

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Abteilung für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan

# **Altersabhängige retrospektive Betrachtung von klinischen Verläufen der infektiösen Endokarditis**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Tarik Klaus Erich Pescheck geb. Boerner  
geboren am 25.02.1976 in Leonberg  
PD Dr. med. Buerke  
Prof. Dr. med. Dahm (Mainz)  
12.04.2007  
30.10.2007

**urn:nbn:de:gbv:3-000012674**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012674>]

Ich widme diese Arbeit meiner Frau Eva und meinem Sohn Elias.

**Unsere Vergangenheit ist die Fackel,  
die unseren Weg erleuchtet.**

Aus dem Film „Gangs von New York“

## Kurzreferat

Die bakterielle Endokarditis zählt heute noch zu den Infektionskrankheiten mit vergleichsweise hohem Letalitätsrisiko. Eine effektive Behandlung wurde erst mit der Entwicklung der Antibiotikatherapie und der Implantation von kardialen Klappenprothesen möglich.

In dieser Arbeit werden 107 Fälle der infektiösen Endokarditis, die zwischen den Jahren 1990 und 2000 im Universitätsklinikum Kröllwitz behandelt wurden, analysiert. Die Diagnose wird nach den DUKE-Kriterien (modifiziert nach Li et al. 2000) gesichert, bevor die Fälle in die Stichprobe eingeschlossen werden. Anhand des Alters bei der Hospitalisierung werden vier Altersgruppen gebildet: ‚unter 50 Jahre‘ (n = 34), ‚50 bis 59 Jahre‘ (n = 23), ‚60 bis 69 Jahre‘ (n = 31) und ‚über 69 Jahre‘ (n = 19).

Das Geschlechtsverhältnis beträgt  $M / W = 1,4$  und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Diese Veränderung ist nicht allein durch die größere Lebenserwartung der Frauen zu erklären. Die diagnostische Latenz steigt mit zunehmendem Alter aufgrund der geringeren paraklinisch-inflammatorischen Antwort (Leukozytose, CRP). Es werden insgesamt 35% der Fälle rein konservativ behandelt, 65% werden zusätzlich operativ versorgt. Mit zunehmendem Alter wird die Indikation zur Operation restriktiver gestellt (63% konservativ, 37% operativ). Dafür ist das ansteigende Komplikationsrisiko verantwortlich. Insgesamt erleiden 71% der Patienten keine oder nur leichte, 16% schwere Komplikationen (Embolie, Schlaganfall oder Schock) und 13% versterben in Zusammenhang mit der Endokarditis. Dabei bleiben das Letalitätsrisiko und das Risiko einer persistierenden Bakteriämie von der Therapieform unabhängig. Das Risiko einer schweren Komplikation nach operativer Versorgung ist jedoch deutlich erhöht. Entscheidend für das Behandlungsergebnis besonders bei der konservativen Behandlung sind die Bestimmung eines Erregers und des dazugehörigen Antibiogramms, infolgedessen dann die Wahl der Antibiotika-Kombination neu angepasst werden kann.

Pescheck, Tarik Klaus Erich: Altersabhängige retrospektive Betrachtung von klinischen Verläufen der infektiösen Endokarditis. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2007

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Definition.....	1
1.2 Einteilung.....	1
1.3 Epidemiologie .....	2
1.3.1 Nativklappen.....	2
1.3.2 Kunstklappen.....	3
1.4 Mikrobielle Erreger .....	3
1.5 Pathogenese .....	5
1.5.1 Prädisposition .....	5
1.5.2 Eigenschaften des Mikroorganismus.....	6
1.5.3 Risiko einer Bakteriämie .....	7
1.6 Klinische Zeichen und Symptome .....	8
1.7 Diagnostik.....	10
1.7.1 Kriterien nach Duke .....	10
1.7.2 Blutkulturen.....	11
1.7.3 Echokardiographie.....	12
1.7.4 Weitere Laboruntersuchungen .....	13
1.8 Therapie .....	13
1.8.1 Konservative Therapie.....	14
1.8.2 Chirurgische Therapie .....	16
1.9 Komplikationen und Prognose.....	18
1.10 Prophylaxe.....	19
<b>2 Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>20</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.1 Erhebung der Daten .....	22
3.2 Erhebungskriterien .....	22
3.2.1 Einschlusskriterien.....	22
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	22
3.3 Erhebungsinstrumente .....	23
3.3.1 Datenbank .....	23

---

4	<b>Ergebnisse</b> .....	24
4.1	Gruppierungen.....	24
4.1.1	Altersgruppen .....	24
4.1.2	Komplikationen .....	24
4.1.3	Erregergruppen .....	25
4.1.4	Therapieformen .....	26
4.2	Altersverteilung.....	27
4.3	Geschlecht.....	28
4.4	Risikofaktoren.....	28
4.5	Symptome und Paraklinik.....	32
4.6	Diagnosesicherung.....	33
4.7	Befallene Strukturen .....	36
4.8	Erreger.....	39
4.9	Therapie .....	41
4.10	Behandlungsdauer .....	47
4.11	Komplikationen.....	49
5	<b>Diskussion</b> .....	54
5.1	Interpretation der Ergebnisse .....	54
5.1.1	Geschlecht.....	54
5.1.2	Diagnostik.....	55
5.1.3	Therapie .....	58
5.1.4	Altersaspekte.....	61
5.2	Methodenkritik .....	63
5.3	Ausblick .....	64
5.3.1	Therapieschema.....	64
5.3.2	Therapie-Optionen.....	66
5.4	Beurteilung der Hypothesen .....	67
6	<b>Zusammenfassung</b> .....	70
7	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	71
8	<b>Fremdwörterverzeichnis</b> .....	76
9	<b>Thesen</b> .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

Δ	Delta (Differenz zwischen zwei Werten)	g	Gramm
μ	Mikro, 10 <sup>-6</sup>	Genta	Gentamicin
°	Grad	Gpt	Gigapartikel, 10 <sup>9</sup> Partikel
>	größer als	HACEK	Erregergruppe aus Haemophilus spp., Actinobacillus, Cardiobacterium, Ekinella, Kingella
<	kleiner als	Hb	Hämoglobin
≥	größer oder gleich	HIV	human immunodeficiency virus
≤	kleiner oder gleich	Hk	Hämatokrit
±	plus oder minus (gibt die Spannweite eines Mittelwertes an)	i.d.R.	in der Regel
A.	Arteria	i.E.	infektiöse Endokarditis
Abb.	Abbildung	IE	internationale Einheit
AMP	Ampicillin	i.v.	intravenös
ASD	atrialer Septumdefekt	i.m.	intramuskulär
BMI	Body-Mass-Index	immunol.	immunologisch
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	k	Kilo, 10 <sup>3</sup>
bzw.	beziehungsweise	Kap.	Kapitel
°C	Grad Celsius	KG	Körpergewicht
ca.	circa	kg	Kilogramm
CCT	Schädel- Computertomographie	l	Liter
CI	kardialer Index	M	männlich
CRP	C-reaktives Protein	m	Milli, 10 <sup>-3</sup>
CT	Computertomographie	mg	Milligramm
d	Tage	MHK	minimale Hemmkonzentration
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	Mio.	Million, 10 <sup>6</sup>
d.h.	das heißt	MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
diast.	diastolisch	MRSA	Meticillin-resistente Staphylococcus aureus Stämme
E.	Endokarditis	MRT	Magnetresonanztomographie
Echo	Echokardiographie	MSSA	Meticillin-sensible Staphylococcus aureus Stämme
ED	Einzeldosis	N	Fallzahl
EDV	elektronische Datenverarbeitung	neg.	negativ
EKG	Elektrokardiogramm	n.n.	nicht nominiert
etc.	et cetera	OP	Operation
f	folgend	p	Signifikanz

PA	Pulmonalarterie	s.u.	siehe unten
PAP	pulmonary arterial pressure (pulmonalarterieller Druck)	SVR	systemic vascular resistance (systemisch vaskulärer Widerstand)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion	syst.	systolisch
PCWP	pulmonary capillary wedge-pressure (pulmonal kapilärer Verschlussdruck)	Tab.	Tabelle
PEG	Paul-Ehrlicher-Gesellschaft für Chemotherapie	TEE	transösophageale Echokardiographie
PenG	Penicillin G	TIA	transitorische ischämische Attacke
p.o.	per os	TTE	transthorakale Echokardiographie
pos.	positiv	UKK	Universitätsklinikum Kröllwitz
PVR	pulmonary vascular resistance (pulmonaler vaskulärer Widerstand)	V.	Vena
RAP	right atrial pressure (rechtsatrialer Druck)	v.a.	vor allem
RCT	randomised controled test (randomisierte kontrollierte Studie)	Vanco	Vancomycin
RIF	Rifampicin	vaskul.	vaskulär
RLS	Reizleitungsstörung	vgl.	vergleiche
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)	VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
SD	Standardabweichung	W	weiblich
SLE	systemischer Lupus erythematoses	WHO	World Health Organisation
s.o.	siehe oben	Wo	Wochen
spp.	Spezies	z.B.	zum Beispiel
Staph.	Staphylococcus	z.T.	zum Teil
Strept.	Streptococcus	ZNS	zentrales Nervensystem
		ZVD	zentraler Venendruck

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abb. 1:</b> Einteilung der infektiösen Endokarditis .....	2
<b>Abb. 2:</b> Pathogenese und klinische Manifestation der infektiösen Endokarditis .....	6
<b>Abb. 3:</b> Vereinfachte Darstellung der Kolonisation und Infektion einer Endothelläsion durch <i>Staphylococcus aureus</i> .....	7
<b>Abb. 4a:</b> Janeway-Läsionen zusammen mit subungualen Hämmorrhagien bei einem Patienten mit infektiöser Endokarditis .....	9
<b>Abb. 4b:</b> Rother-Spots (retinale Hämmorrhagie mit weißem Zentrum) bei einem Patienten mit infektiöser Endokarditis .....	9
<b>Abb. 5:</b> Flussdiagramm zur diagnostischen Anwendung der Echokardiographie bei bakterieller Endokarditis .....	12
<b>Abb. 6:</b> Anzahl der Erreger in den Erregergruppen .....	26
<b>Abb. 7:</b> Altersverteilung der Patienten und farbige Einteilung der später angewendeten Altersgruppen .....	27
<b>Abb. 8:</b> Schweregrad der Komplikationen bei ausgewählten Risikofaktoren .....	29
<b>Abb. 9:</b> Prozentsatz der Patienten in den Altersgruppen, die an den aufgeführten klinischen / paraklinischen Symptomen leiden. ....	31
<b>Abb. 10:</b> Anzahl der Symptome pro Fall in Prozent.....	33
<b>Abb. 11:</b> Dauer zwischen Beginn der Symptome und der Diagnosesicherung nach den DUKE-Kriterien bei den verschiedenen Erregergruppen und in den Altersgruppen .....	34
<b>Abb. 12:</b> Prozentuale Beteiligung am Befall der Herzklappen unter allen Fällen der infektiösen Endokarditis .....	36
<b>Abb. 13:</b> Prozentuale Verteilung der Erregergruppen bei Nativ- und Kunstklappen .....	37
<b>Abb. 14:</b> Verteilung der maximalen Vegetationsgröße und Einfluss auf Therapie und Komplikationen .....	38
<b>Abb. 15:</b> Prozentualer Anteil der Erregeranzahlen pro Patient.....	39
<b>Abb. 16:</b> Prozentuale Verteilung der Erregergruppen in den Altersgruppen.....	40
<b>Abb. 17:</b> Prozentuale Verteilung der Therapieform bei den Erreger- bzw. Altersgruppen.....	42
<b>Abb. 18:</b> Prozentuale Verteilung der jeweils vier häufigsten Antibiotika bei den vier häufigsten Erregergruppen.....	43
<b>Abb. 19:</b> Dauer der antibiotischen Behandlung.....	45
<b>Abb. 20:</b> Dauer der stationären Behandlung im UKK bei den verschiedenen Erreger- und Altersgruppen .....	47

---

<b>Abb. 21:</b>	Prozentuale Verteilung der Komplikationen bei den Therapieformen.....	50
<b>Abb. 22:</b>	Schweregrad der Komplikationen in den Altersgruppen und Therapieformen.....	51
<b>Abb. 23:</b>	Schweregrad der Komplikationen in den Erregergruppen und Therapieformen.....	52

**Tabellenverzeichnis**

	Seite
<b>Tab. 1:</b> Erregerspektrum bei infektiöser Endokarditis .....	4
<b>Tab. 2:</b> Definition der infektiösen Endokarditis nach den Kriterien von Duke .....	10
<b>Tab. 3:</b> Klinische Kriterien für eine infektiöse Endokarditis nach dem DUKE-Schema.....	11
<b>Tab. 4:</b> Behandlung der Endokarditiden an Nativklappen .....	15
<b>Tab. 5:</b> Behandlung der Endokarditiden an Klappenprothesen .....	16
<b>Tab. 6:</b> Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei aktiver Endokarditis an nativen Herzklappen .....	17
<b>Tab. 7:</b> Unterteilung der Datenbank in Unterformulare .....	23
<b>Tab. 8:</b> Einteilung der Patienten in vergleichbar große Altersgruppen.....	24
<b>Tab. 9:</b> Gruppierung der Patienten nach Komplikationen .....	25
<b>Tab. 10:</b> Gruppierung der Patienten in die Therapieformen.....	27
<b>Tab. 11:</b> Geschlechterverteilung in den Altersgruppen .....	28
<b>Tab. 12:</b> Geschlechterverteilung in den Altersgruppen verglichen mit der Geschlechterverteilung in der Gesamtbevölkerung .....	54

## 1 Einleitung

Mit der Entdeckung des Penicillins 1928 durch Alexander Fleming und der darauf folgenden Entwicklung weiterer Antibiotika glaubte man in der Mitte des letzten Jahrhunderts, Infektionskrankheiten würden schon bald keine Lebensbedrohung mehr darstellen. Dies stellte sich jedoch als Irrtum heraus. Unter dem Evolutionsdruck, den die Antibiotika ausübten, entstanden zahllose Resistenzen gegen die verschiedenen Antibiotika. Einige Infektionskrankheiten gelten deshalb auch heute noch als potentiell tödlich. Dazu zählt unter anderem die infektiöse Endokarditis. Nach jeder Bakteriämie kann es zu einer infektiösen Endokarditis kommen, die tödlich enden kann, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Es gibt derzeit noch keine eindeutigen Symptome oder Laborwerte, mit denen man eine infektiöse Endokarditis sicher diagnostizieren kann. Die zahllosen Befunde, die erhoben werden, sind häufig sehr unspezifisch und so ist die Liste der möglichen Differentialdiagnosen oft beträchtlich.

### 1.1 Definition

Unter der infektiösen Endokarditis versteht man eine mikrobielle Infektion der Herzinnenwand. Die charakteristische Läsion stellt die Vegetation dar. Sie besteht aus einer amorphen Masse aus Thrombozyten und Fibrin durchsetzt mit Mikroorganismen und Entzündungszellen. Vorwiegend sind die Herzklappen betroffen. Die Infektion kann jedoch auch einen Septumdefekt, die Chordae tendineae oder das murale Endokard befallen. Weiterhin können intrakardiale Fremdmaterialien, wie Kunstklappen oder Schrittmacherelektroden befallen werden. Ohne Behandlung endet die Endokarditis meist letal. Voraussetzung für eine Endokarditis ist eine durchgemachte Bakteriämie, wie sie nach Mikrotraumen (z.B. Zähneputzen), bei peripheren Keimherden (z.B. Panaritium) oder Operationen auftreten kann.

### 1.2 Einteilung

Grundsätzlich können infektiöse von nicht-infektiösen Endokarditiden unterschieden werden, die durch die Gruppe der seltenen Endokardfibrosen ergänzt werden. Nicht-infektiös sind die Endokarditis verrucosa rheumatica als Komplikation des rheumatischen Fiebers, die Endokarditis Libman-Sacks beim systemischen Lupus erythematodes und die Endokarditis verrucosa simplex mit warzenförmigen Wucherungen besonders an den Herzklappen.

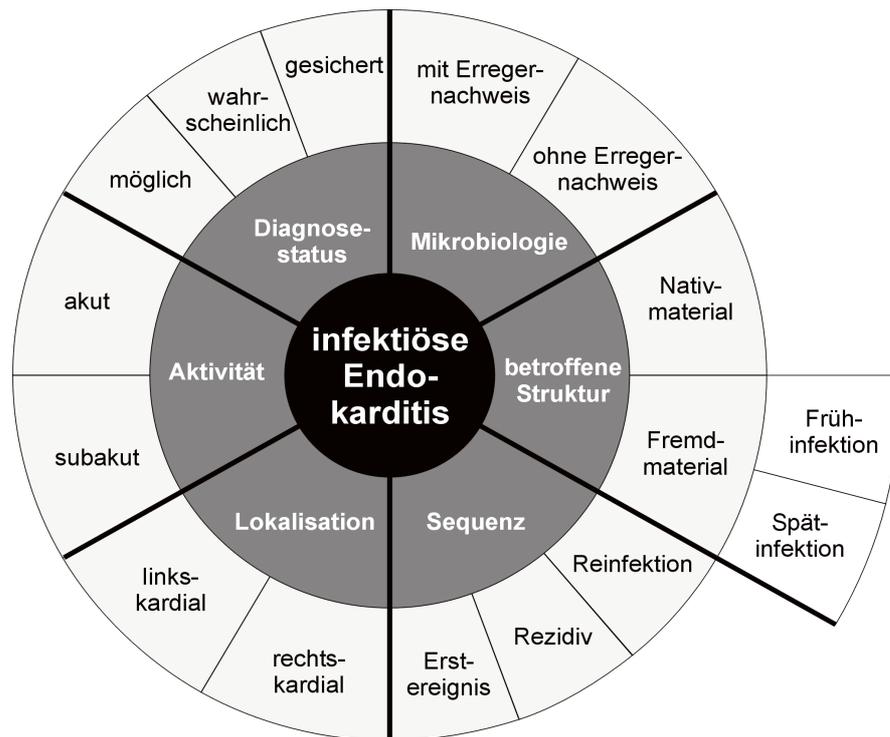


Abb. 1: Einteilung der infektiösen Endokarditis <sup>modifiziert nach 59</sup>

Die infektiöse Endokarditis kann nach den in Abbildung 1 gezeigten Gesichtspunkten und Merkmalen unterteilt und charakterisiert werden.

### 1.3 Epidemiologie

#### 1.3.1 Nativklappen

In den Industriestaaten liegt die Gesamtinzidenz der infektiösen Endokarditis zwischen zwei und sieben Patienten auf 100 000 Einwohner, was zu 0,16 bis 5,4 stationären Aufnahmen auf 1 000 Hospitalisationen führt<sup>3, 36, 37, 60, 83</sup>. Auch nach der zunehmenden Anwendung der Antibiotika bleibt die Endokarditis eine schwere Krankheit. Die Mortalität ist dabei jedoch in den letzten 50 Jahren von 100% auf 10 bis 18% gesunken. Kongenitale Herzfehler (v.a. VSD, bikuspidale Aortenklappen), erworbene Herzklappenerkrankungen nach rheumatischem Fieber (am häufigsten Mitralklappe, Anteil abnehmend) oder degenerative Veränderungen gelten als prädisponierende Faktoren. In bis zu 50% der Fälle mit akutem Verlauf tritt die Endokarditis allerdings ohne prädisponierende Herzerkrankung auf<sup>81</sup>.

In mehr als der Hälfte aller Fälle manifestiert sich die infektiöse Endokarditis jenseits des 60. Lebensjahrs<sup>35</sup>. Das mediane Erkrankungsalter stieg in den letzten Jahrzehnten von 30 auf 50 Jahre an. Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme akuter

Verlaufsformen. Bei Männern tritt die infektiöse Endokarditis zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Frauen<sup>13</sup>.

### 1.3.2 Kunstklappen

Der Herzklappenersatz stellt einen Risikofaktor von besonderer therapeutischer Relevanz dar, da speziell bei Frühinfektionen (weniger als 1 Jahr zwischen der Implantation der Ersatzklappen und der Endokarditis) ein anderes Erregerspektrum auftritt und demzufolge auch ein anderes therapeutisches Vorgehen notwendig ist. Bei Ersatzklappen handelt es sich entweder um biologische xenogene Klappen (meist vom Schwein) oder um mechanische Klappen (aus Metall und Kunststoff) verschiedener Bauweisen.

Postoperativ kommt es nach einem Jahr in 1% und nach 5 Jahren in 2 bis 3% der Fälle zu einer Kunstklappenendokarditis<sup>2, 80</sup>. Insgesamt gehen 7 bis 25% aller Endokarditiden von einer Kunstklappe aus. Das kumulative Risiko ist bei mechanischen und biologischen Klappen nach fünf Jahren etwa gleich hoch. Auch das Erregerspektrum an Kunstklappen ist nach einem Jahr dem der Nativklappen wieder nahezu identisch<sup>58</sup>.

### 1.4 Mikrobielle Erreger

Obwohl eine Vielzahl von Erregern als Auslöser einer infektiösen Endokarditis in Frage kommt, bilden die grampositiven Kokken (Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken) mit 70 bis 90% den Schwerpunkt in allen Patientengruppen. Für Nativklappen-Endokarditiden bei Nicht-Drogenabhängigen sind in 80 bis 90% der Fälle grampositive Kokken verantwortlich<sup>85</sup>. Die Häufigkeit der ursächlich beteiligten Erreger wechselt dabei je nach begleitenden Risikofaktoren und je nach Zustand der Herzklappen. Eine Übersicht der Erreger und deren Verteilung zeigt Tabelle 1.

In der Gesamtbevölkerung werden häufiger Streptokokken als Staphylokokken nachgewiesen. Bei Risikofaktoren, wie Klappenersatz oder intravenöser Drogenabusus, ändert sich diese Verteilung deutlich zu Gunsten der Staphylokokken. Es geht sogar soweit, dass bei Patienten mit einem Frühinfekt bei Klappenersatz Streptokokken keine Rolle im Erregerspektrum spielen. Mykotische Endokarditiden sind vom Kindesalter an in der Gesamtbevölkerung kaum vertreten. Sie treten bei Neugeborenen und den eben genannten beiden Risikofaktoren verstärkt auf. Zusätzlich zur Abhängigkeit von Risikofaktoren findet sich auch eine Altersabhängigkeit. Streptokokken treten häufiger bei jüngeren, Staphylokokken und Enterokokken dagegen vermehrt bei älteren Patienten auf.

Tab. 1: Erregerspektrum bei infektiöser Endokarditis<sup>87</sup>.

	Neugeborene	2 Monate bis 15 Jahre	15 bis 60 Jahre	über 60 Jahre	Frühinfekt bei Klappenersatz	i.v.-Drogenabusus
<b>Streptokokken</b>	15-20%	40-50%	45-65%	30-45%		8-10%
<b>Enterokokken</b>		4%	5-8%	15%		5-10%
<b>Staphylococcus aureus</b>	40-50%	25%	30-40%	25-30%	10-20%	60%
<b>koagulasenegative Staphylokokken</b>	10%	5%	3-5%	5-8%	30-40%	
<b>Enterobakteriaceae</b>	10%	5%	4-8%	5%	10-20%	10-15%
<b>Pilze</b>	10%	1%	1%	selten	5-10%	5%
<b>ohne Erregernachweis</b>	4%	0-15%	3-10%	5%		

Hochpathogene Erreger, wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, führen meist zu einem akuten Verlauf, während Erreger geringerer Pathogenität wie Viridans-Streptokokken oder HACEK-Organismen (*Haemophilus* spp, *Actinobacillus* spp, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) ein subakutes Krankheitsbild verursachen. Die Prävalenz von Streptokokken, die vor der Antibiotikaära etwa 70 bis 90% der infektiösen Endokarditiden an nativen Klappen verursachten, liegt jetzt bei ungefähr 45 bis 65%<sup>35</sup>. Zum großen Teil sind es vergrünende Streptokokken (*Strept. sanguis*, *Strept. oralis*, *Strept. mutans* oder *Strept. mitis*).

Sind Streptokokken die Ursache der Krankheit ist die Prognose mit einer Mortalität von etwa 15% relativ gut<sup>69</sup>. Oft liegt ein prädisponierender Faktor vor. Besonders zu erwähnen sind Endokarditiden, die durch *Streptococcus bovis* bedingt sind, da sie mit Tumoren des Magen-Darm-Traktes vergesellschaftet sind und für diese die ersten Anzeichen sein können<sup>63</sup>.

Enterokokken, insbesondere *Enterococcus faecalis*, sind Kommensalen der Darmflora und verursachen 5 bis 8% der infektiösen Endokarditiden. Diese Infektion, die nosokomial erworben werden kann, findet man besonders bei älteren Personen. Ihr klinischer Verlauf weist eine erhöhte Mortalität gegenüber Infektionen durch vergrünende Streptokokken auf.

Die Staphylokokken – auch Methicillin-resistente Stämme (MRSA) – sind in zunehmendem Maße bei infektiösen Endokarditiden auf nativen Klappen beteiligt. In mehr als einem Drittel der Fälle sind keine vorbestehenden Klappenveränderungen bekannt. Der Verlauf ist meist akut und mit lokalen Komplikationen sowie extrakar-

dialen Manifestationen vergesellschaftet. Bei Staphylokokken-Inflamation liegt die Mortalität bei 40%<sup>67</sup>.

Zahlreiche andere Bakterien werden klassischerweise als ursächliche Erreger von Endokarditiden an nativen Klappen beschrieben, auch wenn ihre Inzidenz gering ist. Das betrifft vor allem *Coxiella burnetii* und die Erreger der HACEK-Gruppe (s.o.). *Brucella* spp. wurden in fast 10% der Fälle von infektiöser Endokarditis in bestimmten Regionen Spaniens und Saudi-Arabiens gefunden. Selten werden Fälle von Endokarditis mit *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes* und *Legionella pneumophila* beschrieben<sup>75</sup>.

Nach Herzklappenersatz sind koagulasenegative Staphylokokken (insbesondere bei früh (< 1 Jahr postoperativ) auftretenden Endokarditiden), aber auch gramnegative Erreger und Pilze besonders häufig. Mit zunehmendem Zeitabstand zur Operation gleicht das Erregerspektrum immer mehr dem von Nativklappen-Endokarditiden.

Bei intravenös Drogenabhängigen sind Staphylokokken-Infektionen mit 60% besonders häufig, vermutlich wegen ihrer Präsenz im Injektionsgebiet. Eine Beteiligung der Trikuspidalklappe, direkt abhängig vom Infektionsweg, wird in 40 bis 70% der Fälle beschrieben. Die Mortalität der rechtskardialen Endokarditiden bei Drogenabhängigen liegt jedoch unter 10%<sup>18</sup>.

Bei Endokarditiden mit negativen Blutkulturen muss neben seltenen, schwer bzw. nicht anzüchtbaren Erregern auch immer als Differentialdiagnose die nicht-infektiösen Endokarditis bedacht werden.

## **1.5 Pathogenese**

### **1.5.1 Prädisposition**

Unter der Prädisposition des Wirts ist zu verstehen, dass sich die infektiöse Endokarditis meistens an bereits vorgeschädigten Stellen des endothelialen Monolayers entwickelt. Normalerweise ist dieses Endothel gegenüber Kolonisation und Infektion durch zirkulierende Bakterien sehr resistent. Jegliche Schädigung dieser Schicht steigert die Kolonisationsmöglichkeiten für Bakterien um ein Vielfaches. Durch das Hervortreten der extrazellulären Matrixproteine und die lokale Produktion von Gewebefaktoren wird die Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin als normaler Heilungsprozess getriggert. Ein solches Netzwerk aus Thrombozyten und Fibrin

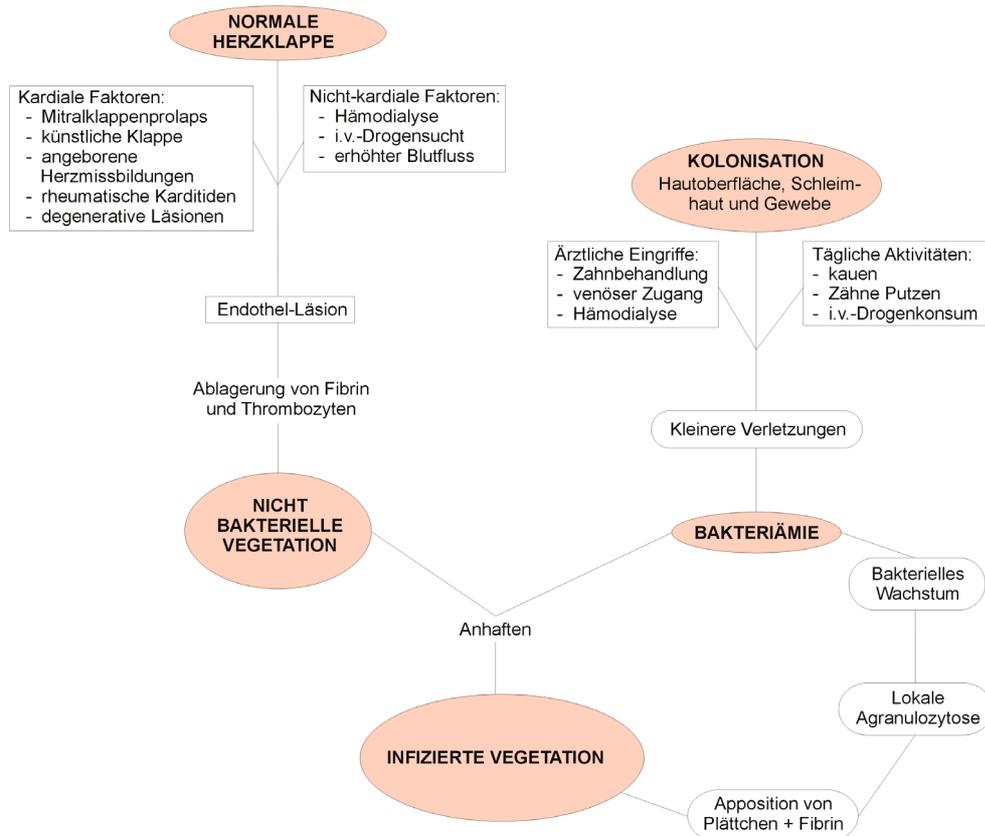


Abb. 2: Pathogenese und klinische Manifestation der infektiösen Endokarditis<sup>15, 16</sup>

(bisher ein steriler Thrombus) ist der perfekte Nährboden für eine bakterielle Kolonisation bei transienten Bakteriämien (vgl. Abb. 2).

Endothelläsionen können durch viele Mechanismen entstehen. Klappeninsuffizienzen und angeborene Herzfehler können die Ursache für die lokale Zunahme von Turbulenzen im Blutstrom sein und damit zur Degeneration des Endothels führen. Ähnlich enden auch Remodeling und Kalzifikationen entweder nach rheumatischem Fieber oder bei sklerotischen Klappen von älteren Menschen in Endothelläsionen. Nicht zuletzt sind auch Interventionen und Operationen am Herzen und seinen Klappen für eine Schädigung der Herzinnenwand verantwortlich. Insgesamt sind die Kräfte, die das Endothel in Mitleidenschaft ziehen können, am linken Herzen deutlich größer. Die infektiöse Endokarditis tritt nur in Ausnahmefällen (z.B. intravenöser Drogenabusus) rechtskardial auf.

### 1.5.2 Eigenschaften des Mikroorganismus

Die häufigsten Verursacher einer infektiösen Endokarditis sind gleichzeitig auch die Keime, die die größte Adhärenz und das größte Kolonisations-Potential für beschädigte Klappen haben. Streptokokken, Enterokokken und Staphylococcus au-

reus sind zusammen für über 90% aller Fälle der infektiösen Endokarditis verantwortlich. Diese Mikroorganismen haben sowohl in vitro, als auch in vivo das größte Potential, sterile Thromben zu kolonisieren und zu infizieren. Klassische Erreger der infektiösen Endokarditis sind reichlich mit Oberflächenproteinen ausgestattet, welche die Adhärenz an Klappenvegetationen vermitteln.

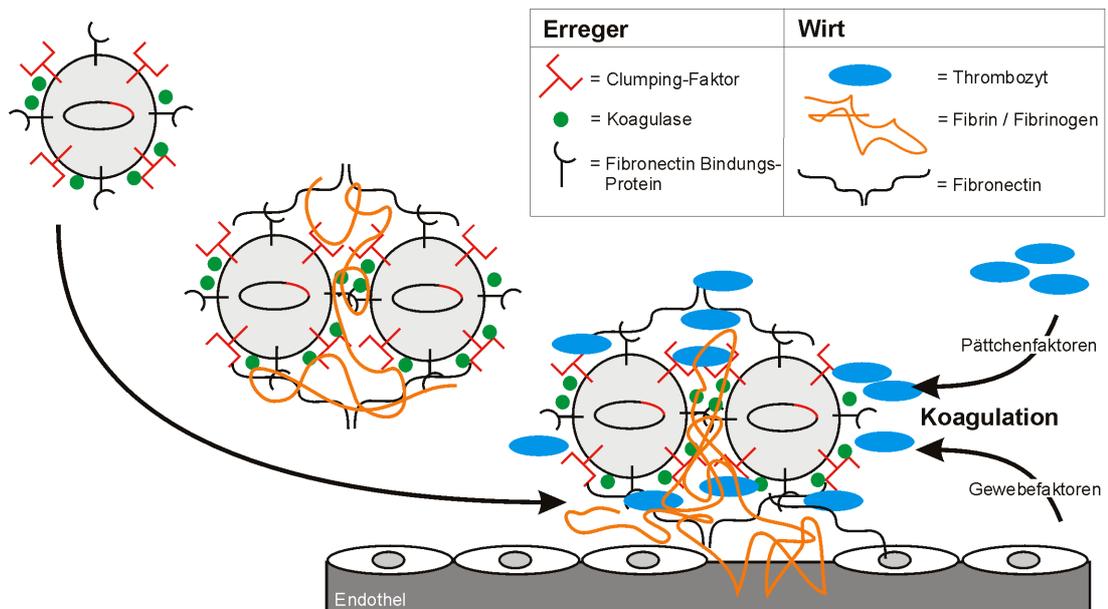


Abb. 3: Vereinfachte Darstellung der Kolonisation und Infektion einer Endothelläsion durch *Staphylococcus aureus*<sup>53</sup>

Abbildung 3 zeigt am Beispiel von *Staphylococcus aureus* die Infektion des Endokards. Diese Mikroorganismen sind mit verschiedenen Oberflächen-Adhäsinen ausgestattet, die mit Proteinen aus der Umgebung von Endothelläsionen in Verbindung treten. Für das Fibronectin-Bindungs-Protein und den Clumping-Faktor wurde experimentell nachgewiesen, dass sie in die Kolonisation von Klappen involviert sind. Bei Streptokokken spielt die Produktion von Exo-Polysacchariden, ein weiterer Faktor, der die Adhärenz an sterile Vegetationen vermittelt, eine entscheidende Rolle.

### 1.5.3 Risiko einer Bakteriämie

Septische oder kontaminierte operative Eingriffe können eine vorübergehende Invasion von Erregern mit dem Blutstrom hervorrufen. Normalerweise ist eine solche Bakteriämie gering und von kurzer Dauer (z.B. weniger als 100 Colony forming Units pro Milliliter Blut für weniger als 10 Minuten beim Ziehen eines Zahns)<sup>31, 32</sup>. Abhängig von den Eigenschaften der zirkulierenden Erreger kann ein solcher Eingriff bei Patienten mit vorgeschädigtem Endothel zu einer infektiösen Endokarditis führen. Bei Zahn-Operationen ist die postoperative Bakteriämie bei Patienten mit Gin-

givitis schwerwiegender als bei denen mit gesunder Gingiva<sup>54</sup>. Dabei kommt es trotz polymikrobieller Bakteriämie nur zu Endokarditiden von ein oder zwei mikrobiologischen Typen. Dies entspricht gut der Fähigkeit jener Keime, sterile Vegetationen zu besiedeln.

Es ist zu beachten, dass kurzzeitige Bakteriämien auch spontan beim Kauen, Zähneputzen und anderen alltäglichen Handlungen auftreten. Das wiederum ist eine Erklärung dafür, dass die meisten Fälle der infektiösen Endokarditis nicht durch chirurgische Eingriffe verursacht werden. Weil die Keime auch zur physiologischen Schleimhautflora gehören, können spontane Bakteriämien beim Kauen erklären, warum gerade diese Mikroorganismen so überdurchschnittlich häufig Endokarditiden verursachen. Deshalb ist auch anzunehmen, dass prophylaktische Maßnahmen bei speziellen medizinischen Interventionen nur geringe Auswirkungen auf die Inzidenz dieser Erkrankung haben<sup>78</sup>. Einfache Schutzmaßnahmen wie z.B. gute Zahnhygiene sind sicherlich die grundlegende Prophylaxe in diesem Zusammenhang.

## 1.6 Klinische Zeichen und Symptome

Die klinischen Zeichen einer bakteriellen Endokarditis sind ausgesprochen variabel. Keines ist allein ausreichend sensitiv und spezifisch genug, um die Diagnose zu sichern<sup>74</sup>. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, dessen klinischer Verlauf perakut oder im Gegenteil sehr schleichend sein kann. Der Patient kann eher spezifische Symptome oder nur undeutliche Anzeichen aufweisen. Insbesondere zu Beginn der Krankheit mit schwach virulenten Keimen ist Fieber, begleitet von einem neu aufgetretenen Herzgeräusch, das häufigste Erscheinungsbild. Manchmal kann Fieber auch das einzige Symptom bleiben.

Anhand der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen können die klinischen Manifestationen der Endokarditis schematisch in vier Hauptkategorien eingeteilt werden:

- Andauernde Bakteriämie führt zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Gewichtsverlust, Anämie, Splenomegalie oder infektiösen Streuherden, die fast immer vorhanden sind<sup>48</sup>.
- Embolisierungen treten in 30 bis 40% der Fälle auf. Sie entstehen durch Fragmentation der Vegetationen und führen zum Verschluss von Gefäßen verschiedenen Kalibers. Die Embolien betreffen in fast 50% der Fälle das zentrale Nervensystem, in 40% Abdominal-Organen (Milz, Leber, Nieren, Darm) und in weniger als 10% das Skelett und die Extremitäten. Die so genannten Janeway-Läsionen, kleine Hämorrhagien infolge von Embolien, finden sich in 10%

aller Fälle an Händen und Füßen (vgl. Abb. 4a). Embolische Episoden sind bei Staphylokokken- und Pilz-Endokarditiden besonders häufig<sup>25, 26</sup>.

- Die immunologische Reaktion ist verantwortlich für eine unspezifische Erhöhung der Gammaglobuline und der Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen. Ihr Titeranstieg konnte mit der Dauer der Krankheit in Zusammenhang gebracht werden<sup>9</sup>. Die Rheumafaktoren können positiv sein. Diese Phänomene sind beim Entstehen von Vaskulitiden beteiligt, dem Auftreten von Petechien, Osler-Knötchen, Roth-Flecken oder Glomerulonephritiden<sup>9</sup>. Osler-Knötchen finden sich in 10 bis 25% der Fälle und manifestieren sich als kleine, noduläre und schmerzhafte Läsionen in den Fingerbeeren, am Thenar oder Hypothenar. Sie werden in allen klassischen Beschreibungen der Endokarditis erwähnt, sind jedoch nicht spezifisch<sup>86</sup>. Retina-Läsionen, so genannte „Roth-Spots“ (vgl. Abb. 4b), sind in der Regel um den Nervus opticus lokalisiert. Es sind blasse, ovale Herde, umgeben von einem feinen, hämorrhagischen Saum<sup>40</sup>.



Abb. 4a: Janeway-Läsionen (Pfeil) zusammen mit subungualen Hämorrhagien bei einem Patient mit infektiöser Endokarditis<sup>87</sup>.



Abb. 4b: Roth-Spots (retinale Hämorrhagie mit weißem Zentrum) bei einem Patient mit infektiöser Endokarditis<sup>87</sup>.

- Lokale Komplikationen, wie z.B. eine kongestive Herzinsuffizienz werden in 50 bis 70% der Fälle beschrieben. Als häufigste Herzkomplication ist sie in der Regel sekundär nach einer Klappeninsuffizienz infolge der Destruktion der Herzklappen durch die Infektion. Diese kann kontinuierlich auf umgebende Strukturen übergreifen und zu einer Myokarditis, einem Myokardabszess, zu Herzrhythmusstörungen (z.B. AV-Blockierungen) oder einer purulenten Perikarditis führen. Verdächtig ist anhaltendes Fieber trotz adäquater Antibiotikatherapie und sollte zur Suche nach diesen Komplikationen Anlass geben.

## 1.7 Diagnostik

Da die Endokarditis eine potentiell tödliche Krankheit ist, ist eine exakte klinische und mikrobiologische Abklärung nötig, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Die Diagnose kann insbesondere bei sterilen Blutkulturen oder, wenn eine Herzklappenveränderung nicht mit einem Vorbefund verglichen werden kann, schwierig sein.

### 1.7.1 Kriterien nach DUKE

Das Aufstellen der DUKE-Kriterien 1994 und ihre 2000 modifizierte Version nach Li<sup>47</sup>, welche auf Klinik, Laborbefunden und erstmals auch auf Bildgebung (Echokardiografie) beruhen, haben die Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung erhöht und geben Klinikern und Forschern eine gemeinsame nützliche Definition (Tab. 2 und 3)<sup>23</sup>.

Für die Epidemiologie der Endokarditis sowie in der klinischen Forschung sind die DUKE-Kriterien ein sehr hilfreiches Arbeitsinstrument. Da ihre Sensitivität und Spezifität jedoch nicht 100% erreichen, ersetzen sie nicht die ärztliche klinische Beurteilung. Die Therapieentscheidungen dürfen nicht ausschließlich auf diesen Kriterien beruhen<sup>47, 45</sup>.

Tab. 2: Definition der infektiösen Endokarditis nach den Kriterien von Duke modifiziert nach Li<sup>47</sup>.

<b>gesicherte infektiöse Endokarditis</b>	
pathologisch / histologisch	kultureller / histologischer Nachweis von Mikroorganismen aus einer Vegetation, aus einer embolisierten Vegetation oder einem intrakardialen Abszess
	pathologische Veränderungen: histologischer Nachweis einer aktiven Endokarditis bei Vorliegen von Herzklappen-Vegetationen oder intrakardialen Abszess
klinisch	2 Hauptkriterien (vgl. Tab. 3)
	1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien (vgl. Tab. 3)
	5 Nebenkriterien (vgl. Tab. 3)
<b>mögliche infektiöse Endokarditis</b>	
	1 Hauptkriterium und 1-2 Nebenkriterien (vgl. Tab. 3)
	3-4 Nebenkriterien (vgl. Tab. 3)
<b>nicht nachweisbare infektiöse Endokarditis</b>	
	Eine andere Diagnose wird gesichert
	Das Syndrom einer infektiösen Endokarditis verschwindet nach einer Antibiotikatherapie von weniger als 4 Tagen
	Fehlender Nachweis einer infektiösen Endokarditis anlässlich der chirurgischen Intervention oder in der Biopsie nach einer Antibiotikatherapie von weniger als 4 Tagen
	Die Kriterien einer möglichen infektiösen Endokarditis werden nicht erfüllt

Tab. 3: Klinische Kriterien für eine infektiöse Endokarditis nach dem DUKE-Schema modifiziert nach Li<sup>47</sup>.

<b>Hauptkriterien:</b>	
Positive Blutkulturen	Typische Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis aus zwei separaten Blutkulturen (Staphylococcus viridans, S. bovis, HACEK-Gruppe, Staphylococcus aureus, Enterococcus) Persistierende positive Blutkulturen (Blutkulturen mit mehr als 12 Stunden Abstand oder drei oder mehr als die Hälfte von mindestens vier separaten Blutkulturen, wobei die erste und letzte mit mindestens 1 Stunde Abstand entnommen wurden)
Endokardbeteiligung im Echokardiogramm	oszillierende intrakardiale Masse auf einer der Prädilektionsstellen oder
	Abszess oder
	neue teilweise Dehiszenz einer Klappenprothese oder neue Klappeninsuffizienz
<b>Nebenkriterien:</b>	
prädisponierende Herzerkrankung oder i.v.-Drogenabusus	
Fieber über 38,0°C	
Vaskuläre Befunde: arterielle Embolien, septische pulmonale Infarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Hämorrhagien, konjunktivale Hämorrhagien, Janeway-Läsion	
Immunologische Befunde: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Spots, Rheumafaktoren	
Echokardiographie: auf infektiöse Endokarditis hinweisend, jedoch kein Hauptkriterium treffend	
Mikrobiologie: positive Blutkultur, nicht die Hauptkriterien treffend	

### 1.7.2 Blutkulturen

Auch wenn die Diagnose histologisch oder aus Kulturen von Klappengewebe gestellt wird, so bleiben doch die Blutkulturen das entscheidende diagnostische Element. In 90% der Fälle sind die ersten beiden Blutkulturen-Paare positiv, entnommen im Abstand von einigen Stunden<sup>15</sup>. Gewisse Mikroorganismen erfordern spezielle Kulturmedien oder eine Verlängerung der Inkubationszeit (7-21 Tage). Zudem ist es wichtig, dass der Kliniker dem mikrobiologischen Labor exakte Angaben liefert, damit die anzuwendenden Techniken für den Nachweis der vermuteten Erreger entsprechend ausgewählt werden können<sup>34</sup>. Es ist daher dringend zu empfehlen, möglichst in den ersten 24 Stunden drei Paare von Blutkulturen zu entnehmen, bevor die Antibiotikatherapie eingeleitet wird. Mit Ausnahme von *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp., *Brucella* spp. und *Bartonella* sind serologische Tests von geringem Wert. Die häufigste Ursache für Endokarditiden mit negativen Blutkulturen liegt in der vorzeitigen Gabe von Antibiotika. Neue Techniken, wie z.B. die PCR mit Biopsien aus Herzklappen oder Hautembolien, können bei negativen Blutkulturen weiterhelfen<sup>29</sup>.

### 1.7.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie hat sich rasch als das Diagnostikum der ersten Wahl bei Endokarditisverdacht etabliert. Sie erlaubt nicht nur die Darstellung der Vegetationen oder anderer Läsionen des Herzens, sondern auch die Beurteilung von Zustand und Funktion der Klappen und des Myokards beziehungsweise der kardialen Pumpfunktion. Die Sensitivität der transösophagealen Echokardiographie (TEE) ist deutlich höher als die der transthorakalen (TTE) (> 90% gegenüber < 70% bei nativen Klappen und > 80% gegenüber < 30% bei Klappenprothesen). Die TEE ermöglicht auch ein besseres Erkennen von perivalvulären Abszessen, von Anzeichen einer Klappendestruktion bei Bio-Prothesen oder von paravalvulären Lecks<sup>11</sup>.

Die Echokardiographie kann sogar die Risiken für künftige embolische Ereignisse im Verlauf der Infektion abschätzen. Zudem zeigt sie ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis in der Abklärung von Fällen, bei denen der klinische Verdacht nur gering bis mäßig ist<sup>33</sup>. Den Einsatz der TTE bzw. TEE veranschaulicht Abbildung 5. Die regelmäßige Wiederholung der Echokardiographie während der Behandlung ist im Hinblick auf die Entscheidung zu einer chirurgischen Intervention sehr wertvoll<sup>22</sup>.

Weitere bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT), sind als nicht-invasive Verfahren zur Diagnose von Komplikationen in anderen Organen sehr hilfreich<sup>79</sup>.

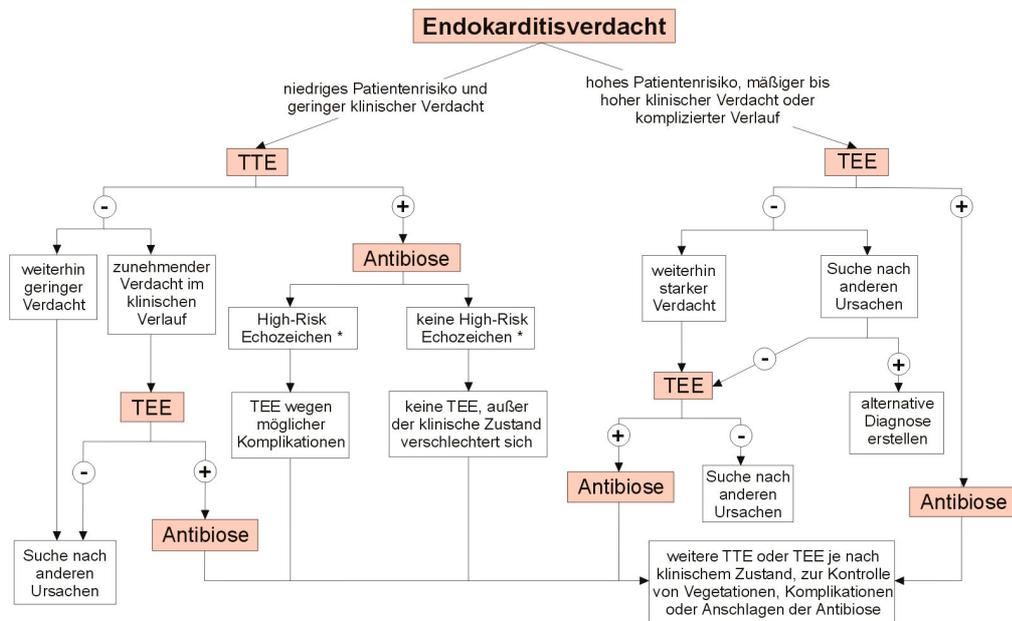


Abb. 5: Flussdiagramm zur diagnostischen Anwendung der Echokardiographie bei bakterieller Endokarditis<sup>8</sup> (\* High-Risk Echozeichen beinhalten große und / oder mobile Vegetationen, Klappeninsuffizienz, Verdacht auf perivalvuläre Ausbreitung oder sekundäre Ventrikeldysfunktion).

Die Herzkatheteruntersuchung gibt gelegentlich entscheidende Informationen über den Behandlungsverlauf - sei er medikamentös oder chirurgisch - sowie Planung der Operation (ggf. Erweiterung des Eingriffs auf Bypässe).

#### **1.7.4 Weitere Laboruntersuchungen**

Auch weitere Laboruntersuchungen liegen oft außerhalb der Norm. Dabei handelt es sich jedoch um unspezifische Parameter (z.B. Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des CRP). Abnorme Urinsedimente wie Proteinurie und Mikrohämaturie finden sich in 20-30% der Fälle. Zirkulierende Immunkomplexe können gelegentlich gefunden werden, auch wenn sie nicht spezifisch für infektiöse Endokarditiden sind. Sie treten auch zu 40% bei Septikämien, zu 40% bei Drogenabhängigen und zu 10% in der gesunden Bevölkerung auf. Die Bestimmung zirkulierender Immunkomplexe kann im Verlauf der Krankheit von gewissem Interesse sein. Ein Titeranstieg im Behandlungsverlauf kann mit einem Therapieversagen einhergehen, während eine Abnahme bei Therapieerfolgen festgestellt wurde<sup>9</sup>.

Als ein weiterer viel versprechender Parameter stellt sich in neuerer Zeit das Procalcitonin heraus. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zum C-reaktiven Protein eine höhere Sensitivität bei gleichzeitig höherer Spezifität erreicht werden kann. Im Rahmen der hier erhobenen retrospektiven Daten kommt dieser Wert jedoch noch nicht zur Anwendung, sollte aber in den nächsten Jahren unbedingt berücksichtigt werden<sup>55</sup>. Auch Cryoglobuline und Rheumafaktoren können erhöht sein.

Die meisten dieser Laborwerte sind dabei in erster Linie kostspielig und lassen kaum Aussagen über die Diagnose oder den Verlauf (mögliches Therapieversagen) der infektiösen Endokarditis zu<sup>87</sup>.

### **1.8 Therapie**

Der Behandlungserfolg beruht in erster Linie auf der Antibiotikatherapie, die nach aktuellen Leitlinien zum Einsatz kommt. Die Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der patientenspezifischen Begleiterkrankungen dürfen bei der Medikation jedoch auf keinen Fall außer Acht gelassen werden. In vielen Fällen ist außerdem eine kombinierte, medizinisch-chirurgische Behandlung notwendig, wobei die chirurgische Therapie immer durch eine antibiotische Behandlung ergänzt wird.

#### **1.8.1 Konservative Therapie**

Tierversuche und klinische Studien haben gezeigt, dass die Rezidivrate mit bakterizider antibiotischer Behandlung signifikant gesenkt werden kann. Diese Studien haben auch gezeigt, dass ein Synergie-Effekt in Antibiotikakombinationen in gewis-

sen Fällen nützlich, wenn nicht sogar unumgänglich ist. Als Synergieeffekt wird eine Verstärkung der Wirkung bei gleichzeitiger Gabe zweier Antibiotika bezeichnet, die über die eigentliche Summe der beiden Wirkungen hinausgeht. Im Fall der infektiösen Endokarditis wird dies bei der Kombination eines Penicillins oder Cephalosporins mit einem Aminoglykosid (meist Gentamicin) beobachtet.

Der Serumspiegel der Medikamente muss hoch sein, damit eine gute Penetration in die Vegetation erreicht wird. Die Dauer der Behandlung darf nicht zu kurz sein, um die metabolisch inaktiven („schlafenden“) Erreger in der Tiefe der Vegetation abzutöten und Rezidive zu vermeiden. Die Auswahl des Antibiotikums wird entsprechend der Resistenzprüfung, der minimalen Hemmkonzentration (MHK) und dem Zustand der Klappen getroffen (native Klappen, Klappenersatz). Die Bestimmung der MHK ist jedoch nicht regelmäßig notwendig<sup>6</sup>. Eine Zusammenfassung der Therapieempfehlungen bei üblichen Erregern der infektiösen Endokarditis geben die Tabellen 4 und 5.

Nach Abnahme der diagnostischen Blutkulturen (in der Regel drei) sollte zügig mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden. Da zu diesem Zeitpunkt weder Erregernachweise aus der Blutkultur, noch ein Antibiogramm vorliegen, wird eine unspezifische (auch: kalkulierte) antibiotische Behandlung eingesetzt, die die jeweiligen Umstände und die damit wahrscheinlichsten Erreger abdeckt. Durch die Frage nach dem Zeitpunkt eines möglichen Klappenersatzes ist bereits eine Erregereingrenzung möglich. Bei der Wahl der initialen Antibiotikabehandlung sollten aber durchaus noch weitere patienten- (z.B. bei Verdacht auf ein Rezidiv einer Endokarditis) und klinikbezogene Umstände (z.B. vermehrtes Auftreten von MRSA-Infektionen) berücksichtigt werden. Dasselbe Vorgehen bei der Wahl einer Antibiotikatherapie wird auch angewandt, wenn die abgenommenen Blutkulturen steril bleiben. In dieser Situation sollte weiterhin der Erregernachweis mittels Blutkultur, ggf. nach Absetzen der antibiotischen Behandlung, versucht werden.

Als unspezifische antibiotische Therapie wird bei nativen Herzklappen eine Kombination eines Aminopenicillins (Ampicillin) mit einem Cephalosporin (Ceftriaxon) und zusätzlich einem Aminoglykosid (Gentamicin) in den Leitlinien von 2004 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) empfohlen<sup>59</sup>. Bei Endokarditiden an Ersatzklappen wird die Kombination von Vancomycin und Gentamicin durch das Tuberkulostatikum Rifampicin ergänzt. Sobald ein Erregernachweis oder

Antibiogramm vorliegt, muss diese Therapie modifiziert werden. Die zur Zeit aktuellen Empfehlungen können den Tabellen 4 und 5 entnommen werden.

Tab. 4: Behandlung der Endokarditiden an Nativklappen nach den Therapieleitlinien der DGK / PEG (2004) <sup>modifiziert nach 59, ergänzt durch 24, 27, 41, 42, 44, 68</sup>. Die Dosierung von Aminoglykosiden (z.B. Gentamicin) und Glycopeptiden (Vancomycin) sollte anhand des Serumspiegels kontrolliert werden.

	Penicillin G 20 Mio E/d i.v. (3-4 ED)	Ampicillin 12-24 g/d i.v. (3-4 ED)	Oxacillin / Flucloxacillin 8-12 g/d i.v. (4-6 ED)	Gentamicin 2 g/d i.v. (1 ED)	Vancomycin 3 mg/kg/d i.v. (3 ED)	Ciprofloxacin 30 mg/kg/d i.v. (2-3 ED)	Rifampicin 800 mg/d i.v. (2 ED)	Rifampicin 900 mg/d i.v. (3 ED)	Dauer
<b>Ohne Erregernachweis oder noch ausstehende Blutkultur</b>									
vermutlich Strepto-, Staphylo- oder Enterokokken		X	X	X					4-6 Wo
<b>Staphylokokken</b>									
Methicillin-sensibel			X	X					4-6 Wo
Methicillin-resistent				X	X				4-6 Wo
<b>Streptokokken</b>									
	X								4 Wo
oder			X						4 Wo
oder					X				4 Wo
oder	X			X					2-4 Wo
oder			X	X					2-4 Wo
oder				X	X				4 Wo
<b>Enterokokken</b>									
Penicillin-verträglich		X		X					4-6 Wo
Penicillin-unverträglich				X	X				4-6 Wo
<b>Enterobacteriaceae</b>									
			X	X					> 4 Wo
oder			X			X			> 4 Wo
<b>HACEK-Gruppe</b>									
			X						4 Wo
<b>Pilze</b>									
	Amphotericin B 1 mg/kg/d i.v. (1 ED) + Flucytosin 150 mg/kg/d i.v. (3 ED)								> 6 Wo

ED: Einzeldosis; Wo: Wochen

Tab. 5: Behandlung der Endokarditiden an Klappenprothesen nach den Therapieleitlinien der DGK / PEG (2004) <sup>modifiziert nach 59, ergänzt durch 24, 27, 41, 42, 44, 68</sup> (vgl. Tab. 4).

	Penicillin G 20 Mio E/d i.v. (3-4 ED)	Ampicillin 12-24 g/d i.v. (3-4 ED)	Oxacillin / Flucloxacillin 8-12 g/d i.v. (4-6 ED)	Gentamicin 2 g/d i.v. (1 ED)	Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. (3 ED)	Vancomycin 30 mg/kg/d i.v. (2-3 ED)	Ciprofloxacin 800 mg/d i.v. (2 ED)	Rifampicin 900 mg/d i.v. (3 ED)	Dauer
<b>Ohne Erregernachweis oder noch ausstehende Blutkultur</b>									
vermutlich Strepto-, Staphylo- oder Enterokokken				X	X		X		> 6 Wo
<b>Staphylokokken</b>									
Methicillin-sensibel		X		X			X		4-6 Wo
Methicillin-resistent				X	X		X		4-6 Wo
<b>Streptokokken</b>									
	X			X					> 6 Wo
oder			X	X					> 6 Wo
oder				X	X				> 6 Wo
<b>Enterokokken</b>									
Penicillin-verträglich		X		X					> 6 Wo
Penicillin-unverträglich				X	X				> 6 Wo

ED: Einzeldosis; Wo: Wochen

Während der ganzen Behandlungsdauer ist eine aufmerksame klinische Überwachung notwendig, damit frühzeitig die Anzeichen eines Therapieversagens oder einer Komplikation erkannt werden können. Detailliertere und aktuellste Therapieleitlinien können im Internet bei der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ([www.dgk.org](http://www.dgk.org)) oder der American-Heart-Association ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) eingesehen werden.

### 1.8.2 Chirurgische Therapie

Die Indikationen einer chirurgischen Intervention sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Sie darf niemals – etwa in Erwartung einer hypothetisch möglichen Sterilisation des Infektionsherdes – hinausgeschoben werden.

Eine dringliche Operationsindikation stellt das Auftreten eines Lungenödems bei akuter Aortenklappeninsuffizienz dar, da das Versagen des akut volumenbelasteten Ventrikels medikamentös kaum rekompensierbar ist. Bei einer akuten Mitralklappeninsuffizienz bestehen dagegen zunächst durchaus konservative Möglichkeiten der Rekompensation (Natriumnitroprussid, Dobutamin, intraaortale Ballon-Gegenpulsation). Kommt es unter dieser Behandlung jedoch zu keiner Rekompensation, ist auch hier meist ein chirurgisches Vorgehen erforderlich<sup>39</sup>.

Tab. 6: Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei aktiver Endokarditis an nativen Herzklappen<sup>59</sup>.

Indikation
Akute Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz mit kardialen Pumpversagen / Lungenödem
Perivalvulärer Abszess, Fistelbildung
Schwer therapierbare Erreger (z.B. MRSA, Pilze)
Schwere Sepsis und septischer Schock > 48 h
Persistierendes Fieber (Cave: medikamenteninduziertes Fieber) trotz adäquater antibiotischer Therapie über 5 bis 10 Tage
Persistierende Bakteriämie / Fungämie trotz adäquater antibiotischer Therapie
Rezidivierende Embolien nach adäquater antibiotischer Therapie
Frische mobile Vegetationen > 10 mm an der Mitralklappe
Größenzunahme der Vegetation / Ausbreitung auf weitere native Klappen / lokal destrukturierender Verlauf
Akute zerebrale Embolie (nach Ausschluss einer Hirnblutung)
Prothesen Endokarditis (bei penicillin-sensiblen Streptokokken ist eine konservative Therapiestrategie zunächst gerechtfertigt)

Bei akuter cerebraler Embolie sollte, nach Ausschluss einer Blutung mittels CCT, die Operation rasch (möglichst innerhalb von 24 Stunden) durchgeführt werden. Da das Maximum der Blut-Hirn-Schranken-Störung nach 8 Tagen auftritt, führt die häufig empfohlene Latenz bis zu einer Operation (8 Tage bis 3 Wochen) dazu, dass beim Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine eine besonders hohe Rate von intraoperativen zerebralen Blutungskomplikationen eintritt<sup>38</sup>.

Wichtigstes Ziel ist die radikale Entfernung allen infizierten Gewebes und Rekonstruktion mit einer Bioprothese oder synthetischem Material. Intraoperativ ist die ausreichende Gewinnung von Material für die Histopathologie und unfixiertem Klappengewebe für die mikrobiologische Untersuchung als Standard anzusehen<sup>59</sup>. Infizierte Herzschrittmacher- bzw. Defibrillator-Sonden und -Aggregate müssen komplett explantiert und bei Bedarf durch temporäre Schrittmachersonden ersetzt werden. Die Frage nach dem optimalen Substitut für die infizierte Herzklappe wird

unterschiedlich beurteilt<sup>30, 50</sup>. Es kommen sowohl mechanische, als auch biologische Klappen in Frage.

### 1.9 Komplikationen und Prognose

Die häufigste schwere Komplikation einer Endokarditis ist die Klappeninsuffizienz mit konsekutiver Herzinsuffizienz<sup>62</sup>. Sie kann akut auftreten, zum Beispiel durch Perforation einer Klappe oder durch Ruptur der Chordae tendineae<sup>8</sup>. Sie kann sich aber auch bei adäquater Therapie langsam durch fortschreitende Klappendestruktion oder durch zunehmende Störung der Ventrikelfunktion entwickeln. Ohne chirurgischen Klappenersatz hat die schwere Herzinsuffizienz bei Endokarditis eine schlechte Prognose.

Selten, aber dafür umso schwerwiegender, ist der drohende septische Schock im Rahmen der infektiösen Endokarditis, ausgelöst durch die körpereigene Reaktion auf die Krankheitserreger in der Blutbahn. Die, meist intensivpflichtigen, Patienten sind durch akutes Multiorganversagen gefährdet und sind von einer hohen Letalität betroffen.

Eine andere Komplikation ist der perivalvuläre Befall, der ebenfalls mit einer erhöhten Letalität einhergeht und meistens eine operative Intervention nötig macht<sup>8</sup>. Bei Nativklappen ist in 10 bis 40% der Fälle eine operative Intervention erforderlich, wesentlich häufiger bei Kunstklappen (56 bis 100%)<sup>14</sup>. Eine persistierende Bakteriämie, wiederholte embolische Abszesse, das Auftreten eines Blockbildes im EKG, eine zunehmende Herzinsuffizienz oder die Veränderung des Herzgeräusches können auf das Übergreifen des Prozesses auf die perivalvuläre Region hinweisen.

Insbesondere bei infektiösen Endokarditiden durch *Staphylococcus aureus*, *Abiotrophia* spp., HACEK-Organismen und *Candida* sp.<sup>8</sup>, bei Mitralklappenbefall und bei großen Vegetationen kommt es zu Makroembolien<sup>57</sup>. Unter erfolgreicher Therapie sinkt die Embolieinzidenz innerhalb von 2 Wochen von 13 auf weniger als 1,2 pro 1000 Patiententage<sup>72</sup>. Kommt es im Verlauf zu mehr als einem embolischen Ereignis, besteht eine absolute Indikation zur chirurgischen Intervention.

Mykotische Aneurysmen (meist cerebral) komplizieren zwar selten den Krankheitsverlauf, können aber zu katastrophalen subarachnoidalen Blutungen mit einer Letalität von bis zu 80% führen. Sie treten bei Viridans-Streptokokken, HACEK-Organismen und bei *Candida* spp. gehäuft auf<sup>3</sup>. Unter adäquater Antibiotikatherapie haben mykotische Aneurysmen jedoch eine gute Heilungschance.

Das Fieber bei einer infektiösen Endokarditis verschwindet unter Antibiotikatherapie bei 90% der Patienten innerhalb von 2 Wochen<sup>46</sup>. Zu den Ursachen für per-

sistierendes Fieber gehören die perivalvuläre Ausbreitung, Embolien und metastatische Absiedelungen, eine Infektion des venösen Zugangs, eine Penicillin-Allergie und selten die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen unter der Therapie<sup>3</sup>. In seltenen Fällen kann auch eine Reaktion auf das verwendete Antibiotikum eine Temperaturerhöhung auslösen.

Rezidive treten bei etwa 3 bis 4% der Patienten auf<sup>51, 71</sup>. Um diese zu verhindern, ist es besonders wichtig, Infektionsherde und metastatische Absiedelungen zu finden und diese zu sanieren.

Bei postoperativen Komplikationen ist insbesondere die massive Koagulopathie nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei septischen Patienten zu nennen. Zusätzlich treten als Folge der längeren Immobilisation nach der Operation unter anderem verstärkt Thrombosen und Embolien auf.

Die Zusammenhänge zwischen Alter, Erregern und Therapieform einerseits und dem Auftreten von Komplikationen im Verlauf der Endokarditis andererseits werden in dieser Arbeit überprüft.

### **1.10 Prophylaxe**

Bereits vor etwa 20 Jahren (1987) forderte die „Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung“ eine Prophylaxe für gefährdete Patienten gegen eine mögliche infektiöse Endokarditis bei Eingriffen, bei denen mit einer Bakteriämie zu rechnen ist.

Auch wenn man mittlerweile davon ausgehen muss, dass nur ein geringer Teil, (11-13% aller Fälle von infektiöser Endokarditis) eindeutig einem invasiven Ereignis zugeordnet werden kann, so gilt die Endokarditisprophylaxe trotzdem auf Grund der Schwere der Erkrankung und ihrer ersten Prognose bei Risikoeingriffen an Risikopatienten als indiziert<sup>73</sup>. Dabei unterscheidet sich das angewendete Antibiotikschema je nach Art des Eingriffs und damit nach den zu erwartenden Erregern. Die Prophylaxe ist besonders wichtig beim Vorliegen von Herzerkrankungen, bei denen das Auftreten einer Endokarditis mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Bei Eingriffen, die eine Bakteriämie induzieren, wird nur bei Hoch- oder Mittelsrisikopatienten eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen<sup>21</sup>.

Die Details der medikamentösen Endokarditisprophylaxe sind den aktuellen Internet-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ([www.dgk.org](http://www.dgk.org)) oder der American-Heart-Association ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) zu entnehmen.

## 2 Fragestellungen und Hypothesen

Der mögliche Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und der Schwere des Verlaufs der infektiösen Endokarditis ist in den Veröffentlichungen der letzten Jahre nur wenig berücksichtigt worden. Im retrospektiven Vergleich von Patienten aus der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz (UKK) sollen Unterschiede in Diagnostik und Therapie in den verschiedenen Altersgruppen aufgezeigt werden. Die Behandlungsmethoden bei unterschiedlichen Erregern und in unterschiedlichem Erkrankungsalter werden mit den aktuellen Therapieleitlinien verglichen. Den Fragen nach Zuverlässigkeit der Diagnostik und allgemeinen Behandlungsstrategien wird nachgegangen und besonderes Augenmerk soll den Komplikationen der infektiösen Endokarditis in den verschiedenen Patientengruppen (Alter, Krankheitserreger) gelten.

Die erhobenen Daten sollen als Grundlage einer langfristig angelegten Dokumentation und Analyse von infektiösen Endokarditiden dienen (Endokarditis-Register). Dazu soll die erstellte Datenbank ergänzt, bis in die Gegenwart erweitert und in der Zukunft fortgeführt werden. Die Ethikkommission der MLU hat dazu ihr Einverständnis erklärt.

Grundlage für den Vergleich der empirischen Daten mit den in Kapitel 1 vorgestellten Theorien sind englisch- und deutschsprachige wissenschaftliche Literatur über die infektiöse Endokarditis. Speziell Aussagen über Epidemiologie, Risikofaktoren, Symptome, Diagnostik, Therapie und Komplikationen werden dabei berücksichtigt und verglichen.

Es erfolgen Vergleiche von vier Altersgruppen der Patienten innerhalb der erhobenen Daten. Ein weiterer Gruppenvergleich erfolgt zwischen den verschiedenen Erregern, die als Ursache für die infektiöse Endokarditis gefunden wurden. Zusätzlich wird in der Stichprobe nach der Behandlungsstrategie (operativ oder konservativ) unterschieden. Außerdem werden Gruppen nach den maximalen Komplikationen gebildet. Die vorgenommenen Einteilungen sind im Kapitel 4.1 ausführlich beschrieben.

Folgende Hypothesen wurden vor der Analyse der Daten unter Berücksichtigung der aufgeführten Literatur aufgestellt:

- 1) Ein höheres Erkrankungsalter bringt mehr bzw. schwerwiegendere Komplikationen mit sich.

- 2) Zwischen der Erregerspezies und dem Verlauf der infektiösen Endokarditis besteht ein Zusammenhang.
- 3) In allen Altersgruppen sind Männer häufiger als Frauen von Endokarditiden betroffen.
- 4) Die diagnostische Latenz ist von der jeweiligen Erregergruppe abhängig.
- 5) Die diagnostische Latenz nimmt mit zunehmendem Alter der Patienten ebenfalls zu.
- 6) Strukturen im Hochdrucksystem sind häufiger betroffen als Strukturen im Niederdrucksystem.
- 7) Die Größe der Vegetationen hat einen Einfluss auf Anzahl bzw. Schwere der Komplikationen bei einer infektiösen Endokarditis.
- 8) Das Erregerspektrum an Nativ- und Kunstklappen ist verschieden, so dass eine unterschiedliche Therapie angezeigt ist.
- 9) Die Erregerverteilung ist altersabhängig.
- 10) Für die Therapie ist die Erregerbestimmung besonders wichtig.
- 11) Die Erregerbestimmung vermindert die Anzahl bzw. Schwere der Komplikationen bei einer infektiösen Endokarditis.
- 12) Eine Therapie nach den jeweils aktuellen Leitlinien verbesserte das Outcome der Patienten.
- 13) Eine operative Versorgung erhöht das Komplikationsrisiko gegenüber der konservativen Behandlung.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Erhebung der Daten**

Die Datenerhebung erfolgte mit Genehmigung durch die Ethikkommission der MLU im Rahmen eines retro- und prospektiven Registers über den Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2000 aus Krankenakten des Universitätsklinikums Halle-Kröllwitz (UKK). Die erforderlichen Akten wurden ermittelt, analysiert und daraus wurden mögliche Endokarditisfälle bestimmt. Zusätzlich wurden alle Arztbriefe der Kliniken für Innere Medizin, die im EDV-System erstellt worden waren, auf das Stichwort ‚Endokarditis‘ durchsucht. Daraus ergaben sich insgesamt 395 potentielle Fälle, deren Dokumentationsakten aus dem Archiv bestellt wurden und die anhand der Einschlusskriterien (s.u.) akzeptiert (N = 107; 27%) oder verworfen (N = 288; 73%) wurden.

### **3.2 Erhebungskriterien**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Entscheidend für die Aufnahme in die Datenbank bzw. in die Studie war der Nachweis einer infektiösen Endokarditis. Dafür kamen zwei Nachweismöglichkeiten in Frage:

- Erfüllung der Anforderungen der DUKE-Kriterien (vgl. Kapitel 1.7.1) oder
- Nachweis der Keimbeseidung im pathologischen Präparat nach Herzklappenoperationen

Es wurden nur Fälle berücksichtigt, die zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2000 ins UKK aufgenommen wurden und die im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Klinik für Innere Medizin behandelt wurden, unabhängig davon, ob die Diagnose vor Ort oder in einer anderen Einrichtung gestellt wurde. Deswegen sind juvenile infektiöse Endokarditiden, die in der pädiatrischen Abteilung therapiert wurden oder rein thoraxchirurgisch behandelte Endokarditisfälle in der Stichprobe nicht vertreten (internistisches Krankengut).

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Fälle der nicht-infektiösen Endokarditis wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen eine Endokarditis zwar als

wahrscheinliche Ursache der Symptome galt, aber nicht die DUKE-Kriterien erfüllten.

### 3.3 Erhebungsinstrumente

Für die Datenerfassung wurde eine Datenbank unter Microsoft® Access 2002 erstellt. Zur weiteren Verarbeitung der Daten und speziell zur Vorbereitung auf einen Import der Daten in das SPSS®-Statistik-Programm kam das Tabellen-Bearbeitungsprogramm Microsoft® Excel 2002 zum Einsatz.

Die Daten wurden mittels SPSS® 10.0.5 für Microsoft® Windows statistisch ausgewertet. Neben den Häufigkeitsverteilungen wurden der Chi-Quadrat-Test, der Fischer-Exakt-Test und der t-Test zur Signifikanzbestimmung verwendet, sowie die Korrelationskoeffizienten mit den jeweiligen Programmteilen berechnet.

#### 3.3.1 Datenbank

Zur zügigen Datenerfassung wurde eine Datenbank mit anwenderfreundlichen Erfassungsmasken entwickelt (vgl. Tab. 7). Ein Teil der Daten wurde nur zu einem einmaligen Zeitpunkt erhoben, einige andere aber auch mehrmals zu verschiedenen Zeitpunkten, um den zeitlichen Verlauf darstellen zu können. Da es sich bei dieser retrospektiven Studie nicht um vergleichbare Intervalle zwischen Diagnosesicherung, Therapiebeginn und den Kontrolluntersuchungen handelt, ist ein Vergleich der Follow-Up-Untersuchungen im Sinne einer Längsschnittstudie nicht möglich.

Ziel dieser Datenbank ist die Erfassung und Analyse der auftretenden Endokarditisfälle auch über die vorliegende Arbeit hinaus.

Tab. 7: Unterteilung der Datenbank in Unterformulare

<b>1. Stammdaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stammdaten</li> <li>– Anamnese und Risikofaktoren</li> <li>– Einschlusskriterien</li> </ul>
<b>2. Befunde</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Klinische Befunde</li> <li>– Laborchemische Befunde</li> <li>– Mikrobiologische Befunde</li> <li>– Echokardiographische Befunde</li> <li>– Herzkatheterbefunde</li> <li>– Radiologische Befunde</li> </ul>
<b>3. Therapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Operative Therapie</li> <li>– Konservative Therapie</li> </ul>
<b>4. Komplikationen</b>

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Gruppierungen

Erst durch die Bildung von Gruppen innerhalb der Gesamtstichprobe lassen sich Veränderungen eruieren, die auch für folgende Fälle Gültigkeit haben sollen. Wichtige Gruppen, die im Weiteren regelmäßig Verwendung finden, werden hier dargestellt und ihr Zustandekommen erläutert. Zusätzlich werden zur Datenanalyse auch noch andere als die hier aufgeführten Gruppen verwendet. Da diese aber teilweise auf die jeweilige Situation speziell zugeschnitten sind, werden hier nur die wichtigsten erläutert. Im Sinne einer besseren Übersicht werden den einzelnen Gruppen unterschiedliche Farben zugeordnet, die auch später im Ergebnisteil so beibehalten werden.

#### 4.1.1 Altersgruppen

Zur Bestimmung des Alters und für die anschließende Einteilung in die entsprechende Altersgruppe wurde das Alter zum Zeitpunkt der Hospitalisierung der Patienten ins UKK bestimmt.

Bei der Erstellung der Altersgruppen wurde darauf geachtet, dass sich die Fallzahl in den vier Gruppen in etwa in der gleichen Größe bewegt, um eine spätere Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Im Idealfall wäre das eine Gruppengröße von ca. 27 Fällen. Wichtig dabei ist, dass keine extrem kleine Altersgruppe entstanden ist, da dann die gebildeten Mittel- und Durchschnittswerte keine fundierte Aussage zugelassen hätten.

Tab. 8: Einteilung der Patienten in vergleichbar große Altersgruppen

Altersgruppe	unter 50 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	über 69 Jahre	Gesamt
Anzahl (N)	34	23	31	19	107
Anteil	32%	21%	29%	18%	

Zusätzlich wurde berücksichtigt, dass die festgelegten Altersgrenzen im gleichen Abstand gezogen wurden (hier zehn Jahre). Die Zusammenfassung der Fälle in die einzelnen Altersgruppen ist in der Tabelle 8 dargestellt.

#### 4.1.2 Komplikationen

Ein Schwerpunkt bei der Datenanalyse ist das Ergebnis der Behandlung, gemessen an den aufgetretenen Komplikationen. Die Komplikationen wiederum wurden

nach dem Schweregrad in vier Gruppen zusammengefasst und jeder Patient wurde nach der schwersten bei ihm aufgetretenen Komplikation in eine der vier Gruppen eingeordnet (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Gruppierung der Patienten nach Komplikationen

Komplikationsgruppe	Keine Komplikation	Leichte Komplikation	Schwere Komplikation	Tod	Gesamt
Anzahl (N) Anteil	48 45%	28 26%	17 16%	14 13%	107

Folgende Gruppierungen wurden vorgenommen:

- Fälle ohne Komplikation,
- Fälle mit leichter Komplikation (TIA, neu aufgetretener Herzfehler, Rezidiv, persistierende Bakteriämie, neu aufgetretene Reizleitungsstörung oder andere leichte Komplikationen),
- Fälle mit schwerer Komplikation (Embolie, Schlaganfall oder Schock) und
- Fälle mit letalem Ausgang (Tod).

Ausschlaggebend für die Größe der Gruppe sind hier lediglich die klinische Relevanz der Komplikationen und der daraus resultierende Mehraufwand in der Behandlung.

#### 4.1.3 Erregergruppen

Von Bedeutung ist die Erregerverteilung in der Stichprobe. Damit auch hier die Gruppen nicht zu klein werden, wurden wiederum die einzelnen Keime in Erregergruppen zusammengefasst. Für diese Zuordnung waren die mikrobiologischen Einteilungen und Spezies der Erreger ausschlaggebend. Da einzelne Patienten auch mit Keimen aus mehreren Erregergruppen befallen waren, war es notwendig, deren Behandlungsdaten in beiden Erregergruppen aufzuführen. Aus diesem Grund ergibt sich bei der Betrachtung der Erregergruppen auch eine höhere Gesamtfallzahl (N = 128) im Vergleich zur Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten (N = 107). Problematisch im Sinne der Auswertung sind hier die Erregergruppen mit geringen Fallzahlen und ganz besonders die Pilze, die mit nur drei Fällen keinerlei statistische Aussagekraft erlangen, sondern lediglich als Einzelfälle betrachtet werden können.



tös (konservativ) behandelt wurden, wurden in einer konservativen Gruppe zusammengefasst. Natürlich wurden auch die Patienten der operativen Gruppe gleichzeitig antibiotisch im Sinne einer konservativen Therapie behandelt. In Tabelle 10 ist diese Einteilung veranschaulicht.

Tab. 10: Gruppierung der Patienten in die Therapieformen

Therapieform	konservativ	operativ	Gesamt
Anzahl (N) Anteil	37 35%	70 65%	107

In der Gesamtstichprobe wurden 65% (N = 70) der Betroffenen chirurgisch und entsprechend 35% (N = 37) ohne Operation versorgt. Insgesamt ist aber keine der beiden Stichproben so klein, dass eine Vergleichbarkeit ausgeschlossen wäre.

## 4.2 Altersverteilung

Als Stichtag für die Altersbestimmung der Patienten galt die Hospitalisierung ins UKK. Das durchschnittliche Alter in der Stichprobe zu diesem Zeitpunkt betrug 56 Jahre und erstreckte sich von 23 bis 79 Jahren. Der Medianwert lag bei 59 Jahren. Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass knapp die Hälfte der Erkrankten 60 Jahre oder älter waren. Diese Angaben decken sich weitgehend mit denen der Literatur<sup>35</sup>, in der von einem Medianalter für Endokarditis zwischen 47 und 69 Jahren ausgegangen wird<sup>87</sup>. Allerdings werden dort mehr als die Hälfte der Fälle jenseits des 60. Lebensjahres dokumentiert.

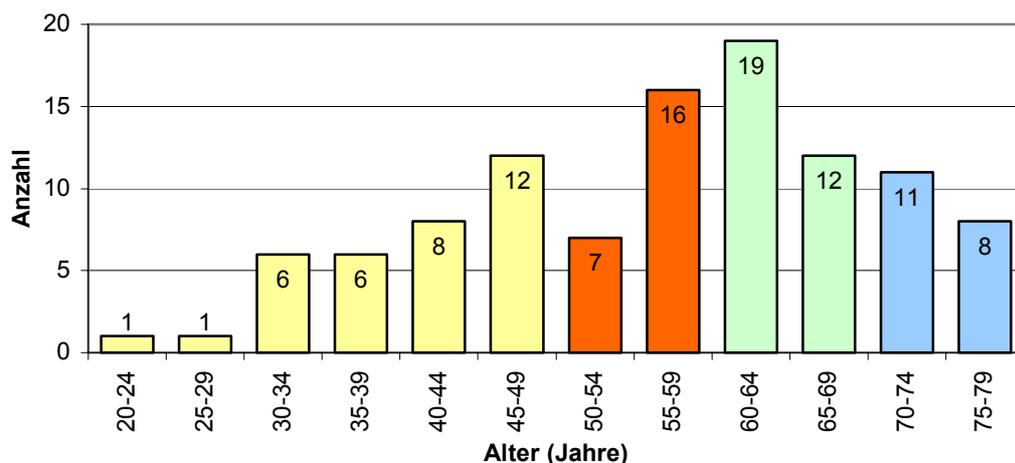


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten und farbige Einteilung der später angewendeten Altersgruppen (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre).

Die detaillierte Altersverteilung der Stichprobe ist in Abbildung 7 dargestellt. Abgesehen von der Patientenzahl im Alter zwischen 50 und 54 Jahren handelte es sich um eine eingipflige Normalverteilung. Geht man davon aus, dass die niedrige Fallzahl zwischen 50 und 54 Jahren ein Effekt der relativ kleinen Stichprobe ist, so muss man im klinischen Alltag am ehesten mit Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren rechnen.

### 4.3 Geschlecht

Üblicherweise treten Endokarditiden bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Dieser Sachverhalt konnte auch in dieser Stichprobe bestätigt werden. Mit 59% Männeranteil wurden zwar der in der Literatur genannte Männeranteil von 62 bis 71% (M / W zwischen 1,6 und 2,5)<sup>87</sup> nicht ganz erreicht, trotzdem überwog die Anzahl der männlichen Patienten deutlich.

Tab. 11: Geschlechterverteilung in den Altersgruppen (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre)

Altersgruppe	unter 50 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	über 69 Jahre	Gesamt
Anzahl männlicher Patienten	22	14	17	10	63
Anzahl weiblicher Patienten	12	9	14	9	44
M / W in der Stichprobe	1,8	1,6	1,2	1,1	1,4

In den jüngeren Altersgruppen waren die Männer im Verhältnis noch deutlicher in der Überzahl (M / W = 1,8 bei den unter 50-jährigen). Mit zunehmendem Alter nahm das Verhältnis aber kontinuierlich ab, so dass bei den über 69-jährigen nur noch ein Verhältnis von M / W = 1,1 blieb (vgl. Tab. 11). Diese Verhältnisverschiebung mit zunehmendem Alter ist vermutlich zum großen Teil auf die höhere Lebenserwartung der Frauen und damit dem zunehmend höheren Frauenanteil in älteren Bevölkerungsgruppen zurückzuführen.

### 4.4 Risikofaktoren

Die grundlegende Frage bei Risikofaktoren ist, ob es statistisch zu einer Verschlechterung der Prognose für den Träger des Risikofaktors kommt. Um das zu beurteilen, wurde den Risikofaktoren die maximal aufgetretene Komplikation des jeweiligen Patienten gegenübergestellt (vgl. Abb. 8). Als Vergleichsgrundlage die-

nen die Fälle, die keine Risikofaktoren aufwiesen. Für die Wahl dieser „Vergleichsgruppe“ sprach auch, dass in dieser Fallgruppe (ohne Risikofaktoren) wie erwartet auch die wenigsten Komplikationen auftraten. Setzt man voraus, dass andere Risikofaktoren in den Gruppen weitestgehend gleich verteilt waren, bestätigt das auch, dass die gewählten Risikofaktoren durchaus auch Einfluss auf die hier beobachtete infektiöse Endokarditis hatten.

Regelmäßige oder anhaltende Invasionen von Fremdmaterialien ins Gefäßsystem oder Herz (Dialyse, Herzschrittmacher, Aorten- oder Mitralklappenersatz) schienen insbesondere die Letalität, aber auch das Auftreten von schweren Komplikationen, bei einer Endokarditis deutlich zu erhöhen. Deshalb werden diese auch in der Literatur zu den aussagekräftigen Risikofaktoren gerechnet. Etwas im Widerspruch dazu standen die wenigen Komplikationen bei einem Mitralklappenersatz. Hier fällt auf, dass die Letalität „zu Gunsten“ der schweren Komplikationen verschoben war und nur äußerst wenige leichte Komplikationen gefunden wurden.

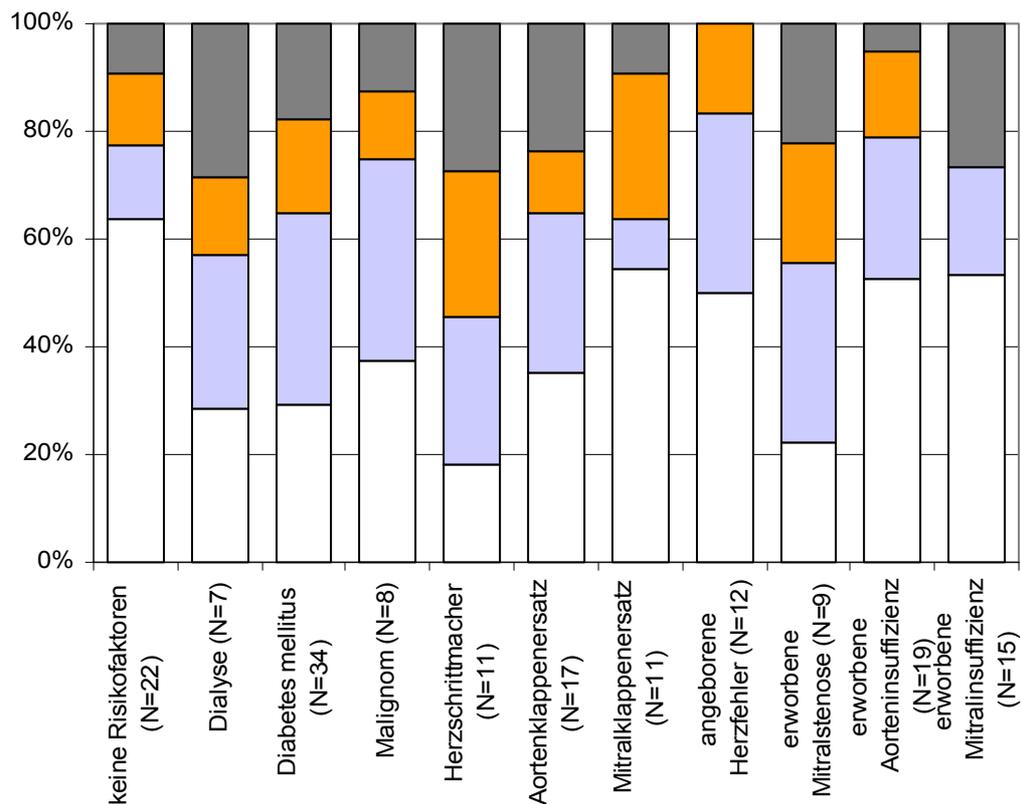


Abb. 8: Schweregrad der Komplikationen bei ausgewählten Risikofaktoren (□ = keine Komplikation; ■ = leichte Komplikationen: TIA, Rezidiv, persistierende Bakteriämie, neuer Herzklappenfehler und neue Reizleitungsstörung; ■ = schwere Komplikationen: Schlaganfall, Schock und Embolie; ■ = Tod) in Prozent von allen Fällen mit diesem Risikofaktor.

Bekannt ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Anwendung von intravenösen Drogen zu dieser Gruppe von Risikofaktoren zu rechnen ist. In der vorliegenden Stichprobe ist darüber keine Aussage zu treffen. Es wurde nur ein einziger Fall von intravenösem Drogenabusus hier dokumentiert, bei dem der typische Befall der Trikuspidalklappe mittels TEE diagnostiziert wurde. Gleichzeitig war der Patient mit 23 Jahren bereits Träger eines Herzschrittmachers, was auf weitere kardiale Vorerkrankungen schließen lässt und was wiederum für sich genommen schon einen starken Risikofaktor darstellt. Die Therapie – in diesem Fall mit Operation an der Trikuspidalklappe und Wechsel der Schrittmacherelektrode – verlief völlig komplikationslos.

Malignome steigern dagegen kaum das Risiko von Komplikationen bei einer infektiösen Endokarditis. Lediglich die Anzahl der leichten Komplikationen war deutlich höher als in der Vergleichsgruppe. Ob diese Häufung am Malignom allein oder an der Kombination von Endokarditis mit maligner Erkrankung lag, ist schwer zu beurteilen. Eine schwerwiegende Verschlechterung der Situation scheint sich klinisch aber daraus nicht ableiten zu lassen.

Festzustellen ist auch, dass Diabetes mellitus zu einer Erhöhung der Komplikationsrate führt. Alle Anteile der Komplikationen traten beim Diabetiker häufiger auf als beim Endokarditispatienten ohne Diabetes. Ursache dürften die den Diabetes mellitus begleitenden Angiopathien und die schlechtere immunologische Situation sein, die schon ohne eine infektiöse Endokarditis das Komplikationsrisiko deutlich ansteigen lassen.

Prä-endokarditisch erworbene Herzfehler sind in Bezug auf die daraus resultierenden Komplikationen in dieser Stichprobe ein heterogenes Feld. Während bei der Mitralstenose sämtliche Komplikationen deutlich häufiger auftraten und sie fast gleichauf mit dem Risikofaktor ‚Herzschrittmacher‘ die prozentual meisten Komplikationen nach sich zog, waren dagegen bei der Aorten- und Mitralinsuffizienz nur wenige Komplikationen nachzuweisen. Auch eine Aortenstenose (im Diagramm wegen zu niedriger Fallzahl (N = 2) nicht abgebildet) scheint – sofern man das bei den geringen Fallzahlen sagen kann – nur wenige ernsthafte Komplikationen zur Folge zu haben. Hier trat in einem von zwei Fällen eine leichte Komplikation auf.

Ebenfalls selten waren rheumatisch erworbene Klappenveränderungen an Mitralis oder Aortenklappe (insgesamt N = 2). Bei den wenigen aufgetretenen Fälle waren aber alle mit mindestens schweren Komplikationen verbunden (50% Tod, 50% schwere Komplikation). Die betroffenen Patienten müssen dabei der jüngsten Al-

tersgruppe (41 und 45 Jahre alt bei Aufnahme ins UKK) zugeordnet werden. Ob rheumatisch erworbene Vorschädigungen der Klappen als Risikofaktor eine so deutlich schlechtere Prognose zur Folge haben, wie unsere Studie zu zeigen scheint, muss angesichts der Patientenzahl offen bleiben. Die Pathogenese der infektiösen Endokarditis (vgl. Kap. 1.5) macht klar, dass letztendlich wohl jede Vorschädigung an Herzklappen als erhöhtes Komplikationsrisiko bei Endokarditis gewertet werden muss.

#### 4.5 Symptome und Paraklinik

Bei allen Symptomen und Routinelaborwerten ist das entscheidende Problem die niedrige Spezifität der Untersuchungen. Umso wichtiger ist die Betrachtung der verschiedenen Symptome in der Zusammenschau. Jeweils für sich allein treten die Symptome auch bei ganz unterschiedlichen, zum Teil blanden Erkrankungen auf.

Charakteristisch für eine infektiöse Endokarditis sind Fieber und neu aufgetretene Herzgeräusche. Sowohl in der Literatur<sup>87</sup> als auch in der vorliegenden Stichprobe (vgl. Abb. 9) wurden bei 80 bis über 90% der Fälle Fieber oder neue Herzgeräusche dokumentiert. Als einzelnes Symptom würde weder das eine noch das andere im klinischen Alltag beunruhigen. Treffen aber beide Symptome zusammen, sollte umgehend eine spezifischere Diagnostik mit Echokardiographie und mehrfachen Blutkulturen eingeleitet werden.

Ähnlich sensitiv wie Fieber oder neues Herzgeräusch sind die Entzündungslaborwerte. Einen deutlich erhöhten CRP-Wert auf über 50,0 mg/l (Norm: < 5,0 mg/l) fand man bei etwa drei von vier Fällen, einen Anstieg der Leukozyten über die Norm von 10,0 Gpt/l bei 67%. Die noch unspezifischere Blutsenkungsgeschwindigkeit war über alle Altersklassen hinweg weitgehend gleichbleibend erhöht (im Gesamtmittel nach 1 Stunde  $78 \pm 35$  mm) und damit ähnlich hoch wie in der Literatur angegeben (Zipes (2004): Gesamtmittel nach 1 Stunde 55 mm).

Eine weitere wichtige Aussage ist, dass Fälle ohne ein klinisches oder paraklinisches Symptom in dieser Stichprobe mit insgesamt 1% sehr selten waren. Natürlich sind Fälle mit nur einem und bis zu drei Symptomen immer noch sehr schwer einzuordnen, aber diese Endokarditisfälle sind selten. Nur 12% der Fälle zeigen weniger als vier der hier aufgeführten klinischen oder paraklinischen Symptome (vgl. Abb. 10). Mehr als die Hälfte der Patienten zeigen vier oder fünf Symptome und fast ein weiteres Viertel tritt mit sechs Symptomen in Erscheinung. Da Spontanheilung bei der infektiösen Endokarditis als äußerst unwahrscheinlich gilt<sup>87</sup> und eine

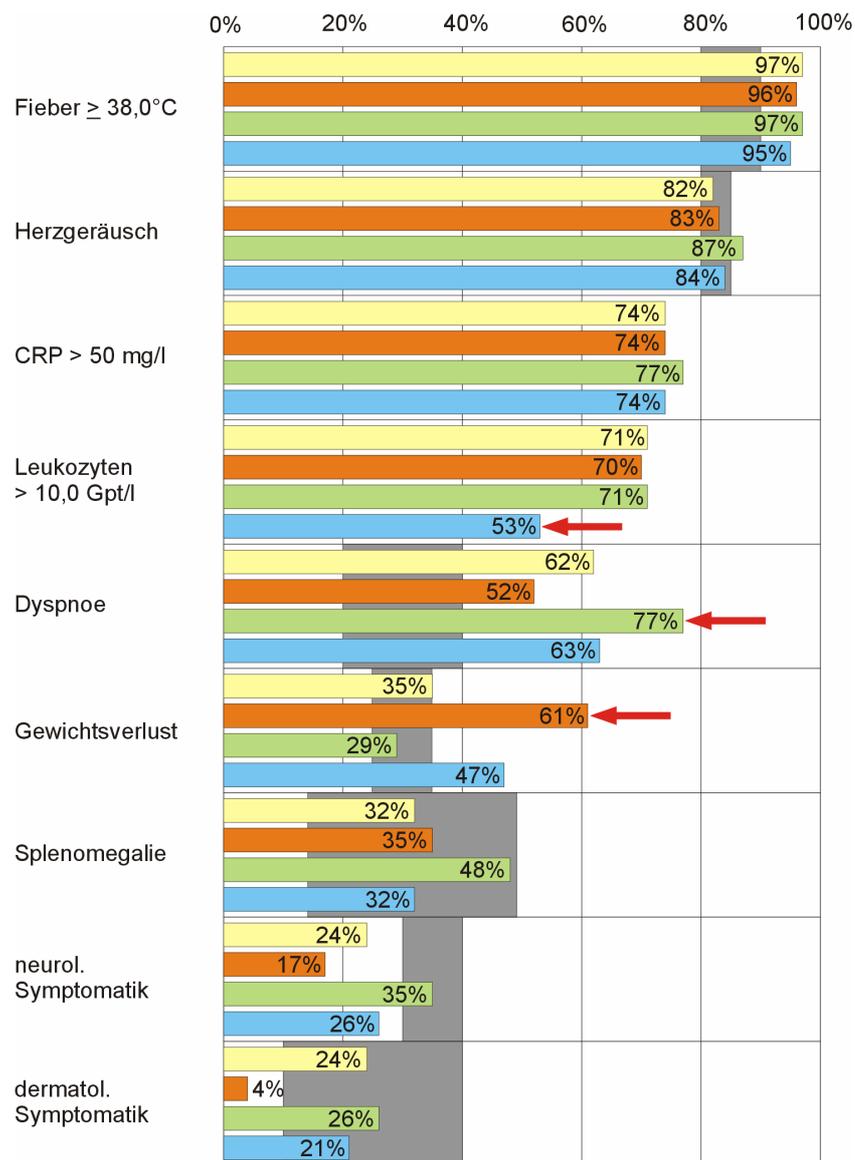


Abb. 9: Prozentsatz der Patienten in den Altersklassen (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre), die an den aufgeführten klinischen / paraklinischen Symptomen leiden. Grau hinterlegt sind Literaturangaben<sup>87</sup>.

Therapie in aller Regel stationär erfolgen muss, kann man auch davon ausgehen, dass die Anzahl der Symptome (vgl. Abb. 10) vollständig ist. Die ambulante Behandlung leichterer Fälle mit wenigen Symptomen kann nur eine untergeordnete Rolle spielen. Das Alter hat auf die Anzahl der Symptome ebenfalls nur geringen Einfluss. Es lässt sich keine allgemeine Tendenz dafür feststellen, dass jüngere oder ältere Patienten mehr bzw. weniger Symptome bieten. Lediglich in der Altersklasse der ‚60- bis 69-jährigen‘ zeigt mehr als ein Drittel (39%) der untersuch

ten Fälle sechs Symptome und nicht wie in den übrigen Altersklassen, wo der größte Teil der Altersgruppen nur fünf Symptome an den Tag legen (vgl. Abb. 10).

Die aussagekräftigsten Symptomkombinationen in dieser Stichprobe waren Fieber zusammen mit deutlichem Anstieg des CRP oder mit einem neuen Herzgeräusch. Jeweils knapp über 80% der Endokarditisfälle zeigen diese Kombinationen, meist in Verbindung mit weiteren Symptomen. Gefolgt wird diese von der Kombination Herzgeräusch und CRP-Erhöpfung, die mit

75% schon seltener in dieser Studie auftrat. Je nach Altersklasse sollte zusätzlich noch auf Gewichtsverlust, Leukozytose und Dyspnoe geachtet werden. Splenomegalie sowie dermatologische und neurologische Symptome sind insgesamt eher selten.

#### 4.6 Diagnosesicherung

Die Sicherung der Diagnose „infektiöse Endokarditis“ ist in dieser Arbeit über zwei Wege möglich. In den meisten Fällen gilt die Endokarditis als nachgewiesen, wenn sie mittels der DUKE-Kriterien bestätigt wird. Wie in den theoretischen Grundlagen (vgl. Kap. 1.7.1) beschrieben wird, können die DUKE-Kriterien auf zwei Weisen sicher erfüllt werden. Die erste Möglichkeit wird in 52% der Fälle genutzt. Dazu werden ein Hauptkriterium und mindestens drei der sechs Nebenkriterien erfüllt. Für Möglichkeit zwei (in 41% der Fälle) müssen beide Hauptkriterien erfüllt werden. In den verbleibenden 7% gelang es die infektiöse Endokarditis erst nach einem operativen Eingriff in einem pathologischen Präparat nachzuweisen. Demzufolge galt sie als wahrscheinlich, konnte aber präoperativ nicht endgültig gesichert werden.

Die häufigsten DUKE-Kriterien, die zur Diagnose führen, sind mit deutlichem Abstand jeweils ein Haupt- und ein Nebenkriterium. Der Nachweis einer Vegetation im Echokardiogramm ist in 98% und Fieber (ab 38,0°C) in 96% der Fälle an der Diag-

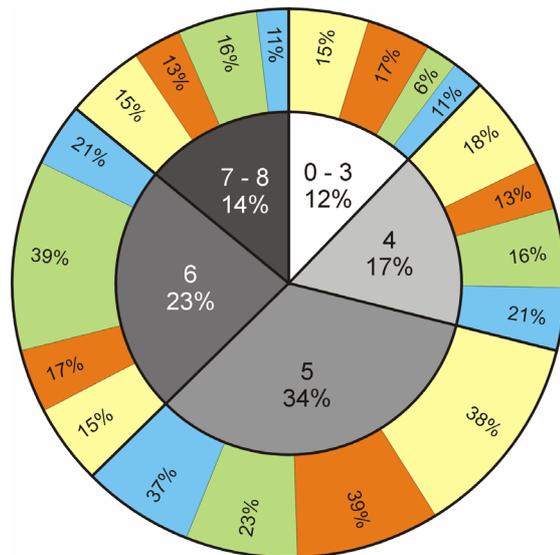


Abb. 10: Anzahl der Symptome pro Fall in Prozent. In den Altersklassen (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre) wird jeweils der Prozentsatz bzgl. der gesamten Altersgruppe angegeben.

nosesicherung beteiligt. Dann folgen das Hauptkriterium eines Keimnachweises (nach den Kriterien) mit 44% und das Nebenkriterium eines vorbestehenden typischen Risikofaktors mit 43%. Vaskuläre und immunologische Befunde nach den DUKE-Kriterien sowie der Nachweis von atypischen Keimen sind jeweils in weniger als 30% der Fälle an der Diagnosesicherung beteiligt.

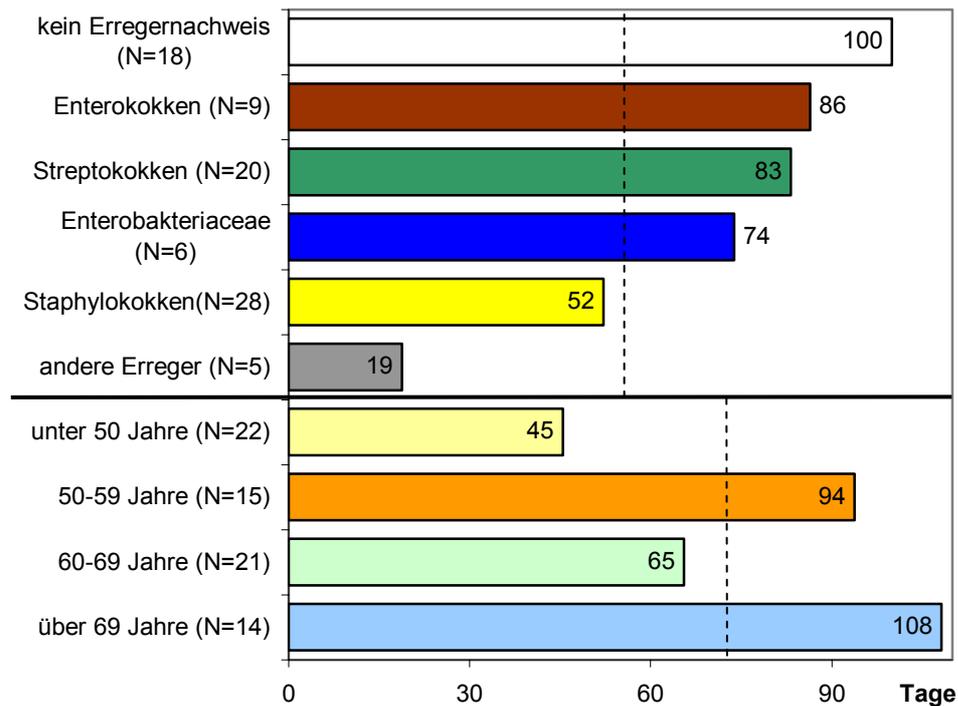


Abb. 11: Dauer zwischen Beginn der Symptome und der Diagnosesicherung nach den DUKE-Kriterien bei den verschiedenen Erregergruppen (■ = Enterobacteriaceae, ■ = Streptokokken, ■ = Staphylokokken, ■ = andere Erreger, ■ = Enterokokken) und in den Altersgruppen (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre). Gestrichelt ist der Mittelwert dargestellt.

Entscheidend für die Behandlung der infektiösen Endokarditis ist nicht zuletzt der Zeitfaktor. Je länger sich die Erreger auf dem Endokard vermehren und festsetzen können, desto schwieriger und langwieriger ist die anschließende Eradikation und um so schwerer ist auch der durch die Destruktion verursachte Schaden an der Herzinnenwand und den Herzklappen. In Abbildung 11 ist dargestellt, unter welchen Umständen die durchschnittliche Zeit zwischen dem Beginn der Symptome und der Diagnosesicherung besonders lang und in welchen Fällen eine frühzeitige Diagnosesicherung möglich war. Der Zeitpunkt für den Beginn der Symptomatik wird dazu aus der Anamnese erhoben. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der

diagnostischen Latenz, die den Zeitraum zwischen ersten Symptomen und der Diagnosestellung umfasst. Sie wird mit  $29 \pm 35$  Tagen angegeben<sup>10</sup> und ist damit deutlich kürzer als die in dieser Studie gefundene durchschnittliche Latenz von 54 bzw. 73 Tagen (unterschiedliche Werte aufgrund unterschiedlicher Gesamtfallzahlen bei Erregern und Altersgruppen).

Besonders langwierig ist die Diagnosesicherung, wenn kein Erreger nachgewiesen werden kann. Im Mittel dauert es 100 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Sicherung der Diagnose. Unter den Fällen, in denen ein Erreger bestimmt werden konnte, wird bei den Gruppen der Streptokokken, Enterobacteriaceae und Enterokokken überdurchschnittlich lange gebraucht, woraus sich der Schluss ziehen lässt, dass für diese Erregergruppen die Sicherung der Diagnose schwieriger ist. Deutlich einfacher scheint die Diagnosestellung bei Staphylokokken zu sein. Bei diesen Erregern liegen im Durchschnitt immer noch knapp zwei Monate zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnosesicherung, dabei aber schon ein Drittel weniger als bei den Erregern mit der längsten Latenz. Bei den Endokarditiden, bei denen andere Erreger nachgewiesen werden konnten, bedurfte die endgültige Stellung der Diagnose im Durchschnitt eines etwa dreiwöchigen Zeitraums.

Im Vergleich der Altersgruppen wurde die Diagnose bei den unter 50-jährigen Patienten mit Abstand zum frühesten Zeitpunkt (im Durchschnitt nach 45 Tagen) gestellt. In der ältesten Altersgruppe wird hingegen die Diagnose erst nach durchschnittlich 108 Tagen gestellt. Die beiden dazwischen liegenden Altersgruppen haben eine diagnostische Latenz in der Nähe des Gesamtdurchschnitts von 73 Tagen, eine gewisse Korrelation mit dem Alter, aber mit nicht-signifikantem Ausmaß, ist zu verzeichnen. Dabei spielt zu einem Teil natürlich auch die unterschiedliche Keimverteilung in den Altersgruppen eine Rolle, die im Kapitel 4.8 noch genauer erörtert wird. Doch nicht das gesamte Ausmaß des Unterschiedes bei der Dauer zur Diagnosesicherung liegt darin begründet. So muss man nach der Häufigkeitsverteilung in dieser Stichprobe davon ausgehen, dass bei Patienten unter 50 Jahren die Diagnose schneller und demzufolge auch leichter zu stellen war.

#### 4.7 Befallene Strukturen

Die beste Möglichkeit, einen bakteriellen Befall der kardialen Strukturen zu bestätigen, stellt nach wie vor die Echokardiographie dar. Mit ihr kann der geübte Untersucher selbst kleinste Vegetationen an sämtlichen intrakardialen Strukturen nachweisen. Dabei ist in aller Regel die transösophageale Echokardiographie genauer als die transthorakale, da man mit dem Schallkopf näher an das Herz herankommt und das „Sichtfeld“ nicht durch Rippen oder Lungengewebe begrenzt wird.

Der Befall der Klappen im kardialen Hochdrucksystem kommt häufiger vor als der Befall der Klappen im Niederdrucksystem (vgl. Abb. 12). Rechtskardial ist in der vorliegenden Stichprobe lediglich die Trikuspidalklappe betroffen. Dabei sind mögliche Veränderungen (Klappenstenosen oder Klappeninsuffizienzen) im Rahmen einer infektiösen Endokarditis rechtskardial leichter zu kompensieren als im Hochdrucksystem und damit linkskardial. Gerade bei Klappeninsuffizienzen ist dies leicht vorzustellen, da bei höherem Druck bei der Herzkontraktion auch mehr Blutvolumen in den jeweils stromaufwärts gelegenen Anteil der Blutbahn zurückgepresst wird. Die Belastung des endokardialen Monolayers ist im linken Teil des Herzens höher als im rechten und demzufolge treten leichter sterile Vegetationen auf, die als Voraussetzung einer bakteriellen Endokarditis zu werten sind. Diese Ergebnisse waren altersunabhängig nachzuweisen.

In der Hälfte der Fälle (50%) sind zwei Klappen befallen und in 68% davon sind es Aorten- und Mitralklappe. Die andere Hälfte der Fälle teilen sich zu gleichen Teilen Patienten mit Befall von nur einer und von drei Klappen (jeweils 24%). Ist nur eine einzelne Herzklappe betroffen, handelt es sich in mehr als der Hälfte der Fälle um die Aortenklappe, dahinter folgen mit jeweils deutlichem Abstand Mitralklappe und Trikuspidalklappe. Andere intrakardiale Strukturen, wie z.B. Schrittmacherelektroden oder Teile der Herzwände sind bei den Patienten gelegentlich mitbetroffen. In nur

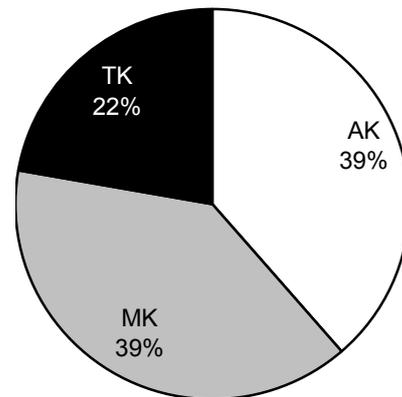


Abb. 12: Prozentuale Beteiligung am Befall der Herzklappen unter allen Fällen der infektiösen Endokarditis (AK = Aortenklappe; MK = Mitralklappe; TK = Trikuspidalklappe).

einem Fall (1%) ist als einziges diese Keimbesiedelung des nicht-valvulären Endokards auszumachen.

Intrakardiale körperfremde Materialien gelten immer als potentielle Primärlokalisationen für eine infektiöse Endokarditis. Speziell die Frühinfektion einer künstlichen Herzklappe ist seit jeher dafür bekannt, bei geringsten Bakteriämien zum Ausgangspunkt für eine Endokarditis zu werden. Interessant ist dabei besonders die in Abbildung 13 dargestellte Veränderung des Erregerspektrums an Kunstklappen gegenüber den Nativklappen, wie sie auch in der Literatur<sup>35</sup> und in Kapitel 1.4 angegeben ist. Dabei wurde in Abbildung 13 wegen zu geringer Fallzahl darauf verzichtet zwischen Früh- und Spätinfektion zu unterscheiden. In der Stichprobe wurden fünf Fälle einer Frühinfektion und darunter zwei staphylokokkeninduzierte Endokarditiden dokumentiert. Bei den Spätinfektionen liegt der Anteil der Staphylokokken-Endokarditiden deutlich höher.

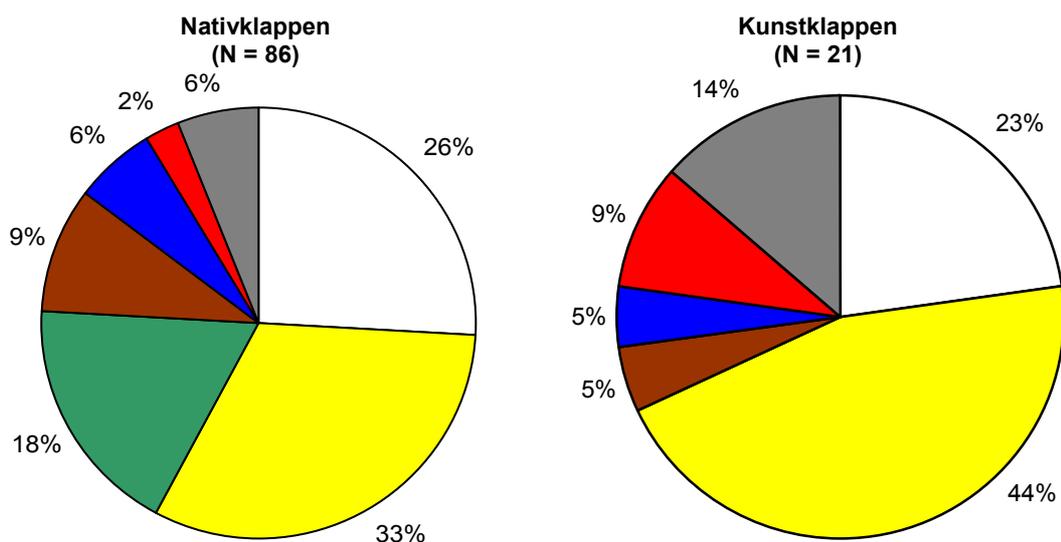


Abb. 13: Prozentuale Verteilung der Erregergruppen (□ = kein Erreger, ■ = Staphylokokken, ■ = Streptokokken, ■ = Enterokokken, ■ = Enterobacteriaceae, ■ = Pilze, ■ = andere Erreger) bei Nativ- und Kunstklappen.

Die auffälligste Veränderung bei allen Kunstklappen zusammen ist der völlige Wegfall der Streptokokken aus dem Erregerspektrum sowie der deutliche Rückgang der Enterokokken als Endokarditiserreger. Im Ausgleich dazu steigt der Anteil an Staphylokokken drastisch an. Sie stellen bei den Kunstklappen fast die Hälfte der Erreger. Pilze und andere seltene Erreger (z.B. HACEK-Gruppe) nehmen deutlich an Häufigkeit zu. Der Anteil der Enterobacteriaceae sowie der Fälle ohne Keimnachweis bleibt in der gleichen Größenordnung. Eine Anpassung des Erregerspekt-

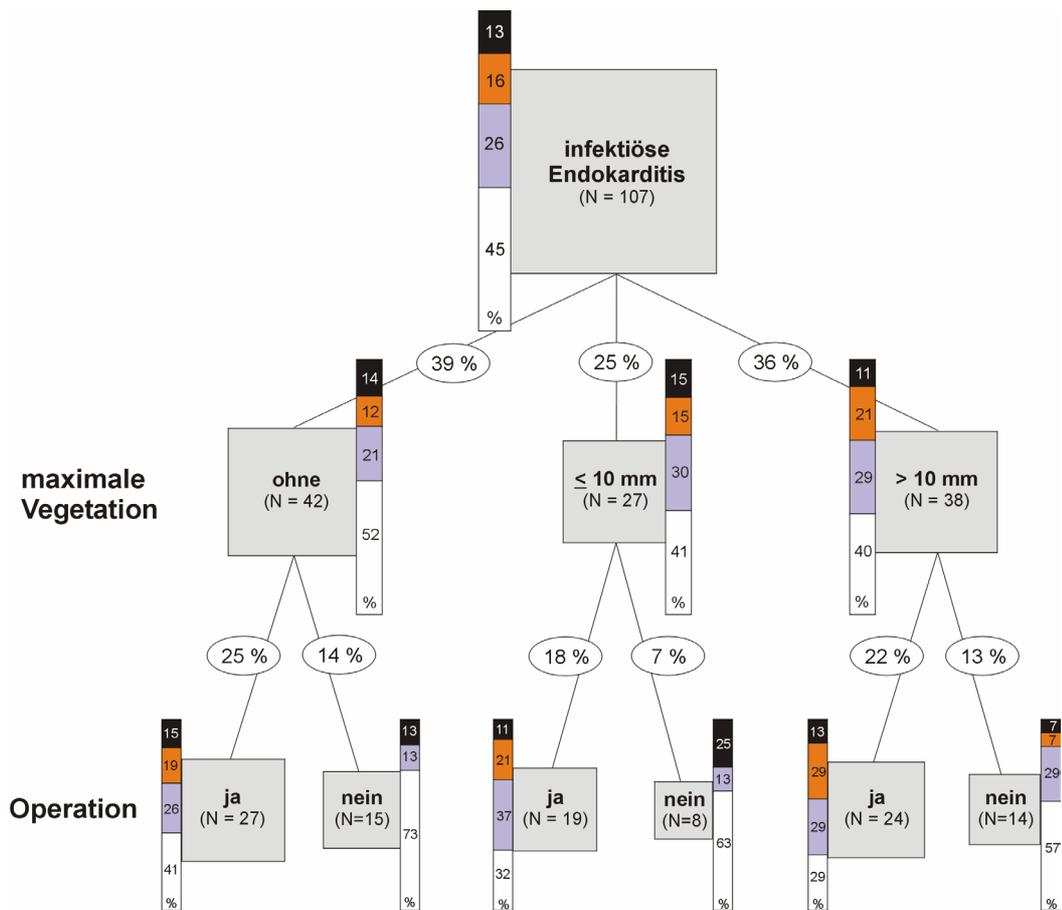


Abb. 14: Verteilung der maximalen Vegetationsgröße und Einfluss auf Therapie und Komplikationen (□ = keine Komplikation; ■ = leichte Komplikationen: TIA, Rezidiv, persistierende Bakteriämie, neuer Herzklappenfehler und neue Reizleitungsstörung; ■ = schwere Komplikationen: Schlaganfall, Schock und Embolie; ■ = Tod).

rum mit zunehmendem Abstand zur Primärimplantation der Herzklappe an das Spektrum der Nativklappenendokarditiden wird hier nicht bestätigt.

Die Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Größe der intrakardialen Vegetationen kann nur teilweise nachgewiesen werden (vgl. Abb. 14). Dabei kann in 36% der infektiösen Endokarditiden eine maximale Vegetation von mehr als 10 mm Durchmesser und bei einem Viertel der Patienten eine maximale Vegetation von bis zu 10 mm nachgewiesen werden. Bei den verbleibenden 39% wird keine Vegetation im Echokardiogramm festgestellt. Die zuletzt genannte Untergruppe bleibt dabei überdurchschnittlich oft komplikationslos und auch die leichten und schweren Komplikationen sind etwas seltener, als bei den nahezu gleich verteilten Komplikationsraten der Untergruppen mit Vegetationen. Die Letalität weicht in allen drei Untergruppen nur geringfügig voneinander ab (vgl. Abb. 14). Ähnlich wie in der Gesamt-

stichprobe werden auch bei den unterschiedlichen Maximalausmaßen der Vegetationen jeweils knapp über ein Drittel der Fälle rein konservativ behandelt. Wie bereits erläutert, ist dabei die höhere Komplikationsrate unter den operativ versorgten Patienten nicht allein vermehrten Komplikationen bei einer operativen Versorgung zuzuschreiben, sondern auch durch die Selektion des Patientengutes zu erklären (vgl. Kapitel 4.9).

#### 4.8 Erreger

Das Erregerspektrum der gesamten Stichprobe wurde am Ende des dritten Kapitels beschrieben. Bevor die Verteilung der Erreger in den einzelnen Altersgruppen untersucht wird, einige Bemerkungen zur Anzahl der bei den Patienten bestimmten Erregern (vgl. Abb. 15).

Bei etwa einem Drittel (31%) der Patienten ist kein Keim nachzuweisen. Wenn man berücksichtigt, dass nur bei 45% aller mikrobiologischen

Blutkulturen ein Erreger ermittelt werden kann, ist bei negativen Blutkulturen eine Wiederholung indiziert. Problematisch ist dabei der Konflikt mit der möglichst frühzeitigen Antibiotikatherapie, da unter antibiotischer Behandlung nur noch selten ein Erreger in der Blutkultur nachzuweisen ist. Die initiale Abnahme von mehreren Blutkulturen vor der Antibiotikagabe erhöht dabei die Trefferquote.

In den übrigen Fällen (69%) ließen sich mindestens ein Erreger, und damit der Grund für die infektiöse Endokarditis, ermitteln. Dabei wird bei den meisten Patienten nur ein Keim nachgewiesen. Beim immunkompetenten Patienten ohne Risikofaktoren können auch nur in den seltensten Fällen Erreger eine Endokarditis verursachen. Der körpereigene Schutz ist sehr zuverlässig und funktioniert bei den meisten Erregern sehr gut. Es stellt also eher die Ausnahme dar, dass ein Keim diesen Schutz durchbricht. Noch viel seltener ist dies bei zwei unterschiedlichen Keimen gleichzeitig oder in enger zeitlicher Abfolge möglich. Alle fünf Patienten, bei denen drei Erreger nachgewiesen werden, haben ein erhöhtes Endokarditisrisiko – teilweise, weil körperfremde Materialien intrakardial eingebracht worden waren (Klappen-

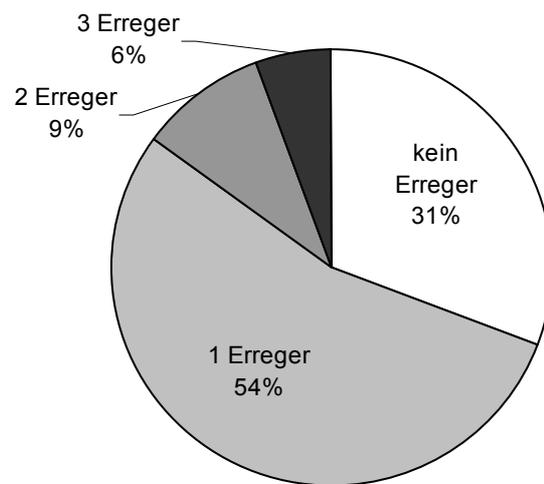


Abb. 15: Prozentualer Anteil der Erregeranzahlen pro Patient .

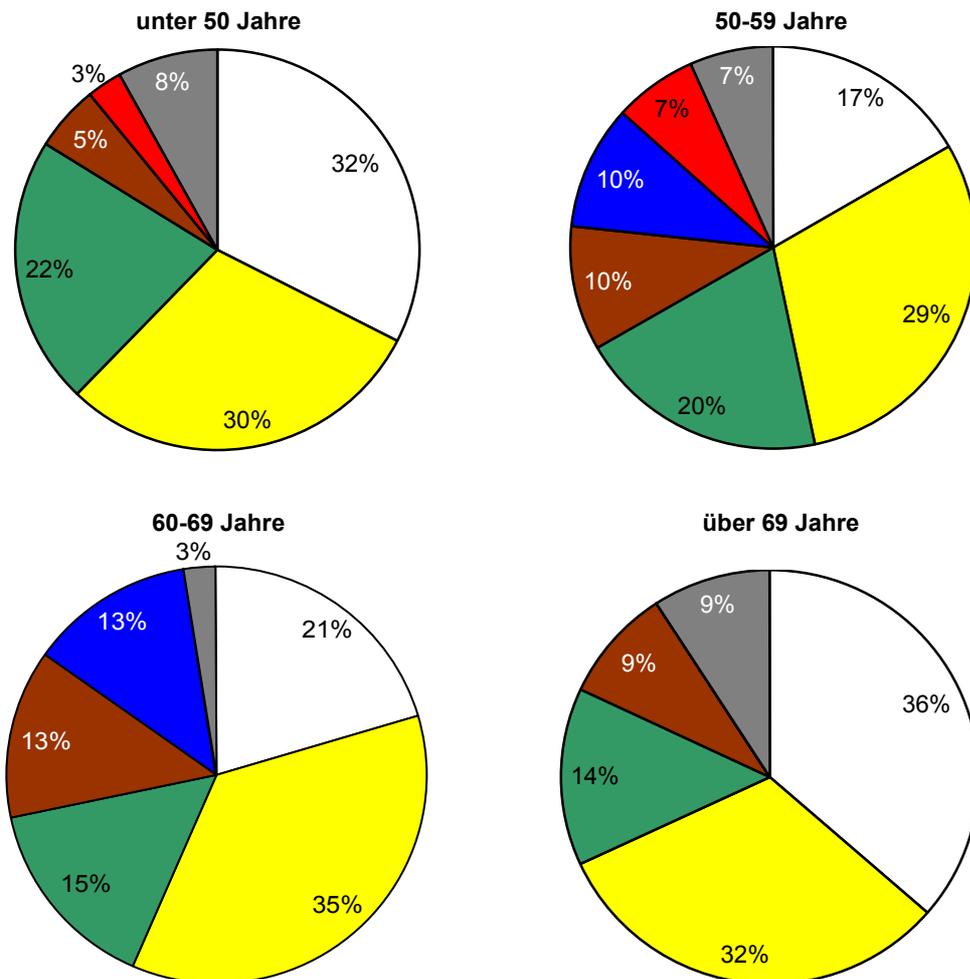


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der Erregergruppen (□ = kein Erreger, ■ = Staphylokokken, ■ = Streptokokken, ■ = Enterokokken, ■ = Enterobacteriaceae, ■ = Pilze, ■ = andere Erreger) in den Altersgruppen.

ersatz oder Herzschrittmacherelektroden), in einem Fall, weil ein Patient regelmäßig hämodialysiert werden musste.

Die Verteilung der Erreger in den einzelnen Altersgruppen unterscheidet sich am deutlichsten in der Fallgruppe ‚ohne Erreger‘. Wie in Abbildung 16 dargestellt, variieren hier die Anteile zwischen 17 und 36%, wobei eine Alterstendenz nicht eindeutig festzustellen ist. In der jüngsten und in der ältesten Altersgruppe ist der Prozentsatz der Fälle, bei denen kein Erreger nachgewiesen werden kann, mit 32 bzw. 36% besonders groß. Der Anteil an Staphylokokken ist dagegen über die Altersklassen nahezu konstant (29-35%). Der Anteil von Streptokokken nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab und liegt bei Werten zwischen 14 und 22%. Damit sind beide Werte unter denen der Literatur, spiegeln aber die gleiche Tendenz wider, nämlich

die Abnahme der Streptokokkeninfektionen mit zunehmendem Alter. Enterokokken kommen in allen Altersgruppen vor und liegen anteilig bei 5 bis 13% mit dem Maximum in der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen. Auch hier bewegen sich die Ergebnisse literaturkonform<sup>87</sup>. Die Enterobacteriaceae gelten als weitgehend gleichbleibender Anteil an den Endokarditiden, über alle Altersgruppen hinweg. Dass in dieser Stichprobe lediglich in den beiden mittleren Altersgruppen Fälle dokumentiert werden, ist vermutlich ein statistisches Problem der kleinen Stichprobe (es handelt sich um 3 bzw. 5 Fälle).

Bei den Pilzen, die auch in der Literatur in allen Altersgruppen nur selten festgestellt werden<sup>87</sup>, handelt es sich mit insgesamt 3 Fällen ebenfalls um keine statistisch verwertbaren Zahlen. Unter Berücksichtigung der Größe der Stichprobe und der damit zusammenhängenden Phänomene, stimmt die Verteilung der Erreger in den Altersgruppen mit den Literaturangaben weitgehend überein.

#### **4.9 Therapie**

Bei der Behandlung der infektiösen Endokarditis lassen sich zwei grundsätzliche Therapiemethoden unterscheiden. Zum einen die rein konservativ medikamentöse Behandlung mit Antibiotika als Kernelement und zum anderen die operativ chirurgische Behandlung, bei der die konservative Therapie durch einen operativen Eingriff (meist eine Klappenersatzoperation) ergänzt wird. Das Zusammenspiel beider Fachrichtungen und die gemeinsame Entscheidung, zum richtigen Zeitpunkt die Indikation zur Operation zu stellen oder abzulehnen, ist eine der Hauptaufgaben in der Behandlung der Endokarditis.

In Abbildung 17 wird den verschiedenen Ausgangssituationen gegenübergestellt, welche der beiden Therapieformen prozentual jeweils zum Einsatz kam. In der Gesamtstichprobe werden zwei von drei Patienten operativ und nur jeder Dritte konservativ versorgt. Schon auf den ersten Blick lassen sich bei bestimmten Erreger- und Altersgruppen deutliche Abweichungen des Verteilungsmusters erkennen. Beim Nachweis von Enterokokken, Enterobacteriaceae, Pilzen und anderen Erregern, sowie bei Patienten ohne Erregernachweis weicht das Verhältnis zwischen operativer und konservativer Therapie nur wenig vom Gesamtverhältnis ab. Es werde fast die Hälfte (46%) der Staphylokokkeninfektionen rein konservativ behandelt und 83% der Streptokokkeninfektionen werden operativ versorgt. Der Schluss, dass Streptokokken am Endokard und den Herzklappen eine destrukturierende Wirkung haben als Staphylokokken und auch die anderen Erreger, und deshalb mehr Operationen mit

Klappenersatz notwendig sind, liegt zwar nahe, lässt sich letztendlich aber nicht nachweisen. Die verschiedene Virulenz der einzelnen Erreger könnte dafür verantwortlich sein, ob eine infektiöse Endokarditis fulminant oder subakut verläuft. Dabei können in jeder Spezies Erreger unterschiedlicher Virulenz auftreten.

Wie in Abbildung 11 gezeigt, dauert der Nachweis einer Streptokokkeninfektion länger als der einer Staphylokokkeninfektion, und deshalb beginnt erst in einem späteren Krankheitsstadium (mit bereits eingetretenen Schäden am Endokard) eine Behandlung. Vielfach muss diese Therapie dann, vermutlich aufgrund drohender Komplikationen, aggressiver und radikaler erfolgen, als bei der im Durchschnitt früher erkannten Staphylokokkenendokarditis.

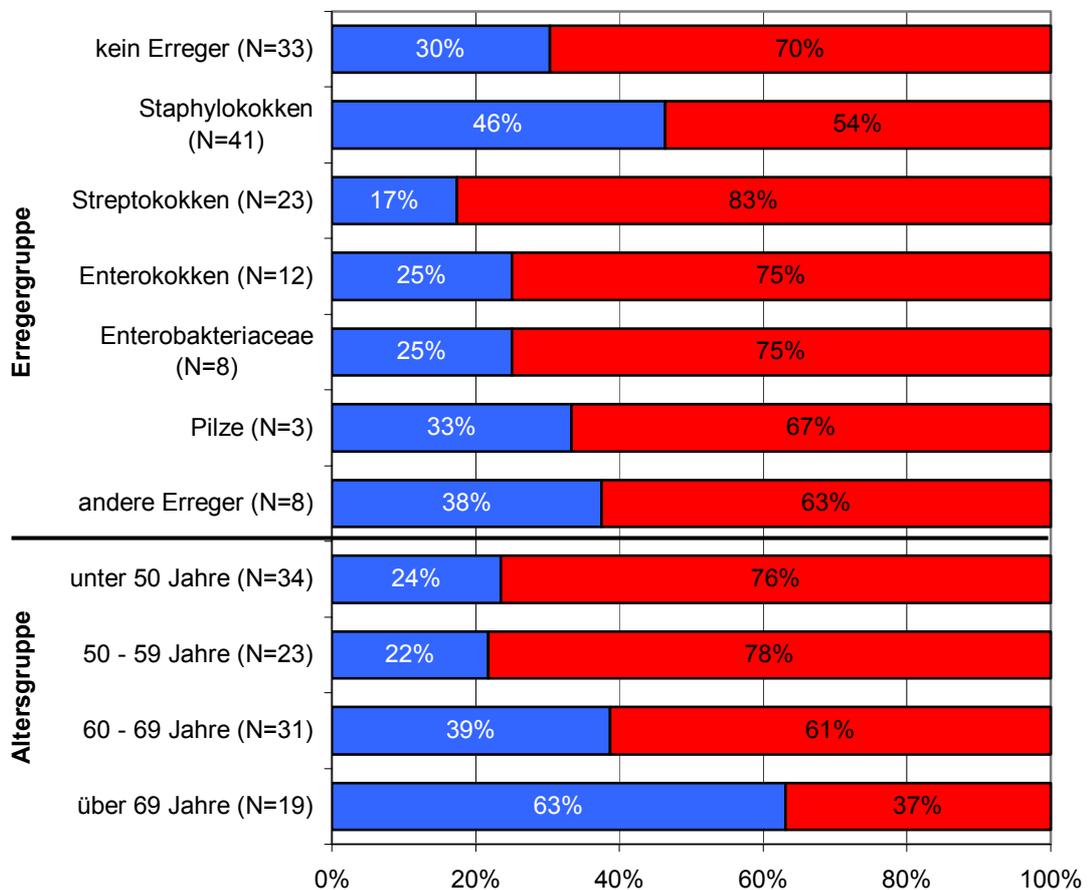


Abb. 17: Prozentuale Verteilung der Therapieform (■ = konservativ, ■ = operativ) bei den Erreger- bzw. Altersgruppen.

Die in Abbildung 17 dargestellte Verteilung von operativer versus rein konservativer Therapie in den verschiedenen Altersgruppen entspricht den Erwartungen und den Erkenntnissen der bisherigen Publikationen. Eine Operation am offenen Herzen mit Klappenersatz stellt eine große Belastung für den Körper dar und so überrascht

es nicht, dass man versucht, mit höherem Alter der Patienten und dementsprechend auch zunehmenden Begleiterkrankungen, eine derartig belastende Operation zu umgehen. Dieser Einschätzung folgend wurden in der hier erhobenen Stichprobe in den beiden jüngeren Altersklassen über 75% der Patienten operativ versorgt, wohingegen bei den über 69-jährigen lediglich 37% chirurgisch behandelt werden. In der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen werde mit 61% Operationen etwa die Größenordnung der Gesamtstichprobe erzielt.

Die Therapie der infektiösen Endokarditis war in den neunziger Jahren genauso wie heute stark von den jeweils gültigen Therapieleitlinien geprägt. Beim Verdacht auf eine Endokarditis wurden und werden bestimmte Antibiotika gegeben, die ein breites Spektrum an Erregern abdecken, aber noch keine erregerspezifische Therapie darstellen. Diese Behandlung wird deshalb auch als unspezifische Antibiotika-behandlung bezeichnet.

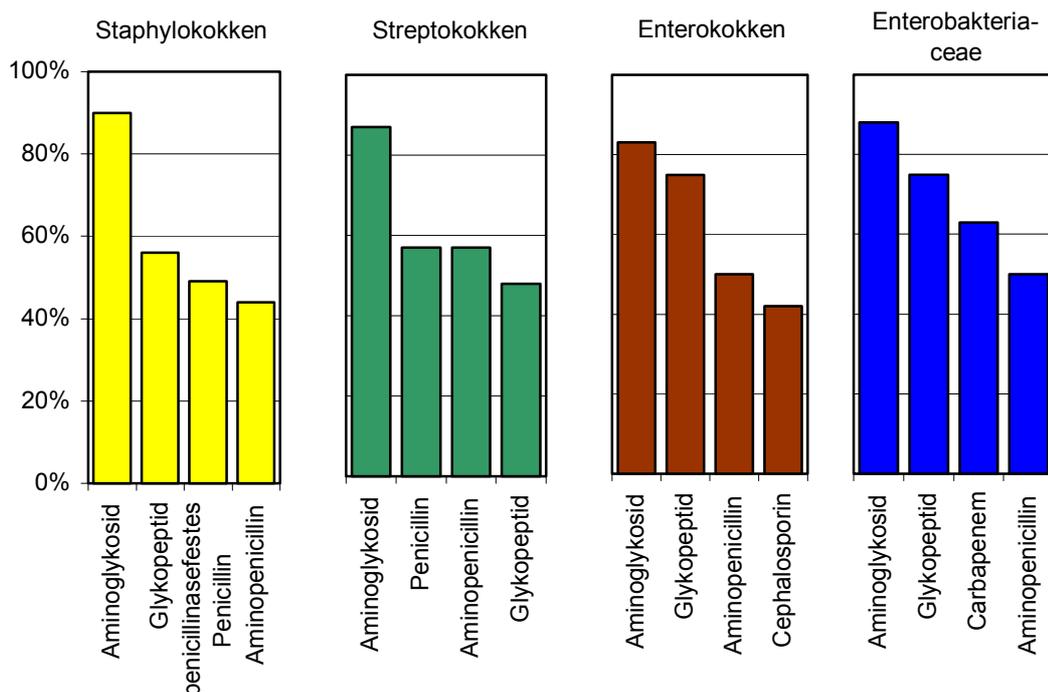


Abb. 18: Prozentuale Verteilung der jeweils vier häufigsten Antibiotika bei den vier häufigsten Erregergruppen (■ = Staphylokokken, ■ = Streptokokken, ■ = Enterokokken, ■ = Enterobakteriaceae).

Antibiotika, die ein breites Spektrum abdecken und gleichzeitig zur Endokardistherapie empfohlen werden, sind Aminoglykoside, Glykopeptide und Aminopenicilline. In Abbildung 18 sind die vier häufigsten Erregergruppen mit den vier jeweils prozentual am häufigsten als Therapie verwendeten Antibiotika dargestellt. Lediglich

in einem der vier verwendeten Antibiotika unterscheidet sich die Therapie der verschiedenen Erregergruppen. Die drei unspezifischen Antibiotika werden jeweils von einem vierten Antibiotikum ergänzt, das den gefundenen Erreger meist spezifischer bekämpft. Die endgültige Wahl eines erregerspezifischen Antibiotikums sollte aber nach dem jeweiligen Resistogramm erfolgen.

Bei den Staphylokokken ist das ein penicillinasefestes Penicillin, das in etwa der Hälfte der Fälle (49%) mit Staphylokokkennachweis in der Blutkultur zur Anwendung kommt. Bevorzugt (90%) kommt aber, wie auch in den übrigen dargestellten Erregergruppen, ein Aminoglykosid (in den meisten Fällen Gentamicin) zum Einsatz.

Bei der Behandlung von Streptokokkeninfektionen spielt nach wie vor Penicillin eine Hauptrolle, so dass die zahlreichen Anwendungen (57% der Streptokokkeninfektionen) in dieser Erregergruppe nicht überraschen.

Bei der Behandlung einer Enterokokkeninfektion werden Aminoglykoside, Glykopeptide und Aminopenicilline (teilweise auch in Kombination) empfohlen, genauso wie zur Therapie bei Endokarditisverdacht. Da hier die spezifische und die unspezifische Therapie übereinstimmen, wurden in Abbildung 18 als vierthäufigste Antibiotikagruppe (41%) die Cephalosporine genannt, die aber zur spezifischen Behandlung der Enterokokken nicht in Frage kommen, da Enterokokken gegen alle Cephalosporine unempfindlich sind. Ein anderer Grund für die häufige Verwendung der Cephalosporine könnte sein, dass bei 42% der Enterokokkeninfektionen gleichzeitig noch ein anderer Keim nachgewiesen werden konnte und ein Cephalosporin zur Behandlung dieses weiteren Erregers verabreicht wird.

Die Gruppe der Enterobacteriaceae ist groß und heterogen. Deshalb ist auch die Behandlung des jeweiligen Keims sehr unterschiedlich. Die meisten sprachen jedoch gut auf Carbapeneme an. Auf Grund der Heterogenität ist es hier besonders wichtig, eine spezifische Behandlung nach dem jeweiligen Resistogramm einzuleiten.

Ein weiterer wichtiger Unterschied bei der antibiotischen Therapie ist neben der Wirkstoffgruppe die jeweilige Darreichungsform. Bei der intravenösen Gabe kann schnell ein therapeutischer Wirkspiegel erreicht werden. Das ist besonders zu Beginn der Therapie sinnvoll. Eine ambulante Verabreichung ist jedoch nicht möglich und damit eine Hospitalisierung notwendig. Manche Antibiotika können auch überhaupt nicht oral verabreicht werden. Eine längere Antibiotikabehandlung wird demzufolge in aller Regel anfangs intravenös gegeben. Im weiteren Verlauf wird dann auf ein oral verfügbares Antibiotikum umgestellt. Insgesamt wird in der vorliegenden

Stichprobe im Durchschnitt knapp mehr als ein Monat lang mit einem intravenösen Antibiotikum behandelt und zusätzlich (im Normalfall im Anschluss daran) eine orale antibiotische Therapie für etwa ein bis zwei Monate angesetzt oder empfohlen (vgl. Abb. 19). Deutliche Ausnahme bei der Behandlung bildet die Erregergruppe der Enterobacteriaceae, die im Durchschnitt fast zwei Monate lang mittels intravenöser antibiotischer Therapie behandelt wird. Streptokokkeninfektionen werden insgesamt im Durchschnitt deutlich länger behandelt als die meisten anderen Erregergruppen, wobei hier speziell die orale Antibiotikabehandlung prolongiert stattfindet. Pilzinfektionen dagegen können, nicht zuletzt wegen der guten oralen Verfügbarkeit der Antimykotika, mit kurzen intravenösen Anteilen behandelt werden. Ohne Erregernachweis (die infektiöse Endokarditis war trotzdem gesichert) ist besonders die orale Antibiotikatherapie mit etwa eineinhalb Monaten überdurchschnittlich lang, während der Zeitraum der intravenösen Behandlung sich wieder über etwa einen Monat erstreckt.

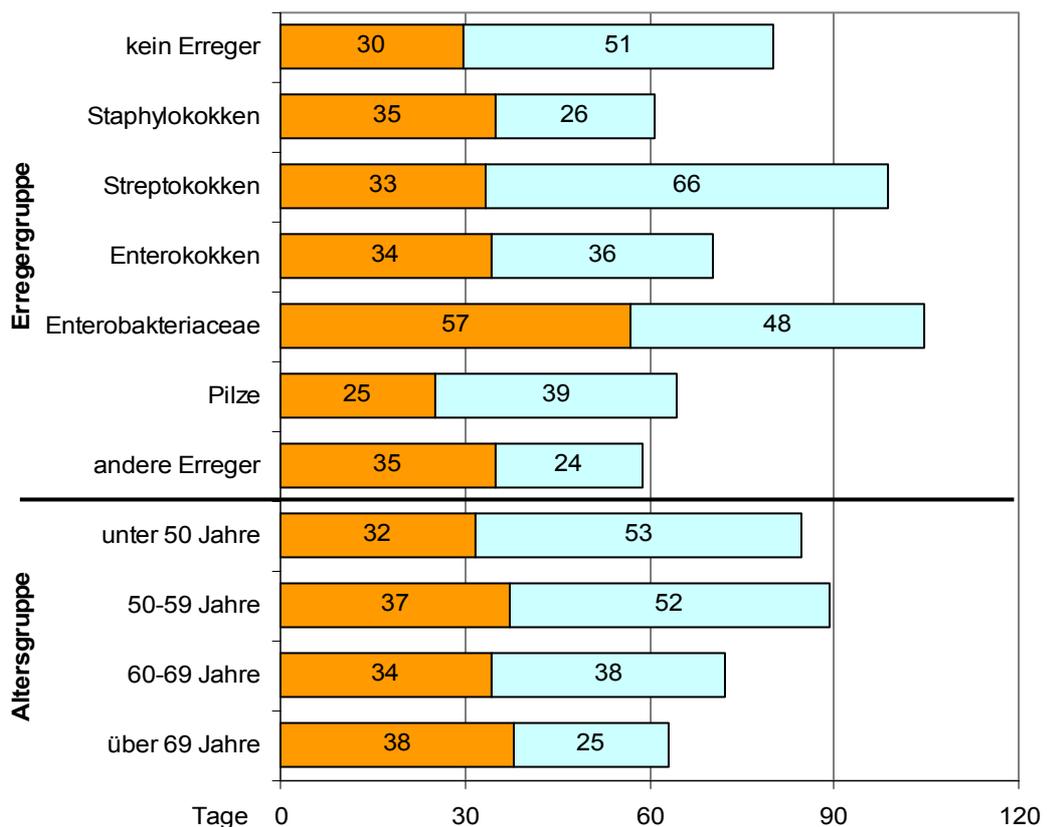


Abb. 19: Dauer der antibiotischen Behandlung (■ = intravenös, ■ = peroral) in Tagen. Die Dauer der oralen Therapie wurde anhand des im Entlassungsbriefe empfohlenen Zeitraums bestimmt.

Bei der Betrachtung der intravenösen antibiotischen Behandlung (vgl. Abb. 19) in den Altersgruppen kann kein eindeutiger Unterschied festgestellt werden. Die Behandlung erstreckt sich hierbei über durchschnittlich fünf Wochen. Anders ist das im oralen Bereich. Während in den beiden jüngeren Altersgruppen die Behandlungsdauer bei etwa 7 Wochen liegt, wird mit zunehmendem Alter die orale antibiotische Behandlung deutlich kürzer. In den beiden jüngeren Altersgruppen erstreckt sich die Gesamtbehandlungsdauer auf fast drei Monate und wird dann in der Altersgruppe der über 70-jährigen im Durchschnitt auf eine Behandlungsdauer von nur noch etwa zwei Monaten reduziert.

Die exakte antibiotische Behandlung nach den jeweils gültigen Therapieleitlinien erfolgt initial nur in einigen wenigen Fällen (10%). Weitere 25% der Behandlungen erfolgen zwar mit den empfohlenen Medikamenten, werden jedoch zu niedrig dosiert, zu kurz verabreicht oder durch andere Pharmaka ersetzt. Der bei weitem größte Teil der Patienten (40%) wird nur teilweise nach den Therapieempfehlungen behandelt (z.B. nur eines der empfohlenen Medikamente wird verordnet oder es wird erst mehr als 7 Tage nach der Diagnosesicherung mit der Therapie begonnen). In 23% der Fälle erfolgt die antibiotische Behandlung völlig ohne Berücksichtigung der entsprechenden Therapieleitlinien.

Die Auswertung der Komplikationen bei der jeweils angewendeten „Leitlinien-treue“ wirft bei den vorliegenden (wenigen) Daten kein gutes Licht auf die Empfehlungen der AHA von 1995. Unter den exakt angewendeten Therapieschemata ist mit 27% die höchste Letalität zu verzeichnen, die sogar die Letalität von 16% der „nicht-leitlinien-gerecht“ behandelten Patienten übertrifft. Möglicherweise werden leichtere Verläufe nicht mit der Konsequenz nach den Leitlinien behandelt, wie besonders schwere Fälle, bei denen man sich lieber auf die Empfehlungen der entsprechenden Organisationen verlassen möchte.

Therapieleitlinien sind eine vergleichsweise junge Errungenschaft der Medizin. Die älteste Empfehlung, in der das damals aktuelle Wissen über die infektiöse Endokarditis gesammelt und gefiltert wiedergegeben wurde, stammt wohl aus dem Jahre 1989. Auch danach sind die Leitlinien als Empfehlung zu verstehen, die an die speziellen Gegebenheiten im Einzelfall angepasst werden muss und deshalb ist es nicht als richtig oder falsch zu werten, dass so viele Behandlungen von den gültigen Leitlinien abweichen.

#### 4.10 Behandlungsdauer

Gerade im „DRG-Zeitalter“ und in der Zeit abnehmender finanzieller Spielräume ist die Dauer der stationären Behandlung ein wichtiger medizinökonomischer Faktor. Aber auch der vorwiegend klinisch tätige Arzt, bei dem der Patient und nicht die Finanzen im Mittelpunkt stehen, wird mit Ausdehnung der Hospitalisierungsdauer vor zunehmende Probleme gestellt. Nosokomiale Infektionen sind nicht zu unrecht gefürchtet und besonders schwierig in der Behandlung. Sie stellen mit längerer Liegedauer der Patienten auch ein größeres Risiko dar.

Dass die stationäre Behandlung in den meisten in Abbildung 20 dargestellten Gruppen mit operativen Eingriffen deutlich länger dauert, als bei konservativem Behandlungskonzept, dürfte keine Überraschung sein. Die Endokarditispatienten werden zunächst alle einer konservativen Therapie und ausführlichen Diagnostik unterzogen, bevor die Entscheidung für oder gegen eine Operation fällt, so dass eine operative Versorgung die konservative stationäre Behandlung ergänzt.

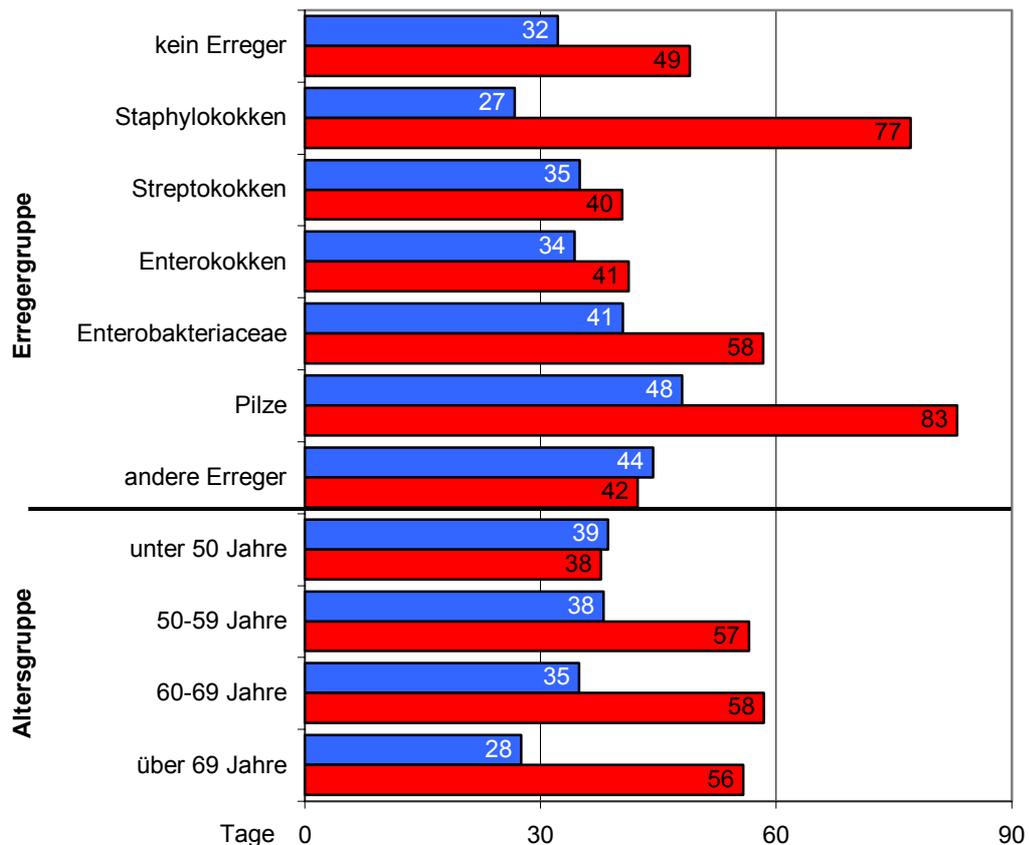


Abb. 20: Dauer der stationären Behandlung im UKK (■ = konservativ, ■ = operativ) in Tagen bei den verschiedenen Erreger- und Altersgruppen (vgl. Kapitel 5.2).

Geht man zusätzlich davon aus, dass die schwierigeren und komplizierteren Verläufe letztendlich operiert werden, so gibt es eine weitere Ursache für die länger dauernde Behandlung der operativ versorgten Patienten. Aus diesem Grund ist auch der Vergleich zwischen den Therapiegruppen ‚operativ‘ und ‚konservativ‘ stets schwierig und mit Vorsicht zu betrachten. Innerhalb einer Behandlungsgruppe sind Vergleiche zwischen den verschiedenen Erregergruppen bzw. Altersgruppen durchaus legitim und sinnvoll.

Wie in Abbildung 20 dargestellt, variiert die konservative stationäre Behandlungsdauer in den Erregergruppen zwischen einem und eineinhalb Monaten. Am kürzesten ist die konservative Behandlungsdauer in der Gruppe der Staphylokokkeninfektionen (27 Tage). Die längste Hospitalisierung erfolgt bei Pilzinfektionen (48 Tage) und Infektionen mit anderen seltenen Erregern (44 Tage), wobei die Gruppe der Pilzinfektionen mit nur drei Fällen nicht als repräsentativ gelten kann.

Unter den operativ versorgten Fällen herrscht eine deutlich größere Bandbreite bei der stationären Behandlungsdauer. Bei Streptokokkeninfektionen verweilen die Patienten (40 Tage) kaum länger als ohne Operation (35 Tage) im Krankenhaus, ähnlich wie bei einer Enterokokkeninfektion. Bei operativer Versorgung von Staphylokokken- bzw. Pilzinfektionen erfolgt dagegen eine Hospitalisierung für ca. 80 Tage. Gerade die Fallgruppe mit Staphylokokkennachweis, die eine besonders kurze Behandlungsdauer unter konservativen Bedingungen aufweist, bedarf einer besonders langen Behandlungsdauer bei operativer Versorgung. Vermutlich haben auch solche Fakten Einfluss auf die in Abbildung 17 bereits dargestellte Verteilung der Behandlungsregime, bei der gerade die Staphylokokkeninfektionen einen überdurchschnittlichen Anteil an kurzen konservativen Behandlungen aufweisen.

Beim Vergleich zwischen den Altersgruppen fällt auf, dass mit zunehmendem Alter die Dauer der konservativen Behandlung von 39 Tagen bei den ‚unter 59-jährigen‘ auf 28 Tage bei den ‚über 69-jährigen‘ kontinuierlich abnimmt. Ein besseres Ansprechen auf die antibiotische Therapie mit zunehmendem Alter ist wohl fragwürdig. Vermutlich liegt die Ursache darin, dass die mit dem Alter ansteigende Anfälligkeit für nosokomiale Infektionen und Komplikationen aufgrund des operativen Eingriffes allseits bekannt war und dass man versucht, den Aufenthalt im Krankenhaus mit zunehmendem Alter auf ein Minimum zu reduzieren.

Die Behandlungsdauer bei operativen Eingriffen ist zunächst in der jüngsten Altersgruppe kurz (38 Tage) und sogar knapp kürzer als bei einer konservativen Behandlung. Sie steigt dann aber sprunghaft auf gleichbleibende ca. 57 Tage bei den

Altersgruppen über 50 Jahren an. Ab einem Alter von 50 Jahren ist in der vorliegenden Stichprobe eine schnell ansteigende Behandlungszeit bei operativer Versorgung zu beobachten. Operativ behandelte Patienten im Alter von 50 Jahren und mehr werden durchschnittlich 20 Tage länger behandelt als die jüngeren Patienten.

Als Vergleichswert für die mittlere Behandlungsdauer von Patienten mit infektiöser Endokarditis in ganz Deutschland sollen die Verweildauer-Angaben des DRG-Systems dienen. Unter konservativer Behandlung (F61Z) wird mit einer mittleren Verweildauer von 16 Tagen kalkuliert. Die obere Grenzverweildauer liegt bei 31 Tagen. Je nach operativer Behandlung (F03Z, F04A oder F04B) wird die mittlere Verweildauer zwischen 11 und 21 und die obere Grenzverweildauer zwischen 20 und 36 Tagen angenommen. Auch wenn man annimmt, dass die Aufenthalte in den vergangenen 7 Jahren kürzer wurden, so ist die durchschnittliche Verweildauer in der vorliegenden Stichprobe, besonders bei operativem Behandlungsregime, deutlich länger als die im DRG-System veranschlagten Werte.

#### **4.11 Komplikationen**

Wie bereits erwähnt, ist es beim Vergleich der Komplikationen besonders spannend, die operative Behandlungsgruppe der konservativen gegenüberzustellen. Aus den bereits genannten Gründen ist dies nur bedingt und nur mittels Häufigkeitsverteilungen möglich, da bei der Wahl des Behandlungsschemas keine Randomisierung erfolgte und diese selbstverständlich auch ethisch nicht vertretbar wäre. Trotzdem soll hier versucht werden, einige Bewertungen bezüglich der aufgetretenen Komplikationen bei den unterschiedlichen Behandlungsmethoden zu erstellen. Weitere Schwierigkeiten brachte die kleine Fallzahl mit sich, da sich schon insgesamt nur sehr wenige Komplikationen ergaben.

In Abbildung 21 ist die Verteilung aller erfassten Komplikationen bei infektiöser Endokarditis dieser Stichprobe aufgeführt. Wie erwartet, ist der Anteil der Fälle ohne Komplikation bei konservativer Behandlung deutlich höher als bei operativer Versorgung. Diese Verteilung entspricht genau den Erklärungsmodellen, die schon angeführt wurden. Schwere und komplizierte Verläufe werden mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger operativ versorgt, so dass der niedrigere Anteil an Komplikationsfreiheit bei OP-Patienten sowohl an der Operation selbst, als auch an der Schwere der Fälle liegen könnte. Im Gegensatz dazu überraschte die Verteilung der Letalität. Rechnet man aus den eben angeführten Gründen mit einer höheren Letalität bei operativer Versorgung, so stellt sich hier ein ausgeglichenes Verhältnis dar. In der

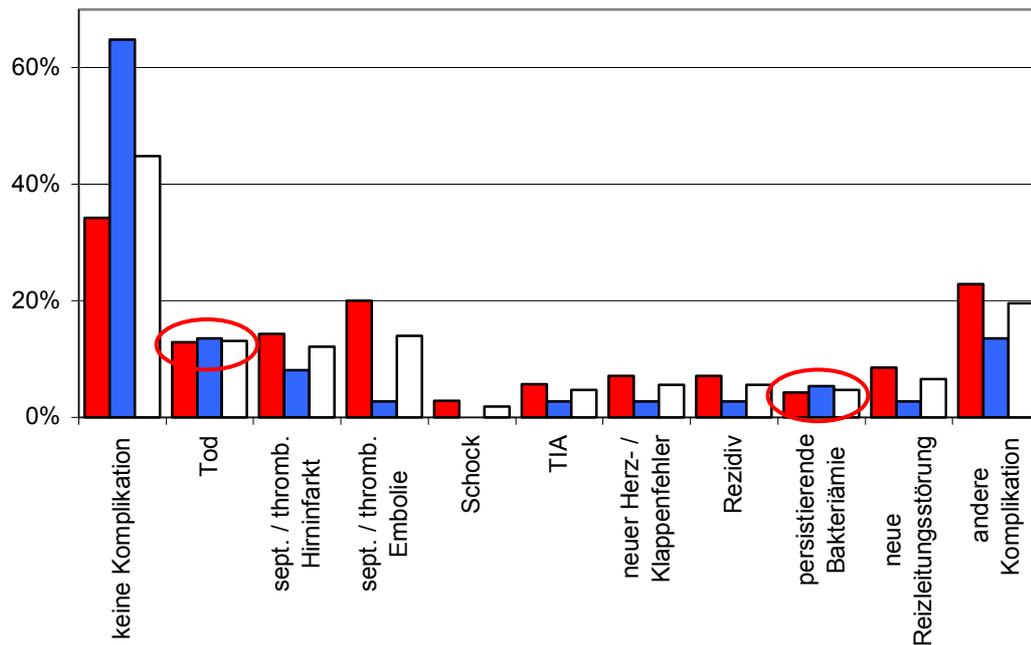


Abb. 21: Prozentuale Verteilung der Komplikationen bei den Therapieformen (■ = operativ, ■ = konservativ, □ = gesamt) (vgl. Kap. 4.1.4).

vorliegenden Stichprobe machte es also für die Letalität der infektiösen Endokarditis keinen Unterschied, ob konservativ oder operativ behandelt wird.

Ein ähnliches Ergebnis, aber weniger überraschend, liegt bei der persistierenden Bakteriämie vor. Im Rahmen des operativen Eingriffes sollte der kardiale Infektionsherd saniert werden und deshalb auch eine persistierende Bakteriämie ausgeschlossen werden. Bei der konservativen Behandlung sollte die Eradikation des Erregers ebenfalls das angestrebte Ziel sein. Das lässt sich aber auf medikamentösem Weg deutlich weniger radikal erreichen, da unter anderem die Dosierung der Antibiotika auf Grund von Nebenwirkungen nicht immer soweit gesteigert werden kann, dass der Infektionsherd mit einer optimalen Wirkkonzentration behandelt wird.

Alle anderen Komplikationen treten erwartungsgemäß im operativen häufiger als im konservativen Behandlungsschema auf. Besonders deutlich tritt dies bei der Komplikation „septische / thrombotische Embolie“ zu Tage, die wohl als typische operative Komplikation zu werten ist und etwa 20% Inzidenz unter den operierten Endokarditispatienten erreicht.

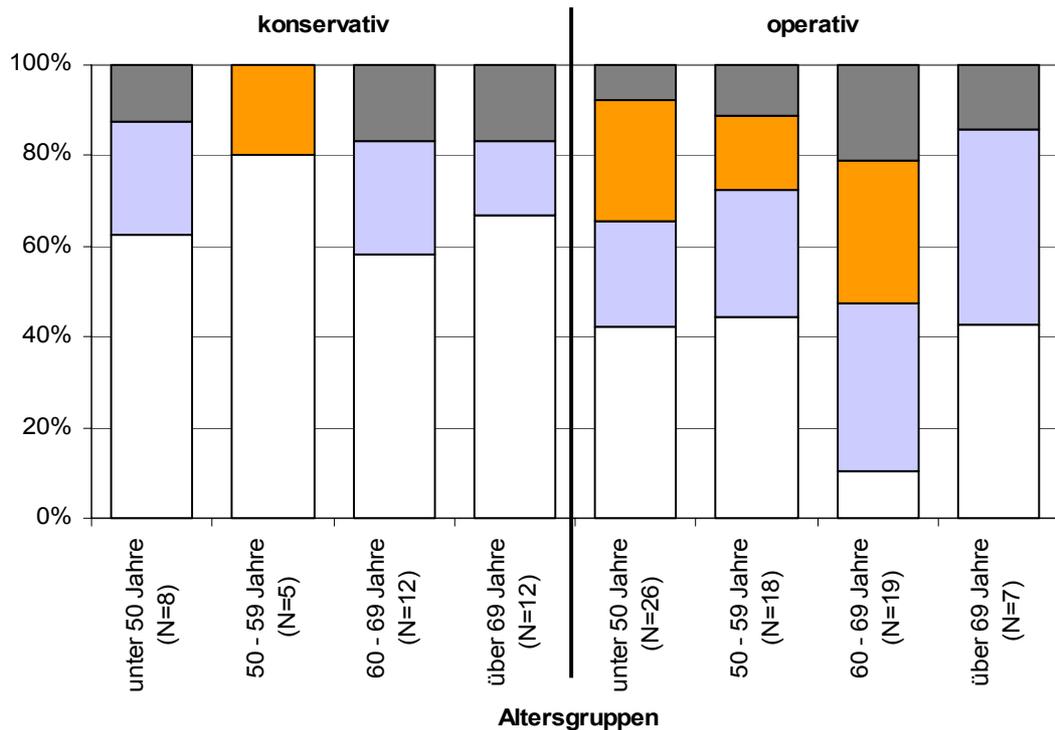


Abb. 22: Schweregrad der Komplikationen (□ = keine Komplikation; ■ = leichte Komplikationen: TIA, Rezidiv, persistierende Bakteriämie, neuer Herzklappenfehler und neue Reizleitungsstörung; ■ = schwere Komplikationen: Schlaganfall, Schock und Embolie; ■ = Tod) in den Altersgruppen und Therapieformen in Prozent von allen Fällen dieser Altersgruppe (vgl. Kapitel 5.2).

Betrachtet man die Verteilung der Komplikationen in den Altersgruppen und fasst zusätzlich noch die Komplikationen in Gruppen nach dem Schweregrad (vgl. Kap. 4.1.2) zusammen, ergibt sich Abbildung 22.

Bei der konservativen Behandlung laufen über 60% der Fälle ohne jegliche Komplikation ab, trotz der zum Teil erheblichen möglichen Nebenwirkungen der Antibiotika sowie der Schwierigkeiten, die die infektiöse Endokarditis mit sich bringen kann. Insgesamt bleiben sogar beachtliche 80% ohne schwere oder lebensbedrohliche Komplikation. Abgesehen von der sehr kleinen Gruppe (N = 5) im Alter zwischen 50 und 59 Jahren war keine altersspezifische Veränderung in der Verteilung der Komplikationen festzustellen. Co-Morbidität, die die Behandlung mit Antibiotika erschweren könnte, scheint entweder keinen Einfluss auf die hier erfassten Komplikationen zu haben oder wird von den behandelnden Ärzten zuverlässig erkannt und therapiert.

Im operativen Teil der Abbildung 22 sind insgesamt deutlich mehr Komplikationen dokumentiert. In Bezug auf die Letalität zeigt sich dabei ein eindeutiger Gipfel in

der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen. Hier steigt sie bis auf 20% an, während sie bei jüngeren Patienten bis unter 10% und auch bei den Älteren auf etwa 15% zurückgeht. In der Verteilung der schweren Komplikationen lässt sich kein Schema erkennen und auch das Fehlen schwerer Komplikationen in der Altersgruppe der über 69-jährigen ist bei einer Fallzahl von sieben in dieser Gruppe nicht sehr aussagekräftig.

In ähnlicher Weise wie die Altersgruppen sollen jetzt die Erregergruppen auf die resultierenden Komplikationen im Rahmen einer infektiösen Endokarditis hin untersucht werden. Da hierbei noch mehr Untergruppen mit teilweise noch kleineren Fallzahlen entstehen, wurde auf die Darstellung eines Teiles der Erregergruppen (Pilze, Enterobacteriaceae und andere Erreger) verzichtet.

Unter einer konservativen Therapie bringen vor allem Fälle ohne Erregernachweis schwerwiegende Komplikationen mit sich. Der Grund liegt im Fehlen einer spezifischen Therapieoption. Die infektiöse Endokarditis ist in diesen Fällen durch

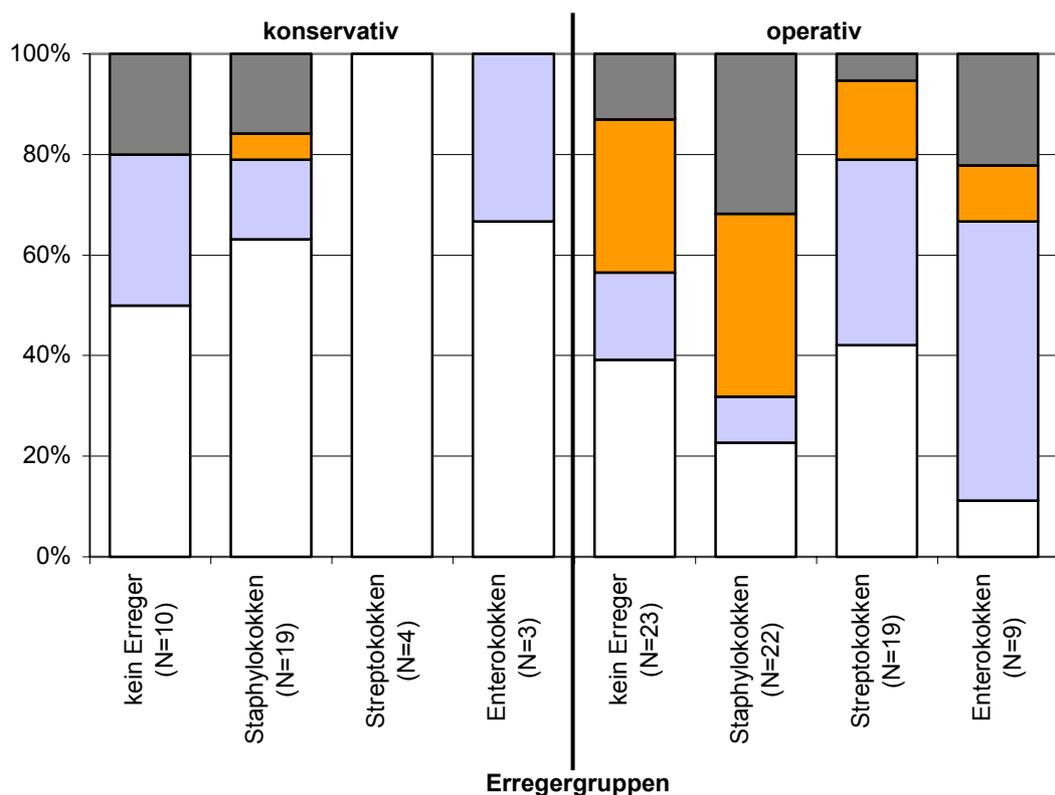


Abb. 23: Schweregrad der Komplikationen (□ = keine Komplikation; ■ = leichte Komplikationen: TIA, Rezidiv, persistierende Bakteriämie, neuer Herzklappenfehler und neue Reizleitungsstörung; ■ = schwere Komplikationen: Schlaganfall, Schock und Embolie; ■ = Tod) in den Erregergruppen und Therapieformen in Prozent von allen Fällen dieser Erregergruppe.

andere Kriterien bestätigt. Es fehlen aber der Erregernachweis und damit das für die spezifische Therapie so wichtige Antibiogramm als Therapieempfehlung. Diese Situation erhöht die Letalitätsrate (hier auf durchschnittlich 20%). Ob die angewandte unspezifische Antibiotikatherapie eine Wirkung zeigt, kann nur anhand klinischer und paraklinischer Parameter, wie Fieber, Leukozytenzahl oder CRP kontrolliert werden. Bei der operativen Versorgung dagegen spielt der Erregernachweis eine untergeordnete Rolle. Dem entsprechend ist hierbei (verglichen mit den anderen operativ versorgten Erregergruppen) ein relativ komplikationsarmes Ergebnis mit knapp 60% der Fälle ohne oder nur mit leichten Komplikationen zu verzeichnen.

Ebenfalls schwierig ist die konservative Behandlung der Erreger aus der Gruppe der Staphylokokken. Besonders *Staphylococcus aureus* neigt in zunehmendem Maße zur Entwicklung von Resistenzen, die in jüngster Zeit auch eine Behandlung mit „Reserveantibiotika“ wirkungslos werden lässt. 20% schwerer oder letaler Komplikationen bei konservativer Therapie spiegeln das wider. Auch bei operativem Vorgehen, das immer von einer perioperativen Antibiotikabehandlung begleitet wird, zeigen sich diese Probleme in einer überdurchschnittlich hohen Anzahl an Todesfällen und schweren Komplikationen.

Zur Behandlung der Streptokokken gibt es mit Penicillinen und Makroliden zuverlässige, günstige und gut verträgliche Medikamente, die eine vergleichbare Problematik bei den untersuchten Fällen gar nicht erst auftreten lassen (vgl. Abb. 23). Bei konservativer Behandlung (allerdings sehr kleine Stichprobe) treten keine Komplikationen auf. Bei operativer Therapie werden die niedrigste Letalitätsrate sowie ein sehr niedriger Anteil an schweren Komplikationen unter den operativ versorgten Patienten dokumentiert.

Enterokokkeninfektionen im Rahmen der operativen Endokarditistherapie gehen mit einem hohen Anteil an leichten Komplikationen einher, zwar bleiben knapp 11% der Fälle komplikationsfrei, aber 33% erleiden eine schwere oder letale Komplikation. Die Beurteilung der konservativ behandelten Fälle ist aufgrund der niedrigen Fallzahl kaum möglich.

## 5. Diskussion

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 5.1.1 Geschlecht

In Kapitel 4.3 wurde bereits die Verschiebung der Geschlechterverteilung mit zunehmendem Alter zu den Frauen hin erwähnt. Es wurde auch dort ein erster Erklärungsversuch unternommen, der allein aber nicht ganz befriedigend wirkt.

Aus dem Vergleich mit den Daten des Statistischen Bundesamtes Deutschland von 2001/2002 erfährt man, dass bis zu einem Alter von etwa 70 Jahren die Geschlechterverteilung in der Gesamtbevölkerung ziemlich genau ausgeglichen ist (vgl. Tab. 12). Erst in noch höherem Alter sinkt der Männeranteil deutlich ab. Für die Auswertung der Daten bedeutet das, dass davon auszugehen ist, dass nicht der gesamte beobachtete Effekt der Verschiebung des Männer-Frauen-Verhältnisses in der Studie demographisch zu erklären ist.

Tab. 12: Geschlechterverteilung in den Altersgruppen verglichen mit der Geschlechterverteilung in der Gesamtbevölkerung (■ = unter 50 Jahre, ■ = 50 bis 59 Jahre, ■ = 60 bis 69 Jahre, ■ = über 69 Jahre) (vgl. Tab. 12)

Altersgruppe	unter 50 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	über 69 Jahre	Gesamt
M / W in der Stichprobe	1,8	1,6	1,2	1,1	1,4
M / W bundesweit*	n.n.	1,0	1,0	0,6	1,0
$\Delta$ (M / W)	--	0,6	0,2	0,5	0,4

\* errechnet aus Werten des Statistischen Bundesamtes Deutschland für die Jahre 2001/2002<sup>1</sup>

Anscheinend spielt hier auch eine epidemiologische Komponente eine Rolle, wonach Männer mit zunehmendem Alter unempfindlicher oder Frauen mit zunehmendem Alter empfindlicher gegenüber den Erregern der infektiösen Endokarditis werden. Verdeutlicht wird das auch an den Differenzwerten zwischen dem Männer-Frauen-Verhältnis der Stichprobe und dem der Gesamtbevölkerung. In der Altersgruppe ‚60 bis 69 Jahre‘ geht diese Differenz sogar auf  $\Delta = 0,2$  zurück. Das bedeutet, dass die Verteilung in der Stichprobe fast an die in der bundesweiten Gesamtbevölkerung heran kommt und es dafür keinen demographischen Grund gibt. Zusätzlich konnte in der Literatur nachgewiesen werden, dass Frauen signifikant häufiger im Rahmen einer infektiösen Endokarditis während des Krankenhausaufenthalts

tes versterben als Männer<sup>19</sup>. Dieser Zusammenhang konnte bei der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Beide Geschlechter verzeichneten eine Letalität zwischen 12 und 14%.

### 5.1.2 Diagnostik

Bei der Diagnosestellung seltener Erkrankungen wie der infektiösen Endokarditis ist es besonders wichtig, dass man sie überhaupt in Erwägung zieht. Bestimmte Symptome und in noch größerem Maße spezielle Symptom-Kombinationen müssen den Kliniker aufmerksam werden lassen. Fieber über 38,0°C ist mit 96% das häufigste Symptom, gefolgt von einem neu aufgetretenen Herzgeräusch in 84% der infektiösen Endokarditiden. Beide lassen sich nicht-invasiv, schnell und zuverlässig kontrollieren. Bereits wenn eines der beiden Symptome über längere Zeit und ohne erkennbare andere Ursache auftritt, sollte zur Abklärung eine Echokardiographie durchgeführt werden. Zu schwerwiegend sind die Komplikationen, die bei einer zu spät erkannten Endokarditis auftreten können. Paraklinische Laborwerte bieten weitere wichtige Anhaltspunkte auf dem Weg zur Diagnose der infektiösen Endokarditis. Das C-reaktive Protein, als unspezifisches Entzündungszeichen, ist in 75% der hier erfassten Fälle auf über 50 mg/l (Norm: < 5 mg/l) angestiegen. Eine Leukozytose kommt in 67% der Fälle vor. Dabei fällt auf, dass speziell in der Altersgruppe ‚über 69 Jahre‘ der Anteil an Leukozytosen im Rahmen einer infektiösen Endokarditis deutlich niedriger liegt als in den jüngeren Altersgruppen. Auch Fieber war in der ältesten Altersgruppe seltener vertreten. Eine Erklärung dafür wäre die allgemein verminderte inflammatorische und immunologische Antwort auf entzündliche Reize mit zunehmendem Alter. Der im Altersvergleich anhaltend hohe Anteil an erhöhten CRP-Werten scheint davon weniger beeinflusst, genauso wie das neu aufgetretene Herzgeräusch. Für den klinischen Alltag lässt sich daraus ableiten, dass mit zunehmendem Alter das sonst durchaus wichtige Symptom Leukozytose an Bedeutung verliert und umso mehr die klinischen Symptome, wie Gewichtsverlust und Dyspnoe, in den Vordergrund rücken. Der Anteil von Fällen mit Dyspnoe überstieg deutlich den in der Literatur beschriebenen Prozentsatz. Zipes gibt einen Wert zwischen 20 und 40% an. In der hier erhobenen Stichprobe liegt der Gesamtanteil für Dyspnoe mit 64% deutlich darüber. Ganz besonders fällt dabei auf, dass in der Altersgruppe ‚60 bis 69 Jahre‘ die Dyspnoe zusammen mit dem erhöhten CRP-Wert an dritter Stelle im Symptom-Ranking steht. In der Stichprobe wird in dieser Altersgruppe häufiger eine Dyspnoe im Rahmen einer infektiösen Endokarditis entwickelt als eine Leukozytose.

Ähnlich verhält es sich mit dem Symptom Gewichtsverlust. In der Literatur wird von einem Prozentsatz von 25 bis 35% gesprochen<sup>87</sup>. Dieser Wert wird in der Stichprobe übertroffen. Diesmal ist es aber die Altersgruppe ‚50 bis 59 Jahre‘, in der mit 61% deutlich mehr Patienten dieses Symptom angaben.

Splenomegalie scheint wiederum typischer für die Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen zu sein. Alle Werte liegen zwischen 15 und 50% und damit auch im Bereich der literarischen Angaben<sup>87</sup>. Zusätzlich tritt die Splenomegalie vorwiegend bei langwierigen Endokarditiden auf.

Besondere Schwierigkeiten scheinen die 4% der Fälle, die keine Symptome aufweisen, zu machen. Hierbei handelt es sich aber meistens um Zufallsbefunde oder Patienten mit einem enormen Risikoprofil, die bei Echokardiographien im Sinne einer Routinekontrolle diagnostiziert werden.

Noch wachsamer ist bei vorliegenden Risikofaktoren auf eventuell spezifische Symptome zu achten. Sowohl angeborene als auch erworbene Herzfehler können den Blutstrom im Herzen so verändern, dass es zu Prädilektionsstellen für Endokardverletzungen kommt, die als der pathophysiologische Ursprung für eine Endokarditis gelten. Dies wird auch von der Datenlage in dieser Studie gestützt, in der 49% aller Betroffenen einen Herzfehler als Risikofaktor aufwiesen. Genaue Prävalenzen für Herzfehler in der Allgemeinbevölkerung liegen zwar nicht vor, trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass dieser Wert deutlich höher liegt als in der Gesamtpopulation. Ähnliche Voraussetzungen, wie durch einen Herzfehler, werden durch intrakardiale Fremdmaterialien (z.B. Elektroden von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren sowie Ersatzklappen) geschaffen. Auf diesen avitalen Materialien ist die Immunantwort noch zusätzlich abgeschwächt, so dass die Verteidigungsmechanismen des Körpers schlechter greifen. Bei 26% der Patienten finden sich intrakardiale Fremdmaterialien. In der Gesamtbevölkerung wird eine deutlich niedrigere Prävalenz zwischen 0,2 und 20,0% für intrakardiale Fremdmaterialien angegeben<sup>7, 28</sup>. Unter den hier beobachteten Endokarditiden befinden sich außerdem 32% Patienten mit Diabetes mellitus im Gegensatz zur Prävalenz für Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung von 2,8%<sup>82</sup>. Die Träger dieser beiden Risikomerkmale werden damit als besonders anfällig für infektiöse Endokarditiden bestätigt.

Im Vergleich zur geschätzten Prävalenz für Hämodialyse von 8% in der deutschen Gesamtbevölkerung<sup>61</sup> sind mit 7% der Fälle in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen ähnliche Anteile zu finden. Die Dialyse stellt damit keinen Risikofaktor für die infektiöse Endokarditis dar. Interessant ist, dass 22% der Fälle ohne

einen Risikofaktor eine infektiöse Endokarditis entwickelten. Risikofaktoren können also auf eine Endokarditis hindeuten, fehlen aber in ca. einem Viertel der Fälle.

Aus dem Zusammenspiel von Risikofaktoren, Symptomen und natürlich der Krankengeschichte ergibt sich eine mehr oder weniger zwingende Verdachtsdiagnose, die dann im weiteren diagnostischen Prozess bewiesen, erhärtet oder ausgeschlossen werden muss. Hierbei sind nach wie vor die DUKE-Kriterien eine gute Grundlage. Mit ihnen wird die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Endokarditis beurteilt oder die Diagnosesicherung erreicht. Dabei wird in dieser Studie bestätigt, dass Echokardiographie und Blutkultur für die Diagnostik, Therapie und Verlaufkontrolle der infektiösen Endokarditis essentiell sind. In 100% der Fälle der Stichprobe kommt die Echokardiographie zum Einsatz und ist dabei auch immer im Sinne der DUKE-Kriterien an der Diagnosesicherung positiv beteiligt. Für die Blutkultur trifft Letzteres nicht zu, da in 31% der Fälle dieser Studie die infektiöse Endokarditis auch ohne einen Erregernachweis in einer Blutkultur sicher diagnostiziert wird.

Die Wahl zwischen den beiden echokardiographischen Untersuchungsvarianten wurde bereits im Kapitel 1.7.3 und Abbildung 5 diskutiert. Letztendlich ist die Studie nicht dafür konzipiert, hierzu neue Erkenntnisse zu erbringen. Der anordnende bzw. untersuchende Arzt muss zwischen Nutzen und Risiko abwägen. Mit der transösophageale Echokardiographie kann das Herz zuverlässiger und genauer beurteilt werden. Die größere Nähe zum Herzen und die geringere Einschränkung des Sichtfensters durch Rippen und Lunge wird durch eine deutlich höhere Belastung für den Patienten ausgeglichen.

In Bezug auf den Erregernachweis fällt auf, dass in der Studie 31% der Fälle ohne einen Erregernachweis bleiben. Dieser Wert ist deutlich über den Werten aus der Literatur<sup>59</sup>, die zwischen 4 und 10% liegen. Ist bei der Diagnosesicherung ein Erregernachweis nicht auf Anhieb gelungen, sollte man unbedingt versuchen, das nachzuholen. Durch das in der mikrobiologischen Untersuchung übliche Antibiogramm des jeweiligen Erregers kann die bis dahin unspezifische auf eine erregerspezifische antibiotische Behandlung umgestellt werden. Der Erregernachweis wird zwar nach begonnener Antibiotikatherapie schwieriger, ist aber bei ansteigender Körpertemperatur oder im Fieberschub durchaus erfolgversprechend und präzisiert die Therapie. Hilfreich ist eine Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor zur Optimierung der Kulturbedingungen. Auch serologische bzw. molekularbiologische Untersuchungen können im Einzelfall weiterhelfen. Ein Pausieren der Antibiotikabehandlung zur Erregerbestimmung mittels Blutkultur sollte im Einzelfall von der Gesamtsituation des

Patienten abhängig gemacht werden. Kann nach wie vor kein Erreger bestimmt werden, ist aus der Anamnese und der Erfahrung des Arztes ein möglichst genaues Erregerprofil zu erstellen und daraus eine antibiotische Behandlung abzuleiten, die im Idealfall alle potenziellen Erreger mit abdeckt und bei allen in Frage kommenden Keimen eine gute Wirkung erreicht. Die konservative Behandlung ohne Spezifizierung des Erregers ist mit einem deutlich erhöhten Mortalitäts- bzw. Komplikationsrisiko verbunden. Sollte auch unter der spezifischen Behandlung nicht der gewünschte Erfolg einer klinischen Besserung eintreten, bleibt nur noch die Alternative der Operation, die in dieser Studie in 70% der Fälle ohne Erregernachweis durchgeführt wurde. Bei der operativen Versorgung spielt die Bestimmung des Erregers nur eine untergeordnete Rolle und die Komplikationsrate ist auch vergleichsweise niedrig.

In 15% der Fälle konnte mehr als ein Erreger in den untersuchten Blutkulturen angezüchtet werden. Liegen keine besonderen Risikofaktoren vor (Klappenprothese oder intravenöser Drogenabusus), sind diese Fälle durchaus kritisch zu betrachten, da polymikrobielle Endokarditiden nur in 3 bis 4% und dann verstärkt bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren auftreten<sup>59</sup>. Eine Kontamination der Probe wäre als mögliche Ursache in Betracht zu ziehen.

Risikofaktoren und Symptome sollten als wichtige Hinweise auf eine infektiöse Endokarditis betrachtet werden. Mehr als eine Verdachtsdiagnose ist jedoch mit diesen Mitteln nicht zu stellen. Erst mit spezifischeren Untersuchungen, wie der Echokardiographie und der mikrobiologischen Untersuchung der Blutkulturen, können zuverlässigere Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Endokarditis gemacht werden. Dies spiegelt sich auch klar in den DUKE-Kriterien wider. Dort nehmen die oben genannten beiden Untersuchungen als Hauptkriterien (und gleichzeitig auch Nebenkriterien) eine Kernrolle ein, ohne die keine zuverlässige Diagnosesicherung möglich ist. Nur die postoperative Bestimmung von Erregern am histologischen OP-Präparat kann die Diagnosesicherung durch die DUKE-Kriterien wirkungsvoll ersetzen. Dabei ist aber auch hier in den meisten Fällen zunächst die Echokardiographie notwendig, die die Indikationsstellung zur operativen Versorgung maßgeblich beeinflusst. Das Anschlagen der antibiotischen Therapie bzw. das Übergreifen der Infektion auf andere Strukturen kann so sehr exakt kontrolliert werden.

### 5.1.3 Therapie

Die Erregerspektren bei Nativ- und Ersatzklappen unterscheiden sich entscheidend. Die festgestellte deutliche Zunahme von Staphylokokken-Spezies bei gleich-

zeitigem Rückgang von Streptokokken-Spezies bei der Besiedelung von Klappenprothesen hat ihre Ursache in den unterschiedlich angelegten Virulenzfaktoren. Alle Staphylokokken verfügen über Oberflächenproteine, die für die Besiedelung von jeweils spezifischen Oberflächen besonders geeignet sind. *Staphylococcus aureus* bildet das fibronektin- und kollagenbindende Protein A aus (vgl. Abb. 3), was als eine perfekte Verbindungs- und Anheftungsstelle auf verletztem Endothel, aber auch auf anorganisch-avitalen Gewebe dient. *Staphylococcus epidermidis* ist noch weiter spezialisiert und bildet eine extrazelluläre Schleimsubstanz, die ihm das Anheften auf künstlichen Oberflächen (besonders Plastik) erst ermöglicht<sup>52</sup>. Im Gegensatz dazu sind Streptokokken mit Lysozymen und Toxinen ausgestattet, die mit organisch-vitalen Gewebe in Interaktion treten und dann Verbindungen eingehen. Diese Unterschiede in der Beschaffenheit der Oberflächenproteine begründen die Überlegenheit von Staphylokokken bei der Oberflächenbesiedelung und speziell gegenüber Streptokokken bei der Kolonisation auf Kunstklappen. Eine Modifikation des Therapieschemas, wie es in den Leitlinien<sup>59</sup> gefordert wird, ist deshalb äußerst sinnvoll und sollte in jedem möglichen Fall berücksichtigt werden.

Insgesamt bringt die Behandlung von Streptokokken sowohl im konservativen, als auch im operativen Bereich deutlich weniger Komplikationen mit sich als die Behandlung von Staphylokokken (vgl. Abb. 23). Berücksichtigt man, dass Patienten mit Klappenersatz extrem selten mit Streptokokken infiziert sind, so ist auch hier das Patientenklientel vorselektiert. Lässt man die Patienten mit einem Klappenersatz in der Anamnese in der Statistik außen vor, ergibt sich ein ganz ähnliches Bild. Auch diese Werte müssen mit Vorsicht betrachtet werden, denn nicht nur der Risikofaktor Klappenersatz ist bei beiden Therapieformen ungleich verteilt, sondern auch die anderen Risikofaktoren und Schweregradmerkmale, so dass man auch hier davon ausgehen muss, dass schwierigere Fälle eher operativ versorgt wurden, als leichtere Verläufe.

Umso überraschender ist, dass sowohl die konservative, als auch die operative Behandlung eine gleiche, niedrige Letalität aufweisen. Die Literatur gibt für die Bundesrepublik Deutschland eine Letalität bei der infektiösen Endokarditis von 10 bis 18% an<sup>59</sup>. Mit den in dieser Studie dokumentierten 13% konnte dieser Wert bestätigt werden. Auch die persistierende Bakteriämie tritt als Komplikation der infektiösen Endokarditis bei operativer und konservativer Therapie prozentual gleich oft auf. Sämtliche anderen Komplikationen sind erwartungsgemäß bei der operativen Therapieform häufiger. Da die Operation immer von einer antibiotischen Behandlung

begleitet wird, ist davon auszugehen, dass die Gesamtkomplikationen als Summe der Komplikationen unter konservativer und operativer Behandlung zusammen zu betrachten sind und deshalb auch deutlich höher liegen. Auch die Behandlungsdauer wird durch den Entschluss zur Operation deutlich verlängert (vgl. Abb. 20) und dadurch die Gefahr für nosokomiale Komplikationen noch erhöht.

Wichtig für den klinischen Alltag ist die seit Jahren bekannte Erkenntnis, dass in der Regel eine vier- bis sechswöchige intravenöse antibiotische Therapie der infektiösen Endokarditis ausreichend ist<sup>59</sup>. Bei besonders schwierig zu behandelnden Keimen oder komplizierten Verläufen kann diese Behandlung ggf. ausgeweitet werden. Eine orale Antibiotikabehandlung als Fortsetzung der intravenösen antibiotischen Therapie ist jedoch in keiner der Therapieleitlinien empfohlen. Bereits in Abbildung 19 wird deutlich gezeigt, dass eine orale Antibiotikabehandlung im Anschluss an die intravenöse Behandlung im klinischen Alltag sehr gebräuchlich ist. Diese Leitlinie ist dabei nicht erst neueren Datums. Sowohl in den Therapieempfehlungen von 1989<sup>12</sup>, als auch in denen von 1995<sup>84</sup> und 2004<sup>59</sup> wird lediglich eine parenterale Applikation der Antibiotika empfohlen. Eine weitere Absicherung des Therapieerfolges und der Schutz vor einem Rezidiv durch eine orale Antibiotikabehandlung sind dabei nicht notwendig. Auch eine in einem streng selektierten Patientengut mögliche ambulante Therapieweiterführung nach initial-stationärer Behandlung ist nur unter speziellen Voraussetzungen möglich. Es kommen nur Nativklappenendokarditiden durch sensible Streptokokken der Viridans-Gruppe mit Vegetationen kleiner als 10 mm und nach Ausschluss von möglichen Komplikationen dafür in Frage. Selbstverständlich muss der Patient kooperativ und bewusstseinsklar sein. Es müssen geeignete häusliche Verhältnisse vorliegen und die (haus-) ärztliche Versorgung muss gesichert sein.

Entscheidend für den komplikationsarmen Verlauf der infektiösen Endokarditis sind eine rechtzeitig durchgeführte Diagnostik, Therapie mit daran anschließender Komplikationsprophylaxe und entsprechender Kontrolluntersuchungen. Eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz, wie sie bei neuen Reizleitungsstörungen oder ganz akut bei plötzlichen Herzklappeninsuffizienzen (im schlimmsten Fall akute Aortenklappeninsuffizienz) auftritt, muss möglichst frühzeitig erkannt, behandelt und am Fortschreiten gehindert werden. Im Ernstfall kann sogar eine notfallmäßige Herzoperation erforderlich sein. Rechtzeitiges Erkennen der Anzeichen ist von entscheidender Bedeutung. Je nach Zustand des Patienten sollte, ggf. auch täglich, eine echokardiographische Kontrolle erfolgen, um ein Übergreifen der Vegetationen auf weitere

Strukturen in der Umgebung rechtzeitig zu erkennen und vor einem akuten kardialen Pumpversagen operativ einzugreifen. Gleichzeitig kann mittels der Echokardiographie die Entwicklung der Vegetationsgröße beurteilt werden.

Auch wenn die Vegetationsgröße keine Aussage über die Komplikationsrate insgesamt zulässt (vgl. Abb. 14), so lassen sich aus den vorliegenden Daten die Angaben aus der Literatur<sup>72</sup> bestätigen, dass mit zunehmender Größe der Vegetation das Risiko für eine Embolie (septisch oder thrombotisch) steigt. So entwickelt sich bei Patienten mit einer Vegetation von bis zu 10 mm in nur 11% und bei größeren Vegetationen in 21% eine Embolie. Insgesamt sind jedoch die Vorhersagemöglichkeiten von embolischen Ereignissen durch die Echokardiographie begrenzt<sup>57, 64, 66</sup>.

Gegen thrombotische Embolien kann eine Prophylaxe mittels Antikoagulation sinnvoll sein. Bei Nativklappenendokarditiden kann es aber durch eine therapeutische Antikoagulation oder die Anwendung von Thrombozytenfunktionshemmern zu vermehrten zerebralen Einblutungen kommen<sup>77, 17</sup>. Gegen eine allgemeine Thromboseprophylaxe (Subheparinisierung und Antithrombosestrümpfe) bestehen jedoch keine Bedenken. Bei Patienten mit einem mechanischen Klappenersatz sollte die orale Antikoagulation unverzüglich auf eine intravenöse Dauerinfusion mit Heparin umgestellt werden. Beim Auftreten von neurologischen Symptomen ist die antikoagulative Therapie zu unterbrechen, bis eine intrazerebrale Blutung ausgeschlossen ist. Gegen septische Embolien ist nur die adäquate antibiotische Therapie prophylaktisch erfolgreich, die auch zur Behandlung der Endokarditis angewandt wird. Bei stattgefundenener septischer Embolie kann eine Operation am betroffenen Organ notwendig werden.

#### **5.1.4 Altersaspekte**

Unter den verschiedenen Altersgruppen fällt in erster Linie auf, dass es – entgegen der Erwartungen – nur wenige gravierende Unterschiede gibt. Gerade bei den Komplikationen unter konservativer Therapie wären Schwierigkeiten mit der Antibiotikaverträglichkeit z.B. bei Niereninsuffizienz zu erwarten gewesen, die zu mehr Komplikationen hätten führen können.

Die höchste Komplikationsrate wird bei den operierten Patienten der Altersgruppe ‚60 – 69 Jahre‘ dokumentiert (vgl. Abb. 22). Dort liegt nicht nur die Letalität über dem Durchschnitt, sondern auch die anderen Komplikationen traten überdurchschnittlich häufig auf. Vermutlich steigt bei operativer Behandlung die Zahl der Komplikationen auch in der ältesten Altersgruppe an. Es ist aber anzunehmen, dass bei bekannter mit zunehmendem Alter höherer Komplikationsrate die operativ zu

versorgenden Fälle stark selektiert werden. Nur noch Patienten in gutem Allgemeinzustand könnten in hohem Alter demzufolge operativ versorgt worden sein, während die Indikation zur Operation in den jüngeren Altersgruppen nicht so restriktiv gestellt wird. Daraus dürfte auch der Rückgang der Komplikationen in der Altersgruppe ‚über 69 Jahre‘ herzuleiten sein.

Für diese These spricht auch, dass mit zunehmendem Alter der Anteil an konservativ behandelten Patienten kontinuierlich zunahm (vgl. Abb. 17). Ob bewusst versucht wurde, die Liegezeit mit zunehmendem Alter zu reduzieren (vgl. Abb. 20), um die größer werdende Gefahr von nosokomialen Infektionen zu verringern, ist nicht belegt. Gleichzeitig wird auch die Dauer der Antibiotikatherapie reduziert (vgl. Abb. 19), ohne dass es zu einem Anstieg von persistierenden Bakteriämien oder Rezidiven der infektiösen Endokarditis kommt (vgl. Abb. 21). Über die geringere Aussagekraft der Leukozytenzahl bei den älteren Patienten wurde bereits berichtet. Die Arbeit des Immunsystems ist mit zunehmendem Alter abgeschwächt, so dass gerade ein Anstieg der Leukozytenzahl bei einer infektiösen Endokarditis seltener auftritt als in einer jüngeren Vergleichspopulation<sup>20</sup>.

Die stetig zunehmende Zahl an leichten Komplikationen bei zunehmendem Alter ist ein bekanntes Phänomen im klinischen Alltag. Sowohl die Co-Morbidität selbst nimmt mit dem Alter zu, aber durch eben diese Co-Morbidität steigt auch die Anfälligkeit gegenüber den spezifischen Komplikationen durch eine Operation (Beatmung, Blutung, Sepsis, Niereninsuffizienz etc.) an. Die höchste Rate an zu erwartenden Komplikationen fällt in die gleiche Altersgruppe, die auch schon die höchste Letalität aufweist: operativ versorgt und ‚60 bis 69 Jahre‘. Nur etwa 10% der Endokarditispatienten in diesem Alter bleiben ohne jegliche Komplikation. Das ist lediglich ein Viertel der sonst bei operativer Therapie erreichten komplikationslosen Behandlungsverläufe.

Es bestehen auch andere mögliche Zusammenhänge zwischen Alter und Verlauf der Endokarditis. Obwohl Veränderungen des Erregerspektrums in den Altersgruppen zu verzeichnen sind, sind die Unterschiede der gesamten Komplikationsrate nur sehr schwach ausgeprägt. Zum vergleichsweise geringen Ansteigen der Komplikationen mit zunehmendem Alter trägt auch das veränderte Behandlungsschema für die entsprechenden Altersgruppen entscheidend bei. Weniger Operationen und kürzere Verweildauern kompensieren die höhere Anfälligkeit von älteren Patienten für nosokomiale Infektionen.

Die diagnostische Latenz zwischen dem Zeitpunkt der ersten Symptome und der Diagnosesicherung zeigt eine Altersabhängigkeit (vgl. Abb. 11). Jüngere Patienten können demnach früher mit einer Diagnose rechnen als ältere. Mit zunehmendem Alter steigt natürlich auch die Zahl der Begleiterkrankungen, die den Behandler bei den unspezifischen Symptomen der infektiösen Endokarditis vielleicht doch erst einmal an andere mögliche Diagnosen denken lässt.

## 5.2 Methodenkritik

Zunächst wird eine kritische Auseinandersetzung mit der Datenerhebungssituation vorgenommen. Daran anlehnend erfolgt die Erörterung, inwieweit die Ergebnisse der untersuchten Stichprobe generalisiert werden können.

Eine methodische Schwäche dieser Arbeit stellt das retrospektiv angelegte Studiendesign dar, welche mit Abstrichen, vor allem im Vergleich zu prospektiv, randomisiert oder doppel-blind erhobenen Daten, in Bezug auf ihre Aussagekraft verbunden ist. Speziell die Zuteilung zu den verschiedenen Therapieformen erfolgt bei retrospektiven Studien nach definierten Kriterien und nicht randomisiert, so dass später nicht unterschieden werden kann, ob die aufgetretenen Komplikationen durch die Erkrankung selbst oder durch die Vorselektion der Patienten entstanden sind. Im Ergebnisteil wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, dass in diesen Fällen lediglich Häufigkeitsverteilungen zur Anwendung kommen dürfen.

Bei prospektiven Untersuchungen können außerdem vor Beginn der Datenerhebung Kontrolltermine nach exakt bestimmten Zeiträumen im Krankheitsverlauf festgelegt werden. Im retrospektiven Fall lassen sich die Daten nur anhand der bereits durchgeführten Untersuchungen, welche zum Teil zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden, auswerten, so dass die Möglichkeit einer Longitudinalstudie entfällt. Dadurch ergeben sich auch Einschränkungen bei der Datenanalyse. Um Vergleichswerte zu erhalten, die vom zeitlichen Krankheitsverlauf unabhängig sind, werden Maximal- und Minimalwerte ermittelt, die zwar eine gewisse Aussagekraft haben, aber keine Komponente zum Krankheitsverlauf beinhalten.

Auf die Vollständigkeit der Fälle im Zeitraum zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2000 wurde mit größtmöglicher Sorgfalt geachtet. Die bereits aufgeführten, handschriftlich verfassten, Bücher über die laufenden Echokardiographien haben keinen zwingenden Anspruch auf Vollständigkeit. Da aber bei einer infektiösen Endokarditis in aller Regel mehrere Verlaufskontrollen vorgenommen werden müssen, kann man davon ausgehen, dass nur ein sehr kleiner Prozentsatz an Fällen überse-

hen wurde. Insgesamt wurden 395 Akten gesichtet, von denen dann 288 anhand der Ausschlusskriterien verworfen wurden.

Um entscheiden zu können, inwieweit die erhaltenen Befunde generalisiert werden dürfen, soll an dieser Stelle kurz auf die Stichprobe eingegangen werden. Insgesamt wurden 107 Endokarditispatienten in diese Studien einbezogen, welche im UKK zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2000 behandelt wurden. Während bei der Betrachtung aller Fälle (N=107) noch eine ausreichende Anzahl von Patienten vorhanden ist, so ist der Vergleich der Altersgruppen mit vier fast gleichgroßen Untergruppen schon nur noch grenzwertig akzeptabel. Aber spätestens bei der Unterteilung nach den Erregergruppen (oder auch anderen Untergruppen) mit z.B. den Pilzinfektionen (N=3) muss man eher von mehreren Einzelfallbetrachtungen ausgehen als von statistisch verwertbaren Daten. Eine Verallgemeinerung ist hier nicht mehr möglich, denn schon das Auftreten eines einzigen weiteren Falles könnte die Ergebnisse in dieser Untergruppe grundlegend verändern. Insgesamt weist die Stichprobe, unter anderem begründet in ihrer Größe, regionalen und zeitlichen Begrenztheit, eine gewisse Stichprobenspezifität auf, welche zu einer Verzerrung der Befunde führen kann und somit zu einer Beeinträchtigung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse führt. Um Kausalzusammenhänge interpretieren und Generalisierungen über die Stichprobe hinweg vornehmen zu können, sollte in weiteren Studien, vor allem mit prospektivem, randomisiertem und längsschnittlichem Untersuchungsdesign, Endokarditispatienten überregional hinsichtlich der hier erarbeiteten Fragestellung untersucht werden.

### **5.3 Ausblick**

#### **5.3.1 Therapieschema**

Grundvoraussetzung für das Entstehen einer infektiösen Endokarditis ist zum einen eine Verletzung der Integrität des endothelialen Monolayers und zum anderen eine anschließende Bakteriämie, die zu einer Besiedelung des bis dahin sterilen Thrombus führt. Ein intaktes Endokard ist dagegen nahezu immun gegen Besiedelung durch mikrobiologische Erreger. Das Verhältnis zwischen der Anzahl durchgemachter Bakteriämien (Mikrotraumen, Kauen, Zähneputzen, etc.) und infektiöser Endokarditiden ist sonst nicht zu erklären. Ausschlaggebend für die Keimbesiedelung ist die Adhärenz des Erregers, die auch innerhalb jeder Erregerspezies deutlich variieren kann. Der Erreger muss sich aus dem Blutstrom an die Endothelläsion

bzw. den Thrombus anheften und kann das umso besser, je mehr Bindungsproteine bzw. Virulenzfaktoren dafür vorhanden sind.

Alle Einwirkungen, die das Endothel verletzen oder eine Bakteriämie hervorrufen können, stellen einen Risikofaktor für eine infektiöse Endokarditis dar. Endothelverletzungen treten dabei auch schon bei Veränderungen der intrakardialen Strömungsverhältnisse, wie zum Beispiel durch angeborene oder erworbene Herzvitien (50% der Fälle), durch mechanische Beanspruchung bei invasiven Untersuchungen (Herzkatheter) oder durch das dauerhafte Einbringen von körperfremden Materialien (32% der Fälle) z.B. Schrittmacherelektroden oder künstliche Herzklappen auf. Bakteriämien kommen verstärkt bei intravenösem Drogenabusus, bei Dialysepatienten oder bei Operationen in Gebieten mit starker Keimbesiedelung (z.B. Oropharynx, Gastrointestinaltrakt oder Abszesse) vor. Das Immunsystem ist dabei in hohem Maße in der Lage, diese Angriffe zu parieren. Treffen aber auslösende Faktoren zeitlich nah zusammen, kann es zur Besiedelung des Endokards kommen. Schwächung des Immunsystems z.B. durch Diabetes mellitus (32% der Fälle), Malignom oder Infektionskrankheiten können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Besonders wegen der hohen Letalitätsrate bei unbehandelten infektiösen Endokarditiden sind folgende Punkte wichtig für die Prognose der Patienten:

- Bei unklarem Fieber oder neu aufgetretenem Herzgeräusch unklarer Genese sollte die Differentialdiagnose der infektiösen Endokarditis mittels Echokardiographie bestätigt oder ausgeschlossen werden.
- Die interdisziplinäre Zusammenarbeit (Kardiologie und Herz-Thorax-Chirurgie) in einem kompetenten Therapiezentrum wäre anzustreben, um dem Patienten jede therapeutische Option zu ermöglichen.

Wie bereits erwähnt stellen die 1994 aufgestellten DUKE-Kriterien nach wie vor die beste Möglichkeit zur Sicherung der Diagnose bei infektiöser Endokarditis dar. Neben den Risikofaktoren werden klinische Symptome und in besonderem Maße die Echokardiographie und die mikrobiologische Untersuchung von Blutkulturen einbezogen (vgl. Tab. 2 und 3). In der vorliegenden Studie stellt die Diagnosesicherung mittels der DUKE-Kriterien eines der Einschlusskriterien dar. Alternativ wird auch der histopathologische Erregernachweis auf einem intraoperativ gewonnenen Präparat akzeptiert.

Nach dem klinischen Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis sind die Diagnosesicherung und die gleichzeitige Einschätzung des Schweregrades von grundlegender Wichtigkeit. Diese Einschätzung kann primär klinisch und paraklinisch erfol-

gen, sollte dann aber je nach Zustand des Patienten ggf. auch notfallmäßig mittels Echokardiographie gesichert werden. Mit diesen Untersuchungen sind dann auch alle DUKE-Kriterien zusammengetragen. Ist die Endokarditis gesichert, sollte in jedem Fall auch der Herz-Thorax-Chirurg darüber informiert werden, da in akut progredienten Fällen auch ganz plötzlich ein notfallmäßiger Klappenersatz durchgeführt werden muss.

Nach Entnahme der Blutkulturen (dreimal jeweils aerob und anaerob innerhalb von 24 Stunden) sollte unverzüglich eine unspezifische Antibiotikatherapie entsprechend des Risikoprofils des Patienten angesetzt werden, die dann mit Vorliegen des Antibiogramms spezifiziert wird.

Ist eine Operation indiziert, sollte in jedem Fall genügend Material für eine Histologie und eine mikrobiologische Untersuchung gewonnen werden und ein Antibiogramm erstellt werden, um auch daraufhin die Therapie anpassen zu können.

Anschließend folgen Verlaufskontrollen, die Anhaltspunkte geben, ob die Therapie den gewünschten Erfolg bringt oder ob die Behandlung an neue Umstände angepasst werden muss. Besteht bei Zunahme der vorbestehenden Herzinsuffizienz im Echokardiogramm die Indikation zur Operation oder reicht eine weitere Kontrolle aus? Steigt das CRP wegen einer nosokomialen Pneumonie oder ist der Infektionsherd nicht ausreichend saniert? Viele Fragen lassen sich nicht pauschal beantworten und müssen in der Zusammenschau der Befunde und in Zusammenarbeit der Fachrichtungen beurteilt werden. Wie auch bei den Symptomen, die am Anfang der infektiösen Endokarditis stehen, erschwert diese Krankheit bis zum Schluss der Behandlung und darüber hinaus durch ihr unspezifisches Erscheinungsbild die Beurteilung durch den Untersucher.

Dieser „Behandlungsfahrplan“ soll keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit haben und kann auch nicht alle möglichen Verläufe berücksichtigen. In begründeten Fällen darf und soll von diesem Fahrplan abgewichen werden. Die detaillierteren Informationen für eine adäquate Therapie sind sowohl in dieser Arbeit festgehalten oder man findet sie aktuell in den Therapieleitlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie<sup>59</sup> (im Internet unter <http://leitlinien.dgk.org>).

### **5.3.2 Therapieoptionen**

Eine besondere Herausforderung bei der konservativen Therapie der infektiösen Endokarditis stellt die ausreichende lokale Dosierung der antibiotischen Medikamente am Primärherd, den Vegetationen dar. Eine interdisziplinäre Forschungsgruppe an der Wilhelms-Universität Münster unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Kehrel

und Prof. Dr. med. Peters hat unter diesem Aspekt einen neuen Ansatz entwickelt. Das Projekt beruht auf der natürlichen Funktion von Thrombozyten, sowohl am geschädigten Endothel, als auch an Staphylokokken zu binden. Durch Verwendung einer neuen Methode, mit deren Hilfe den Thrombozyten antibakteriellen Substanzen enkapsuliert werden, konnte in vitro ein zielgerichteter Transport und die Freisetzung des Wirkstoffes bei Kontakt mit dem Bakterium nachgewiesen werden (aus dem Forschungsbericht 2003-2004 der Wilhelms-Universität Münster).

#### **5.4 Beurteilung der Hypothesen**

An dieser Stelle wird noch einmal gesammelt auf die Hypothesen eingegangen und erläutert, wie die Entscheidungen bezüglich Annahme oder Verwerfen anhand der vorliegenden Studie zu beurteilen sind.

- 1) Ein höheres Alter bringt mehr bzw. schwerwiegendere Komplikationen bei der infektiösen Endokarditis mit sich.

Diese Hypothese wird verworfen. Bis zur Altersgruppe der 60-69 jährigen steigt der prozentuale Anteil aller Komplikationen und der Anteil der schweren und letalen im Besonderen zwar kontinuierlich an, um dann aber bei den noch älteren Patienten wieder deutlich zurück zu gehen.

- 2) Die diagnostizierte Erregerspezies hat Einfluss auf die Anzahl bzw. die Schwere der Komplikationen bei der infektiösen Endokarditis.

Diese Hypothese wird angenommen. Die unterschiedliche Virulenz der Erreger bei der infektiösen Endokarditis verursacht mit unterschiedlicher Ausprägung Komplikationen. Streptokokkeninfektionen verlaufen außergewöhnlich selten letal (4%) im Gegensatz zu Staphylokokkeninfektionen (24%). Ähnlich verhält es sich bei den schweren Komplikationen (13% vs. 22%).

- 3) In allen Altersgruppen sind Männer häufiger als Frauen von Endokarditiden betroffen.

Diese Hypothese wird angenommen. In der vorliegenden Stichprobe wurden in sämtlichen Altersgruppen mehr Männer als Frauen mit der infektiösen Endokarditis infiziert. Dabei wurde der Unterschied mit zunehmendem Alter aber kontinuierlich kleiner, was nicht allein durch demographische Veränderungen in der Bevölkerung zu erklären ist (vgl. Kap. 5.1.1).

- 4) Die diagnostische Latenz ist von der jeweiligen Erregergruppe abhängig.

Diese Hypothese wird angenommen. Wie in Abbildung 11 gezeigt unterscheidet sich die diagnostische Latenz deutlich in Anhängigkeit von der Er-

regerspezies. Staphylokokken-Endokarditiden werden dabei eher frühzeitig (52 Tage), Endokarditiden durch Streptokokken (83 Tage) oder Enterokokken (86 Tage) eher spät diagnostiziert.

- 5) Die diagnostische Latenz nimmt mit zunehmendem Alter der Patienten ebenfalls zu.

Diese Hypothese wird verworfen. Die Zeit bis zur Diagnosesicherung ist zwar bei der ältesten Altersgruppe mehr als doppelt so hoch (108 Tage) als bei der jüngsten Altersgruppe (45 Tage), aber zumindest in den vorliegenden Daten ist dieser Anstieg nicht kontinuierlich (vgl. Abb. 11).

- 6) Strukturen im Hochdrucksystem sind häufiger betroffen als Strukturen im Niederdrucksystem.

Diese Hypothese wird angenommen. Über drei Viertel (78%) der dokumentierten Endokarditiden zeigten einen Befall von linkskardialen Strukturen und damit im Hochdrucksystem (vgl. Abb. 12). Pathophysiologisch ist dies, auf Grund der höheren mechanischen Beanspruchung, auch nachvollziehbar (vgl. Kap. 4.7).

- 7) Die Größe der Vegetationen hat einen Einfluss auf Anzahl bzw. Schwere der Komplikationen bei einer infektiösen Endokarditis.

Diese Hypothese wird verworfen. Die Größe der Vegetation macht sich in der Verteilung der Komplikationen in dieser Stichprobe kaum bemerkbar (vgl. Abb. 14). Ebenso hat es auch keine durchgreifende Auswirkung auf die Komplikationen, ob überhaupt eine Vegetation nachzuweisen ist.

- 8) Das Erregerspektrum an Nativ- und Kunstklappen ist verschieden, so dass eine unterschiedliche Therapie angezeigt ist.

Diese Hypothese wird angenommen. Streptokokken, die an Nativklappen noch mit 18% vertreten sind konnten an Kunstklappen überhaupt nicht nachgewiesen werden. Stattdessen liegt der Anteil an Staphylokokken bei den Kunstklappen (44%) deutlich über dem der Nativklappen (33%). Auch ausgefallene Erreger (z.B. Enterokokken, Enterobacteriaceae, Pilze und andere Erreger) wurden an Ersatzklappen häufiger ermittelt.

- 9) Die Erregerverteilung ist altersabhängig.

Diese Hypothese wird angenommen. Wie in Abbildung 16 dargestellt, verändern sich die relativen Häufigkeiten in den unterschiedlichen Altersgruppen. Staphylokokken haben dabei die geringste Bandbreite über die einzelnen Altersgruppen (29 – 35%). Die Streptokokkeninfektionen nehmen

kontinuierlich mit zunehmendem Alter ab (22 – 14%) und die Anzahl der Fälle ohne Erregernachweis variiert sehr deutlich (17 – 36%), aber ohne erkennbare Tendenz.

- 10) Für die Therapie ist die Erregerbestimmung besonders wichtig.  
Diese Hypothese wird für den konservativen Teil der Therapie angenommen, für den operativen Teil aber verworfen. Für das Outcome der operativen Versorgung einer infektiösen Endokarditis ist es unerheblich, welcher Erreger die Läsionen am Endokard verursacht hat. Im Gegensatz dazu sind bei der konservativen Behandlung die Erregerspezies und das dazugehörige Antibiotogramm von entscheidender Bedeutung, um ein Antibiotikum zu wählen, das eine ausreichende Wirkung auf den Erreger hat. In Abbildung 23 ist gezeigt, dass eine unspezifische Therapie (ohne Erregernachweis) mit einer deutlich höheren Letalität verbunden ist, als eine erregerspezifische Behandlung.
- 11) Die Erregerbestimmung vermindert die Anzahl bzw. Schwere der Komplikationen bei einer infektiösen Endokarditis.  
Diese Hypothese wird angenommen. Mit der Erregerbestimmung bei einer infektiösen Endokarditis und der sich daraus entwickelnden spezifischeren Therapie kommt es zu einer Verminderung der letalen und schweren Komplikationen von zusammen 36 auf 26 %.
- 12) Eine Therapie nach den jeweils aktuellen Leitlinien verbesserte das Outcome der Patienten.  
Diese Hypothese wird verworfen. Anders als erwartet ist die Letalität unter den Patienten mit exakter Leitlinientreue mit 27% mit Abstand am höchsten (vgl. Kap. 4.9).
- 13) Eine operative Versorgung erhöht das Komplikationsrisiko gegenüber der konservativen Behandlung.  
Diese Hypothese wird angenommen. Abgesehen von der Letalität und dem Risiko einer persistierenden Bakteriämie werden sämtliche Komplikationen bei operativer Versorgung häufiger angetroffen, als bei rein konservativer Behandlung. Bemerkenswert ist, dass unter beiden Therapieregimen das Risiko der Letalität mit 13-14% und der persistierenden Bakteriämie mit 4-5% gleich groß ist.

## 6. Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis stellt mit ihrer hohen Letalität und der gleichzeitig vergleichsweise aufwendigen Diagnostik immer noch eine Herausforderung in der modernen Medizin dar. Wichtige Hilfsmittel sind die DUKE-Kriterien zur Sicherung der Diagnose und die aktuellen Therapieleitlinien zur erfolgreichen und adäquaten Behandlung.

Für die vorliegende retrospektive Studie werden 395 Patientenverläufe mit einem Krankenhausaufenthalt im Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz zwischen 1990 und 2000 gesichtet. 107 Fälle können mit einer, anhand der DUKE-Kriterien gesicherten, infektiösen Endokarditis in die Studie aufgenommen werden. Die Ethikkommission stimmt zu, dass die zur Erfassung entwickelte Datenbank als Endokarditis-Register weiter ergänzt und auch prospektiv fortgeführt wird.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 56 Jahren, das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1,4 und es werden 65% der Patienten zusätzlich zur konservativen Therapie auch operativ, in erster Linie mit einem Klappenersatz, versorgt.

In der Verteilung der Therapieregime zeichnet sich ab, dass in der obersten Altersgruppe die Indikation zur Operation - anscheinend berechtigterweise - restriktiver gestellt wurde (63% konservativ), denn auch die Komplikationen gingen in dieser Altersgruppe deutlich zurück (58% ohne Komplikation). Die Wahl des Therapie-schemas hat auch Vorteile im Hinblick auf nosokomiale Infektionen, denn die konservative Behandlungsdauer im Krankenhaus nimmt mit zunehmendem Alter immer weiter ab (über 69 Jahre mit 29 Tagen), während die Hospitalisation bei operativer Behandlung in den drei oberen Altersklassen doppelt so lang ist (um 57 Tage).

Das Erregerspektrum verändert sich durch Abnahme der Streptokokkeninfektionen (22 auf 14%) mit zunehmendem Alter und einem stabilen Anteil an Staphylokokkeninfektionen (zwischen 29 und 35%). Sehr unterschiedlich war der Anteil an Erkrankungen ohne Erregernachweis (im Durchschnitt 31%).

Bei Infektionen an Klappenprothesen wurde der Anteil an Streptokokkeninfektionen durch einen größeren Anteil an Staphylokokkeninfektionen (Nativklappen 33%, Ersatzklappen 44%) und vermehrtes Auftreten von Infektionen mit ausgefallenen Erregern (Pilze, Klebsiellen, Corynebakterien etc.) verdrängt.

Trotz der geringen Anzahl an Patienten ergeben sich bereits Tendenzen für Beziehungen zwischen Variablen, die in weiteren prospektiven randomisierten (ethisch zweifelhaft) Studien genauer untersucht werden sollten.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Statistisches Bundesamt Deutschland 2006  
<http://www.destatis.de/>  
(Stand: 30.10.2006)
- 2 Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF: The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1708-20
- 3 Alestig K, Hogevik H, Olaison L: Infective Endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32(4): 343-56
- 4 Archer GL, Johnston JL, Vazquez GJ, Haywood HB: Efficacy of antibiotic combinations including rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: in vitro and in vivo studies. *Rev Infect Dis* 5 1983; (Suppl 3):538-42
- 5 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S: Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1373-5
- 6 Baddour LM, Willson WR, Bayer AS, Fowler VG jr., Bolger AF, et al.: Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:394-434
- 7 Banos R, Gomez J, Sanchez B, de la Morena G, Simarro E, Garcia del Real F: Pacemaker lead endocarditis: analysis of 11 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(6):267-70
- 8 Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W et al.: Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98:2936-48
- 9 Bayer AS, Theofilopoulos AN: Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis. *Chest* 1990; 97:204-12
- 10 Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, Gottwik M, Uebis R, Neuhaus KL, v Essen R: Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry [abstract]. *Eur Heart J* 1999; 20(suppl):362
- 11 Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F, III: Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123:774-81
- 12 Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D, Rahimtoola SH, Sande MA, Sanford JP, Watanakunakorn C, Wilson WR: Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *JAMA* 1989; 261:1471-7
- 13 Blaas SH, Elsner D, Glück T: Infektiöse Endokarditis. *Arzneimitteltherapie* 20 (2002) 362-74
- 14 Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, Wahl JM, et al.: Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995; 107: 898-903
- 15 Cavassini M, Eggimann P, Franciola P: Die infektiöse Endokarditis. *Schweiz Med Forum* 32/33 (2002); 759-64
- 16 Cavassini M, Eggimann P, Moreillon P, Franciola P: Die infektiöse Endokarditis (Teil 2). *Schweiz Med Forum* 34 (2002); 781-8
- 17 Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D: Investigators of Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:775-80
- 18 Chan P, Ogilby JD, Segal B: Tricuspid valve endocarditis: *Am Heart J* 1989; 117:1140-6

- 19 Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK jr., Kuniholm EF, Fowler VG jr., Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A: Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109; 1745-9
- 20 Crighton MH, Puppione AA: Geriatric neutrophils: implications for older adults. *Semin Oncol Nurs.* 2006; 22(1):3-9
- 21 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277:1794-801
- 22 Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al: Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324:795-800
- 23 Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke endocarditis service. *Am J Med* 1994; 96:200-9
- 24 Ellis ME, Al Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W: Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32:50-62
- 25 Francioli PB: Complications of infective endocarditis. In: *Infections of the central nervous system*, 2nd ed. Ed. By Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 523-53
- 26 Francioli P: Antibiotic treatment of streptococcal and enterococcal endocarditis: an overview. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl B:75-9
- 27 Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A: Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267:264-7
- 28 Garver D, Kaczmarek RG, Silverman BG, Gross TP, Hamilton PM: The epidemiology of prosthetic heart valves in the united states. *Heart Inst J* 1995; 22:86-91
- 29 Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M: Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2733-9
- 30 Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB: Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1781-5
- 31 Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE: Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17:188-94
- 32 Hall G, Heimdahl A, Nord CE: Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1996; 15:646-9
- 33 Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB, Owens DK: Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999; 107:198-208
- 34 Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, Canton P: Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20:501-6
- 35 Hoffmann R, Hanrath P: Erkrankungen des Endokards. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg): *Die Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, New York, 2000, S 315-24
- 36 Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K: Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:324-39
- 37 Horstkotte D: Endocarditis: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Kardiol* 2000; 89(Suppl 4):IV2-11
- 38 Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, Arendt G, Steinmetz H, Bergemann R, Schulte HD, Schultzei HP: Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klein* 1998; 15:284-93

- 39 Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R, Klein RM, Piper C, Strauer BE: Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 1993; 2:212-22
- 40 Jarrett WH, Christy JH: Retinal hole formation: from septic embolisation in acute bacterial endocarditis. *Am J Ophthalmol* 1967; 64:472-4
- 41 Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE: Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 5 1983; (Suppl 3):543-8
- 42 Karchmer AW, Moellering RC Jr, Maki DG, Swartz MN: Singleantibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 1979; 241:1801-6
- 43 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985; 13(10); 818-29
- 44 Korzeniowski O, Sande MA: Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97:496-503
- 45 Kupferwasser LI, Darius H, Muller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J: Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001; 142: 146-52
- 46 Ledermann MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ: Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:52-7
- 47 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:200-9
- 48 Lowes JA, Hamer J, Williams G, Houang E, Tabaqchali S, Shaw EJ, et al.: 10 Years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and a treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet* 1980;1:133-6
- 49 Lucet JC, Herrmann M, Rohner P, Auckenthaler R, Waldvogel FA, Lew DP: Treatment of experimental foreign body infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2312-7
- 50 Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM, III: Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1754-7
- 51 Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, et al.: Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001; 141:78-86
- 52 Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R, Gatermann S, Loos M: *Medizinische Mikrobiologie*. Ullstein Mosby Berlin/Wiesbaden 1996
- 53 Moreillon P: Endocarditis prophylaxis revisited: experimental evidence of efficacy and new Swiss recommendations. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1013-26
- 54 Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP: Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rates with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988; 157:990-5
- 55 Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP: Procalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1707-10
- 56 Muehrcke DD, Lytle RW: Surgical an long term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:538-43
- 57 Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR: Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:631-8
- 58 Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-30

- 59 Naber K, Bauhofer A, Block M, Buerke M, Erbel R, Graninger W, Herrmann M, Horstkotte D, Kern P, Lode H, Mehlhorn U, Meyer J, Mügge A, Niebel J, Peters G, Shah PM, Werdan K: S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Chemother J* 2004; 13:227-37
- 60 Niebel J: Endokarditis. In: Marren R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E (Hrsg.): *Klinische Infektiologie*. München, Urban & Fischer Verlag, 2000:348-60
- 61 Owen CH, Cummings RG, Sell TL, Schwab SJ, Jones RH, Glower DD: Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent renal failure. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1729-1733
- 62 Pelletier LL Jr., Petersdorf RG: Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:287-313
- 63 Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al.: Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001; 88:871-5
- 64 Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1992;13:446-452.
- 65 Rouse MS, Wilcox RM, Henry NK, Steckelberg JM, Wilson WR: Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:273-6
- 66 Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1191-1199.
- 67 Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH: Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990; 150:1305-9
- 68 Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT: Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1470-4
- 69 Skehan JD, Murray M, Mills PG: Infective endocarditis: incidence and mortality in the north east Thames Region. *Br Heart J* 1988; 59:62-8
- 70 Small PM, Chambers HF: Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1227-31
- 71 Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, et al.: Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990; 88:582-8
- 72 Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, et al.: Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *ANN Intern Med* 1991; 114: 635-40
- 73 Stöllberger C: Endokarditis-Prophylaxe: Theoretische Grundlagen, aktuelle Empfehlungen und praktische Durchführung. *J Kardiologie* 2003; 10(6): 262-4
- 74 Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA: Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83:626-34
- 75 Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, Markowitz LE, Cohen ML: Legionella prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988; 318:530-5
- 76 Thompson RL, Lavin B, Talbot GH: Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an immunocompromised patient: cure by administering combination therapy with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *South Med J* 2003; 96:818-20
- 77 Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J: Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:473-5
- 78 Van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF: Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339:135-9

- 79 Vilacosta I, Gomez J: Complementary role of MRI in infectious endocarditis. *Echocardiography* 1995; 12:673-6
- 80 Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, Ahmad A, et al.: Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1217-22
- 81 Watanakunakorn C, Burkert T: Infektive endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:90-102
- 82 Wild S, Roglic G, Green A, Sicreen R, King H: Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27;1047-1053
- 83 Wilson WR, Barasch E: Infective endocarditis. In: Willerson JT, editor: *Cardiovascular medicine*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone, 2000:401-18
- 84 Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, et al.: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA* 1995; 274:1706-13
- 85 Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA, Giuliani ER, Geraci JE: Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981; 245:360-363
- 86 Yee J, McAllister CK: The utility of Osler's nodes in the diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1987; 92:751-2
- 87 Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E: *Braunwald's Heart Disease*. 7. Auflage. Elsevier, 2004, S 1634-57

## 8 Fremdwörterverzeichnis

<b>Fremdwort</b>	<b>Erläuterung</b>
Adhärenz	Haftung zweier Stoffe oder Körper aneinander
amorph	gestaltlos
antimykotisch	gegen Pilze wirksam
Applikation	Anwendung, Darreichung
Bakteriämie	Vorhandensein von Bakterien im Blut
bakterizid	Bakterien abtötend
bicuspid	zweitaschig
cave	Achtung
Chordae tendineae	Sehnenfäden zwischen der Innenwand der Herzkammern und den Segelklappen, die ein Durchschlagen verhindern
demographisch	die Volksstruktur beschreibend
Endokard-	Herzinnenhaut
Epidemiologie	Wissenschaftszweig, der sich mit der Verteilung von Krankheiten in der Bevölkerung befasst
eubakteriell	normaler Bakterienbewuchs
Follow-Up	Nachuntersuchung
Fungämie	Vorhandensein von Pilzen im Blut
Furunkel	akute eitrige Entzündung eines Haarfollikels und seiner Talgdrüse
Gingivitis	Zahnfleischentzündung
Hämorrhagie	Übertreten von Blut aus dem Gefäßsystem heraus (Blutung)
heterogen	gemischt
Hypertrophie	Zunahme des Zellvolumens bei gleich bleibender Zellzahl
in vitro	im Experiment
in vivo	am Lebenden
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung in einem bestimmten Zeitraum
Ischämie	Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Gewebes
Kommensalen	Zusammenlebende Organismen ohne Schaden oder Nutzen des jeweiligen anderen
Läsion	Verletzung
Latenz	Verzögerung
letal	tödlich
Malignom	bösartige Tumorerkrankung
mikroinvasiv	mit nur geringem Eindringen verbunden
Monolayer	einschichtige Zellreihe

---

Morbidität	Krankheitshäufigkeit
morphologisch	die Gestalt betreffend
Mortalität	Sterblichkeit
mural	wandständig
mykotisch	von Pilzen verursacht
Myokarditis	Entzündung des Herzmuskels
nosokomial	während einer Krankenhausaufenthaltes erworbene Erkrankung
outcome	Therapieergebnis
parenteral	am Magen-Darm-Trakt vorbei; meist intravenöse Verabreichung von Medikamenten
Panaritium	Nagelbettentzündung
perivalvulär	eine Klappe umgebend
persistierend	fortbestehend
Phlegmone	diffus, sich infiltrativ ausbreitende Entzündung des interstitiellen Bindegewebes
polymikrobiell	viele Erreger
Prädisposition	Veranlagung
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt
Remodeling	Neubildung nach vorheriger Beschädigung
retrospektiv	zurückblickend
Sepsis / Septikämie	Allgemeininfektion mit Aussaat von Krankheitserregern aus einem Herd in die Blutbahn
synergistisch	zusammenwirkend
Synopsis	Zusammenfassung
Tonsillitiden	Entzündungen der Rachenmandeln
transitorisch / transient	vorübergehend
univentrikulär	einkammrig
Vegetation	Bewuchs
versus	gegen
Vitium	organischer Fehler oder Defekt
xenogen	Individuen verschiedener Spezies
zyanotisch	Blauverfärbung der Haut durch Sauerstoffminderversorgung von Gewebe

## 9 Thesen

### ***Ziel und Problemsituation:***

- 1) In dieser Arbeit werden 107 Fälle der infektiösen Endokarditis in Halle (Saale) zwischen 1990 und 2000 analysiert. Altersaspekte und Therapieformen stehen dabei im Vordergrund.

### ***Wissenschaftliche Voraussetzungen und Methoden:***

- 2) Die Datenerhebung erfolgt am Universitätsklinikum Kröllwitz einerseits EDV-gestützt durch Recherche in den Epikrisen, andererseits werden Patienten anhand der chronologischen Untersuchungsdokumentation in der Funktionsabteilung der Echokardiografie ausgewählt und gesichtet.
- 3) Als Einschlusskriterien dienen die von Li et al. (2000) veröffentlichten modifizierten DUKE-Kriterien<sup>47</sup> zur Beurteilung der infektiösen Endokarditis

### ***Die wichtigsten Ergebnisse:***

- 4) Endokarditiden treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Mit zunehmendem Alter wird das Verhältnis kontinuierlich ausgeglichener, wobei dieser Ausgleich nicht nur an der höheren Lebenserwartung der Frauen liegt.
- 5) Die Echokardiografie und die mikrobiologische Untersuchung von Blutkulturen bilden neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung die Kernelemente in der Sicherung der infektiösen Endokarditis.
- 6) Die diagnostische Latenz steigt mit zunehmendem Alter aufgrund der geringeren paraklinisch-inflammatorischen Antwort (Leukozytose, CRP).
- 7) Persistierend-negative Blutkulturen erschweren eine erfolgreiche Behandlung der infektiösen Endokarditis und damit steigt auch gleichzeitig das Risiko einer Komplikation im Krankheitsverlauf an.
- 8) Eine chirurgische Behandlung in Kombination mit einer medikamentösen Therapie kommt häufiger zum Einsatz als eine rein konservative Therapie. Die Indikation zur Operation wird wegen des steigenden Letalitätsrisikos mit zunehmendem Alter restriktiver gestellt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist essentiell.
- 9) Das Letalitätsrisiko und das Risiko einer persistierenden Bakteriämie sind in beiden Behandlungsformen gleich häufig vertreten. Die Therapieformen lassen sich statistisch schwer vergleichen, da eine Randomisierung beider Behandlungsformen aus ethischen Gründen nicht möglich ist.

- 
- 10) Die konservative Behandlungsdauer nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, wohingegen die operative Behandlungsdauer mit zunehmendem Alter auf einem konstant hohen Niveau bleibt.
  - 11) Anhand der Erregerbestimmung und des AntibioGRAMMS muss die Wahl des Therapeutikums den neuen Erkenntnissen angepasst werden.
  - 12) Die Dauer der intravenösen Antibiotikagabe ist altersunabhängig. Die Dauer einer anschließenden oralen Antibiotikatherapie nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab und ist nach den Therapieleitlinien nicht erforderlich.
  - 13) Die Therapieleitlinien werden in den vorliegenden Fällen regelmäßig angewendet, müssen aber an die individuellen Gegebenheiten angepasst werden.

## Lebenslauf

**Name :** Tarik Klaus Erich Pescheck  
geborener Boerner

**Wohnort:** Gräfestr. 4  
06110 Halle

**Geburtsdatum:** 25. Februar 1976

**Geburtsort:** Leonberg

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

**Familienstand:** verheiratet

**Schulabschluss:** 1995 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

**Dienst:** 07/1995 bis 06/1996 Grundwehrdienst in der  
Sportfördergruppe der Bundeswehr Warendorf (Sportart:  
Rettungsschwimmen)

### Studium:

1996 Beginn des Humanmedizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen

1999 Vordiplomsprüfung für Humanmedizin

2000 Studienortswechsel an die Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2001 Erste Staatsprüfung für Humanmedizin

2003 Zweite Staatsprüfung für Humanmedizin

1. PJ-Tertial: Innere Medizin Martha-Maria-Krankenhaus Halle-Dörlau

2. PJ-Tertial: Orthopädie Martha-Maria -Krankenhaus Halle-Dörlau

3. PJ-Tertial: Chirurgie Martha-Maria -Krankenhaus Halle-Dörlau

2004 Dritte Staatsprüfung für Humanmedizin

### Berufliche Tätigkeit:

08/2003 bis 05/2004 als wissenschaftliche Hilfskraft an der Martin-Luther-  
Universität beschäftigt

07/2004 bis 09/2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Orthopädie II am Städt.  
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Seit 10/2004 Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie II am Städt. Krankenhaus  
Martha-Maria Halle-Dörlau

Halle (Saale), den 02.04.2007

**Mein ausgesprochener Dank gilt:**

- meinem Betreuer und Mentor PD Dr. med. Michael Buerke, der die Arbeit initiiert hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand,
- dem Klinikdirektor Prof. Dr. med. Karl Werdan, der durch konstruktive Kritik den Charakter dieser Arbeit entscheidend mit geprägt hat,
- meiner Frau Eva für Ansporn, statistische, psychologische und kulinarische Betreuung und dafür, dass sie unablässig daran erinnert hat, das Niveau dieser Arbeit hoch zu halten,
- den Mitarbeitern der Funktionsabteilung für Echokardiographie, für Geduld und Unterstützung an langen Nachmittagen beim Sichten der Karteikarten,
- den Mitarbeitern der Sekretariate der KIM III, die zuverlässig und geduldig die Archivakten anforderten und zurücksandten,
- den Korrektoren Dr. med. Muth, Dr. Volker Seifert, Eva Mette sowie Jana und Birgit Pescheck.

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

## **Publikationen**

Auszüge aus der Arbeit wurden nicht veröffentlicht.

## **Frühere Promotionsversuche**

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche habe.

Halle (Saale), den 02.04.2007

Tarik Pescheck