

**Diplomarbeit**

**Klinisches Profil von herzchirurgischen Patienten/innen  
mit einer akuten OP-bedürftigen Endokarditis unter  
Berücksichtigung der saisonalen Häufigkeit**

eingereicht von

**Wolfgang Breidler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für  
Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Heinrich Mächler, MBA**

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am.....*

.....  
*Unterschrift*

### **Gleichheitsgrundsatz:**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich im Laufe des Studiums und insbesondere in der produktiven Phase der Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer, Univ.-Prof. Dr. Heinrich Mächler, der immer wieder ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen hatte und mich mit Rat und Tat durch diese Arbeit begleitete. Unter seiner Schirmherrschaft wurde es mir ermöglicht, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beim 53. Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie in Salzburg im Juni 2012 zu präsentieren.

Danke an die Mitarbeiter des Sekretariats der Herzchirurgie für die aufopfernde Hilfe, ganz besonders an Frau Manuela Zederbauer für die herzliche Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten Team der Herzchirurgie dafür bedanken, welches mich während meines zweimonatigen lehrreichen Praktikums im Rahmen des letzten Studienabschnittes freundlich aufnahm und auch noch nach Beendigung meines Praktikums freundlich unterstützte.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, ganz besonders aber meinen Eltern, Johann und Veronika, die mir in der Zeit des Studiums nicht nur finanziell sondern auch emotional stets beiseite standen.

## Zusammenfassung

**Schlagwörter:** infektiöse Endokarditis; saisonale Häufung; Antibiose; sterile Blutkulturen

**Hintergrund:** Das Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis ist bei stagnierender Prävalenz gut publiziert, die Mortalität der Erkrankung bleibt jedoch über die Jahre hoch. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, das klinische Profil der Patienten mit infektiöser Endokarditis, welche konform den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) operativ versorgt wurden, unter Berücksichtigung der saisonalen Häufigkeit zu untersuchen. Gleichzeitig sollte das Outcome von makroskopisch eindeutigen, jedoch intraoperativ und mikrobiologisch „sterilen“ akuten Endokarditiden (Gruppe A), mit jenen mit einem positiven Keimnachweis (Gruppe B) verglichen werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich Hinweise auf die virale Genese einer infektiösen Endokarditis finden lassen.

**Methoden:** Eine konsekutive Kohorte von 52 Patienten mit akuter Endokarditis wurde untersucht, welche an der Herzchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Graz im Zeitraum August 2007 bis Dezember 2010 operiert wurde. 3 Patienten wurden exkludiert, da sie intraoperativ verstorben sind und weitere 7 Patienten mit Schrittmacher-assoziierten Endokarditiden wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden im Sinne einer deskriptiven statistischen Analyse ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Patienten der Gruppe A (n=16) zeigten im Vergleich zur Gruppe B (n=36) eine um 74 min geringere OP-Dauer (215 min  $\pm$  81,2 vs. 289 min  $\pm$  138; p=0,029). Gruppe A wies eine um 154 h verringerte postoperative Beatmungszeit auf: 83 h  $\pm$  138,7 versus 237 h  $\pm$  287,9 (p=0,012). Auch die Intensivliegedauer war in der sterilen Kohorte niedriger: 6,4 d vs. 13,2 d (p=0,010). Die 30-Tage Mortalität war in Gruppe A mit 25% nicht signifikant niedriger als in der Gruppe B mit 39% (p=0,331). 17% (n=9) erlitten ein postoperatives Multiorganversagen, 6% (n=3) erlitten einen akuten Myokardinfarkt. Es konnte kein Hinweis auf eine saisonale Häufung festgestellt werden, im Gegenteil war die Inzidenz in der sogenannten „Grippezeit“ erniedrigt. 44% (n=16) der Patienten in der Gruppe B hatten eine Staphylokokkus aureus Infektion, die empirische präoperative Dreierkombination analog den ESC-Guidelines erhielten insgesamt nur 12% (n=6).

**Diskussion:** Das Outcome von intraoperativ „sterilen“ Patienten war bedeutend besser, trotzdem war die Mortalität mit 25% erheblich. Die Studie zeigte keine saisonale Häufung. Es konnte kein Hinweis auf die virale Genese der Endokarditis gefunden werden.

## Abstract

**Key words:** infective endocarditis; seasonal accumulation; antibiotics; negative blood cultures

**Background:** Infective endocarditis is a disease with a high prevalence. It has been published frequently in the past, nevertheless the mortality rates remain high. The aim of this retrospective trial was to investigate patients with infective endocarditis who were treated surgically according to the current ESC-guidelines. Patients without (group A) and patients with (group B) positive microbiological findings should be separated and further tested for their seasonal accumulation and their outcome. In addition to that the incidence of viral endocarditis should be analysed.

**Methods:** A consecutive cohort of 52 patients with acute endocarditis, who underwent surgery at the Department of Cardiac Surgery of the Medical University of Graz between August 2007 and December 2010 was examined. Three patients were excluded, who died during the surgical procedure. Seven patients suffering from pacemaker-related endocarditis were not included in this survey. After obtaining all data the descriptive statistical analysis was performed.

**Results:** The patients of group A (n=16) showed decreased duration of the procedure in comparison to group B (n=38) (215 min  $\pm$  81.2 vs. 289 min  $\pm$  138; p=0.029). Further the postoperative respiration length was significantly shorter in group A than in group B: 83 h  $\pm$  138.7 versus 237 h  $\pm$  287.9 (p=0.012). Also the postoperative stay in the intensive care unit was shorter: 6.4 d vs. 13.2 d (p=0.010). The 30-days-mortality of group A (25%) was better than in group B (39%) but could not be proven by statistical analysis (p=0,331). 17% (9/52) of the whole population died from multi-organ failure, 6% (3/52) died from acute myocardial infarction. In this survey there was no evidence of seasonal accumulation or viral endocarditis. In contrast to this hypothesis the incidence of endocarditis in the traditional “flu-season” presented itself lower. 44% (16/36) of the patients of group B had a staphylococcus aureus infection. The empirical preoperative antibiotic triple regime, according to the current ESC-guidelines, was established in 12% (n=6) of the whole study population.

**Discussion:** The outcome of the sterile cohort was better, despite this the mortality rate remained high (25%). This survey could not detect any evidence of seasonal accumulation or viral genesis of infectious endocarditis.

# Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Eidesstattliche Erklärung.....   | ii   |
| Danksagung .....   | iii  |
| Zusammenfassung .....  | iv   |
| Abstract .....   | v    |
| Inhaltsverzeichnis .....   | vi   |
| Glossar und Abkürzungen .....  | viii |
| Abbildungsverzeichnis .....  | xi   |
| Tabellenverzeichnis .....  | xii  |
| 1 Einleitung.....  | 1    |
| 2 Theoretischer Hintergrund.....   | 2    |
| 2.1 Definition .....   | 2    |
| 2.2 Geschichtlicher Überblick.....   | 4    |
| 2.2.1 Geschichte der Endokarditis.....                                       | 4    |
| 2.2.2 Geschichte der Herzklappenoperationen .....                            | 5    |
| 2.3 Epidemiologie.....   | 6    |
| 2.4 Ätiologie.....   | 8    |
| 2.5 Pathogenese .....  | 9    |
| 2.5.1 Das Klappenendothel.....   | 9    |
| 2.5.2 Transiente Bakteriämie .....   | 10   |
| 2.6 Pathologie.....  | 11   |
| 2.7 Klinik .....   | 12   |
| 2.7.1 Verlaufsformen.....  | 12   |
| 2.7.2 Symptome .....   | 12   |
| 2.7.3 Labor.....   | 13   |
| 2.7.4 Differentialdiagnosen.....   | 13   |
| 2.8 Akutkomplikationen .....   | 14   |
| 2.9 Diagnostik .....   | 15   |
| 2.9.1 Echokardiographie.....   | 15   |
| 2.9.2 Mikrobiologie .....  | 16   |
| 2.9.3 Histologie .....   | 17   |
| 2.9.4 Molekularbiologie.....   | 17   |
| 2.9.5 Modifizierte Duke Kriterien.....                                       | 17   |
| 2.10 Medikamentöse Therapie.....   | 20   |
| 2.10.1 Empirische Behandlung der bakteriellen infektiösen Endokarditis ..... | 20   |
| 2.11 Chirurgische Therapie .....   | 23   |
| 2.11.1 Herzklappenprothesen.....   | 25   |
| 2.11.2 Operative Versorgung der Aortenklappe .....                           | 28   |
| 2.11.3 Operative Versorgung der Mitralklappe .....                           | 30   |
| 2.11.4 Operative Versorgung der Trikuspidalklappe .....                      | 32   |
| 2.12 Spezielle Situationen der infektiösen Endokarditis.....                 | 35   |
| 2.12.1 Prothetische Klappenendokarditis .....                                | 35   |
| 2.12.2 Schrittmacher- und Defibrillator-assoziierte Endokarditis .....       | 36   |
| 2.12.3 Neurologische Komplikationen.....                                     | 37   |
| 2.12.4 Antithrombotische Therapie.....                                       | 38   |
| 2.13 Prognose der infektiösen Endokarditis .....                             | 39   |
| 2.14 Prophylaxe .....  | 40   |
| 3 Material und Methoden .....  | 42   |
| 3.1 Erhobene Parameter .....   | 42   |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 3.2    | Zielpunkte.....  | 43 |
| 3.3    | Ethikkommission .....  | 44 |
| 4      | Ergebnisse.....  | 45 |
| 4.1    | Gesamte Studienpopulation.....   | 45 |
| 4.1.1  | Präoperativer Status .....   | 45 |
| 4.1.2  | Operations-Indikationen.....   | 46 |
| 4.1.3  | Durchgeführte Operationen.....   | 48 |
| 4.2    | Vergleich: Gruppe A „sterile“ versus Gruppe B „infektiöse“.....        | 49 |
| 4.2.1  | Demographie .....  | 49 |
| 4.2.2  | Durchgeführte Operationen.....   | 49 |
| 4.2.3  | Erregerhäufigkeit .....  | 50 |
| 4.2.4  | Antibiotika-Therapie.....  | 51 |
| 4.2.5  | Präoperativer Status und Labor .....                                   | 52 |
| 4.2.6  | Operationsdauer, Aortenklemmzeit und postoperative Beatmungszeit.....  | 53 |
| 4.2.7  | Intraoperative Befunde und Histopathologische Ergebnisse .....         | 56 |
| 4.2.8  | Postoperative Parameter: Intensivliegedauer und Aufenthaltsdauer ..... | 57 |
| 4.2.9  | Saisonale Häufung .....  | 57 |
| 4.2.10 | Mortalität.....  | 58 |
| 5      | Diskussion der Ergebnisse.....   | 59 |
| 5.1    | Klinisches Profil von sterilen versus infektiösen Endokarditiden.....  | 59 |
| 5.2    | Virale Endokarditiden .....  | 61 |
| 5.3    | Saisonale Häufung .....  | 61 |
| 6      | Limitationen der Studie .....  | 63 |
| 6.1    | Studiendesign .....  | 63 |
| 6.2    | Mikrobiologische Ergebnisse .....                                      | 63 |
| 6.3    | Virale Endokarditiden .....  | 63 |
| 6.4    | Antibiotische Therapie .....   | 64 |
| 6.5    | Outcome .....  | 64 |
| 7      | Conclusio .....  | 65 |
| 8      | Literaturverzeichnis.....  | 66 |
|        | Curriculum Vitae .....   | 71 |

## **Glossar und Abkürzungen**

|          |  |
|----------|--|
| AHA      | → American Heart Association   |
| AINS     | → Aorteninsuffizienz   |
| AKE      | → Aortenklappenersatz  |
| AMI      | → Acute myocardial infarction/Akuter Myokardinfarkt                            |
| AST      | → Aortenstenose  |
| AV-Block | → Atrioventrikulärer Block   |
| BK       | → Blutkultur   |
| BSG      | → Blut(-körperchen)senkungsgeschwindigkeit                                     |
| CD       | → Cardiac Devices  |
| CRP      | → C-reaktives Protein  |
| CT       | → Computertomographie  |
| ECMO     | → Extracorporale Membranoxygenierung   |
| EF       | → Ejektionsfraktion  |
| EG       | → Einzelgaben  |
| EKG      | → Elektrokardiogramm   |
| ELISA    | → Enzyme Linked Immunosorbent Assay  |
| ESC      | → European Society of Cardiology   |
| HACEK    | → Hämophilus-, Actinobacillus-, Cardiobacterium-, Eikenella-, Kingella-Species |
| HIV      | → Humanes Immundefizienz-Virus   |
| HLM      | → Herz-Lungen-Maschine   |
| IABP     | → Intraaortale Ballonpumpe   |
| ICD      | → Implantable Cardioverter Defibrillator                                       |
| IDDM     | → Insulin-dependent Diabetes mellitus/Insulin-abhängiger Diabetes mellitus     |
| ICU      | → Intensive Care Unit  |

|       |   |
|-------|---|
| i.m.  | → intramuskulär   |
| i.v.  | → intravenös  |
| KAGes | → Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.                 |
| LCO   | → Low Cardiac Output  |
| LSB   | → Linksschenkelblock  |
| min   | → Minute/n  |
| MINS  | → Mitralstenose   |
| MKE   | → Mitralklappenersatz   |
| mm    | → Millimeter  |
| MRT   | → Magnetresonanztomographie   |
| NVE   | → Native Valve Endocarditis/native Klappenendokarditis                |
| OAK   | → orale Antikoagulation   |
| OP    | → Operation   |
| PAE   | → Pulmonalarterienembolie   |
| PFO   | → Persistierendes Foramen Ovale                                       |
| PH    | → Pulmonaler Hypertonus   |
| PCI   | → Perkutane Coronare Intervention                                     |
| PCR   | → Polymerase Chain Reaction/Polymerase Kettenreaktion                 |
| PET   | → Positronen-Emissions-Tomographie                                    |
| PKE   | → Pulmonalklappenersatz   |
| PVE   | → Prosthetic Valve Endocarditis/Prothetische Klappenendokarditis      |
| SM    | → Schrittmacher   |
| TEE   | → Transesophageal echocardiography/Transösophageale Echokardiographie |
| TIA   | → Transitorische Ischämische Attacke                                  |
| TKE   | → Trikuspidalklappenersatz  |
| TTE   | → Transthorakale/s Echokardiographie/Echokardiogramm                  |

vs.

→ versus

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Endokarditis-Erregerspektrum <sup>[23]</sup> .....   | 8  |
| Abbildung 2: Patchplastik bei perforierter Aortenklappe <sup>[38]</sup> .....                                     | 28 |
| Abbildung 3: Modifizierte Bentall de Bono-Technik mit Einsatz von zwei kurzen Dacron-Grafts <sup>[39]</sup> ..... | 29 |
| Abbildung 4: Ringplastik an der Mitralklappe <sup>[38]</sup> .....  | 30 |
| Abbildung 5: Mitralklappe mit rektangulärer Resektion <sup>[38]</sup> .....                                       | 31 |
| Abbildung 6: Sliding-leaflet Operation an der Mitralklappe <sup>[38]</sup> .....                                  | 31 |
| Abbildung 7: Chordaetransposition an der Mitralklappe <sup>[38]</sup> .....                                       | 32 |
| Abbildung 8: Physiologischer Carpentiererring an der Trikuspidalklappe <sup>[38]</sup> .....                      | 33 |
| Abbildung 9: Altersverteilung der untersuchten Kohorte.....   | 45 |
| Abbildung 10: Operations-Indikationen.....  | 47 |
| Abbildung 11: Mortalitätsvergleich dringliche OP versus Notfall.....  | 47 |
| Abbildung 12: Anteil biologische, mechanische und rekonstruktive Aorten- und Mitralklappenoperationen             | 48 |
| Abbildung 13: gesamte operative Eingriffe.....  | 49 |
| Abbildung 14: Erregerhäufigkeit .....   | 51 |
| Abbildung 15: Vergleich steril versus infektiös: Häufigkeitsverteilung .....                                      | 57 |
| Abbildung 16: Staphylokokkus aureus Infektionen: Häufigkeiten .....   | 58 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Die Rolle der Echokardiographie bei infektiöser Endokarditis (modifiziert nach<sup>[19]</sup>)</i>           | 16 |
| <i>Tabelle 2: Empirisches Therapieregime bei nativer Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[19]</sup>)</i>             | 21 |
| <i>Tabelle 3: Empirisches Therapieregime bei prothetischer Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[19]</sup>)</i>       | 21 |
| <i>Tabelle 4: Indikationen und Timing bei nativer Linksherz-Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[19]</sup>)</i>      | 24 |
| <i>Tabelle 5: Prophylaxeregime vor Eingriffen (modifiziert nach<sup>[19]</sup>)</i>  | 40 |
| <i>Tabelle 6: Patientenpopulation, demographische und klinische Unterschiede zwischen steriler und infektiöser Kohorte</i> | 54 |

# 1 Einleitung

Das Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis birgt große Herausforderungen an das ärztliche und pflegende Personal aufgrund folgender Blickpunkte: Trotz verbesserter Diagnostik in den letzten Jahren verändern sich weder die Inzidenz noch die Mortalität oder die Prognose in nennenswertem Ausmaß. Zusätzlich ist die infektiöse Endokarditis eine Krankheit mit manchmal breitgefächerten Symptomen und dadurch nicht immer einfach diagnostizierbar. Sie bietet eine Reihe von möglichen, mitunter letalen Komplikationen und ist nur schwer zu beherrschen. Das bestmögliche Outcome kann nur mithilfe eines fächerübergreifenden Teams, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Mikrobiologen, Infektiologen und Intensivmedizinern gewährleistet werden. In selteneren Fällen ist es nötig, Neurologen, Neurochirurgen, Radiologen, Pathologen, Hepatologen und Nephrologen beizuziehen.

Erschwerend kommt hinzu, dass Guidelines wie die der European Society of Cardiology<sup>1</sup> (ESC) hauptsächlich auf Expertenmeinungen, und nicht wie bei anderen Krankheiten auf eine große Anzahl an randomisierten Studien oder Meta-Analysen, basieren.

Mit dieser Arbeit sollte besonderes Augenmerk auf die Patienten ohne erfolgreichen Erregernachweis (im Folgenden als „sterile“ Kohorte bezeichnet) im Vergleich zu Patienten mit Erregeridentifikation (sogenannte „infektiöse“ Kohorte) gelegt werden. Die saisonale Verteilung im Hinblick auf eine virale Genese der Endokarditis war ebenso von Bedeutung, da das Thema der viralen Endokarditis in der Fachwelt heftig diskutiert wird.

---

<sup>1</sup> Aktuelle Version: „Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009)“

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Definition

*„Die infektiöse Endokarditis ist eine durch Bakterien oder Pilze verursachte Infektion der Endokardauskleidung des Herzens, die zu einer charakteristischen Vegetation (aus keim- und fibrinhaltigen, thrombotischen Material) führt. Die bevorzugte Lokalisation sind die Herzklappen, gelegentlich findet sich jedoch auch eine Infektion des übrigen Endokards oder der Innenwand einer großen Arterie. Die akute bakterielle Endokarditis entwickelt sich innerhalb weniger Tage bis Wochen und hat einen raschen Verlauf, wogegen die subakute bakterielle Endokarditis (Endokarditis lenta) eher schleichend über einige Wochen hinweg bis zum Auftreten von Komplikationen verläuft.“<sup>[1]</sup>*

Die *akute infektiöse Endokarditis* wird typischer Weise verursacht durch Staphylokokkus aureus und führt in einigen Tagen bis Wochen zur Klappenzerstörung und zu metastatischen Infektionen.<sup>[2]</sup>

Die *subakute Form* wird mehrheitlich verursacht durch Viridans-Streptokokken, Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken oder gram-negative Kokken und führt selten zur metastatischen Infektion.<sup>[2]</sup>

Dem Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis steht die abakterielle Endokarditis gegenüber, der keine Sepsis mit virulenten Erregern zugrunde liegt und die durch locker auf der Endokardoberfläche aufgelagerte Thromben charakterisiert ist.<sup>[3]</sup>

Von der infektiösen Endokarditis grenzt sich die *Myokarditis* ab. Sie ist in der Hälfte aller Fälle viral bedingt: Parovirus B 19, Coxsackie B1-B5, u.v.a. Die Myokarditis kann ferner durch eine bakterielle Infektion hervorgerufen werden, zum Beispiel bei septischen Erkrankungen, insbesondere einer bakteriellen infektiösen Endokarditis oder aber nach Infektion durch Streptokokken der Gruppe A (wie bei Scharlach, Angina tonsillaris und Erysipel) und anderen Bakterienstämmen. Seltener sind Myokarditiden ausgelöst durch Pilze, Protozoen und Parasiten. Außerdem können die nicht-infektiösen Myokarditiden als eigene Entität angeführt werden (kardiale Mitbeteiligung bei rheumatoider Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, u.a.).<sup>[4]</sup>

Die *Perikarditis* ist klinisch nicht immer leicht von der Myokarditis zu unterscheiden. Die infektiöse Perikarditis ist in den meisten Fällen viraler Genese. Seltener kommen Perikarditiden durch Bakterien (Tbc) und septische Erkrankungen vor. Die nicht-infektiöse Perikarditis kann immunologisch, urämisch, posttraumatisch, durch einen perikardnahen Myokardinfarkt, einen Tumor oder eine Strahlentherapie verursacht werden.<sup>[4]</sup>

## **2.2 Geschichtlicher Überblick**

### **2.2.1 Geschichte der Endokarditis**

Der griechische Arzt Galen beschrieb bereits in der Antike die entzündliche Erkrankung des Herzens. Er kannte das Krankheitsbild der Endokarditis noch nicht, da die genaue Morphologie und damit das Endokard als innere Auskleidung des Herzens noch nicht erforscht war. Galen fasste diese entzündlichen Herzerkrankungen als Perikarditis zusammen. Im Mittelalter war man praktisch dem Tode geweiht, litt man an einer schweren Herzerkrankung oder speziell an einer Entzündung des Herzens. Am Ende des 18. Jahrhunderts und in den ersten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts hielt man sich an einen überwiegend einheitlichen therapeutischen Algorithmus, welcher folgende Maßnahmen vorsah: Aderlass, Säfte-Ableitung durch Herbeiführen von zusätzlichen Geschwüren, Einläufe zum Offenhalten des Leibes, Ruhe und Diät.<sup>[5]</sup>

Mit der Wiederentdeckung der von Auenbrugger mitentwickelten Methode der Auskultation wuchs im 19. Jahrhundert das Interesse für die Erkrankungen der Herzklappen und deren Geräusche. Der französische Arzt Jean-Baptiste Bouillaud setzte sich intensiv mit dem endokarditischen Klappendefekt, der entzündlichen Veränderung und den hämodynamischen Effekten auseinander. Er teilte die Endokarditis in eine perakute, eine akute und eine subakute Form ein. Weiters hatte er Kenntnis vom Zusammenhang zwischen Endokarditis und Gelenksrheumatismus. Rudolf Virchow und Bouillaud waren maßgeblich an der Entwicklung des Verständnisses der Endokarditis beteiligt und konnten Bakterien mittels Mikroskop nachweisen, noch bevor Koch die Kultivierung von Bakterien entwickelte. Der kanadische Arzt Sir William Osler bezeichnete die Endokarditis als primär mykotischen Prozess. Er teilte die Endokarditis erstmals in eine akute, fulminant verlaufende und eine chronisch, schleichende Form ein.<sup>[6]</sup> Schottmüller erkannte im Jahre 1910, dass das Bakterium *Streptokokkus viridans* die schleichende Form (Endokarditis lenta) verursachte. Libmann, der Fälle von ausgeheilten Endokarditiden untersuchte und bakterienfreie Stadien der Krankheit postulierte, definierte diese Form als subakute Endokarditis.

Bahnbrechende Errungenschaften in der Diagnostik und der Therapie konnten im 20. Jahrhundert verzeichnet werden. Fleming konnte 1928 Penicilline isolieren. 1940 startete die Einführung als antibiotische Therapie bakterieller Infektionen. Das Zeitalter der Antibiotika hatte begonnen. Die Erfindungen des 20. Jahrhunderts (Antibiotika,

transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE und TEE), Kardiochirurgie-Techniken) sind Grundlage für das heute hochqualitative Management der Endokarditis.

### **2.2.2 Geschichte der Herzklappenoperationen**

Den ersten Versuch, eine stenosierte Herzklappe wieder zu öffnen unternahm Theodore Tuffier im Jahre 1912.<sup>[7]</sup> Vermutlich war sein Finger sein einziges Instrument, um eine Aortenklappe zu dilatieren: er invaginierte von außen die Aortenwand und drückte sie durch die stenosierte Klappe. Laut Bericht des Operateurs konnte der 26-jährige Patient wieder zu seiner Familie nach Belgien zurückkehren.<sup>[8]</sup>

Smithy und Parker von der University of South Carolina berichteten 1947 von einer experimentellen Studie über aortale Valvulotomie.<sup>[9]</sup> Während der frühen Fünfzigerjahre des letzten Jahrhunderts verwendeten Baily et al. geschlossene Methoden, um hochgradige Aortenstenosen zu behandeln jedoch mit bescheidenem Erfolg.<sup>[10]</sup> Bahnbrechend für die Entwicklung der Herzchirurgie war die Einführung des kardiopulmonalen Bypass mittels eines Pump-Oxygenators 1954. Danach folgte die Einführung der ersten Klappenprothesen. Harken und Starr<sup>[11]</sup> stellten im Jahre 1960 die Kugel-Prothese vor und etablierten damit die Herzchirurgie maßgeblich. Der erste Aortenklappenersatz wurde 1960 durch Dwight Harken durchgeführt, im selben Jahr ersetzte Albert Starr die erste Mitralklappe. Beide Operateure verwendeten dabei die Herz-Lungen-Maschine. Die ersten eingesetzten Kugel-Käfig-Ventile wurden in der Folge mehrere Male abgeändert. Daraus entstanden unter anderem die Kippscheibenventile und die Zweiflügel-Ventile.

Die erste Aortenklappenersatzoperation, bei der ein Homograft (humane Leichenklappe) verwendet wurde fand 1962 statt, die erste gestentete Bioprothese konnte schon 1965 durch Binet et al. implantiert werden.<sup>[11]</sup> Sir Magdi Yakoub und Donald Ross nahmen Vorreiterrollen beim Einsatz von Allografts ein. Die Gewinnung und Lagerung der Allografts musste erst entwickelt werden. 1975 wurde die Methode der Kryopreservation erstmals eingesetzt.

Die ersten gestenteten, Glutaraldehyd-fixierten Schweineklappen stellte Carpentier et al. 1967 in Paris vor<sup>[12]</sup>, die ersten gestenteten Glutaraldehyd-fixierten, bovinen Perikard-Herzklappen konnten das erste Mal von Ionescu et al. 1971 in Leeds präsentiert werden.<sup>[13]</sup>

### 2.3 Epidemiologie

Das epidemiologische Profil der infektiösen Endokarditis veränderte sich in den letzten Jahren vor allem in den Industriestaaten wesentlich.<sup>[14]</sup> In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts hatte die Krankheit mehrheitlich junge Erwachsene mit einer vorbekannten Herzklappenveränderung aufgrund rheumatischer Genese (rheumatisches Fieber mit kardialer Beteiligung aufgrund von Streptokokkeninfekten) betroffen.<sup>[14]</sup> Dies änderte sich mit der Einführung von Penicillin. So kommt es, dass die Krankheit nun häufiger ältere Patienten, Hämodialysepatienten, i.v. Drogenabhängige und Patienten mit intrakardialen Devices (zum Beispiel Herzklappenprothesen oder Schrittmachersonden) betrifft.<sup>[14, 15]</sup> Neu aufstrebende Prädispositionsfaktoren sind die degenerative Klappensklerose, der intravenöser Drogenabusus und die Durchführung von invasiven Eingriffen, welche mit einem erhöhten Risiko für Bakteriämie einhergehen.<sup>[16]</sup> Die Inzidenz schwankt je nach Studie in Westeuropa und den USA zwischen 1,7 und 6,2 pro 100 000 Personenjahre.<sup>[17]</sup> Ältere Personen akquirieren deutlich häufiger infektiöse Endokarditiden.<sup>[17]</sup> Vor 1943 lag der Altersgipfel noch in der dritten Lebensdekade und bis 1955 in der vierten Lebensdekade. Heute beobachtet man, dass mehr als 50% der Patienten bereits älter als 50 Jahre sind und der Altersgipfel findet sich in der siebten Lebensdekade.<sup>[17]</sup> 60-70% aller Patienten mit infektiöser Endokarditis sind männlichen Geschlechts.<sup>[1]</sup> Der Anteil der akuten gegenüber der subakuten Verlaufsform nimmt zu, die Zahl der postoperativen Fälle (nach Klappenersatz) steigt.<sup>[1]</sup> Das Erregerspektrum verändert sich im Sinne eines Rückganges der Streptokokken und einer Zunahme der Staphylokokken.<sup>[1, 14]</sup> Endokarditiden mit negativen Blutkulturen sind immer häufiger zu beobachten. Der Anteil der Endokarditiden mit negativen Kulturen liegt zwischen 8 und 10%.<sup>[1, 4]</sup>

#### *Prädisponierende Faktoren:*

In ihrer Relevanz abnehmende Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis sind rheumatische Veränderungen an den Herzklappen (vor allem an der Aorten- und der Mitralklappe). Konstitutionelle Herzerkrankungen wie der Mitralklappenprolaps werden hingegen immer wichtiger und gelten als die häufigsten prädisponierenden Faktoren.<sup>[1]</sup> Die Inzidenzrate liegt bei etwa 100 pro 100 000 Personenjahre<sup>[1]</sup>. Ferner stellen die implantierten intrakardialen Fremdkörper einen Prädispositionsfaktor dar<sup>[1]</sup>. Hierzu zählen die Herzklappenprothesen (Aorten-, Mitralklappen- und Trikuspidalklappen), die bei Operationen verwendeten Rekonstruktionsmaterialien (zum Beispiel Ringe, Patches und Nähte) und die eingeführten Defibrillator- oder CRT-

Sonden und Venenkatheter. Häufige kongenitale Herzerkrankungen, die ein erhöhtes Endokarditisrisiko bergen sind zum Beispiel der Ventrikelseptumdefekt, der offene Ductus arteriosus, die Pulmonalstenose, die Fallot-Tetralogie, die Aortenisthmusstenose und die bikuspidale Aortenklappe. Sie führen über die schlechtere Hämodynamik zu einem erhöhten Risiko einer thrombotischen Auflagerung und somit zu einer erhöhten bakteriellen Besiedelungsgefahr. Weiter wird angegeben, dass invasive diagnostische und therapeutische Eingriffe wie beispielsweise die Perkutane Coronare Intervention (PCI) ein erhöhtes Risiko einer Bakteriämie mit sich bringen.<sup>[1]</sup> Ein erhöhtes Risiko haben auch Menschen bei intravenösem Drogenabusus (geschätzte Inzidenz: 150 - 2000 pro 100 000 Personenjahre<sup>[18, 19]</sup>). Zusätzliche prädisponierende Faktoren sind die Immunsuppression (iatrogen bedingt oder HIV-Patienten) und chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder die renale Insuffizienz.

## 2.4 Ätiologie

Eine Vielzahl von Mikroorganismen kann eine infektiöse Endokarditis hervorrufen (siehe Abbildung 1). Der häufigste Erreger ist der Staphylokokkus aureus mit einem Anteil von 31%, gefolgt von Streptokokkus viridans (19%). An dritter Stelle liegen Enterokokken und Coagulase-negative Staphylokokken (jeweils 10%). Pilzendokarditiden sind selten (2%). In 8% aller Endokarditiden bleiben die Kulturen negativ. Die Erreger der HACEK-Gruppe (Haemophilus-, Actinobacillus-, Cardiobacterium-, Eikenella- und Kingella-Species) sind für 2% aller Endokarditiden verantwortlich.

Es gibt einzelne Anzeichen für eine virale Genese der infektiösen Endokarditis. Bis heute (Stand Juni 2012) konnte jedoch kein sicherer Hinweis auf viral bedingte Endokarditis gefunden werden.<sup>[4, 20-22]</sup>

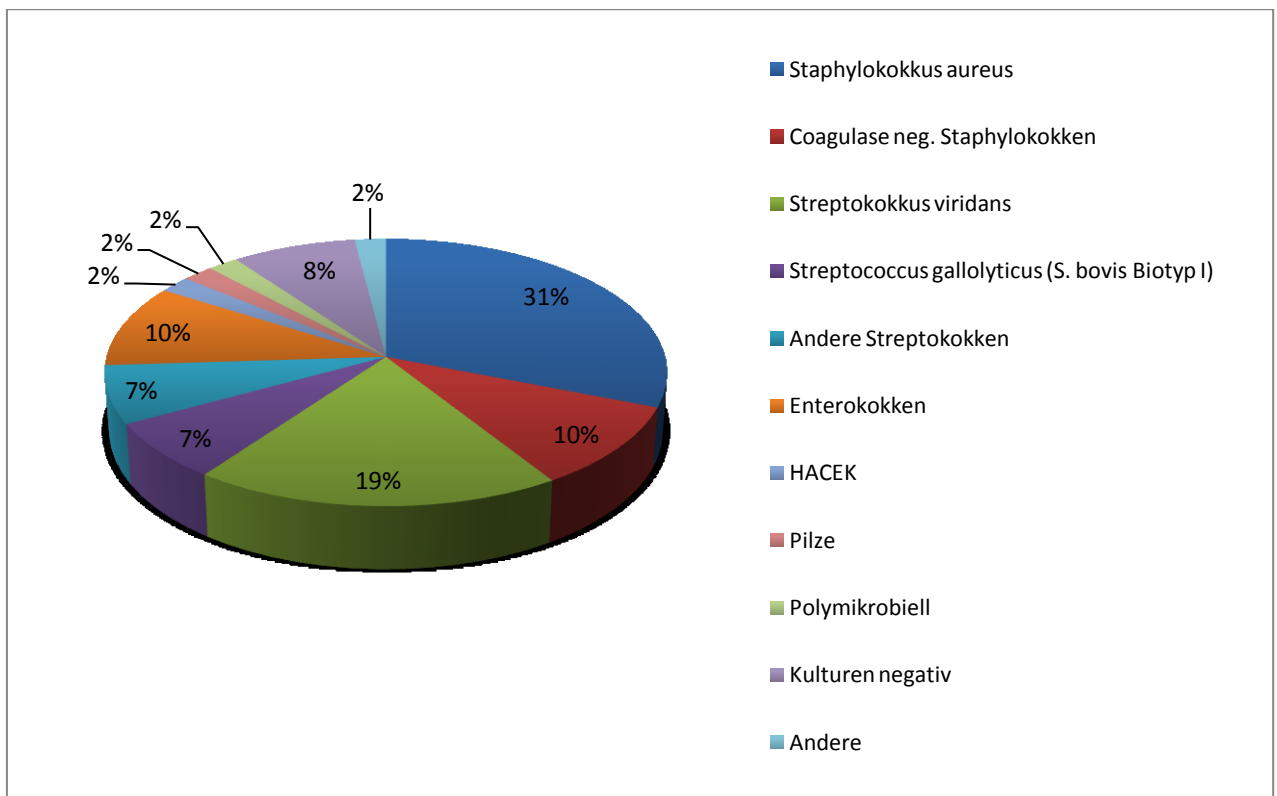


Abbildung 1: Endokarditis-Erregerspektrum<sup>[23]</sup>

## 2.5 Pathogenese

### 2.5.1 Das Klappenendothel

Das normale, unbeschädigte Klappenendothel ist resistent gegenüber der Kolonisation und Infektion durch zirkulierende Bakterien. Mechanische Ursachen von Endothelläsionen können der turbulente Blutfluss oder die Manipulation durch das Einführen von Elektroden oder Kathetern sein. Zusätzlich kann die Inflammation (zum Beispiel bei rheumatischer Genese) die Oberfläche des Endothels zerstören. Nicht zuletzt sind degenerative Veränderungen der Klappen in Verbindung mit Entzündungen, Mikroulcera und Mikrothromben ein Grund für die Unterbrechung der Oberflächenkontinuität. Degenerative Klappenläsionen findet man echokardiographisch bei bis zu 50% aller asymptomatischen Patienten über 60 Jahre.<sup>[24]</sup>

Wenn das intakte Endothel beispielsweise durch mechanische Belastung unterbrochen wird, gelangen darunter liegende extrazelluläre Matrixproteine an die Oberfläche. Der physiologische Heilungsprozess beinhaltet die darauffolgende Produktion von Thromboplastin und die Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten. Es entstehen die sogenannten Plättchen-Fibrin-Thromben als Ausdruck der nichtbakteriellen Endokarditis. Diese Thromben bieten den Bakterien die Möglichkeit der Ansiedelung und der Infektion. Es entsteht die bakterielle infektiöse Endokarditis.

Die Entzündung des Endothels ohne einer vorangegangenen Klappenläsion kann ebenfalls die infektiöse Endokarditis begünstigen. Endothelzellen schütten Integrine der  $\beta$ -1 Familie aus. Diese Proteine können Fibronectin an die Endotheloberfläche binden. An das Fibronectin können sich wiederum Bakterien, speziell der *Staphylokokkus aureus*, gut anheften. So bieten die aktivierten Endothelzellen nach der Fibronectin-Bindung selbst einen guten Ankerplatz für zirkulierende Staphylokokken. Die Staphylokokken gelangen dann ins Innere der Endothelzellen, wo sie gegen die Immunabwehr und die Antibiotika bestehen und sich vermehren und verbreiten können.

Auf einem vorgeschädigten Endothel können die meisten, für die Krankheit typischen, Erreger die infektiöse Endokarditis verursachen. Der Hauptprotagonist der infektiösen Endokarditis ist durch seine besondere Fähigkeit zur Bindung an Fibronectin der *Staphylokokkus aureus*.<sup>[20]</sup>

### **2.5.2 Transiente Bakteriämie**

Infektiöse Endokarditiden nach invasiven Eingriffen sind prinzipiell möglich<sup>[25]</sup>, machen in der Praxis jedoch einen geringen Teil aller infektiösen Endokarditiden aus. Eine transiente Bakteriämie kann bereits durch Kauen und Zähne putzen vorkommen. Eine Bakteriämie kann in Verbindung mit einer Pharyngitis, einer Gingivitis, einer Tonsillektomie und einer Zahnextraktion entstehen. Sie kann nach einem intravenösen, intrakardialen oder intraurethralen Katheterismus und einer urogenen, enterogenen oder pneumogenen Infektion auftreten. Beim immunkompetenten Individuum ist die Bakteriämie nur von geringem Ausmaß und geringer Dauer, sodass davon keine große Gefahr der Endokarditis ausgeht.<sup>[26]</sup> Kann sich jedoch der Erreger dem Abwehrmechanismus des Wirtes und der bakteriziden Wirkung der Antibiotika entziehen kommt es zur Infektion. Die Progredienz der Endokarditis wird bestimmt durch die lokale Destruktion an den Klappen und dem Myokard, die Embolisation von Vegetationen in die Peripherie, die Immunkomplexablagerungen und die Gewebedestruktion. In weiterer Folge können sich die Klappen zunehmend verändern, sodass sich daraus eine hochgradige Klappeninsuffizienz, ein Klappenprolaps und eine Klappenperforation entwickeln kann.<sup>[27]</sup>

## **2.6 Pathologie**

Das pathologisch-anatomische Korrelat der akuten infektiösen (bakteriellen) Endokarditis stellt die Endocarditis ulcerosa dar, bei der anfänglich flache rötliche Ulzerationen gefunden werden. Später wird die Klappe zusehends destruiert und kann mit großen bakteriendurchsetzten Thromben behangen sein, welche folglich die zerstörten Klappenareale überdecken können und zu einem hämodynamisch relevanten Vitium führen können. Bei Größenzunahme wird möglicherweise das Klappenostium von diesen Vegetationen verdeckt. Bei Embolisierung kann es zu schwerwiegenden Komplikationen wie zum Beispiel einem Insult, einem akuten Myokardinfarkt (AMI) und Abszessen kommen.

Bei der subakuten infektiösen (bakteriellen) Endokarditis steht die Ulzeration der betroffenen Herzklappe im Vordergrund, die bis zur vollständigen Zerstörung der Klappe voranschreiten kann (=Endokarditis ulceropolyposa/Endocarditis thromboulcerosa). Dem Klappenulkus lagern meist zentimetergroße bröckelig-weiche thrombotische Massen auf, die im Echokardiogramm ebenfalls als Vegetationen imponieren.

## 2.7 *Klinik*

### 2.7.1 **Verlaufsformen**

Beim Verlaufsbild der *akuten Sepsis* handelt es sich bei den Erregern um hochvirulente Keime. Meist sind dies Staphylokokken-Endokarditiden, welche vor allem bei einer verminderten Resistenz der Patienten mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Arthralgien, Bewusstseinstörung, kardialer und renaler Insuffizienz bis hin zum Multiorganversagen (MOV) und Tod rasch voranschreiten können.

Der häufigste Erreger der *Subakuten Sepsis* (Endokarditis lenta) ist der Streptokokkus viridans. Hier ist der Verlauf weniger fulminant. Meist haben die Patienten als Hauptsymptom unklares Fieber und zunehmende Herzinsuffizienz. Pilzendokarditiden verlaufen in der Regel subakut, typisch sind Embolien in große Gefäße vorwiegend in die unteren Extremitäten.

### 2.7.2 **Symptome**

Im Vordergrund steht ein Krankheitsbild eines akut oder chronisch kranken Menschen. Die häufigsten **Symptome** sind:<sup>[4]</sup>

- Fieber (90%), Tachykardie, Schüttelfrost
- Allgemeinsymptome: Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Arthralgien
- Kardiale Symptome:
  - Herzgeräusche: nicht selten besteht schon ein rheumatischer Klappenfehler, der seinen Klang-Charakter schnell wechseln kann.
  - Dyspnoe als Zeichen zunehmender Herzinsuffizienz
- kutane Symptome: Petechien (30%), Splinter-Blutungen unter den Nägeln, Osler Knötchen (linsengroße schmerzhaft rötliche Knötchen, welche vor allem an den Fingern und den Zehen durch immunkomplexbedingte Vaskulitis vorkommen), Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel und Janeway-Läsionen (dies sind nicht schmerzhaft hämorrhagische Läsionen an der Handfläche und Fußsohle)
- Bakterielle Mikroembolien: Gehirn, Retina
- Nierenbeteiligung mit Hämaturie und Proteinurie, fast regelmäßig glomeruläre Herdnephritis
- Splenomegalie

- Roth's Spots (Retina Blutungen, ebenfalls aufgrund immunkomplexbedingter Vaskulitis)

In der TEE möglicherweise erkennbar: Klappenvegetationen, Klappendefekte, myokardiale Abszesse, Perikardergüsse, eventuell Klappenperforationen oder –abrisse

EKG-Zeichen: Unspezifisch, Blockbilder: AV-Block, LSB, T-Negativierung (bei Begleitmyokarditis), Infarkt-EKG

### **2.7.3 Labor**

Die häufigsten **Laborveränderungen** sind:

- Unspezifische Entzündungszeichen:
  - BSG- und CRP-Erhöhung (eine normale BSG spricht gegen eine Endokarditis)
  - Anämie (80%)
  - Darüber hinaus können eine Thrombozytopenie und eine Leukozytose auftreten

Zusätzlich können immunologische Begleitbefunde auf die Diagnose der Endokarditis hinweisen. Vor allem bei einem subakuten Verlauf der Endokarditis finden sich häufig antiendotheliale oder antisarkolemmale Antikörper und andere Immunphänomene.

### **2.7.4 Differentialdiagnosen**

Patienten mit wenig charakteristischen und wenig eindrucksvollen Symptomen können besonders leicht verkannt werden, vor allem dann wenn die Blutkulturen negativ ausfallen. Bei unklaren Fieberzuständen ist immer an die Differentialdiagnose Endokarditis zu denken. Wenn Fieber und Herzgeräusche gemeinsam auftreten muss die Endokarditis immer in Betracht gezogen werden.

## **2.8 Akutkomplikationen**

Die Akutkomplikationsraten bei infektiöser Endokarditis bleiben trotz Fortschritts in Diagnostik und antimikrobieller Therapie unverändert hoch. Die Komplikationen können auftreten durch lokale Infektionsausbreitung: Es kann zum Klappenringabszess, zu Fisteln, zur eitrigen Perikarditis oder zu Erregungsleitungsstörungen wie zum Beispiel einem AV-Block kommen. Das Voranschreiten der Erkrankung kann sich äußern durch Zerstörung oder Eingriff in intrakardiale Strukturen mit konsekutiver Herzinsuffizienz. Möglich sind demnach die Klappensegelderstruktion, die Klappenobstruktion und die Ruptur der Chordae tendinae. Außerdem können Embolisationen zum Infarkt oder zum Insult führen. Septische pulmonale Emboli können letale Folgen haben. Ein MOV durch Sepsis ist ebenso typisch wie Immunkomplexablagerungen in Arteriolen und Kapillaren. Diese Immunkomplexablagerungen sind die Ursache für eine Vaskulitis, die Osler-Knötchen, die Glomerulonephritis und die Löhlein-Herdnephritis, welche zur massiven Verschlechterung des Krankheitsbildes beitragen.

## **2.9 Diagnostik**

Die Diagnostik bleibt aufgrund der uncharakteristischen Symptome und dem sich ändernden epidemiologischen Profil eine Herausforderung. Die Klinik kann mit dem Erregertyp, der vorbestehenden kardialen Krankheiten und der bereits erwähnten akuten und subakuten/chronischen Verlaufsform stark variieren. Deshalb sollte die infektiöse Endokarditis in einer Reihe von klinischen Situationen in Betracht gezogen werden. Zum Beispiel ist ein neu aufgetretenes Herzgeräusch oder ein embolisches Ereignis unbekannter Ursache verdächtig auf infektiöse Endokarditis. Die Sepsis unbekannter Genese ist genauso wie das am häufigsten auftretende Symptom – das Fieber – ebenfalls hinsichtlich infektiöser Endokarditis abzuklären. Das Fieber kann bei älteren Patienten, bei Patienten nach antibiotischer Vorbehandlung, bei Immunsupprimierten und bei infektiöser Endokarditis mit weniger stark virulenten Keimen fehlen. Vaskuläre und immunologische Phänomene wie Splinter-Blutungen unter den Nägeln, Roth-Spots und Glomerulonephritis sind häufig, Embolien in Gehirn, Lunge oder Milz treten in 30% der Fälle auf.

Die Diagnose infektiöse Endokarditis kann gestärkt werden durch typische Laborveränderungen wie zum Beispiel ein erhöhtes CRP, eine erhöhte BSG, eine Leukozytose, eine Anämie und mikroskopische Hämaturie.

### **2.9.1 Echokardiographie**

Der TTE und der TEE werden wichtige Funktionen in der Diagnose und Verlaufskontrolle zugeschrieben. Die TTE sollte gleich beim ersten Verdacht auf infektiöse Endokarditis durchgeführt werden. Drei echokardiographische Befunde sind Hauptkriterien in der Diagnose: Vegetationen, Abszesse und Dehiszenzen von Klappenprothesen. Andere mögliche, für die Endokarditis typische Befunde sind Pseudoaneurysmen, Perforationen und Fisteln. Obwohl die Sensitivität der TTE bei 40-63% und die Sensitivität der TEE zwischen 90 und 100% liegt, kann sich die Diagnose bei intrakardialen Devices, bei kleinen oder aber auch bei schweren vorbestehenden Läsionen schwierig gestalten.<sup>[28]</sup> Bei initial negativem Befund soll die Untersuchung nach sieben bis zehn Tagen wiederholt werden (siehe Tabelle 1), im Falle einer Staphylokokkus aureus Infektion schon früher, da dieser Keim sehr schnell schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen kann.<sup>[20]</sup> Andere bildgebende Techniken haben minimalen Einfluss auf den klinischen Alltag. Der Nutzen von dreidimensionalen Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder

Szintigraphie-CT für die infektiöse Endokarditis muss erst evaluiert werden.<sup>[20]</sup> Das Multislice-CT erzielte in der Vergangenheit bereits gute Ergebnisse bei der Beurteilung von Klappenläsionen, speziell von perivalvulären Abszessen und Pseudoaneurysmen.<sup>[29]</sup>

**Tabelle 1: Die Rolle der Echokardiographie bei infektiöser Endokarditis (modifiziert nach<sup>[20]</sup>)**

| <b>Empfehlungen zur Echokardiographie</b>      |   |
|--|---|
| <b>Diagnose</b>                                |   |
| 1.   | TTE wird empfohlen als die Bildgebung der Wahl bei suspekter infektiöser Endokarditis   |
| 2.   | TEE wird empfohlen bei Patienten mit starkem klinischem Verdacht auf infektiöse Endokarditis und normalem TTE   |
| 3.   | Wiederholung der TTE/TEE nach 7-10 Tagen bei anfänglich negativen Untersuchungsergebnissen wenn der Verdacht auf infektiöse Endokarditis stark bleibt   |
| <b>Follow-up unter medikamentöser Therapie</b> |   |
| 1.   | Die Wiederholung einer TTE und TEE wird empfohlen sobald der Verdacht auf neue Komplikationen der infektiösen Endokarditis besteht (neues Herzgeräusch, Embolie, persistierendes Fieber, Herzinsuffizienz, Abszess, AV-Block)   |
| 2.   | TTE und TEE-Wiederholungen sollten zur Verlaufs-/Kontrolluntersuchung erwägt werden, um neue stille Komplikationen zu detektieren und um die Größe der Vegetationen zu monitorisieren. Der Untersuchungstyp und der Zeitpunkt sollten je nach Erstbefund, Erregertyp und Ansprechen auf Therapie gewählt werden |
| <b>Intraoperative Echokardiographie</b>        |   |
|  | Intraoperative Echokardiographie wird bei allen infektiösen Endokarditiden empfohlen, die eine chirurgischen Therapie benötigen   |
| <b>Anschließende Beendigung der Therapie</b>   |   |
|  | TTE wird empfohlen bei Abschluss der antibiotischen Therapie, um die Morphologie und Funktion des Herzens und seiner Klappen zu beurteilen  |

### 2.9.2 Mikrobiologie

Positive Blutkulturen zählen zu den wichtigsten diagnostischen Kriterien der infektiösen Endokarditis. Vor der antibiotischen Anbehandlung sollten drei Sets (davon mindestens ein aerobes und ein anaerobes) aus einer peripheren Vene entnommen werden. So können beinahe immer die typischen Mikroorganismen der infektiösen Endokarditis nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit der Infektionen mit Anaerobiern ist als gering einzustufen, trotzdem sollte die anaerobe Kultur durchgeführt werden, um seltene Erreger wie Clostridien oder Bacteroides zu identifizieren. Der genaue Zeitpunkt der Blutkulturgewinnung in Abhängigkeit von Fieber ist nicht ausschlaggebend, da sich die Bakteriämie konstant und weitgehend unabhängig von der Körperkerntemperatur verhält.<sup>[20]</sup> Die Diagnose infektiöse Endokarditis ist nach einmaligem positiven Erregernachweis nur mit Vorsicht zu stellen, da die Gefahr der Kontamination (vor allem

mit Koagulase negativen Staphylokokken oder Corynebakterien) bei der Entnahme am Patienten bis zu Auswertung des Ergebnisses besteht.<sup>[20]</sup>

Wenn die Blutkulturen über fünf Tage hinweg kein Resultat liefern, kann die weitere Kultivierung auf Agarplatten schwer zu bebrütende Keime wie Brucella, Coxiella, Bartonella, Tropheryma whipplei, Mykoplasmen, Legionellen oder Erreger der HACEK-Gruppe identifizieren.

### **2.9.3 Histologie**

Die pathologische Untersuchung von intraoperativ reseziertem Klappenmaterial und embolischem Material bleibt der Goldstandard der Diagnostik der infektiösen Endokarditis und kann wegweisend für die antibiotische Therapie sein wenn der Erreger mithilfe von Färbungen oder immunhistologischen Verfahren erkannt wird.

Die Elektronenmikroskopie besitzt große Sensitivität, ist in der Praxis aber sehr zeitaufwändig und zu kostenintensiv. Coxiella burnetii, Bartonella species und Staphylokokken können durch die serologische Untersuchung mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) entdeckt werden.<sup>[30]</sup>

### **2.9.4 Molekularbiologie**

Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ist eine sichere und schnelle Methode, um von intraoperativ entnommenem Gewebe selbst schwer zu bebrütende Keime nachzuweisen. Jedoch birgt dieses Verfahren auch einige Nachteile beispielsweise die Kontaminationsgefahr, falsch negative Ergebnisse durch Einsatz von PCR-Inhibitoren im Probenmaterial und die fehlende Aussagekraft über die Sensitivität gegenüber Antibiotika. Dies hat den Einsatz der PCR vermindert. Es wird empfohlen, dieses Verfahren bei Patienten mit negativen Blutkulturen zu verwenden, um Erreger auf intraoperativ gewonnenem Material zu erkennen.<sup>[20]</sup>

### **2.9.5 Modifizierte Duke Kriterien**

Die nach der Duke University benannten Kriterien, welche für die Diagnostik der infektiösen Endokarditis zielführend sind, wurden noch im Jahre 2000 modifiziert (Miteinbeziehung der Blutkultur-negativen Endokarditis, der TEE und dem relativ hohen Endokarditisrisiko bei Staphylokokkus aureus Bakteriämie) und bilden die Grundlage der heutigen Endokarditis-Diagnostik.<sup>[1]</sup>

### 2.9.5.1 Hauptkriterien

- Positive Blutkulturen bei infektiöser Endokarditis:
  - Typische Endokarditiserreger (Viridans-Streptokokken, Streptokokkus bovis, HACEK-Gruppe oder ambulant erworbene Staphylokokkus aureus oder Enterokokken bei Abwesenheit eines primären Fokus) isoliert aus 2 getrennt abgenommenen Blutkulturen.
  - Wiederholt positive Blutkulturen mit einem typischen Endokarditiserreger isoliert aus Blutkulturen, getrennt abgenommen im Abstand von 12 Stunden, oder drei von drei oder der Mehrheit von vier oder mehr Blutkulturen, getrennt abgenommen im Abstand von mindestens einer Stunde zwischen erster und letzter Blutkultur
  - Einzelne positive Blutkultur mit Nachweis von Coxiella burnetii oder Phase-I-IgG- Antikörpertiter gegen Coxiella burnetii (>1:800)
- Nachweis der endokardialen Beteiligung:
  - Positives Echokardiogramm bei infektiöser Endokarditis (oszillierende intrakardiale Masse auf der Herzklappe oder auf den dazugehörigen Strukturen oder im Bereich eines Refluxstrahls oder auf iatrogenen Fremdkörpern, bei gleichzeitigem Fehlen einer alternativen, anatomischen Erklärung oder Abszess oder neu aufgetretene, teilweise Dehiszenz einer Klappenprothese.
  - Neu aufgetretener Blutreflux im Klappenbereich (Angiographie; Verschlechterung oder Veränderung eines vorbestehenden Herzgeräusches nicht ausreichend)

### 2.9.5.2 Nebenkriterien

- Prädisponierende Herzerkrankungen oder intravenöser Drogenabusus
- Fieber > 38,0°C
- Vaskuläre Phänomene: arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakraniale Blutung, Janeway-Läsionen
- Immunologische Störungen: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Spots, Rheumafaktor positiv

- Mikrobiologie: Nachweis einer positiven Blutkultur, der jedoch nicht übereinstimmt mit einem der oben genannten Hauptkriterien, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem Endokarditiserreger

Anhand pathologischer Kriterien kann die **definitive Diagnose** bereits gestellt werden wenn der histologische oder kulturelle Nachweis von Mikroorganismen in einer Vegetation/einem Abszess oder in einer Vegetation nach der Embolisierung gelingt. Die sichere Diagnose lässt sich auch stellen beim Nachweis einer Vegetation oder eines intrakardialen Abszesses mit dem histologischen Befund einer aktiven Endokarditis.

Weiters kann die Erkrankung anhand zwei positiver Hauptkriterien oder einem positiven Haupt- und drei Nebenkriterien oder fünf positiver Nebenkriterien diagnostiziert werden. Die Diagnose infektiöse Endokarditis ist **möglich** aber nicht sicher bei Erfüllung eines Haupt- und eines oder zwei Nebenkriterien. **Ausschließen** kann man die infektiöse Endokarditis bei gesicherter alternativer Diagnose, die die differenzialdiagnostischen Krankheitszeichen der infektiösen Endokarditis erklärt oder bei Auflösung des Krankheitsbildes „infektiöse Endokarditis“ bei einer Antibiotikatherapie von  $\leq 4$  Tagen. Wenn nach einer Antibiotikatherapie von  $\leq 4$  Tagen keine Hinweise auf eine infektiöse Endokarditis zu finden sind, ist die Diagnose ebenfalls auszuschließen.

### 2.9.5.3 Limitationen der modifizierten Duke-Kriterien

Die Duke Kriterien mit ihren klinischen, echokardiographischen und mikrobiologischen Ergebnissen weisen eine Diagnose-Sensitivität und Spezifität von zirka 80% auf.<sup>[20]</sup>

Trotz Modifikationen der letzten Jahre (Miteinbeziehen von Q-Fieber-Erreger *Coxiella burnetii*, der erhöhten Prävalenz von Staphylokokken-Infektionen und der Einsatz von TEE als Kriterium) bleibt die klinische Beurteilung essentiell, vor allem dann wenn die Duke-Kriterien die Diagnose nicht solide untermauern können, zum Beispiel bei negativen Blutkulturen, bei Affektion von Klappenprothesen oder Schrittmacher-Sonden.<sup>[20]</sup>

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Blutkulturen und die Echokardiographie die Eckpfeiler der Diagnostik der infektiösen Endokarditis darstellen. Die TEE ist aufgrund der höheren Aussagekraft die Methode der Wahl. Trotz allem darf die klinische Beurteilung niemals unterbewertet werden.<sup>[20]</sup>

## ***2.10 Medikamentöse Therapie***

Eine erfolgreiche Behandlung einer bakteriellen infektiösen Endokarditis beruht auf der konsequenten und hochdosierten antimikrobiellen Therapie, um auch eine Diffusion in Vegetationen zu bewerkstelligen. Die Dauer der konservativen Therapie wird mit vier bis sechs Wochen angegeben, wenn nötig kann (additiv) ein herzchirurgischer Eingriff die Erregerzahl reduzieren und für eine günstigere Ausgangslage sorgen. Bakterizide Therapie hat einen größeren Erfolg als bakteriostatische Antibiose, da die körpereigene Abwehr meist eine untergeordnete Rolle einnimmt. Um die Resistenzlage und Sensitivität des Erregers zu ermitteln und das passende Antibiotikum auszuwählen ist ein Erregernachweis von Nöten.

Aminoglykoside sorgen in Verbindung mit Zellwandsynthese-Inhibitoren (zum Beispiel  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Glykopeptide) für die bakterizide Wirkung und können die Behandlungsdauer verkürzen und Problemkeime (beispielsweise Enterokokken) eradizieren.

### *Pilzendokarditiden*

Pilzendokarditiden kommen vor allem bei prothetischer Klappenendokarditis (PVE), Immungeschwächten Patienten und i.v.-Drogenabusus-assoziierten Endokarditiden vor. Candida- und Aspergilluspezies dominieren. Die Mortalität ist sehr hoch und die Therapie sollte die antifungale Therapie und den Klappenersatz beinhalten.<sup>[31]</sup> Der Großteil der Pilzendokarditiden wird klassischerweise mit Amphotericin B mit oder ohne Azole behandelt. Die Rolle des antifungalen Wirkstoffs Caspofungin scheint vielversprechend zu sein, die teuren Medikamente müssen sich aber erst in weiteren klinischen Tests behaupten.<sup>[32]</sup>

### **2.10.1 Empirische Behandlung der bakteriellen infektiösen Endokarditis**

Die empirische Therapie der infektiösen Endokarditis wird vor oder ohne erfolgreiche Erregeridentifikation empfohlen. Laut aktuellen Guidelines der ESC sollte nach dem Zeitpunkt des Auftretens und zwischen nativer infektiöser Endokarditis und infektiöser Endokarditis nach Klappenersatz differenziert werden, da unterschiedliche Keime zu erwarten sind (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Bei Nativklappenendokarditis und der späten Endokarditis nach Klappenersatz sind vor allem Methicillin-sensible Staph. aureus-Stämme, verschiedene Streptokokken-Species und E. faecalis zu erwarten. Bei der frühen Klappenersatzendokarditis kommen häufig

Methicillin-resistente Staph. aureus-Stämme, Koagulase-negative Staphylokokken und zusätzlich gram-negative Erreger vor.<sup>[33]</sup>

Eine interdisziplinäre Abstimmung zwischen Kardiologen, Herzchirurgen und Infektiologen/klinischen Mikrobiologen zu gegebenem Zeitpunkt garantiert die Adaptation des Therapieschemas je nach Bedarf.

**Tabelle 2: Empirisches Therapieregime bei nativer Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[20]</sup>)**  
(EG: Einzelgaben)

| Antibiotikum                             | Dosierung  | Dauer in Wochen | Kommentar  |
|--|--|-----------------|--|
| Ampicillin-Sulbactam,<br><b>oder</b>     | 12 g/d i.v. in 4 EG  | 4-6             | Bei Patienten mit Blutkultur-negativer infektiöser Endokarditis sollte ein Infektiologe/ Mikrobiologe hinzugezogen werden                                    |
| Amoxicillin-Clavulansäure,<br><b>mit</b> | 12 g/d i.v. in 4 EG  | 4-6             |  |
| Gentamicin                               | 3 mg/kg/d i.v. od. i.m. in 2 oder 3 EG oder<br>800 mg/d i.v. in 2 EG | 4-6             |  |
| Vancomycin<br><b>mit</b>                 | 30 mg/kg/d i.v. in 2 EG  | 4-6             | Für Patienten mit $\beta$ -Lactam Unverträglichkeit; Ciprofloxacin ist nicht geeignet bei Bartonella spp., hier eventuell zusätzlich Doxycyclin verabreichen |
| Gentamicin<br><b>mit</b>                 | 3 mg /kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 EG                             | 4-6             |  |
| Ciprofloxacin                            | 1000 mg/d oral in 2 EG   | 4-6             |  |

Die Empfehlungen der ESC bei später infektiöser Endokarditis (>12 Monate) nach Klappenersatz sehen das gleiche Therapieregime vor wie bei der nativen Form (siehe Tabelle 2).

Da bei Infektion nach weniger als 12 Monaten ein anderes Erregerspektrum erwartet werden kann, wurde die empfohlene Antibiose entsprechend abgewandelt (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Empirisches Therapieregime bei prothetischer Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[20]</sup>)**  
(EG: Einzelgaben)

| Antibiotikum             | Dosierung                                | Dauer in Wochen | Kommentar   |
|--------------------------|--|-----------------|---|
| Vancomycin<br><b>mit</b> | 30 mg/kg/d i.v. in 2 EG                  | 6               | Bei ungenügend Ansprechen auf Therapie muss OP erwogen werden und das Antibiose-Spektrum auf gram-negative Keime erweitert werden |
| Gentamicin<br><b>mit</b> | 3 mg /kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 EG | 2               |   |
| Rifampicin               | 1200 mg/d p.o. in 2 EG                   |                 |   |

Die empirische Therapie muss nach Einlangen des mikrobiologischen Befundes mit Resistenzlage bei Bedarf optimiert werden. Für die Auswahl des Antibiotikums ist es hier

von Vorteil, nicht die Einteilung nach Empfindlichkeit (sensibel, intermediär, resistent), sondern die minimale Hemmkonzentration heranzuziehen.

Die ambulante Anschlusstherapie kann aufgrund hoher Komplikationsraten frühestens zwei Wochen nach Diagnosestellung erwogen werden und selbst nur dann wenn die bisherige Therapie ohne Komplikationen verlaufen ist. Bei Patienten mit Nativklappenendokarditis, penicillinsensiblen Streptokokken-Species darf man an eine ambulante Weiterführung der Therapie denken, sofern die Compliance der Patienten sehr gut ist und die Patienten wöchentlich zur Therapiekontrolle im Krankenhaus vorstellig werden. In den allermeisten Fällen ist diese Verfahrensweise jedoch abzulehnen.

Die 2009 veröffentlichten Guidelines der ESC enthalten detaillierte Informationen über die empfohlene Antibiose bei infektiöser Endokarditis. Diese Ausführungen würden das Ausmaß dieser Arbeit übersteigen und sind im Bedarfsfall unter <http://www.escardio.org/guidelines> nachzulesen.

## ***2.11 Chirurgische Therapie***

52% aller infektiösen Endokarditispatienten werden aufgrund von Komplikationen einer chirurgischen Therapie unterzogen.<sup>[34]</sup> Bei allen Klappeneingriffen ist die Klappenrekonstruktion einem Klappenersatz vorzuziehen. Bei Mitrals- und Trikuspidalklappen ist dies wesentlich besser und wird daher in bis zu einem Drittel der Klappenoperationen durchgeführt, während Aortenklappen nur in etwa 1% der Fälle rekonstruiert werden können.

Das Ziel der operativen (Klappen-)sanierung ist die Entfernung des infizierten Areals und die Wiedererlangung der ursprünglichen Anatomie und Funktion mithilfe rekonstruktiver Technik oder Neuimplantation, um der Progredienz der Herzinsuffizienz, der Entstehung von irreversiblen Klappenläsionen und der Embolie von infektiösen Thromben entgegen zu steuern. Andererseits birgt die Operation während der aktiven Phase der Erkrankung ein erhöhtes Risiko. Die Therapie der infektiösen Endokarditis ist also primär konservativ (medikamentös). Entstehen durch endokarditische Läsionen zunehmende Herzinsuffizienzen (am häufigsten Aortal- und Mitralsuffizienzen) so werden diese idealerweise erst nach Abheilung der Endokarditis operiert.

### *Indikationen:*

Jeder Fall muss individuell betrachtet werden, um Situationen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren. Die Entscheidung für die Operation ist eine diffizile und ist immer im Team Kardiologen, Herzchirurgen, Infektiologen zu diskutieren. Die Operation in der aktiven Phase ist indiziert bei Hochrisikopatienten, bei denen die Heilung mit konservativen Mitteln als unwahrscheinlich eingeschätzt wird und die keine Komorbiditäten aufweisen, welche die Aussicht auf Heilung stark mindern.<sup>[20]</sup> In vielen Fällen muss die Operation als Notfall (das bedeutet innerhalb von 24 Stunden) oder dringlich (innerhalb weniger Tage) durchgeführt werden. Um das Risiko des Eingriffs zu minimieren kann die Operation unter Antibiotika-Therapie ein bis zwei Wochen verschoben werden. Der Eingriff passiert dann elektiv. Die drei Hauptindikationen für die frühe Durchführung der Operation bei nativer Klappenendokarditis sind die Herzinsuffizienz, die unkontrollierte Infektion und die Prävention eines embolischen Geschehens.<sup>[20]</sup> Die wichtigsten Indikationen und ihr zeitliches Management sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Indikationen und Timing bei nativer Linksherz-Klappenendokarditis (modifiziert nach<sup>[20]</sup>)**

| Empfehlungen zur Indikation   | Timing            |
|---|-------------------|
| <b>Herzinsuffizienz</b>   |                   |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit hochgradiger Insuffizienz oder Klappenstenose in Verbindung mit einem Lungenödem oder kardiogenen Schock   | Notfall           |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit Fisteln in Herzkammern oder Perikard in Verbindung mit Lungenödem oder Schock  | Notfall           |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit hochgradiger Insuffizienz oder Klappenobstruktion und Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen der hämodynamischen Dekompensation (früher Mitralklappenschluss oder pulmonale Hypertension) | Dringlich         |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit hochgradiger Klappeninsuffizienz ohne Herzinsuffizienz   | Elektiv           |
| <b>unkontrollierte Infektion</b>  |                   |
| Lokal unkontrollierte Infektion: Abszess, Aneurysma spurium, Fisteln, wachsende Vegetationen  | Dringlich         |
| Persistierendes Fieber und positive Blutkulturen > 7-10 Tage  | Dringlich         |
| Infektion durch Pilze oder multiresistente Keime  | Dringlich/Elektiv |
| <b>Prävention der Embolisierung</b>   |                   |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) mit einer oder mehreren embolischen Ereignissen trotz angemessener antibiotischer Therapie  | Dringlich         |
| Aorten- oder Mitralklappenendokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) und anderen Komorbiditäten wie zum Beispiel der Herzinsuffizienz, der persistierenden Infektion oder einem Abszess  | Dringlich         |
| Isolierte sehr große Vegetation (>15 mm)  | Dringlich         |

### *Herzinsuffizienz*

Die Herzinsuffizienz stellt die häufigste Indikation für die Operation einer infektiösen Endokarditis dar.<sup>[34]</sup> Etwa die Hälfte aller nativen infektiösen Endokarditispatienten leidet an dieser Komplikation. Die Herzinsuffizienz kann durch eine hochgradige Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, eine intrakardiale Fistel oder seltener durch vegetationsbedingte Klappenobstruktion entstehen. Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Lungenödem und der kardiogene Schock. Die TTE ermöglicht die Diagnose und die Verlaufskontrolle der Erkrankung (siehe 2.9.1). Als kardialer Marker zur Diagnostik und Kontrolle dient das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP).<sup>[20]</sup>

### *Fieber, unkontrollierte Infektion*

Üblicherweise normalisiert sich die Temperatur unter Antibiose binnen 5-10 Tagen. Eine inadäquate Antibiose, resistente Erreger, infizierte Katheter, eine lokale unkontrollierte Infektion und embolische Komplikationen können ebenso für das persistierende Fieber verantwortlich sein wie extrakardiale Infektionsherde und Nebenwirkungen der Antibiotika. Wenn die spezifische antibiotische Behandlung der infektiösen Endokarditis binnen 5-10 Tagen den gewünschten Fiebrückgang nicht erbringt, müssen die Katheter entfernt werden, die Labormessungen, die Blutkulturen und die Echokardiographie

wiederholt werden und nach einem intra- und extrakardialen Infektionsherd gesucht werden.

Die unkontrollierte Infektion ist am häufigsten verbunden mit perivalvulären Formationen oder schwer behandelbaren Organismen. Solange keine schwerwiegenden Komorbiditäten die Operation verhindern, ist die baldige chirurgische Intervention bei unkontrollierter Infektion angezeigt.<sup>[20]</sup>

### *Vegetationen, Embolien*

Embolische Komplikationen können lebensbedrohlich sein. Sie treten in 20-50% aller infektiösen Endokarditiden auf.<sup>[20]</sup> Nach der Etablierung einer adäquaten antibiotischen Behandlung fällt der Prozentsatz auf 6-21%<sup>[20]</sup> Die am häufigsten betroffenen Organe bei nativer Linksherz-Endokarditis sind die Milz und das Gehirn, während Thromben der Rechtsherzendokarditiden und Schrittmacher-induzierte Endokarditiden vorwiegend in die Lunge embolisieren. Das Risiko eines embolischen Ereignisses steigt mit zunehmender Größe der intrakardialen Vegetationen („groß“ bedeutet über 10 mm Länge/„sehr große“ haben eine Länge von über 15mm) und sinkt im Verlauf der antibiotischen Therapie (nach 2 Wochen) wieder ab. Den größten Benefit, um eine Embolie zu verhindern haben also Patienten, bei denen rasch eine Antibiose eingeleitet wird und bei denen innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn chirurgisch interveniert wird (das Embolie-Risiko ist in der ersten Woche am höchsten). Mittels der TTE und der TEE kann die Größe und Beweglichkeit der Vegetation abgeschätzt werden. Die Entscheidung für die Operation bei Patienten mit Vegetationen muss auch hier immer im Einzelfall diskutiert und beurteilt werden. Die richtungsweisenden Faktoren sind die Größe und die Mobilität der Vegetation, etwaige Embolien in der Anamnese, der Erregertyp und die Dauer der antibiotischen Therapie.<sup>[20]</sup> Das zeitliche Management der Operationen bei Vegetationen ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Die antithrombotische Therapie hat keine signifikante Verbesserung des Risikos für embolische Ereignisse gezeigt (siehe auch 2.12.4).

#### **2.11.1 Herzklappenprothesen**

Neben mechanischen Klappen stehen biologische Klappen und Homografts zur Verfügung. Die Entscheidung, welche Prothese implantiert wird hängt von den jeweiligen Vor- und Nachteilen jeder Prothese ab (siehe unten).

Die Empfehlungen der American Heart Association (AHA) unterscheiden nach Alter der Patienten: Patienten unter 65 Jahren sollte eine mechanische Klappe implantiert werden,

Patienten, die älter als 65 Jahre sind und/oder Kontraindikationen für die Implantation einer mechanischen Klappe haben sollten mit biologischen Klappen versorgt werden.

Die Reinfektionsrate von mechanischem Klappen nach Endokarditis liegt mit 3% bis 9% niedriger als jene der biologischen Prothesen (7% bis 29%).

Studien, welche die Reinfektionsraten von biologischen Stentless-Klappen und Homografts nach Aortenklappenendokarditis untersuchten, belegen, dass keine signifikanten Unterschiede in Reinfektionsrate (Stentless: 3,7% bis 8,6%; Homografts: 3,8% bis 6,8%) und Langzeit-Ergebnis (10-Jahres-Reinfektiosfreiheit bei Stentless etwa 92%; Homograft bei 91%) zu erkennen waren.<sup>[35]</sup>

50% der Langzeitstudien können keine signifikanten Vorteile für eine der beiden Prothesen feststellen.<sup>[36]</sup>

#### **2.11.1.1 Mechanische Klappe**

Die Vorteile der mechanischen Klappe sind die unbegrenzte Haltbarkeit und die einfache Implantation. Zu den Nachteilen zählen ein erhöhtes Thrombembolierisiko, ein erhöhtes Infektionsrisiko und ein verhältnismäßig unphysiologisches Strömungsprofil. Unter den mechanischen Klappen weisen Doppelflügel- und Kippscheibenprothesen die beste Hämodynamik auf, weswegen diese vorwiegend eingesetzt werden.

Folgende Besonderheiten sind nach der Implantation von mechanischen Klappen zu berücksichtigen:

- orale Antikoagulation (OAK) lebenslang (PZ/Quick-Wert: 15-27 %; INR: 2,5 bei Aortenersatz bis 3,5 bei Mitralersatz; TT 5,5 – 11 %)
- bei postoperativen chirurgischen Eingriffen: antibiotische Abdeckung notwendig, OAK Umstellung auf i.v. Heparin (PTT: 60 – 80 sec.)
- Postoperative Komplikationen:
  - Thrombenbildung und –embolie
  - Blutungen
  - paravalvuläres Leak
  - Prothesen-Endokarditis

*Indikationen:* Die lange Lebensdauer macht die mechanische Klappe zu einer günstigen Alternative bei Patienten unter 70 Jahren, da eine Reoperation aufgrund Versagen der Klappe unwahrscheinlich ist. Außerdem ist die Sturzgefahr in diesem Alter nicht so groß, was eine Kontraindikation für die OAK darstellen würde. Die mechanische Klappe stellt die Klappe der Wahl bei Patienten mit chronischer Vorhofflimmerarrhythmie dar, da diese ohnehin antikoaguliert sind.

*Produkte:* Sorin Bicarbon, St. Jude Medical, Björk-Shiley, Duromedics

### **2.11.1.2 Biologische Klappe**

Die am häufigsten implantierten Prothesen stellen Xenografts dar. Allografts (von Organspendern gewonnene Herzklappen) werden aufgrund der geringen Verfügbarkeit nur sehr selten eingepflanzt.

#### *Stentless:*

Sie stellt eine gerüstfreie Prothese dar, welche ausschließlich aus porcinen Herzklappen besteht. Sie besitzt eine bessere Hämodynamik, ist aber anspruchsvoller in der Implantation.

*Indikationen:* Sie ist die Klappe der Wahl bei Endokarditiden.

*Produkte:* Medtronic Freestyle, Sorin Pericarbon Freedom Stentless, Sorin Pericarbon Freedom Solo.

#### *Prothese mit Gerüst:*

Diese Klappe ist auf einem Metallgerüst montiert und aus bovinem Perikard oder porcinen Aortenklappen gefertigt. Nach Entnahme und Reinigung wird die Klappe in 0,2-2%iger Glutaraldehydlösung fixiert. Die Vorteile der biologischen Klappe sind das geringere Thrombembolierisiko, die Tatsache, dass sie einfach zu implantieren ist und die mit drei Monaten postoperativ zeitlich begrenzte orale Antikoagulation. Ein Nachteil ist die begrenzte Haltbarkeit (ca. 10-15 Jahre) aufgrund struktureller Dysfunktion, Degeneration und erneuter Verkalkung. Weiters weist die biologische Klappe ein erhöhtes Endokarditisrisiko und ein eher unphysiologisches Strömungsprofil auf.

*Indikationen:* Biologische Prothesen kommen vorwiegend für Patienten über 70 Jahre in Frage (kurze Haltbarkeit und erhöhte Sturzgefahr), aber auch für Patienten mit Kontraindikationen für lebenslange OAK oder Patienten, welche eine schlechte Compliance aufweisen.

*Produkte:* Edward Perimount, Medtronic Mosaic®, Medtronic Hancock

### 2.11.1.3 Homograft (humane Leichenklappe)

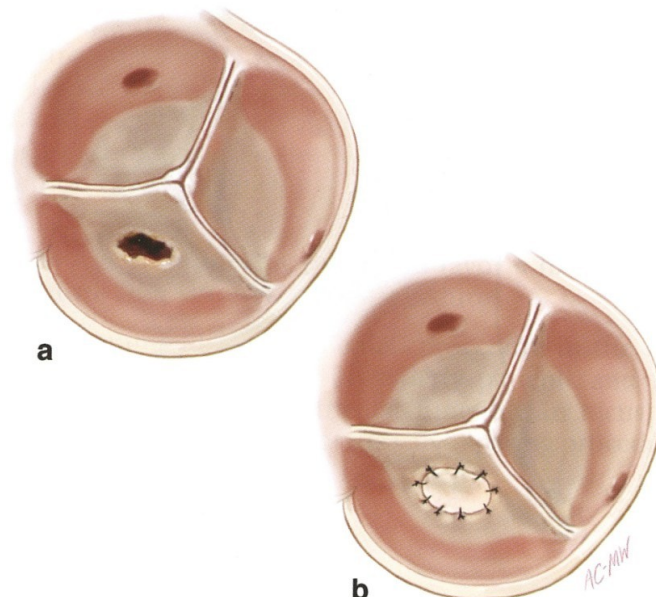
Die Vorteile der humanen Klappe sind das niedrige Thrombembolierisiko und die gute Hämodynamik. Nachteilig wirken sich die begrenzte Haltbarkeit, die schwierige Implantation und die sehr begrenzte Verfügbarkeit aus.

*Indikationen:* kongenitale Vitien, akute Endokarditis

Noch in der Entwicklung und klinischen Erprobung befinden sich die dezellularisierten Xeno-und Allografts.<sup>[37]</sup> Nach deren Implantation soll ihre Oberfläche von körpereigenen Endothelzellen besiedelt werden.

### 2.11.2 Operative Versorgung der Aortenklappe

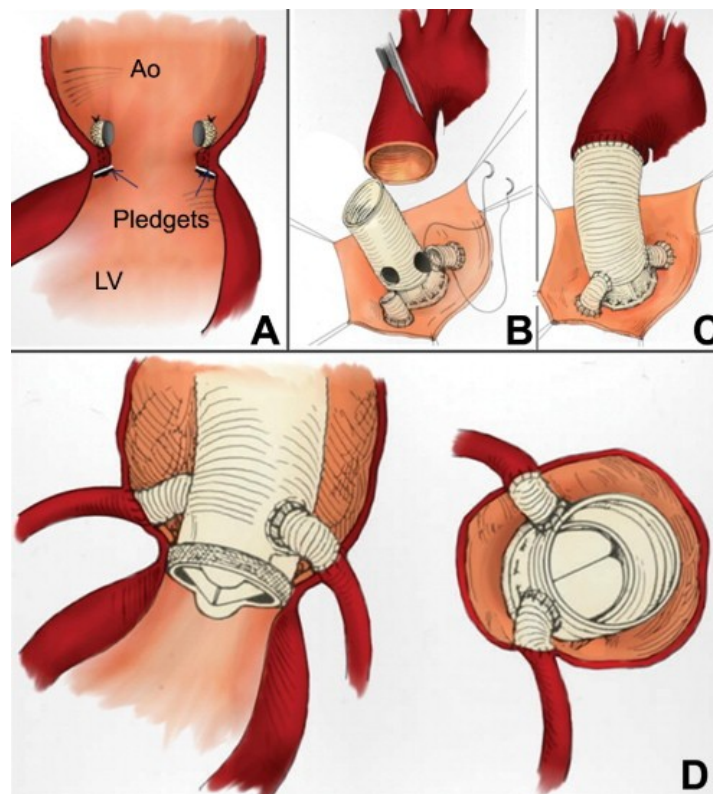
Wenn sich die Endokarditis-bedingten Veränderungen nur auf den Klappenapparat erstrecken, so sollte immer die Rekonstruktion angestrebt werden. Zur Auswahl stehen Patchplastik bei Segelperforation (siehe Abbildung 2) oder die Plikation bei einem Prolaps mit Widerlagernähten. Dies ist wie schon oben erwähnt nur in etwa 1% der Fälle möglich. Das hierfür verwendete Material kann bei kleinen Defekten autologes Perikardgewebe sein, bei größeren Defekten muss auf Rinderperikard oder Dacrongewebe zurückgegriffen werden.



**Abbildung 2: Patchplastik bei perforierter Aortenklappe<sup>[38]</sup>;**  
**a:** Defekt am noncoronaren Segel **b:** Versorgung mit Perikardpatch

In den allermeisten Fällen, wenn die Infektion nur bis zu den Taschen der nativen oder bioprosthetischen Aortenklappe reicht, genügt der alleinige Klappenersatz. Hierbei stehen mechanische, biologische und Homografts zur Auswahl. Studien zeigen bezüglich der Mortalität bei allen drei Varianten ähnliche Langzeitergebnisse, die Auswahl hängt von anderen Aspekten wie Alter und Klinik des Patienten ab.

Wenn die entzündliche Zerstörung bis in den fibrösen Anteil der Klappe reicht muss die Klappe zusammen mit der Aortenwurzel entfernt werden - ein weitaus komplexeres Verfahren. Hier stehen Homografts oder klappentragende Konduits zur Verfügung. Die Konduits gibt es mit biologischer oder mechanischer Klappe. Im Zuge dessen können die Koronarien ebenfalls neu angelegt werden (Bentall de Bono/Cabrol-Technik, siehe Abbildung 3).



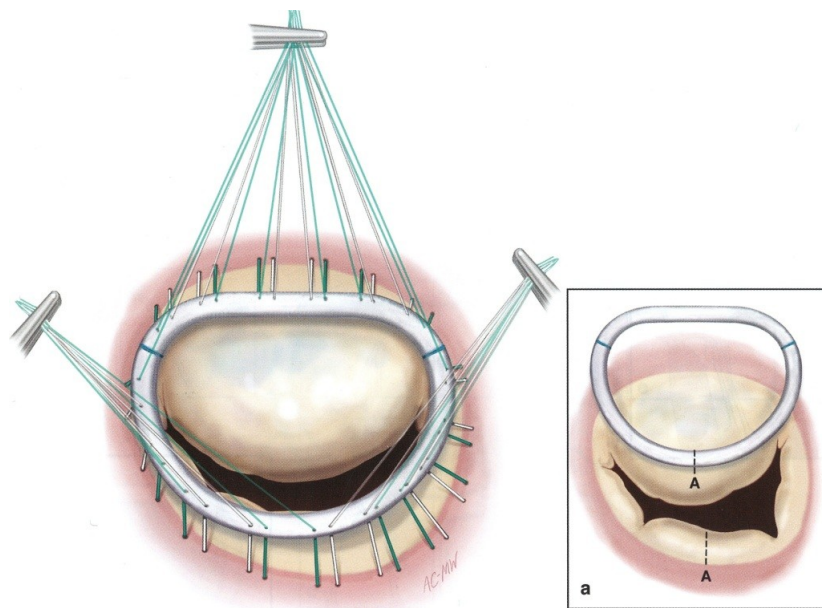
**Abbildung 3: Modifizierte Bentall de Bono-Technik mit Einsatz von zwei kurzen Dacron-Grafts<sup>[39]</sup>**; **A:** Platzieren der Tupfer hinter dem Aortenannulus; **B:** zwei kurze Dacron 8 mm Grafts werden lateral zum zusammengesetzten Graft genäht. **C:** letzter Schritt: distale Anastomose herstellen; **D:** Endresultat; (Ao = Aorta, LV = Linker Ventrikel, Pledgets = Tupfer)

Die Verwendung von Mitralklappen-Homografts und pulmonalen Autografts als Aortenklappenersatz (Ross-Verfahren) werden in manchen Fällen empfohlen, jedoch limitieren die geringe Verfügbarkeit und schwierige Operationstechnik den Einsatz.

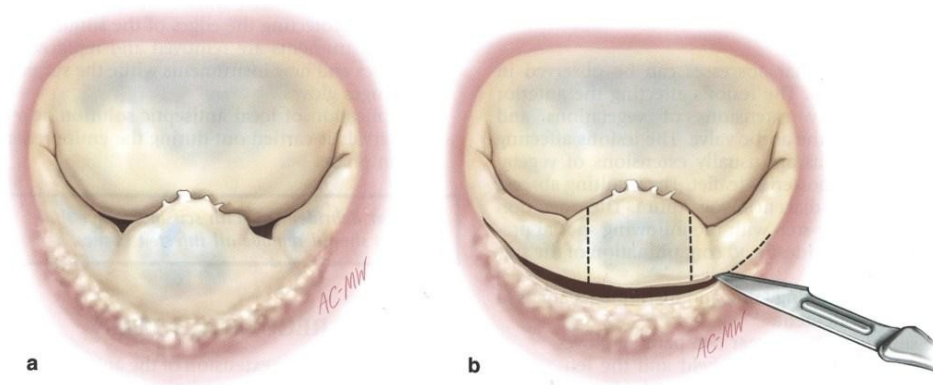
Die Herztransplantation wird nur als ultima ratio bei extremen Fällen angewandt, bei denen nach wiederholten Klappenoperationen mit rekurrierenden Endokarditiden kein Erfolg erzielt wurde.

### 2.11.3 Operative Versorgung der Mitralklappe

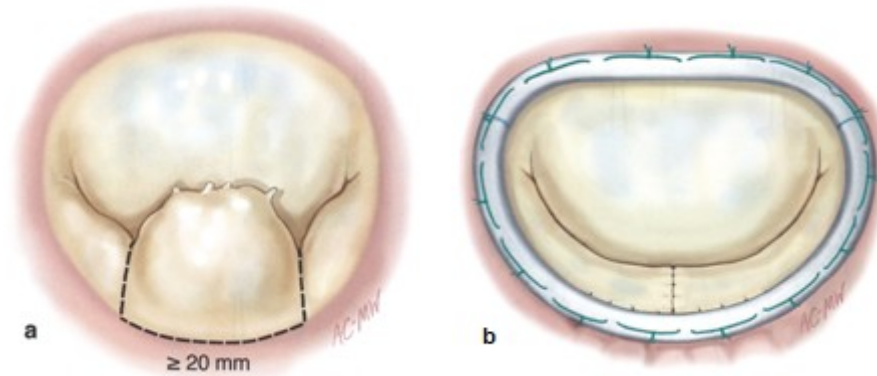
Die Rekonstruktion der Mitralklappe wird in etwa 30% aller Mitralklappenoperationen angewandt. Die am häufigsten durchgeführten Methoden bei Ringdilatation und/oder Mitralinsuffizienz sind die Ringplastik mit Mitraling (siehe Abbildung 4), die Segelplastik mit rektangulärer Resektion (siehe Abbildung 5), und die Sliding-leaflet-Op (siehe Abbildung 6). Wenn die Chordae tendinae oder der Papillarmuskel abreißen kommen die Segel- oder die Chordae-Transposition (siehe Abbildung 7) sowie andere Techniken der Papillarmuskelpplastik oder der Segelaugmentation zum Einsatz. Chordae tendinae können auch artifiziell ersetzt werden (sogenannte Neochordae).



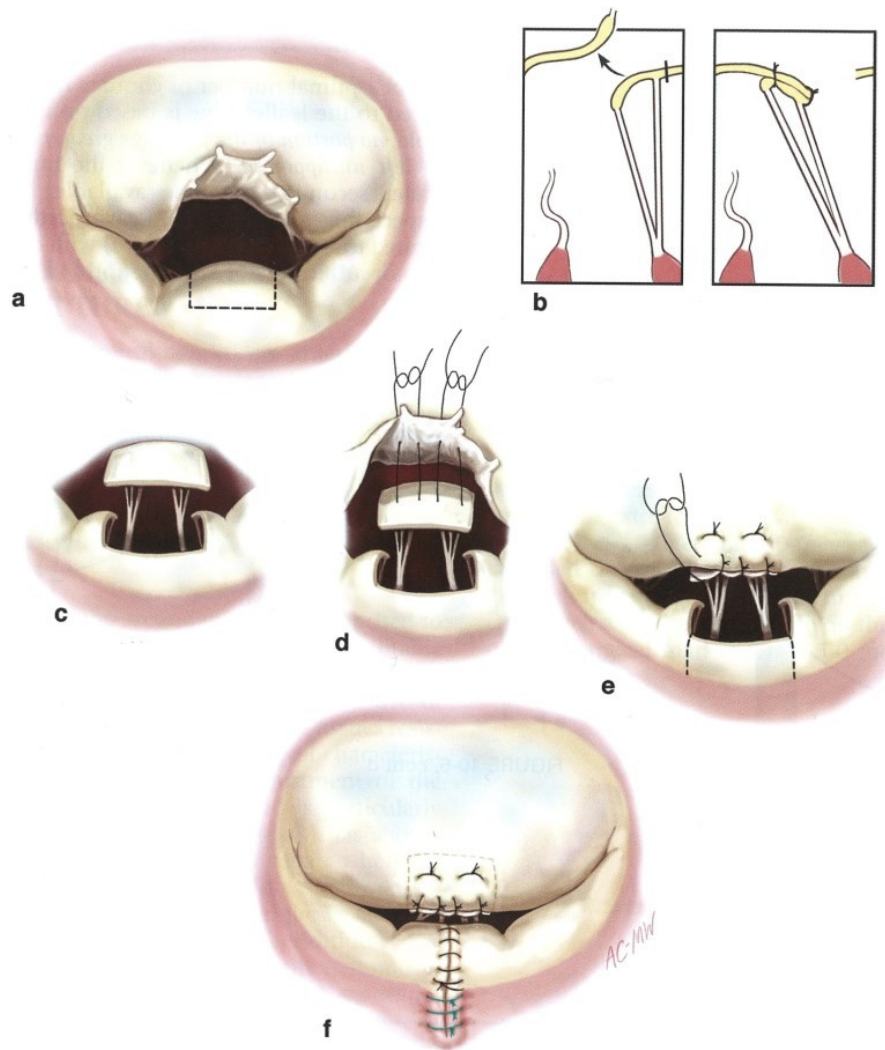
**Abbildung 4: Ringplastik an der Mitralklappe<sup>[38]</sup>** a: Befestigung des posterioren Mittelpunkts des Mitralinges an die Mitte des posterioren Segels



**Abbildung 5: Mitralklappe mit rektangulärer Resektion<sup>[38]</sup> mit anschließender Dekalzifikation (nicht abgebildet)**



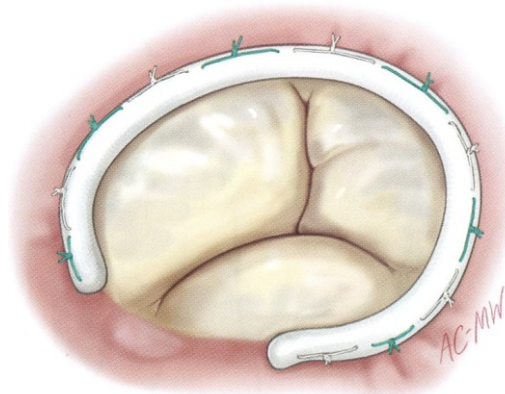
**Abbildung 6: Sliding-leaflet Operation an der Mitralklappe<sup>[38]</sup> bei Mitralprolaps des posterioren Segels (a) und nach der Resektion eines großen Klappenanteils und Einsatz eines Mitralinges (b)**



**Abbildung 7: Chordaetransposition an der Mitralklappe<sup>[38]</sup> bei Prolaps des anterioren Segels (a-e) mit Plikation zur Erhaltung der Segelkontinuität (f)**

#### **2.11.4 Operative Versorgung der Trikuspidalklappe**

Die am wenigsten invasive und damit Methode der Wahl bei der Chirurgie der Trikuspidalklappe stellt die funktionelle Anulusdilatation durch Rekonstruktion mit Carpentier-Trikuspidalring (siehe Abbildung 8) dar. Im sehr seltenen Fall, dass die Klappe ersetzt werden muss, kommt am ehesten eine biologische Prothese in Frage, da die mechanische Prothese eine große Thrombosegefahr birgt [Gefahr der Pulmonalarterienembolie (PAE)].



e Carpentier 1971

Abbildung 8: Physiologischer Carpentiererring an der Trikuspidalklappe<sup>[38]</sup>

#### 2.11.4.1 Prä- und Postoperatives Management

Eine präoperative Koronarangiographie wird bei Männern über 40 Jahren, Frauen in der Postmenopause und bei Patienten/innen mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor oder bereits vorbestehender KHK empfohlen. Ausnahme: Notfälle und Vegetationen, die sich durch die Katheter-Manipulation lösen können.

Sofern ein extrakardialer Fokus für die infektiöse Endokarditis verantwortlich gemacht werden kann muss dieser im Vorfeld eradiziert werden. Mittels TEE kann die exakte präoperative Lage und Ausdehnung der Infektion ermittelt werden. Dies hilft bei der Planung und Durchführung der Operation. Postoperativ kann der Erfolg durch Klinik, Labor (BSG, CRP und andere) und TEE (Klappenzustand, Klappenfunktion, Vegetationen, Reststenose und -Insuffizienz) überprüft werden. Nach mechanischem Klappenersatz kann die INR-Kontrolle zur Verringerung von OAK-assoziierten Komplikationen zuhause und/oder im niedergelassenen Bereich erfolgen. Voraussetzung ist eine gute Compliance des Patienten.

#### 2.11.4.2 Intraoperative Komplikationen

Es können Rhythmusstörungen aufgrund einer Hypertrophie/Dilatation des Herzens und ein AV-Block auftreten, wenn die Nähte im non-koronaren Bereich zu tief gestochen werden. Die Koronarostien können verlegt werden durch zu hohe Implantation in den Anulus. Es entsteht ein Low Cardiac Output (LCO) mit EKG-Veränderungen - eine sofortige Revision ist unumgänglich. Es kann zu Problemen beim Entfernen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch schwierig zu verschließende, verkalkte oder dünne Aortenwände kommen. Eine weitere potentielle Komplikation ist die Prothesendysfunktion durch die Behinderung der Klappenflügel oder durch ein paravalvuläres Leck – dies kann

die Reoperation zur Folge haben. Luft- oder Thrombembolien (Bruchstücke aus verkalkter Aortenwand) können vor allem neurologische Komplikationen nach sich ziehen.

#### **2.11.4.3 Postoperative Komplikationen**

Die häufigste postoperative Komplikation ist die Koagulopathie mit einer Nachblutung und einer Herzbeutelamponade, welche mit antifibrinolytischen Medikamenten behandelt wird. Um die Hämostase zu erreichen können zum Beispiel Thrombozytentransfusionen oder Fresh Frozen Plasma eingesetzt werden. Ein permanenter Schrittmacher kommt häufig nach Aortenwurzelabszess mit konsekutivem AV-Block zum Einsatz.

Andere Komplikationen sind: Akute Niereninsuffizienz (mit konsekutiver Hämodialyse), Multiorganversagen (vor allem bei schlechter präoperativer Verfassung/multimorbiden Patienten), Pneumonie, neurologisches Defizit durch (vorbestehende) septische cerebrale Emboli, metastatische Abszesse in Lunge, Milz, Leber oder anderen Organen und Nahtdehiszenzen, Fisteln und Prothesenendokarditis.

#### **2.11.4.4 Postoperative Mortalität, Morbidität**

Die perioperative Mortalität und Morbidität variiert je nach Erreger und korreliert mit dem Ausmaß der Zerstörung kardialer Strukturen, der linksventrikulären Funktionsstörung und der hämodynamischen Situation zum Zeitpunkt der Operation. Die operative Mortalitätsrate liegt zwischen 5-15%<sup>[40-42]</sup>. Die Todesursache ist oft multifaktoriell, die Hauptursachen sind Multiorganversagen, dekompenzierte Herzinsuffizienz, generalisierte Sepsis, Koagulopathie und Cerebraler Insult.

## ***2.12 Spezielle Situationen der infektiösen Endokarditis***

### **2.12.1 Prothetische Klappenendokarditis**

Die Schwierigkeiten bei der Diagnose, das Ermitteln des richtigen therapeutischen Regimes und die schlechte Prognose machen die prothetische Klappenendokarditis (PVE) zur schwersten Form der infektiösen Endokarditis. Sie tritt in 1-6% aller Patienten mit Klappenersatz auf, macht etwa ein Fünftel aller infektiösen Endokarditiden aus und betrifft mechanische wie biologische Klappenprothesen in gleichem Maße. Frühe PVE tritt definitionsgemäß innerhalb eines Jahres nach der Operation auf, die späte Form erst ein Jahr postoperativ. Der Grund für die Abgrenzung sind Unterschiede im jeweiligen mikrobiologischen Profil und im betroffenen infektiösen Areal. Eine große Studie zeigte, dass 37% der PVE mit nosokomialen Infektionen oder mit intensivem Kontakt mit Gesundheitszentren beziehungsweise Therapiemaßnahmen assoziiert sind.<sup>[43]</sup>

Frühe PVEs können pathogenetisch der perioperativen Kontamination zugeschrieben werden, die Infektion betrifft meist die Junktionszone zwischen Anulusnähten und hat perivalvuläre Abszesse, Dehiszenzen, Pseudoaneurysmen und Fisteln zur Folge. Späte PVEs bei biologischen Klappenprothesen führen meist zu lokal begrenzten Infektionen. Oft sind nur die Klappensegel betroffen. Vegetationen, Segelperforationen und –Rupturen kommen häufiger vor. Die Folge der PVE ist die Klappeninsuffizienz oder die Klappenobstruktion.

Die Diagnose der PVE gestaltet sich noch schwieriger als die der nativen Klappenendokarditis (NVE), da postoperativ auch ohne Infektion mit einer unspezifischen inflammatorischen Symptomatik zu rechnen ist. Wie bei der nativen Form bilden auch hier TEE und Blutkulturen die diagnostischen Eckpfeiler. Staphylokokken- und Pilzinfektionen sind häufiger bei PVE, Streptokokkeninfektionen sind seltener zu beobachten als bei NVE.

Das Keimspektrum der frühen PVE setzt sich zusammen aus Staphylokokken, Pilzen und gram-negativen Bakterien, das Spektrum der späten PVE ähnelt dem der NVE, das sich hauptsächlich aus Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken zusammen setzt.

#### *Therapie und Prognose:*

Wie bei der nativen Klappenendokarditis ist auch hier die frühe Detektion von Hochrisikopatienten entscheidend für die Prognose. Denn nur so kann die Therapie entsprechend verändert werden, um die Mortalität (20-40%) zu senken.

Genauere Richtlinien zu Indikation und Zeitpunkt für eine chirurgische Sanierung gibt es auch hier nicht. Gesichert scheint die Tatsache, dass Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer Klappendysfunktion, Abszessen, persistierendem Fieber und Infektionen mit aggressiven Erregern von einer Operation profitieren. Hohes Alter, Infektionen mit Staphylokokken, frühe PVEs, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und intrakardiale Abszesse wirken sich negativ auf die Prognose der PVE aus.

Die medikamentöse Therapie ist unter Kapitel 2.10 ersichtlich, die chirurgische Therapie entspricht weitgehend der der NVE und beinhaltet radikales Debridement mit Entfernung aller prothetischen Materialien. Als Klappenersatzmaterial sollten Homografts, stentless Xenografts, Autografts oder auch Dacron-Konduits verwendet werden.

### **2.12.2 Schrittmacher- und Defibrillator-assoziierte Endokarditis**

Aufgrund steigender Implantationszahlen steigt auch die Inzidenz der Schrittmacher (SM)- und Defibrillator (ICD)-assoziierten Endokarditiden. Leider gilt auch hier: Diagnose und Therapie gestalten sich sehr schwierig, die Mortalität ist sehr hoch. Die Inzidenz aller Cardiac Devices (CD)-Infektionen (implantierter SM oder ICD) wird mit 1,9 pro 1000 Patientenjahren angegeben,<sup>[44]</sup> wobei zwischen der lokalen Infektion an Implantationsstelle und der Infektion an intrakardialen Materialien mit Beteiligung der Sonden, Herzklappen und des Endokard unterschieden wird. Die Hauptursache für die intrakardiale Infektion der Elektroden ist die Kontamination bei der Implantation. In weiterer Folge können sich Vegetationen ausbilden, die an der Vena subclavia beginnen, sich intrakardial fortsetzen, die Trikuspidalklappe und das rechte Atrium/den rechten Ventrikel einnehmen. Septische Pulmonalembolien sind nicht selten. Klinische Anzeichen wie respiratorische Beschwerden oder rheumatische Symptome können fehlgedeutet werden, Fieber unklarer Genese bei Patienten mit CDs sollte den behandelnden Arzt allerdings an eine Endokarditis denken lassen. Die Diagnose ist wie bei allen anderen endokarditischen Formen schwierig zu stellen. Blutkulturen und TEE sind die wichtigsten Kriterien, wobei ein negatives TEE die Diagnose nicht ausschließt. Eine Computertomographie (CT) oder eine Szintigraphie der Lungen kann entscheidende Hinweise auf septische pulmonale Embolien liefern. Staphylokokken sind in der Mehrheit der Fälle nachzuweisen.

#### *Therapie*

Die alleinige medikamentöse Therapie reicht bei gesicherter Diagnose nicht aus, die Entfernung der kardialen Devices ist notwendig für die Genesung der Patienten. Selbst

beim Verdacht auf Schrittmacher-Endokarditis, wenn keine alternative Infektionsquelle detektierbar ist, sollte die Entnahme in Betracht gezogen werden. Die Entnahme kann zwar perkutan gemacht werden, die Wahrscheinlichkeit einer Dislokation der Vegetation steigt aber direkt proportional mit ihrem Durchmesser. Aufgrund des niedrigeren allgemeinen Risikos für den Patienten wird jedoch selbst bei großen Vegetationen die perkutane Entfernung empfohlen. Nur wenn die perkutane Methode technisch (zum Beispiel aufgrund sehr großer Vegetationen) nicht durchführbar ist oder die Trikuspidalklappe mit betroffen ist, überwiegen die Vorteile der offenen Chirurgie. Allgemeingültige Richtlinien für das Timing der Operation gibt es auch hier nicht, die sofortige Reimplantation (jetzt kontralaterale Seite) eines neuen Devices sollte aufgrund hoher Reinfektionsraten allerdings vermieden werden. Prophylaktisch scheint die antibiotische Abschirmung vor der Neuimplantation von intrakardialen Devices zielführend.

### **2.12.3 Neurologische Komplikationen**

Sie stellen eine Hauptkomplikation aller infektiösen Endokarditispatienten dar. Die Inzidenz liegt bei etwa 20-40%, meist sind sie zurückzuführen auf embolische Prozesse. Zu den neurologischen Komplikationen zählen: ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle, TIAs, stille cerebrale Embolien, symptomatische oder asymptomatische infektiöse Aneurysmen, Hirnabszess, Meningitiden, toxische Enzephalopathie und epileptische Anfälle.

Staphylokokkus aureus ist der Keim, der am häufigsten neurologische Komplikationen hervorruft und die höchste Morbiditäts- und Mortalitätsrate nach sich zieht. Deshalb ist die schnelle Diagnose und entsprechende antibiotische Therapie hier besonders wichtig und es ist anzuraten, einen Neurologen in die Behandlung mit einzubeziehen.

Wenn bei einem Patienten ein neurologischer Event stattfindet, wird die unmittelbare Operation empfohlen, wobei der optimale Zeitpunkt nach einem Schlaganfall aufgrund von Mangel an kontrollierten Studien noch nicht genau ermittelt werden konnte. Patienten mit einem neurologischen Event unter Ausschluss einer Hämorrhagie sollten bei gegebener Indikation operiert werden, und weisen somit ein relativ niedriges neurologisches Risiko auf. Anders das Procedere bei Nachweis von Hämorrhagie: Die Prognose scheint bei dieser Patientengruppe schlechter zu sein, die Operation sollte mindestens einen Monat verschoben werden, bei gegebenem Hintergrund (zum Beispiel Herzinsuffizienz) kann zusammen mit den Neurochirurgen ein sofortiger chirurgischer Eingriff angestrebt werden.

#### **2.12.4 Antithrombotische Therapie**

Es gibt keine Hinweise für den sinnvollen Einsatz antithrombotischer Medikamente während der aktiven Phase einer infektiösen Endokarditis. Auch der Einsatz von Aspirin zur Prophylaxe thrombotischer Ereignisse konnte bei uneinheitlicher Datenlage ebenfalls nicht verifiziert werden, da noch dazu der Verdacht einer erhöhten Blutungsneigung besteht<sup>[45-47]</sup>.

### ***2.13 Prognose der infektiösen Endokarditis***

Die Prognose der unbehandelten infektiösen Endokarditis ist infaust, sie ist von mehreren Faktoren abhängig: von der Vorschädigung des Herzens, der Abwehrlage und dem Lebensalter des Patienten, der Virulenz und der Resistenzlage des Erregers und dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns. Die echokardiographischen Befunde wie perianuläre Komplikationen, schwere Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienzen, geringe linksseitige Ejektionsfraktion (EF), Pulmonale Hypertension (PH), große Vegetationen, schwere Prothesendysfunktion und erhöhte diastolische Druckwerte haben ebenfalls einen Einfluss. Zusatzerkrankungen wie insulinabhängiger Diabetes mellitus, renale Insuffizienz und neurologische Ereignisse verschlechtern die Prognose einer infektiösen Endokarditis deutlich. Die rasche Identifikation von Hochrisikopatienten und eine frühzeitige chirurgische Intervention können den Krankheitsverlauf beeinflussen und die Prognose verbessern. Bei optimaler Behandlung überleben mehr als 75% der Patienten. Ungünstig wirken sich vorbestehende Klappenprothesen, Linksherz-Endokarditiden, Infektionen mit gramnegativen Erregern und Pilzen, zyanotische kongenitale Herzerkrankungen und akute Krankheitsverläufe aus. Ungefähr die Hälfte aller stationären Patienten mit infektiöser Endokarditis wird einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Patienten, die einer Operation bedürfen, aber aufgrund schlechter körperlicher Verfassung nicht operiert werden können, haben naturgemäß die geringste Überlebenschance. Die Mortalitätsraten großer Studien liegen zwischen 13 und 37%<sup>[23, 48]</sup>. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer Enterokokken-, Viridans-Streptokokken- oder Streptokokkus gallolyticus- Infektion liegt zwischen 4 bis 16%.<sup>[2]</sup> Bei der nativen Linksherz-Endokarditis durch andere Erreger ist die Mortalität höher: Staphylokokkus aureus 25-47%, Non-viridans-Streptokokken (Gruppe B, C und G) 13-50%, Coxiella burnetii 5-37%, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae und Pilze >50%.<sup>[2]</sup>

Das Outcome bei prothetischer Endokarditis hat sich in den letzten beiden Dekaden des 20. Jahrhunderts deutlich gebessert. Heute liegt die Mortalitätsrate zwischen 14 und 36%.<sup>[49]</sup> Die 4 bis 6-Jahres Überlebenschance nach chirurgisch sanierter prothetischer Klappenendokarditis liegt zwischen 50-82%<sup>[2]</sup>.

## 2.14 Prophylaxe

In den letzten Jahren wurden die Empfehlungen bezüglich antibiotischer Prophylaxe immer restriktiver. Es gibt aktuell nur noch wenige Situationen, in denen die Prophylaxe indiziert ist:

### 1. Patienten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines schweren oder letalen Verlaufs einer infektiösen Endokarditis:

- Patienten mit Klappenersatz (mechanische oder biologische) oder Einsatz von prothetischem Material zur Rekonstruktion von Herzklappen
- Patienten mit Endokarditisanamnese
- Patienten mit angeborenen (vor allem zyanotischen) Herzfehlern und jene, die postoperativ palliative Shunts, Konduits, oder andere Prothesen bekommen haben. Nach Operation von Herzfehlern ohne residuelle Defekte wird eine 6-monatige Prophylaxe empfohlen.
- Herztransplantierte, die eine kardiale Valvulopathie entwickeln

Die Prophylaxe wird nicht empfohlen bei allen anderen nativen Klappenerkrankungen (Bspw. Bikuspidale AK, Mitralklappenprolaps, degenerative Aortenstenose).

### 2. Situationen mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie:

Bei Zahnbehandlungen wie zum Beispiel Zahnextraktionen, Manipulationen an Gingiva oder Zahnsteinentfernung bringt die Prophylaxe den gewünschten Benefit.

Folgendes Prophylaxeregime wird bei genannten Indikationen angeraten:

**Tabelle 5: Prophylaxeregime vor Eingriffen (modifiziert nach<sup>[20]</sup>)**

| Situation                                     | Antibiotikum                                 | Erwachsene            | Kinder                  |
|---|--|-----------------------|-------------------------|
| Keine Allergie auf Penicillin oder Ampicillin | <b>Amoxicillin</b> oder <b>Ampicillin</b>    | 2 g p.o. oder i.v.    | 50 mg/kg p.o. oder i.v. |
|   | oder <b>Cephalexin</b>                       | 2 g i.v.              | 50 mg/kg i.v.           |
|   | oder <b>Cefazolin</b> oder <b>Ceftriaxon</b> | 1 g i.v.              | 50 mg/kg i.v.           |
| Bei Allergie auf Penicillin oder Ampicillin   | <b>Clindamycin</b>                           | 600 mg p.o. oder i.v. | 20 mg/kg p.o. oder i.v. |

Die Antibiose sollte bei oraler Applikation eine Stunde, bei intravenöser Applikation ungefähr 30 Minuten vor dem Eingriff verabreicht werden. Bei anderen Eingriffen mit erhöhtem Risiko wie zum Beispiel Eingriffen an Respirationstrakt (Bronchoskopie, Laryngoskopie, Intubation), Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt (Gastroskopie, Colonoskopie, Cystoskopie, TEE) wird die antibiotische Prophylaxe (sofern kein Infekt

vorherrscht) *nicht mehr empfohlen*. Es gibt keine entsprechenden Studien, die den Nutzen der Prophylaxe eindeutig belegen können. Allerdings wird dem Patienten in Absprache mit dem Arzt freigestellt, ob das früher gültige Regime begonnen werden soll.

### **3 Material und Methoden**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Der zu untersuchende Zeitraum von 3,5 Jahren wurde festgelegt auf August 2007 bis Dezember 2010. Neben demographischen Daten wurden Parameter des präoperativen Zustands, mikrobiologische Befunde, Operationsdokumente, therapeutisches Regime sowie Parameter, die das Outcome der Patienten widerspiegeln sollen, zum Beispiel postoperative Beatmungszeit, Intensivliegedauer, Aufenthaltsdauer, gegebenenfalls auch Sterbedatum und Todesursache erhoben.

#### **3.1 Erhobene Parameter**

- Demographische Parameter: Alter, Geschlecht
- Allgemeine Daten: Zuweisende Anstalt, Auffälligkeiten, die auf einen intravenösen Drogenabusus hindeuten, Einrichtung in welche der Patient entlassen werden konnte/verlegt wurde
- Parameter des präoperativen Zustands: kardiogener Schock, Lungenödem, neurologische Beeinträchtigung, Intubation, Sepsis, Niereninsuffizienz mit Kreatininerhöhung, Dialyse, Fieber, Akuter Myokardinfarkt (AMI)
- relevante Vorerkrankungen (septische Embolien, Herzinsuffizienz, intubierter Patient, sonstige relevante Diagnosen), präoperative Laborparameter (CRP, Leukozyten, Kreatinin), Echokardiographiebefunde (Stenosegrade, Insuffizienzen, Vegetationen), Histopathologische Befunde der intraoperativ entnommenen Klappenteile und/oder Vegetationen
- Serologische und Mikrobiologische Befunde (prä-, intra- und postoperativ) und histopathologischer Befund des intraoperativ entnommenen Materials, PCR-Ergebnisse und Befunde von Abstrichen (sofern sie durchgeführt und dokumentiert wurden)
- Operation: Indikation und Dringlichkeit, OP-Datum, Art der durchgeführten chirurgischen Intervention, Aortenklemmzeit, Schwierigkeit und Dauer der Operation
- Postoperative Parameter: postoperative Beatmungszeit und Intensivliegedauer
- Therapeutisches Regime: Antibiotische Therapie prä- und postoperativ

- Entlassungsdatum, Sterbedatum, Todesursache

Zu Beginn wurden die Patienten mithilfe des OP-Buches der Herzchirurgie des LKH Universitätsklinikum Graz erfasst. Danach konnten alle zur Studie benötigten Daten mittels Medocs<sup>®</sup> Datenbank erhoben werden. Anschließend wurden diese Daten pseudonymisiert und in einer Tabelle zusammengefasst. Nach dem Eintragen in die Tabelle wurde eine deskriptive und explorative Datenanalyse durchgeführt.

Zur Datenanalyse wurde IBM<sup>®</sup> SPSS Version 19 verwendet. Zu allererst wurden die Daten auf die Normalverteilung geprüft. Danach konnten die statistischen Tests auf Signifikanz gemacht werden. Es kamen der T-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fischer zum Einsatz. Als statistisch signifikant wurden P-Werte  $\leq 0,05$  definiert.

### **3.2 Zielpunkte**

Die Hauptfragestellungen dieser Studie waren: Es sollte das klinischen Profil von operationsbedürftigen bakteriellen infektiösen Endokarditiden analysiert werden.

*Einteilung in sterile (Gruppe A) und infektiöse (Gruppe B):*

1. *Gruppe A:* sogenannte „sterile“ Patienten, bei denen kein Erregernachweis stattfinden konnte und
2. *Gruppe B:* sogenannte „infektiöse“ Patienten, bei denen die Blutkulturen einen positiven Erregernachweis lieferten.

Trotz großer diagnostischer Anstrengungen, den Erreger der Endokarditis nachzuweisen, um die Therapie zu optimieren, gibt es immer wieder Fälle, bei denen alle mikrobiologischen Untersuchungen negativ bleiben. Der Vergleich von sogenannten „sterilen“ Patienten, bei welchen kein positiver Erregernachweis gemacht werden konnte (Gruppe A), mit den sogenannten „infektiösen“ Patienten mit positiver Erregerdiagnostik (Gruppe B) war für diese Studie besonders interessant. Die Aufteilung in zwei Gruppen erfolgte mithilfe der mikrobiologischen Befunde, sofern sie durchgeführt wurden. Bei den Patienten, die in die Gruppe A eingeschlossen wurden, konnte präoperativ sowie fünf Tage postoperativ kein positiver Erregernachweis erbracht werden. Die Patienten, bei denen sowohl Bakterien- als auch Pilze gefunden werden konnten, wurden der Gruppe B (infektiöse) zugeteilt.

Innerhalb dieser Gruppen wurde nicht zwischen nativer und prothetischer Endokarditis unterschieden. Zusätzlich wurden die infektiösen Endokarditiden hinsichtlich der saisonalen Häufung untersucht. Darüber hinaus sollte geklärt werden ob in der gesamten Kohorte Hinweise auf die virale Genese einer Endokarditis gefunden werden können. Außerdem sollte geprüft werden, ob die intraoperativen Befunde und die histopathologischen Befunde mit den klinischen Befunden korrelieren.

### ***3.3 Ethikkommission***

Der Antrag zur Begutachtung des Projektes wurde bei der Ethikkommission Graz eingereicht. Dieser wurde im „expedit Review“ behandelt. Die Ethikkommission ist zum Schluss gekommen, dass kein Einwand gegen die Durchführung der Studie besteht.

## 4 Ergebnisse

An der Herzchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Graz wurden im untersuchten Zeitraum (August 2007 bis Dezember 2010) insgesamt 62 Patienten aufgrund der Arbeitsdiagnose Endokarditis operiert. Davon sind 3 Patienten intraoperativ verstorben und werden daher nur deskriptiv erwähnt. Weitere 7 Patienten wurden aufgrund einer Schrittmacher-assoziierten Endokarditis operiert, daher konnten sie in diese Studie nicht eingeschlossen werden.

Nicht immer konnten bei der Auswertung alle 52 Patienten berücksichtigt werden. Dies ist auf die fehlenden Dokumentation oder nicht durchgeführte Untersuchungen zurückzuführen.

### 4.1 Gesamte Studienpopulation

Zunächst wurde die gesamte Studienpopulation im Sinne einer deskriptiven Datenanalyse ausgewertet.

Von den verbleibenden 52 Patienten waren 65% (n=34) männlichen und 35% (n=18) weiblichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt lag bei 59,9 Jahren (17,8 bis 81,3 Jahre  $\pm$ 13,8). 79% (n=41) waren zum Zeitpunkt der Operation unter 70 Jahre alt (siehe Abbildung 9).

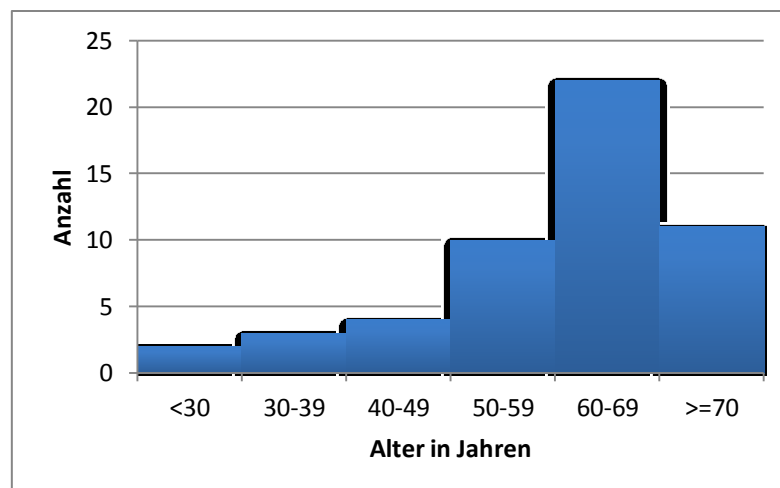


Abbildung 9: Altersverteilung der untersuchten Kohorte

#### 4.1.1 Präoperativer Status

Bei 21% der Patienten (n=11) hatte bereits ein Aortenklappenersatz stattgefunden, 2% (n=1) hatten einen künstlichen Mitralklappenersatz. 6% (n=3) der Patienten wurde präoperativ ein Schrittmacher/Defibrillator implantiert. 37% (n=19) litten präoperativ unter

einem kardiogenen Schock. 40% (n=21) wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme neurologische Beeinträchtigungen auf, bei 42% (n=22) konnte eine Sepsis festgestellt werden. 2% (n=1) litten nachweislich unter einem Lungenödem, 35 % (n=18) an einer Niereninsuffizienz, 10% (n=5) waren präoperativ dialysepflichtig. 21% (n=11) der Patienten kamen bereits intubiert und beatmet auf die Station. Bei 46% der Patienten (n=24) wurde persistierendes Fieber dokumentiert, 12% (n=6) hatten einen akuten Myokardinfarkt in der Anamnese.

38% der Patienten (n=20) wiesen präoperativ echokardiographisch eine mittel- und hochgradige Aorteninsuffizienz (AINS) auf, 35% (n=18) hatten eine Mitralinsuffizienz (MINS) unbestimmten Grades. Eine Trikuspidalinsuffizienz (TRINS) unbestimmten Grades wurde in 10% (n=5) der Fälle dokumentiert. Eine Aortenstenose (AST) unbestimmten Grades war in 8% (n=4) und eine Mitralstenose (MST) unbestimmten Grades in 4% (n=2) festzustellen.

#### **4.1.2 Operations-Indikationen**

Folgende Befunde machten vordergründig die herzchirurgische Intervention nötig und waren mitbestimmende Faktoren für die Zuweisung an die herzchirurgische Abteilung (siehe Abbildung 10):

Bei 31% (n=17) der Patienten wurden echokardiographisch große Vegetationen (>10 mm) an der Aortenklappe und bei 25% (n=13) an der Mitralklappe gefunden. 35% (n=18) hatten eine AINS Grad IV, 21% (n=11) eine MINS IV. Grades. Aortale Abszesse konnten bei 21% (n=11) der Individuen nachgewiesen werden, mitrale Abszesse waren bei 8% (n=4) zu beobachten. Ein Patient hatte einen Hirnabszess (entspricht 2%). Präoperativ litten 13% (n=7) an kardialer Dekompensation, 8% (n=4) an starker Dyspnoe, und jeweils ein Patient (2%) litt an einer hochgradiger AST, Herzinsuffizienz und akuter Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Erhöhung. Embolien hatten 19% (n=10), Sepsis-Zeichen wiesen 19% (n=10) auf, ein paravalvuläres Leck war bei 4% (n=2) zu beobachten. Eine rezidivierende Endokarditis hatten 2% (n=1) der Individuen, Fieber hatten 6% (n=3), eine Perikarditis wurde in 4% (n=2) festgestellt. 8% (n=4) hatten einen Insult und 12% (n=6) einen akuten Myokardinfarkt in der Anamnese.

Weiters zu beobachten war eine Pneumonie in 4% (n=2) der Fälle, ein AV-Block Grad III in 4% (n=2), ein PFO in ebenfalls 4%. Eine Chordae-Ruptur, ein Ausriss des Konduits und ein Aneurysma wurden bei 4% der gesamten Studienpopulation festgestellt. Bei jeweils

2% (n=1) der Patienten wurde eine Aortendissektion, eine PAE, eine starke neurologische Verschlechterung oder ein Abszess am Oberschenkel detektiert. Ein Patient wurde aufgrund des erhöhten Risikos bei implantierter Mitralklappenprothese operiert und bei einem Patienten trat eine Sepsis nach PCI auf.

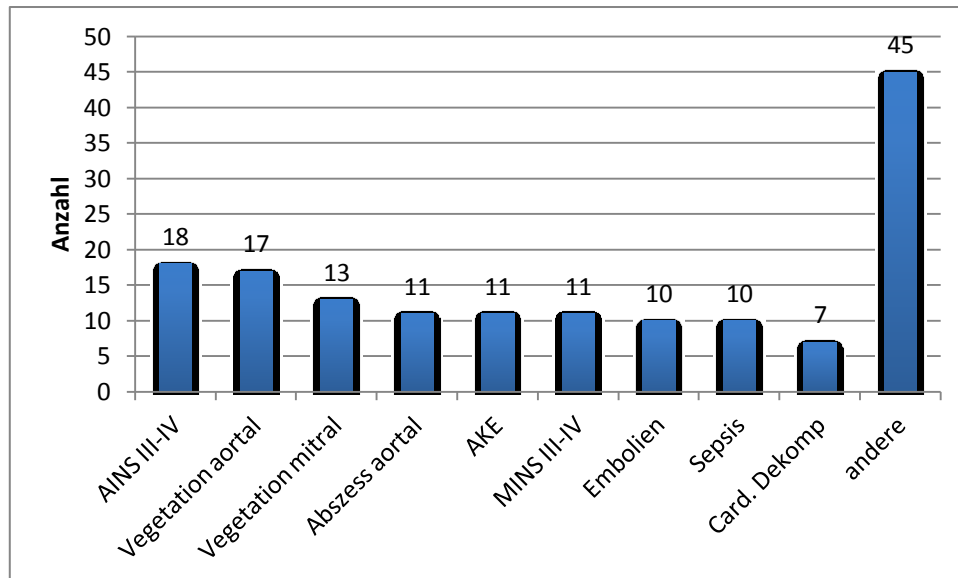


Abbildung 10: Operations-Indikationen („andere“: siehe Text)

48% der Operationen (n=25) wurden als Notfalleingriffe vorgenommen, wovon neun Patienten perioperativ verstarben. Das ergibt eine erhöhte Mortalität von 44% (n=11) gegenüber 26% (n=7) bei allen nicht-Notfällen (p=0,171), siehe Abbildung 11.

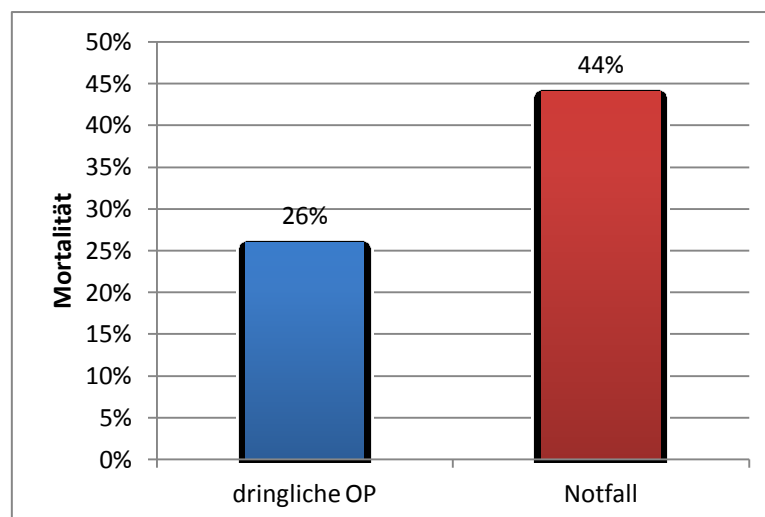
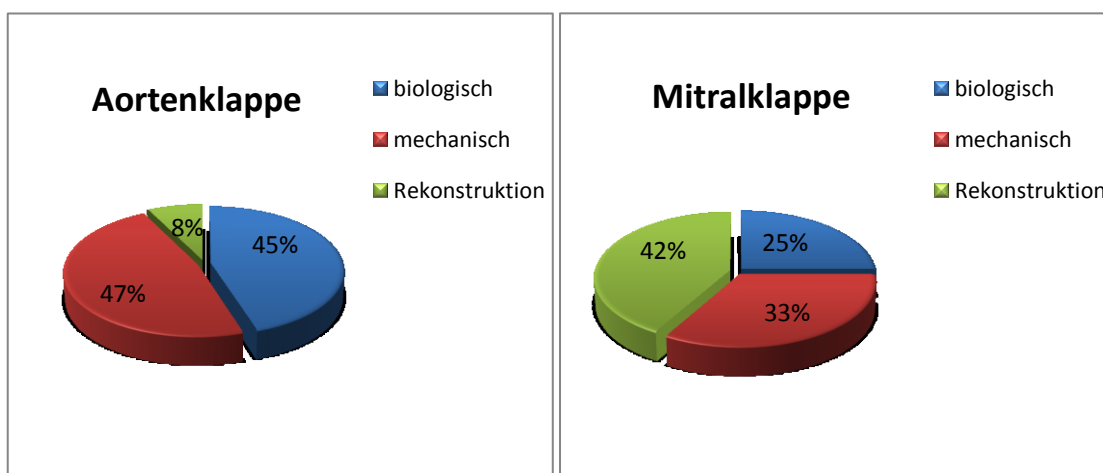


Abbildung 11: Mortalitätsvergleich dringliche OP versus Notfall

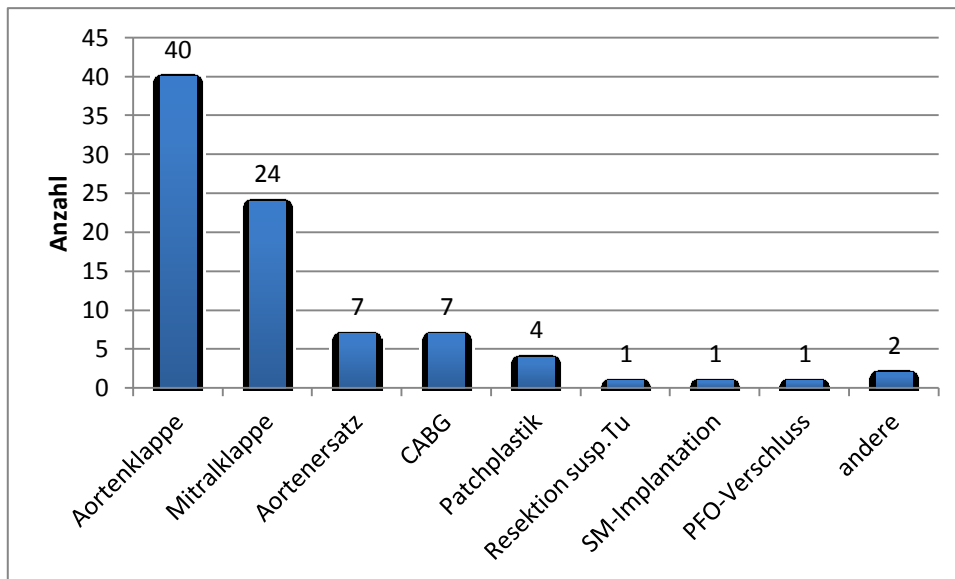
### 4.1.3 Durchgeführte Operationen

Bei 27% der Patienten (n=14) waren kombinierte Eingriffe an Aortenklappen und Mitralklappen nötig. Insgesamt wurde bei 71% (n=37) die Aortenklappe ersetzt. 35% der Patienten (n=18) erhielten eine biologische, 37% (n=19) eine mechanische Aortenklappe. 27% (n=14) der untersuchten Population bekamen eine neue Mitralklappe, 12% (n=6) wurde eine biologische, 15% (n=8) eine mechanische Mitralklappe implantiert. 6% (n=3) der Aortenklappen und 19% (n=10) der Mitralklappen wurden durch rekonstruktive Maßnahmen versorgt (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Anteil biologische, mechanische und rekonstruktive Aorten- und Mitralklappenoperationen**

Ein Aortenerstanz oder eine Bypass-Operation waren bei jeweils 13% (n=7) und eine Patchplastik bei 6% (n=3) der Personen nötig. Bei einem Patienten (2%) wurde die Resektion eines suspekten Tumors im rechten Atrium vollzogen, bei einem Patienten (2%) wurde ein PFO verschlossen und in einem Fall zusätzlich ein Schrittmacher implantiert. Einmal wurde ein Tailoring der Aorta vollführt, einmal wurde die perforierte eustachische Klappe reseziert (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13: gesamte operative Eingriffe**

(andere: Tailoring der Aorta; Resektion der eustachischen Klappe)

## 4.2 Vergleich: Gruppe A „sterile“ versus Gruppe B „infektiöse“

### 4.2.1 Demographie

Die sterile Kohorte setzte sich zusammen aus 63% männlichen (n=10) und 38% weiblichen (n=6) Individuen. In der infektiösen Kohorte waren es 67% Männer (n=24) und 33% (n=12) Frauen. Der ermittelte Altersdurchschnitt (Mittelwert) lag in der sterilen Gruppe bei 60,4 Jahren (36,6 – 81,3 ±12,4 Jahre) und in der infektiösen Gruppe bei 59,7 Jahren (17,8 – 81,2 ±14,5 Jahre).

Fünf Personen (31%) der sterilen Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits 7 kardiale Fremdkörper implantiert. Dies waren zwei Schrittmacher, eine künstliche Mitralklappe und vier Aortenklappenprothesen.

In der Gruppe der infektiösen Patienten waren bei 8 Patienten (22%) 11 kardiale Fremdkörper eingesetzt worden: zwei Schrittmacher, vier Aortenklappenprothesen, und fünf Aortenprothesen.

### 4.2.2 Durchgeführte Operationen

Die Gruppe der *sterilen Patienten* wurde mit 5 biologischen (31%) und 6 mechanischen Aortenklappenprothesen (38%) versorgt und es war ein rekonstruktiver Eingriff (6%) an der Aortenklappe nötig. Die Mitralklappe wurde in einem Fall (6%) mit einer biologischen

und in zwei Fällen (13%) mit einer mechanischen Prothese versorgt. Die Mitralklappe konnte in 38% (n=6) rekonstruiert werden. Weder die Trikuspidal- noch die Pulmonalklappe mussten operativ versorgt werden.

In der Gruppe der *infektiösen Patienten* wurde die Aortenklappe in 36% (n=13) mit einer biologischen und 36% (n=13) mit einer mechanischen Prothese versorgt. In 6% (n=2) reichten rekonstruktive Maßnahmen aus. 14% (n=5) der Individuen aus Gruppe B wurden mit einem biologischen, 17% (n=6) mit einem mechanischen Präparat an der Mitralklappe ausgestattet. In 11% (n=4) konnte die Mitralklappe rekonstruiert werden. Auch in dieser Gruppe war kein Eingriff an der Trikuspidalklappe oder der Pulmonalklappe nötig.

Ein Patient (3%) aus Gruppe B musste mit der ECMO versorgt werden, bei 8% (n=3) wurde eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) eingesetzt. Kein Patient aus Gruppe A bedurfte solcher operativer Maßnahmen.

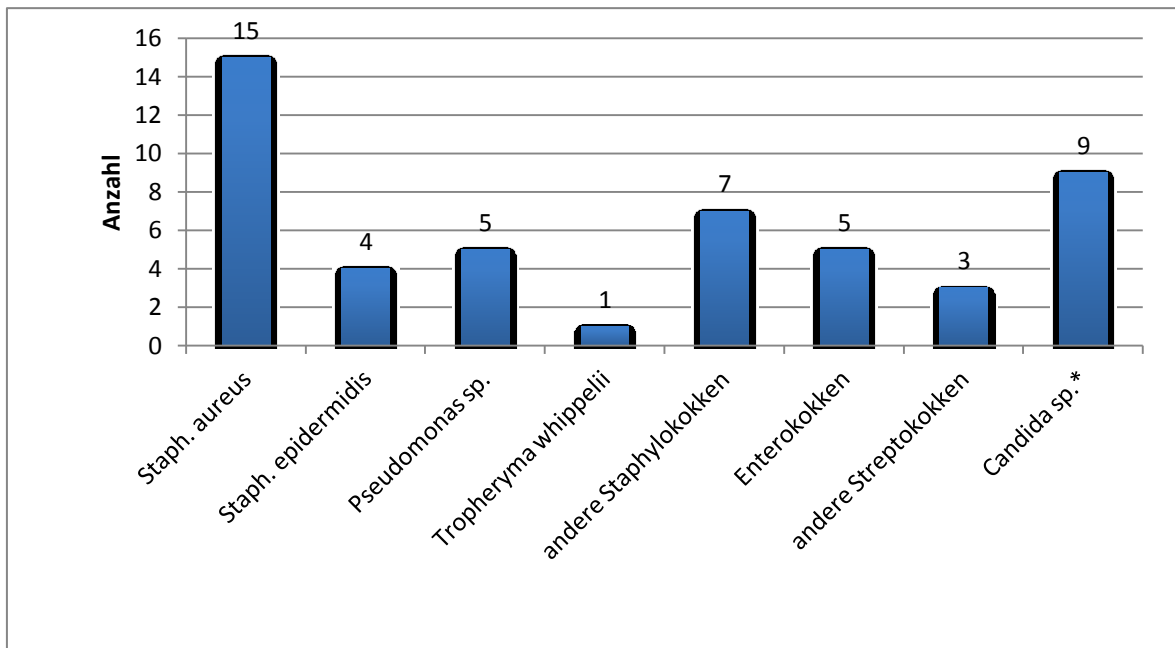
56% (n=20) der infektiösen Patienten wurden notfallmäßig operiert. Dem stehen 31% (n=5) Notfälle der sterilen Kohorte gegenüber ( $p=0,105$ ).

### **4.2.3 Erregerhäufigkeit**

In der Gruppe der sterilen Patienten war in keiner der präoperativ durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen ein Erreger detektierbar, auch fünf Tage postoperativ zeigte keine Untersuchung einen positiven Befund.

In der Gruppe der infektiösen Probanden zeichnete sich folgendes Erregerspektrum ab (siehe Abbildung 14): Der Staphylokokkus aureus war in 42% (n=15) kultivierbar, 11% (n=4) hatten eine Staphylokokkus epidermidis-Infektion. Bei 14% (n=5) der Individuen war eine Pseudomonas-Infektion zu erkennen, 3% (n=1) wiesen eine Besiedelung mit Tropheryma whippelii auf. 19% (n=7) waren besiedelt von anderen Staphylokokken-Spezies. In 14% (n=5) der Fälle konnte eine Infektion mit Enterokokken und in 8% (n=3) eine Infektion mit verschiedenen Streptokokken-Spezies nachgewiesen werden. Ein Candida-Befall wurde in 25% der Fälle (n=9) diagnostiziert, wobei diese allesamt von den binnen fünf Tagen von postoperativen Abstrichen kultiviert wurden. Zusätzliche andere Erreger waren bei 33% (n=12) der infektiösen Patienten auszumachen.

Es konnten bei keinem der 54 Patienten mittels Abstrichen und PCR-Analysen Hinweise auf eine virale Genese der infektiösen Endokarditis gefunden werden.



**Abbildung 14: Erregerhäufigkeit** [\*Kultiviert aus postoperativen Abstrichen (Nase, Rachen, Haut, Sputum), = Mischinfektion aus bakterieller und Candida-Infektion]

#### 4.2.4 Antibiotika-Therapie

Im Monat vor der Operation an der Herzchirurgie erhielten 19% (n=3) der sterilen und 8% (n=3) der infektiösen Patienten keine antibiotische Therapie. In einem Fall konnte die präoperative Antibiose nicht erhoben werden. Das bedeutet, dass 75% aller Sterilen vor der Operation bereits ein Antibiotikum vom überweisenden (Fach-)Arzt oder von der überweisenden Klinik erhalten haben, was auch der Grund für die stets negativen Blutkulturen sein kann.

Im Verlauf der Behandlung erhielten 81% (n=13) der sterilen Patienten und 92% (n=33) der infektiösen Patienten eine Endokarditis-spezifische Antibiose. Der restliche Anteil (19% der sterilen und 8% der infektiösen) wurde in der beobachteten Zeit mit einem nicht ausreichenden Antibiotika-Regime versorgt. 6% (n=1) der Gruppe A und 14% (n=5) der Gruppe B erhielten die typische empirische Dreifachtherapie für späte Endokarditis bei prothetischer Klappe nach ESC-Guidelines (Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin; siehe 2.10.1). Postoperativ stieg dieser Anteil auf 19% (n=3) in der sterilen Kohorte und 28% (n=10) in der infektiösen. Die typische 2er Kombination für Patienten mit einer nativen Klappenendokarditis oder einer frühen prothetischen Klappenendokarditis nach ESC-Guidelines, bestehend aus Amoxicillin-Clavulansäure und Gentamicin, erhielten präoperativ nur 6% (n=2) der infektiösen Personen, postoperativ fiel der Anteil auf 3%

(n=1). Kein Patient aus der Kohorte der sterilen erhielt prä-oder postoperativ diese typische Zweier-Kombination.

#### **4.2.5 Präoperativer Status und Labor**

Die beiden Kohorten wurden hinsichtlich des präoperativen Status untersucht. Richtungsweisend waren hier das präoperative Labor und die präoperativ erhobenen Befunde aus der TTE/TEE sowie Befunde, welche mit der infektiösen Endokarditis in Zusammenhang stehen: kardiogener Schock, Lungenödem, neurologische Beeinträchtigung, Intubation und Beatmung, Sepsis, Niereninsuffizienz mit Kreatininerhöhung, Hämodialysepflichtigkeit, persistierendes Fieber und AMI. Der Auskultationsbefund konnte aufgrund mangelnder Dokumentation bei dieser Studie nicht mit erhoben und somit auch nicht analysiert werden.

##### *Präoperatives TEE/TTE*

Bei 31% (n=5) der Gruppe A und 36% (n=13) der Gruppe B wurde präoperativ eine hochgradige AINS (Grad IV) festgestellt. Eine hochgradige MINS (Grad IV) war in 25% (n=4) der Gruppe A und 19% (n=7) der Gruppe B festzustellen. Eine hochgradige TRINS wurde präoperativ nicht detektiert. Bei keinem Patienten aus Gruppe A und einem Patienten der Gruppe B (3%) wurde eine hochgradige AST befundet. Eine hochgradige MST waren in keiner der beiden Gruppen auszumachen. In Gruppe A konnten präoperativ in 50% der Fälle (8/16) aortal oder mitral eine Vegetation beobachtet werden, in Gruppe B waren es nur 33% (12/36). Der Anteil der sehr großen ( $\geq 15\text{mm}$ ) und großen (10-14mm) intrakardialen Vegetationen war in Gruppe A etwas höher als in Gruppe B ( $p=0,484$ ) (siehe Tabelle 6). Intrakardiale oder intraaortale Abszesse kamen in 13% (n=2) der sterilen und 22% (n=8) der infektiösen Endokarditiden vor ( $p=0,412$ ).

##### *Präoperativer Status*

25% (n=4) der sterilen Individuen litten präoperativ an einem kardiogenen Schock, während es bei den infektiösen Patienten bereits 42% (n=15) waren. Der Anteil der Sepsis-Patienten war in Gruppe B mit 56% (n=20,  $p=0,004$ ) signifikant höher als in Gruppe A mit 13% (n=2). Ein Lungenödem wurde insgesamt nur bei einem Patienten (6%) aus Gruppe A diagnostiziert. 44% der sterilen (n=7) und 39% (n=14) der infektiösen Fälle waren präoperativ bereits neurologisch beeinträchtigt. 13% (n=2) der sterilen und 25% (n=9) der infektiösen Patienten kamen intubiert und beatmet auf die herzchirurgische Abteilung. Eine Niereninsuffizienz mit Kreatininerhöhung wiesen 19% (n=3) der sterilen und 42% der

infektiösen Patienten (n=15) auf (p=0,109). Aus Gruppe A war kein Patient dialysepflichtig, während 14% (n=5) aus Gruppe B (p=0,117) hämodialysiert wurden. Persistierendes Fieber konnte bei 44% der Gruppe A (n=7) und 47% der Gruppe B (n=17) bestätigt werden. 6% (n=1) der Gruppe A und 14% (n=5) der Patienten in Gruppe B wiesen anamnestisch einen akuten Myokardinfarkt auf. 31% (n=5) der Gruppe A hatten präoperativ bereits septische Embolien zu verzeichnen (4 cerebrale und eine Milzembolie), in Gruppe B waren sie mit 64% (n=23) bereits mehr als doppelt so häufig (12 cerebrale und 1 Milzembolie, dazu 2 Nieren-, 1 Bein-, 2 Arm-, 1 Leber- und 4 Hautembolien). Die Signifikanz der Daten bezüglich der Embolien konnte statistisch nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 6).

#### *Präoperatives Labor*

Die Studie zeigte einen Unterschied im präoperativ erhobenen Laborparameter *CRP*: Gruppe A hatte einen mittleren CRP-Wert von 67,6 mg/L (3,6 bis 189,2 mg/L  $\pm$ 58,6), Gruppe B lag mit 117,2 mg/L (9,2 bis 401,0 mg/L  $\pm$ 92,6) deutlich darüber (p=0,039). Die mittlere *Leukozytenzahl* lag in Gruppe A bei 9,4 G/L (3,3 - 14,9  $\pm$ 3,8) und in Gruppe B bei 13,3 G/L (2,8 - 25,8  $\pm$ 7,1) (p=0,130). Auch Unterschiede im *Kreatinin*-Spiegel wurden festgestellt: Gruppe B mit 1,8 mg/dL (0,6-7,4  $\pm$ 1,5) versus Gruppe A mit nur 1,1 mg/dL (0,6 - 2,2  $\pm$ 0,5) (p=0,022).

#### **4.2.6 Operationsdauer, Aortenklemmzeit und postoperative Beatmungszeit**

*Operationsdauer*: Gruppe A wies eine deutlich kürzere Operationsdauer auf: 215 Minuten (108 - 377 min.  $\pm$  81,2) vs. 299 Minuten (131 - 671 min  $\pm$  138) (p=0,029). Ebenfalls begünstigt war Gruppe A bei der *Aortenklemmzeit*: durchschnittlich 93 Minuten (39 - 182 min  $\pm$  46,1) vs. 115 Minuten (52 - 353 min  $\pm$  60) in Gruppe B (p=0,191). Die mittlere *Beatmungszeit* lag bei den sterilen Patienten bei 83,2 Stunden (2-506,5 h  $\pm$  138,7), in der infektiösen Kohorte wurde eine deutlich längere, mittlerer Beatmungszeit von 237,1 Stunden (2-1155 h  $\pm$  287,9 h) ermittelt (p=0,012).

**Tabelle 6: Patientenpopulation, demographische und klinische Unterschiede zwischen steriler und infektiöser Kohorte**

|                                 | A: sterile, n=16 (31%)    |     | B: infektiöse, n=36 (69%) |     | p-Wert | Gesamt, n=52 (100%) |       |
|---------------------------------|---------------------------|-----|---------------------------|-----|--------|---------------------|-------|
| <b>Geschlecht</b>               |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| Männer                          | 10                        | 63% | 24                        | 67% | 0,771  | 34                  | 65%   |
| Frauen                          | 6                         | 38% | 12                        | 33% |        | 18                  | 35%   |
| <b>Alter in Jahren</b>          | 60,4 ± 12,4 (36,6 - 81,3) |     | 59,7 ± 14,5 (17,8 - 81,2) |     | 0,873  |                     |       |
| <b>durchgeführte OP</b>         |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| AK                              | 12                        | 75% | 28                        | 78% |        | 40                  | 77%   |
| biologisch                      | 5                         | 31% | 13                        | 36% |        | 18                  | 35%   |
| mechanisch                      | 6                         | 31% | 13                        | 36% |        | 19                  | 37%   |
| rekonstruktiv                   | 1                         | 38% | 2                         | 6%  |        | 3                   | 6%    |
| MK                              | 9                         | 56% | 15                        | 42% |        | 24                  | 46%   |
| biologisch                      | 1                         | 6%  | 5                         | 14% |        | 6                   | 12%   |
| mechanisch                      | 2                         | 13% | 6                         | 17% |        | 8                   | 15%   |
| rekonstruktiv                   | 6                         | 38% | 4                         | 11% |        | 10                  | 19%   |
| Aortenersatz                    | 0                         | 0%  | 6                         | 17% |        | 6                   | 12%   |
| CABG                            | 0                         | 0%  | 7                         | 19% |        | 7                   | 13%   |
| IABP                            | 0                         | 0%  | 3                         | 8%  |        | 3                   | 6%    |
| ECMO                            | 0                         | 0%  | 1                         | 3%  |        | 1                   | 2%    |
| andere                          | 2                         | 13% | 5                         | 14% |        | 7                   | 13%   |
| <b>Operationsdringlichkeit</b>  |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| Notfall                         | 5                         | 31% | 20                        | 56% | 0,105  | 25                  | 48%   |
| dringlich/akut (OP binnen 24 h) | 11                        | 69% | 16                        | 44% |        | 27                  | 52%   |
| <b>Erreger</b>                  |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| Staphylokokkus aureus           |                           |     | 15                        | 42% |        |                     |       |
| Staphylokokkus epidermidis      |                           |     | 4                         | 11% |        |                     |       |
| Pseudomonas sp.                 |                           |     | 5                         | 14% |        |                     |       |
| Tropheryma whippelii            |                           |     | 1                         | 3%  |        |                     |       |
| Anderer Staphylokokken          |                           |     | 7                         | 19% |        |                     |       |
| Enterokokken                    |                           |     | 5                         | 14% |        |                     |       |
| Anderer Streptokokken           |                           |     | 3                         | 8%  |        |                     |       |
| Candida sp.                     |                           |     | 9                         | 25% |        |                     |       |
| andere                          |                           |     | 12                        | 33% |        |                     |       |
| <b>Antibiose</b>                |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| präoperativ                     |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| nicht erhalten                  | 3                         | 19% | 3                         | 8%  |        | 6                   | 11,5% |
| erhalten                        | 12                        | 75% | 33                        | 92% |        | 45                  | 86,5% |
| nicht dokumentiert              | 1                         | 6%  | 0                         | 0%  |        | 1                   | 2%    |
| gesamte beobachtete Zeitspanne  |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| Spezifische Antibiose erhalten  | 13                        | 81% | 33                        | 92% | 0,278  | 46                  | 88%   |
| 3er Kombi präoperativ           | 1                         | 6%  | 5                         | 14% |        | 6                   | 12%   |
| 3er Kombi postop                | 3                         | 19% | 10                        | 28% |        | 13                  | 25%   |
| 2er Kombi präop                 | 0                         | 0%  | 2                         | 6%  |        | 2                   | 4%    |
| 2er Kombi postop                | 0                         | 0%  | 1                         | 3%  |        | 1                   | 2%    |
| <b>Präoperativer Status</b>     |                           |     |                           |     |        |                     |       |
| AINS hochgradig                 | 5                         | 31% | 13                        | 36% | 0,734  | 18                  | 35%   |
| MINS hochgradig                 | 4                         | 25% | 7                         | 19% | 0,651  | 11                  | 21%   |

|   | A: sterile, n=16 (31%) |               | B: infektiöse, n=36 (69%) |              | p-Wert | Gesamt, n=52 (100%) |     |
|---|------------------------|---------------|---------------------------|--------------|--------|---------------------|-----|
| TRINS hochgradig                              | 0                      | 0%            | 0                         | 0%           | -      | 0                   | 0%  |
| AST hochgradig                                | 0                      | 0%            | 1                         | 3%           | 0,501  | 1                   | 2%  |
| MST hochgradig                                | 0                      | 0%            | 0                         | 0%           | -      | 0                   | 0%  |
| kard. Schock                                  | 4                      | 25%           | 15                        | 42%          | 0,249  | 19                  | 37% |
| Lungenödem                                    | 1                      | 6%            | 0                         | 0%           | 0,130  | 1                   | 2%  |
| Neurologisches Event                          | 7                      | 44%           | 14                        | 39%          | 0,899  | 21                  | 40% |
| Intubiert und beatmet                         | 2                      | 13%           | 9                         | 25%          | 0,308  | 11                  | 21% |
| Sepsis  | 2                      | 13%           | 20                        | 56%          | 0,004  | 22                  | 42% |
| NINS mit Kreatininerhöhung                    | 3                      | 19%           | 15                        | 42%          | 0,109  | 18                  | 35% |
| Dialyse                                       | 0                      | 0%            | 5                         | 14%          | 0,117  | 5                   | 10% |
| persistierendes Fieber                        | 7                      | 44%           | 17                        | 47%          | 0,817  | 24                  | 46% |
| AMI   | 1                      | 6%            | 5                         | 14%          | 0,426  | 6                   | 12% |
| <b>Septische Embolien</b>                     |                        |               |                           |              |        |                     |     |
| Gehirn  | 4                      | 25%           | 12                        | 33%          | 0,103  | 16                  | 31% |
| Lunge   | 0                      | 0%            | 0                         | 0%           | -      | 0                   | 0%  |
| Milz  | 1                      | 6%            | 1                         | 3%           | 0,548  | 2                   | 4%  |
| Niere   | 0                      | 0%            | 2                         | 6%           | 0,336  | 2                   | 4%  |
| Auge  | 0                      | 0%            | 0                         | 0%           | -      | 0                   | 0%  |
| Bein  | 0                      | 0%            | 1                         | 3%           | 0,501  | 1                   | 2%  |
| Arm   | 0                      | 0%            | 2                         | 6%           | 0,336  | 2                   | 4%  |
| Leber   | 0                      | 0%            | 1                         | 3%           | 0,501  | 1                   | 2%  |
| Haut  | 0                      | 0%            | 4                         | 11%          | 0,382  | 4                   | 8%  |
| <b>Vegetationen</b>                           |                        |               |                           |              |        |                     |     |
| Aortal oder Mitral                            | 8                      | 50%           | 12                        | 33%          | 0,484  | 20                  | 38% |
| Aortal und Mitral                             | 4                      | 25%           | 7                         | 19%          |        | 11                  | 21% |
| Aortal  | 7                      | 44%           | 16                        | 44%          |        | 23                  | 44% |
| ≥ 15mm  | 4                      | 25%           | 7                         | 19%          |        | 11                  | 21% |
| 10-14mm                                       | 2                      | 13%           | 2                         | 6%           |        | 4                   | 8%  |
| ≤ 9mm   | 1                      | 6%            | 7                         | 19%          |        | 8                   | 15% |
| Mitral  | 8                      | 50%           | 12                        | 33%          |        | 20                  | 38% |
| ≥ 15mm  | 4                      | 25%           | 7                         | 19%          |        | 11                  | 21% |
| 10-14mm                                       | 1                      | 6%            | 1                         | 3%           |        | 2                   | 4%  |
| ≤ 9mm   | 3                      | 19%           | 4                         | 11%          |        | 7                   | 13% |
| Trikuspidal                                   | 0                      | 0%            | 0                         | 0%           |        | 0                   | 0%  |
| <b>Abszesse</b>                               | 2                      | 13%           | 8                         | 22%          | 0,412  | 10                  | 19% |
| <b>Labor präoperativ</b>                      |                        |               |                           |              |        |                     |     |
| Leukozytenzahl (G/L)                          | 9,4 ± 3,8              | (3,3 - 14,9)  | 13,3 ± 7,1                | (2,8 - 25,8) | 0,130  |                     |     |
| Kreatinin praeop (mg/dL)                      | 1,1 ± 0,5              | (0,6 - 2,2)   | 1,8 ± 1,5                 | (0,6 - 7,4)  | 0,022  |                     |     |
| CRP präop (mg/L)                              | 67,6 ± 58,6            | (3,6 - 189,2) | 117,2 ± 92,6              | (9,2 - 401)  | 0,039  |                     |     |
| <b>intraoperativer Befund (lt. Chirurgen)</b> |                        |               |                           |              |        |                     |     |
| Leicht  | 7                      | 44%           | 1                         | 3%           | 0,001  | 8                   | 15% |
| Mittel  | 6                      | 38%           | 17                        | 47%          |        | 23                  | 44% |
| Schwierig                                     | 3                      | 19%           | 18                        | 50%          |        | 21                  | 40% |
| <b>Histopathologie</b>                        |                        |               |                           |              |        |                     |     |
| Positiv                                       | 9                      | 56%           | 27                        | 75%          | 0,194  | 36                  | 69% |
| Negativ                                       | 5                      | 31%           | 6                         | 17%          |        | 11                  | 21% |
| nicht dokumentiert                            | 2                      | 13%           | 3                         | 8%           |        | 5                   | 10% |
| <b>Op-Dauer (min)</b>                         | 215,3 ± 81,2           | (108 - 377)   | 289,7 ± 138               | (131 - 671)  | 0,029  |                     |     |
| <b>Aortenklemmzeit (min)</b>                  | 92,9 ± 46,1            | (39 - 182)    | 115,3 ± 60                | (52 - 353)   | 0,191  |                     |     |

|                                    | A: sterile, n=16 (31%)   |     | B: infektiöse, n=36 (69%) |     | p-Wert | Gesamt, n=52 (100%) |     |
|------------------------------------|--------------------------|-----|---------------------------|-----|--------|---------------------|-----|
| Beatmungsdauer postoperativ (h)    | 83,2 ± 138,7 (2 - 506,5) |     | 237,1 ± 287,9 (2-1155)    |     | 0,012  |                     |     |
| ICU-Aufenthaltsdauer (d)           | 6,4 ± 6,1 (1,0 - 21,0)   |     | 13,2 ± 12,0 (1,1 - 47,9)  |     | 0,010  |                     |     |
| Gesamtaufenthaltsdauer (d)         | 11,4 ± 6,2 (1,0 - 21,0)  |     | 18,1 ± 13,8 (2,0 - 53,0)  |     | 0,234  |                     |     |
| >168 h Intensivaufenthalt oder Tod | 5                        | 31% | 23                        | 64% | 0,290  | 28                  | 54% |
| verstorben                         | 4                        | 25% | 14                        | 39% | 0,331  | 18                  | 35% |
| Todesursache                       |                          |     |                           |     |        |                     |     |
| MOV                                | 1                        | 6%  | 8                         | 22% |        | 9                   | 17% |
| AMI                                | 0                        | 0%  | 3                         | 8%  |        | 3                   | 6%  |
| LCO                                | 0                        | 0%  | 1                         | 3%  |        | 1                   | 2%  |
| Sonstige                           | 1                        | 6%  | 1                         | 3%  |        | 2                   | 4%  |
| nicht dokumentiert                 | 2                        | 13% | 1                         | 3%  |        | 3                   | 6%  |

#### 4.2.7 Intraoperative Befunde und Histopathologische Ergebnisse

Der intraoperative Eindruck des Operateurs wurde in drei Kategorien eingeteilt: 1. einfacher, routinemäßiger Eingriff, 2. mäßig schwierige Operation und 3. katastrophaler Operationsbefund (Abszesse, vollständige Destruktion der Klappe) mit schwieriger Operationsdurchführung.

In Kategorie 1 (einfache Operation) ließen sich acht Patienten (15%) einordnen, Kategorie 2 (mäßig schwierige Durchführung der Operation) wurden 23 (44%) zugeteilt und Kategorie 3 (katastrophaler Operationsbefund, schwierige Operationsdurchführung) beinhaltete 21 Individuen (40%).

Kategorie 1 wurde hauptsächlich gebildet aus sterilen Patienten (A: 88% vs. B: 12%). Im Vergleich dazu zeigte Kategorie 3 eine gegenteilige Zusammensetzung: Gruppe A: 14% vs. Gruppe B: 86%. Kategorie 2 (mäßig schwierige Operation) setzte sich etwas ausgeglichener zusammen: A: 26% vs. B: 74% (p=0,001).

In Gruppe A (sterile) wiesen 56% (n=9) positive *histopathologische Befunde* auf. Das bedeutet sie wiesen Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion an den intraoperativ entnommenen Klappensegmenten auf. 31% (n=5) waren negativ, 13% der Fälle (n=2) wurden nicht dokumentiert oder nicht durchgeführt.

In Gruppe B (infektiöse) wurden 75% (n=27) der histopathologischen Befunde positiv bewertet, 17% (n=6) wurde ein negatives Zeugnis ausgestellt. Bei 8% (n=3) der Infektiösen wurde die histopathologische Untersuchung nicht durchgeführt oder nicht dokumentiert (p=0,194).

#### 4.2.8 Postoperative Parameter: Intensivliegedauer und Aufenthaltsdauer

Gruppe A verbrachte im Durchschnitt 6,4 Tage (1 – 21,0 d ± 6,1) und Gruppe B 13,2 Tage (1,1 - 47,9 d ±12) auf der Intensivstation (p=0,01).

Die Gesamtaufenthaltsdauer wurde ebenfalls untersucht. Die Individuen der Gruppe A verblieben durchschnittlich 11,4 Tage (1 – 21 d ± 6,2) an der Universitätsklinik, in Gruppe B dauerte der Aufenthalt 18,1 Tage (2 – 53 d ± 13,8) (p=0,234).

Während 31% (n=5) der Gruppe A länger als 7 Tage auf der Intensivstation verblieben (Hinweis auf schlechteren Heilungsprozess) oder im gesamten beobachteten Zeitraum (1 Monat postoperativ) verstarben, waren es in Gruppe B 64% (n=23) (p=0,290).

#### 4.2.9 Saisonale Häufung

Zur Analyse der saisonalen Häufigkeit wurde die monatliche Anzahl der infektiösen Endokarditiden untersucht. In die Auswertung der saisonalen Häufung konnten nur 48 Patienten einfließen, da das Jahr 2007 nicht vollständig erhoben wurde und so eine Verzerrung zugunsten der Monate Juli bis Dezember stattgefunden hätte.

Man kann einen Häufigkeitsgipfel in den beiden Monaten August und September erkennen (siehe Abbildung 15). In diesem Zeitraum wurden 27% (13/48) der Endokarditiden operiert, davon waren 11 infektiös (23%) und 2 steril (4%). Ansonsten zeigte sich eine recht ausgeglichene Häufigkeitsverteilung (p=0,754).

Es konnte kein eindeutiger Hinweis auf eine saisonale Häufung von sterilen und infektiösen Endokarditiden gefunden werden.

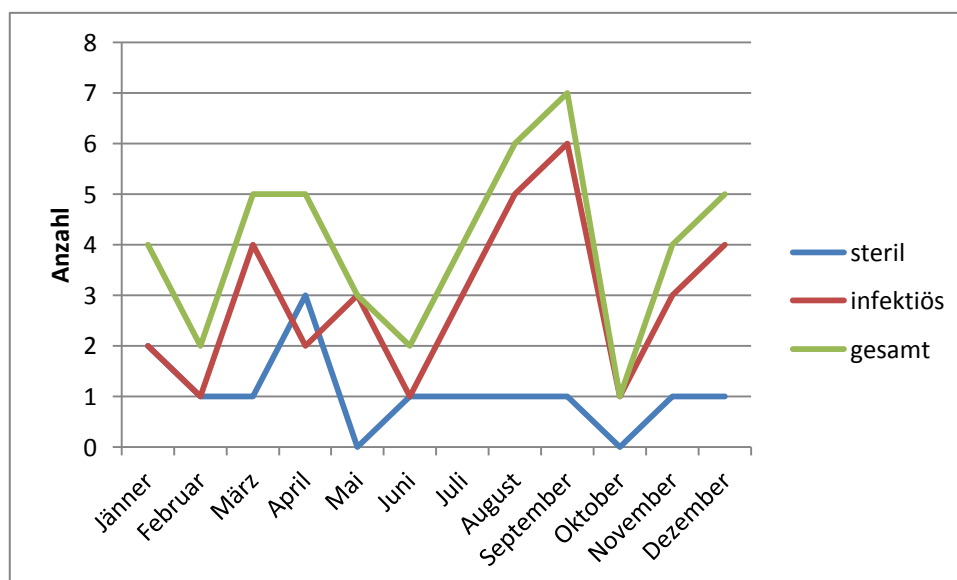


Abbildung 15: Vergleich steril versus infektiös: Häufigkeitsverteilung

Auch die Analyse der Staphylokokkus aureus Infektionen erbrachte keine eindeutigen Indizien auf eine jahreszeitliche Häufung (siehe Abbildung 16).

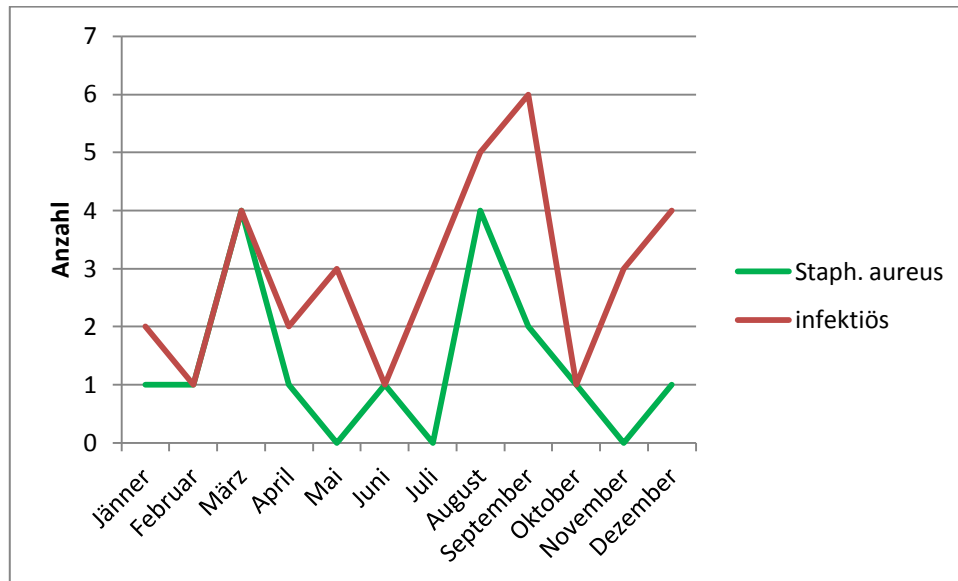


Abbildung 16: Staphylokokkus aureus Infektionen: Häufigkeiten

#### 4.2.10 Mortalität

Die Patienten wurden 30 Tage postoperativ beobachtet. Dabei zeigte sich eine 30 Tage-Mortalität der sterilen Gruppe von 25% (n=4). Die Gruppe der infektiösen zeigte hingegen eine höhere Mortalität von 39% (n=14) (p=0,331).

In Gruppe A verstarben eine Person (6%) an einem MOV und eine Person an einer cerebralen Blutung. In zwei Fällen (6%) wurde die Todesursache nicht dokumentiert. In Gruppe B war die häufigste Todesursache das MOV (22%, n=8). Die zweithäufigste Ursache war ein AMI (8%, n=3), an einem LCO-Syndrom verstarb ein Patient (3%). Einmal war ein Urothel-Carcinom der Grund für das Ableben eines infektiösen Patienten. Bei einem infektiösen Patienten (3%) konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

Zusätzlich sei noch erwähnt, dass zwei sterile Patienten und ein infektiöser Patient bereits intraoperativ verstarben. Sie wurden bei dieser Analyse nicht berücksichtigt (fehlende Daten: pathohistologische Befunde, intra- und postoperative Parameter usw.).

## 5 Diskussion der Ergebnisse

### 5.1 *Klinisches Profil von sterilen versus infektiösen Endokarditiden*

Beim Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis sind Komorbiditäten sehr häufig. Die beiden Kohorten (sterile und infektiöse) wurden hinsichtlich der präoperativen Verfassung der Patienten inspiziert. In dieser Studie zeigte sich ein einziger statistisch signifikanter Unterschied bei der anamnestisch und echokardiographisch erhobenen präoperativen Verfassung. Es war dies das vermehrte Auftreten von Sepsis in der infektiösen Gruppe. Der CRP- und der Kreatinin-Spiegel im Serum waren in Gruppe A niedriger als in Gruppe B (CRP 67,6 mg/L versus 117,2 mg/L,  $p=0,039$ ; Kreatinin 1,1 mg/dL versus 1,8 mg/dL,  $p=0,022$ ). Alle anderen präoperativ erhobenen Parameter wiesen tendenziell auf die bessere präoperative Kondition der sterilen Patienten hin, konnten aber bei der statistischen Analyse nicht bestätigt werden.

Zwar konnte kein statistisch eindeutiger Unterschied hinsichtlich der Aortenklemmzeit ( $p=0,191$ ) beobachtet werden, jedoch zeigte die Studie eine signifikante Abweichung bei der OP-Dauer (sterile Gruppe A: 215,3 min versus infektiöse Gruppe B: 289,7 min;  $p=0,029$ ) und bei der postoperativen Beatmungszeit (A: 83,2 Stunden versus B: 237,1 Stunden;  $p=0,012$ ). Auch die Intensivliegedauer war in der sterilen Kohorte signifikant niedriger (A: 6,4 Tage versus 13,2 Tage;  $p=0,01$ ).

Die sterile Kohorte verbrachte durchschnittlich 6,4 Tage auf der Intensivstation. Die deutlich längere Aufenthaltsdauer von 13,2 Tagen wurde bei den infektiösen Individuen festgestellt und konnte statistisch belegt werden ( $p=0,010$ ). Der sterilen Kohorte wurde auch eine kürzere mittlere Gesamtaufenthaltsdauer bescheinigt (11,4 vs. 18,1 Tage), die statistische Analyse erbrachte aber keine Bestätigung dieser Datenlage ( $p=0,234$ ).

Auch das Outcome der beiden Kohorten unterschied sich zwar hinsichtlich der errechneten 30-Tage-Mortalität (A: 25% vs. B: 39%), konnte aber durch die statistische Analyse nicht untermauert werden ( $p=0,331$ ).

75% aller Sterilen erhielten innerhalb eines Monats vor der Operation bereits eine antibiotische Therapie. In dieser Studie konnte die genaue zeitliche Abfolge beziehungsweise der kausale Zusammenhang zwischen Antibiose und sterilen Blutkulturen der sterilen Kohorte nicht restlos geklärt werden. Limitierender Faktor war die nicht durchgeführte Dokumentation der Diagnosen und der Therapien in den zuweisenden

Krankenhäusern. Es ist ein bekanntes Problem, dass die antibiotische Vorbehandlung die Erregerdiagnostik erschwert oder gar verhindert. Die abgenommenen Blutkulturen bleiben falsch negativ und die intensive empirische Therapie muss eingeleitet werden. Das Risiko von Nebenwirkungen für den Patienten bleibt somit hoch. Resistenzen werden auch auf diese Wirkstoffe entstehen und die Suche nach neuen Wirkstoffen wird weitergehen.

Ein Punkt, der in dieser Arbeit analysiert wurde, war, ob die intraoperativen Befunde und die histopathologischen Befunde mit den klinischen Befunden korrelieren. Es zeigte sich ein sehr ausgeglichenes Bild. Die histopathologischen Ergebnisse (positive/negative Histopathologie) waren gleichmäßig auf die drei Kategorien [1. einfacher, routinemäßiger Eingriff, 2. mäßig schwierige Operation und 3. katastrophaler Operationsbefund (Abszesse, vollständige Destruktion der Klappe) mit schwieriger Operationsdurchführung] aufgeteilt. Statistisch war kein Unterschied auszumachen ( $p=0,416$ ). Dies zeigt, dass man vom intraoperativen Eindruck nicht auf die tatsächliche entzündliche Infiltration schließen kann. Von den 36 positiven Histopathologie-Befunden waren 75 % ( $n=27$ ) den infektiösen und 25% ( $n=9$ ) den sterilen zuzuordnen. Die 11 negativen Befunde waren aufgeteilt auf 54% ( $n=6$ ) infektiöse und 46% ( $n=5$ ) sterile Patienten ( $p=0,263$ ). Diese Ergebnisse führen vor Augen, dass intraoperativ entnommenes und anschließend untersuchtes biologisches Material nicht immer das klinische Bild der Endokarditis widerspiegeln kann. Auch in Zukunft wird das Krankheitsbild der infektiösen Endokarditis große Herausforderungen für das ärztliche Personal darstellen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass bei der hier unternommenen Studie die Gruppe A bessere präoperative Laborparameter aufwies und seltener positive histopathologische Befunde festzustellen waren. Der intraoperative Eindruck des Chirurgen (beziehungsweise die Schwierigkeit der Operation) war tendenziell besser, was sich auch statistisch bei der Operationsdauer, der Aortenklemmzeit, der postoperativen Beatmungszeit und der Intensivliegedauer in Gruppe A niederschlug. Leider gibt es bezüglich der Unterschiede des klinischen Profils von sterilen und infektiösen Patienten wenig bis keine aktuellen Studien, mit denen an dieser Stelle Vergleiche angestrebt werden können. Basierend auf den gewonnenen Ergebnissen, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einem negativen Erregernachweis ein besseres klinisches Profil aufweisen als Patienten, bei denen der bakterielle Erreger bekannt ist. Gründe dafür müssen in weiteren Studien gefunden werden. Möglicherweise hängt diese Tatsache damit

zusammen, dass in der sterilen Kohorte die antibiotische Therapie früher etabliert wurde und somit spätere Komplikationsraten niedriger ausfallen.

## **5.2 Virale Endokarditiden**

Bei der vorliegenden Datenanalyse wurde das mögliche Auftreten einer viralen bedingten Endokarditis untersucht. 52 Patienten, davon 16 sterile, wurden im Hinblick auf positive virale Befunde analysiert. In keinem der vorliegenden Fälle konnte die Hypothese der viralen Endokarditis gestützt werden.

Blumental et al.<sup>[21]</sup> beschrieben 2011 einen Fall von viraler Endokarditis. Den Autoren war es gelungen (beim Vorliegen von negativen Blutkulturen) das Coxsackievirus B2 aus verschiedenen Proben zu kultivieren. Fournier et al.<sup>[22]</sup> diskutierten und relativierten die Ergebnisse. Es ist sehr schwierig, einen kausalen Zusammenhang zwischen positiven Virenstatus und infektiöser Endokarditis herzustellen. Bei viralen Endokarditiden würden die Blutkulturen negativ bleiben. Es kann jedoch eine Reihe von Erklärungen gefunden werden warum Blutkulturen oft falsch negative Ergebnisse liefern. Ein wichtiger Grund dafür ist die Vorbehandlung mit Antibiotika. Ferner können logistische und technische Fehler bei der Blutprobengewinnung und der Kultivierung die Datenqualität beeinträchtigen. Einzelne Berichte von Virusantigenen in infektiös veränderten Klappen gibt es<sup>[50, 51]</sup>. Li et al.<sup>[52]</sup> konnten beispielsweise enterovirale RNA bei Patienten mit chronischer rheumatischer Herzerkrankung nachweisen. Doch auch wenn es in Tierversuchen bereits funktioniert, virale Endokarditiden zu generieren, so gibt es bis heute keine sicheren Hinweise auf die virale Ätiologie der Endokarditis.<sup>[53, 54]</sup>

## **5.3 Saisonale Häufung**

Zwar wurden kleine Häufigkeitsgipfel von infektiösen Endokarditiden in den Monaten August und September beobachtet, in dieser Studie konnten dennoch keine signifikanten Hinweise auf eine saisonale Häufung von infektiösen Endokarditiden festgestellt werden.

Finkelhor et al.<sup>[55]</sup> haben die saisonale Häufung von Endokarditiden zwischen 1993 und 2001 observiert und herausgefunden, dass in sieben von neun Jahren eine signifikante Akkumulation in den kalten Monaten (Oktober bis März) zu verzeichnen war.

Chen et al.<sup>[56]</sup> untersuchten das Outcome von Endokarditis Patienten in der kalten (Herbst/Winter) und in der warmen Jahreszeit (Frühling/Sommer). Es zeigte sich ein besseres Outcome der Patienten, welche in der kalten Jahreszeit aufgenommen wurden. Komorbiditäten und Outcome war bei der Frühlings- und Sommerpopulation deutlich

höher. Aktuelle Untersuchungen bezüglich der saisonalen Häufung von Blutkultur-negativen infektiösen Endokarditiden, welche in Zusammenhang mit den viralen Endokarditiden stehen könnten, sind nicht bekannt (Stand Mai 2012).

## **6 Limitationen der Studie**

### **6.1 Studiendesign**

Es muss an dieser Stelle gesagt werden, dass eine retrospektive Studie naturgemäß eine geringere Aussagekraft hat als eine prospektive Studie. Durch große Fallzahlen können trotzdem Ergebnisse von sehr guter Qualität erzielt werden. In diese Studie wurden 52 Patienten eingeschlossen. Diese Population wurde geteilt in zwei Kohorten, wovon eine aus 16 Individuen bestand. Um validere Daten zu erlangen, müsste der zu untersuchende Zeitraum vergrößert und diese Studie mit einer wesentlich höheren Fallzahl wiederholt werden (längerer Untersuchungszeitraum/Multicenter-Studie). Vor allem bei der Frage nach der saisonalen Häufung ist eine höhere Fallzahl nötig, um klare Aussagen treffen zu können.

### **6.2 Mikrobiologische Ergebnisse**

Negative Blutkulturen kommen in der Literatur durchschnittlich in 8% vor. In unserer Studie waren es 31% Patienten (16/52) mit stets negativen Blutkulturen. Man muss sich fragen welche Faktoren zu solch einem im Vergleich hohen Anteil steriler Kulturen beigetragen haben könnten. Bereits eine unsachgemäße Blutprobengewinnung am Patienten, lange Lagerzeiten in zu kalter/warmer Umgebung auf der Station oder im Transportfahrzeug zum Hygieneinstitut durch den Botendienst oder die für manche Erreger zu kurze Bebrütungsdauer der Kulturen können gravierende Einflüsse auf die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen haben. Möglicherweise haben die Logistik und die technische Durchführung einen entscheidenden Impact auf die Datenqualität.

Die Standard-Bebrütungsdauer für Blutkulturen im Labor für Medizinische Bakteriologie und Mykologie am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz beträgt 7 Tage. Die Standard-Bebrütungsdauer von intraoperativ gewonnenem Material beträgt 5 Tage. Manche Spezies können aber erst nach mehr als zehn Tagen kultiviert werden. Das bedeutet, dass diese Erreger nicht identifiziert werden können, sofern nicht der behandelnde Arzt eine längere Bebrütungsdauer anordnet.

### **6.3 Virale Endokarditiden**

Um eine sichere Aussage bezüglich des Vorkommens von viralen Endokarditiden zu machen müsste eine größere Population untersucht werden, eine großangelegte Multicenter-Studie könnte validere Ergebnisse erbringen. Außerdem wäre es zielführend, bei unklarem Erregerstatus ein standardisiertes Verfahren zur Virenidentifikation zu

etablieren. Auch bei den intraoperativ gewonnenen Präparaten müsste die histopathologische Untersuchung dahingehend erweitert werden.

#### **6.4 Antibiotische Therapie**

Mit meinem von der Medizinischen Universität Graz erhaltenen Medocs-Datenbank Zugang konnte ich nur auf Patientendaten zugreifen, die Krankenanstaltengesellschafts- (KAGes) intern dokumentiert wurden. Einige Patienten gelangten aber über nicht-KAGes-angehörige Anstalten auf die Herzchirurgische Abteilung. Die Informationen über die antibiotische Vorbehandlung dieser Personengruppe waren somit für diese Arbeit nicht zugänglich. Durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden und/oder überweisenden Haus- oder Fachärzten konnten letzte Details über die antibiotische Therapie vor der Überweisung an die Herzchirurgie gewonnen werden. Allerdings konnten die Indikationen für die antibiotische Therapie in den (prä-)klinischen Einrichtungen durch mangelnde Dokumentation nicht immer restlos erhoben werden.

#### **6.5 Outcome**

Die 54 untersuchten Patienten konnten aufgrund fehlender Daten in den meisten Fällen nur kurzzeitig observiert werden. Nach dem Verlassen der Abteilung für Herzchirurgie und der Überstellung in Nicht-KAGes Einrichtungen konnten keine weiteren Daten in die Analyse mit einfließen.

## 7 Conclusio

Trotz der Fortschritte in der Diagnostik und Therapie bleibt die infektiöse Endokarditis eine schwere und potentiell tödliche Krankheit. Deshalb muss diese Krankheit rasch erkannt werden und die Hochrisikopatienten müssen früh detektiert und adäquat behandelt werden, um ihre Prognose zu verbessern.

Diese Studie zeigte ein besseres Outcome von intraoperativ „sterilen“ Patienten, trotzdem blieb die Mortalität mit 25% erheblich. Der Anteil der sterilen Endokarditiden war verhältnismäßig groß. Die Suche nach dem Erreger sollte noch vor einer antibiotischen Behandlung beginnen, um die Therapie anzupassen und so das Überleben des Patienten zu verbessern. Negative Erregernachweise bei Patienten mit infektiöser Endokarditis müssen aufgrund vielfältiger Fehlerquellen kritisch betrachtet werden.

In der vorliegenden Studie konnte kein Hinweis auf viral bedingte Endokarditiden erbracht werden. Jedoch bleiben Viren als Auslöser einer infektiösen Endokarditis, vor allem bei persistierend hohem Anteil an negativer bakterieller Erregerdiagnostik, weiterhin umstritten. Die Studie zeigte keine signifikanten Daten für eine saisonale Häufung von infektiösen Endokarditiden.

Die Diagnostik und Therapie der Kultur-positiven wie -negativen Endokarditiden werden auch in Zukunft eine große interdisziplinäre Herausforderung für das ärztliche Personal darstellen.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Roskamm H. Herzkrankheiten Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie ; mit 138 Tabellen. 5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Berlin u.a.: Springer; 2004. XXI, 1373 S. p.
- [2] Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine. 9. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. XXIV, 1961, 56 S. p.
- [3] Riede U-N, Bianchi L. Allgemeine und spezielle Pathologie : 168 Tabellen. 5., komplett überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2004. XXVII, 1236 S. p.
- [4] Herold G. Innere Medizin 2011 : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2011. 957 S. p.
- [5] Schramm P. Kuriositäten aus der Medizingeschichte. Taunustein: Ed. Rarissima; 1985. 96 S. p.
- [6] Fuster V, Hurst JW. Hurst's the heart. 12. ed. New York u.a.: McGraw-Hill; 2008. XXXI, 2477, I,63 S. p.
- [7] Jr SH. The Evolution of Cardiac Surgery. Indiana University Press. 1992:116.
- [8] Stephenson LW. History of Cardiac Surgery. [cited 2012 19.04.2012]; Available from: <http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/3?ck=nck>.
- [9] Smithy HG, Parker EF. Experimental aortic valvulotomy; a preliminary report. Surgery, gynecology & obstetrics. 1947;84(4-A):625-8. Epub 1947/04/15.
- [10] Bailey CP, Redondo Ramirez HP, Larzelere HB. Surgical treatment of aortic stenosis. Journal of the American Medical Association. 1952;150(17):1647-52. Epub 1952/12/27.
- [11] Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1960;40:744-62. Epub 1960/12/01.
- [12] Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, et al. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1969;58(4):467-83. Epub 1969/10/01.
- [13] Ionescu MI, Pakrashi BC, Holden MP, et al. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1972;64(3):340-53. Epub 1972/09/01.
- [14] Habib G. Management of infective endocarditis. Heart. 2006;92(1):124-30. Epub 2005/12/21.

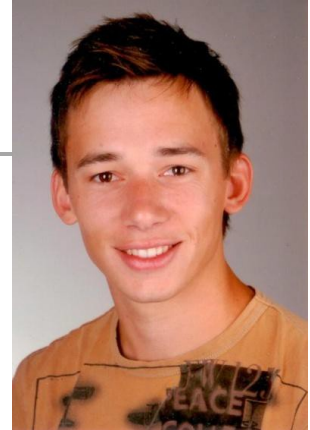
- [15] Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132(3):1025-35. Epub 2007/09/18.
- [16] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):791-7. Epub 2002/11/19.
- [17] Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine*. 1995;74(6):324-39. Epub 1995/11/01.
- [18] Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(2):374-9. Epub 2000/02/15.
- [19] Cherubin CE, Baden M, Kavalier F, et al. Infective endocarditis in narcotic addicts. *Annals of internal medicine*. 1968;69(6):1091-8. Epub 1968/12/01.
- [20] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and Treatment of infective endocarditis. 2009 [cited 2012 25. Februar]; Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/infective-endocarditis.aspx>.
- [21] Blumental S, Reynders M, Willems A, et al. Enteroviral infection of a cardiac prosthetic device. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(6):710-6. Epub 2011/03/04.
- [22] Fournier PE, Charrel R, Raoult D. Viral endocarditis or simple viral disseminated infection? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(12):1298; author reply 9-300. Epub 2011/10/27.
- [23] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):463-73. Epub 2009/03/11.
- [24] Croft LB, Donnino R, Shapiro R, et al. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *The American journal of cardiology*. 2004;94(3):386-9. Epub 2004/07/28.
- [25] Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, et al. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *The Journal of infectious diseases*. 1988;157(5):990-5. Epub 1988/05/01.

- [26] Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Annals of internal medicine*. 1998;129(10):761-9. Epub 1998/12/05.
- [27] Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac surgery : morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications*. New York [u.a.]: Churchill Livingstone; 1993.
- [28] Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):614-7. Epub 2004/05/18.
- [29] Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5):436-44. Epub 2009/01/31.
- [30] Watkin RW, Lang S, Lambert PA, et al. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *The Journal of infection*. 2006;53(5):301-7. Epub 2006/01/31.
- [31] Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(1):50-62. Epub 2000/12/19.
- [32] Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2007;26(12):915-26. Epub 2007/09/07.
- [33] Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis--prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(28-29):481-9; quiz 90. Epub 2009/09/05.
- [34] Tornos P, Iung B, Permyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5. Epub 2005/04/16.
- [35] Perrotta S, Lentini S. In patients with severe active aortic valve endocarditis, is a stentless valve as good as the homograft? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;11(3):309-13. Epub 2010/06/08.
- [36] Newton S, Hunter S. What type of valve replacement should be used in patients with endocarditis? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;11(6):784-8. Epub 2010/08/18.
- [37] Geissler HJ, Schlensak C, Sudkamp M, Beyersdorf F. Heart valve surgery today: indications, operative technique, and selected aspects of postoperative care in acquired valvular heart disease. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(13):224-33; quiz 34. Epub 2009/05/28.

- [38] Carpentier A, Adams DH, Filsoofi F. Carpentier's reconstructive valve surgery : from valve analysis to valve reconstruction. Maryland Heights, Mo.: Saunders Elsevier; 2010. vii, 354 p. p.
- [39] Maureira P, Vanhuyse F, Martin C, et al. Modified Bentall procedure using two short grafts for coronary reimplantation: long-term results. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(2):443-9. Epub 2012/01/25.
- [40] Delay D, Pellerin M, Carrier M, et al. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(4):1219-23. Epub 2000/11/18.
- [41] Alexiou C, Langley SM, Stafford H, et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(5):1448-54. Epub 2000/07/06.
- [42] Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(1):30-5. Epub 2006/12/23.
- [43] Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(12):1354-61. Epub 2007/03/30.
- [44] Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(7):669-75. Epub 2007/04/11.
- [45] Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):775-80. Epub 2003/09/06.
- [46] Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(9):1180-6. Epub 2007/04/05.
- [47] Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(1):37-41. Epub 2008/01/04.
- [48] Miro JM, Anguera I, Cabell CH, et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(4):507-14. Epub 2005/07/20.
- [49] Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91(7):954-9. Epub 2005/06/17.

- [50] Burch GE, Sun SC, Colcolough HL, et al. Coxsackie B viral myocarditis and valvulitis identified in routine autopsy specimens by immunofluorescent techniques. *American heart journal*. 1967;74(1):13-23. Epub 1967/07/01.
- [51] Burch GE, Harb JM, Hiramoto Y. Human valvular disease in coxsackie B4 virus infection. A light, immunofluorescent and electron microscopic study. *Cardiology*. 1974;59(2):83-91. Epub 1974/01/01.
- [52] Li Y, Pan Z, Ji Y, et al. Enterovirus replication in valvular tissue from patients with chronic rheumatic heart disease. *European heart journal*. 2002;23(7):567-73. Epub 2002/04/02.
- [53] Burch GE, Tsui CY. Evolution of Coxsackie viral valvular and mural endocarditis in mice. *British journal of experimental pathology*. 1971;52(4):360-4. Epub 1971/08/01.
- [54] Burch GE, DePasquale NP, Sun SC, et al. Endocarditis in mice infected with Coxsackie virus B4. *Science*. 1966;151(3709):447-8. Epub 1966/01/28.
- [55] Finkelhor RS, Cater G, Qureshi A, et al. Seasonal diagnosis of echocardiographically demonstrated endocarditis. *Chest*. 2005;128(4):2588-92. Epub 2005/10/21.
- [56] Chen SJ, Chao TF, Lin YJ, et al. Cool seasons are related to poor prognosis in patients with infective endocarditis. *International journal of biometeorology*. 2012. Epub 2012/03/14.

# Curriculum Vitae



## Persönliche Daten

---

Name: Wolfgang Broidler  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Geburtsdatum: 28.07.1983  
Geburtsort: Bruck/Mur

## Schulbildung

---

1989-1993: Volksschule St. Lorenzen im Mürztal  
1993-2001: Bundesgymnasium Kapfenberg mit Abschluss Matura  
Seit 10/2003: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen  
Universität Graz

## Präsenzdienst:

---

02/2002-01/2003: Zivildienst im Rehabilitationszentrum für  
Stoffwechselerkrankungen, Aflenz-Kurort

## Famulaturen im Rahmen des Studiums (2. Studienabschnitt):

---

09/2006: HNO-Universitätsklinik des LKH-Univ. Klinikum Graz  
08/2009: Institut für Radiologie des Krankenhauses der  
Elisabethinen Graz  
09/2009: Department für Kardiologie und Intensivmedizin des  
LKH West Graz  
02/2010: Unfallchirurgie des UKH Graz  
07/2010: Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde des  
LKH-Univ. Klinikum Graz  
08/2010: Abteilung für Anästhesie des LKH Bruck an der Mur

## Praktika im Rahmen des Studiums (3. Studienabschnitt):

---

1. Fächerbündel (Chirurgie): Abteilung für Herzchirurgie der Univ. Klinik für Chirurgie,  
LKH-Univ. Klinikum Graz

2. Fächerbündel (Innere Medizin): Department für Allgemeine Innere Medizin mit  
Notfallaufnahme des LKH-West Graz

3. Fächerbündel (Pädiatrie): Department of Paediatrics, Dhulikhel Hospital,  
Kathmandu University Hospital, Nepal

Famulatur Allgemeinmedizin: Dr. med. Gerald Wohlmuth, Kapfenberg

**Auslandserfahrung:**

---

03-05/2011                      Praktikum Nepal, Dhulikhel Hospital, im Rahmen des  
2. Studienabschnitts

**Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen:**

---

Sprachkenntnisse:              Deutsch (Muttersprache)  
Gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift  
Basiskenntnisse in Französisch

Interessen/Hobbys:            Sport (Klettern, Bergsteigen, Mountainbiken, Fussball, u.a.)  
Musik (Mitgliedschaft Musikverein, Band)  
Reisen

Soziale Eigenschaften:        Verantwortungsbewusst, aktiv, kommunikativ, kreativ,  
teamfähig

EDV-Kenntnisse:                MS Word, Excel, Powerpoint, IBM SPSS

Sonstige Kompetenzen:        Internationaler Führerschein der Klasse A und B  
07/2009: ÖGAHM (Österreichische Gesellschaft für Alpin-  
und Höhenmedizin) Sommerlehrgang für Alpinmedizin  
06/2012: ÖGAHM Frühjahrslehrgang für Alpinmedizin

Graz, Juli 2012

Wolfgang Broidler