kreislaufs auf die Infektion (Sepsis) und zum anderen aus embolischen Phänomenen besteht [18].

Bei der nativen **Aortenklappenendokarditis** destruiert die Infektion die Aortenklappe selbst und führt zu einer Insuffizienz des Klappenapparates. Dies kann zu einer akuten Herzinsuffizienz aufgrund der Volumenüberlastung des linken Ventrikels führen. Breitet sich die Infektion auf den Aortenannulus und das umliegende kardiale Gewebe aus, kann es im Verlauf zu einer paravalvulären/annulären Abszessbildung und Störung des Reizleitungssystems des Herzens kommen. Je nach Größe der Vegetationen können diese in direkten Kontakt mit dem anterioren Segel der Mitralklappe kommen und dadurch die Infektion übertragen (Abklatsch-Vegetation). Unbehandelt kommt es zur weiteren Zerstörung der faserigen Trigone des Herzskelettes, sprich dem Gewebe zwischen dem anterioren Mitralklappensegel und dem Aortenklappenannulus. Seltener sind Fisteln zwischen der Aorta und dem rechten Vorhof [18](Abbildung 1 A und B).

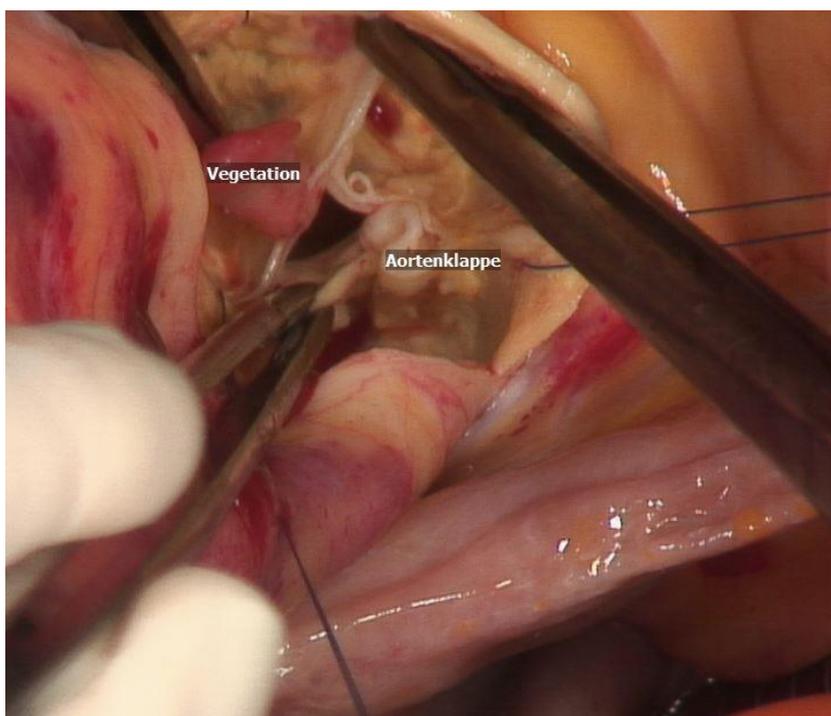


Abbildung 1A: Vegetation an der Aortenklappe nach transversal-obliquier Aortotomie in situ (LMU Klinikum, München)



Abbildung 1B Vegetation an der nativen Aortenklappen Taschen nach Exzision (LMU Klinikum, München)

Bei der nativen **Mitralklappenendokarditis** sind die Vegetationen häufig vorhofseitig und annulusnah an dem Klappensegeln lokalisiert. Prinzipiell können diese aber auch an anderen Lokalisationen der Segel oder Chordae auftreten. Die Infektion kann je nach Ausmaß Teile des Annulus- und des Ventrikelgewebes in Mitleidenschaft ziehen. Komplikationen umfassen die Invasion in die atrioventrikuläre (AV-)Grube und ebenfalls die Bildung von Abszessen. Schwere Verläufe können zu einer Dissoziation des atrioventrikulären Übergangs führen. Dies resultiert in einer vollständigen Destruktion des umgebenden fibrösen Skeletts der Klappe [18].

Die native **Trikuspidalklappenendokarditis** beschränkt sich in der Regel auf den freien Rand der Klappensegel. Das Annulusgewebe ist selten betroffen. Komplikationen der NVE der Trikuspidalklappe umfassen deren Insuffizienz mit Ventrikeldilatation und konsekutivem Rechtsherzversagen, eine lokale Ausdehnung mit Bildung von Abszessen und Fisteln, septische Lungenembolien mit konsekutivem Lungeninfarkt, -abszess und/oder -empyem sowie in seltenen Fällen mykotische Aneurysmen der Lungenarterien [18]

1.2.2 Mikrobiologie

Die IE kann, wie einleitend beschrieben, anhand ihrer zugrundeliegenden Erreger unterschieden werden. Die bakterielle Endokarditis ist die häufigste Form und wird überwiegend durch grampositive Erreger, v.a. Staphylokokken und Streptokokken, verursacht. Häufige Vertreter sind hier die Staphylococcus aureus-Familie (32%), die Viridans-Gruppe der Streptokokken (18%), Enterokokken (11%), koagulase-negative Staphylokokken (11%) und die Streptococcus bovis-Gattung (7%) [19-20]. Auch gramnegative Bakterien können eine native Endokarditis verursachen. Diese werden in eine HACEK und eine nicht-HACEK-Gruppe unterschieden, wobei jede Gruppe jeweils nur 2% aller Fälle ausmacht. Die HAECK-Gruppe umfasst namensgebend anspruchsvolle gramnegative Stäbchen, bestehend aus **H**aemophilus aphrophilus (heute **A**ggregatibacter aphrophilus genannt), **A**ctinobacillus actinomycetemcomitans (heute **A**ggregatibacter actinomycetemcomitans genannt), **C**ardiobacterium hominis, **E**ikenella corrodens und **K**ingella kingae. Typisch für diese Mikroorganismen ist eine lange Inkubationszeit vor dem Wachstum sowie eine ausgeprägte Resistenz gegenüber Antibiotika [21-22].

Mykotische Endokarditiden sind selten, führen aber häufig zu verheerenden Komplikationen. Das Erregerspektrum beschränkt sich in der Regel auf Candida albicans oder Aspergillus fumigatus [20].

Etwa 2 bis 7% der NVEs gelten als kulturell negativ. Das bedeutet, dass keine Mikroorganismen aus Blut- oder Gewebeproben (Blutkultur sowie PCR zum molekulargenetischen Nachweis) nachgewiesen werden können [21-22]. Häufigste Ursache in entwickelten Ländern ist hierfür die Verabreichung von antimikrobiellen Medikamenten vor Gewinnung von Blutkulturen, unzureichend mikrobiologische Untersuchungstechniken, Infektion mit hoch anspruchsvollen und schwer nachzuweisenden Bakterien und fungale Pathogenesen. Essentiell bei einer kultur-negativen NVE ist der Ausschluss einer unbekanntes Infektion sowie eine aggressive empirische Behandlung trotz der negativen Kulturergebnisse [23-24].

Die Mikrobiologie der NVE per se unterscheidet sich auch entsprechend nach Demografie, Genese und individuellen Risikofaktoren der betroffenen Patienten. Die virulenten *Staphylococcus aureus*-Erreger treten vor allem in nosokomial-erworbenen Endokarditiden oder im Zusammenhang mit einer intravenösen Applikation auf, während Streptokokken der Viridans-Gruppe häufiger in nicht nosokomialen erworbenen Fällen beobachtet werden [19]. NVE auf dem Boden von intravenösem Drogenkonsum befallen überwiegend die Trikuspidalklappe, führender Keim ist hier entsprechend *Staphylococcus aureus* [25].

1.2.3 Diagnose

1.2.3.1 Klinische Befunde

Die NVE beginnt typischerweise mit Fieber und allgemeinem Unwohlsein. Befunde bei der körperlichen Untersuchung beinhalten [26-27]:

- Neuaufgetretenes oder verändertes Herzgeräusch (Systolikum oder Diastolikum)
- Petechien
- Splenomegalie
- Trommelschlegelfinger
- Splitterblutungen: dünne, in der Regel vertikal verlaufende Einblutung unter dem Nagelbett
- Osler-Knoten: die Entstehung beruht auf zwei Hypothesen:
 - kardial Mikroembolien
 - Vaskulitis der kleinen Arterien hervorgerufen durch Immunkomplexablagerung
- Janeway-Läsionen: kleine, schmerzlose und rötliche Hauteffloreszenzen (flach oder erhaben), typischerweise an Handinnenflächen, Fingern, Fußsohlen und/oder Zehen

- Roth-Flecken: retinale Einblutung oder „Hämorrhagien“ mit charakteristischer Morphologie

Janeway-Läsionen und Roth-Flecken in Kombination mit einer Sepsis sind spezifisch für eine IE. Die Virulenz des ursächlichen Mikroorganismus beeinflusst den Schweregrad und die Ausprägung der beobachteten Symptome. Die laborchemischen Befunde können eine mäßige Leukozytose, eine Anämie ohne Retikulozytose und ggf. eine Hämaturie beinhalten. Zur Sicherung der Diagnose müssen Blutkulturen von verschiedenen Lokalisationen entnommen werden. Bei bakteriellem Wachstum sind sie beweisend für eine IE [26-27].

1.2.3.2 Bildgebende Untersuchung

Die Echokardiographie mit Doppler-Untersuchung ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung einer Endokarditis. Die transösophageale Echokardiographie ist mit einer Sensitivität und Spezifität von 95% bzw. 90% die Methode der Wahl [28-29]. Die transthorakale Echokardiographie ist für die Diagnostik der Endokarditis weniger geeignet, kann aber herangezogen werden, wenn transösophageale Untersuchungen nicht durchführbar sind. Mit der Echokardiographie können neben Klappenvitien vor allem Vegetationen (Abbildung 2), paravalvuläre Leckagen, Abszesse (Abbildung 3) und Fisteln identifiziert werden. Ergänzend sollte eine computer- oder magnetresonanztomographische Bildgebung zur Untersuchung von Embolien und Infektfoki durchgeführt werden [1,27]. Erweiterte Bildgebung wie die Positronen-Emissionscomputertomographie können ergänzende Informationen über die primäre Ursache und das Ausmaß der Infektion geben. Bei negativer Echokardiographie können diese außerdem zur Diagnosesicherung einer IE herangezogen werden [1,28].



Abbildung 2: Vegetationen an der Aortenklappe (LMU-Klinikum, München)

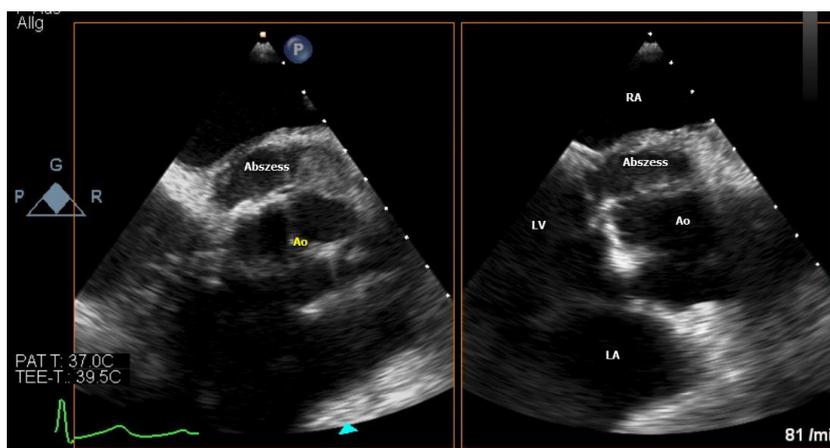


Abbildung 3: Paravalvuläre Abszessformation im Annulusbereich der Aortenklappe (LMU Klinikum, München)

1.2.3.3 Duke-Kriterien

Die Diagnosestellung einer Endokarditis basiert auf einer Kombination von klinischen Befunden, Mikrobiologie und bildgebenden Verfahren. Im Laufe der Zeit wurden mehrere Klassifizierungssysteme für die Diagnose einer Endokarditis veröffentlicht. In der klinischen Praxis hat sich bis heute das Duke-System durchgesetzt [29]. Dieses System, welches erstmals von Wissenschaftlern der Duke Universität (Durham, NC, USA) im Jahr 1994 beschrieben wurde, verwendet sowohl klinische als auch pathologische Kriterien, um die Diagnose einer IE zu bestätigen oder auszuschließen [30]. Es werden Haupt- und Nebenkriterien unterschieden. Je nach vorliegenden Kriterien besteht eine *geringe* Wahrscheinlichkeit für eine IE, eine *mögliche* oder *definitive* IE. Die meisten Experten favorisieren eine kürzlich geänderte Version der Duke-Kriterien (Tabelle 1) [30].

<p>Hauptkriterien</p> <p>1. Blutkulturen positiv für eine IE</p> <p>a. Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viridans-Streptokokken, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), HACEK-Gruppe, <i>Staphylococcus aureus</i>; oder • ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus; oder <p>b. Mikroorganismen vereinbar mit einer IE in anhaltend positiven Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder • Jede von drei oder einer Mehrzahl von ≥ 4 unabhängigen Blutkulturen (erste und letzte Probe in mindestens einer Stunde Abstand entnommen); oder <p>c. Eine einzelne positive Blutkultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer $>1:800$</p> <p>2. Bildgebung positiv für eine IE</p> <p>a. Echokardiographie positiv für IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegetation • Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel • Klappenperforation oder Aneurysma • neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese <p>b. Abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese, nachgewiesen im 18F-FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten.</p> <p>c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen</p>
<p>Nebenkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus 2. Fieber: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ 3. Vasculäre 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 (siehe oben) entsprechen, oder 6. serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Organismus

Tabelle 1: Modifizierte Duke Kriterien zur Diagnose der IE: Definition gemäß der ESC Richtlinien von 2015 (Modifizierungen in **Fettdruck**). HACEK = *Haemophilus aphrophilus* (heute *Aggregatibacter aphrophilus* genannt), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (heute *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* genannt), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Aus Frantz et al. [31], adaptiert von [1,30]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

1.2.4 Medizinisches Management

Eine aggressive und zeitnahe Antibiotikatherapie ist der erste und wichtigste Schritt in der Behandlung einer NVE. Die antibiotische Therapie sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer NVE empirisch direkt nach der Abnahme der Blutkulturen begonnen werden.

Die empirische Therapie besteht aus einer Kombination von Breitbandwirkstoffen (Tabelle 2) [1,32]. Sobald die Ergebnisse der Blutkulturen verfügbar sind, sollte der Wirkstoff oder die Wirkstoffe an die Erregerstämme und Resistogramme angepasst werden [1].

Die Wirksamkeit der Therapie kann in den ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn durch Blutkulturen und regelmäßige Echokardiographien kontrolliert werden.

Antibiotikum	Dosierung und Gebrauch	Empfehlungs- und Evidenzgrad
Ambulant erworbene Nativklappen-Endokarditis oder späte PVE (≥ 12 Monate postoperativ)		
Ampicillin mit (Flu)Cloxacillin mit Gentamicin	12g/Tag i.v. in 4-6 Dosen 12g/Tag i.v. in 4-6 Dosen 3mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	IIa / C
Vancomycin mit Gentamicin	30-60mg/kg/Tag i.v. in 2-3 Dosen 3mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis	IIb / C
Frühe Klappenprothesen-IE (<12 Monate postoperativ) oder nosokomiale und nicht-nosokomiale mit der Krankenversorgung assoziierte Endokarditis		
Vancomycin mit Gentamicin mit Rifampicin	30mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen 3mg/kg/Tag i.v. in 1 Dosis 900 (-1200) mg/Tag i.v. oder oral in 2 oder 3 geteilten Dosen	IIb / C

Tabelle 2: Empirische antibiotische Therapie der infektiösen Endokarditis. Erläuterung der Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Anhang A. Aus Frantz et al. [31], adaptiert von [1]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Eine chirurgische Sanierung ist im Allgemeinen bei Patienten zu bedenken, die trotz resistenzgerechter Antibiotikatherapie eine Verschlechterung der klinischen Symptome und eine anhaltende Sepsis entwickeln. In Fällen virulenter Organismen wie *Staphylococcus aureus* und gramnegativer Bakterien kann darüber hinaus eine frühzeitige chirurgische Behandlung erforderlich sein, da diese Infektionen trotz testgerechter antimikrobieller Therapie rasch und destruktiv voranschreiten [32]. Eine absolute Indikation für eine operative Sanierung sind fungale IEs.

Der optimale Zeitpunkt für die Operationen ist dabei häufig nicht eindeutig zu bestimmen [33]. Die Risiko-Nutzen-Abwägung muss den klinischen Zustand des einzelnen Patienten, die Effektivität und Prognose der konservativen Therapie, und das Risiko des operativen Eingriffes berücksichtigen. Dabei werden folgende Risikofaktoren für eine frühe Mortalität bei alleiniger konservativer Therapie einer NVE aufgeführt [1,33]:

- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz (NYHA (*New York Heart Association* Klassifikation) Stadium IV)
- kardiogener Schock
- fortgeschrittenes Alter
- präoperatives akutes Nierenversagen
- paravalvuläre Beteiligung
- Infektionen mit Staphylokokken.

Zu einer Abschätzung der chirurgischen Sanierung einer NVE sollten die aktuellen Leitlinien herangezogen werden (Tabelle 3 und 4) [1]. Generell gilt, je virulenter der Keim und je schwerer die Klinik desto früher sollte eine operative Sanierung in Betracht gezogen werden.

Indikation zur chirurgischen Therapie	Zeitpunkt ^a	Empfehlung- und Evidenzgrad
<u>1. Herzinsuffizienz</u>		
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Fistelbildung mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock	Notfall	I / B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit Symptomen einer Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen einer progredienten hämodynamischen Beeinträchtigung	Dringlich	I / B
<u>2. Unkontrollierte Infektion</u>		
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, falsches Aneurysma, Fistel, progrediente Vegetation)	Dringlich	I / B
Infektion durch Pilze oder multiresistente Organismen	Dringlich/elektiv	I / C
Anhaltend positive Blutkulturen trotz adäquater Antibiotikatherapie und adäquater Kontrolle von septischen Emboliequellen	Dringlich	IIa / B
PVE verursacht durch Staphylokokken oder Gram- negative Bakterien außerhalb der HACEK-Gruppe	Dringlich/elektiv	IIa / C
<u>3. Prävention einer Embolisierung</u>		
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit großen Vegetationen (> 10 mm) nach einem oder mehreren embolischen Ereignissen trotz adäquater Antibiotikatherapie	Dringlich	I / B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE mit großen Vegetationen (> 10 mm), verbunden mit schwerer Klappenstenose oder -insuffizienz, und einem niedrigen Operationsrisiko	Dringlich	IIa / B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten sehr großen Vegetationen (> 30 mm)	Dringlich	IIa / B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten großen Vegetationen (> 15 mm) und keiner anderen Indikation zur Chirurgie ^b	Dringlich	IIb / C

Tabelle 3: Indikationen und Zeitpunkt einer chirurgischen Therapie bei linksseitiger IE (Nativklappe und Klappenprothese). HACEK = *Haemophilus aphrophilus* (heute *Aggregatibacter aphrophilus* genannt), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (heute *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* genannt), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Erläuterung Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Anhang A. Aus Frantz et al [31], adaptiert von [1]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

^a Definition des Zeitpunktes: Notfall-Operation: innerhalb von 24 Stunden; dringliche Operation: innerhalb weniger Tage; elektive Operation: nach mindestens 1 oder 2 Wochen Antibiotikatherapie.

^b Chirurgische Therapie kann bevorzugt werden, wenn bei dem Eingriff die native Klappe erhalten werden kann.

<u>Empfehlungen</u>	Empfehlung- und Evidenzgrad
<p>Eine chirurgische Therapie sollte in folgenden Situationen in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer zu eradizierende Mikroorganismen (z. B. Pilze) oder Bakteriämie >7 Tage (z. B. S. aureus, P. aeruginosa) trotz adäquater Therapie mit Antibiotika oder • Persistierende Vegetationen >20 mm an der Trikuspidalklappe nach rezidivierenden Lungenembolien oder • Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz auf dem Boden einer schweren Trikuspidalklappenendokarditis 	IIc / C

Tabelle 4: Indikation zur chirurgischen Therapie bei rechtsseitiger IE [1]. Erläuterung Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Anhang A. Aus Frantz et al. [31], adaptiert von [1]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Eine Untergruppe, bei denen unter Umständen ein verzögertes operatives Vorgehen vorteilhaft sein könnte, sind Patienten mit einem Nachweis von zerebrovaskulären Embolien oder sonstigen neurologischen Komplikationen. Hier sollte eine gründliche neurologische Untersuchung einschließlich eines zerebralen CTs oder -MRTs präoperativ durchgeführt werden. Dabei ist die Art und das Ausmaß der neurologischen Schädigung sowie das Risiko für die Entstehung einer zerebralen Blutung (aufgrund z.B. einer Hirnschrankenstörung) wichtig. Grundsätzlich tritt ein ischämisch-embolischer Schlaganfall häufiger als eine hämorrhagische Pathologie auf, beide sind jedoch mit einem signifikanteren Anstieg des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos assoziiert [34,35].

Die operative Sanierung erfordert den Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation und bedarf einer Vollheparinisierung (500 IE/kg KG) mit einer *activated clotting time* von >500 Sekunden. Ein ischämischer zerebraler Infarkt kann sich als Folge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke durch die Antikoagulation in einen hämorrhagischen verwandeln [36]. Wenn möglich sollte daher eine operative Sanierung nach ischämischen Apoplex um 2 Wochen und nach einem hämorrhagischen Insult um 4 Wochen herausgezögert werden, um das Risiko entsprechend zu verringern [35–37]. Bei klinischem Verdacht auf ein mykotisches zerebrovaskuläres Aneurysma sollte der Patient ebenfalls vor der Operation z.B. mit zerebraler Angiographie untersucht und prolongiert mit Antibiotika behandelt werden. Solche Aneurysmen sind ebenfalls eine Kontraindikation für eine Antikoagulation [35–37]. Dem gegenüber steht das potenzielle Risiko einer Sepsis und Embolisation aufgrund der Verzögerung.

1.2.5 Chirurgische Überlegungen

Bei Befall der Aortenklappe bzw. Infektionen im Bereich der Aortenwurzel als funktionelle und anatomische Einheit, ist der Goldstandard für den Zugangsweg die mediane Sternotomie. Diese erlaubt eine ausreichende Exposition sowie die Möglichkeit für umfangreiche Rekonstruktionsmaßnahmen, wenn dies durch komplexere Destruktionen nötig ist [38]. Die Aortotomie erfolgt für gewöhnlich niedrig transversal-oblique. Ist das Ausmaß der Infektion auf die Klappentaschen beschränkt, reicht in der Regel eine Exzision der destruierten Klappe und der Ersatz durch eine biologische oder mechanische Prothese, um die Infektion zur Ausheilung zu bringen. Rekonstruktionen im Bereich der Aortenklappe sind eher selten, da in der überwiegenden Zahl an Fällen mindestens eine der Taschen entweder durch die Infektion destruiert ist oder bereits eine Vorschädigung im Sinne einer Sklerose oder Kalzifikation besteht [38].

Endokarditiden der Mitral- und Trikuspidalklappen werden ebenfalls bevorzugt über eine mediane Sternotomie angegangen [39,40]. Im Unterschied zur Aortenklappe eignen sich hier häufig rekonstruktive Verfahren zur Wiederherstellung der Klappenfunktion. Die Prothesenwahl fällt im Falle eines Ersatzes deutlich schwerer. Biologische Klappenprothesen haben im Vergleich mit mechanischen Prothesen eine deutlich reduzierte Haltbarkeit, dafür kann auf eine kontinuierliche Antikoagulation verzichtet werden, die bei mechanische Prothesen dauerhaft notwendig ist [39,40].

1.3 Prothetische Klappenendokarditis (PVE)

1.3.1 Pathophysiologie

Das pathologische Infektionsmuster von mechanischen- und biologischen Klappenprothesen können voneinander abweichen. Bei mechanischen Klappenprothesen ist die Infektion praktisch ausschließlich im Bereich des Nahtringes lokalisiert, während bei biologischen Prothesen die Infektion auch die Taschen bzw. Segel betreffen kann [41]. Folglich sind paravalvuläre Abszesse bei mechanischen Prothesen regelhaft vorhanden, bei biologischen Prothesen in etwa 20% der Fälle [42]. Konträr zur Abszessbildung treten bei biologischen Prothesen dagegen Degeneration (bei chronischen oder latenten Endokarditiden), Destruktionen und Perforation der Klappensegel bzw. -taschen regelhaft auf [42]. Aufgrund der unterschiedlichen Infektionsmuster wird folglich den biologischen Prothesen eine größere Wahrscheinlichkeit für den Erfolg der alleinigen Antibiotika-Therapie zugeschrieben.

Abbildung 4



Abbildung 4: Vegetation an einer biologischen Aortenklappenprothese (LMU Klinikum, München)

1.3.2 Inzidenz

Das Risiko des Erwerbs einer PVE besteht lebenslang. Das Infektionsrisiko scheint allerdings in den ersten 3 Monaten nach der Implantation der Klappenprothesen am größten zu sein [43]. Anschließend fällt das Risiko zunehmend, bis es 12 Monate nach der Implantation auf einem konstant niedrigen Niveau bleibt [44]. In den USA werden etwa 20% der Fälle von PVE innerhalb der ersten 2 Monate nach der Klappenimplantation beobachtet [45]. Die Inzidenz in den ersten 12 postoperativen Monaten beträgt ungefähr 1%. Im Anschluss bleibt die Inzidenz der PVE auf einem konstant niedrigen Wert von unter 1% [46].

Die Unterteilung in frühe und späte PVE wurde willkürlich gewählt und lag ursprünglich am 60. postoperativen Tage [47]. Heutzutage ist der gewählte Zeitpunkt, ab dem man noch von einer frühen PVE spricht, nicht mehr eindeutig festgelegt und wird je nach Literatur als bis zu 12 Monaten nach der Klappenimplantation definiert [45,48].

Der Zeitpunkt der Infektion ist dabei nicht nur für das zu erwartende Keimspektrum wichtig, sondern auch für den Infektionsweg. Gemäß der Definition des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gilt eine Infektion einer Klappenprothese in den ersten 12 postoperativen Monaten als nosokomial anzusehen, danach als ambulant erworbene Infektion [49].

Über viele Jahre schienen die Inzidenzen von früher und später PVE gleichmäßig verteilt zu sein [50]. In letzter Zeit hat sich dieses Verhältnis jedoch geändert. Die meisten Fälle einer PVE werden jetzt als „verspätet“ eingestuft [45].

Die frühe PVE ist häufig Folge einer spontanen oder induzierten Bakteriämie [2,51]. Diese Assoziation zwischen Bakteriämie und PVE wurde Anfang der 90er Jahre u.a. von Fang et al. beschrieben [52]. Eine perioperativ-verursachte Bakteriämie ist dabei eine häufige Ursache, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Klappenimplantation

selbst oder während einer mit der Operation in Zusammenhang stehenden Prozedur auftritt. Weitere nosokomial erworbene Infektionen wie z.B. Wund- oder Harnwegsinfektionen, Mediastinitis oder Lungenentzündung können ebenfalls zu einer Bakteriämie führen, die das Risiko einer frühen PVE erhöhen[52].

Aber auch ambulant erworbene, späte PVE können auf einer Bakteriämie bedingt durch invasive Prozeduren beruhen. Beispiele hierfür sind die zahnärztliche Behandlung, Darmspiegelung, Prostatabiopsie oder geburtshilfliche Eingriffe. Patienten mit Harnblasenkathetern und zentralen Zugängen sind einem besonderen Risiko für eine Bakteriämie ausgesetzt [53]. Es wird vermutet, dass diese für mehr als 80.000 Fälle einer Bakteriämie verantwortlich sind. Glücklicherweise führt nicht jede Bakteriämie automatisch zu einer PVE [53].

1.3.3 Mikrobiologie

Die Mikrobiologie von PVE hängt im Großen und Ganzen von der Ätiologie und, wie oben erwähnt, dem Zeitintervall zwischen der Implantation und Infektion ab [54].

Wenn die Infektion innerhalb der ersten 12 Monate nach der Klappenimplantation auftritt, sind häufig Staphylokokken-Spezies die kausale Ursache. Man ist in der Vergangenheit davon ausgegangen, dass eher koagulase-negative Staphylokokken für eine frühe Infektion verantwortlich sind. Dies hat sich aber nicht gänzlich bestätigt [54]. Die mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Keimspezies der frühen PVE ist die koagulase-positive *Staphylococcus aureus*-Familie [45]. Streptokokken-Arten oder eine Kombination mit diphtheroiden Keimen sind für etwa 20% der frühen PVE verantwortlich [50]. Die übrigen Fälle der frühen PVE werden von gramnegativen Bakterien und Pilzinfektionen verursacht.

Die Mikrobiologie der späten PVE, also Infektionen, die über 12 Monate nach der Implantation der Klappenprothesen auftreten, ähneln vom Keimspektrum eher dem einer NVE. Dies beruht mutmaßlich auf der Tatsache, dass hierfür dieselben Prozesse – Translokation von Erregern und prädisponierende Vorschädigung des Gewebes – verantwortlich scheinen. Folglich sind Infektionen mit grampositiven Bakterien insbesondere Streptokokken der Serogruppe D, sprich Enterokokken, häufig [51]. Infektionen mit Staphylokokken werden ebenfalls regelmäßig beobachtet, jedoch zumeist nicht durch eine *Staphylococcus aureus*-Subspezies hervorgerufen [45]. Grundsätzlich ist vom Keimspektrum her eine späte PVE für eine erfolgreiche Antibiotikabehandlung zugänglicher als die die frühen PVE (Tabelle 5).

Organismus	frühe PVE (%)	späte PVE (%)
Staphylococcus aureus	36	18
koagulase-negative Staphylokokken	17	20
Streptococcus spp.	10	25
Pilzarten	10	3
Anderes Keimspektrum	27	34

Tabelle 5: Ursächliche Mikroorganismen bei prothetischer Endokarditis (PVE) (Modifiziert nach Wang et al.; mit freundlicher Genehmigung [45])

1.3.4 Diagnose

1.3.4.1 Klinischer Befund

Die PVE ist häufig schwer zu diagnostizieren, da zum einen Destruktionen später auftreten und zum anderen das prothetische Material mit den diagnostischen Methoden interferieren. Fieber ist der häufigste klinische Befund einer PVE und praktisch immer vorhanden, während ein neuauftretendes Herzgeräusch bei lediglich 50% der Patienten auskultierbar ist. Eine Splenomegalie kann präsent sein und ist häufiger bei der späten PVE zu finden. Dermatologische Befunde wie Petechien, Roth-Spots, Osler-Knoten und Janeway-Läsionen, wie sie bei der NVE regelhaft zu beobachten sind, werden bei Patienten mit einer PVE eher selten gefunden [50].

Laborchemische Befunde sind ebenfalls eher unspezifisch für die Diagnose von PVE. Trotz Fieber ist nur bei etwa der Hälfte der Patienten stark erhöhte Entzündungszeichen mit einer Leukozytose größer 12.000 Leukozyten/ μ l nachweisbar. Die wegweisende Diagnostik erfolgt auch bei der PVE über die positive Blutkultur [50].

1.3.4.2 Bildgebende Untersuchungen

Die bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der PVE entsprechen denen der NVE, die Diagnosestellung wird jedoch durch das Vorhandensein der Klappenprothese erschwert. Auch die Befunde sind im Großen und Ganzen äquivalent, wobei diese durch die teils unterschiedliche Pathogenese je nach Prothesentyp sehr variieren können [55]. Die Schwierigkeit der korrekten bildgebenden Darstellung zeigt die Diskrepanz zwischen den präoperativen echokardiographischen Befunden und den intraoperativen makroskopischen Pathologien. Beispielsweise sind paravalvuläre Abszesse bei PVE in bis zu 60% der Fälle nicht korrekt im präoperativen Echokardiographischen Befund beschrieben worden [56].

1.3.4.3 Duke-Kriterien

Für die PVE sind die Duke-Kriterien modifizierte worden [57]. Diese beruhen wie bei der NVE ebenfalls auf klinischen, echokardiographischen und mikrobiologischen Befunden. Die diagnostische Genauigkeit ist bei einer PVE – wie übrigens auch bei einer Schrittmacher-/Defibrillator-Sonden-IE – deutlicher niedriger. Dies resultiert v.a. aus den Echokardiographie-Ergebnissen, die laut Literatur in bis zu 30% der Fälle nicht schlüssig sind. Weiterführende schichtbildgebende Verfahren wiederum können die Sensitivität der Duke-Kriterien erhöhen [1].

Aufgrund dessen wurden in den ESC-Richtlinien von 2015 drei neue diagnostische Kriterien aufgenommen [1]:

1. Der Nachweis von paravalvulären Läsionen im Herz-CT (Hauptkriterium).
2. Bei Verdacht auf PVE, einer abnormen Aktivität in der Umgebung der Implantationslokalisierung, nachgewiesen im ^{18}F -FDG¹-PET-CT² (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT³ mit radioaktiv markierten Leukozyten (Hauptkriterium).
3. Der Nachweis von kürzlichen embolischen Ereignissen oder infektiösen Aneurysmen, ausschließlich in der Bildgebung (stumme Ereignisse) (Nebenkriterium) [1].

¹ ^{18}F -FDG¹: Fluordesoxyglukose, die mit Fluor-18 markiert ist.

²PET-CT: Positronen-Emissionstomographie (PET) in Kombination mit einer Computertomographie (CT).

³SPECT/CT: Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT) in Kombination mit einer Computertomographie (CT).

1.3.5 Medizinisches Management

Das Management von PVE kann schwierig sein und erfordert ein gutes klinisches Urteil. Patienten sollten für den Beginn der konservativen Behandlung stationär aufgenommen und auf Herzrhythmusstörungen überwacht werden. Analog zur NVE ist die Grundlage der Behandlung einer PVE die möglichst gezielte antibiotische Therapie. Die Prinzipien von Cowgill und seinen Kollegen bleiben dabei gültig [50]:

1. Bakterizide Antibiotika
2. Einbeziehung von mindestens zwei synergistischen Wirkstoffen
3. In-vitro-Empfindlichkeitsprüfungen zur Sicherstellung eines ausreichenden therapeutischen Wirkspiegel
4. Behandlung für mindestens 6 Wochen

Nach Initiierung der Antibiotika-Therapie sollten zur Kontrolle alle 3 bis 4 Tage Blutkulturen abgenommen werden [58,59]. Bei durchgehend negativen Befund ist eine wöchentliche Abnahme ausreichend [58,59].

Bei weiterhin bestehendem positiven Nachweis von Keimen in der Blutkultur und testgerechter antibiotischer Therapie, muss eine chirurgischen Sanierung in Betracht gezogen werden [59].

Zerebrale Embolisationen stellen auch bei einer PVE eine schwerwiegende und häufige Komplikation da. Dabei können neurologische Komplikationen sowohl in der frühen als auch in der späten Phase der PVE mit bis zu 40% auftreten [60,61]. Interessanterweise wird eine Keimspezifität bei der Embolisierung beobachtet. Besonders Infektionen mit *S. aureus* sind mit einem erhöhten Embolisationsrisiko assoziiert (Abbildung 4). Dies kann zwar durch eine antibiotische Therapie reduziert aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden [62,63]. Durch eine zusätzliche Antikoagulation kann das Schlaganfallrisiko auf weniger als 10% gesenkt werden [34]. Die Notwendigkeit einer generellen Antikoagulation wird allerdings kontrovers diskutiert, auch wenn hypothetisch eine Infektion an sich als Nidus für Thrombenbildung fungieren kann.

Mit erfolgreicher Infektionskontrolle nimmt das Embolisationsrisiko ab. Wenn ein erneutes Auftreten von Embolisationen trotz negativen Blutkulturen auftritt, spricht dies für einen Verlust der Infektionskontrolle und kann daher als relative Indikation für eine operative Sanierung angesehen werden [63].

Die Indikationen für eine Operation bei PVE beruhen alle auf einem Misserfolg der konservativen Therapie [64]. Eine operative Sanierung sollte in folgenden Fällen als absolute indiziert zu betrachten:

1. Akute Herzinsuffizienz
2. Unkontrollierte Infektion (fortlaufende Sepsis, Rückfall der Infektion)
3. Prothetische Klappenfunktionsstörung (Stenose, Dehiszenz, Beeinträchtigung)
4. AV-Block III° als Verdacht auf einen paravalvulären Abszess
5. Wiederkehrende Embolien als Ausdruck einer unkontrollierten Infektion
6. Spezifische Infektionsorganismen (Pilze, gramnegative Bakterien, etc.)

Die Infektion mit *S. aureus* ist zudem eine relative Indikation zur Operation [64].

1.3.6 Chirurgische Überlegungen

Die PVE weist eine hohe Mortalität auf, die je nach Studie mit 20% bis 80% angegeben wird [65]. Im Gegensatz zur NVE muss eine Mehrheit der Patienten einer operativen Sanierung unterzogen werden. Etwa die Hälfte der Patienten werden bereits in der frühen aktiven Phase der PVE aufgrund des Schweregrades der Erkrankung operiert [34]. Der ideale Zeitpunkt des operativen Eingriffs wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Aufgrund einer hohen perioperativen Mortalität tendieren einige Autoren zu einer prolongierten konservativen Therapie [60]. Auf der anderen Seite treten unter

reiner antibiotischer Therapie insbesondere neurologische Komplikationen auf, weshalb einige Autoren eine Strategie der aggressiven Chirurgie früh im Verlauf der Krankheit befürworten [60]. Dennoch, die Patienten, die ausschließlich konservativ behandelt werden, wurden häufig zuvor als inoperabel eingestuft. Diese Daten stehen einer chirurgischen Therapie gegenüber und könnten den Kliniker zu einem übermäßig aggressiven chirurgischen Ansatz verleiten [66].

Einige Autoren schlagen vor, grundsätzlich alle Patienten mit einer *S. aureus* PVE frühzeitig zu operieren [62,63]. Diese Empfehlung basiert auf der besonders virulenten Natur von *S. aureus* Infektionen. Zwar gibt es Studien, die vereinzelt Patienten erfolgreich bei einer *S. aureus*-bedingten PVE rein konservativ therapiert haben, allerdings betrug die Krankenhausmortalität über das Gesamtkollektiv 48%, verglichen zu 28% in der chirurgischen Kohorte [50]. Auch wenn dieser Unterschied sich nicht als signifikant herausgestellt hat, zeigte sich in einer Subgruppenanalyse, dass das Kollektiv, das erfolgreich rein konservativ erfolgreich behandelt wurde und somit ggf. von dieser Therapie profitiert, junge Patienten (<50 Jahre) ohne relevante Vorerkrankungen oder Komplikationen waren [50].

Historisch waren die Ergebnisse nach der chirurgischen Therapie der PVE schlecht und mit einer Sterblichkeitsrate von 20 % bis 50 % verbunden [67]. Aktuelle Studien legen jedoch dar, dass sich die chirurgischen Ergebnisse im letzten Jahrzehnt zu verbessern scheinen. Dennoch muss von einer Mortalität für die operativ behandelte PVE, in Abhängigkeit des Keims sowie der pathologischen Ausprägung, zwischen 5% und 40% ausgegangen werden [67].

1.3.7 Destruktion von angrenzenden Strukturen

Wie oben beschrieben, kann es bei der PVE – wie natürlich auch bei der NVE – zu einer ausgedehnten Gewebeerstörung im Bereich des Annulus und der Aorta mit konsekutiver periannulärer Abszessbildung, intrakardialer Fistelbildung und aortoventrikulären Diskontinuitäten kommen [68]. Ohne chirurgische Sanierung weisen diese Patienten eine hohe Mortalität auf. Unterschiedliche Schweregrade der annulären Beteiligung sind Merkmale dieser ausgedehnten PVE. Die Abszessbildung beginnt häufig am Nahtring und erstreckt sich oft durch den Aortenannulus bis in den Bereich der aorto-mitralen Kontinuität [68].

Das Spektrum der periannulären Infektion reicht von einem einfachen lokalen Abszess bis zu größeren subannulären Aneurysmen mit oder ohne Perforation in die Herzkammern. Ebenso kann die Infektion sich in den Perikardraum erstrecken und eine

vollständige Unterbrechung der aorto-ventrikulären Kontinuität verursachen. Bei einem paravalvulären/annulären Abszess muss chirurgisch folgende Punkte beachtet werden:

- (1) Vollständiges Débridement der infizierten Strukturen und des nekrotischen Gewebes
- (2) Wiederherstellung der Klappenkompetenz mit Eliminierung äußerer oder intrakardialer Defekte
- (3) Wiederherstellung eines gerichteten Blutflusses
- (4) Schwächere Bereiche von hohem Druck ausschließen [68].

1.4 Prophylaxe

Seit Mitte der 1950er empfiehlt die American Heart Association (AHA) eine Antibiotikaprophylaxe für Patienten, die sich einer Zahnbehandlung oder einer Prozedur mit erhöhtem Risiko für eine Bakteriämie unterziehen, um so das Risiko einer Endokarditis bei Patienten zu verringern. Diese Empfehlungen werden regelmäßig an die aktuelle Studienlage angepasst [69]. Nach aktuellen Richtlinien sollte die Endokarditis-Prophylaxe für zahnärztliche Eingriffe nur bei Patienten angewandt werden, die an einer Herzerkrankung mit hohem Endokarditis Risiko leiden (siehe Tabelle 6) [69].

Patienten mit:

- Klappenprothesen, einschließlich Transkatheter Klappen, oder mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung prothetischen Materials,
- Überstandener Endokarditis,
- angeborenen Vitien: a. jegliche zyanotische Vitien, b. bis zu 6 Monate nach operativer oder interventioneller Vitien-Korrektur unter Verwendung von prothetischem Material oder lebenslang bei residuellem Shunt oder Klappeninsuffizienz

Tabelle 6: Herzerkrankungen mit hohem Endokarditisrisiko. Aus Frantz et al. [31], adaptiert von [1]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Das absolute Risiko für die Entstehung einer Endokarditis bei einer zahnärztlichen Behandlung ist nicht bekannt. Es wird derzeit auf 1 pro 14 Millionen Zahnbehandlungen geschätzt [69]. Das Risiko für Patienten mit einer Herzklappenprothese wird dagegen deutlich höher mit 1 pro 114.000 Zahnbehandlungen eingeschätzt. Auf dieser Grundlage empfiehlt die AHA für diese Patientengruppe eine Antibiotikaprophylaxe zur Vorbeugung der PVE [68].

Das von der AHA empfohlene Antibiotika-Regime zur Prophylaxe ist in (Tabelle 7) aufgeführt.

Voraussetzung	Wirkstoff	Dosierung: Einzeldosis 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff	
		Erwachsene	Kinder
Per os	Amoxicillin	2g	50mg/kg
Orale Medikamente können nicht eingenommen werden	Ampicillin, oder Cefazolin / Ceftriaxone	2g i.m. oder i.v. 1g i.m. oder i.v.	50mg/kg i.m. oder i.v. 50mg/kg i.m. oder i.v.
Allergie gegen Penicilline/Ampicillin Per os möglich	Cephalexin, oder Clindamycin, oder Azithromycin oder Clarithromycin	2g 600mg 500mg 500mg	50mg/kg 20mg/kg 15mg/kg 15mg/kg
Allergie gegen Penicilline/Ampicillin Orale Medikamente können nicht eingenommen werden	Cefazolin, oder Ceftriaxon, oder Clindamycin	1g i.m. oder i.v. 1g i.m. oder i.v. 600mg i.m. oder i.v.	50mg/kg i.m. oder i.v. 50mg/kg i.m. oder i.v. 20mg/kg i.m. oder i.v.

Tabelle 7: Prophylaxe für zahnärztliche Eingriffe. Aus Frantz et al. [31], adaptiert von [1,68]; mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

1.5 Zeitpunkt der Operation bei neurologischen Komplikationen

Der ideale Zeitpunkt für eine operative Sanierung nach embolischen Schlaganfällen ist bereits vorangehend mehrfach angeklungen, soll hier jedoch noch einmal separat wissenschaftlich dargestellt werden. Grundsätzlich ist die zeitliche Folge eines operativen Eingriffes nach radiologisch-nachgewiesener Embolie oder klinisch aufgetretener neurologischer Symptome sehr umstritten, auch wenn Faktoren wie das Erregerspektrum eine Entscheidungshilfe darstellen können. Dabei können die Pathomechanismen, die zur Schädigung des Nervensystems führen, variieren. Neben den „klassischen“ ischämischen Schlaganfällen durch Embolisation von Blutgerinnseln oder septischem Material umfassen diese auch pyogene Arteriitiden, hämorrhagische Transformationen nach embolischen Infarkts und die Bildung von intrakraniellen mykotischen Aneurysmen [70]. Systemische Embolisationen finden sich in einem hohen Prozentsatz bei Patienten mit Endokarditiden des linken Herzens. Mehr als die Hälfte dieser Embolisationen betreffen zerebrale Areale [70-71]. Das Risiko einer systemischen Embolisierung ist für eine NVE in etwa das Gleiche wie für eine PVE.

Aus chirurgischer Sicht ist das Hauptproblem eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutivem hämorrhagischem Infarkt als Folge der erforderlichen Antikoagulation an

der Herz-Lungen-Maschine. Dies spielt eine besondere Rolle, da bis zu einem Drittel der zerebralen Infarkte bei Endokarditis Patienten asymptomatisch verlaufen. Bei diesen Patienten sollte daher ein präoperatives CT des Schädels zwingend durchgeführt werden. Hierbei hängt die zu erwartenden perioperativen neurologischen Komplikationen von der Größe des Infarktareals ab. Je größer der Infarkt desto wahrscheinlicher ist eine zerebrale Blutungskomplikation während der Operation. Daher sollte bei diesem Patientenkollektiv besonders auf das Risiko-Nutzenverhältnis Rücksicht genommen werden. Wenn möglich sollte hier die Operation so lange wie möglich hinausgezögert werden [70]. Das Verschieben der Operation zur Erzielung einer klinischen Stabilisierung und eines besseren postoperativen Ergebnisses mit embolischen Schlaganfällen ist sinnvoll, jedoch führt zur eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs und daraus resultierender Herzinsuffizienz während der ersten 3 Wochen nach embolischem Schlaganfall zu einer signifikant höheren Krankenhausmortalität [71].

1.6 Zwischenfazit

Eine aggressive und zeitnahe Antibiotikatherapie ist der erste und wichtigste Schritt in der Behandlung einer NVE und PVE. Eine chirurgische Sanierung ist im Allgemeinen bei Patienten anzudenken, die trotz resistenz-gerechter Antibiotikatherapie eine Verschlechterung der klinischen Symptome und eine anhaltende Sepsis entwickeln. obwohl die jüngsten Entwicklungen bei antimikrobiellen Wirkstoffen, diagnostischen Instrumenten und Operationstechniken die Prognose dieser Krankheit deutlich verbessert haben. Frühe Diagnose kombiniert mit aggressiver Antibiotika-Therapie und einem frühzeitigen chirurgischen Eingriff kann zu einer erfolgreichen Behandlung in den meisten Fällen der IE führen.

1.7 Grundlagen der Studie

Die Ergebnisse der operativen Sanierung einer prothetischen Klappenendokarditis (PVE) hängen von vielen Faktoren ab. Neben individuellen Patientenbezogenen Morbiditäten, spielen Umfang des Eingriffes, technische Aspekte und die Materialwahl eine wichtige Rolle.

Der Umfang des Eingriffes richtet sich nach Ausmaß der Destruktion, des notwendigen Débridement und dem Fremdmaterial, welches sich im Situs befindet. Dies macht häufig einen Ersatz der kompletten Aortenwurzel bestehend aus Klappenapparat, Sinus valsalvae und ggf. Aortenannulus notwendig – im Fall der hier betrachteten PVE als kardiale Reoperation.

Die Aortenwurzel wird im Allgemeinen in einer modifizierten Technik der ursprünglich von Bentall und DeBono veröffentlichten Prozedur ersetzt [72,73,74]. Dabei wird ein Conduit bestehend aus einer funktionellen Einheit aus Klappen- und einer Gefäßprothese zusammen implantiert. Diese Conduits sind vorgefertigt erhältlich oder werden intraoperativ zu einer Einheit vernäht [72].

Aus technischer Sicht ist der Wurzelersatz ein technisch sehr anspruchsvoller Eingriff. Dies resultiert unter anderem aus der Notwendigkeit der Reinsertion der Koronararterien. Diese müssen in Verlauf und Ausrichtung an die Prothesendimensionen angepasst werden, ohne ein Knicken oder eine Torquierung aufzuweisen [72].

Die dritte Einflussgröße ist die Wahl des Graftmaterials, sowohl für die Klappenprothese als auch für die Gefäßprothese. Optimale Grafteigenschaften umfassen im Allgemeinen eine günstige chirurgische Handhabung, lange Haltbarkeit, ideale Hämodynamik, keine erforderliche Antikoagulation sowie unbegrenzte Verfügbarkeit. Im Rahmen der Endokarditisbehandlung ergänzt sich noch die Resistenz gegen die bestehende oder eine erneute Infektion [75].

Als Standardmaterialien stehen für den valvulären Teil des Conduits mechanische Prothesen, häufig bestehend aus Pyrolytcarbon, oder xenogene Perikardklappen (bovin oder porcine) zur Verfügung, der tubuläre Gefäßteil besteht hingegen aus Polyestern wie Polyethylenterephthalat (Dacron) oder Polytetrafluorethylen (Gore-Tex®). Darüber hinaus gibt es rein biologische Conduits wie z.Bsp. Homografts (Leichenspender) oder Autografts (autologe Pulmonalklappe) für den Aortenwurzelersatz. Diese biologischen Conduits zeichnen sich durch gute hämodynamische Eigenschaften und einen hohen Reinfektionsschutz aus, sind aber begrenzt in ihrer Verfügbarkeit und limitiert in ihrer Haltbarkeit [75].

Neben den humanen gibt es verschiedene industriell-gefertigte, nicht-humane, aber trotzdem rein biologische Conduits wie den BioIntegral No-React BioConduit™ (BioIntegral Surgical Inc., Mississauga, ON, Kanada) (Abbildung 5) [76].



Abbildung 5: BioIntegral No-React BioConduit. (BioIntegral Surgical Inc., Mississauga, ON, Kanada) mit freundlicher Genehmigung der Firma

Das BioIntegral No-React BioConduit™ ist eine Weiterentwicklung des Shelhigh Conduits (Abbildung 6), das aus einer Schweinklappe und einem Rinderperikardschlauch zum Gefäßersatz besteht. Der valvuläre Prothesenteil ist eine so genannte *stentless* Klappe und bietet hervorragende hämodynamische Eigenschaften [76]. Der BioConduit™ kommt somit gänzlich ohne Fremdmaterialien aus, ist unbegrenzt verfügbar und offeriert durch die Behandlung mit Glutaraldehyd und Formaldehyd eine schnelle Endothelialisierung. Hypothetisch bietet es somit eine hohe Resistenz gegen Infektionen, Verkalkung, Dilatation und Thrombose. Zudem kommt es zu einer deutlich reduzierten Freisetzung von Toxinen wie Glutaraldehyd, welches bei anderen Herstellern von Klappenprothesen verwendet wird.

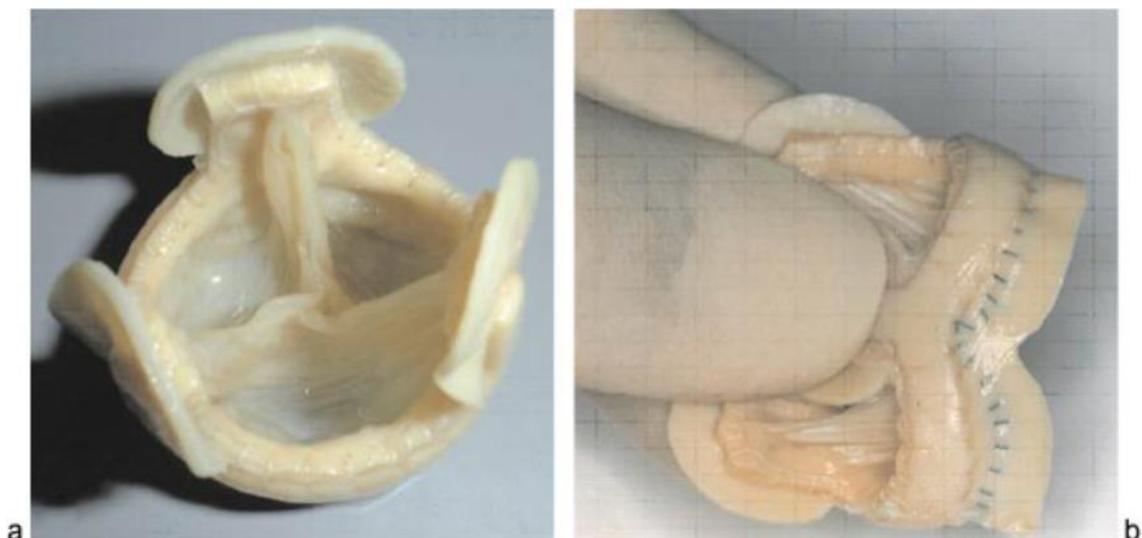


Abbildung 6: Shelhigh Bioklappe model NR-2000C; mit freundlicher Genehmigung der Firma

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Kurz- und Langzeitergebnisse eines chirurgisch komplexen Aortenwurzelersatzes unter Verwendung des neuen BioIntegral No-React BioConduit™ im Rahmen einer prothetischen Endokarditis-Behandlung (PVE) zu untersuchen. Dabei sollen sowohl Krankheits-spezifische Faktoren, als auch prothetische Eigenschaften analysiert und im Vergleich zu einem singulären Aortenklappenersatz ohne Wurzelbeteiligung bei PVE interpretiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive, monozentrische Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität unter den Aktennummern 22-0280 genehmigt und eine studienbezogene schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen.

Alle konsekutiven Patienten, die mit dem Verdacht auf eine Endokarditis am LMU Klinikum zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 01. Januar 2020 aufgenommen wurden, wurden hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft.

Einschlusskriterien waren:

- Klinisch und/oder bildmorphologisch gesicherte Endokarditis einer rekonstruierten nativen Aortenklappe - **oder** - einer Klappenprothese in Aortenposition (Reoperation).
- Frustrane konservative Behandlung, entweder durch Fortbestehen der Infektion oder Destruktion des Klappenapparates.
- *Studiengruppe:*
 - Ausgeprägte Gewebedestruktionen, die einen Aortenwurzelersatz notwendig machten - **oder** - Infektion eines zuvor implantierten Aortenwurzelprothese.
 - Verwendung eines BioIntegral No-React BioConduits™
- *Kontrollgruppe:*
 - Notwendigkeit zum Wechsel der Aortenklappenprothese ohne Beteiligung der Aortenwurzel oder sonstiger Aortenabschnitte
 - Verwendung einer mechanischen oder biologischen Klappenprothese (Ausschlusskriterium: Homograft)

Nach Einschluss in die Studie wurden retrospektiv die demografischen und klinischen Daten erhoben, die hämodynamischen sowie mikrobiologische Parameter analysiert, prä- und postoperative Echokardiographie- und Computertomographieuntersuchungen ausgewertet und ggf. weiterführende Untersuchungen (z.B. PET-CTs) gesammelt.

Im Rahmen der klinischen Nachsorge erfolgte in der Studiengruppe nach 6 Monaten eine erneute Anamneseerhebung, Echokardiographieuntersuchung sowie eine

Computertomographie. Diese sowie weiterführende Diagnostik erfolgte ausschließlich nach klinischem Ermessen und unabhängig von dieser Studie.

Zur Evaluierung des aktuellen Status des Patienten wurden sowohl die routinemäßigen klinischen Nachuntersuchungen als auch klinische Korrespondenz mit ambulanten Kollegen (Kardiologen oder Hausärzte) herangezogen. Eine gesonderte Untersuchung oder Einbestellung der Patient fand nicht statt.

Primäre Endpunkte der Studie waren wie folgt definiert:

- Operative Mortalität gemäß der Definition der *Society of Thoracic Surgeons (STS)*
- Langzeitüberlebensrate und klappenbedingter Tod
- Reinfektions- und Reoperationsrate im Langzeitverlauf

Sekundäre Endpunkte waren die postoperative Morbidität und die hämodynamische Performance des Conduits im längerfristigen Verlauf.

2.2 Operative Technik und perioperatives Management

Der chirurgische Eingriff erfolgte in Allgemeinanästhesie. Nach medianer Sternotomie mit anschließender Eröffnung des Perikards erfolgte eine Vollheparinisierung und einer anvisierten *activated clotting time* von >480 Sekunden. Der Anschluss der Herz-Lungenmaschine erfolgte arteriell in der Aorta ascendens, der Arteria femoralis communis, die rechten Arteria subclavia oder im Aortenbogen distal des Infektionsprozesses. Die venöse Drainage in die Herz-Lungenmaschine erfolgte je nach operativem Umfang über eine zweistufige Kanüle im rechten Atrium, bicaval oder über eine dreistufige Kanüle, eingebracht über die Vena femoralis. In Fällen mit direkter Lage von Strukturen hinter dem Brustbein, wurde der Anschluss an die Herz-Lungenmaschine prophylaktisch vor der Sternotomie vorgenommen.

Studiengruppe (BioIntegral):

Die Zieltemperatur des Körperkerns gemessen in der Harnblase lag bei 34°C für einen reinen Aortenwurzelersatz bzw. bei 24–26 °C für Patienten, bei denen Teile des Aortenbogens mitangegangen werden mussten [71,72]. Bei letzterem ist während der Versorgung des Aortenbogens ein so genannter hypothermer Kreislaufstillstand (HCA) notwendig [77]. Sprich, in dieser Phase der Operation findet keine Perfusion des Körpers mehr statt und die Organe werden mittels moderater Hypothermie vor Ischämieschäden

geschützt. Lediglich das zentrale Nervensystem wird mittels einer bilateralen selektiven antegraden Perfusion (SACP) über den Truncus brachiocephalicus und die linksseitige Arteria carotis communis protektioniert. Zur Prophylaxe einer Luftembolie erfolgte zusätzlich eine kontinuierliche Insufflation von CO₂ in den Situs. Auf weitere detaillierte technische Ausführungen bezüglich des HCA und der zerebralen und viszeralen Protektion wird verzichtet, da dies nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit ist [77].

Nach vollständiger Präparation des Operationsfeldes, erfolgte die Klemmung der Aorta und die Plegie des Herzens. Der myokardiale Schutz erfolgte durch wiederholte, antegrade Gabe von kristalloider Kardioplegielösung (Bretschneider, 6–8°C) über die Aortenwurzel oder selektiv direkt über die Koronarostien. In seltenen Fällen, wenn eine Klemmung nicht möglich erschien, erfolgte nach Kühlung zuerst die Initiierung des HCA und erst im Anschluss die Applikation der kardioplegischen Lösung.

Es folgte die Komplettierung der Präparation an der Aortenwurzel und das Herauslösen der Koronararterien in so genannter Buttontechnik Abbildung (7,8).

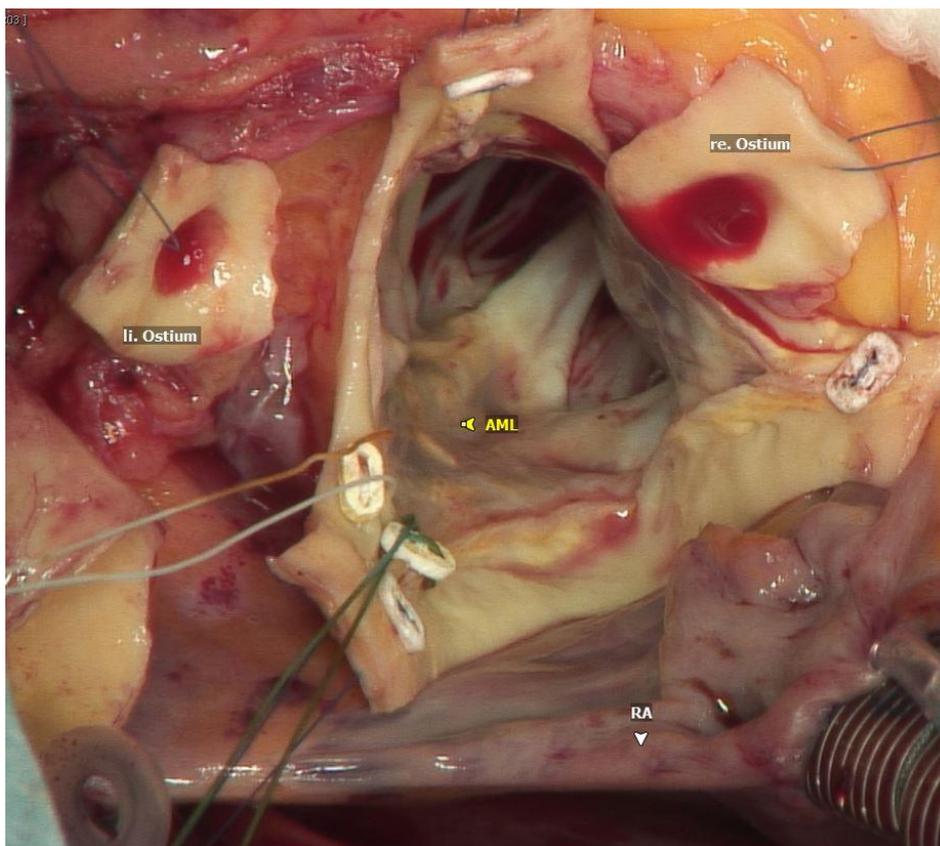


Abbildung 7: Präparation der Koronarostien bei einer NVE. AML: anteriores Segel der Mitralklappe, RA: rechter Vorhof. (LMU Klinikum, München)

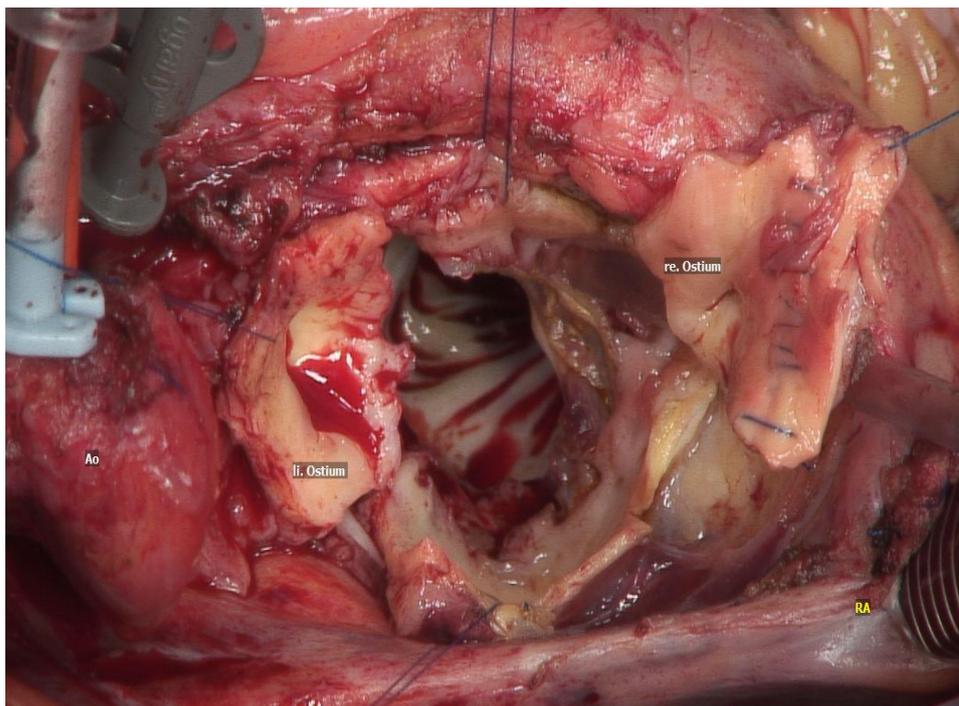


Abbildung 8: Präparation der Koronarostien bei einer PVE. RA: rechter Vorhof, AO: Aorta. (LMU Klinikum, München)

Anschließend wurde das gesamte infizierte Gewebe und ggf. künstliche Fremdmaterial einschließlich Filzstreifen, Teflon-Pledgets und Nahtmaterialien entfernt Abbildung (9).

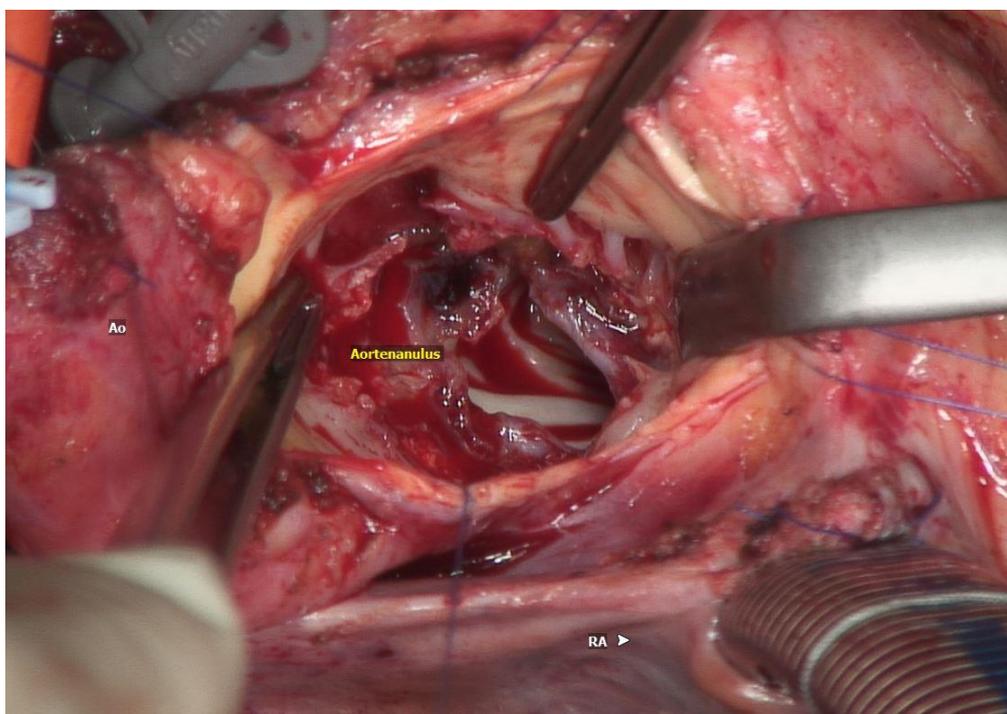


Abbildung 9: Der Aortenannulus nach der Entfernung von Fremd und infiziertem Material. (LMU Klinikum, München)

Nach Vorlage von filzarmierten Nähten zur epiannulären Implantation, welche zuvor in Rifampicin oder Braunol-Lösung imprägniert wurden, wurde das BioIntegral Conduit dann in Fallschirmtechnik in die Wurzel inseriert und eingeknotet Abbildung (10).

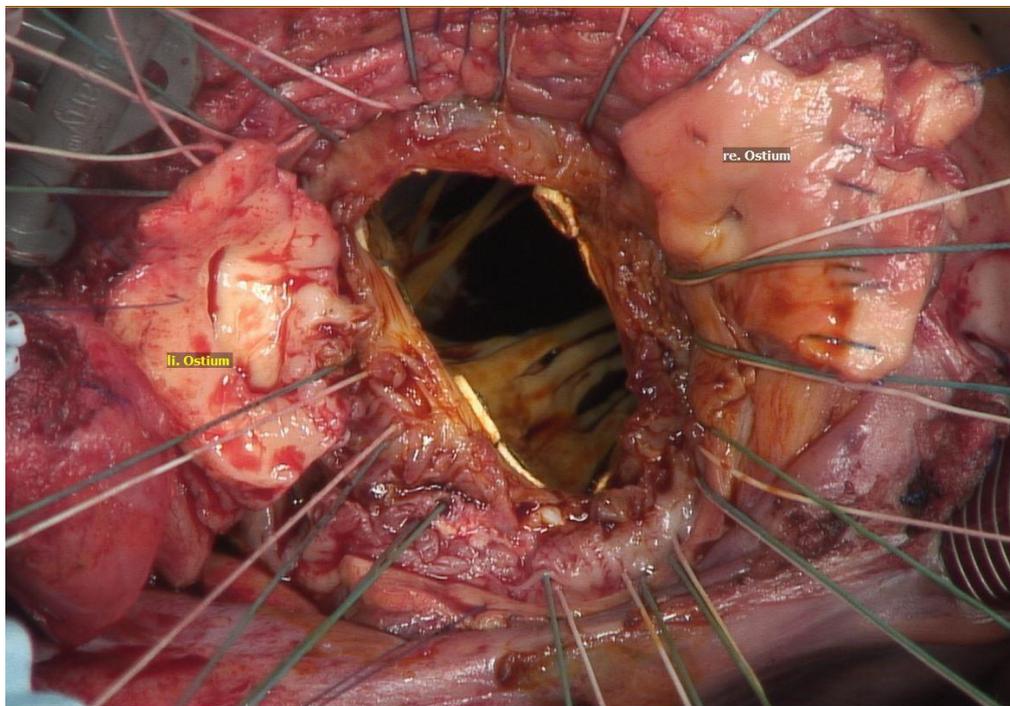


Abbildung 10: Vorlage von filzarmierten Nähten zur epiannulären Implantation. (LMU Klinikum, München)

In einigen Fällen war die basale Verankerung des Conduit direkt im linkventrikulären Ausflusstrakt notwendig. Die Koronarostien wurden unter Verwendung einer 5/0-Prolene-Naht fortlaufend in das Implantat reinseriert. Die Nahtreihen wurden nach dem Knoten mit Fibrinkleber imprägniert.

War distal der Klemmung im Bereich des Aortenbogens kein weiteres Fremdmaterial bzw. eine behandlungsbedürftige Pathologie vorhanden, wurde der tubuläre Anteil des Conduits mit der distalen Aorta ascendens fortlaufend anastomosiert.

Wenn doch, folgte nun der Übergang in den HCA mit Implementierung der SACP. Nach Inspektion des Aortenbogens wurde ein umfassendes Debridement einschließlich Entfernen sämtlicher Fremdstoffe bzw. die Resektion der pathologisch veränderten Aortenwand durchgeführt. Auch hier erfolgte dann die fortlaufende Anastomosierung des BioIntegral Conduits mit dem Aortenbogen Abbildung (11).

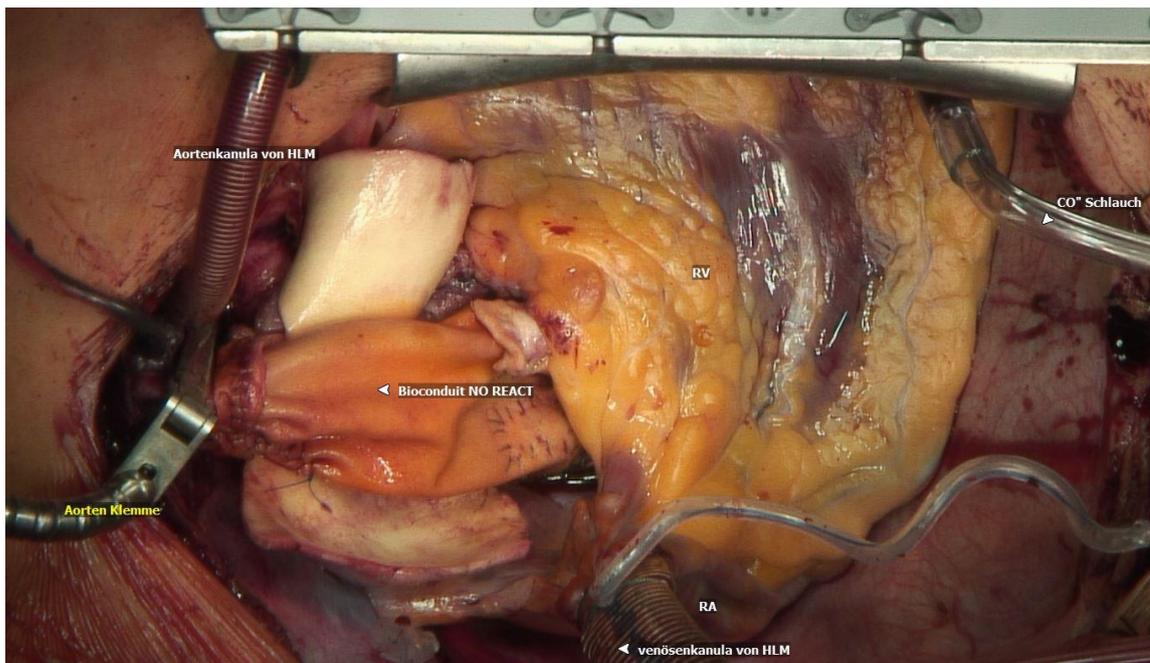


Abbildung 11: Anastomisierung des BioIntegral Conduits mit dem Aortenbogen. (LMU Klinikum, München)

Lediglich im Falle eines kompletten Aortenbogenersatzes wurde eine zweite Prothese verwendet Abbildung (12).

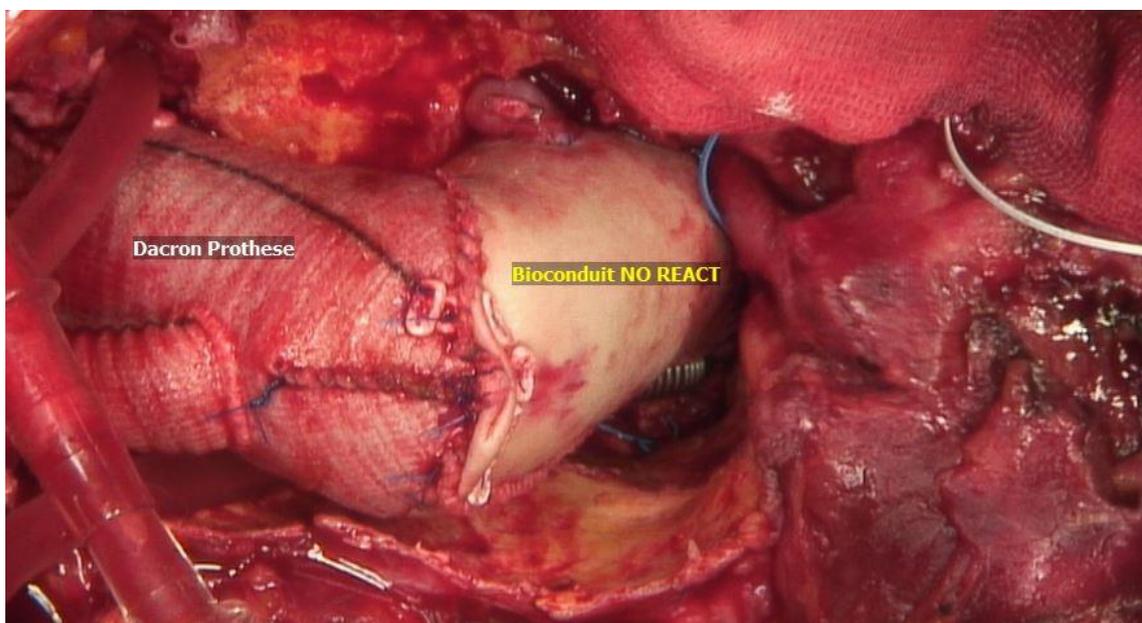


Abbildung 12: Ersatz der Aorta ascendens und des Aortenbogens. (LMU Klinikum, München)

Es folgte das distale und proximale Entlüften des Conduits sowie die Freigabe der Koronarperfusion Abbildung (13). Nach ausreichender Reperfusion, welche zeitlich ca. 1/3 des kardioplegischen Herzstillstands betrug, folgte das Abgehen vom extrakorporalen Kreislauf, die Blutstillung und der Verschluss des Situs.

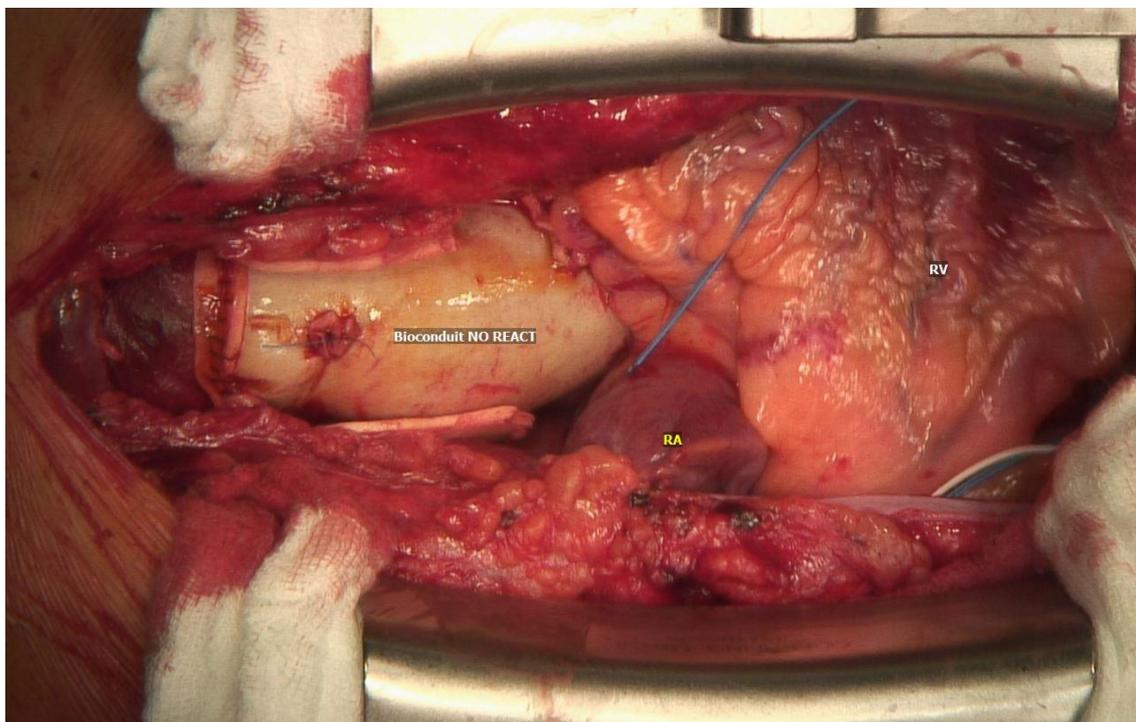


Abbildung 13: Nach der Freigabe der Koronarperfusion. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel. (LMU Klinikum, München)

Im Anschluss an die Operation wurden die Patienten für mindestens 6 Wochen lang mit einer testgerechten intravenösen antibiotischen oder antimykotischen Therapie behandelt. Eine orale Antikoagulation mit Apixaban wurde für 3 Monate angewendet sowie eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure.

Kontrollgruppe:

Der Einstieg in den Thorax, die Kanülierungstechnik sowie die Wahl und Applikation der kardioplegischen Lösung unterschieden sich nicht vom Prozedere der Studiengruppe. Körperkernzieltemperatur ist 34-36°C. Nach Klemmen der Aorta ascendens wurde die Aorta semizirkulär eröffnet. Nach Herauslösen der Klappenprothese erfolgte nach Vorlage der Klappennähte die Implantation der neue Prothese epiannulär. Auch hier war vereinzelt die Implantation direkt in den Ausflusstrakt notwendig. Im Anschluss wurde

die Aorta doppelschichtig verschlossen. Es folgten Entlüftung, Freigabe der Koronarzirkulation und Reperfusion.

2.3 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft und werden entweder als Mittelwert mit Standardabweichung oder 95%-Konfidenzintervall bzw. Median mit Interquartilbereich der 25.-75. Perzentile dargestellt. Der Gruppenvergleich auf Signifikanz erfolgte dem ungepaarter t-Test für normalverteilte metrische Variablen, Mann-Whitney U-Test für nicht normalverteilte metrische Variablen und dem Exakten Test nach Fisher für kategorische Variablen. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% festgelegt und somit die Nullhypothese verworfen, wenn der p-Wert die Grenze von 0,05 nicht überschritt. Die Überlebensanalyse sowie die Freiheit von Reinfektionen bzw. Reoperation wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Der Log-Rank-Test wurde für den Vergleich zweier Stichproben verwendet. Die Analyse von unabhängigen Risikofaktoren für die operative Mortalität sowie die längerfristigen Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Reinfektion/Reoperation erfolgte mit einem binär logistischem bzw. Cox-Regressionsmodell. Dabei wurde Variablen mit einem Signifikanzniveau von kleiner gleich 10% aus der univariaten Analyse eingeschlossen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware IBM® SPSS® (IBM, Hamburg, Deutschland) durchgeführt (Version 26).

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und demographische Daten

Insgesamt erfüllten in dem Studienzeitraum 127 Patienten die Einschluss- und Ausschlusskriterien, 41 in der *Studiengruppe (BioIntegral)* und 86 in der *Kontrollgruppe*.

In der *BioIntegral-Gruppe* lag mittlere Alter lag bei 63 Jahren (95%-KI: 59-67), sechs (15%) waren weiblichen Geschlechts. Eine präoperative neurologische Symptomatik wiesen sechs Patienten (15%) auf. Die *Kontrollgruppe* war mit 69 Jahren (95%-KI: 66-72) signifikant älter und bestand zu 13% (n=11) aus Frauen. Eine präoperative Neurologie lag bei 19 Patienten (22%) vor. Die detaillierten demografischen Charakteristika und Komorbiditäten der Patientenkohorte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Bei allen Patienten erfolgte definitionsgemäß der Eingriff als Reoperation, wobei der mediane Zeitraum zwischen dem initialen Indexeingriff und der Reoperation in der *Studiengruppe* bei im Mittel bei 62 Monaten (95%-KI: 39-85) und in der *Kontrollgruppe* bei 47 Monaten (95%-KI: 37-58) lag.

Parameter	<i>BioIntegral</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	p-Wert
Alter (in Jahren) Median	63 (59-67) 66 (21)	69 (66-72) 73 (15)	0,008
Weiblich	6 (15%)	11 (13%)	0,785
Body mass index (kg/m ²) Median (IQR)	25,4 (24,2-26,5) 24,8 (2,85)	26,4 (25,4-27,3) 25,7 (3,34)	0,123
Euro Score II Median (IQR)	34,8 (27,3-42,3) 27,4 (33,4)	25,4 (23,2-27,5) 23,2 (11,7)	0,117
NYHA Klasse			< 0,001
I-II	23 (56%)	16 (19%)	
III-IV	18 (44%)	70 (81%)	
LVEF			< 0,001
>50%	33 (81%)	36 (42%)	
31-50%	7 (17%)	43 (50%)	
<30%	1 (2,4%)	7 (8,1%)	
Anzahl der Voroperationen Median (IQR)	1,2 (1,1-1,4) 1 (0)	1,1 (1,0-1,1) 1,0 (0)	0,008
Zeit seit der Indexoperation (in Monaten) Median	61,9 (38,5-85,4) 22,2 (102,7)	47,4 (36,9-57,9) 25,9 (61,1)	0,912
Frühe PVE	18 (44%)	28 (33%)	0,240
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	29 (71%)	75 (87%)	0,029
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	6 (15%)	28 (33%)	0,035
Chronische Niereninsuffizienz [#]	6 (15%)	36 (42%)	0,002
Hyperlipidämie	16 (39%)	49 (57%)	0,044
Pulmonale Hypertonie	2 (4,9%)	14 (16%)	0,089
Koronare Herzkrankheit	14 (34%)	34 (40%)	< 0,001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (2,4%)	12 (14%)	0,060
Nikotinabusus	14 (34%)	24 (28%)	0,536
Drogenabusus (i.v.)	1 (2,4%)	2 (2,3%)	1,000

Tabelle 8: Basisparameter. Die Daten sind, sofern nicht anders vermerkt, als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und/oder Median (25.-75. Perzentile) ausgewiesen. #: definiert als GFR<60ml/min gemäß Klassifikation nach ICD 10. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, IQR: Interquartilbereich (25. Bis 75. Perzentile), LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association.

Von den 41 Patienten der *Studiengruppe* mit Implantation eines BioIntegral Conduits, lag bei 19 (46%) ein Aortenklappenersatz ohne Bulbusbeteiligung vor, ein Ersatz der Aortenwurzel – entweder mit Klappenersatz oder -rekonstruktion nach David – war bei 17 Patienten (42%) durchgeführt worden. Bei acht Patienten (19%) war die Indexoperation als Notfalleingriff erfolgt. Sechs Patienten (15%) waren zwei Mal und 1 Patient sogar drei Mal voroperiert (Tabelle 9).

Indexoperation	BioIntegral
Aortenklappenersatz	19 (46%)
isoliert	13 (32%)
mechanisch	4 (9,7%)
biologisch	9 (22%)
mit Ersatz der Aorta ascendens	6 (15%)
Aortenwurzelersatz	17 (42%)
mit Klappenersatz nach Bentall	10 (24%)
mechanisch	3 (7,3%)
biologisch	7 (17%)
mit Klappenrekonstruktion nach David	7 (17%)
Ersatz der Aorta ascendens mit Klappenrekonstruktion*	5 (12%)

Tabelle 9: Voroperationen. Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. *: inkludiert Taschenplikaturen, Anuloplastiken oder Kommissuroplastiken (z.Bsp. nach Trusler).

Klinische imponierten bei einem großen Teil der Patienten der *Studiengruppe* vor allem unspezifische Symptome wie diffuse thorakale Schmerzen, Dyspnoe und verringerte Belastbarkeit (47%). Drei Patienten (7,3%) präsentierten sich präoperativ in einen stark reduzierten klinischen Zustand (NYHA IV) mit einer deutlich reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion von teils unter 20%. Die allgemeinen Symptome sind detailliert in Tabelle 10 aufgeführt.

Symptome	BioIntegral
Fieber (>38°C)	17 (41%)
Präoperative zerebrale Embolien	7 (17%)
AZ-Reduzierung	36 (88%)
unspezifische Symptome	20 (49%)

Tabelle 10: Die präoperativen Symptome

Laborchemisch zeigten sich erhöhte Entzündungszeichen (C-reaktive Protein (CRP) >0,5mg/ml, Interleukin 6 (IL6) >1ng/ml) bei 40 (98%) Patienten. Eine Blutkultur mit positivem Nachweis lag bei 27 Patienten (66%). Das Keimspektrum ist in Tabelle 11 aufgeführt. Alle Patienten wurden bereits präoperativ kalkuliert oder testgerecht antibiotisch behandelt.

Bei zwei Patienten zeigte sich weder laborchemisch ein Anstieg der Entzündungszeichen oder ein Keimwachstum in den Blutkulturen, noch lag klinisch der Verdacht auf eine Infektion nahe. Der operative Eingriff war durch eine aneurysmatische Erweiterung der ascendierenden Aorta bzw. die Insuffizienz einer Nahtreihe indiziert. Die Diagnose einer PVE erfolgte mittels PCR aus intraoperativ gewonnenem Material und wies *Propionibacterium acnes* bzw. *Streptococcus mitis* nach. Bei diesen erfolgte präoperativ keine antibiotische Vorbehandlung.

Präoperatives Keimspektrum	<i>BioIntegral</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	p-Wert
BCNIE	14 (34%)	18 (21%)	0,128
Staphylococcus aureus	4 (9,8%)	14 (16%)	0,420
Staphylokokken (ausgenommen Staph. aureus) Staphylococcus epidermidis	3 (7,3%) 3 (7,3%)	11 (12%)	0,546
Enterococcus faecalis	3 (7,3%)	20 (23%)	0,046
Streptokokken Streptococcus agalactiae Streptococcus anginosus Streptococcus hominis Streptococcus viridans	5 (12%) 1 (2,4%) 2 (4,8%) 1 (2,4%) 1 (2,4%)	11 (13%)	1,000
Andere gram-positive Keime	7 (17%)	10 (12%)	0,414
HACEK	0	1 (1,2%)	1,000
Pilze	0	1 (1,2%)	1,000

Tabelle 11: Präoperatives gesichertes Keimspektrum. Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. BCNIE: Blutkultur-negative infektiöse Endokarditis.

Als präoperative Bildgebung erfolgte bei allen Patienten mittels Computertomographie. Hier zeigten sich bei 95% (n=39) die Endokarditis-typischen Befunde. Bei 18 Patienten (44%) wurde die Diagnostik durch eine 18F-FDG-PET-Bildgebung ergänzt. Hierbei ergab sich in 17 Fällen (94%) eine vermehrte Glukoseaufnahme in den kritischen kardialen Bereichen als Indikator für eine Infektion. Die bildgebenden Verfahren und ihre positive Prädiktion sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Parameter	BioIntegral	
	durchgeführt	positiv [#]
Transthorakale Echokardiographie	12 (29%)	3 (25%)
Transösophageale Echokardiographie ergänzend	29 (71%)	28 (97%)
Computertomographie	41 (100%)	39 (95%)
18F-FDG-PET Computertomographie	18 (44%)	17 (94%)
Präoperative Befunde		
Vegetationen an der Aortenklappe/-prothese	2 (4.9%)	
Annulärer Abszess	16 (39%)	
Paravalvuläres Leck	4 (9.8%)	
Mediastinitis	4 (9.8%)	
Anastomoseninsuffizienz	9 (22%)	
Weiterführende Befunde:		
Vegetationen an der Mitralklappe	2 (4,8%)	
Vegetation an der Trikuspidalklappe	2 (4,8%)	

Tabelle 12: Bildgebenden Verfahren und Befunde. Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt.
[#]: Die Prozentzahl bezieht sich auf die jeweilig durchgeführten Untersuchungen.

3.2 Operative Daten

Die mittlere Operationszeit in der *Studiengruppe* betrug in toto 7,81 Stunden (95%-KI: 7,2-8,5). Für den Anschluss an die Herz-Lungenmaschine erfolgte die arterielle Kanülierung bei 14 Patienten (34%) direkt in der Aorta, bei 18 (44%) wurde die Arteria subclavia rechts und bei 9 (22%) die Arteria femoralis angeschlossen. Eine Initiierung der Extrakorporalen Zirkulation vor Sternotomie war bei 6 Fällen (15%) indiziert.

Entsprechend der Einschlusskriterien wurde bei allen Patienten proximal ein Ersatz der Aortenwurzel mit dem BioIntegral Conduit durchgeführt. Distal erfolgte der Ersatz bis in den Aortenbogen hinein mit der Notwendigkeit eines hypothermen Kreislaufstillstandes bei 21 Patienten (51%), bei allen übrigen erfolgte die distale Anastomisierung noch im Bereich der distalen Aorta ascendens. Bei 24% wurde aufgrund der Gewebedestruktion im Bereich der Koronarostien ein Anlegen von einem oder mehrerer venöser Bypässe notwendig. Eine detaillierte Aufstellung der intraoperativen Daten ist in Tabelle 13 aufgeführt.

Parameter	<i>BioIntegral</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	p-Wert
Operative Zeiten			
Dauer an der Herz-Lungenmaschine (min.) Median (IQR)	287 (264-311) 267 (114)	169 (154-185) 150 (83)	< 0,001
Dauer der Aortenklemmzeit (min.) Median (IQR)	182 (166-198) 170 (63)	112 (101-122) 103 (59)	< 0,001
Hypothermer Kreislaufstillstand	21 (51%)	-	-
Dauer des Kreislaufstillstands (min.) Median (IQR)	48 (34-62) 37 (36)	-	-
Dauer antegrade zerebrale Perfusion (min.) Median (IQR)	43 (31-55) 36 (31,5)	-	-
Implantate			
Klappengröße Median (IQR)	25 (25-26) 25 (4)	24 (24-25) 25 (2)	0,012
	19mm	-	1 (1,2%)
	21mm	-	8 (9,3%)
	23mm	16 (39%)	34 (40%)
	25mm	9 (22%)	30 (35%)
	27mm	11 (29%)	11 (13%)
	29mm	5 (12%)	2 (2,3%)
Begleitverfahren			
Proximaler Bogenersatz	19 (46%)	-	-
Totaler Bogenersatz	2 (4,8%)	-	-
Geplante aortokoronare Bypässe*	3 (7,3%)	2 (2,3%)	0,327
„Nicht geplante“ aortokoronare Bypässe#	10 (24%)	0	< 0,001
Mitralklappeneingriff	4 (9,8%)	15 (17%)	0,300
Trikuspidalklappeneingriff	3 (7,3%)	3 (3,5%)	0,387

Tabelle 13: Operative Parameter. Die Daten sind, sofern nicht anders vermerkt, als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und/oder Median (25.-75. Perzentile) ausgewiesen. IQR: Interquartilbereich (25. Bis 75. Perzentile), min.: Minuten; *: aufgrund einer koronaren Herzerkrankung; #: aufgrund von ostialen Verletzung oder intraoperativer Malperfusion.

Alle operativen Eingriffe verliefen grundsätzlich technisch erfolgreich, dennoch verstarben 9,7% (n=4) der Patienten der *Studiengruppe* intraoperativ aufgrund einer Kombination aus globalem myokardialen Pumpversagen und einer chirurgisch nicht beherrschbaren Blutungssituation. Im Folgenden wird genauer auf diese Patienten eingegangen:

- Der erste Patient war 82 Jahre alt und stellte sich mit einer schweren Prothesenendokarditis 7 Jahre nach Indexoperation mit *Streptococcus sanguinis* und *Staphylococcus aureus* in den Blutkulturen vor. Intraoperativ musste aufgrund der Gewebedestruktion ein aortokoronarer Venenbypass auf die rechte Kranzarterie angelegt und das native Ostium verschlossen werden. Der Versuch einer Stabilisierung durch Implantation eines ECLS-Systems (Extracorporeal Life Support) verlief erfolglos. In der Folge kam es zum globalem Pumpversagen und, wie bei allen weiteren Patienten, einer unstillbaren Blutung.
- Der zweite Patient war 67 Jahre alt und bereits präoperativ kardial dekompensiert bei ischämischer Kardiomyopathie (linksventrikuläre Pumpfunktion 20%). In den Blutkulturen konnte ein MRSA nachgewiesen werden.
- Der dritte Patient, 56 Jahre alt, litt an einer Protheseninfektion nach Ersatz der Aortenwurzel durch einen klappentragenden Conduit. Zudem bestand eine native Trikuspidalklappenendokarditis sowie ein endokarditis-bedingter Ventrikelseptumdefekt (VSD). Die Blutkulturen wiesen *Propionibacterium acnes* nach. Auch hier verlief der Stabilisierungsversuch mittels ECLS-System frustan.
- Patientin vier, 70 Jahre alt, zeigte ebenfalls einen Protheseninfekt nach kombiniertem Aortenwurzel- und -klappenersatz bei akuter Stanford-Typ A Aortendissektion. Neben dem erneuten Ersatz des Bulbus war aufgrund der Grunderkrankung auch der Ersatz des kompletten Aortenbogens notwendig. Intraoperativ zeigte sich dann eine Dissektion der linken Koronararterie mit konsekutiver Anlage von zwei venösen Bypässen auf Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus. Auch in diesem Fall erfolgte die erfolgreiche Implantation eines ECLS-Systems.

3.3 Postoperative Morbiditäten und Krankenhausaufenthalt

Die postoperativen Ergebnisse sind in der Tabelle 14 aufgeführt. Neben den oben genannten Fällen war die Implantation einer ECLS (Extrakorporalen Membran-Oxygenierung) aufgrund eines Herzversagens bei weiteren 34% der Patienten in der *Studiengruppe* notwendig, in der *Kontrollgruppe* lediglich bei 11%. Knapp 50% der Patienten mit destruierender Endokarditis benötigten eine Re-thorakotomie aufgrund einer Nachblutung, im Vergleich dazu 20% in der *Kontrollgruppe* ohne komplexe Destruktion. Zweiundzwanzig Prozent der Patienten mit Wurzelbeteiligung zeigten einen kompletten und permanenten atrioventrikulären Block, der eine Schrittmacherimplantation erforderlich machte.

Parameter	<i>BioIntegral</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	p-Wert
Postoperativen Beatmungszeit (Stunden) Median (IQR)	149 (56-242) 48 (163)	64 (30-98) 18 (16)	0,028
Aufenthalt auf der Intensivstation (Tage) Median (IQR)	12 (8-16) 7 (14)	7 (5-9) 4 (5)	0,002
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage) Median (IQR)	26 (19-34) 21 (16)	17 (14-19) 14 (10)	< 0,001
Operative Mortalität	12 (29%)	15 (17%)	0,164
Low Cardiac Output Syndrome	15 (37%)	19 (22%)	0,092
ECLS-Unterstützung	14 (34%)	9 (11%)	0,002
Tracheotomie	7 (17%)	9 (11%)	0,391
Pneumonie	19 (46%)	25 (29%)	0,073
Schrittmacherimplantation	9 (22%)	13 (15%)	0,452
Re-Thorakotomien	20 (49%)	17 (20%)	0,001
Nierenersatzverfahren	17 (42%)	14 (16%)	0,004
Zerebrovaskuläre Ereignisse	5 (12%)	22 (26%)	0,106

Tabelle 14: Postoperativer Verlauf. Die Daten sind, sofern nicht anders vermerkt, als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und/oder Median (25.-75. Perzentile) ausgewiesen. IQR: Interquartilbereich, min.: Minuten; #: die intraoperativ verstorbenen Patienten sind ausgeschlossen.

Die operative Mortalität, sprich die Patienten die während des stationären Aufenthaltes und/oder innerhalb der ersten 30-Tage nach operativem Eingriff verstarben, lag in der *Studiengruppe* bei 29%. Von den Überlebenden konnten 51% (n=21) direkt in eine Anschlussheilbehandlung verlegt werden, jeweils 9,7% (n=4) wurden in eine neurologische Frührehabilitation oder ein Weaningzentrum transferiert.

Zum Zeitpunkt der Entlassung betrug die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $53\pm 11\%$. Die Klappenfunktion war gut und zeigte echokardiographisch einen mittleren bzw. maximalen Gradienten über der Aortenklappe von $7\pm 2\text{mmHg}$ und $14\pm 4\text{mmHg}$.

3.3.1 Neurologische Komplikationen

Bei 5 Patienten (12%) wurden postoperativ neurologische Komplikationen beobachtet. Diese Komplikationen variierten vom ischämischen Schlaganfall (engl.: *disabling stroke*) bis hin zum hypoxischen Hirnschaden. Alle Patienten hatten einen schweren und komplexen intraoperativen Verlauf mit einer Klemmzeit >190 min, eine intraoperativ schwer destruierte PVE. Ein Patient hatte bereits präoperativ eine Hemiparese.

3.4 Langzeitergebnisse

3.4.1 Follow-up nach 6 Monaten

Im Rahmen des 6-monatigen Follow-ups bestanden keine klinischen Hinweise auf eine aktive Infektion. Details werden in Tabelle 14 zusammengefasst.

Die Prothesenfunktion in der transthorakalen Echokardiographie zeigte bei allen Patienten eine suffiziente Klappenfunktion ohne Insuffizienz, paravalvuläre Leckage oder strukturelle Klappenveränderungen. Der mittlere und maximale Gradient über der Aortenklappe betrug $7\pm 2\text{mmHg}$ und $14\pm 4\text{mmHg}$ und waren somit identisch zu den direkt postoperativen Gradienten über der Klappenprothese.

Bildmorphologisch zeigte sich ausschließlich regelrechte postoperative Befunde ohne Hinweise auf eine Infektion oder Anastomoseninsuffizienzen.

3.4.2 Langzeitergebnisse

Das mittlere Follow-up der *Studiengruppe* betrug 54,1 Monate (95%-KI: 43,1-65,0), entsprechend 4,5 Jahre. Tabelle 15 fasst den klinischen und bildmorphologischen Verlauf zusammen.

Parameter		Zeitpunkt der Erhebung			
		Entlassung n=29	30 Tage n=29	6-12 Monate n=27	Letzte Kontakt n=24
AZ	gut	20 (69%)	20 (69%)	21 (78%)	23 (96%)
	reduziert	5 (17%)	5 (17%)	5 (19%)	1 (4,2%)
	eingeschränkt	4 (14%)	4 (14%)	1 (3,7%)	-
Neurologie	unauffällig	17 (59%)	21 (72%)	23 (85%)	24 (100%)
	CIP	7 (24%)	3 (10%)	1 (3,7%)	-
	Komplikation	5 (17%)	5 (17%)	3 (11%)	-
TTE	LVEF (%)	53±11	55±9	56±9	-
	Gradient (mmHg)				-
	mittlerer	7±2	8±3	7±2	
maximaler	14±4	16±5	14±4		
Reinfektion		0	1 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (4,8%)
Gesamtmortalität		12 (29%)	12 (29%)	14 (34%)	17 (42%)

Tabelle 15: Vergleichende Ergebnisse im zeitlichen Verlauf. Die Daten sind, sofern nicht anders vermerkt, als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Die Prozentzahl bezieht sich, ausgenommen der Parameter „Reinfektion“ und „Gesamtmortalität“, nicht auf das Gesamtkollektiv, sondern auf die in der Beobachtung befindlichen Patienten. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und/oder Median (25.-75. Perzentile) ausgewiesen. AZ: subjektiver Allgemeinzustand; CIP: Critical-Illness Polyneuropathie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionfraktion.

3.4.2.1 Langzeitüberleben

Während der Nachbeobachtungszeitraums starben weitere fünf Patienten, davon traten zwei Todesfälle im ersten postoperativen Jahr auf:

Ein Patient verstarb aufgrund eines respiratorischen Versagens, zwei Patienten aufgrund von Reinfektionen, ein Patient wegen eines Multiorganversagens und bei einem Patienten war die Todesursache unklar.

Das Überleben nach einem, drei und fünf Jahren wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren in der *Studiengruppe* auf 72% (95%-KI: 55-83), 64% (95%-KI: 47-77) und 60% (95%-KI: 42-74) geschätzt, in der *Kontrollgruppe* auf 79% (95%-KI: 67-87), 75% (95%-KI: 62-84) und 69% (95%-KI: 54-80) (Abbildung 14).

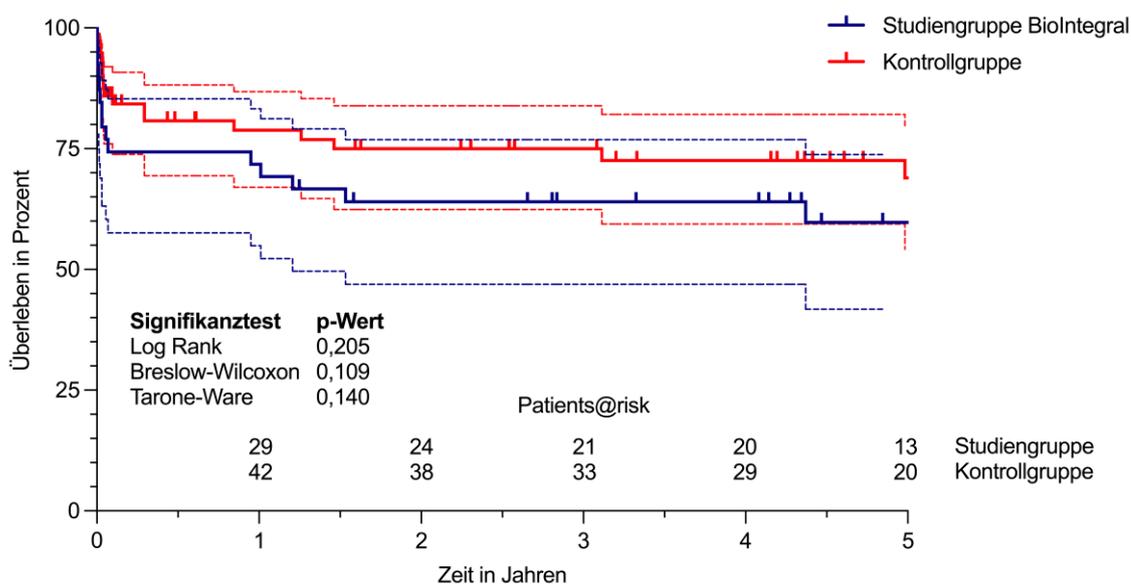


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

3.4.2.2 Reinfektionen und Reoperationen

Alle Patienten wurden postoperativ testgerecht mit intravenösen Antibiotika für mindestens vier bis sechs Wochen oder gemäß den Richtlinien für PVE behandelt. Während der Nachbeobachtungszeit traten insgesamt 2 Reinfektionen (4,6%) in der *Studiengruppe* auf. Eine ist aufgrund des Zeitraumes als nicht ausgeheilte Infektion, eine als reaktivierte oder Neuinfektion zu werten. Bei beiden Fällen gab es keine Möglichkeit einer erneuten chirurgischen Option, so dass diese Fälle konservativ bzw. palliativ behandelt wurden. Es wurde im Beobachtungszeitraum keine Reoperationen durchgeführt.

Mit der Kaplan-Meier-Funktion wird folglich für die *Studiengruppe* die Freiheit von Reinfektion und/oder Reoperation nach einem, drei und fünf Jahren mit 97% (95%-KI: 78-100), 97% (95%-KI: 78-100) und 90% (95%-KI: 64-98) geschätzt, für die *Kontrollgruppe* 100%, 95% (95%-KI: 82-99) und 85% (95%-KI: 66-93) (Abbildung 15).

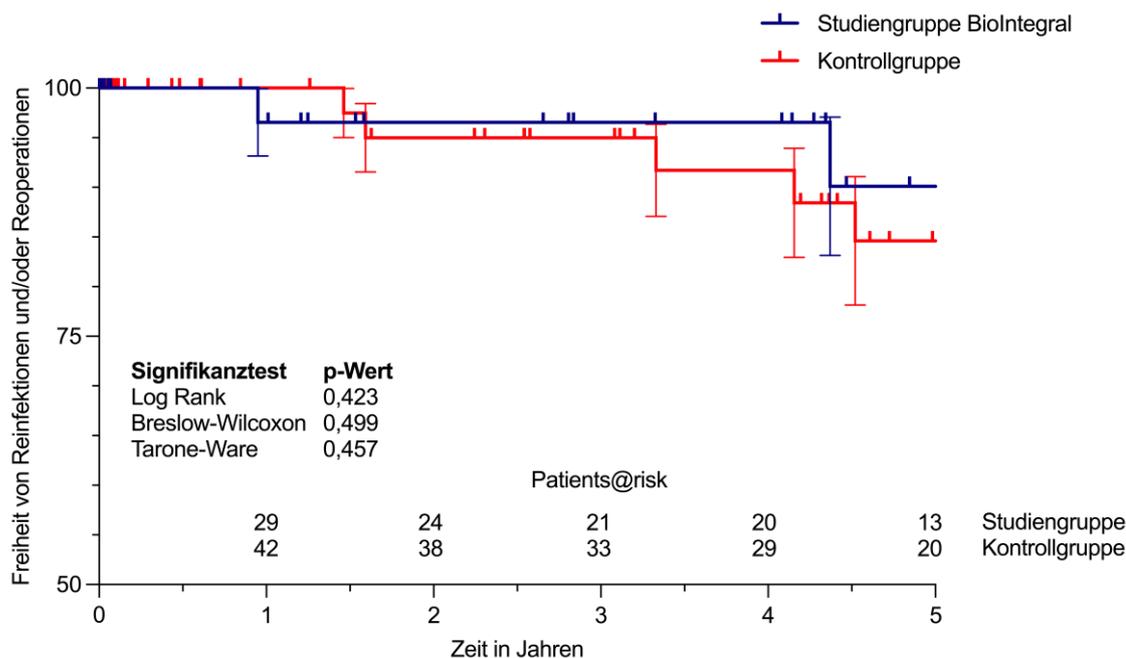


Abbildung 15: Freiheit von Reinfektionen und Reoperation

4. Diskussion

Infektion von Strukturen des Herzklappenapparates mit Einbeziehung des Aortenannulus oder der Aortenwurzel ist eine schwerwiegende Komplikation einer infektiösen Endokarditis und mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Ein Abszess im Bereich der Aortenwurzel wird dabei je nach Studie bei bis zu 46% der Endokarditiden beobachtet [1]. Neben der antibiotischen Behandlung der Infektion, ist die chirurgische Sanierung des destruierten Gewebes bei solch weitreichenden Infektionen ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes. In diesen Fällen ist somit oftmals der Ersatz der kompletten Aortenwurzel mit einem klappentragenden Conduits notwendig. Aufgrund der Komplexität dieser Eingriffe sind in der Literatur nur wenige Fallstudien zu dieser Thematik veröffentlicht, die zudem unterschiedlichstes Prothesenmaterial für den jeweiligen Ersatz der Herzklappe und der Aorta favorisieren. Die vorliegende Arbeit fokussiert sich in diesem Zusammenhang auf den Ersatz mittels rein biologischen, xenogenen Materials. Dabei werden sowohl präoperative Parameter, chirurgische Ergebnisse als auch die Haltbarkeit und die Anfälligkeit für Reinfektionen im Verlauf untersucht. Die Patientenkohorte setzt sich ausschließlich aus Fällen mit seltener komplexer Destruktion im Bereich der Aortenwurzel zusammen. Um der Komplexität dieser Eingriffe Rechnung zu tragen, wurden die operativen Ergebnisse mit Reoperationen verglichen, bei denen die Aortenklappenprothese singularär gewechselt und die Aortenwurzel nicht mitangegangen werden musste,

4.1 Diagnosestellung

Die Diagnosesicherung einer infektiösen Endokarditis benötigt einen multimodalen Ansatz. Als Goldstandard für die Diagnosestellung werden dabei v.a. die Duke Kriterien herangezogen. Trotz zahlreicher Modifikationen und Ergänzungen im Laufe der Zeit, zeigen Studien, dass bei bis zu 15% der Patienten mit einer gesicherten Endokarditis die Duke Kriterien nicht zielführend waren oder zutreffend sind [73]. Folglich benötigt eine ganzheitliche Betrachtung die Integration von klinischen Befunden, mikrobiologischen Analysen und weiterführenden bildgebenden Verfahren [2].

Die Echokardiographie ist, wie bereits oben beschrieben, ein zentraler Bestandteil der Befundsicherung einer infektiösen Endokarditis. In Bezug auf native Klappenendokarditiden (NVE), zeigt z.Bsp. die transthorakale Echokardiographie für den diagnosesichernden Nachweis einer Vegetation eine gute Spezifität (mehr als 90%) bei einer moderaten Sensitivität (ca. 75%) [2]. Die Genauigkeit der Echokardiographie ist bei Prothesenendokarditiden, die in dieser Arbeit ausschließlich untersucht wurden, deutlich reduziert, da das Fremdmaterial durch die Schallauslöschung die Visualisierung

möglicher Vegetationen und die Beurteilung einer paravalvulären Ausdehnung deutlich erschweren [74]. In der vorliegenden Studie konnte die primäre Diagnosesicherung im überwiegenden Teil – nämlich in ca. drei Viertel der Fälle – erst durch eine transösophageale Echokardiographie erfolgen. Die transthorakale Echokardiographie war lediglich in einem Viertel der Fälle zielführend.

Eine Computertomographie (CT) ist insbesondere für Evaluation von periannulären Strukturen wegweisend [74]. Alle Patienten in unserer Kohorte erhielten eine CT-Diagnostik und Endokarditis-typische Befunde konnten in 95% aller Fälle nachgewiesen werden. Unserer Erfahrung nach sind CT-Untersuchungen besonders im Rahmen von PVE hilfreich, um das Ausmaß der Gewebedestruktion zu quantifizieren, die anatomischen Strukturen zu begutachten und eine detaillierte operative Planung zu ermöglichen. In fraglichen oder diagnostisch herausfordernden Fällen kann die FDG-PET zusätzliche Informationen liefern. Vergleicht man die Ergebnisse mit den Duke Kriterien, so wird eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 73% erreicht [74]. Ungefähr die Hälfte der hier eingeschlossenen Patienten erhielt präoperativ eine weiterführende FDG-PET-Untersuchung und annähernd 94% hatten einen positiven Befund in dieser erweiterten Bildgebung. Ursächlich für den hohen Anteil an Schnittbildgebung ist sicherlich die Fokussierung auf ausschließlich PVEs in dieser Studie. Diese benötigen zur Sicherung der Diagnose und des Ausmaßes der Infektion unserer Auffassung nach eine umfangreichere Diagnostik, um eine geeignete Risikostratifizierung vorzunehmen.

Die weiterführenden Befunde, abgesehen von Vegetationen an der nativen oder prosthetischen Aortenklappe, waren überwiegend annuläre Abszesse (39%) und paravalvuläre Leckagen (9,8%). Eine zusätzliche Beteiligung der Mitral- oder Trikuspidalklappe wurde jeweils in knapp 5% der Fälle beschrieben. Ungefähr ein Fünftel der Patienten wies zudem eine zusätzliche Anastomoseninsuffizienz nach zuvor erfolgten Aortenersatz auf. Ob diese infektionsbedingt oder aufgrund der Gewebequalität auftrat, lässt sich retrospektiv nicht zuordnen. Nichtsdestotrotz ist bei Patienten mit zuvor stattgehabten aortenchirurgischen Eingriff eine weiterführende angiographische und szintigraphische Schnittbildgebung präoperativ hilfreich, um das zwingende Ausmaß der notwendigen chirurgischen Sanierung festzulegen. Grundsätzlich sollte allerdings die Resektion sämtlichen Fremdmaterials angestrebt werden [75].

Die Diagnosesicherung – und letztendlich auch die Therapieplanung – erfordert folglich nicht nur einen multimodalen, sondern auch einen interdisziplinären Ansatz, idealerweise im einem Endokarditis-Team. Studien konnten zeigen, dass dezidierte Teams, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen, Anästhesisten und

Radiologen, genauso wie Neurologen und Neurochirurgen, zu einer früheren Diagnosesicherung, einer besseren Therapiestrategie, einer gesteigerten Compliance bezüglich der antimikrobiellen Therapie, einer reduzierten Inzidenz von akutem Nierenversagen und weniger Todesfällen durch embolische Ereignisse oder Multiorganversagen führen [76,77].

4.2 Kausales Keimspektrum

Eine PVE wird in 3-4% aller Klappenoperationen innerhalb von 5 Jahren nach erfolgter Indexoperation beobachtet und betrifft mechanische wie biologische Prothesen gleichsam [2]. Frühe PVE, eigentlich definiert als infektiöse Endokarditis innerhalb des ersten Jahres nach Indexoperation, tritt typischerweise innerhalb der ersten 2 Monate nach Operation auf und ist vornehmlich durch koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) oder Staphylokokken der Aureus-Familie verursacht. Jenseits des ersten Jahres, entspricht das Keimspektrum einer PVE der einer nativen Klappenendokarditis [2]. In unserer Studienkohorte bestand das Keimspektrum hauptsächlich aus dem grampositiven *Cutibacterium acnes* (ehemals *Propionibacterium acnes*) (12%), *Staphylococcus aureus* (9,8%) und *Staphylococcus epidermidis* (7,3%). Mykosen durch *Candida*-Spezies trat lediglich bei einem Patienten auf. Bei 14 Patienten konnte allerdings kein kausaler Zusammenhang zwischen Endokarditis und verursachendem Keim hergestellt werden. Interessant dabei ist grundsätzlich der hohe Anteil an *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) in beiden Gruppen – *Studien- und Kontrollgruppe*. *C. acnes* wird nahezu ausschließlich bei prothetischen Infektion isolierte und die Diagnose wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion gestellt [78]. Obwohl *C. acnes* im allgemeinen lediglich eine geringe Virulenz zugeschrieben wird, so kann dieses Bakterium zu fatalen Infektionen wie zerebrale Abszesse, Osteomyelitiden, Endophthalmitiden, subdurale Empyeme und eben Endokarditiden führen [79].

Bei ungefähr einem Fünftel der Patienten mit Infektion im Bereich der Aortenklappe, entwickeln im Verlauf einen periannulären Abszess. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, betrifft dieses überwiegend prothetische Klappen und Infektionen mit koagulase-negative Staphylokokken (CoNS). In der vorliegenden Studie wurden periannuläre Abszesse bei 39% der Patienten der *Studiengruppe* und 33% der *Kontrollgruppe* beobachtet. Elgalad et al. zum Beispiel berichten in Ihrer Studie, in der Sie ausschließlich Patienten untersucht haben, bei denen die Infektionen auf den Annulus übergegriffen hat, dass CoNS in 18% und *Staphylococcus aureus* in 17% als der ursächliche Keim identifiziert werden konnte [80]. Dies ist vom Keimspektrum her vergleichbar mit unseren Daten.

Szzechowicz et al. haben sich ebenfalls auf ausgedehnt destruktive Aortenklappen-endokarditiden mit der Notwendigkeit eines Aortenwurzelersatzes fokussiert [81]. In Ihrer Studie waren 39% native Endokarditiden, 10% frühe und 51% späte Protheseninfektionen. Streptokokken wurden dabei in 19% der nativen, jedoch bei keiner prothetischen Endokarditis gefunden, während erwartungsgemäß koagulase-negative Staphylokokken für 63% der frühen PVE verantwortlich waren. Knapp 43% der Patienten erhielten anfangs eine unzureichende antibiotische Behandlung. Bezüglich der Risikostratifizierung konnte kein spezifischer Mikroorganismus als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, dagegen waren eine aortoventrikuläre Dehiszenz, zusätzliche koronarchirurgische Eingriffe und eine verzögerte Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

In der vorliegenden Studienkohorte wurden nicht ganz die Hälfte als frühe PVE eingestuft. In der Literatur sind besonders diese frühen Protheseninfektionen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Diese wird v.a. auf die Komorbiditäten, ursächlichen Keime (v.a. *Staphylococcus aureus*) und den doch häufig umfangreicheren Destruktionen zurückgeführt [82,83].

Die Identifikation des spezifisch zugrundeliegenden Keimspektrums ist somit essenziell für die optimale Behandlungsstrategie und Risikostratifizierung. Verzögerungen in der mikrobiologischen Diagnose resultiert in einer späten Initiierung einer adäquaten mikrobiellen Therapie und beeinflusst nachweislich Morbidität und Mortalität [84].

4.3 Chirurgische Strategie

Die chirurgische Sanierung einer infektiösen Endokarditis erfolgt in 40-50% der nachgewiesenen Fälle. Dabei gibt es drei grundlegende Indikationen: Klappendysfunktion mit konsekutiver Herzschwäche, eine unkontrollierte Infektion und die Prävention von Embolien. Ziel des chirurgischen Eingriffes ist somit die Wiederherstellung der kardialen Anatomie und die Eradikation der Infektion.

Komplexe Infektionen im Bereich der strukturellen Einheit aus Aortenklappe, Aortenannulus und den Sinus valsalvae, wie in der untersuchten Studienkohorte dieser Arbeit, stellt eine gravierende Herausforderung in Bezug auf die chirurgische Behandlungsstrategie dar [81]. Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach Umfang und Ausmaß der Gewebedestruktion. Besonders im Rahmen der hier untersuchten prothetischen Endokarditiden ist die Inzidenz von paravalvulären Abszessen im Annulusbereich sehr hoch und wird in der Literatur teils mit 50% bis 100% angegeben [27]. Ursächlich hierfür ist die Schwachstelle der meisten Prothesenklappen: der Nahtring. Dieser besteht häufig aus Fremdmaterial und/oder ist von Nahtmaterial

durchzogen. Somit liegt die Primärinfektion, wie bereits oben ausführlich beschrieben, bei der PVE im Annulusbereich, sprich dem fibrösen Herzskelett [85,86].

Eine Beteiligung des Aortenannulus erfordert teils eine radikale Resektion und aufwendige Rekonstruktion des destruierten fibrösen Herzskelettes. Kleinere und mittelgroße Defekte können durch autologes oder bovines Patchmaterial lokal repariert werden, während Dacron-Gewebe für die Rekonstruktion größerer Flächen oder Defekte an den Sinus der Aortenwurzel geeignet sind [87]. Dies war der primäre Ansatz bei Abszessformationen in der *Kontrollgruppe*.

In vielen Fällen ist jedoch ein Ersatz der gesamten strukturellen Aortenwurzel notwendig. Der Ersatz der Aortenwurzel ermöglicht das Anbringen der Naht in nicht infiziertem, gesundem Gewebe. Falls erforderlich, können transmurale Nähte verwendet werden und so die Nahtreihe am interventrikulären Scheitel befestigen. Allerdings erfordert ein Aortenwurzelerersatz auch die Reimplantation der linken und rechten Koronararterie und erhöht somit das operative Risiko deutlich.

In solchen Fällen ist die Wahl des prothetischen Materials ungleich schwerer als bei „einfachen“ isolierten Aortenklappenersätzen. Die chirurgischen Prinzipien schreiben einen minimalen Einsatz synthetischer Materialien im infizierten Bereich vor. Daher wird das optimale Material für den Aortenwurzelerersatz, der doch recht umfangreich ist, kontrovers diskutiert [66]. Neben der reduzierten Infektanfälligkeit spielen Faktoren wie Haltbarkeit und Funktionalität eine ebenso entscheidende Rolle.

Unter den rein biologischen Conduits, sprich funktionelle Einheit aus Klappe in Aortenposition und tubulärem Graft), favorisieren einige Autoren humane Allografts (sprich: Homografts) oder pulmonale Autografts im Sinne einer Ross-Operation, beide jedoch mit Limitationen. Humane Allografts sind nur begrenzt verfügbar und zeigen teils exzeptionelle Verkalkungen im Verlauf, die eine spätere Reoperation enorm erschweren. Pulmonale Autografts erfordern eine sehr komplexe Operation. Hierbei wird die Pulmonalklappe nebst Pulmonalishauptstamm zum Ersatz der funktionellen Einheit aus Aortenklappe und Aortenwurzel benutzt, während die eigentliche Pulmonalklappe wiederum durch einen biologischen Conduit ersetzt wird.

In der vorliegenden Studie erfolgte der Ersatz der Aortenwurzel durch den kommerziell verfügbaren, rein xenogenen Conduit No-React® BioIntegral [88]. Das No-React® Gewebe, also speziell behandeltes bovines Perikard, zeigte in tierexperimentellen Studien keinerlei Fremdkörperreaktion und somit eine gute Biokompatibilität, geringe Verkalkungstendenzen und eine geringe Degeneration über die Zeit [89]. Die Implantation des Conduits ist chirurgisch einfach und reproduzierbar, wie die Daten der vorliegenden Studie sowie anderer zeigt [90].

Die hämodynamischen Eigenschaften des Conduits sind sehr gut. Die vorliegenden Daten zeigen einen transvalvulären Gradienten von 7 ± 2 mmHg. Diese Ergebnisse werden durch andere Studien gestützt. Wendt et al. berichten von einem durchschnittlichen mittleren Gradienten von 11,5 mmHg und konnten im Vergleich zu einem „konventionellen“ Conduit (BioValsalva Vascutek Terumo, Renfrewshire Scotland) keinen Unterschied in Hinblick auf den Druckgradienten, die effektive Klappenöffnungsfläche oder die Rate an Klappeninsuffizienzen feststellen [91]. Puehler et al. bestätigen ebenfalls die gute Performance der xenogenen Klappe und fanden einen durchschnittlichen mittleren Gradienten von 11,3 mmHg [90].

4.4 Operative Ergebnisse

Patienten, die im Zuge einer Reoperation einen Wurzelersatz benötigen, unterliegen grundsätzlich einem hohen operativen Risiko. Je nach zugrundeliegender Kohorte wird die operative Mortalität in der Literatur mit 5,0 bis 18% angegeben [92–97]. Aber auch die postoperativen Morbiditäten sind verhältnismäßig hoch. So werden Nachblutungen bei 3,6-9,8%, Nierenversagen bei 2,5-10%, Schlaganfälle bei 1,8-4,4% und Septitiden bei 3,6-8,3% beobachtet. Das 5-Jahresüberleben wird nach solchen Eingriffen auf 65-77% geschätzt. Technisch ist in diesem Zusammenhang vor allem auf die „echten“ Wurzel-Reoperationen hinzuweisen – sprich eine erneute Operation nach bereits erfolgten Wurzelersatz. Diese sind besonders technisch aufwendig und somit deutlich risikoreicher. In der Literatur werden diese jedoch selten separat betrachtet. Gleiches gilt für Wurzeleingriffe aufgrund einer Infektion. Folglich ist die operative Mortalität zwischen 20 und 35% anzurechnen [90,98–101].

Die technische Komplexität dieser Eingriffe drückt sich in der vorliegenden Arbeit v.a. durch die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant längeren Zeiten an der Herz-Lungenmaschine und im kardioplegen Herzstillstand aus. Obwohl es sich bei der Kontrollgruppe ebenfalls um Reoperationen handelt, werden im Mittel und Median knapp 70 Minuten länger für den eigentlichen chirurgischen Eingriff benötigt. Zudem traten unverhältnismäßig häufig – bei einem Viertel der Fälle – Probleme im Bereich der Koronarostien und Blutungskomplikationen auf, was als eine Reflektion der Gewebedestruktion zu werten ist. Dies zugrunde legend und unter Berücksichtigung der Literatur ist die operative Mortalität von 29% im erwartbaren Bereich. Die proportional hohe Mortalität der *Kontrollgruppe* stützt zudem die Hypothese, dass ein nicht unwesentlicher Teil des Risikos auch auf der Grunderkrankung der PVE selbst basiert. Die postoperativen Morbiditäten der *Studiengruppe* lassen sich aufgrund der doch großen Heterogenitäten in den veröffentlichten Kohorten schwer einordnen. Auffallend ist sicherlich der hohe Prozentanteil an akuten Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit,

wobei bereits knapp die Hälfte eine eingeschränkte Nierenfunktion präoperativ aufwies. Nichtsdestotrotz zeigt sich v.a. im Vergleich zur *Kontrollgruppe* die deutlich verlängerte Rekonvaleszenz dieser Patienten mit allerdings vergleichbarer Langzeitprognose nach erfolgter Krankenhausentlassung. Hier liegt die untersuchte Studienkohorte im Bereich der publizierten Kohorten in der Literatur.

4.5 Langzeitprognose

4.5.1 Rezidiv und Reinfektion

Eine wiederkehrend-aufretende infektiöse Endokarditis (IE) ist eine schwerwiegende Komplikation und kann jederzeit, auch nach bereits überstandener initialer Infektion, aufkeimen. Die Lebenszeitprävalenz für wiederkehrende oder erneut-aufretende Infektionen wird mit zwischen 2 und 31 % geschätzt [102]. Farinas et al. berichten, dass Patienten, die aufgrund einer Endokarditis einen Aortenklappenersatz erhielten, ein vierfach bis sechsfach erhöhtes Risiko für eine Reinfektion haben. Die aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften unterscheiden dabei zwischen zwei Typen des Wiederauftretens: „relapse“, also „*Rezidiv*“, und „*Reinfektion*“ [1]. „*Rezidiv*“ bezeichnet eine erneute Episode von infektiöser Endokarditis mit denselben Mikroorganismen wie bei der Indexinfektion, „*Reinfektion*“ eine Episode mit unterschiedlichen Mikroorganismen im Vergleich zur Indexinfektion. Eine PVE stellt dabei einen unabhängigeren Risikofaktor für eine wiederkehrende Infektion dar [103].

Aus Sicht der infektiologischen Langzeitprognose, wird ein Homograft grundsätzlich als das am besten geeignete Material angesehen [40]. Wie bereits oben beschrieben, werden aufgrund der limitierten Verfügbarkeit heutzutage aber eher Conduits aus Kunststoffrohrprothesen mit einer entsprechend eingebrachten biologischen oder mechanischen Klappenprothese verwendet [39]. Jassar et al. berichten über eine Reinfektionsrate, wobei Reinfektion nicht in der oben genannten Definition zu verstehen ist, von 16,6%. Sie konnten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen mechanischen Klappenprothesen, biologischen Klappenprothesen oder Homografts feststellen und beschrieben ein infektionsfreies Intervall von 5 Jahren bei 74±10% künstliches, 89±6% für biologisches und 64±14% für allogenes Material ($p=0,10$) [104]. Kaya et al. untersuchten in Ihrer Studie das Vorgängermodell des hier verwandten Conduits, das Shelhigh BioConduit, bei 175 Patienten mit PVE und berichteten bei 7,3% der Patienten über eine blutkulturpositive Endokarditis in einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren [105]. Klinische Studien haben gezeigt, dass das No-React® BioConduit eine vergleichbare oder sogar verbesserte Infektionsresistenz aufweist [106,107]. In der vorliegenden Studie wurden in einem medianen Beobachtungszeitraum von 4 ½ Jahren (Intervall von 1 bis 9 Jahren) nur bei

2 Patienten (4,8%) eine erneute Infektion im Sinne einer *Reinfektion* gefunden. Daraus errechnet sich eine geschätzte Freiheit von *Reinfektion und/oder Reoperation* von 90% nach 5 Jahren. Im Vergleich zur *Kontrollgruppe* ist somit trotz des doch umfangreicheren Fremdmaterials keine erhöhte Rezidiv- und Reinfektionsrate zu verzeichnen. Synthetischen Prothesen, pulmonale Autografts und Homografts weisen im Literaturvergleich deutlich höhere Raten von Endokarditis-bedingten Reoperation und Klappenversagen auf [108,109]. Der Grund für die erhöhte Resistenz von No-React®-Gewebe ist nicht vollständig geklärt. Als mögliche Erklärung wird vor allem die bessere Endothelialisierung der Oberflächen, die mit dem Blut in Kontakt kommen, diskutiert [110].

4.5.2 Haltbarkeit

Echokardiographiedaten lagen in der dieser Arbeit für einen mittleren Untersuchungszeitraum von $4,2 \pm 0,5$ Jahren vor. In diesem Verlaufszeitraum wurde keine Klappendegenerationen des No-React® BioConduit™ oder ein signifikanter Anstieg des transvalvulären Gradienten beobachtet. Weitere Studien stützen diese gute mittelfristige Hämodynamik. In der bereits erwähnten Studie von Kaya et al. entwickelten im Zeitraum von im Mittel 3 Jahren 4,7% eine mäßiggradige Aortenklappeninsuffizienz und 7,0% eine mäßiggradige Aortenklappenstenose [105]. Carrel et al. berichten bei 35 untersuchten Fällen über einen überwiegend exzellenten transvalvulären Gradienten nach 12 Monaten und beschrieben eine Degenerationsrate 6,1% nach 12 Monate [111]. Interessanterweise ist die Haltbarkeit von backtable hergestellten reinen Perikardtransplantaten vergleichbar [112].

Pulmonale Autografts weisen eine hohe Inzidenz von Erweiterungen des tubulären Anteils des Conduits als auch für die Inkompetenz der Klappe auf. Ursächlich scheint die Kollagenstruktur und der Kollagengehalt zu sein, welche sich von aortalem Gewebe unterscheiden und sich somit nicht für den Einsatz in einem Hochdruckgebiet eignen [106,113]. Kryokonservierte Homografts weisen, anders als initial vermutet, auch eine begrenzte Haltbarkeit auf. Es wurde beschrieben, dass die Verwendung von Allotransplantaten zum Ersatz der Aortenklappe zwar mit geringen Rate von Endokarditiden einher geht aber mit der Zeit ein steigendes Risiko für strukturellen Klappenverschlechterung aufweist, vergleichbar mit den handelsüblichen gestenteten oder *stentless* xenogenen Prothesen (Carpentier-Edwards Perikard- und Supraringklappe, Medtronic Freestyle-Klappe) [111]. Smedira et al. haben über die Explantation von 46 Homograft nach $5,6 \pm 3,1$ Jahren bei 744 Patienten berichtet [114], die einen kryokonserviertes Allotransplantat erhalten haben. Die strukturelle Klappendegeneration war mit 59% nach 7 Jahren die häufigste Ursache für eine

klappenbedingte Reoperation. Zudem weisen Homografts massive Verkalkungen des gesamten Grafts auf, was eine Reoperation deutlich erschwert. Daher bleibt in der Regel die Verwendung von Homograft denjenigen Patienten vorbehalten, die jung sind, unter einer aktiven und ausgeprägten Aortenwurzelendokarditis leiden und bei denen eine Kontraindikation eine Antikoagulation besteht.

Das Fehlen degenerativer Veränderungen des in dieser Studie verwendeten No-React® BioConduit™ kann durch das verwendete Herstellungsverfahren erklärt werden. Hierdurch soll im Speziellen das Kollagenetzwerk erhalten bleiben, während konventionelle Verfahren unter der Verwendung von Glutaraldehyd und Formaldehyd fördern die Verkalkung von biologischem Gewebe [108,115]. Dies ist von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung und Konservierung des No-React®-Gewebes.

4.6 Freiwilliger Anwendungsstopp

Im April 2022 hat die BioIntegral Surgical, Inc. eine Produktsperre für alle bioprothetischen Herzklappen No-React® BioConduit erlassen. Grund hierfür ist die potentielle Kontamination mit dem Mykobakterium chelonae in den Produkten mit den Chargennummern NR200830 und NR201115. Diese Produktsperre ist auf drei Fälle von Mykobakterien chelonae zurückzuführen, die in Berlin jeweils in den Jahren 2020-2022 aufgetreten sind sowie ein Fall in Frankreich im Jahr 2022.

Die Firma kolportiert, dass BioIntegral Surgical, Inc. nicht die Quelle der Kontamination sein kann, jedoch wird bis zum Abschluss weiterführender Untersuchungen die Verwendung der Conduits durch die Fachgesellschaften nicht empfohlen.

4.7 Limitationen

Die aktuelle Studie unterliegt den inhärenten Limitationen einer retrospektiven monozentrischen Datenanalyse. Das untersuchte Patientenkollektiv beschreibt eine ausgewählte Kohorte an Patienten mit einer ausgedehnten Destruktion im Bereich der Aortenwurzel und ist somit eher selten anzutreffen. Aufgrund des institutionellen Standards, welcher die primäre Verwendung des beschriebenen Conduits vorsieht, fehlt es an einer Vergleichskohorte. Das sehr inhomogene Patientenkollektiv aggraviert die fehlende Vergleichbarkeit zu anderen Kollektiven. Für eine zufriedenstellende Aussage bezüglich der Langzeitergebnisse ist eine prospektive Longitudinal-Studie notwendig, die ein Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren inkludieren muss. Der Anwendungsstopp limitiert zusätzlich die wissenschaftliche Aufarbeitung.

4.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie dennoch zeigen können, dass das No-React® BioConduit™ eine gute postoperative und mittelfristige Performance in Hinblick auf Hämodynamik, Reinfektion und Degeneration aufweist. Es ist operativ einfach und reproduzierbar zu implantieren. Daher kann das No-React® BioConduit™ als eine gute Alternative für die Operation der Aortenwurzel in vor allem älteren Altersgruppen angesehen werden. Die Prothese ist besonders für floride und komplex destruierende Infektion sowie für Implantationen mit erhöhtem Risiko für Rezidivinfektionen geeignet.

5. Zusammenfassung

Eine infektiöse Endokarditis ist definiert als ein entzündlicher Prozess, der in Strukturen des Herzens, insbesondere den Herzklappen, stattfindet. Eine solche Entzündung kann gleichwohl den nativen Klappenapparat (NVE) als auch Klappenprothesen (PVE) befallen. Die richtige Therapiestrategie und der geeignete Zeitpunkt sollten dabei für den einzelnen Patienten individualisiert festgelegt werden, wobei eine kombinierte konservative und chirurgische Therapie in den allermeisten Fällen als optimal angesehen wird. Eine chirurgische Sanierung ist im Allgemeinen bei Patienten anzudenken, die trotz resistenz-gerechter Antibiotikatherapie eine Verschlechterung der klinischen Symptome und eine anhaltende Sepsis entwickeln.

Eine PVE – wie natürlich auch bei der NVE – kann zu ausgedehnten Gewebeerstörungen im Bereich des Annulus und der Aorta mit konsekutiver periannulärer Abszessbildung, intrakardialer Fistelbildung und aortoventrikulären Diskontinuitäten führen. Solch ausgedehnte Destruktionen erfordern häufig einen kombinierten Ersatz funktionellen Einheit aus Aortenklappe und Aortenwurzel, was die Materialauswahl für den prothetischen Ersatz deutlich verkompliziert. Optimale Materialeigenschaften umfassen dabei eine günstige chirurgische Handhabung, lange Haltbarkeit, ideale Hämodynamik, keine erforderliche Antikoagulation sowie die unbegrenzte Verfügbarkeit.

Die vorliegende Studie untersucht den Einsatz des No-React® BioConduits™ im Rahmen solcher komplexen chirurgischen Eingriffe und vergleicht die operativen Ergebnisse mit singulären Prothesenwechsel in Aortenposition im Rahmen einer Reoperation. Das No-React® BioConduit™ ist ein vollständig biologisches, in großer Zahl verfügbares Graft und stellt somit eine hervorragende Alternative zu Lungenautograft bei der Ross-Operation oder Homograft dar. Das BioConduit™ ist einfach in der chirurgischen Handhabung und erleichtert durch seine technischen Eigenschaften die Implantation.

Die vorliegende Studie untersucht die chirurgische Sanierung einer PVE bei 41 Patienten mit komplexen Gewebedefekten. Die demographischen Daten entsprechen dabei in Ihrer Inhomogenität dem typischen Patientenkollektiv, welches in sich hochselektiv ist. Aufgrund der Selektion unterscheidet sich auch das zugrundeliegende Keimspektrum von dem zu erwartenden und ist am ehesten Ausdruck der doch komplexen Entzündungsprozesse.

Die operative Mortalität ist mit 29% hoch, jedoch zu erwarten. In der Literatur wird die operative Sterblichkeit für den Ersatz der gesamten Aortenwurzel inklusive Klappenapparat mit 20-35% geschätzt. Die postoperativen und mittelfristigen hämodynamischen Eigenschaften des Conduits sind im Vergleich zu „konventionellen“ Conduits identisch bis besser und, in Bezug auf die mittelfristigen Ergebnisse, wurde keine fortschreitende Degeneration und Reinfektionen beobachtet. Im Gegenteil, trotz des doch umfangreicheren implantierten Fremdmaterials ist eine vergleichbare Rezidiv- und Reinfektionsrate zu verzeichnen. Daher kann das No-React® BioConduit™ als eine gute Alternative für die Operation der Aortenwurzel in allen Altersgruppen angesehen werden. Die Prothese ist geeignet für die Reparatur komplexer PVE mit zufriedenstellender Hämodynamik und niedrigem Risiko für Reendokarditiden.

Literaturverzeichnis

- [1] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–123.
- [2] Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882–93.
- [3] F.Sellke,P. J. del Nido,S. J. Swansen, Native Valve Endocarditis. In: Sabiston&Spencer's Surgery of the Chest, 8th Edition ,Suanders 2011
- [4] J.K. Kirklin, E. H. Blackstone , Infective Endokarditis. In: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery 4th Edtion, Elsevier 2012.
- [5] Osler W. The Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis. *Br Med J* 1885;1:467–70.
- [6] Ross D. Allograft root replacement for prosthetic endocarditis. *J Card Surg* 1990;5:68–72.
- [7] Cates JE, Christie R V. Subacute bacterial endocarditis; a review of 442 patients treated in 14 centers appointed by the Penicillin Trials Committee of the Medical Research Council. *Q J Med* 1951;20:93–130.
- [8] Kay JH, Berstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med* 1961;264:907–10.
- [9] Wallace AG, Young WGJ, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965;31:450–3.
- [10] Manhas DR, Mohri H, Hessel EA 2nd, Merendino KA. Experience with surgical management of primary infective endocarditis: a collected review of 139 patients. *Am Heart J* 1972;84:738–47.
- [11] Olinger GN, Maloney JV J. Repair of left ventricular-aortic discontinuity complicating endocarditis from an aortic valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1977;23:576–7.
- [12] Symbas PN, Vlasis SE, Zacharopoulos L, Lutz JF. Acute endocarditis: surgical treatment of aortic regurgitation and aortico--left ventricular discontinuity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:291–6.
- [13] David TE, Feindel CM. Reconstruction of the mitral anulus. *Circulation* 1987;76:III102-7.
- [14] Geraci JE, J DA, McGoon DC. Bacterial endocarditis and endarteritis following cardiac operations. *Wis Med J* 1963;62:302–15.
- [15] Stein PD, Harken DE, Dexter L. The nature and prevention of prosthetic valve endocarditis. *Am Heart J* 1966;71:393–407.
- [16] Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med* 1974;291:1122–6.
- [17] Fowler VGJ, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012–21.
- [18] Quagliarello V. Infective endocarditis: global, regional, and future perspectives. *JAMA* 2005;293:3061–2.
- [19] Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001;32:50–62.
- [20] Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002;122:302–10.
- [21] Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258–62.
- [22] Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine* 2003;82:263–73.

-
- [23] Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;89:577–81.
- [24] Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795–800.
- [25] Daniel WG, Mügge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993;71:210–5.
- [26] Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325–44.
- [27] Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, Wahl JM, Vilaro J, Covalesky VA, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898–903.
- [28] Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM, Nelson RJ, Pandya A, Pandya A, et al. Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features. *Ann Thorac Surg* 2000;70:442–7.
- [29] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200–9.
- [30] Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VGJ, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–8.
- [31] Frantz S, Buerke M, Horstkotte D, Levenson B, Mellert F, Naber CK, et al. ECS Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis Update, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. 2016.
- [32] Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl CF, Lange R, Hagl S. Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves. *Ann Thorac Surg* 1998;65:359–64.
- [33] Habib G, Avierinos J-F, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:77–83.
- [34] Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke* 1990;21:993–9.
- [35] Gillinov AM, Shah R V, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125–9; discussion 1130.
- [36] Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991;51:18–21; discussion 22.
- [37] Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745–55.
- [38] Moon MR, Miller DC, Moore KA, Oyer PE, Mitchell RS, Robbins RC, et al. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1164–71.
- [39] Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177–82.
- [40] Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess--11 year results. *Eur Heart J* 2000;21:490–7.
- [41] Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis.

- Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207–14.
- [42] Fernicola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol* 1993;72:314–23.
- [43] Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223–32.
- [44] Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31–7.
- [45] Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VGJ, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354–61.
- [46] Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;119:147–54.
- [47] Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WG, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of 38 cases. *Circulation* 1973;48:365–77.
- [48] Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101:1174–8.
- [49] Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19–35.
- [50] Cowgill LD, Addonizio VP, Hopeman AR, Harken AH. A practical approach to prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1987;43:450–7.
- [51] Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–49.
- [52] Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;119:560–7.
- [53] Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine* 2007;86:363–77.
- [54] Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388–92.
- [55] Cicioni C, Di Luzio V, Di Emidio L, De Remigis F, Fragassi G, Gregorini R, et al. Limitations and discrepancies of transthoracic and transoesophageal echocardiography compared with surgical findings in patients submitted to surgery for complications of infective endocarditis. *J Cardiovasc Med* 2006;7:660–6.
- [56] Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923–8.
- [57] Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160:1185–91.
- [58] Corral I, Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Centella T, Moya JL, et al. Trends in neurological complications of endocarditis. *J Neurol* 2007;254:1253–9.
- [59] Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23–30.
- [60] Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:453–75, xi.

- [61] Habib G, Thuny F, Avierinos J-F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–81.
- [62] Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422–9.
- [63] John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302–9.
- [64] Jones JM, O’kane H, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW, et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:913–8.
- [65] Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1261–8.
- [66] Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AGM, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:650–9; discussion 659.
- [67] Ergin MA, Raissi S, Follis F, Lansman SL, Griep RB. Annular destruction in acute bacterial endocarditis. Surgical techniques to meet the challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:755–63.
- [68] Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–54.
- [69] David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:144–9.
- [70] Dashkevich A, Bratkov G, Li Y, Joskowiak D, Peterss S, Juchem G, et al. Impact of Operative Timing in Infective Endocarditis with Cerebral Embolism-The Risk of Intermediate Deterioration. *J Clin Med* 2021;10.
- [71] Mehdiani A, Sorokin VA, Sule J, Smiris K, Stadnik D, Lichtenberg A, et al. Mid-term single-center outcomes of BioIntegral compared to Freestyle aortic conduit implantation. *J Cardiovasc Surg* 2020;61:512–9.
- [72] Peterss S, Pichlmaier M, Curtis A, Luehr M, Born F, Hagl C. Patient management in aortic arch surgery†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:i4–14.
- [73] Saha S, Dudakova A, Danner BC, Kutschka I, Schulze MH, Niehaus H. Bacterial Spectrum and Infective Foci in Patients Operated for Infective Endocarditis: Time to Rethink Strategies? *Thorac Cardiovasc Surg* 2022;71:2-11.
- [74] Horgan SJ, Mediratta A, Gillam LD. Cardiovascular Imaging in Infective Endocarditis: A Multimodality Approach. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e008956.
- [75] Saha S, Schnackenburg P, Sadoni S, Joskowiak D, Hagl C. Infektiöse Endokarditis. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2022;36:298–308.
- [76] Prendki V. Management of elderly patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1169–70.
- [77] Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an “Endocarditis Team”. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:621–9.
- [78] Banzon JM, Rehm SJ, Gordon SM, Hussain ST, Pettersson GB, Shrestha NK. Propionibacterium acnes endocarditis : a case series. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:396–9.
- [79] Gunthard H, Hany A, Turina M, Wujst J. Propionibacterium acnes as a cause of

- aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol* 1994;32:3043–5.
- [80] Elgalad A, Arafat A, Elshazly T, Elkahwagy M, Fawzy H, Wahby E, et al. Surgery for Active Infective Endocarditis of the Aortic Valve With Infection Extending Beyond the Leaflets. *Heart Lung Circ* 2019;28:1112–20.
- [81] Szczechowicz MP, Weymann A, Mkalaluh S, Mashhour A, Zhigalov K, Sá MPBO, et al. Aortic Root Replacement for Destructive Endocarditis - Clinic and Microbiology. *Brazilian J Cardiovasc Surg* 2021;36:614–22.
- [82] Berisha B, Ragnarsson S, Olaison L, Rasmussen M. Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis : A nationwide registry study *J Intern Med* 2022;292:428-37.
- [83] Nonaka M, Kusuhara T, An K, Nakatsuka D, Sekine Y, Iwakura A, et al. Comparison between early and late prosthetic valve endocarditis: clinical characteristics and outcomes. *J Heart Valve Dis* 2013;22:567–74.
- [84] Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol* 2017;55:2599–608.
- [85] d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Long-term results of operation for paravalvular abscess. *Ann Thorac Surg* 1996;62:48–53.
- [86] Obadia JF, Raisky O, Sebbag L, Chocron S, Saroul C, Chassignolle JF. Monobloc aorto-mitral homograft as a treatment of complex cases of endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:584–6.
- [87] Gösta B. Pettersson, Syed T.Hussain. Surgical treatment of aortic valve endocarditis. In: LH C, *Card. Surg. adult. 3rd Editio*, New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
- [88] Galiñanes M, Meduoye A, Ferreira I, Sosnowski A. Totally biological composite aortic stentless valved conduit for aortic root replacement: 10-year experience. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:86.
- [89] Abolhoda A, Yu S, Oyarzun JR, Allen KR, McCormick JR, Han S, et al. No-react detoxification process: a superior anticalcification method for bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1724–30.
- [90] Puehler T, Freitag-Wolf S, Friedrich C, Salem M, Renner J, Cremer J, et al. Outcomes of Patients after Implantation of the Pericardial All-Biological Valve No-React Aortic Conduit (BioIntegral) for Root Replacement in Complex Surgical Procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:301–8.
- [91] Wendt D, Raweh A, Knipp S, El Gabry M, Eißmann M, Dohle DS, et al. Comparison of mid-term haemodynamic performance between the BioValsalva and the BioIntegral valved conduits after aortic root replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:112–7.
- [92] Kirsch EWM, Radu NC, Mekontso-Dessap A, Hillion M-L, Loisanse D. Aortic root replacement after previous surgical intervention on the aortic valve, aortic root, or ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:601–8.
- [93] Urbanski PP, Lakew F, Dinstak W, Heinz N, Zacher M, Irimie V, et al. Bentall procedure after previous aortic valve or complete root replacement: Usefulness of self-assembled aortic valve conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:89-95.e2.
- [94] Szeto WY, Bavaria JE, Bowen FW, Geirsson A, Cornelius K, Hargrove WC, et al. Reoperative aortic root replacement in patients with previous aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1592–9.
- [95] Berretta P, Di Marco L, Pacini D, Cefarelli M, Alfonsi J, Castrovinci S, et al. Reoperations versus primary operation on the aortic root: a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:322–8.
- [96] Mazine A, David TE, Lafreniere-Roula M, Feindel CM, Ouzounian M. Early outcomes of the Bentall procedure after previous cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:1063–71.
- [97] Jassar AS, Desai ND, Kobrin D, Pochettino A, Vallabhajosyula P, Milewski RK, et al.

- Outcomes of aortic root replacement after previous aortic root replacement: the “true” redo root. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1601–9.
- [98] Sponga S, Di Mauro M, Malvindi PG, Paparella D, Murana G, Pacini D, et al. Surgery for Bentall endocarditis: short- and midterm outcomes from a multicentre registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:839–46.
- [99] Cuevas O, Savic V, Quintana E, Biefer HRC, Maisano F. Surgical Aspects of Infective Endocarditis with Focus on the Aortic Root. *E J Cardiovasc Med* 2018;6:122-127.
- [100] Preventza O, Mohamed AS, Cooley DA, Rodriguez V, Bakaeen FG, Cornwell LD, et al. Homograft use in reoperative aortic root and proximal aortic surgery for endocarditis: A 12-year experience in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:989–94.
- [101] Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VGJ, Hoen B, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086–91.
- [102] Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:566–75.
- [103] Luciani GB, Casali G, Santini F, Mazzucco A. Aortic root replacement in adolescents and young adults: composite graft versus homograft or autograft. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S189-93.
- [104] Jassar AS, Bavaria JE, Szeto WY, Moeller PJ, Maniaci J, Milewski RK, et al. Graft selection for aortic root replacement in complex active endocarditis: does it matter? *Ann Thorac Surg* 2012;93:480–7.
- [105] Kaya A, Heijmen RH, Kelder JC, Schepens MA, Morshuis WJ. Stentless biological valved conduit for aortic root replacement: initial experience with the Shelhigh BioConduit model NR-2000C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1157–62.
- [106] Takkenberg JJM, Klieverik LMA, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJC, et al. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:851–9.
- [107] Gösta B. Pettersson, Syed T. Hussain. Surgical treatment of mitral valve endocarditis. in: LH C, Card. Surg. adult. 3rd Ed., New York: McGraw-Hill Medical 2008.
- [108] Levy RJ, Schoen FJ, Sherman FS, Nichols J, Hawley MA, Lund SA. Calcification of subcutaneously implanted type I collagen sponges. Effects of formaldehyde and glutaraldehyde pretreatments. *Am J Pathol* 1986;122:71–82.
- [109] Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448–54.
- [110] Dohmen PM, Gabbieri D, Lembcke A, Konertz W. Endothelial cell-seeded bovine internal mammary artery for complete revascularization. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1168–9.
- [111] Carrel TP, Berdat P, Englberger L, Eckstein F, Immer F, Seiler C, et al. Aortic root replacement with a new stentless aortic valve xenograft conduit: preliminary hemodynamic and clinical results. *J Heart Valve Dis* 2003;12:752–7.
- [112] Weiss S, Tobler E-L, von Tengg-Kobligk H, Makaloski V, Becker D, Carrel TP, et al. Self Made Xeno-pericardial Aortic Tubes to Treat Native and Aortic Graft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:646–52.
- [113] Kappetein AP, Takkenberg JJM, Puvimanasinghe JPA, Jamieson WRE, Eijkemans M, Bogers AJJC. Does the type of biological valve affect patient outcome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:398–402.
- [114] Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, Laffey CC, Cosgrove DM. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:558-564.e4.

- [115] Siniawski H, Lehmkuhl H, Weng Y, Pasic M, Yankah C, Hoffmann M, et al. Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg* 2003;75:803–8.

Anhang

Grad	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie Form oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie Form oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

Tabelle 16: Empfehlungsgrade [29]

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

Tabelle 17: Evidenzgrade [29]

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Eltern, meiner Geschwister: Ali, Mai und Shaza, meiner Liebe, und alle Unterstützern.

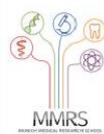
Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Hagl, Herrn PD Dr. med. Sven Peterß und Herrn Dr. med. Shekhar Saha für die hervorragende wissenschaftliche Ausbildung, sowie für die außerordentliche persönliche Unterstützung.

Zusätzlich bedanken möchte ich mich bei allen Angehörigen der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München der Ludwig-Maximilians-Universität für den steten fachlichen wie auch menschlichen Rückhalt.

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Ali, Ahmad

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Peri- und Postoperativer Verlauf von Patienten nach komplexem Aortenwurzelersatz bei destruierender Prothesenendokarditis

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 18.12.2023

Ahmad Ali

Ort, Datum
Doktorand

Unterschrift Doktorandin bzw.

Publikationsliste

Saha S, Fabry TG, Buech J, Ali A, Joskowiak D, Tsilimparis N, Hagl C, Pichlmaier M, Peterss S. Time is of the essence: where can we improve care in acute aortic dissection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(6):941-948. doi: 10.1093/icvts/ivab190. PMID: 34255060; PMCID: PMC8632747.

Buech J, Radner C, Fabry TG, Horke KM, Ali A, Saha S, Hagl C, Pichlmaier MA, Peterss S. Visceral and renal malperfusion syndromes in acute aortic dissection type A: the fate of the branch vessel. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2022;63(2):117-123. doi: 10.23736/S0021-9509.22.12276-7; PMID: 35238524.