

Diplomarbeit

**Mikrobiologische Erkenntnisse bei akuter und
chronischer Endokarditis**

eingereicht von

Laura Sophie Eggebrecht

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie,

Klinische Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ameli Yates

Dr.ⁱⁿ med. univ. Polina Mantaj

Graz, 26.07.2021

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 26.07.2021

Laura Sophie Eggebrecht, eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Frau Prof. Ameli Yates und Frau Dr. med. univ. Polina Mantaj für die außerordentlich gute Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich außerdem bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Ines und Klaus, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich dabei immer unterstützt haben, bedanken.

Außerdem danke ich ganz besonders Vera, die immer an mich geglaubt hat und mir damit viel Mut und Zuversicht auch in den schwierigen Zeiten meines Studiums geschenkt hat.

Danke auch an alle meine Freundinnen und Freunde, die immer für mich da waren und mit mir alle Höhen und Tiefen des Medizinstudiums durchgemacht haben.

Nicht zuletzt gilt mein besonders großer Dank meinem Freund Lukas für seine großartige Unterstützung und seinen konstanten mentalen Beistand sowie seinen Eltern Ulli und Christian für ihre Mühe und ihren Korrektoreinsatz.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Glossar und Abkürzungen	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Zusammenfassung	11
Abstract	12
I) Einleitung	13
1. Definition der Endokarditis	14
2. Die nicht-infektiöse Endokarditis	14
2.1 Endokarditis verrucosa rheumatica	14
2.1.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild	14
2.1.2 Epidemiologie	15
2.1.3 Pathologie, Immunologie und Genetik	15
2.1.4 Therapie, Diagnostik und Prophylaxe	17
2.2 Endokarditis Libman-Sacks	20
2.3 Endokarditis Löffler	21
3. Die infektiöse Endokarditis	22
3.1 Ätiologie	22
3.2 Epidemiologie	25
3.3 Pathogenese	26
3.4 Pathologie	27
3.5 Klinik	28
3.6 Diagnostik	29
3.6.1 Die (modifizierten) Duke-Kriterien	29
3.6.2 Mikrobiologische Diagnostik	32
3.6.3 Pathologische Diagnostik	33
3.6.4 Molekularbiologische Diagnostik	33
3.6.5 Echokardiografie	33
3.7 Therapie	35
3.7.1 Konservative Therapie der bakteriellen Endokarditis	35

3.7.1.1	Empirische antibiotische Therapie	35
3.7.1.2	Erregerspezifische antibiotische Therapie	37
3.7.1.2.1	Orale Streptokokken & Streptokokkus gallotypicus/bovis..	37
3.7.1.2.2	Staphylokokken	39
3.7.1.2.3	Enterokokken	41
3.7.1.3	Endokarditis-Prophylaxe	41
3.7.2	Chirurgische Therapie.....	44
3.7.2.1	Indikation	44
3.7.2.2	Zeitliche Planung des Eingriffs.....	45
3.7.2.3	Klappenprothesen.....	47
3.7.2.4	Herzchirurgische Eingriffe an den Herzklappen.....	49
3.7.2.4.1	Aortenklappe	49
3.7.2.4.1.1	Rekonstruktion der Aortenklappe.....	49
3.7.2.4.1.2	Ersatz der Aortenklappe	50
3.7.2.4.1.3	Implantation eines Homografts	50
3.7.2.4.2	Mitralklappe	51
3.7.2.4.2.1	Rekonstruktion der Mitralklappe	51
3.7.2.4.2.2	Ersatz der Mitralklappe	51
3.7.2.4.3	Trikuspidalklappe	52
3.7.2.4.4	Sonderfälle	53
3.7.2.4.4.1	Prothesenendokarditis	53
3.7.2.4.4.2	Device-Endokarditis	54
3.7.3	Outcome	54
II)	Material und Methoden.....	56
III)	Ergebnisse.....	57
1.	Molekularbiologische Techniken.....	57
2.	Sequenzierung der 16s rRNA.....	57
2.1	Validität der 16s rRNA PCR	58

2.2.	Keimspektrum.....	59
2.3.	Die polymikrobielle infektiöse Endokarditis.....	60
3.	Polymikrobielle Besiedelung bei strukturellen Herzerkrankungen	61
4.	Polymikrobielle Besiedelung und KHK.....	62
IV)	Diskussion	64
1.	Vorteile der 16s rRNA PCR mit Sequenzierung	64
2.	Nachteile und Kritik.....	65
3.	Empfehlung	66
	Literaturverzeichnis.....	67

Glossar und Abkürzungen

AATS	Amerikanische Gesellschaft für Thoraxchirurgie
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
Anti-DNase B	Antikörper gegen DNase von Streptococcus pyogenes
ASL-O	Antistreptolysin - O
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F-FDG-PET	F-FluorDesoxyGlucose Positronenemissionstomografie
g	Gramm
GAS	Gruppe-A-Streptokokken
HACEK	Hämophilus species, Aggregatibacter species, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella species
HLA	humanes Leukozytenantigen
i.v.	intravenös
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
klin.	klinisch(er)
IgG	Immunglobulin G
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
Mio.	Millionen
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
p.o.	per os / orale Gabe

rDNA	ribosomale Desoxyribonukleinsäure
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
spez.	spezifisch(er)
TAVI	Transkatheter Aortenklappen Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
U	Units/Einheiten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V.a.	Verdacht auf
VKA	Vitamin-K-Antagonist

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose des rheumatischen Fiebers anhand der modifizierten Jones-Kriterien 2015 [in Anlehnung an (17)].....	17
Abbildung 2: Die Echokardiografie in der Endokarditisdiagnostik [in Anlehnung an (4)]	34
Abbildung 3: Wahl der passenden Klappenprothese [nach (49)].....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empirische antibiotische Therapie der infektiösen Endokarditis [modifiziert nach (10)].....	36
Tabelle 2: Therapie der Streptokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)]	38
Tabelle 3: Therapie der Staphylokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)].....	39
Tabelle 4: Therapie der Enterokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)]	41
Tabelle 5: Therapieschema der Endokarditisprophylaxe [modifiziert nach (50)]....	43

Zusammenfassung

Die Endokarditis, eine infektiöse oder nicht-infektiöse Entzündung der Herzklappen und des parietalen Endokards, ist ein seltenes, teilweise schwer diagnostizierbares und therapierbares Krankheitsbild mit vielseitiger klinischer Manifestation. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der bakteriellen infektiösen Endokarditis, die trotz intensiver Forschung eine konstant hohe Mortalität von etwa 20-30% aufweist. In den westlichen Industrienationen zeigt sich eine Zunahme der Erkrankungsfälle in der Gruppe der Älteren, bei Personen mit bestehenden Vorerkrankungen, implantierten Herzklappen oder Devices. Mittlerweile macht der Anteil der Prothesenendokarditiden etwa 30% aus, in 10% liegt eine Device-Endokarditis vor. Im Erregerspektrum zeichnet sich eine Zunahme der durch *Staphylococcus aureus* bedingten Endokarditiden ab, ein abnehmender Trend zeigt sich im Bereich der Streptokokken-Endokarditis. Eine besonders große Herausforderung stellt noch immer die Behandlung der Blutkultur-negativen Endokarditis dar, die bis zu 15% der Erkrankungen ausmacht. In den letzten Jahren haben sich molekularbiologische Nachweismethoden etabliert, um dem bisher unbekanntem Erregerspektrum auf den Grund zu gehen. Die 16s rRNA PCR und anschließende Sequenzierung erweisen sich hierfür als ein wichtiges diagnostisches Instrument.

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse aus sechs aktuellen Studien analysiert, um die Validität dieser Methodik zu überprüfen und eine Empfehlung zu ihrer Anwendung zu entwickeln. Die durchschnittliche Sensitivität des Testverfahrens lag bei 78%. Bei negativer Blutkultur konnte in 56-62% ein krankheitsauslösender Erreger gefunden werden. Trotzdem müssen Untersuchungsergebnisse immer im Kontext der Krankengeschichte interpretiert werden. Die polymikrobielle Endokarditis wurde bisher nur in einem Prozent der Fälle in Blutkulturen nachgewiesen. In einer aktuellen Studie wurden jedoch mittels 16s rRNA PCR und Sequenzierung in 88% der untersuchten Proben polymikrobielle Endokarditiden gefunden.

Die 16s rRNA PCR und Sequenzierung kann auch im Bereich der strukturellen Herzklappenerkrankungen als diagnostisches Mittel herangezogen werden. In bis zu 52% lag eine polymikrobielle Besiedelung trotz negativer Endokarditisanamnese vor. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen polymikrobiellen Besiedelungen und der Entstehung der koronaren Herzkrankheit vermutet.

Abstract

Endocarditis, an infectious or non-infectious inflammation of the heart valves and the parietal endocardium, is rare and sometimes difficult to diagnose and treat. It has versatile clinical manifestations. The main emphasis of this work is put on bacterial infective endocarditis. It has a consistently high mortality rate of around 20-30% despite intensive research. An increase in case numbers of bacterial infective endocarditis can be seen in the group of the elderly as well as amongst individuals with pre-existing diseases, implanted heart valves or devices. Prosthetic valve endocarditis represents about 30% of all cases while 10% are device endocarditis. The spectrum of pathogens shows an increase in endocarditis caused by staphylococcus aureus, a decreasing trend can be seen in streptococcal endocarditis. The treatment of blood culture-negative endocarditis, which accounts for up to 15% of the cases, remains a major challenge. In the last decade, molecular biological detection methods have been established to detect the previously unknown spectrum of pathogens. For this purpose, 16s rRNA PCR and sequencing have become an important diagnostic tool.

In this paper, results from six recent studies were analysed to assess the validity of this method and to make a recommendation on its use. 16s rRNA PCR and sequencing has an average sensitivity of 78%. In case of the blood culture being negative, a disease-causing pathogen was detectable in about 56-62%. Nevertheless, test results always have to be interpreted in the context of the patient's medical history. While polymicrobial endocarditis has been found in only one per cent of all cases by blood culture testing so far, a recent study detected polymicrobial endocarditis through 16s rRNA PCR and sequencing in 88% of the examined samples.

16s rRNA PCR and sequencing could also be used as a diagnostic tool in structural valvular heart disease. Polymicrobial colonization was traceable in up to 52% despite having a negative history of endocarditis. Furthermore, a connection between polymicrobial colonisation and the development of coronary artery disease is suspected.

I) Einleitung

Bereits im 16. Jahrhundert wurde die Endokarditis erstmalig dokumentiert. Im Jahre 1885 stellte William Osler, in „The Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis“(1) am Royal College of Physicians in London das Krankheitsbild vor und hat damit die Erforschung dieser Krankheit angeregt (1, 2).

Man differenziert zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Formen der Endokarditis. Beide Formen werden im Theorieteil dieser Arbeit thematisiert.

Die bakterielle infektiöse Endokarditis, auf der der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt, gilt trotz intensiver Erforschung und regelmäßiger Überarbeitung der Behandlungsempfehlungen bis heute als seltenes aber schwer behandelbares Krankheitsbild mit einer hohen Mortalitätsrate von etwa 20-30% (3, 4). Die häufigsten Erreger sind Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken (5, 6). Aktuell zeichnen sich Veränderung im Bereich der Epidemiologie, des auslösenden Erregerspektrums und des typischen Risikoprofils des Patienten/ der Patientin ab (2, 7-9).

Neben den klassischen Diagnosekriterien, die in den modifizierten Duke-Kriterien zu finden sind, haben sich in den letzten Jahren molekulare Techniken, insbesondere die 16s rRNA PCR und Sequenzierung, etabliert. Diese eignet sich vor allem für die Diagnostik der Blutkultur-negativen Endokarditis (10-12). Die 16s rRNA PCR und Sequenzierung wird im speziellen Teil dieser Arbeit vorgestellt sowie ihre allgemeine Anwendbarkeit diskutiert.

Konservative Therapieansätze der bakteriellen infektiösen Endokarditis bestehen aus der primär empirischen antibiotischen und der daran anschließenden erregerspezifischen antimikrobiellen Therapie. Bei nicht ausreichendem Ansprechen, Komplikationen und in Spezialfällen wie Prothesenendokarditiden oder Device-Endokarditiden muss eine chirurgische Sanierung, Rekonstruktion der Klappen bzw. der umliegenden Strukturen oder der Klappenersatz ergänzend durchgeführt werden.(10, 13, 14)

1. Definition der Endokarditis

„Unter einer Endokarditis versteht man eine Entzündung des Endokards. Nach Lokalisation unterscheidet man Entzündungen der [Herz]klappen (Endokarditis valvularis) und des parietalen Endokards (Endokarditis parietalis)“ (15). Es gibt infektiöse und nicht-infektiöse Formen der Endokarditis (15).

2. Die nicht-infektiöse Endokarditis

2.1 Endokarditis verrucosa rheumatica

2.1.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild

„Die Endokarditis verrucosa rheumatica war in der präantibiotischen Ära die häufigste und wichtigste Form der nicht-infektiösen Endokarditis“ (15). Sie tritt als kardiale Beteiligung beim akuten rheumatischen Fieber, einer immunologisch bedingten Systemerkrankung auf, die Folge einer Infektion mit Streptokokken der Gruppe A ist (15). Hervorzuheben ist, dass es bei der Endokarditis verrucosa rheumatica zu keiner Zeit zu einer direkten Wirkung der Bakterien am Endokard kommt. Stattdessen resultiert diese aus einer durch Bakterien ausgelösten immunologischen Reaktion. Daher wird die Endokarditis verrucosa rheumatica zu den nicht-infektiösen Endokarditiden gezählt.

Das akute rheumatische Fieber manifestiert sich mit einer Häufigkeit von rund 3% für gewöhnlich etwa zwei bis drei Wochen nach einer nicht antibiotisch behandelten Infektion, meist Racheninfektion, mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (15).

Das klinische Krankheitsbild zeichnet sich vor allem durch Fieber, Arthritis der großen Gelenke, Karditis, Chorea Sydenham, Erythema marginatum sowie subcutan liegenden schmerzhaften Knoten aus. Etwa 50% (16) der Betroffenen entwickeln eine Karditis, die sich am häufigsten im Bereich der Herzklappen manifestiert.(16, 17)

2.1.2 Epidemiologie

Das akute rheumatische Fieber und die rheumatische Herzkrankheit stellen bis heute vor allem in den Entwicklungsländern, selten auch in den entwickelten Industrienationen eine große Gesundheitsgefahr dar (18).

Aufgrund des gesteigerten Lebens- und Hygienestandards, besserer Bildung und Zugang zu medizinischer Versorgung, vor allem zu Antibiotika, ist sie in den Industrienationen im Vergleich zu den 1940er und 1950er Jahren ein immer seltener werdendes Krankheitsbild. Ganz besonders ist das rheumatische Fieber jedoch noch in den Entwicklungsländern und Ländern mit niedrigem durchschnittlichem Einkommen und Lebensstandard vertreten.(16, 19)

Trotz der regionalen Unterschiede wird die weltweite Prävalenz der rheumatischen Herzkrankheit als Folge des akuten und rezidivierenden rheumatischen Fiebers auf etwa 15,6-19,6 Millionen Menschen mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr geschätzt (17).

Vom akuten rheumatischen Fieber sind in erster Linie Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene betroffen. In Asien, Afrika, Lateinamerika und der östlichen Mittelmeerregion konnten bei etwa jedem hundertsten Schulkind Zeichen einer rheumatischen Herzkrankheit festgestellt werden. Jährlich versterben weltweit etwa 250.000 Menschen verfrüht an den Folgen eines rheumatischen Fiebers. (20)

In den Entwicklungsländern ist es die häufigste kardiovaskuläre Todesursache bei Kindern und jungen Erwachsenen (16).

2.1.3 Pathologie, Immunologie und Genetik

Die Endokarditis verrucosa rheumatica zeichnet sich durch Verrucae bzw. filiforme Neubildungen an den Rändern der Klappensegel bzw. Taschen der betroffenen Herzklappe, die vor allem aus Fibrin und Thrombozyten bestehen, aus. Besonders die Schließungsråder sind betroffen.(15, 21)

Die Entwicklung dieser thrombusartigen Veränderungen lässt sich in drei Phasen unterteilen. In der exsudativen Frühphase der Erkrankung manifestiert sich das morphologische Bild einer verrukösen Endokarditis durch oberflächliche Thrombenbildung auf der betroffenen Herzklappe, einer entzündungsassoziierten degenerativen Veränderung des kollagenen Klappengewebes und interzellulärer

Strukturen. In der darauffolgenden proliferativen Krankheitsphase steht die Bildung von rheumatischen Granulomen (Aschoff-Geipel-Knötchen) im Vordergrund, die bis zu einem halben Jahr persistieren. Mit dem Abklingen der Entzündung folgt die typische rheumatische Narbenbildung im Sinne der Defektheilung. Vor allem bei rezidivierenden rheumatischen Schüben führt die Narbenbildung schließlich zu Klappenschluss- bzw. Öffnungsdefiziten aufgrund von Verdickungen, Verwachsungen und Verkürzungen im Bereich der Klappenkommissuren und der Chordae tendinea. Die Mitralklappe und die Aortenklappe sind am häufigsten von diesen Veränderungen betroffen.(15)

Pathogenetisch liegt der Endokarditis verrucosa rheumatica eine Immunreaktion auf zellulärer und humoraler Ebene nach einer Infektion mit Streptokokkus pyogenes zugrunde (16). Die genauen Mechanismen sind derweil noch ungeklärt, allerdings lässt sich ein Zusammenspiel aus drei Komponenten, bestehend aus der Infektion mit einem rheumatogenen Streptokokkenstamm der Lancefield Gruppe A, einer genetischen Disposition des infizierten Individuums sowie einer abnormalen Immunreaktion, feststellen.(16, 17)

Bei positiver Familienanamnese wird ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko, an rheumatischem Fieber zu erkranken, angenommen (16).

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von akut rheumatischem Fieber und folglich der rheumatischen Herzkrankheit wurde bei Patientinnen und Patienten mit speziellen Leukozytenantigenen der Klasse II (HLA II-Merkmale), insbesondere HLA II DR7, festgestellt (17, 22). Aber auch HLA II DRB 1, DRB 4 und DQA1 konnten mit einer genetischen Prädisposition assoziiert werden (22).

Diese spielen eine wichtige Rolle beim Auslösen der T-Zell-Rezeptor vermittelten Immunantwort. Außerdem wird das HLA I B5 Merkmal mit der Bildung von Immunkomplexen assoziiert.(17)

Weiters werden Einzelnukleotid-Polymorphismen für Tumornekrosefaktor α sowie Lektin-Gene, die Mannan-bindend sind, mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht (22).

Bei genetisch prädisponierten Patientinnen und Patienten lässt sich eine auf die normale Abwehrreaktion des Körpers folgende Autoimmunreaktion gegen körpereigene Strukturen beobachten (17). Eine Form von molekularer Mimikry

besteht zwischen dem M-Oberflächenprotein der Streptokokken und kardialen Proteinen wie Myosin, Tropomyosin, Keratin, Laminin und Vimentin.(16, 17)

Hierbei liegt eine Kreuzantikörperreaktivität sowohl gegenüber dem M-Oberflächenprotein der Streptokokken als auch den genannten körpereigenen Strukturen vor. Wiederholte Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A triggern diesen Entwicklungsprozess, bestehend aus molekularer Mimikry, der Entwicklung von Autoantikörpern und Reduktion der Immuntoleranz.(17)

M-Serotypen der Streptokokken wurden im Vergleich zu anderen Subtypen als besonders rheumatogen eingeschätzt, ein gehäuftes Auftreten der Streptokokken-M-Serotypen in Gebieten endemischer rheumatischer Herzkrankheit ließ sich jedoch nicht bestätigen (16).

2.1.4 Therapie, Diagnostik und Prophylaxe

Die Diagnose des akuten rheumatischen Fiebers erfolgt über die 2015 überarbeiteten Jones-Kriterien, die in Abbildung 1 dargestellt werden.

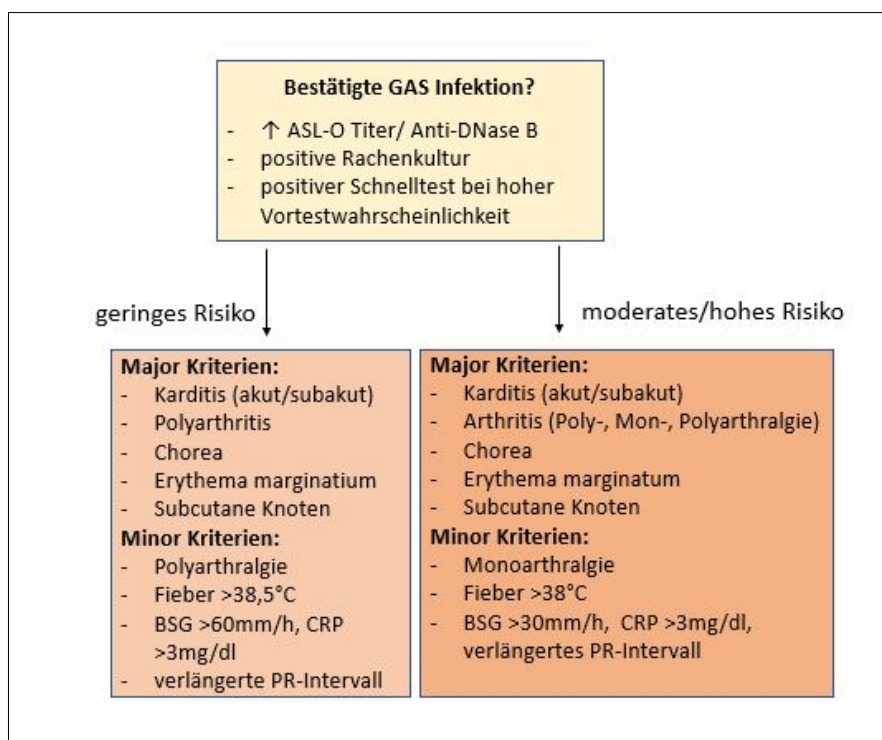


Abbildung 1: Diagnose des rheumatischen Fiebers anhand der modifizierten Jones-Kriterien 2015 [in Anlehnung an (17)]

Abbildung 1 zeigt den Algorithmus, nach dem bei Verdacht auf ein akutes rheumatisches Fieber vorgegangen wird. Voraussetzung für die Diagnose ist der

Nachweis einer vorangegangenen Infektion mit Streptokokken der Gruppe A mittels erhöhtem ASL-O-Titer, einer positiven Rachenkultur oder bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit durch einen positiven Streptokokken-Schnelltest.(17)

Anschließend erfolgt die Einteilung in eine Risikogruppe – ein moderates bzw. erhöhtes Risiko für ein akutes rheumatisches Fieber gilt für Populationen mit einer Inzidenz von $>2/100.000$ Schulkindern pro Jahr oder für den Fall, dass die Prävalenz für die rheumatische Herzkrankheit in der jeweiligen Region bei $>1/1000$ pro Jahr liegt (17).

Die Major-Kriterien sind in beiden Risiko-Gruppen überwiegend identisch. Hierzu zählen die Karditis, Arthritis, Chorea, Erythema marginatum sowie subcutane Knotenbildungen, wobei in der Niedrig-Risiko-Gruppe eine Polyarthralgie vorliegen muss und bei moderatem/hohem Risiko für ein Major-Kriterium bereits eine Monoarthritis bzw. Polyarthralgie ausreichend ist. Als Minor-Kriterien gelten bei niedrigem Risiko eine Polyarthralgie, hohes Fieber mit $>38,5^{\circ}\text{C}$, eine gesteigerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von über 60mm/h oder ein erhöhter CRP-Wert von $>3\text{mg/dl}$ sowie ein im EKG verlängertes PR-Intervall. Bei moderatem/hohem Risiko sind die Grenzen der Minor-Kriterien ebenfalls niedriger angesetzt. So reicht bereits eine Monoarthralgie, eine Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ und eine BSG von 30mm/h aus, um als Minor-Kriterium gewertet zu werden. Der CRP-Grenzwert von $>3\text{mm/h}$ sowie das verlängerte PR-Intervall entsprechen den Minor-Kriterien der Niedrig-Risiko-Gruppe.(17, 23)

Für die Erstdiagnose eines akuten rheumatischen Fiebers müssen zwei Major Kriterien und ein Minor Kriterium oder ein Major Kriterium und zwei Minor Kriterien erfüllt sein. Im Falle eines Rezidivs sind entweder zwei Major Kriterien, ein Major- und zwei Minor Kriterien oder drei Minor Kriterien nachzuweisen.(23)

Neben den klassischen Jones-Kriterien können die Karditis, insbesondere die Valvulitis sowie mögliche chronische Folgeschäden mit Hilfe der Echokardiografie diagnostiziert werden. Die Echokardiografie ist bei allen Patientinnen und Patienten mit bestätigtem rheumatischem Fieber oder Verdacht auf ein akutes rheumatisches Fieber durchzuführen.(23)

Morphologisch lassen sich akute und chronische Veränderungen im Bereich der Mitral- und Aortenklappe beschreiben. Akute Veränderungen der Mitralklappen können in Form eines dilatierten Klappenannulus, Verlängerung der Chordae

tendinea mit und ohne Ruptur, Prolaps oder als kleine Noduli im Bereich der Klappensegel auftreten.(23)

Chronische Veränderungen der Mitralklappe zeigen sich durch Verdickung der Klappensegel bzw. der Chordae oder Verkürzungen dieser. Klappen-Kalzifikationen und Einschränkungen in der Beweglichkeit der Klappensegel resultieren daraus.(23)

Ähnlich zeigen sich rheumatisch bedingte Veränderungen der Aortenklappe. Zu nennen sind Verdickungen der Taschen, Klappenschlussdefizite und mangelhafte Adaptation, ein Aortenklappenprolaps und eingeschränkte Beweglichkeit der Klappentaschen.(23)

Noch vor der Primärprophylaxe bei bakteriellen Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A steht die primordiale Prävention. Von zentraler Bedeutung ist die Reduktion von Risikofaktoren für schwere rheumatische Verlaufsformen. Dazu gehören die Entwicklung eines besseren Hygienestandards, Verbesserungen der Lebensbedingungen und Zugang zu medizinischer Versorgung.(16)

In der Primärprophylaxe erfolgt die antibiotische Behandlung von Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A (20).

Bei bereits bestehendem akutem rheumatischem Fieber wird neben der antibiotischen Therapie eine antiinflammatorische Therapie mit Salicylaten oder teilweise auch Glucocorticoiden durchgeführt. Außerdem erfolgt bei kardialer Beteiligung die symptomatische Herzinsuffizienztherapie je nach Schweregrad der Erkrankung.(16)

Weiters müssen nach der Heilung unbedingt eine Sekundärprophylaxe und Rezidivprophylaxe durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit und den Schweregrad einer resultierenden rheumatischen Herzkrankheit zu reduzieren. Diese wird idealerweise über mehrere Jahre mit Depot-Penicillinen durchgeführt.(19, 20)

Eine wiederholte Streptokokken-Infektion bei Zustand nach rheumatischem Fieber führt deutlich häufiger zu einem wiederholten Krankheitsschub und damit eher zu einem bleibenden Herzklappenschaden. Schwere Schädigungen der Herzklappen mit hämodynamisch wirksamen Defekten müssen oft chirurgisch in Form von Klappenrekonstruktionen oder Implantation von Klappenprothesen saniert werden.(20)

2.2 Endokarditis Libman-Sacks

1924 wurde die Endokarditis Libman-Sacks erstmalig von Emanuel Libman und Benjamin Sacks in New York beschrieben (24).

Sie tritt in erster Linie als endokardiale Manifestation eines systemischen Lupus erythematodes, eines primären Antiphospholipidsyndroms oder selten auch anderer Kollagenosen auf. Außerdem lässt sich diese Form der Endokarditis im Rahmen von Hyperkoagulabilitäten bei malignen Grunderkrankungen finden.(24) Ausgelöst durch primäre Antiphospholipidsyndrome oder einen systemischen Lupus erythematodes macht die Endokarditis Libman-Sacks rund ein Drittel der nicht-infektiösen Endokarditiden aus (25).

Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine das Myokard betreffende Bindegewebserkrankung, die schließlich auch zur Schädigung des Endokards führt (26). Durch diese entzündlichen Veränderungen am Endokard kommt es vor allem zur Bildung von Verdickungen, Fibrinthromben und Verrucae im Bereich der Mitralklappe und Trikuspidalklappe, insbesondere der jeweiligen inferioren Klappenanteile und der Klappenansätze sowie im Bereich des linksventrikulären parietalen Endokards.(15, 27)

Diese Vegetationen werden als Libman-Sacks-Vegetationen bezeichnet.(24, 25) Häufig besteht eine begleitende Perikarditis und/oder Pleuritis (28).

Betroffene Patientinnen und Patienten präsentieren sich häufig asymptomatisch und fallen durch einen auffälligen echokardiografischen Befund in der kardiologischen Routinediagnostik beim systemischen Lupus erythematodes, bei der Evaluierung anderer kardialer Grundprobleme oder durch thromboembolische Ereignisse auf. Eine post-mortem-Diagnose ist außerdem keine Seltenheit.(24)

Die Behandlung der Grunderkrankung steht bei dieser Gruppe an Patientinnen und Patienten im Vordergrund. Außerdem kann eine symptomatische Therapie der Klappenvitien sowie die Endokarditisprophylaxe zur Prävention bakterieller Infektionen der Klappenveränderungen durchgeführt werden.(26)

Zur Sekundärprophylaxe kann die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten eingeleitet werden, um Thromboembolien vorzubeugen (24).

2.3 Endokarditis Löffler

Die Endokarditis Löffler, auch Endomyokarditis eosinophila genannt, tritt im Rahmen von Hypereosinophiliesyndromen auf. Es liegt eine gesteigerte Anzahl von eosinophilen Granulozyten vor, welche das Gewebe verschiedener Organe schädigen.(29)

Bei etwa 50% der Hypereosinophiliesyndrome tritt eine kardiale Beteiligung auf, die meist mit einem schweren Krankheitsverlauf und einer hohen Mortalität verbunden ist (30).

Bei kardialen Affektionen wird insbesondere das parietale Endokard der rechten Herzkammer infiltriert, wodurch es dort zu einer Verdickung und zur Fibrose kommt. Häufig ist auch das ventrikuläre Myokard vom entzündlichen Prozess mitbetroffen. Akute und subakute Verlaufsformen werden sowohl bei der allergisch-hyperergischen Form, die beispielsweise bei Asthma bronchiale oder der Periarteritis nodosa auftritt, als auch bei der paraneoplastischen Form, die sich gehäuft bei Lymphomen oder Leukämien manifestiert, beschrieben.(28, 29)

Ebenso kann eine idiopathische Eosinophilie oder ein parasitär bedingtes Krankheitsgeschehen zugrunde liegen, vor allem Helminthen sind in diesem Zusammenhang als krankheitserregende Parasiten zu nennen (29).

Die eosinophile Karditis wird in eine akute, intermediäre und fibrotische Phase eingeteilt. In der Akutphase, die sich meist noch klinisch asymptomatisch präsentiert, kommt es zur ausgeprägten Entzündungsreaktion, teilweise sogar mit nekrotischen Veränderungen und Abszedierungen. Die zweite Erkrankungsphase manifestiert sich vielseitig: apikale Thrombusbildungen mit folgenden embolischen Geschehen, die oft das erste Krankheitszeichen darstellen, Klappeninsuffizienzen, Kardiomegalien oder sogar Herzversagen sind mögliche Manifestationen. Im EKG können negative T-Wellen auftreten, echokardiografische Befunde zeigen teilweise großflächige thrombotische Auflagerungen im Bereich des ventrikulären Endomyokards.(29, 30)

In der anschließenden dritten, fibrotischen, Krankheitsphase führt die zunehmende Endomyokardfibrose, die mit der Schädigung der Kardiomyozyten einhergeht, zur Beeinträchtigung der Kontraktilität des betroffenen Ventrikels und schließlich zur Entwicklung einer restriktiven Kardiomyopathie (27, 30).

3. Die infektiöse Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis wird als eine hauptsächlich durch Bakterien oder Pilze verursachte Entzündung der Herzklappen (sowohl nativer Klappen als auch Klappenprothesen), des nicht-valvulären Endokards, sowie implantierter Systeme, beispielsweise Herzschrittmachersonden, definiert (6, 27). Um den Rahmen der Diplomarbeit nicht zu überschreiten, wurde besonderer Wert auf die bakterielle infektiöse Endokarditis gelegt. Viral und fungal bedingte Endokarditiden wurden daher von der Arbeit ausgenommen.

3.1 Ätiologie

Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken sind die häufigsten Erreger der infektiösen Endokarditis (5). Etwa 80-90% der Endokarditiden werden durch grampositive Kokken verursacht (2, 6).

In den letzten Jahren hat sich das Erregerspektrum der infektiösen Endokarditis verändert. Daten aus der aktuellen EURO-ENDO-Registry zeigen, dass *Staphylococcus aureus* in den entwickelten Industrienationen, insbesondere in Europa, mit etwa 44% (9) mittlerweile den größten Teil der infektiösen Endokarditiden verursacht. Noch zwischen 2000 und 2005 wurde in einer groß angelegten multizentrischen Studie ein Anteil an Infektionen durch *S.aureus* von 31% (2) festgestellt. Vergleichsweise lässt sich eine Zunahme der durch *S.aureus* bedingten Endokarditiden feststellen.(2, 9)

Zu erwähnen ist, dass sich die Daten der beiden Studien auf verschiedene Versuchsgruppen beziehen.

Dieser Zuwachs lässt sich in erster Linie auf die Zunahme von intrahospital oder ambulant durchgeführten invasiven Eingriffen, inklusive der Implantation von prothetischen Materialien und Devices, zurückführen (2).

Etwa 30% der 3116 in der aktuellen EURO-ENDO-Registry erfassten infektiösen Endokarditiden traten im Zeitraum zwischen 2016 und 2018 an künstlichen Klappen auf, 10% betrafen implantierte Devices (9).

Weiters ist der Anteil an nosokomialen Endokarditiden und Infektionen nach Kontakten mit dem Gesundheitssystem steigend (2). In bis zu 25% kann beispielsweise eine Katheter-assoziierte *S.aureus*-Bakteriämie zu einer infektiösen Endokarditis führen (5).

Die *S.aureus*-Endokarditis wird mit einer hohen Komplikationsrate in Form von Thromboembolien, persistierender Bakteriämie und Todesfolge assoziiert (3). Neben invasiven Eingriffen sind auch die Hämodialyse oder der intravenöse Gebrauch von Drogen Risikofaktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis (6).

Weiters sind Koagulase-negative Staphylokokken wie z.B. *S.epidermidis*, *S.lugdunensis* und *S.capitis*, die die gesunde Haut besiedeln, häufige Erreger einer infektiösen Endokarditis. Sie werden meist durch Katheter oder chirurgische Eingriffe in die Blutbahn verschleppt und bilden auf Fremdkörpern, Implantaten oder in Gefäßzugängen Kolonien. Endokarditiden an künstlichen Herzklappen, die innerhalb eines halben Jahres nach Implantation entstehen, sind häufig von Koagulase-negativen Staphylokokken verursacht. Da Koagulase-negative Staphylokokken Biofilme bilden, zu Abszedierung neigen und häufig mehrfach Antibiotikaresistenzen aufweisen, sind schwere Verläufe keine Seltenheit. Insbesondere *S. lugdunensis* zeichnet sich durch eine besonders aggressive Zerstörung des Endokards aus.(3, 5, 6)

Bisher galten die Streptokokken, deren Haupteintrittspforten der Nasenrachenraum, die Haut und der obere Respirationstrakt sind, als häufigste Erreger der infektiösen Endokarditis (5, 31). In der EURO-ENDO-Registry wurden Streptokokken nur noch zu 12% nachgewiesen (9).

Abgesehen davon ist die Streptokokken-Endokarditis in den Entwicklungsnationen bzw. Ländern mit geringem Einkommen noch immer sehr häufig (32).

Zur Gruppe der Viridans-Streptokokken werden unter anderem *S.sanguinis*, *S.salivarius*, *S.mitis(oralis)*, *S.mutans* gezählt, sowie *S.intermedius*, *S.anginosus*, *S. constellatus*, die auch zur Gruppe der *S.milleri* zusammengefasst werden. Diese Untergruppe wird explizit erwähnt, da sie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Abszessbildungen und hämatogene Streuung vergesellschaftet ist.(29)

Davon abzugrenzen sind *S.gallotypicus* bzw. *S.bovis* der Streptokokken Gruppe D, die in der EURO-ENDO-Registry zu etwa 7% (9) nachgewiesen wurden. Dieser Erreger dringt in der Regel über Colonpolypen und kolorektale Tumoren ein, weshalb im Fall einer *S.gallotypicus*-Bakteriämie eine Diagnostik hinsichtlich dieser Erkrankungen durchgeführt werden soll.(5, 9, 33)

In der EURO-ENDO-Registry konnten außerdem für 16% der Endokarditiden Enterokokken verantwortlich gemacht werden (9). Bisher wurde der Anteil auf etwa 10% geschätzt (6). Enterokokken sind die dritthäufigsten Erreger einer Endokarditis nach Staphylokokken und Streptokokken. Sie treten vor allem urogenital in die Blutbahn ein (5). *E.faecilis* wurde in einer Studie bei etwa 90% (34) der Enterokokken-Endokarditiden nachgewiesen, sowohl Nativklappen als auch künstliche Klappen können betroffen sein. Vor allem sind alte und chronisch kranke Patientinnen und Patienten betroffen. Weiters ist *E.feacum* als wichtiger Vertreter zu nennen, der zwar selten nachgewiesen wird, aber mehrfach Antibiotikaresistenzen aufweist.(6, 34)

Nicht immer lässt sich der Erreger der Endokarditis mittels Blutkultur nachweisen. In etwa 5-15% (5) zeigt sich in der Blutkultur kein Keimwachstum, was entweder an vorangegangenen antibiotischen Therapien oder an einer Besiedelung mit schwer nachzuweisenden Erregern liegt. In diesem Zusammenhang sind insbesondere intrazelluläre Erreger oder Erreger mit besonders langer Bebrütungszeit wie zum Beispiel Erreger der HACEK-Gruppe, *Coxiella burnetii*, *Bartonella* und Pilze zu nennen.(5, 6, 35)

Zu den Erregern der HACEK-Gruppe gehören *Hämophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* sowie *Kingella species*. Sie gelten als langsam wachsend und besiedeln den Oropharynx, über den sie schließlich auch in die Blutbahn eindringen.(5, 6)

Als seltene Gruppe an Erregern der infektiösen Endokarditis verursachten sie in einer großen multinationalen Kohortenstudie nur etwa 1,4% der untersuchten Endokarditiden. Die HACEK-Endokarditis tritt häufig bei jüngeren Patientinnen und Patienten auf, insbesondere betrifft sie künstliche Herzklappen, hat aber trotz gehäuft ausgelöster cerebraler Embolien ein niedrigeres Risiko für schwere Verläufe mit Herzversagen und Todesfolge.(36)

Coxiella burnetii zählt wie auch diverse *Brucella* und *Bartonella henselae* zu den Zoonosen, die eine infektiöse Endokarditis verursachen können. Andere besonders seltene Erreger der infektiösen Endokarditis sind *Legionellen*, *Mykoplasmen*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Tropheryma whipplei*. Bei den Pilz-Endokarditiden sind meistens *Candida* oder *Aspergillus* krankheitsauslösend. Sie treten vor allem bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten sowie nach herzchirurgischen Eingriffen, besonders an künstlichen Herzklappen, auf.(6)

3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis liegt im Mittel bei etwa 3-10/100.000 (3) Menschen pro Jahr. Trotz der laufenden medizinischen Fortschritte inklusive früherer Diagnosestellung, Fortschritten im Bereich der antimikrobiellen Therapie und operativer Behandlungsmöglichkeiten ließ sich die Mortalität in den letzten 20-30 Jahren nicht signifikant verringern.(3, 37)

Die infektiöse Endokarditis stellt weiterhin eine lebensgefährliche Erkrankung mit einer hohen 1-Jahres-Mortalität, die je nach Quelle mit bis zu 20-30% beschrieben wird (3, 4, 9).

In bestimmten Fällen wird auch eine höhere Inzidenz beschrieben. Bei Vorhandensein von implantierten Fremdmaterialien besteht sogar eine etwa hundert Mal so hohe Inzidenz von über 4/1000. Bei bereits durchgemachter infektiöser Endokarditis liegt die Inzidenz sogar bei 10/1000, also bei 1%/Jahr.(38)

Insgesamt zeigt sich der Trend, dass zunehmend die älteren Bevölkerungsgruppen mit neoplastischen Vorerkrankungen, Nierenerkrankungen, degenerativen Herzklappenerkrankungen, implantierten Defibrillatoren und Herzschrittmachern, künstlichen Herzklappen und dauerhaft implantierten Kathetersystemen von einer infektiösen Endokarditis betroffen sind (7). Weiters lässt sich eine deutliche Zunahme der durch *S.aureus* verursachten Endokarditiden feststellen. Diese Beobachtung lässt sich teilweise auf die Zunahme von medizinischen Eingriffen und Implantationen von Fremdmaterialien zurückführen.(8)

Der ehemalige Hauptrisikofaktor für eine infektiöse Endokarditis, die rheumatische Herzerkrankung, spielt aufgrund des verbesserten Lebensstandards und des

systematischen Einsatzes von Antibiotika bei Streptokokken-assoziierten Infektionen in den westlichen Industrienationen eine immer geringere Rolle. In den Entwicklungsländern hingegen ist die rheumatische Herzkrankheit weiterhin der Hauptrisikofaktor, um an einer infektiösen Endokarditis zu erkranken. Daraus lässt sich schließlich die unterschiedliche Entwicklung der betroffenen Altersgruppen ableiten. Die infektiöse Endokarditis zeigt sich in den Entwicklungsländern weiterhin als eine Erkrankung der jüngeren Generationen, in den entwickelten Industrienationen hingegen ist die Gruppe der Älteren zunehmend häufiger betroffen. Auch finden sich zunehmend Blutkultur-negative Endokarditiden oder schwer nachzuweisende Erreger als Ursache.(6, 39)

3.3 Pathogenese

Im Gesunden ist das Endokard eine gegen Bakterien und Pilze unempfindliche oder weitgehend resistente Struktur (31, 37).

Ein bakterieller Befall von gesundem Gewebe ist dadurch selten und kommt fast ausschließlich durch eine Infektion mit hoch virulenten Erregern wie beispielsweise *S.aureus* vor, die direkte Adhäsionen zur intakten endokardialen Endothelschicht oder der darunter liegenden subendothelialen Matrix bilden können (5). Meist bestehen schon vor der Entstehung einer infektiösen Endokarditis bereits kleine Läsionen des Endokards, die kongenitalen, immunologischen oder traumatischen Ursprungs sind (31).

Der vorliegende Defekt in der Endothelzellschicht macht eine direkte Interaktion der im Blut enthaltenen Zellen mit den subendothelial liegenden mesenchymalen Strukturen der Herzklappe möglich. Es bilden sich fibrinhaltige thrombotische Auflagerungen, die außerdem reich an Fibronectin, Thrombozyten und Plasmazellen sind.(15)

Die entstandenen Ablagerungen sind zu diesem Zeitpunkt noch steril und werden daher als „nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis“ bezeichnet. Allerdings können sich diese Fibrinthromben bei transienter Bakteriämie durch adhäsionsbildende Erreger, die den Serumbakteriziden entkommen, infizieren.(31, 40)

Die adhäsionsbildenden Oberflächenmoleküle der in den Körper eingedrungenen Bakterien, die eine Infektion von vorbestehenden Fibrinthromben und verletztem Endokard ermöglichen, werden als „microbial surface components recognizing adhesin matrix molecules – (MSCRAMMs)“⁽⁵⁾ bezeichnet (5).

Transiente Bakteriämien können sowohl von schweren Infektionen, Operationen wie beispielsweise Tonsillektomien oder zahnärztlichen Eingriffen, als auch von medizinischen Maßnahmen, wie beispielsweise Intubationen oder Dialysen, ausgelöst werden. Aber auch alltägliche Dinge wie Zähneputzen oder das Kauen von harten oder scharfkantigen Süßigkeiten können eine vorübergehende Bakteriämie verursachen.⁽³¹⁾

Die aus der Infektion der thrombotischen Auflagerungen resultierende kontinuierliche Keimquelle löst folglich persistierende Bakteriämien aus. Immunologische Prozesse lösen eine weitere Größenzunahme der infizierten Koagel aus, die zu diesem Zeitpunkt bereits echokardiografisch darstellbar sind.⁽¹⁵⁾

Durch weitere Ausbreitung und das Fortschreiten der Infektion kommt es zur Invasion der Herzklappe und zur Zerstörung dieser mit nachfolgender Funktionseinschränkung. Schließlich entwickeln sich Klappeninsuffizienzen, Perforationen der Klappensegel oder Taschen sowie paravalvuläre Abszesse.⁽²⁷⁾ Neben dem Endokard kann auch das Myokard betroffen sein, was bis zur Bildung von Myokardabszessen und Perforationen reichen kann (28).

Durch Verschleppungen von gelösten septisch-thrombotischen Materialien entstehen septische Embolien, Infarkte oder Abszedierungen in der betroffenen Region. Weiters kommt es zur Bildung von Immunkomplexen, die sich insbesondere im Bereich der Niere, der kleinen Gefäße und Gelenke ablagern und dort zu entzündlichen Veränderungen führen. Es zeigen sich daraus resultierend die typischen extrakardialen Phänomene der infektiösen Endokarditis.^(27, 28)

3.4 Pathologie

Bei der infektiösen Endokarditis, insbesondere der akuten bakteriellen Endokarditis, sind meist Ulzerationen an den Rändern der Herzklappen, besonders der Mitralklappe und der Aortenklappe, sowie bakteriell besiedelte Thromben, die eine

variable Anzahl an neutrophilen Granulozyten enthalten, zu finden. In Anlehnung an die Morphologie wird sie auch als Endokarditis ulceropolyposa bezeichnet.(15)

Eine Ansiedelung der Thromben ist typisch an den Schließungsändern der betroffenen Herzklappe, die bis zur Umsäumung der gesamten Klappe reichen kann. Auch eine Ausbreitung in Richtung des parietalen linkskardialen Endokards ist möglich. Gehäuft verläuft diese Ausbreitung von der Mitralklappe ausgehend bis in den Bereich der links-atrialen Hinterwand.(15)

Endokarditiden im Bereich des rechten Ventrikels bzw. der Trikuspidalklappe sind meist auf einen intravenösen Drogenabusus, regelmäßige Hämodialyse oder den Gebrauch von venösen Kathetern zurückzuführen (15).

Bei subakut-chronischem Verlauf, der als Endokarditis lenta bezeichnet wird, kommt es zu ähnlichen morphologischen Veränderungen, jedoch meist in geringerer Ausprägung, insbesondere was die Klappendestruktionen anbelangt. Zusätzlich treten hier in variabler Ausprägung Heilungs- und Vernarbungsprozesse auf, die später das Ausmaß von Klappenstenosen und -insuffizienzen bestimmen. Besonders von Destruktion und Vernarbung betroffen sind die Ringfasern der Mitralklappe, Vorhof und Herzkammerendokard sowie der Anulus der Aortenklappe.(15)

3.5 Klinik

Die Klinik der infektiösen Endokarditis ist variabel. Als Hauptsymptom ist Fieber zu nennen, welches bei etwa 90-95% der Patientinnen und Patienten auftritt. Bei vorangegangener antibiotischer Therapie, dauerhafter Immunsuppression oder insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten kann dieses Symptom allerdings fehlen.(28, 29)

Weiters ist eine allgemeine Krankheitssymptomatik, bestehend aus Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Arthralgien, häufig (17, 28).

Kardial manifestiert sich die Erkrankung vorrangig durch neu aufgetretene Herzgeräusche oder eine Veränderung von bereits bestehenden Herzgeräuschen,

Tachykardien, unspezifische EKG-Veränderungen, Blockbilder oder ST-Streckenveränderungen sowie Zustände der akuten Herzinsuffizienz. Im Falle einer akuten Herzinsuffizienz liegt meist ein schwerer Herzklappenfehler in Form von Papillarmuskelabrissen oder Klappenperforationen vor. In der Echokardiografie lassen sich diese Klappendefekte, Perforationen, Klappenvegetationen und Abszesse darstellen. Bei bestehenden Klappenvegetationen können durch sich lösende Fragmente septische cerebrale Embolien mit neurologischen Ausfallerscheinungen und embolischen Herdenzephalitiden ausgelöst werden. Auch kann es zu einer Nierenbeteiligung mit Hämaturie und Proteinurie kommen, die sich in der Regel durch glomeruläre Herdnephritiden, Niereninfarkte oder Immunkomplex-Glomerulonephritiden auszeichnet. Splenomegalien, die bis zur septischen Milzruptur führen, resultieren aus embolischen Verschleppungen in die Milz.(17, 28)

Weiters besteht die Möglichkeit von retinalen Einblutungen bzw. Embolisationen, auch Roth's Spots genannt. Kutane manifestiert sich die infektiöse Endokarditis am häufigsten durch schmerzhafte Osler-Knötchen, Janeway-Läsionen und Splinter-Hämorrhagien.(27)

Im Labor lassen sich in der Regel unspezifisch erhöhte Entzündungsparameter nachweisen. Am häufigsten zeigen sich eine erhöhte BSG und erhöhte CRP-Werte sowie Anämie, Thrombozytopenie und teilweise auch eine Leukozytose. Antiendotheliale Antikörper sowie antisarkolemmale Antikörper lassen sich vor allem bei der Endokarditis lenta finden.(28)

3.6 Diagnostik

3.6.1 Die (modifizierten) Duke-Kriterien

Die ursprünglich 1994 von Durak et.al. an der Duke-Universität entwickelten Duke-Kriterien wurden 2000 überarbeitet und insbesondere die transösophagealen Echokardiografie (TEE), das hohe Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis bei Staphylokokkus-Aureus Bakteriämie und die Blutkultur-negative

Endokarditis berücksichtigt. Die modifizierten Duke-Kriterien, die von Li et al. publiziert wurden, werden bis heute zur klinischen Diagnosestellung herangezogen.(31) Grundsätzlich sollte bei jeder Sepsis mit unbekannter Ursache oder bei länger andauerndem Infektionsgeschehen an eine infektiöse Endokarditis gedacht werden (6, 27). Dies gilt besonders bei zeitgleichem Auftreten mit einem neu diagnostizierten Herzgeräusch ohne plausible Erklärung (26). 2015 wurde in der ESC-Leitlinie zur infektiösen Endokarditis eine adaptierte Version der Duke-Kriterien veröffentlicht, die im Folgenden vorgestellt wird.

Hauptkriterien der modifizierten Duke-Kriterien (Majorkriterien) nach der ESC-Guideline von 2015 (10):

1. Positive Blutkulturen für infektiöse Endokarditis

- mit typischen Endokarditis-assoziierten Erregern aus zwei separaten Blutkulturen (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallotypicus* (*S. bovis*), HACEK-Gruppe, *Staphylococcus aureus* oder Enterokokken, die ambulant erworben wurden, ohne primären Fokuspunkt)
- mit Endokarditis vereinbare Erreger, die anhaltend in Blutkulturen nachgewiesen werden (zwei positive Blutkulturen mit mindestens 12 Stunden Abstand oder jede von drei oder die Mehrzahl von mehr als vier getrennt abgenommenen Blutkulturen, bei denen der zeitliche Abstand zwischen Abnahme der ersten und der letzten Blutkultur mindestens eine Stunde betrug)
- Eine positive Blutkultur auf *Coxiella burnetii* oder ein Phase-I-IgG-AK-Titer größer als 1:800

2. Auffällige Bildgebung:

- Vegetationen, Abszesse, Fisteln, Perforationen der Klappen, Aneurysmen
- Neu aufgetretene Klappenprothesendehiszenz
- Paravalvuläre Läsionen im Herz-CT
- Anormale paravalvuläre Aktivität im SPECT/CT oder F-FDG-PET/CT

Nebenkriterien der modifizierten Duke-Kriterien (Minorkriterien) nach der ESC-Guideline von 2015 (10):

- Prädisposition (Herzerkrankungen, i.v. Drogenabusus)
- Fieber >38°C
- Vaskuläre Pathologien: Arterielle Embolien, septische pulmonale Infarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Blutungen, Janeway-Läsionen, Einblutungen der Conjunctivae
- Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Spots, positiver Rheuma-Faktor
- Mikrobiologie: Nachweis einer positiven Blutkultur, welche die Hauptkriterien nicht erfüllt oder bekannte bestehende, aktive Infektion mit Endokarditis-typischem Erreger

Die Diagnose der infektiösen Endokarditis kann beim Vorliegen von zwei Hauptkriterien, einem Hauptkriterium und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien gesichert werden. Weiters besteht die Möglichkeit einer infektiösen Endokarditis, wenn ein Haupt- und ein Nebenkriterium erfüllt ist oder drei Nebenkriterien vorliegen.(41)

Alternativ kann die gesicherte Diagnose der Endokarditis anhand von Probenmaterial von Klappenvegetationen, Abszessen oder septischen Embolien und dem Erregernachweis gestellt werden (6, 41). Die diagnostische Sensitivität der modifizierten Duke-Kriterien wird mit über 80% beschrieben (35, 41).

Jedoch sollte im Klinikalltag beachtet werden, dass die Duke-Kriterien ursprünglich zur Erhebung wissenschaftlicher Daten entwickelt wurden, nicht zur klinischen Diagnostik und damit eine klinische Untersuchung nicht ersetzen. Eine reduzierte diagnostische Sensitivität liegt im Fall einer Klappenprothesenendokarditis, Infektion implantierter Devices und Rechtsherzendokarditis vor.(6, 42)

In den aktuellen ESC-Guidelines zur Diagnose der infektiösen Endokarditis von 2015 wurde diesbezüglich ein neuer diagnostischer Algorithmus empfohlen, der zwar weiterhin auf den Duke-Kriterien basiert, jedoch der Echokardiografie und der Blutkultur eine noch größere Bedeutung zuspricht. Sollte durch die Duke-Kriterien eine Endokarditis möglich oder ausgeschlossen sein, aber trotzdem ein erhärteter

klinischer Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis bestehen, so wird die Wiederholung der echokardiografischen Diagnostik, der Blutkulturen und der Einsatz anderer bildgebender Verfahren empfohlen.(10)

Neben einem auffälligen echokardiografischen Befund wird auch eine im F-FDG-PET/CT oder SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten auffällige Aktivität in der Klappenumgebung bei einer vor mindestens drei Monaten implantierten Klappe als Hauptkriterium gewertet. Außerdem gibt es die Möglichkeit, mittels Herz-CT eine paravalvuläre Läsion nachzuweisen.(10)

3.6.2 Mikrobiologische Diagnostik

Die Blutkultur stellt die wichtigste Grundlage in der mikrobiologischen Diagnostik der infektiösen Endokarditis dar (6, 43). In etwa 90% der infektiösen Endokarditiden und nicht vorangegangener antibiotischen Therapie lässt sich der Erreger mittels Blutkultur nachweisen (17, 35).

Es sollen stets drei Sets unabhängiger Blutkulturen von verschiedenen Venenpunktionsstellen innerhalb von 24 Stunden abgenommen werden (5, 44, 45). Ein negatives Ergebnis bei einer Blutkultur resultiert häufig aus vorangegangenen antibiotischen Therapien, weshalb die Abnahme der Blutkultur vor Einleitung einer antibiotischen Therapie empfohlen wird (17).

Außerdem sollten im Falle primär negativer Blutkulturen spezielle Erreger mit langen Bebrütungszeiten, wie beispielsweise die Erreger der HACEK-Gruppe, berücksichtigt werden (35).

Eine zeitliche Abstimmung zu einem möglichen Fieberanstieg ist aufgrund der kontinuierlichen Bakteriämie bei Endokarditiden nicht notwendig. Eine streng aseptische Arbeitsweise sowie die Entnahme des Blutes an verschiedenen Körperstellen sind erforderlich, um eine echte Bakteriämie von einer positiven Blutkultur aufgrund von Kontaminationen mit Hautkeimen differenzieren zu können.(6)

3.6.3 Pathologische Diagnostik

Dem Goldstandard entspricht die histopathologische Untersuchung von reseziertem Klappengewebe und embolischen Materialien, welche stets im Anschluss an die chirurgische Therapie der infektiösen Endokarditis erfolgt. Aus den entnommenen Gewebeproben kann anschließend die Erregerbestimmung in erster Linie mittels Gram-Färbung und immunhistochemischen Methoden erfolgen und daraufhin je nach Ergebnis die präoperativ begonnene empirische antimikrobielle Therapie adaptiert werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, präoperativ echokardiografisch auffällige Strukturen pathologisch zu untersuchen und nicht infektiöse Differenzialdiagnosen wie beispielsweise Myxome, Fibroelastome oder rheumatoide Knoten von Endokarditis-assoziierten Veränderungen des Endokards abzugrenzen.(42)

3.6.4 Molekularbiologische Diagnostik

Insbesondere bei Blutkultur-negativen Endokarditiden sind neue Nachweismethoden für krankheitsverursachende Erreger sehr gefragt. Besonders die 16s-rRNA-PCR, auf die im Verlauf dieser Arbeit noch näher eingegangen wird, stellt mittlerweile bei dieser herausfordernden Gruppe an Patientinnen und Patienten ein zunehmend häufig genutztes Diagnostikum dar.

Bisher wurden jedoch molekularbiologische Befunde nicht in die modifizierten Duke-Kriterien aufgenommen (46).

In den aktuellen ESC-Guidelines von 2015 wird die PCR als Diagnostik für die Blutkultur-negative-infektiöse Endokarditis empfohlen (10).

3.6.5 Echokardiografie

Die Echokardiografie, insbesondere die transösophageale Echokardiografie (TEE), nimmt in der Diagnostik der infektiösen Endokarditis eine zentrale Rolle ein und findet sich daher in den Major-Kriterien der modifizierten Duke-Kriterien wieder (6). Sie ist nicht nur ein wichtiges Diagnoseinstrument, sondern wird auch in der

Beurteilung des Therapieverlaufs, bei Abschätzungen von Prognosen und im intraoperativen Setting breit eingesetzt (17).

Gemäß Abbildung 2, die den diagnostischen Einsatz der Echokardiografie bei Verdacht auf infektiöse Endokarditis veranschaulicht, wird standardmäßig bei Verdacht auf Endokarditis mit der Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie (TTE) begonnen. Die TTE ist das Diagnostikum der ersten Wahl, da sie als nicht invasives Verfahren kein Risiko für den Patienten mit sich bringt. Ihre Sensitivität zur Detektion von thrombotischen Veränderungen an der betroffenen Herzklappe wird mit etwa 75%, die Spezifität mit mehr als 90% beschrieben.(6)

Bei Klappenprothesen oder Vorhandensein anderer implantierter Devices soll stets im Anschluss eine TEE erfolgen, da die TTE in diesem Fall eine deutlich reduzierte Sensitivität von nur etwa 36-69% aufweist (6). Bei Nativ-Klappen ist, wie in Abbildung 2 visualisiert, die Durchführung einer TEE bei schlechter Bildqualität, erhöhtem klinischem Verdacht auf eine Endokarditis trotz unauffälliger TTE oder bei in der TTE ersichtlichen Komplikationen unbedingt erforderlich.

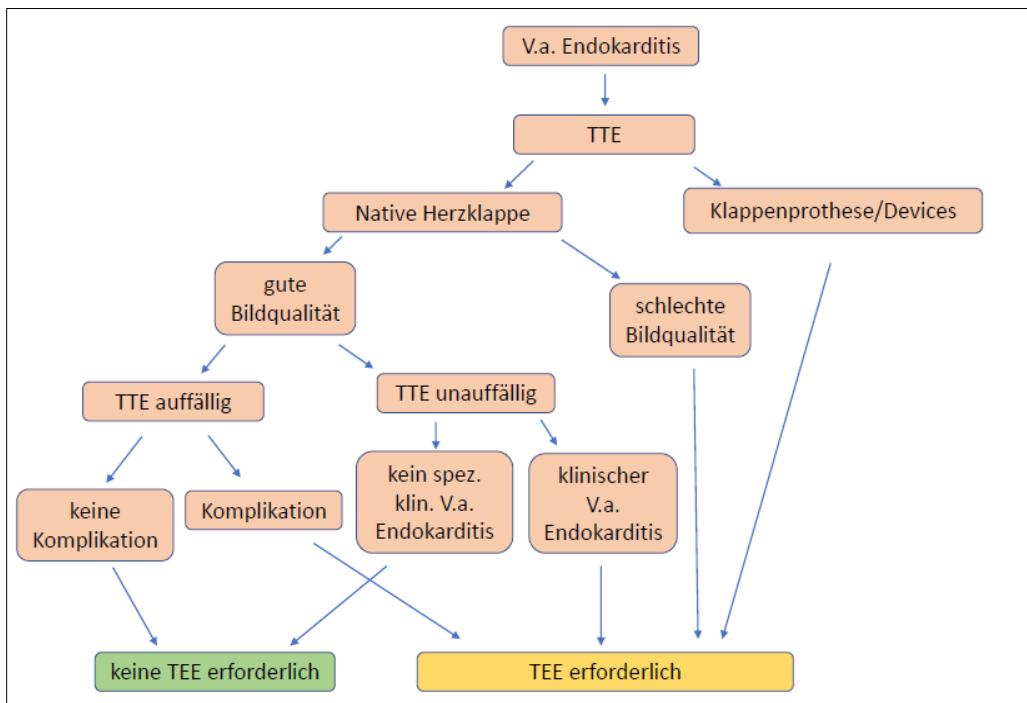


Abbildung 2: Die Echokardiografie in der Endokarditisiagnostik [in Anlehnung an (4)]

Mithilfe der TEE können thrombotische Veränderungen von sehr geringer Größe (2-3mm) diagnostiziert werden sowie Klappeninsuffizienzen in ihrer Schwere und

hämodynamischen Wirksamkeit beurteilt werden. Darüber hinaus können sowohl Einschränkungen der Pumpfunktion des Herzens als auch schwere Komplikationen wie beispielsweise Klappenperforationen, Abszessbildungen und Sehnenfadenabriss frühzeitig erkannt werden.(4)

Die Sensitivität der TEE in der Diagnostik einer infektiösen Endokarditis wird je nach Quelle mit 82% bis über 90% beschrieben, die Spezifität mit 70%-90% (6, 29).

Einzig bei der Rechtsherzendokarditis kann aufgrund der günstigen anatomischen Lage und der dadurch guten Darstellbarkeit der Trikuspidalklappe in der TTE eine TEE vermieden werden (17).

3.7 Therapie

Die Therapie der bakteriellen infektiösen Endokarditis setzt sich aus einer über mehrere Wochen andauernden intravenösen antibiotischen Therapie sowie bei etwa 50% der Patientinnen und Patienten der chirurgischen Exzision des entzündlich veränderten Endokards zusammen. Je nachdem, ob eine native Herzklappe oder eine Klappenprothese von der Infektion betroffen ist, variiert die Länge und Art der Therapiedauer.(10)

Chirurgische Interventionen sind vor allem bei Hochrisikopatientinnen und Patienten, schlechtem Ansprechen auf die konservative Therapie oder zur Therapie von Komplikationen indiziert. Die Koordination der Therapie erfolgt idealerweise innerhalb eines interdisziplinären Teams, bestehend aus Spezialistinnen und Spezialisten aus der Kardiologie, Herzchirurgie, Mikrobiologie und Infektiologie.(47)

3.7.1 Konservative Therapie der bakteriellen Endokarditis

3.7.1.1 Empirische antibiotische Therapie

In der präantibiotischen Ära gab es keine Möglichkeit der Therapie einer infektiösen Endokarditis (3). Aktuell setzt sich die antibiotische Therapie aus empirischen Erfahrungen sowie der gezielten Therapie des Erregers nach Antibiogramm

zusammen. Die empirische antibiotische Therapie sollte sofort nach der Abnahme von Blutkulturen eingeleitet werden.(6)

Gemäß den ESC-Guidelines zur infektiösen Endokarditis von 2015, welche in Tabelle 1 veranschaulicht werden, wird als Initialtherapie der Endokarditis einer Nativklappe oder Klappenprothese, die schon länger als 12 Monate implantiert ist, eine Kombination aus Ampicillin (12g/Tag, auf 4-6 Dosen aufgeteilt) mit Flucloxacillin (12g/Tag, intravenös auf 4-6 Dosen aufgeteilt) und Gentamicin (3mg/kg/Tag, intravenöse in 1 Dosis) empfohlen. Alternativ ist auch die Kombination aus Vancomycin (30-60mg/kg/Tag auf 2-3 Dosen aufgeteilt) und Gentamycin (3mg/kg/Tag, intravenös in 1 Dosis) möglich.(10)

Tabelle 1: Empirische antibiotische Therapie der infektiösen Endokarditis [modifiziert nach (10)]

empirische Therapie	Wirkstoff/Dosierung/Applikation	Empfehlung	Evidenz
ambulant erworbene infektiöse Endokarditis der Nativklappe / späte Klappenprothesen-endokarditis (>12 Monate nach Implantation)	Ampicillin (12g/Tag i.v., in 4-6 Dosen) + (Flu-)cloxacillin (12g/Tag i.v., in 4-6 Dosen) + Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis)	IIa	C
	Vancomycin (30-60mg/kg/Tag i.v., in 2-3 Dosen) + Gentamicin (2mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis)	IIb	C
frühe Klappenprothesen-endokarditis (<12 Monate nach Implantation / nosokomiale Infektion / nach Kontakt mit dem Gesundheitssystem)	Vancomycin (30mg/kg/Tag i.v., in 2 Dosen) + Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis) + Rifampicin (900-1200 mg/Tag i.v./oral in 2-3 Dosen)	IIb	C

Die Auswahl der Wirkstoffe zur empirischen Antibiotikatherapie beruht auf dem Wissen um das häufigste Erregerspektrum und die aktuelle Resistenzlagen. Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken müssen dabei bei nativer Klappenendokarditis und Klappenprothesen, die zumindest vor 12 Monaten implantiert wurden, antibiotisch abgedeckt sein.(17)

Einer etwas aggressiveren Herangehensweise bedarf es bei der Behandlung von Endokarditiden kürzlich implantierter Klappenprothesen (vor weniger als 12 Monaten), nosokomialen Infektionen oder Erkrankungen, die in zeitlichem

Zusammenhang mit einem Kontakt zur Gesundheitsversorgung stehen. Gemäß Tabelle 1 wird initial mit der Kombination aus Vancomycin (30mg/kg/Tag intravenös auf 2 Dosen aufgeteilt), Gentamicin (3mg/kg/Tag intravenöse in 1 Dosis) und Rifampicin (900-1200 mg/kg/Tag intravenös oder oral auf 2-3 Dosen aufgeteilt) behandelt.(10, 17)

Evidenzgrad C, dem die empirische Therapie in Tabelle 1 zugeordnet ist, entspricht der Experten-Konsensus-Meinung und basiert auf kleineren Studien, retrospektiven Datenanalysen und Registern. Der Empfehlungsgrad II (a/b) sagt aus, dass trotzdem eine widersprüchliche Evidenz bzw. unterschiedliche Meinungen zur Effektivität der Therapie vorliegen.(10)

Die Adaptation der antibiotischen Therapie erfolgt nach der Identifikation des Erregers unter Einbeziehung von Resistenzen, Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein von prothetischen Materialien (17). Insbesondere bei Infektionen mit zur Resistenzbildung neigenden Erregern wird in der Regel eine Mehrfachkombination von antibiotischen Substanzen intravenös verabreicht. Die Kombination mehrerer Wirkstoffe reduziert die Bildung von Resistenzen und erweitert das Wirkspektrum.(6)

3.7.1.2 Erregerspezifische antibiotische Therapie

3.7.1.2.1 Orale Streptokokken & Streptokokkus gallotypicus/bovis

Endokarditiden, bedingt durch Infektionen mit oralen Streptokokken und *Streptokokkus gallotypicus/bovis*, werden wie folgt nach den ESC-Guidelines von 2015 behandelt. In Tabelle 2 wird die aktuelle Behandlungsempfehlung vorgestellt, die einem Empfehlungsgrad I entspricht. Grad I steht für eine gesicherte „Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform [...] effektiv, nützlich oder heilsam ist“ (10). Die beschriebene Evidenz, hier mit B oder C bewertet, wurde aus zumindest „einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien“ (10) gewonnen oder entspricht der Experten-Konsensus-Meinung (Evidenzgrad C).(10)

Tabelle 2: Therapie der Streptokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)]

Streptococcus oralis / Streptococcus bovis	Wirkstoff/Dosierung/Applikation	Empfehlung	Evidenz
Penicillin-empfindliche Stämme (MHK \leq 0,125mg/l)	<p><u>4-wöchige Standardtherapie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penicillin G (12-18 Mio. U/Tag i.v., in 4-6 Dosen oder kontinuierlich 2. Ampicillin 3-4x tgl. 2-4g i.v. 3. Ceftriaxon 2-4g/Tag i.v. in 1-2 Dosen <p>Bei β-Lactam Allergie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Vancomycin 30mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen 	I	B
	<p><u>2-wöchige Standardtherapie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penicillin G (12-18 Mio. U/Tag i.v., in 4-6 Dosen oder kontinuierlich oder 2. Ampicillin 3-4x tgl. 2-4g i.v. oder 3. Ceftiaxon 2-4g/Tag i.v. in 1-2 Dosen <p>+ <u>zusätzlich:</u></p> <p>Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis) oder Neltimicin (4-5 mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis)</p>	I	B
Stämme mit relativer Penicillinresistenz (MHK 0,25 – 2mg/l)	<p><u>4-wöchige Therapie mit:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penicillin G (24 Mio. U/Tag i.v., in 4-6 Dosen oder kontinuierlich 2. Ampicillin 3-4 x tgl. 4g i.v. 3. Ceftriaxon 2-4g/Tag i.v. in 1-2 Dosen <p>Bei β-Lactam-Allergie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Vancomycin 30mg/kg/Tag i.v. in 2 Dosen <p>+ <u>zusätzlich 2-wöchige Therapie mit:</u></p> <p>Gentamicin 3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis</p>	I	B C

Auf Penicillin empfindliche Stämme werden standardmäßig über vier Wochen mit Penicillin G (12-18 Mio. U/Tag, auf 4-6 Dosen/kontinuierlich), Ampicillin (3-4mal pro Tag jeweils 2-4g i.v.) oder Ceftriaxon (2-4g/Tag auf 1-2 Dosen verteilt) therapiert. Alternativ kann einer der drei Wirkstoffe über einen Zeitraum von zwei Wochen mit Gentamicin (3mg/kg/Tag, 1 i.v. Dosis) oder Neltimicin (4-5mg/kg/Tag, 1 Dosis i.v.) kombiniert werden. Patientinnen und Patienten, die allergisch auf β -Lactame reagieren, werden mit Vancomycin (30mg/kg/Tag, i.v. in zwei Dosen) über vier Wochen intravenös therapiert. Bei vorhandener relativer Penicillinresistenz wird Penicillin (24 Mio. U/Tag), Ampicillin oder Ceftriaxon in gleicher Dosierung, wie bereits beschrieben, über vier Wochen intravenös verabreicht und für zwei Wochen zusätzlich Gentamicin in bereits bekannter Dosierung gegeben. Patientinnen und Patienten mit β -Lactam-Allergie erhalten Vancomycin (30mg/kg/Tag, i.v. in 2 Dosen) für vier Wochen und Gentamicin in bekannter Dosierung für zwei Wochen intravenös. Vancomycin kann auch durch Daptomycin oder Teicoplanin ersetzt werden, um eine bessere Wirkung zu erzielen.(10)

3.7.1.2.2 Staphylokokken

Tabelle 3: Therapie der Staphylokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)]

Staphylokokken	Wirkstoff/ Dosierung/ Applikation	Therapiedauer	Empfehlung	Evidenz
Methicillin empfindliche Staphylokokken	Nativklappe: Flucloxacillin (12g/Tag i.v., in 4-6 Dosen)	4-6 Wochen	I	B
	Klappenprothese: Flucloxacillin (12g/Tag i.v., in 4-6 Dosen) + Rifampicin (900-1200 mg/Tag i.v. oder oral, in 2-3 Dosen) + Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v., in 3 Dosen)	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen	 I	 B

Penicillin-Allergie oder Methicillin- resistente Staphylokokken	Nativklappe: Vancomycin (30-60 mg/kg/Tag i.v., in 2-3 Dosen)	4-6 Wochen	I	B
	Klappenprothese: Vancomycin (30-60 mg/kg/Tag i.v., in 2-3 Dosen) + Rifampicin (900-1200 mg/kg/Tag i.v. oder oral, in 2-3 Dosen) + Gentamycin (3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis)	≥ 6 Wochen ≥ 6 Wochen 2 Wochen	I	B
Alternative	Nativklappen: Daptomycin (10mg/kg/Tag i.v. 1xtgl.)	4-6 Wochen	Ila	C

Bei Staphylokokken-Endokarditiden muss, wie in Tabelle 3 visualisiert, nach den Behandlungsempfehlung der ESC-Guidelines zur Therapie der infektiösen Endokarditis von 2015 streng zwischen Nativklappenendokarditis und der Prothesenendokarditis unterschieden werden.

Bei befallenen Nativklappen werden Methicillin-sensitive Staphylokokken mit Flucloxacillin (12g/tag, i.v. in 4-6 Dosen) über vier bis sechs Wochen therapiert. Im Falle von Allergien auf Penicilline oder Resistenz gegenüber Methicillin wird die Therapie mit Vancomycin (30-60mg/kg/Tag, i.v. in 2-3 Dosen) als Therapie der ersten Wahl über vier bis sechs Wochen oder alternativ Daptomycin (10mg/kg/Tag, i.v. 1 Dosis) empfohlen.

Klappenprothesenendokarditiden, durch Staphylokokken bedingt, die Methicillinempfindlich sind, werden mit einer Dreifachantibiose, bestehend aus Flucloxacillin in bekannter Dosierung und Rifampicin (900-1200mg/Tag i.v./oral in 2-3 Dosen), über sechs Wochen sowie zusätzlich für zwei Wochen Gentamicin in üblicher Dosierung therapiert.

Im Falle einer Methicillin-Resistenz oder Allergie auf Penicilline muss auf die Kombination aus Vancomycin (30-60mg/kg/Tag, i.v. in 2-3 Dosen) und Rifampicin in bekannter Dosierung über sechs Wochen sowie Gentamicin in bekannter Dosierung für zwei Wochen ausgewichen werden.

Die beschriebene Therapieempfehlung entspricht Empfehlungsgrad I-IIa und Evidenzgrad B-C.(10)

3.7.1.2.3 Enterokokken

Tabelle 4: Therapie der Enterokokken-Endokarditis [modifiziert nach (10)]

Enterokokken	Wirkstoff/ Dosierung/ Applikation	Therapiedauer	Empfehlung	Evidenz
β-Lactam- und Gentamicin-sensible Stämme	Ampicillin (3-4 x 2-4g i.v.) + Gentamicin (3mg/kg/Tag iv., 1 Dosis)	4-6 Wochen 2-6 Wochen	I	B
	Ampicillin (3-4 x 2-4g i.v.) + Ceftriaxon (2-4g/Tag i.v., in 1-2 Dosen)	6 Wochen	I	B
	Vancomycin (30mg/kg/Tag i.v., in 2 Dosen) + Gentamicin (3mg/kg/Tag i.v., 1 Dosis)	6 Wochen	I	C

Tabelle 4 veranschaulicht die Behandlungsempfehlung der ESC-Guidelines von 2015 zur Behandlung der infektiösen Enterokokken-Endokarditis, welche dem bereits im Verlauf der Arbeit beschriebenen Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B-C entspricht.

β-Laktam-sensible und Gentamicin-sensible Stämme der Enterokokken sollen entweder mit Ampicillin (3-4mal/Tag 2-4g i.v.) für vier bis sechs Wochen in Kombination mit Gentamicin (3mg/kg/Tag in 1 Dosis) für zwei bis sechs Wochen, Ampicillin (übliche Dosierung) und Ceftriaxon (2-4g/Tag i.v. in 1-2 Dosen) oder Vancomycin (30mg/kg/Tag i.v. in zwei Dosen) und Gentamicin (3mg/kg/Tag in 1 Dosis) über sechs Wochen therapiert werden.(10)

3.7.1.3 Endokarditis-Prophylaxe

Über mehrere Jahrzehnte hinweg wurde die Endokarditisprophylaxe bei jeder Patientin und jedem Patienten mit Endokarditisrisiko bei medizinischen, insbesondere zahnärztlichen Eingriffen, strikt durchgeführt. In den letzten Jahren

wird die Empfehlung immer restriktiver, sodass aktuell nur mehr Hochrisikopatientinnen und Patienten eine Endokarditisprophylaxe erhalten sollen.(48)

Nach der aktuellen Empfehlung von 2015, die von den ESC-Guidelines von 2009 übernommen wurde, soll die antibiotische Endokarditisprophylaxe ausschließlich bei Hochrisikopatientinnen und Patienten durchgeführt werden, wenn ein Eingriff mit hohem Risiko durchgeführt werden muss (49).

Als Höchstisikopatientinnen und Patienten bezüglich der Entwicklung einer schwer oder letal verlaufenden Endokarditis gelten gemäß den Guidelines von 2009 (49):

- I. Patientinnen und Patienten mit künstlichen Herzklappen, Homografts oder prothetischem Material zur Klappenrekonstruktion
- II. Positive Endokarditisanamnese
- III. Patientinnen und Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen
 - Zyanotische Herzfehler, die nicht korrigiert sind oder mit verbliebenen Defekten, palliativen Shunts oder Conduits
 - Kongenitale Herzfehler, die operativ versorgt wurden und dabei prothetisches Material implantiert wurde (chirurgisch und interventionell), bis sechs Monate nach dem Eingriff
 - Beim Vorliegen persistierender Defekte nach operativer Versorgung oder der Implantation von Devices

Mit einem hohen Endokarditisrisiko werden insbesondere zahnärztliche Eingriffe wie beispielsweise Zahnextraktionen, Eingriffe bzw. Manipulationen im Bereich der Gingiva oder Zahnsteinentfernungen assoziiert. Die antibiotische Endokarditisprophylaxe wird in der Regel einmalig 30-60 Minuten vor dem Eingriff gemäß folgendem Schema aus Tabelle 5 „Schema zur Endokarditisprophylaxe“ durchgeführt.(49)

Tabelle 5: Therapieschema der Endokarditisprophylaxe [modifiziert nach (49)]

Penicillin/Ampicillin-Allergie	Antibiotikum	Erwachsene	Kinder
Nein	1. Amoxicillin/Ampicillin	2g p.o./i.v.	50mg/kg p.o./i.v.
	2. Cephalexin	2g i.v.	50mg/kg i.v.
	3. Cefazolin/Ceftriaxon	1g i.v.	50mg/kg i.v.
Ja	4. Clindamycin	600mg p.o./i.v.	20mg/kg p.o./i.v.

Sofern keine Infektion vorliegt, ist bei Eingriffen im Bereich des Respirationstrakts sowie gastrointestinalen, urogenitalen oder kleinen dermatologischen Eingriffen keine Endokarditisprophylaxe durchzuführen.(49)

3.7.2 Chirurgische Therapie

Bei etwa 25-50% (50) der Patientinnen und Patienten ist die antibiotische Therapie nicht ausreichend, um die Endokarditis zu behandeln, schwerwiegende Folgeschäden zu verhindern oder schwere Komplikationen früh zu therapieren. Ein herzchirurgischer Eingriff ist bei dieser Patientinnen- und Patientengruppe bereits in der Akutphase der Erkrankung erforderlich. Ein weiterer Anteil von etwa 20-40% (50) muss sich nach Ausheilung der Endokarditis einem operativen Eingriff unterziehen. Die Indikationsstellung erfolgt in aller Regel innerhalb eines interdisziplinären Endokarditis-Teams.(10, 50)

3.7.2.1 Indikation

Für einen frühen herzchirurgischen Eingriff gelten die Entwicklung einer akuten Herzinsuffizienz, die Infektion in unkontrollierbarem Ausmaß sowie die Prävention thromboembolischer Ereignisse bei vorliegenden Klappenvegetationen als die drei wichtigsten Indikationen (10).

Gemäß den aktuellen Konsensus-Guidelines der amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (AATS) sowie der American Heart Association (AHA) wird die Durchführung des operativen Eingriffs bei Vorhandensein folgender Kriterien sogar noch vor der Beendigung der antibiotischen Therapie empfohlen:

- ausgeprägte Klappendysfunktionen mit resultierender akuter Herzinsuffizienz
- Linksherz-Endokarditis mit hochresistenten Erregern, *S.aureus*-Infektion oder einer Pilzendokarditis
- komplizierte Leitungsblöcke, Abszesse im Bereich des Klappenrings oder der Aorta, Perforationen
- persistierendes Fieber mit Bakteriämie trotz adäquater antibiotischer Therapie nach fünf bis sieben Tagen

Die Empfehlung entspricht einer Klasse I - Empfehlung.(13, 14)

Weitere Gründe für einen herzchirurgischen Eingriff sind wiederholte Thromboembolien, persistierende Klappenvegetationen oder eine wiederkehrende Bakteriämie trotz erfolgreicher Therapie ohne andere plausible Quelle der Bakteriämie. Ein Notfall-Eingriff kann außerdem bei mobilen Vegetationen mit einer Größe von mehr als 1cm im Durchmesser und rezidivierenden embolischen Ereignissen von Nöten sein.(13, 14)

Davon abzugrenzen ist die Rechtsherzendokarditis, bei der „ein chirurgisches Vorgehen [...] nur bei hartnäckiger Symptomatik [mit sekundärer schwerer Rechtsherzinsuffizienz bei hochgradiger Trikuspidalklappenendokarditis], Versagen der medikamentösen Therapie [in Form von persistierendem Fieber oder dauerhafter Bakteriämie über fünf bis sieben Tage trotz antibiotischer Therapie, sowie Infektionen mit schwer therapierbaren Mikroorganismen, wie beispielsweise *S.aureus* oder *P.aeruginosa*], rezidivierenden Lungenembolien [durch persistierende große Klappenvegetationen] oder paradoxen Embolien empfohlen“ (10) wird.(10, 13, 14)

3.7.2.2 Zeitliche Planung des Eingriffs

Trotz strenger Indikationsstellung und vorliegender Behandlungsempfehlung, ist es dennoch häufig umstritten, zu welchem Zeitpunkt der Patient oder die Patientin am meisten von einem operativen Eingriff profitiert.

Notfallmäßig innerhalb von 24 Stunden ist die chirurgische Therapie der Linksherzendokarditis bei „Aorten- und Mitralklappen-NVE [Nativklappenendokarditis] oder -PVE [Klappenprothesenendokarditis] mit schwerer akuter Insuffizienz oder Fistelbildung mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock“ (10) durchzuführen und entspricht dem Empfehlungsgrad I.(10)

Ein dringliches Vorgehen, welches die Durchführung des operativen Eingriffs innerhalb von wenigen Tagen bedeutet, wird bei moderater Herzinsuffizienz oder echokardiografisch verifizierbarer Progredienz der hämodynamischen Einschränkung empfohlen. Ebenso dringlich zu behandeln sind lokal unkontrollierte

Infektionen des Endokards, welche sich in erster Linie durch Abszess- und Fistelbildungen, die Bildung eines Aneurysma spurium und wachsende Vegetationen zeigen. Auch permanent positive Blutkulturen trotz adäquater Antibiotikatherapie können eine dringliche chirurgische Therapie notwendig machen. Pilzendokarditiden, Infektionen mit multiresistenten Erregern und Prothesenendokarditiden, die ursächlich Staphylokokken und gram-negativen Erregern abseits der HACEK-Gruppe zuzuordnen sind, machen je nach klinischem Erscheinungsbild ein dringliches oder ein elektives Vorgehen innerhalb von ein bis zwei Wochen unter Observanz nötig.(10)

Ein dringliches Vorgehen wird außerdem zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen häufig empfohlen. Dies gilt insbesondere für Vegetationen mit einer Größe von mehr als 1cm nach einem oder mehreren thromboembolischen Ereignissen trotz adäquater antibiotischer Therapie und auch bei solchen, die mit einer schweren Klappendysfunktion verbunden sind, wenn gleichzeitig ein niedriges Operationsrisiko besteht.(10)

Schwerer zu treffen ist die Entscheidung jedoch, wenn große Vegetationen im Bereich der Klappen vorliegen, aber trotz Klappendysfunktion die Pumpfunktion nicht stark herabgesetzt ist. In diesem Fall gilt es, das Risiko eines herzchirurgischen Eingriffs gegenüber dem Risiko von septischen Thromboembolien, welches durch eine Operation minimiert werden kann, abzuwägen.(51)

Weiters führen cerebrale Embolien und neurologische Defizite zur zögerlichen Indikationsstellung, da sich der eigentlich notwendige herzchirurgische Eingriff negativ auswirken kann und folglich zur Ausdehnung des Insults oder vermehrt cerebralen Blutungen führen kann (14).

3.7.2.3 Klappenprothesen

Die ideale Herzklappenprothese würde sich durch unbegrenzte Haltbarkeit, keine Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation und einem physiologischen Flussprofil, entsprechend einer nativen Herzklappe, auszeichnen (17).

Leider erfüllt keine der momentan implantierten Klappenprothesen alle genannten Kriterien, und je nach Modell liegen unterschiedliche Einschränkungen vor. Grundsätzlich werden mechanische und biologische Klappenprothesen unterschieden.

Mechanische Klappenprothesen zeichnen sich durch eine uneingeschränkte Haltbarkeit aus. Daher eignen sie sich besonders für den Klappenersatz bei jungen Patientinnen und Patienten. Reoperationen können dadurch vermieden werden. Jedoch verpflichtet die mechanische Klappenprothese aufgrund des erhöhten Thromboembolierisikos zur lebenslangen Antikoagulation, woraus wiederum ein erhöhtes Risiko für Blutungen resultiert.(52)

Am häufigsten werden Doppelflügelprothesen implantiert, deren Flussprofil dem physiologischen Blutfluss am nächsten kommt. Sie bestehen aus pyrolytischem Carbon mit besonders glatter Oberfläche, um thrombotischen Ereignissen so weit wie möglich entgegenzuwirken.(17)

Biologische Herzklappenprothesen sind meist Xenografts und werden entweder aus Herzklappen vom Schwein oder Rinderperikard hergestellt. Biologische Herzklappenprothesen liegen mit und ohne Gerüst vor. Insgesamt machen sie etwa 80% aller implantierten Herzklappen aus.(17)

Gerüstlose Herzklappenprothesen, die aus Herzklappen vom Schwein hergestellt werden, sollten ursprünglich als Herzklappe mit physiologischerer Hämodynamik und geringerer Komplikationsrate entwickelt werden, was sich aber bis heute nicht bestätigen ließ. Bekannte Modelle sind beispielweise die „St.Jude Toronto“, „Medtronic Freestyle“ oder „Sorin Pericarbon“. Biologische Klappenprothesen mit Gerüst werden meist aus Rinderperikard gefertigt. Auf ein kronenförmiges Gerüst aus Plastik, Polymer oder Metall wird dieses aufgenäht. Die fertige Herzklappe verfügt außerdem über einen basalen Implantationsring, der die Implantation erleichtert.(17)

Die Auswahl der für die Patientin oder den Patienten idealen Herzklappenprothese soll stets in Form von „gemeinsamer Entscheidungsfindung“ erfolgen. Es gilt, individuelle Wünsche der Patientin bzw. des Patienten miteinzubeziehen sowie Vor- und Nachteile abzuwägen. Dabei sind unbedingt die Indikation sowie mögliche Risiken einer dauerhaften Antikoagulation, die Wahrscheinlichkeit und Risiken von Reoperationen, prognostizierte Haltbarkeiten der unterschiedlichen Klappenmodelle und Zusammenpassen von Patientin bzw. Patient und Klappenprothese zu berücksichtigen.(13)

Die kürzere Haltbarkeit von biologischen Herzklappen im Vergleich zur mechanischen Herzklappe stellt mittlerweile insbesondere im Rahmen des Aortenklappenersatzes eine geringere Einschränkung dar, da im Fall einer degenerativen Veränderung der implantierten Herzklappe die „Klappe-in-Klappe-Implantation“ mittels TAVI möglich geworden ist.

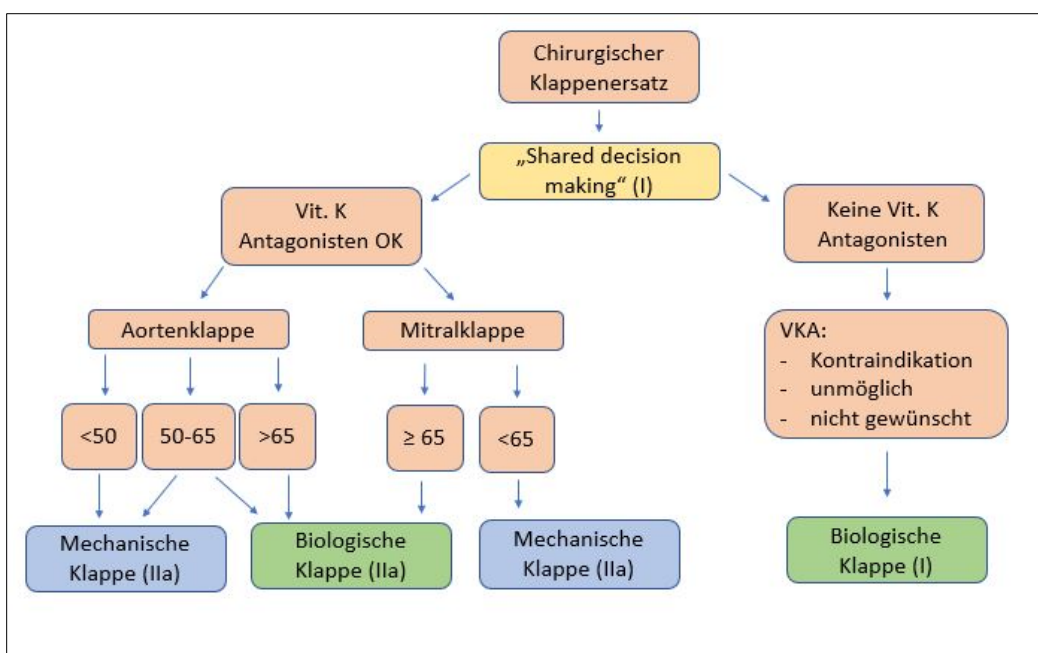


Abbildung 3: Wahl der passenden Klappenprothese [nach (49)]

Die Abbildung 3 zeigt das Vorgehen bei der Wahl der idealen Klappenprothese. Nachdem die individuelle und gemeinsame Entscheidungsfindung von oberster Priorität ist, ist die nächstwichtigste Fragestellung, ob eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten möglich ist. Besteht keine Möglichkeit, eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten einzuleiten, beispielsweise aufgrund von Kontra-

indikationen, Unmöglichkeit der regelmäßigen und zuverlässigen Einnahme oder wenn diese nicht gewünscht ist, erfolgt immer die Implantation einer biologischen Herzklappe. Zunehmend jüngere Patientinnen und Patienten versuchen eine mechanische Herzklappe zu vermeiden, um Einschränkungen des Alltags und der Lebensplanung, die mit der dauerhaften Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten einhergehen würden, zu vermeiden. Hierzu zählen der Verzicht auf bestimmte sportliche Aktivitäten, Einschränkungen in der Ernährung und Hürden in Bezug auf eine mögliche Schwangerschaft unter Antikoagulation.(13)

Wenn eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten möglich ist, erfolgt im nächsten Schritt die Unterteilung nach der zu ersetzenden Herzklappe. Bei geplantem Mitralklappenersatz aufgrund von unmöglicher Klappenrekonstruktion wird bei einem Alter unter 65 Jahren die Implantation einer mechanischen Klappenprothese favorisiert. In einem Alter über 65 Jahren gilt die biologische Klappenprothese als Klappe der Wahl. Bei geplantem Aortenklappenersatz werden altersspezifisch drei Gruppen unterschieden. Unter 50 Jahren wird die Implantation einer mechanischen Klappenprothese empfohlen, zwischen 50 und 65 Jahren kann sowohl eine mechanische als auch eine biologische Klappenprothese implantiert werden. Ab 65 Jahren liegt die Empfehlung zur biologischen Herzklappe vor. Neben klar definierten Altersgrenzen kann aber auch im höheren Alter aufgrund des Risikoprofils, z.B. bei vorangegangenen Strahlentherapien oder einer Porzellan-aorta, die Wahl auf eine mechanische Klappenprothese fallen.(13)

3.7.2.4 Herzchirurgische Eingriffe an den Herzklappen

3.7.2.4.1 Aortenklappe

3.7.2.4.1.1 Rekonstruktion der Aortenklappe

Endokarditiden der Aortenklappe werden meist mittels Klappenersatz therapiert, nachdem die Rekonstruktion der Aortenklappe bei infektiösen Endokarditiden nur in seltenen Fällen möglich ist.

Wenn möglich, erfolgt sie bei Perforationen und/oder nach vorangegangener Resektion von Vegetationen in aller Regel mittels Patchplastik (53).

Einzelne kleine, gestielte Vegetationen werden abgetragen, anschließend wird das darunter liegende Klappengewebe mit 0,6%iger Glutaraldehydlösung für zwei bis drei Minuten gereinigt und danach mit physiologischer Kochsalzlösung gespült (53).

3.7.2.4.1.2 Ersatz der Aortenklappe

Die aktuellen ACC/AHA-Guidelines von 2020 empfehlen eine Unterscheidung je nach Alter. Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren sollte die Implantation einer mechanischen Klappenprothese angeboten werden, insofern keine Kontraindikationen gegen eine lebenslange Antikoagulation vorliegen. Für Aortenklappen gilt die eindeutige Empfehlung bei einem Alter unter 50 Jahren eine mechanische Klappe zu implantieren, zwischen 50 und 65 Jahren sollen Risiken gegenüber Vorteilen abgewogen werden.(13)

Die individuelle Auswahl der geeigneten Herzklappenprothese erfolgt nach den bereits in Punkt 3.7.2.3 „Klappenprothesen“ erläuterten Gesichtspunkten.

3.7.2.4.1.3 Implantation eines Homografts

Neben dem Einsatz von mechanischen und biologischen Aortenklappen ist die Implantation eines Homografts, der bisher fast ausschließlich beim Ersatz der Aortenklappen zum Einsatz kommt, möglich und erbringt etwa gleich gute Langzeitergebnisse wie die Implantation biologischer Herzklappenprothesen. Einzig bei jüngeren Patientinnen und Patienten zeigt sich eine frühere Degeneration. Insbesondere für ausgedehnte Endokarditiden ist die Implantation einer humanen Leichenklappe eine gute Option, da auf Fremdmaterialien verzichtet werden kann und keine lebenslange Antikoagulation notwendig ist. Besonders eignet sich dieser Herzklappenersatz für den kombinierten Ersatz der Aortenklappen und der Aorta ascendens.(52)

3.7.2.4.2 Mitralklappe

3.7.2.4.2.1 Rekonstruktion der Mitralklappe

Bei etwa 80-90% der akuten Mitralklappen-Endokarditiden kann eine Rekonstruktion der geschädigten Herzklappe durchgeführt werden. Nur wenige Patientinnen und Patienten benötigen den chirurgischen Ersatz der Mitralklappe.(54)

Abhängig vom Ausmaß der Erkrankung und je nach betroffenem Klappensegel liegen verschiedene Rekonstruktionsmöglichkeiten vor.

Sogenannte „Kissing lesions“ des anterioren Mitralsegels, die als Folge einer Aortenklappenendokarditis mit Insuffizienz entstehen, können mit körpereigenem Perikard rekonstruiert werden. Bei großflächiger Zerstörung der Aortenklappe und des anterioren Mitralsegels besteht außerdem die Möglichkeit der Implantation eines gerüstfreien Allografts, bestehend aus Aortenklappe, „aortomitral-curtain“ und vorderem Mitralsegel. Der „aortomitral curtain“ macht die Rekonstruktion der Basis des anterioren Mitralsegels möglich. Läsionen am freien Rand der Mitralklappe können reseziert werden. Rupturierte Chordae werden ersetzt oder mittels Transposition von Chordae des posterioren Mitralsegels rekonstruiert.(55)

Entzündliche Veränderungen des posterioren Mitralsegels betreffen am häufigsten das P2-Segment und können triangulär oder quadrangulär exzidiert werden. Für nekrotische Veränderungen des posterioren Mitralsegels besteht die Möglichkeit, diese mit autologem Perikard zu decken. Die Implantation eines Anuloplastierings macht die Rekonstruktion der Klappenstruktur möglich und verbessert dadurch auch die Beständigkeit der eigenen Herzklappe.(55)

3.7.2.4.2.2 Ersatz der Mitralklappe

Nach der aktuellen Guideline der AHA von 2020 sollen Mitralklappen, die nicht rekonstruktiv versorgt werden können, bei einem Alter unter 65 Jahren, wenn möglich, stets durch eine mechanische Herzklappe ersetzt werden. Patientinnen

und Patienten mit Kontraindikationen oder mit einem Alter über 65 sollten eine biologische Klappenprothese erhalten.(13)

Die individuelle Auswahl der geeigneten Herzklappenprothese erfolgt wie bei dem Aortenklappenersatz nach den im Kapitel 3.7.2.3 „Klappenprothesen“ bereits abgehandelten Kriterien.

3.7.2.4.3 Trikuspidalklappe

Endokarditiden der Trikuspidalklappe können durch chirurgische Rekonstruktion, primäre Klappenresektion oder den Klappenersatz mit biologischen Klappenprothesen und Homografts, die jedoch begrenzt verfügbar sind, behandelt werden (55, 56).

Eine gängige Operationsmethode zur Klappenrekonstruktion beinhaltet die Implantation eines Carpentier-Trikuspidalrings, durch den der Klappenannulus gerafft wird. U-förmige Nähte fixieren den Ring am Klappenannulus. Der septale Anteil der Klappe bleibt frei, um die Reizweiterleitung im His-Bündel nicht zu stören.(52)

Eine Raffung ohne den Einsatz von prothetischem Material ist die Anuloraphie nach De Vega, bei der die Klappensegel durch eine am Anulus entlang gestochene doppelte Naht vom Trigonum anterius aus gerafft werden (52).

Für den prothetischen Ersatz der Trikuspidalklappe sind Bioprothesen den mechanischen Klappen stets vorzuziehen, da die Implantation einer mechanischen Herzklappe die spätere Einlage eines Swan-Ganz-Katheters sowie die Einlage einer ventrikulären Schrittmachersonde unmöglich machen würde. Zudem wird aufgrund der Niedrigdruck-Verhältnisse im rechten Herzen eine geringere Degeneration der Klappe im Vergleich zur biologischen Mitralklappe angenommen.(52)

Bei besonders ausgeprägten Endokarditiden der Trikuspidalklappe ist die primäre Totalexzision der Klappe eine häufig durchgeführte Operation. In einem zweiten Eingriff, der Monate oder Jahre nach Ausheilung der Endokarditis vorgenommen werden kann, wird eine Klappenprothese implantiert. Dieses zweizeitige Vorgehen ist jedoch Patientinnen und Patienten vorbehalten, bei denen sowohl der pulmonal-

arterielle Druck als auch der Widerstand im Bereich der Pulmonalarterien im Normalbereich liegen. Das Blut kann dann passiv durch das rechte Herz in den Lungenkreislauf fließen.(55)

3.7.2.4.4 Sonderfälle

3.7.2.4.4.1 Prothesenendokarditis

Endokarditiden von Herzklappenprothesen werden in früh und spät auftretende unterteilt. Die Grenze liegt hier bei einem Jahr nach der Implantation. Das Keimspektrum und die passende antibiotische Therapie wurden schon im Kapitel 3.7.1 „Konservative Therapie der bakteriellen Endokarditis“ behandelt.

Die chirurgische Therapie ist hierbei die operative Sanierung der Klappenendokarditis und beinhaltet die sorgfältige Resektion der Vegetationen, die Eröffnung von Infektions-assoziierten Taschen und Abszedierungen und die Entfernung aller prothetischen Materialien. Bei ausgedehnteren Infektionen, insbesondere die Aortenklappe betreffend, kann neben dem Ersatz der infizierten Klappenprothese eine Rekonstruktion oder der prothetische Ersatz der umliegenden Strukturen bzw. der gesamten Aortenwurzel notwendig werden. Allografts werden bevorzugt implantiert, aufgrund der lückenhaften Verfügbarkeit muss häufig auf biologische Aortenwurzelprothesen oder Xenografts vom Schwein oder Rind zurückgegriffen werden.(14)

In aktuellen Studien wird trotz adäquater Therapie und früh durchgeführten chirurgischen Eingriffen eine deutlich höhere 30-Tages- bzw. 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zur Nativklappenendokarditis beschrieben. Beeinflussende Faktoren können neben der erschwerten Diagnostik auch das meist höhere Alter der Betroffenen und die damit verbundenen vermehrten Begleiterkrankungen sein.(57)

3.7.2.4.4.2 Device-Endokarditis

Die Inzidenz von Infektionen bei implantierten Herzschrittmachern und Defibrillatoren wird auf etwa 2% innerhalb der ersten fünf Jahre geschätzt (58).

Eine optimale Therapie bei Endokarditis der Herzschrittmacher bzw. Defibrillatoren oder deren Elektroden setzt sich aus der Extraktion des infizierten Geräts inklusive aller Bestandteile und einer ausgedehnten parenteralen antibiotischen Therapie zusammen (58, 59).

Die antibiotische Therapie erfolgt empirisch und erregerspezifisch nach den aktuellen Empfehlungen, die im Kapitel 3.7.1 „Konservative Therapie der infektiösen Endokarditis“ bereits vorgestellt wurde.

Auch bei isolierter Infektion der Gerätetasche muss das gesamte Gerät explantiert werden, da die Gefahr von begleitenden Infektionen der Herzklappen sowie die Mortalität als besonders hoch gelten. Etwa 20-25% der Gesamtheit aller Device-Infektionen machen die Geräte-assoziierten Endokarditiden aus.(59)

3.7.3 Outcome

Unbehandelt ist die Prognose der infektiösen Endokarditis infaust. Bei rein antibiotischer Therapie bakterieller infektiöser Endokarditiden und begleitendem Herzversagen lag die intrahospitale Mortalität Studien zufolge bei etwa 45%. Mittels chirurgischer Intervention konnte die Mortalität auf etwa 21% reduziert werden.(13)

Ausgenommen bei Patientinnen und Patienten mit intravenösem Drogenabusus, sind die Reinfektionsraten bei chirurgischer Therapie in der Regel im niedrigen Bereich. Für biologische Klappenprothesen liegt die Reinfektionsrate zwischen 7% und 29% und damit deutlich über der von mechanischen Klappen, die sich im Bereich zwischen 3% und 9% bewegt.(60)

Für postoperative Prothesenendokarditiden lässt sich jedoch festhalten, dass diese mit einer sehr hohen Mortalität verbunden sind, insbesondere wenn begleitend Herzversagen oder schwere Klappendysfunktionen auftreten und die Infektion durch Staphylokokken oder Pilze verursacht wurde. In etwa 50% der Fälle muss eine chirurgische Therapie eingeleitet werden. Besonders schwerwiegend ist die

Infektion einer Klappenprothese mit *S.aureus*, welche in etwa 70% der Erkrankungsfälle zum Tod führt. Diesbezüglich sind vor allem nosokomiale oder Gesundheitssystem-assoziierte Infektionen mit multiresistenten Stämmen zu nennen.(13) Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die postoperative Mortalität sehr stark vom auslösenden Erreger, dem Zeitpunkt der Diagnose und der Therapieeinleitung, dem Ausmaß der Klappenzerstörung sowie der dadurch bedingten Funktionseinschränkung des Herzens abhängt.

II) Material und Methoden

Im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche zum Krankheitsbild der Endokarditis durchgeführt, wobei die Schwerpunkte auf die bakterielle infektiöse Endokarditis, die diagnostischen Möglichkeiten, konservative und chirurgische Therapie inklusive operativer Techniken sowie Neuerungen im Bereich der mikrobiologischen Erregerdiagnostik und molekularbiologischen Nachweisverfahren gelegt wurden.

Als Online-Ressourcen wurden in erster Linie die medizinische Literaturdatenbank „PubMed“ sowie zur weiteren Literatursuche „Google Scholar“ genutzt. Aktuelle Studien, die seit 2010 im Bereich 16s rRNA PCR zur Diagnose der infektiösen Endokarditis durchgeführt wurden, wurden in einem ersten Schritt nach allgemeiner Gültigkeit und Anwendbarkeit gefiltert und schließlich die darin publizierten Ergebnisse ausgewertet. Sechs Studien, deren Publikationszeitpunkt zwischen 2011 und 2017 lag, wurden für die Analyse der Validität des diagnostischen Verfahrens herangezogen.

Außerdem wurde zum Einsatz der 16s rRNA PCR und dem aktuellen Stand der Wissenschaft im Bereich polymikrobieller Besiedelungen bei strukturellen Herzklappenerkrankungen und der koronaren Herzkrankheit recherchiert.

Für die Literaturrecherche des Theorieteils wurden außerdem einige Werke aus der Präsenzbibliothek der Medizinischen Universität Graz herangezogen.

III) Ergebnisse

1. Molekularbiologische Techniken

Da der bakteriellen infektiösen Endokarditis eine endovaskuläre Infektion zugrunde liegt und diese meist mit einer kontinuierlichen Bakteriämie einhergeht, hat sich die Blutkultur als Diagnostikum der Wahl zum Nachweis der Erreger etabliert. Negative Ergebnisse sind trotzdem keine Seltenheit, in 2-40% (61) der Fälle lässt sich in der Blutkultur kein krankheitsauslösender Erreger nachweisen. Antibiotische Therapien vor Abnahme der Blutkulturen gelten als Hauptursache für negative Blutkulturergebnisse gefolgt von schwer kultivierbaren Erregern.(61, 62)

Um diese diagnostische Lücke zu schließen, wurden molekularbiologische Techniken erprobt. Die Methodik der Amplifikation von bakteriellem genetischem Material mittels PCR und anschließender Sequenzierung, die als Probe infiziertes Herzklappenmaterial nutzen und daher keine Kultivierung mehr notwendig ist, wurde durchgeführt (62).

2. Sequenzierung der 16s rRNA

1997 wurde erstmals von Goldenberger et. al. (62) die Anwendung molekularer Techniken an Probenmaterial von explantierten Herzklappen zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis beschrieben (62). Ohne zuvor eine Kultivierung der Probe durchzuführen, wurden mittels Breitspektrum-Polymerasekettenreaktion (PCR) Abschnitte der bakteriellen 16s rRNA amplifiziert und anschließend mit der Methode des „Single-Cell-Sequencing“ entschlüsselt (62).

Damit wurde bereits vor mehr als 20 Jahren der Grundstein für die heute einen immer größeren Stellenwert einnehmende molekulare Erregerdiagnostik mittels 16s rRNA-PCR und anschließender Sequenzierung gelegt. Diese findet insbesondere in der Diagnostik der Blutkultur-negativen Endokarditis ihre Anwendung.

Die 16s-rRNA, deren kodierendes Gen in der ribosomalen DNA, der 16s-DNA, liegt, besteht aus 1550 Basenpaaren und ist als molekularer Hauptbestandteil der kleinen Untereinheit prokaryotischer Ribosomen in allen Bakterien zu finden.(63, 64)

Daher eignet sich die 16s-rRNA besonders gut, um als Leitstruktur für die Klassifizierung und Bestimmung von Bakterien zu dienen.

Neben den fast immer identen, konservierten Abschnitten in der 16s rRNA, liegen in ihr auch variable Abschnitte vor, die spezifisch für Bakteriengattungen oder einzelne Spezies sind und daher eine genaue Identifikation des Bakteriums ermöglichen (65).

Die im ersten Schritt durch die PCR amplifizierten Nukleotidsequenzen werden entschlüsselt und deren genetischer Code mit einer öffentlich zugänglichen Datenbank an bereits bekannten Nukleotidsequenzen abgeglichen. Die „GenBank“ ist beispielweise eine der größten öffentlich zugänglichen Nukleotidsequenz-Datenbanken, in der über 20 Millionen bekannte Nukleotidsequenzen registriert sind, davon über 90.000 vom 16s-rRNA-Gen. Auch bisher unbekannte Bakterien können einer bereits bekannten Gruppe bzw. Spezies zugeordnet werden.(64)

2.1 Validität der 16s rRNA PCR

Alle sechs ausgewählten Studien liefern Informationen zur Sensitivität der 16s rRNA PCR, die in allen Fällen an Gewebeproben von infiziertem Herzklappenmaterial durchgeführt wurden. Im Durchschnitt wurde eine Sensitivität von 78% (54%-92%) erreicht (11, 12, 46, 66-68). Damit wurden 78% aller untersuchten Endokarditiden richtig erkannt.

Betrachtet man ausschließlich Studienergebnisse bei Blutkultur-negativen Endokarditiden, so fällt auf, dass trotz negativem Blutkulturbefund in 56-62% der Fälle ein molekularer Nachweis des Erregers mittels 16s-rRNA-PCR möglich war (11, 46).

Die Spezifität wurde nur in drei der sechs ausgewerteten Studien angegeben. Sie lag bei etwa 89% (77,8-96%), was bedeutet, dass 89% der Patientinnen und Patienten, die keine Endokarditis hatten, auch als gesund erkannt wurden (11, 67, 68).

Der durchschnittliche positive prädiktive Wert, der sich aus Angaben von zwei Studien zusammensetzt, lag bei 87% (70%-100%), das bedeutet in diesem Zusammenhang, dass 87% der Patientinnen und Patienten mit positivem PCR-

Testergebnis, auch tatsächlich an einer Endokarditis mit dem diagnostizierten Erreger erkrankt waren (11, 67).

Der durchschnittliche negative prädiktive Wert, der aus den gleichen Studien wie der positive prädiktive Wert berechnet wurde, lag im Durchschnitt bei 69% (34,8%-92%), wonach 69% der Patientinnen und Patienten mit negativem Untersuchungsbefund keine Endokarditis hatten (11, 67).

Daraus kann abgeleitet werden, dass ein negatives Testergebnis in der 16s-rRNA-PCR eine Infektion nur zu 69% ausschließen kann.

2.2. Keimspektrum

Die 16s-rRNA-PCR eignet sich grundsätzlich bei allen bakteriellen infektiösen Endokarditiden, die chirurgisch behandelt werden, zur Erregerdiagnostik. Ein Fokus liegt dabei vor allem auf den Endokarditiden mit negativem Blutkulturbefund. Nicht nur schwer kultivierbare und intrazelluläre Erreger werden mit negativen Blutkulturen assoziiert, sondern auch viele klassische Erreger der bakteriellen infektiösen Endokarditis können insbesondere nach antibiotischer Therapie negative Blutkulturbefunde aufweisen. In den bereits bei der Frage nach der Validität untersuchten sechs Studien wurden vor allem Streptokokken, Staphylokokken und vereinzelt auch Enterokokken mit der 16s-rRNA-PCR nachgewiesen. Auch *Aggregatibacter acinomycetemcomitans* aus der HACEK-Gruppe sowie *Bartonella* und *Coxiella Burnetii*, die ebenfalls klassischen Erregern der infektiösen Endokarditis entsprechen, wurden häufig als Krankheitserreger diagnostiziert. Weiters wurden mehrfach *Tropheryma whipplei*, *Propionibacterium acnes* und *Haemophilus parainfluenzae* nachgewiesen. Vereinzelt wurden *Legionella pneumophila*, *Lactococcus lactis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Prevotella denticola*, *Terraheamophilus armaticivorans*, *Acinetobacter junii* und *Delftia tsuruhatensis* festgestellt. (11, 12, 46, 66-68)

2.3. Die polymikrobielle infektiöse Endokarditis

Bisher konnte in etwa 1% der infektiösen Endokarditiden eine polymikrobielle Infektion mittels klassischer mikrobiologischer Techniken nachgewiesen werden. In einer aktuellen Studie von Oberbach et. al. wurde untersucht, ob neben den meist in Blutkulturen oder Klappenkulturen gefundenen Erregern von infektiösen Endokarditiden noch weitere Keime nachgewiesen werden können, die Hinweise auf eine polymikrobielle Besiedelung geben könnten.(69)

In diese Studie wurde eine Kohorte von acht Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen jeweils anhand der modifizierten Duke-Kriterien eine Endokarditis diagnostiziert wurde. Es lag bei sieben Patientinnen und Patienten eine positive Blutkultur vor, in denen drei Mal *Staphylococcus aureus* als Krankheitserreger identifiziert werden konnte. Zwei Endokarditiden waren durch *Enterococcus faecalis* und jeweils eine durch *Streptococcus gordonii* sowie *Staphylococcus epidermidis* bedingt.(69)

Durch die Methode der 16s-rRNA-PCR und Sequenzierung konnte in sieben von acht untersuchten Proben eine polymikrobielle Besiedelung nachgewiesen werden, darunter 16 verschiedene Spezies. Neben den klassischen 11 Endokarditiserregern wurden auch fünf bisher nicht mit Endokarditiden in Verbindung gebrachte Spezies nachgewiesen. Dazu zählen *Haloplasma contractile*, *Atopobium vaginae*, *Aeribacillus pallidus*, *Streptococcus pseudopneumoniae* und *Burkholderia fungorum*. Es lag somit in 88% der untersuchten Proben eine polymikrobielle Endokarditis vor, in vier der acht Fälle hätte die antibiotische Therapie des in der Blutkultur festgestellten Bakteriums nicht das gesamte Keimspektrum der Infektion abgedeckt.(69)

3. Polymikrobielle Besiedelung bei strukturellen Herzerkrankungen

Die kalzifizierte Aortenstenose ist mit steigender Inzidenz die häufigste strukturelle Herzklappenerkrankung in den westlichen Industrienationen. Nicht zuletzt ist die steigende Inzidenz auf die Demografie der Gesellschaft zurückzuführen. Die Ätiologie dieser Erkrankung wurde stets in den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen. Diesbezüglich zu nennen sind Diabetes, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Rauchen und eine familiäre Prädisposition. Weiters spielen die Dysregulation des Kalziumstoffwechsels sowie immunologische Mechanismen in der Pathogenese eine wichtige Rolle.(70)

Neben diesen klassischen Risikofaktoren für die Entwicklung struktureller Herzerkrankungen werden Endokarditiden in akuter, subakuter oder chronischer Form als weitere Ursache gesehen. In aktuellen Studien wurden vor allem mikrobielle Besiedelungen veränderter Herzklappen ohne vorangegangene Endokarditiden untersucht.

Oberbach et. al. analysierten in einer aktuellen Studie, inwiefern bei resezierten kalzifizierten Aortenklappen mit Hilfe molekularer genetischer Verfahren eine polymikrobielle Besiedelung nachzuweisen war. In 52% der Fälle war dies möglich, hauptsächlich wurden für Endokarditiden typische Krankheitserreger gefunden. Die mikrobiologische Untersuchung mittels Blutkultur zeigte dabei trotzdem kein Keimwachstum.(70)

Eine weitere Studie von Chalupova et. al. konnte in etwa 50% der untersuchten degenerativ veränderten Herzklappen eine bakterielle Besiedelung nachweisen. Das nachgewiesene Keimspektrum entsprach hauptsächlich Keimen aus der Mundhöhle und solchen der physiologischen Hautflora, die aber auch in der Mundhöhle zu finden sind.(71)

Bei diesen 50% der strukturell veränderten Herzklappen mit negativer Anamnese bezüglich vorangegangener Endokarditiden wurden zu 52% *Cutibacterium acnes*, zu 43% *Staphylokokken* und zu einem geringeren Teil *Streptokokken*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Carnobacterien*, *Bacillen* und *Berygella* nachgewiesen. In knapp 43% der positiven PCR-Ergebnisse lag eine Mehrfachbesiedelung mit verschiedenen Bakterien vor.(71)

Anaerobe und aerobe Kultivierung führte ebenfalls in keiner der untersuchten Herzklappen zu einem positiven Ergebnis (71).

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine bisher unbekannte Anzahl an strukturellen Herzklappenerkrankungen auf chronische infektiöse Prozesse oder sekundäre Infiltration der vorgeschädigten Herzklappe zurückzuführen ist (70).

Um davon Empfehlungen bezüglich einer möglichen antibiotischen Therapie abzuleiten, bedarf es allerdings noch weiterer Studien, die ein größeres Kollektiv an Patientinnen und Patienten einschließen sollte.

4. Polymikrobielle Besiedelung und KHK

Entgegen der Annahme, dass die atherosklerotisch bedingten Herzerkrankungen fast ausschließlich von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigt werden, steht die Beobachtung, dass etwa 50% der tödlichen Ereignisse, die auf atherosklerotische Gefäßerkrankungen zurückzuführen sind, bei Patientinnen und Patienten ohne klassischem Risikoprofil auftreten (72).

Daher ist die Suche nach weiteren Risikofaktoren abseits der klassischen bisher bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zentraler Punkt der aktuellen Forschung. Ein Schwerpunkt liegt auf der Verbindung zwischen Mikrobiom und atherosklerotischen Gefäßerkrankungen.

Den Mundbereich und Zahnapparat betreffende Infektionen werden verdächtigt, Risikofaktor für die Entwicklung von atherosklerotischen Veränderungen zu sein.

Einerseits werden die lokal durch die Peridontitis produzierten Entzündungsmediatoren und die dadurch erhöhte systemische Entzündungslast als Auslöser atherosklerotischer Veränderungen gesehen. Andererseits wird davon ausgegangen, dass die Freisetzung von Bakterien in die Blutbahn die Bildung von atherosklerotischen Plaques begünstigt. Beide Theorien konnten bisher beim Menschen nicht bewiesen werden.(72)

Ein signifikantes Co-Vorkommen von parodontalen Bakterien in subgingivalen Plaques und atherosklerotischen Plaques wurde in einer aktuellen Studie

beschrieben. Nachgewiesen wurden vor allem *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* und *P. nigrescens*.(73)

Grundsätzlich stellt sich der Nachweis parodontaler Bakterien in atherothrombotischen Plaques als große Herausforderung dar, da sich diese durch eine hohe Proteaseaktivität, eine Vielzahl toter Zellen, hämorrhagische Einblutungen, Verkalkungen und oxidative Prozesse auszeichnen. In Blut und Schleimhautabstrichen ist der Nachweis der parodontalen Bakterien hingegen einfach durchzuführen.(74)

Beim Einsatz molekularer Techniken wird vor allem auf den Nachweis der 16s-rRNA gesetzt.

Um kausale Zusammenhänge herstellen zu können, bedarf es allerdings noch weiterer Studien in großem Umfang. Auch der mögliche Effekt von antiinflammatorischen Behandlungen auf die atherosklerotische Gefäßerkrankung sowie der Langzeiteffekt von verbesserter Mundhygiene auf kardiovaskuläre Ereignisse sollte in randomisierten kontrollierten Studien weiter erforscht werden.(72)

IV) Diskussion

1. Vorteile der 16s rRNA PCR mit Sequenzierung

Dieses Verfahren zeigt sich besonders praktikabel, da im Vergleich zur Blutkultur, Klappenkultur oder PCR-Verfahren, die im Anschluss an die Kultivierung durchgeführt werden, der zeitintensive Zwischenschritt der Kultivierung ausgelassen werden kann. Ebenfalls hebt sich die 16s-rRNA-PCR gegenüber anderen PCR-Verfahren ab, da die 16s-rRNA als Leitstruktur ausreichend Nukleotidsequenzen aufweist, um alle Bakterien und Archaeen zu identifizieren, aber wenig unbrauchbare genetische Materialien miterfasst werden. Das genutzte Probenmaterial kann sowohl aus einer Blutprobe, Abstrich oder resezierten Herzklappenmaterial direkt gewonnen werden. Idealerweise wird es aus dem resezierten Herzklappenmaterial oder embolisch verschleppten Material endokardialer Vegetationen gewonnen, um ein möglichst valides Ergebnis zu erhalten.

Die anschließend erforderliche Sequenzierung der Nukleotidsequenzen hat sich bis zuletzt zu einer kostengünstigeren Nachweismethode entwickelt und auch die Dauer des Verfahrens hat sich bei direkter Verfügbarkeit durch „Next-Generation-Sequencing“ deutlich verkürzen lassen.

Ein großer Vorteil der 16s-rRNA-PCR und Sequenzierung besteht in der deutlichen diagnostischen Überlegenheit gegenüber der Klappenkultur (46, 66, 68). Eine höhere Sensitivität und deutlich weniger falsch positive Ergebnisse ermöglichen eine adäquatere Behandlung.

Die Sensitivität der Klappenkultur wurde in einer aktuellen Studie aus den USA mit etwa 30% beschrieben und unterliegt damit der zwei bis drei Mal so sensitiven 16s-rRNA-PCR (66). Eine große britische Studie legt daher nahe, nach jedem chirurgischen Eingriff auch eine PCR des entnommenen Materials durchzuführen (11). Die erwähnte Studie aus den USA von Shrestha et. al. (66) zeigte sogar die Empfehlung, die Klappenkultur komplett durch die PCR-Analyse der explantierten Herzklappe zu ersetzen (66).

2. Nachteile und Kritik

Zur Interpretation von Untersuchungsergebnissen muss immer miteinbezogen werden, dass bei der Durchführung der 16s-rRNA-PCR jegliche in der Probe enthaltenen genetischen Materialien prokaryotischen Ursprungs nachgewiesen werden.

Vor allem schränkt eine Kontamination die Validität des Untersuchungsergebnisses deutlich ein. Zur Kontamination kann es sowohl bei der Probenentnahme als auch während des Nachweisverfahrens in Form von Kreuzkontamination kommen, wodurch falsche Ergebnisse entstehen können. Außerdem kann das Vorhandensein von PCR-Inhibitoren in der entnommenen Probe das PCR Verfahren limitieren.(12)

Falsch negative Befunde können ebenso auf die Probenentnahme zurückgeführt werden. Bakteriell besiedelte Gewebeproben weisen ein heterogenes Besiedlungsmuster auf, weshalb es auch möglich ist, einen sterilen Bereich der Probe in der PCR darzustellen.(12)

Es gilt außerdem zu beachten, dass der Nachweis bakterieller DNA nicht mit dem Nachweis einer aktiven Infektion durch diesen Erreger gleichzustellen ist. Bei vorangegangenen Endokarditiden kann bakterielles genetisches Material in der ehemals infizierten Herzklappe persistieren. Daher müssen Untersuchungsbefunde immer im Kontext der Krankengeschichte der Patientin/des Patienten beurteilt werden.(75)

Weiters muss beachtet werden, dass sich die publizierten Daten häufig auf ein kleines Kollektiv an Patientinnen und Patienten bezieht und daher nur eingeschränkt repräsentativ erscheint.

Limitiert wird außerdem der diagnostische Fortschritt der molekularbiologischen Diagnostik neben Verfügbarkeit und Kosten auch in der Dauer der Durchführung. Wenn die PCR-Diagnostik nicht direkt vor Ort durchgeführt werden kann, resultiert daraus eine Wartezeit von bis zu mehreren Tagen. Folglich verzögert sich damit auch die Einleitung der erregerspezifischen Therapie.

3. Empfehlung

Die 16s-rRNA-PCR weist insbesondere bei der Diagnostik der Blutkultur-negativen Endokarditis ein großes diagnostisches Potenzial auf (11, 12).

Insbesondere bei vorangegangener antibiotischer Therapie und Infektionen mit seltenen intrazellulären oder schwer kultivierbaren Erregern eignet sich die 16s-rRNA-PCR mit anschließender Sequenzierung zur Diagnostik als kulturunabhängiges Nachweisverfahren. Diese Methode ist auch für den Nachweis von klassischen Erregern der bakteriellen infektiösen Endokarditis geeignet.

Jedoch gilt die Empfehlung speziell für die PCR-Testung von exzidiertem Herzklappenmaterial, Serum-PCR-Testungen werden zum aktuellen Forschungsstand aufgrund einer eingeschränkten Sensitivität und fehlendem diagnostischen Mehrwert nicht empfohlen (76, 77).

Bei der Durchführung der 16s-rRNA-PCR und Sequenzierung von Herzklappenmaterial nach herzchirurgischen Eingriffen konnte in verschiedenen Studien ein Einfluss auf die bereits gestartete antibiotische Therapie festgestellt werden. In 10-15% der untersuchten Fälle führte das Ergebnis der molekularbiologischen Untersuchung zur Anpassung der antibiotischen Therapie an das festgestellte Keimspektrum.(46, 78)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 16s rRNA PCR die Möglichkeit bietet, ein bisher schwer zu diagnostizierendes und behandelbares Krankheitsbild zu erforschen und daraus neue Therapieoptionen abzuleiten. Im Idealfall führt dies zu besseren Behandlungsergebnissen und zur Senkung der Mortalitätsrate sowie einem damit verbundenen besseren Langzeitüberleben.

Außerdem sollte die Erweiterung der modifizierten Duke-Kriterien um molekularbiologische Techniken diskutiert werden. Eine Vielzahl an Studienergebnissen und Publikationen empfiehlt die Aufnahme der molekularen Techniken, insbesondere die der 16s-rRNA-PCR mit anschließender Sequenzierung, in die offiziellen Diagnosekriterien und Guidelines der infektiösen Endokarditis bzw. in die modifizierten Duke-Kriterien.(46, 67, 79)

Literaturverzeichnis

1. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. British medical journal. 1885;1(1262):467-70.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Archives of internal medicine. 2009;169(5):463-73.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(3):325-44.
4. Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer; 2011. 373-80 p.
5. Jameson J. (Editor), et al. Harrison's Principles of the internal medicine. Volume 1. 20th Edition ed. The United States McGraw-Hill Education; 2018. 921-33 p.
6. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet (London, England). 2016;387(10021):882-93.
7. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. Current cardiology reports. 2018;20(10):86.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-86.
9. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. European heart journal. 2019;40(39):3222-32.
10. ESC Pocket Guidelines. Infektiöse Endokarditis, Version 2015.[cited 02.01.2021]. Available from: <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-infektiuese-endokarditis-update-version-2015/>.
11. Harris KA, Yam T, Jalili S, Williams OM, Alshafi K, Gouliouris T, et al. Service evaluation to establish the sensitivity, specificity and additional value of

- broad-range 16S rDNA PCR for the diagnosis of infective endocarditis from resected endocardial material in patients from eight UK and Ireland hospitals. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2014;33(11):2061-6.
12. Kim MS, Chang J, Kim MN, Choi SH, Jung SH, Lee JW, et al. Utility of a Direct 16S rDNA PCR and Sequencing for Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Annals of laboratory medicine*. 2017;37(6):505-10.
 13. Otto C., Nishimura R., Bonow R., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227.
 14. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1241-58.e29.
 15. Höfler G., Kreipe H., H. M. Pathologie - das Lehrbuch, 6. vollständig überarbeitete Auflage. Deutschland: Elsevier; 2019. 377-282 p. cited 10.02.2021]. Available from: <https://institut-1elsevierelibrary-1de-1rb8jpmcd009c.han.medunigraz.at/pdfreader/lehrbuch-pathologie-6>.
 16. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9819):953-64.
 17. Zamorano J., Lacellotti P., Pierard L., al. e. Heart Valve Disease - State of the art Cham: Springer Nature Switzerland; 2020. 163-92; 207-30 p.
 18. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *The Indian journal of medical research*. 2013;137(4):643-58.
 19. Steer AC. Historical aspects of rheumatic fever. *Journal of paediatrics and child health*. 2015;51(1):21-7.
 20. Liu M, Lu L, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;72(3):861-3.
 21. Krams M., Frahm S., Kellner U., et al. *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart: Thieme; 2010. 97 ff. p.
 22. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(2):264-301.

23. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18.
24. Ibrahim AM, Siddique MS. Libman Sacks Endocarditis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
25. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie PY, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*. 2013;15(4):320.
26. Steffel J., Lüscher T.F. Herz-Kreislauf. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. 99-105 p. cited 23.01.2021]. Available from: [https://link-1.springer-1.com-1001021ei11e5.han.medunigraz.at/book/10.1007%2F978-3-642-16718-8](https://link-1.springer-1.com/1001021ei11e5.han.medunigraz.at/book/10.1007%2F978-3-642-16718-8).
27. Braun J., Müller-Wieland D., Renz-Polster H., u.a. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018. 117-21 p.
28. Herold G., u.a. Innere Medizin 2021. Köln: Gerd Herold; 2021. 158-63 p.
29. Zipes D., Libby P., Bonow R. Braunwald's Heart Disease - a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier; 2019.
30. Polito MV, Hagendorff A, Citro R, Prota C, Silverio A, De Angelis E, et al. Loeffler's Endocarditis: An Integrated Multimodality Approach. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2020;33(12):1427-41.
31. Roskamm H., Neumann F.-J., Kalusche D. Herzkankheiten - Pathophysiologie Diagnostik Therapie. 5. Auflage ed. Berlin: Springer; 2004. 609-27 p.
32. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Current infectious disease reports*. 2012;14(4):367-72.
33. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. Streptococcus bovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2010;12(3):164-71.
34. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):1140-7.

35. C. T. Atlas der Infektionskrankheiten. Stuttgart: Schattauer; 2010. 306f p. cited 23.01.2021]. Available from: https://content-2select-1com-10011a7ei121f.han.medunigraz.at/media/moz_viewer/51fbb6ca-bb84-499f-a932-05392efc1343/language:de.
36. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PloS one*. 2013;8(5):e63181.
37. Bashore TM, Cabell C, Fowler V, Jr. Update on infective endocarditis. *Current problems in cardiology*. 2006;31(4):274-352.
38. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nature reviews Cardiology*. 2019;16(10):623-35.
39. Pecoraro AJ, Doubell AF. Infective endocarditis in South Africa. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2020;10(2):252-61.
40. Schlossberg D. *Clinical Infectious Disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. 243 p.
41. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(4):633-8.
42. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90(6):611-3.
43. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16059.
44. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(11):3546-8.
45. Cockerill FR, III, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(12):1724-30.
46. Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, Verhaegen J, Peetermans WE, Herregods MC, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):888.e1-e5.

47. Cahill TJ, Prendergast BD. Current controversies in infective endocarditis. *F1000Research*. 2015;4.
48. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(12):937-44.
49. Habib G., Hoen B., Tornos P., al. e. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2009;30(19):2369-413.
50. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121(9):1141-52.
51. Gordon SM, Pettersson GB. Native-Valve Infective Endocarditis — When Does It Require Surgery? *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2519-21.
52. Ziemer G., Haverich A. *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Berlin Heidelberg: Springer; 2010. 617-63 p.
53. Carpentier A., Adams DH., Filsoufi F. *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery: From Valve Analysis to Valve Reconstruction*. Missouri: Saunders Elsevier; 2010. 222f. p.
54. Feringa HH, Bax JJ, Klein P, Klautz RJ, Braun J, van der Wall EE, et al. Outcome after mitral valve repair for acute and healed infective endocarditis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2006;29(3):367-73.
55. Cohn L., Adams D. *Cardiac Surgery in the Adult: Mc Graw Hill Education*; 2018. 839f., 935f. p.
56. Protos AN, Trivedi JR, Whited WM, Rogers MP, Owolabi U, Grubb KJ, et al. Valvectomy Versus Replacement for the Surgical Treatment of Tricuspid Endocarditis. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;106(3):664-9.
57. Weber C, Petrov G, Luehr M, Aubin H, Tugtekin SM, Borger MA, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(2):609-19.e10.

58. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *The New England journal of medicine*. 2012;367(9):842-9.
59. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(13):1398-405.
60. 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.
61. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *Journal of clinical microbiology*. 2017;55(9):2599-608.
62. Goldenberger D, Künzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(11):2733-9.
63. Brosius J, Palmer ML, Kennedy PJ, Noller HF. Complete nucleotide sequence of a 16S ribosomal RNA gene from *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1978;75(10):4801-5.
64. Clarridge JE, 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(4):840-62, table of contents.
65. Jenkins C, Ling CL, Ciesielczuk HL, Lockwood J, Hopkins S, McHugh TD, et al. Detection and identification of bacteria in clinical samples by 16S rRNA gene sequencing: comparison of two different approaches in clinical practice. *Journal of medical microbiology*. 2012;61(Pt 4):483-8.
66. Shrestha NK, Ledtke CS, Wang H, Fraser TG, Rehm SJ, Hussain ST, et al. Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;99(1):33-7.
67. Miller RJ, Chow B, Pillai D, Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:146.

68. Vondracek M, Sartipy U, Aufwerber E, Julander I, Lindblom D, Westling K. 16S rDNA sequencing of valve tissue improves microbiological diagnosis in surgically treated patients with infective endocarditis. *The Journal of infection*. 2011;62(6):472-8.
69. Oberbach A, Schlichting N, Feder S, Lehmann S, Kullnick Y, Buschmann T, et al. New insights into valve-related intramural and intracellular bacterial diversity in infective endocarditis. *PloS one*. 2017;12(4):e0175569.
70. Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Graber S, et al. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019.
71. Chalupova M, Skalova A, Hajek T, Geigerova L, Kralova D, Liska P, et al. Bacterial DNA detected on pathologically changed heart valves using 16S rRNA gene amplification. *Folia microbiologica*. 2018;63(6):707-11.
72. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease--Fact or fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555-60.
73. Mahalakshmi K, Krishnan P, Arumugam SB. "Association of periodontopathic anaerobic bacterial co-occurrence to atherosclerosis" - A cross-sectional study. *Anaerobe*. 2017;44:66-72.
74. Brun A, Rangé H, Prouvost B, Mazighi M, Kapila Y, Bouchard P, et al. Innovative application of nested PCR for detection of *Porphyromonas gingivalis* in human highly calcified atherothrombotic plaques. *Journal of oral microbiology*. 2020;12(1):1742523.
75. Röver C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(1):163-7.
76. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(2):131-40.
77. Godfrey R, Curtis S, Schilling WH, James PR. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(4):412-6.

78. Marsch G, Orszag P, Mashaqi B, Kuehn C, Haverich A. Antibiotic therapy following polymerase chain reaction diagnosis of infective endocarditis: a single centre experience. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2015;20(5):589-93.

79. Boussier R, Rogez S, François B, Denes E, Ploy MC, Garnier F. Two-step bacterial broad-range polymerase chain reaction analysis of heart valve tissue improves bacteriological diagnosis of infective endocarditis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;75(3):240-4.