

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

**Retrospektive Betrachtung des klinischen Verlaufes
der infektiösen Endokarditis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Tatiana Julia Felgner
2020

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin: Prof. Dr. Dr. rer. nat. Miriam Cortese-Krott
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Meiner Familie gewidmet.

Zusammenfassung

Trotz Fortschritt in Diagnostik und Therapie, sowie Standardisierung von Behandlungsabläufen durch Leitlinien, bleibt die infektiöse Endokarditis eine ernsthafte Erkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. Ziel dieser Studie war die Erfassung von Epidemiologie kardiochirurgisch therapierter Patienten mit infektiöser Endokarditis für den Standort Düsseldorf, so wie die Identifizierung präoperativer Prädiktoren einer erhöhten Mortalität.

Retrospektiv wurden prä- und postoperativer Verlauf von Patienten erfasst, welche zwischen 2003 und 2013 im Universitätsklinikum Düsseldorf kardiochirurgisch behandelt wurden ($n = 254$). Als Einschlusskriterium galt eine intraoperativ oder histologisch verifizierte Endokarditis einer nativen- oder prothetischen Herzklappe, oder eines Herzschrittmachers. Ein *Propensity Score* wurde errechnet, um Überlebende und Verstorbene auf Basis ihrer intra- und postoperativen Risikoprofile zusammenzuführen. Die Kohorte reduzierte sich so auf 182 Patienten. Zur Detektion von Prädiktoren der Mortalität (30-Tages-Mortalität, Gesamtmortalität) wurden univariate Analysen durchgeführt. Mit Hilfe des auf das *CHAID-Verfahren* (engl. *Chi-squared Automatic Interaction Detection*) basierende *Decision Tree Modells* wurden Interaktionen zwischen den einzelnen Mortalitätsprädiktoren überprüft, sowie präoperative Risikoprofile ermittelt.

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei $61,6 \pm 14,3$ Jahren (75,3 % männlich). Mit 34 % war die Aortenklappe am häufigsten betroffen. Im Erregerspektrum dominierten Staphylokokken (37,9 %), mit 25,3 % war *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger. Bei 33 % der Patienten lag ein präoperatives Nierenversagen vor, 13,7 % waren dialysepflichtig. 65,2 % der Patienten wurden präoperativ als NYHA > II (II - IV) eingestuft. In einer ungefilterten Analyse aller Patienten, einschließlich der ultima-ratio Eingriffe, wurde bei 18,8 % der Patienten eine Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage beobachtet ($n = 34$). In der Multivarianzanalyse erwiesen sich die Einflussfaktoren präoperative Beatmung ($p < 0,0001$), Patientenalter ($p = 0,003$) und Diabetes mellitus ($p < 0,0001$) als signifikante Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität. Patienten, die präoperativ beatmet wurden, hatten das schlechteste *Outcome*, in dieser Gruppe verstarben 45,5 % der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Die Gesamtmortalität über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, lag bei 44,8 % ($n = 81$). In der Multivarianzanalyse ergaben sich folgende Risikogruppen der Gesamtmortalität: (A) KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN, (B) Sepsis (\emptyset KHK), (C) KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken, (D) \emptyset Risikofaktoren (Alter $\geq 61,9$ Jahre), (E) \emptyset Risikofaktoren (Alter $\leq 61,9$ Jahre). Für Patienten der Risikogruppe A wurde eine mittlere Überlebenszeit von 2,4 Jahren ermittelt ($CI_{95\%} [1,2; 3,7]$). Insgesamt war das Überleben in der Risikogruppe E (\emptyset Risikofaktoren (Alter $\leq 61,9$ Jahre)) am besten, diese hatten eine mittlere Überlebenszeit von 10,5 Jahren ($CI_{95\%} [9,3; 11,6]$). Patienten ohne Risikofaktoren, jedoch mit einem Alter von $\geq 61,9$ Jahren (Gruppe D) überlebten hingegen im Mittel nur 6,6 Jahre ($CI_{95\%} [5; 8,1]$).

Die vorliegende Untersuchung konnte uni- und multivariate Einflussfaktoren identifizieren welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen und liefert erstmals Evidenz über regionale Besonderheiten der Erkrankung. Im Vergleich mit anderen nationalen und internationalen Kohortenstudien erwiesen sich die Patienten der vorliegenden Untersuchung als älter und wiesen mehr nicht-kardiale Komorbiditäten auf. Die nicht-Risikoadjustierte 30-Tages-Mortalität unter Berücksichtigung aller Patienten betrug 18,8 % und lag somit relativ hoch, möglicherweise als Ausdruck des ausgeprägten Risikoprofils der hier dargestellten Kohorte. Die in dieser Arbeit vorgestellte Risikostratifizierung soll als Grundstein und Anregung für weitere Untersuchungen verstanden werden. Es bedarf weiterer wissenschaftlicher Evidenz, um das klinische *Outcome* zu verbessern. Besonderes Augenmerk sollte auf die präoperative Diagnostik gelegt werden, nur eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ermöglicht die frühzeitige und korrekte Interpretation der vielfältigen und für sich allein unspezifischen Symptome.

Summary

Despite progress in diagnostic and surgical techniques, infective endocarditis (IE) is still a complex and severe disease with a high mortality rate. This study was undertaken to both characterize the surgically treated cohort of endocarditis patients in the University Hospital Düsseldorf and to identify risk factors associated with an increased mortality.

Outcomes of 254 consecutive patients who had undergone surgery for infective endocarditis between 2003 and 2013 were reviewed retrospectively. Included in our study were patients with a surgically or histologically verified infective endocarditis of either a native valve, prosthetic valve or a pacemaker. Based on the assessed univariate risk factors for 30-Day mortality a propensity score was calculated to adjust the impact of intra- and postoperative variables. 182 survivors and non-survivors were matched based on their propensity scores. For further risk assessment, we again identified univariate risk factors for 30-day-mortality and long-term mortality, this time with the propensity score matched cohort and established preoperative risk profiles with a decision tree model (CHAID – Chi-Squared Automatic Interaction Detection).

The mean age was 61.6 ± 14.3 years (75.3 % male). Most common affected valve was the aortic valve (34 %). In 37.9 %, staphylococci were isolated; the most common causative organism in our series was *Staphylococcus aureus* (25.3 %). Pre-operative renal failure was present in 33 %, 13.7 % depended on dialysis. 65.2 % of patients were NYHA > II (II - IV) preoperatively. 30-Day mortality was 18.8 % (n = 34). Multivariate analysis identified ventilation ($p < 0.0001$), age ($p = 0.003$) and diabetes mellitus ($p < 0.0001$) as preoperative factors associated with a significantly increased 30-Day mortality. 45.5 % of patients requiring preoperative ventilation died within 30 days after surgery. Overall mortality over a period of ten years was 44.8 % (n = 81). Through the decision tree model the following preoperative risk profiles for overall mortality were identified: (A) Patients suffering from coronary artery disease and staphylococci IE, or blood culture negative endocarditis, (B) patients presenting with sepsis (no coronary artery disease), (C) coronary artery disease and streptococci or enterococci IE, (D) \emptyset risk factors (age ≥ 61.9 years), (E) \emptyset risk factors (age ≤ 61.9 years). Patients with the risk profile A had the poorest long - term outcome, mean survival time was 2.4 years (CI_{95 %} [1.2; 3.7]). More than half of all patients suffering from sepsis (risk profile C) did not survive 10 years or longer (52.2 %); mean survival time was 5 years. Patients presenting with risk profile E (\emptyset risk factors (age ≤ 61.9 years)) had the best outcome rates with a mean survival time of 10.5 years (CI_{95 %} [9.3; 11.6]). Mean survival time of patients without risk factors, but an age ≥ 61.9 years (risk profile D) was 6.6 years (CI_{95 %} [5; 8.1]).

Our study is the first to characterize the specific features of surgically treated endocarditis patients in the University Hospital Düsseldorf, furthermore we identified univariate and multivariate risk factors associated with an increased 30-Day mortality and overall mortality. Compared to other national and international studies our cohort is older and suffering from more comorbidities, the course of the disease was more severe with most patients presenting with indication for emergency operation. The severeness of the disease is reflected in our identified 30-Day mortality of 18.8 %. The risk stratification through a decision tree model introduced in this study should inspire further studies. Furthermore, prospective studies are urgently needed for further validation of the herein and elsewhere presented results and to improve the clinical outcome of patients with infective endocarditis. Moreover, a multidisciplinary approach is suggested; for better preoperative interpretation and treatment of this heterogeneous disease.

Abkürzungsverzeichnis

AB-Prophylaxe	Antibiotika-Prophylaxe
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bzw.	beziehungsweise
CHAID	Chi-squared Automatic Interaction Detection
CFU	Colony Forming Units
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
et al.	et alii (und andere)
HACEK	Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella species
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Classification of Diseases
IE	Infektiöse Endokarditis
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNS	Koagulasenegative Staphylokokken
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ml	Milliliter
MRT	Magnetrezonanztomographie
NBTV	Nicht-Bakterielle Thrombotische Vegetationen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	Polymerasekettenreaktion
PSA	Propensity Score Analyse
PSM	Propensity Score Matching
PVE	Prosthetic Valve Endocarditis
S. aureus	Staphylococcus aureus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	Tissue Factor
TFA	Tissue Factor Activity
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologische Aspekte	1
1.3	Pathogenese	3
1.3.1	Endothel	4
1.3.2	Bakteriämie	4
1.3.3	Erreger	6
1.3.4	Endokarditische Vegetation	7
1.4	Klinische Manifestation	8
1.5	Komplikationen	9
1.5.1	Kardiale Komplikationen	9
1.5.2	Septische Embolien	10
1.5.3	Neurologische Komplikationen	11
1.5.4	Nierenversagen	11
1.6	Diagnostik	12
1.6.1	Erregerdiagnostik	12
1.6.2	Echokardiographie	13
1.6.3	Duke-Kriterien	13
1.7	Therapie	14
1.7.1	Konservative Therapie	14
1.7.2	Chirurgische Therapie	15
1.8	Prophylaxe	17
1.9	Ziele der Arbeit	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenselektion	20
2.2	Datenerhebung und -Instrumente	20
2.3	Statistische Methoden	21
2.3.1	Deskriptive Statistik	21
2.3.2	Inferenzstatistik	22
2.3.3	Propensity Score Matching	22
2.3.4	Decision Tree Modell	23

3	Ergebnisse	25
3.1	Patientencharakteristika	25
3.2	Vorerkrankungen	26
3.2.1	Kardiale Prädisposition	26
3.2.2	Relevante Komorbiditäten	29
3.3	Krankheitsbild	31
3.3.1	Endokarditislokalisation	31
3.3.2	Mikrobielles Keimspektrum	33
3.3.3	Klinische Präsentation	35
3.3.4	Fokus	36
3.4	Präoperative Komplikationen und Risiko-Scores	36
3.5	Intraoperative Parameter und Klappenersatz	38
3.6	Postoperative Komplikationen	41
3.7	Outcome	42
3.8	Präoperatives Risikoprofil der 30-Tages-Mortalität	43
3.8.1	Univariate Einflussfaktoren	43
3.8.2	Multivariate Datenanalyse	45
3.9	Präoperatives Risikoprofil der Gesamtmortalität	47
3.9.1	Univariate Einflussfaktoren der Gesamtmortalität	47
3.9.2	Multivariate Datenanalyse	49
3.9.3	Risikobasierte Überlebensanalyse	51
4	Diskussion	53
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.2	Demografische Daten	55
4.3	Komorbiditäten kardial und nicht-kardial	55
4.4	Krankheitsbild	58
4.4.1	Endokarditislokalisation	58
4.4.2	Erregerdiagnostik	58
4.5	Präoperative Komplikationen	60
4.6	Intraoperative Parameter und Klappenersatz	61
4.7	Postoperative Komplikationen	62
4.8	Outcome	63
4.9	Risikofaktoren	65
4.9.1	30-Tages-Mortalität	65

4.9.2	Risikofaktoren der Gesamtmortalität.....	67
4.10	Präoperatives Risikoprofil	69
4.11	Diskussion der Methoden und Limitationen.....	72
4.12	Schlußfolgerung	74
5	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	76
6	Literaturverzeichnis.....	77

1 Einleitung

1.1 Definition

Bei der infektiösen Endokarditis (IE) handelt es sich um eine mikrobielle Infektion des valvulären oder parietalen Endokards, sowie des Endothels der herznahen großen Gefäße. Davon abzugrenzen sind abakterielle Formen wie die *Endocarditis verrucosa rheumatica* als Teilerscheinung des rheumatischen Fiebers oder die *Endocarditis thrombotica Libman-Sacks* bei systemischen Lupus erythematoses. Die charakteristische Läsion am Entzündungsort ist die Vegetation, die zunächst aus einer Ansammlung von Thrombozyten und Fibrin besteht und im Rahmen einer Bakteriämie von Mikroorganismen besiedelt wird. Die Segel der Herzklappen stellen die am häufigsten befallene Struktur dar. Neben Nativklappen sind zunehmend auch intravaskulär implantierte Fremdmaterialien wie Schrittmacherelektroden oder Klappenprothesen betroffen. Definierte man die Endokarditis früher nach ihrem Verlauf: akut, subakut oder chronisch, ist heute eine Einteilung nach Lokalisation, dem Vorhandensein intrakardialer Implantate, sowie nach dem Ursprung der Infektion (z.B. nosokomial) üblich [1].

1.2 Epidemiologische Aspekte

Mit einer jährlichen Inzidenz von 3 - 10 pro 100.000 Personen in den westlichen Industrieländern ist die infektiöse Endokarditis eine seltene Erkrankung, welche trotz Fortschritt in Diagnostik und Therapie mit erheblicher Mortalität einhergeht [2–8].

Die Mortalitätsrate für Endokarditiden der Nativ- und Prothesenklappe variiert in Abhängigkeit von Mikrobiologie, dem Vorhandensein von Komorbiditäten, der perivalvulären Ausbreitung der Infektion, sowie dem therapeutischen Vorgehen (medikamentös oder chirurgisch) [9].

Eine günstige Prognose weisen Streptokokken-Endokarditiden der Nativklappe, sowie Rechtsherzendokarditiden im Zusammenhang mit intravenösen Drogenabusus auf, für beide liegt die *In-Hospital-Mortalität* bei 10 %. Ein hohes Mortalitätsrisiko von bis zu 50 % besteht hingegen bei *Staphylococcus aureus* assoziierten Prothesenendokarditiden [10,11].

In gegenwärtigen populationsbasierten Studien bewegt sich die 30-Tages-Mortalität chirurgisch behandelter Patienten zwischen 2,7 - 28,8 % [11–19], die *In-Hospital-Mortalität* liegt bei 20 % [2,4,20]. Das epidemiologische Profil der Erkrankung unterliegt einem Wandel, welcher auf sozioökonomische Veränderungen, den medizinischen Fortschritt und die daraus resultierende höhere Lebenserwartung der Patienten zurückzuführen ist [9].

Das mediane Erkrankungsalter, welches in den 1980er-Jahren bei 40 Jahren lag, hat sich zuletzt deutlich erhöht [21]. Patienten, die sich einer chirurgischen Therapie unterziehen sind nun im Mittel 60 Jahre alt [18,22,23]. Männer erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Frauen. Dies liegt in der Häufung degenerativer, Endokarditis prädisponierender kardialen Erkrankungen bei älteren Männern begründet [24]. Fortgeschrittenes Alter geht einerseits mit einer Zunahme an Komorbiditäten und degenerativen Strukturschäden einher (z.B. Aortenklappenstenose), zum anderen steigt die Anzahl invasiver Prozeduren und kardialer Implantate. So hat sich seit den 1990er-Jahren die Anzahl kardiochirurgischer Eingriffe in Deutschland verdoppelt [25]. Mit dialysepflichtigen Patienten, Patienten mit intravenösem Drogenabusus und ebenso Patienten mit HIV-Infektion sind zudem neue Risikogruppen entstanden [26]. Zunehmend sind nun aggressivere Pathogene wie Staphylokokken, resistente Enterokokken oder Pilze für Endokarditiden verantwortlich [27], was auf den steigenden Anteil von nosokomial erworbenen Endokarditiden zurückzuführen ist. Diese treten mit einer Häufigkeit von 25 % auf [4]. Galt die IE zuvor als chronische, subakute Erkrankung mit rheumatischen Kardiopathien als häufigste Prädispositionsfaktoren, äußert sie sich heute durch eine akute Präsentation [20]. Der Mitralklappenprolaps ist laut Angaben in der Literatur in den Industrieländern der häufigste Prädispositionsfaktor [3,9].

Endokarditiden der Nativklappe sind überwiegend linksseitig lokalisiert. Rechtsherzendokarditiden treten in 5 - 10 % aller Fälle auf und sind häufig mit intravenösem Drogenabusus, kardialen Implantaten, HIV, zentralen Venenkathetern und kongenitalen Herzfehlern assoziiert [28]. Am häufigsten ist dabei die Trikuspidalklappe betroffen. Die Behandlung von Patienten mit anhaltendem intravenösen Drogenabusus ist aufgrund der niedrigen Therapieadhärenz (*Compliance*) der Patienten herausfordernd. Die 5-Jahres-Mortalität von intravenös drogenabhängigen Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie indiziert ist, liegt bei 50 % [29].

In den ersten fünf Jahren nach Klappenersatz entwickeln 3 - 4 % der Patienten eine erneute Endokarditis im Sinne einer Prothesenendokarditis (PVE). Mechanische und biologische Klappen sind davon gleichermaßen betroffen [30]. Man unterscheidet die frühe, innerhalb eines Jahres nach Klappenersatz auftretende Reinfektion [31] von der späten Prothesenendokarditis. Beide Formen unterscheiden sich in ihrem Erregerspektrum [32]. Prothesenendokarditiden, die mehr als ein Jahr postoperativ auftreten, ähneln in ihrem Erregerspektrum der Nativklappenendokarditis [28]. Insgesamt tritt die PVE mit einer Häufigkeit von 10 - 30 % auf [4,31]. Aufgrund der oftmals atypischen klinischen Präsentation, ist die PVE noch immer mit einer erschwerten Diagnose und Therapie, sowie daraus resultierender schlechter Prognose verbunden [33]. Die Hospitalmortalität liegt bei 20 - 40 % [31]. Klinische Präsentation, Mikrobiologie und *Outcome* der infektiösen Endokarditis unterliegen zudem geographischen Besonderheiten [20].

Während in den Industrieländern die Prävalenz des rheumatischen Fiebers abnimmt [3,5,21,34], sind rheumatische Kardiopathien nach wie vor der häufigste prädisponierende Faktor in Entwicklungsländern. Klinisches Bild und Verlauf der Erkrankung in Entwicklungsländern ähneln dem der prä-antibiotischen Ära [35]. Patienten sind jünger, weisen eine hohe Inzidenz an nicht korrigierten Herzfehlern auf, und Blutkulturen fallen in dieser Kohorte häufiger negativ aus [36,37]. Das *Outcome* wird zudem durch den eingeschränkten Zugang zu neuen diagnostischen Verfahren und operativen Einrichtungen negativ beeinflusst [36].

1.3 Pathogenese

Grundvoraussetzungen für die Entstehung der Infektiösen Endokarditis sind:

(1.) das Vorliegen einer Prädisposition, im Sinne einer Strukturabnormalität oder einer Endothelläsion, (2.) das Stattfinden einer Bakteriämie und (3.) die Kolonisationsfähigkeit des Erregers am Ort der Läsion [38]. (Abbildung1).

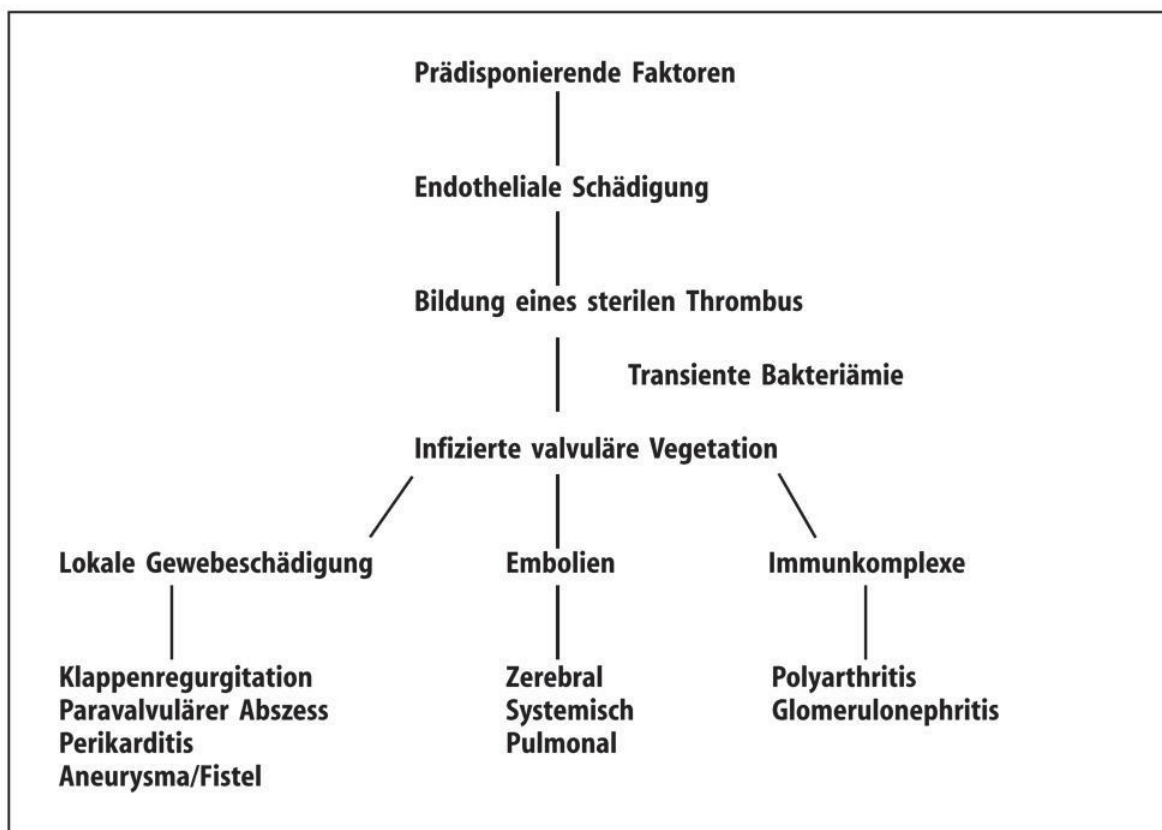


Abb. 1: Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis [39].

1.3.1 Endothel

Das gesunde Endothel ist gegenüber Adhäsion und Kolonisation mikrobieller Erreger unempfindlich. In tierexperimentellen Modellen konnte nachgewiesen werden, dass Versuchstiere nach stattgefundener Bakteriämie nur dann eine Endokarditis entwickelten, wenn eine Endothelläsion vorlag [40]. Endothelschädigungen können als Folge einer Veränderung der Hämodynamik auftreten, welche bei kongenitalen Herzfehlern oder erworbenen Klappeninsuffizienzen entsteht. An Stellen hoher Flussgeschwindigkeit kommt es dann, ebenso wie an Stellen niedrigen Druckes in der Nachbarschaft struktureller Herzdefekte, zur Endotheldegeneration. Insgesamt sind die Kräfte, die dabei auf das Hochdrucksystem wirken größer. Als weitere Ursache gelten rheumatische und degenerative Herzerkrankungen, traumatische Endothelverletzungen durch Interventionen am Herzen [41], ebenso wie eine direkte Schädigung durch bakterielle Aktivität, insbesondere durch *Staphylococcus aureus* [42]. Eine kardiale Prädisposition besteht bei 50 % der Patienten. Durch bei einer Endothelverletzung freigelegtes subendotheliales Kollagen kommt es zur Von-Willebrand-Faktor vermittelten Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Im Rahmen physiologischer hämostatischer Vorgänge, dem Zusammenspiel der extrinsischen und intrinsischen Gerinnungskaskade, wird ein steriler Thrombus aus Fibrin, Fibronektin und Thrombozyten gebildet, der als nicht bakterielle thrombotische Endokarditis (NBTE) bezeichnet wird [41]. Als Glykoprotein der extrazellulären Matrix bindet Fibronektin Zellen an Kollagen oder Proteoglykane, gleichzeitig bietet es eine Angriffsfläche für Bakterien, die über Fibronektin-bindende Adhäsine verfügen [43]. Eine besondere Bedeutung, sowohl bei der physiologischen Gerinnung als auch bei dem späteren Vegetationswachstum kommt zudem dem *Tissue-Factor* (TF) zu. Dieser wird, veranlasst durch von Endothelzellen produzierten Interleukin-1 (IL-1), auf der Oberfläche von adhärierenden Monozyten, sowie den Endothelzellen selbst exprimiert [44].

1.3.2 Bakteriämie

Als Teil der körpereigenen Mikroflora besiedeln Bakterien die Oberfläche der Mukosa und können im Rahmen invasiver diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen besonders im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx oder des Gastrointestinal- bzw. Urogenitaltraktes in die Blutbahn gelangen. Auf diese Weise ausgelöste Bakteriämien sind wie im Falle einer Zahnextraktion, mit 1 - 100 *colony forming units* (CFU) per ml Blut und einer Nachweisbarkeit von bis zu zehn Minuten von kurzer Intensität und Dauer [45]. In einer monozentrischen französischen Studie wurden die Eingangspforten der Bakteriämie von 318 Patienten untersucht.

Dazu wurden diese systematisch von Hals-Nasen-Ohrenärzten, Urologen, Gynäkologen, Zahnärzten, sowie wenn indiziert von einem Dermatologen untersucht. Insgesamt konnte der Fokus bei 74 % der Patienten eruiert werden. Die häufigste Eintrittspforte war kutan, wobei 41 % nosokomial, 34 % ambulant erworben und 22 % im Zusammenhang mit intravenösen Drogenabusus standen. 29 % waren auf einen dentalen- und 23 % auf einen gastrointestinalen Fokus zurückzuführen [46]. Insbesondere die durch zahnärztliche Eingriffe ausgelöste Bakteriämie steht im Fokus aktueller Studien und wird kontrovers diskutiert. Die Mundhöhle weist eine Bakterienvielfalt von mehr als 700 identifizierten Bakterien auf, von denen jedes Individuum 100 - 200 besitzt [47]. Dazu zählt die Gruppe der Viridans Streptokokken, welche die häufigsten Erreger in Niedriglohnländern sind und in den westlichen Industriestaaten die zweithäufigste Erregergruppe darstellen.

Es liegt die Annahme nahe, dass zahnärztliche Interventionen ein beachtliches, aber vermeidbares Risiko für eine Bakteriämie darstellen, kommt es doch bei einer Einzelzahnextraktion in 51 % und beim *Scaling und Root Planning* in 8 - 80 % der Fälle zu einer Bakteriämie [48]. Dem gegenüber steht allerdings, dass alltägliche Aktivitäten wie das Zähneputzen (23 %) [49], der Gebrauch von Zahnseide (20 - 58 %) oder einfaches Kauen (17 - 51 %) [48] mit vergleichbaren Bakteriämien assoziiert sind. Während 66,2 - 76,1 % der Deutschen in allen Altersgruppen durchschnittlich ein Mal im Jahr den Zahnarzt aufsuchen [50], werden jene Tätigkeiten täglich praktiziert.

In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass in Abhängigkeit von Pathogen und Konzentration, sowohl eine transiente hochgradige- als auch rezidivierende geringgradige Bakteriämien zur Entstehung der infektiösen Endokarditis führen. So wurden Versuchstieren mit bestehenden Aortenklappenvegetationen vergleichsweise kurzzeitigen (1ml in einer Minute) oder kontinuierlichen (Infusion von 0,0017 ml/min über zehn Stunden) Bakteriämien ausgesetzt. Eine Streptokokken-Bolusimpfung von 10^6 CFU führte bei 100 % der Versuchstiere zur IE, bei der kontinuierlichen Verabreichung kam es in 70 - 100 % zur IE. Die Injektion eines *Staphylococcus aureus* Bolus von 10^3 führte einmalig bei 46 - 57 % und kontinuierlich bei 53 - 57 % der Versuchstiere zur Infizierung der Klappen [51]. Die infektiöse Endokarditis ist demnach oftmals nicht auf einen einzelnen zahnärztlichen Eingriff, sondern vielmehr auf eine Reihe von spontan auftretenden Bakteriämien bei alltäglichen Handlungen zurückzuführen. Das kumulative Risiko einer Bakteriämie, welche aus alltäglichen Handlungen über ein Jahr entsteht, ist 5,6 Millionen Mal größer, als das Bakteriämierisiko einer Einzelzahnextraktion [52]. Als beste Prävention ist daher eine gute Mundhygiene anzusehen [53].

1.3.3 Erreger

Auch wenn eine Vielzahl pathogener Mikroorganismen als Auslöser der Endokarditis in Frage kommen, darunter Bartonellen, Chlamydien, Rickettsien, Pilze und Viren, sind die bedeutendsten Erreger der infektiösen Endokarditis jene mit dem größten Potential zur Adhäsion und Kolonisation [54]. Die Gruppe der grampositiven Kokken (Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken) ist für 80 - 90 % der infektiösen Endokarditiden verantwortlich [20,45]. Die Erregerverteilung variiert dabei entsprechend der begleitenden Risikofaktoren, der Immunlage des Patienten und der betroffenen kardialen Struktur.

Staphylokokken haben Penicillin-sensitive Streptokokken als häufigste Erreger abgelöst [4,9]. Insbesondere *Staphylococcus aureus*, welcher als Initiator von 33 % aller Endokarditiden [55] als häufigster Erreger der IE gilt, hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen [4,5,20]. Grund für diesen Anstieg ist das vermehrte Vorkommen von Risikofaktoren wie intravenöser Drogenkonsum (IVDA), Hämodialyse, Diabetes mellitus und *Healthcare* Kontakt [20,56]. Laut einer Untersuchung kam es in einem Drittel der Fälle ohne vorbestehende Klappenveränderung zur Endokarditis. *Staphylococcus aureus* verursacht einen akuten Krankheitsverlauf der meist mit lokalen Komplikationen einhergeht, die Mortalität liegt bei 25 - 47 % [57,58].

Ebenso zunehmend ist der Anteil Koagulase-negativer Staphylokokken (KNS) [2], welche nach *S. aureus* als die häufigsten Erreger der frühen Prothesenendokarditis gelten [10], aber auch bei der Besiedlung von Nativklappen an Wichtigkeit gewinnen [59,60]. Als Kommensalen der Hautflora besiedeln KNS wie *S. epidermidis*, *S. capitis* oder *S. lugdunensis* Verweilkatheter und andere medizinische Implantate [61]. KNS-Infektionen der Nativklappe gehen mit einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate einher [59]. Insbesondere *Staphylococcus lugdunensis* ist mit einem klinisch deutlich virulenteren Krankheitsverlauf assoziiert, ist jedoch mit einem Anteil von 0,8 - 7,8 % aller IE-Fälle ein seltener Erreger der IE [62].

In Niedriglohnländern sind Infektionen, die auf Viridans Streptokokken zurückzuführen sind, noch immer die häufigsten, während in den Industriestaaten die Anzahl dieser Infektionen abnehmend ist [35]. In den westlichen Industrieländern macht die Gruppe der Viridans Streptokokken, zu denen *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. mitis* und *S. sanguinis* zählen, 35 - 45 % aller Endokarditiden aus [3,9,63]. Zu den am häufigsten isolierten Streptokokken zählen *S. sanguinis*, *S. bovis*, *S. mutans* und *S. mitis* [9]. Der klinische Verlauf ist subakut und geht mit einer guten Prognose [20] und einer Mortalität von „lediglich“ 15 % einher [58].

Eine Besonderheit stellen Streptokokken des Serotyps D (*Streptococcus gallolyticus/bovis*) dar, welche im Zusammenhang mit Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes stehen [64].

Enterokokken sind für 10 % der Endokarditiden verantwortlich [4,20]. Am häufigsten wird *Enterococcus faecalis* isoliert, welcher sowohl Nativklappen-Endokarditiden, als auch Prothesen-Endokarditiden bei chronisch kranken und älteren Patienten verursacht [28]. Enterokokken als Teil der natürlichen Darmflora können sowohl einen akuten als auch einen subakuten Verlauf auslösen.

Als schwierig erweist sich der mikrobielle Nachweis gramnegativer Pathogene der sog. HACEK Gruppe (*Haemophilus parainfluenza*, *H. aphrophilus*, *H. influenza*, *H. paraphrophilus*, *H. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*). Diese langsam wachsenden Organismen kolonialisieren vornehmlich im Oropharynx und treten mit einer Häufigkeit von 3 % auf. Trotz der von ihnen ausgehenden sehr großen Vegetationen haben die HACEK-Endokarditiden eine gute Prognose [65].

Fungale Endokarditiden werden durch *Candida* oder *Aspergillus* verursacht, diese sind selten, verlaufen jedoch häufig letal. Betroffen sind typischerweise immunsupprimierte Patienten, intravenös Drogenabhängige oder Patienten mit prothetischen Herzklappen [66]. Der Erregernachweis ist schwierig [67]. Zu den seltenen Erregern zählen weiterhin gramnegative Bakterien (*Actinobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) und *Tropheryma whippelii*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* [28].

1.3.4 Endokarditische Vegetation

Die bestehende Vielfalt an Endokardiserregern erlaubt es nicht, eine allgemeingültige Besiedlungsstrategie zu formulieren. Pathomechanismen variieren zwischen den einzelnen Erregergruppen, sowie den einzelnen Erregern selbst. Die Wirtsantwort hingegen läuft unabhängig des Pathogens nach einem wiederkehrenden Prinzip ab. Der von Monozyten und Endothelzellen exprimierte *Tissue Factor* spielt dabei neben Zytokinen und Integrinen eine wichtige Rolle [68]. Als Antwort auf eine Läsion oder im Rahmen einer Entzündung, exprimieren Endothelzellen Integrine der Beta-1-Familie. Diese transmembranen Proteine binden zirkulierendes Fibronectin und schaffen so eine optimale Angriffsfläche für Bakterien, da einer Vielzahl grampositiver Bakterien Fibronectin-bindende Adhäsine zur Verfügung stehen [68]. Zu den Erregern, die diesen Mechanismus nutzen, zählen *S. aureus*, *Str. viridans*, Streptokokken der A, C und G Gruppe, *Str. pneumoniae*, sowie *Candida*. Die Erregerbesiedlung führt zudem *Tissue Factor Activity* (TFA) vermittelt zum Vegetationswachstum.

Zum einen setzen Endothelzellen im Rahmen der Entzündung vermehrt Zytokine und TF frei, zum anderen sind *S. aureus* und *S. epidermidis* in der Lage die direkte TF Produktion durch Monozyten zu induzieren [68,69]. So stimulieren Bakterien die kontinuierliche Apposition von Fibrin und Thrombozyten und damit ihre eigene Integration in den Thrombus. Innerhalb der Vegetation kommt es zur raschen Proliferation, so dass in kürzester Zeit eine maximale Bakteriendichte von 10^8 bis 10^{11} colony forming units (CFU) pro Gramm Vegetation erreicht werden kann [41]. In einer ausgereiften Vegetation sind 90 % der sich in der Tiefe befindlichen Bakterien inaktiv und so unempfindlich gegenüber einer antimikrobiellen Therapie [41]. Oberflächliche Bakterien proliferieren weiterhin und werden kontinuierlich in den Blutstrom abgegeben. Insgesamt kann die endokarditische Vegetation als dynamisches Geschehen betrachtet werden, in dem ein Gleichgewicht zwischen Wachstum und abbauender Prozesse wie Fragmentation, Embolisation und Resorption besteht [70]. Neben der Fibronectinbindung, sind weitere Adhäsine auf Bakterienoberflächen bekannt, welche die Bindung an die Vegetation vermitteln und in ihrer Gesamtheit als MSCRAMMs (*microbial surface component reacting with adhesive matrix molecules*) bezeichnet werden [43]. So besitzen einige Streptokokken der Viridans Gruppe ein Lipoproteinrezeptorantigen (FimA), welcher die Bindung an Fibrin der nichtbakteriellen thrombotische Vegetationen (NBTV) vermittelt [71]. Eine weitere Rolle in der Streptokokken Adhäsion spielt die Produktion von Dextran [72].

1.4 Klinische Manifestation

Die klinische Präsentation der IE variiert in Abhängigkeit von Vorhandensein und Grad kardialer Destruktion durch die intrakardiale Infektionsausbreitung, thromboembolische Ereignisse, metastatische Infektionen und immunologische Prozesse [73].

Intra- und extrakardiale Komplikationen wie die Herzinsuffizienz oder zerebralen Embolien sind als erste klinische Anzeichen ebenso möglich, wie unspezifische Allgemeinsymptome [73,74]. Das klinische Bild wird bei 90 % der Patienten durch Fieber, oft begleitet von Schüttelfrost und Gewichtsverlust geprägt, 85 % weisen ein neues Herzgeräusch auf, und in 25 % der Fälle liegt eine Embolie zum Zeitpunkt der Diagnose vor [9,33]. Die Verläufe differieren zwischen einem subakuten, bis hin zu einem fulminanten Erscheinungsbild.

Ein atypisches Krankheitsbild bietet sich zudem bei älteren, immunsupprimierten Patienten [75]. Fieber ist das häufigste Symptom, kann jedoch bei Patienten mit kongestiven Herzversagen, chronischen Nieren- oder Leberversagen, vorheriger Antibiotikatherapie oder Infektion durch weniger virulente Erreger, nicht oder nur minimal auftreten [9].

Periphere Manifestationen, wie *Janeway Läsionen*, Osler's Knötchen und Splinter-Hämorrhagien sind selten und manifestieren sich bei weniger als 10 % aller Patienten [20,28].

1.5 Komplikationen

Die Entwicklung intra- und extrakardialer Komplikationen sind verlaufsbestimmend und können zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten. Gründe für eine intensivmedizinische Therapie sind hämodynamische Instabilität bei einem kardialen oder septischen Schock, paravalvuläre Infektionsausbreitung, neurologische Defizite, respiratorische Insuffizienz, sowie akutes Nierenversagen [76]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen kongestives Herzversagen und neurologische Insulte, diese haben den größten prognostischen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten [9].

1.5.1 Kardiale Komplikationen

Eine Ausbreitung der Infektion über den *Anulus fibrosus* kann zu Myokarditiden, aber auch Abszessen führen, die im weiteren Verlauf eine Fistelbildung von der Aortenwurzel in die Herzkammer oder zwischen den Herzkammern induzieren können [28]. Kommt es zur Drainage einer Abszesshöhle in das Epikard ist eine purulente Perikarditis die Folge [70].

Zu den weiteren lokalen Komplikationen zählen Herzrhythmusstörungen, die durch eine Reizleitungsunterbrechung nahe dem AV-Knoten oder proximalen His-Bündels zustande kommen [9]. Diagnostisch äußert sich die Klappendestruktion durch ein neu auftretendes Herzgeräusch, welches zu Beginn der IE bei 30 - 45 % der Patienten vorliegt und im fortgeschrittenen Stadium in 85 % aller Fälle zu verzeichnen ist. Die kongestive Herzinsuffizienz kann in 42 - 60 % der Nativklappen-Endokarditiden beobachtet werden [77] und gilt als die häufigste Indikation zur chirurgischen Therapie [28,55]. Ursachen sind eine infektionsbedingte Klappendestruktion, paravalvuläre Fisteln oder seltener Obstruktionen der Klappen [78]. Hierbei ist die Aortenklappe häufiger betroffen als die Mitralklappe [9,77]. Klinisch manifestiert sich die Herzinsuffizienz durch Dyspnoe, die Entwicklung eines Lungenödems und durch den kardiogenen Schock [77].

1.5.2 Septische Embolien

Die (Teil-) Ablösung von Herzklappenvegetationen mit Verschleppung infizierter Partikel in die Peripherie wird als septische Embolie bezeichnet. Diese sind eine häufige Komplikation der IE und treten in 20 - 50 % aller Fälle auf [55,79–81]. Am häufigsten werden zerebrovaskuläre Insulte beobachtet, jedoch kann jedes Gefäßbett von Embolisierungen betroffen sein und somit zu Infarkten in Endorganen wie Nieren, Milz oder den Extremitäten führen [9,28].

In 20 % der Fälle bleiben septische Embolien unbemerkt, vor allem diejenigen des Gehirns und der Milz [81]. Größe und Mobilität der Vegetation sind die wichtigsten Prädiktoren einer Embolie, dies gilt insbesondere ab einer Vegetationsgröße von 10mm [79,80,82]. Aus diesem Grund spielt die Echokardiographie eine wesentliche Rolle bei der Vorhersage und Einschätzung des Risikos eines embolischen Ereignisses [83]. Weitere Faktoren, die das Embolierisiko beeinflussen sind: die Lokalisation an der Mitralklappe [9,80], Endokarditiden mit multipler Klappenbeteiligung, vorangegangene Embolisierungen, sowie *S. aureus* Endokarditiden [82]. In den ersten Tagen unter antibiotischer Therapie ist die Gefahr einer neuen Embolisation am größten, sinkt dann jedoch rasch ab [82,84,85]. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Embolierisiko bereits nach zweiwöchiger antibiotischer Therapie von 13/1000 Patiententage in der ersten Woche auf weniger als 1,2/1000 Patiententage in der zweiten Woche sinkt [86,87]. Die effektivste Maßnahme zur Reduktion des Embolierisikos ist daher die frühzeitige und adäquate antibiotische Therapie. Ebenso ist der Nutzen einer chirurgischen Intervention zur Vermeidung von Embolisierungen, in den ersten zwei Wochen nach Beginn der antimikrobiellen Therapie am größten [33].

Eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Antikoagulation mit Heparin sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine von der IE unabhängige Indikation besteht. Die Häufigkeit embolischer Ereignisse wird durch die antikoagulative Therapie nicht reduziert, hingegen wird das Risiko einer intrazerebralen Blutung erhöht [73].

1.5.3 Neurologische Komplikationen

Bis zu 65 % der embolischen Ereignisse betreffen das zentrale Nervensystem. Neurologische Komplikationen entwickeln 20 - 40 % aller Patienten [86,88], diese sind die häufigste und zugleich schwerwiegendste Komplikation der IE. Endokarditiden die durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden, sind dabei häufiger mit neurologischen Komplikationen assoziiert, als Infektionen mit anderen Erregern [89]. Die Entwicklung neurologischer embolischer Ereignisse während der IE geht mit einer Steigerung der Mortalität um den Faktor zwei bis vier einher [9].

Neben septischen Embolien zählen der ischämische und hämorrhagische Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, mykotische Aneurysmen, Hirnabszesse und Meningitiden zu den möglichen zerebralen Komplikationen [90]. Eine zuverlässige Methode, zerebrale Anomalitäten, inklusive asymptomatischer embolischer Insulte zu diagnostizieren, ist die des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Diese deckt 80 % aller neurologischen Komplikationen auf [57].

1.5.4 Nierenversagen

Akutes Nierenversagen tritt mit einer Häufigkeit von 6 - 30 % auf und geht mit einer erhöhten Mortalität einher [85,91]. Gründe für die renale Dysfunktion sind: 1. Immunologische Komplexe und vaskulitische Glomerulonephritis; 2. Niereninfarkt durch septische Embolien; 3. Hämodynamischer Zusammenhang in Fällen von Herzinsuffizienz oder Sepsis nach Kardiochirurgie; 4. Antibiotische Toxizität oder 5. Nephrotoxische Kontrastmittel [92].

1.6 Diagnostik

Die Diagnosesicherung erfordert die Einbeziehung klinischer Symptome, sowie Ergebnisse mikrobiologischer, echokardiographischer und bildgebender Verfahren [74]. Blutkulturen und Echokardiographie bleiben die wichtigsten diagnostischen Mittel, jedoch können auch diese negativ ausfallen, so dass weitere diagnostische Verfahren notwendig werden [27].

1.6.1 Erregerdiagnostik

Die Identifizierung des ursächlichen Erregers ist entscheidend für die Diagnosesicherung und die Auswahl der antimikrobiellen Therapie. Ein Set von 3 Blutkulturen findet in 96 - 98 % Fällen einer Bakteriämie den verursachenden Keim [93]. Bei positiver Blutkultur basiert die vorläufige Identifizierung des Erregers auf der Gram-Färbung um eine initiale Antibiotikatherapie einzuleiten [33]. Bei einer Infektion mit atypischen Erreger kann es zum Verzug der antimikrobiellen Therapie kommen, da die Erregerkultivierung langsam und auf speziellen Nährmedien erfolgen muss, dies kann das *Outcome* negativ beeinflussen [94].

Zur Verbesserung und Beschleunigung der Erregerdiagnostik, werden in der Literatur standardisierte Testverfahren beschrieben, die Blutkulturen und serologische Tests kombinieren [27]. Ebenso möglich ist die Kultivierung des Erregers aus dem Klappengewebe. Dies kann durch immunhistochemische Analysen, autoimmunhistochemisch oder mittels PCR erfolgen [27]. Durch die Entwicklung neuer serologischer und molekularbiologischer Verfahren konnten in den letzten Jahren weitere bakterielle Erreger der IE identifiziert werden, dazu zählen *Bartonella henselae*, *Tropheryma whipplei* und *Coxiella burnettii*.

Ein vielversprechendes Verfahren könnte zukünftig die FISH-Methode (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) darstellen [95]. In 2,5 - 10 % der Fälle gelingt jedoch die Erregeridentifizierung nicht [55,74,96,97]. Die sogenannte *blood culture negative infective endocarditis (BCNIE)* liegt häufig in einer vorangegangenen antibiotischen Therapie, intrazellulären oder fungalen Erregern begründet [33,97]. Ebenso sollte bei eindeutigen Symptomen die Möglichkeit einer nicht infektiösen Form der IE bedacht werden [67].

1.6.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das entscheidende bildgebende Verfahren zum Nachweis von Vegetationen. Sie liefert zusätzlich Informationen über den hämodynamischen Schweregrad möglicher Klappenläsionen und lässt eine Beurteilung der rechts- und linksventrikulären Funktion zu [74]. Schwierigkeiten bei der Diagnosesicherung ergeben sich durch vorbestehende Klappenläsionen, prothetisches Material, kürzlich stattgehabte Embolisation und kleine Vegetationen von unter 2 - 3mm Größe [33]. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist als nicht-invasive und schnelle Methode das Verfahren der Wahl, um einen initialen Verdacht zu bestätigen [98]. Jedoch ist die TTE in bis zu 20 % der erwachsenen Patienten inadäquat aufgrund von Übergewicht, chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankungen oder Deformitäten der Brustwand. Die Gesamtsensitivität für das Auffinden von Vegetation liegt damit bei nur 60 - 70 % für Nativklappenendokarditis [99] und 50 % für infektiöse Endokarditis von prothetischen Klappen [80,81,99].

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist invasiver und kostenintensiver, steigert die Sensitivität für das Auffinden von Vegetationen jedoch auf 75 - 95 % für Nativ- und 92 % bei prothetischen Klappen und ist damit das überlegene Verfahren [80,81,100,101]. Indikationen für die Durchführung der TEE sind unter anderem ein negativer TTE Befund, der mit hohem klinischen Verdacht einhergeht und das Vorhandensein von prothetischen Klappen und intrakardialen Implantaten [102]. Die 3D-Echokardiographie stellt ein neues Verfahren dar, welches der zweidimensionalen Bildgebung in Lokalisation und Bestimmung der Vegetationsausbreitung überlegen ist [103].

1.6.3 Duke-Kriterien

Die Duke-Kriterien berücksichtigen klinische, laborchemische und seit 2002 ebenso echokardiografische Befunde und teilen sie in Haupt- und Nebenkriterien auf. Eine gesicherte Diagnose kann gestellt werden, wenn zwei Haupt-, ein Haupt- und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien erfüllt werden [104]. Ursprünglich in 1994 als Forschungsklassifikation für klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen entworfen, sind die Duke Kriterien nicht als klinisches Instrument vorgesehen [34,74]. Sie können als diagnostische Hilfestellung dienen, jedoch ist die diagnostische Richtigkeit insbesondere bei Schrittmacher- und Prothesen-IE, sowie BCNIE weniger akkurat [105]. Die Sensitivität der Duke Kriterien wird in der Literatur mit > 80 % angegeben [104].

1.7 Therapie

Ziele der erfolgreichen Therapie sind die Beseitigung des Erregers, sowie vollständige Eradikation des infizierten Gewebes und Wiederherstellung kardialer Strukturen [28]. Nur so können irreversible Strukturschäden, sowie die daraus resultierende Herzinsuffizienz, oder mögliche Embolisationen vermieden werden [28,53,55]. Dies kann durch eine frühzeitige und kalkulierte antimikrobielle Therapie erreicht werden. Die Hälfte der Fälle erfordert zudem eine chirurgische Therapie [55]. Die heterogene klinische Präsentation der Erkrankung, die sowohl eine kardiale als auch extrakardiale Symptomatik aufweisen kann, erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. So wird in den ESC Guidelines die Formierung eines „Endokarditis Teams“ aus Spezialisten verschiedener Fachrichtungen empfohlen [33].

1.7.1 Konservative Therapie

Während die Beseitigung des Erregers aus der Blutbahn meist einfacher gelingt, wird die Eradikation der Bakterien aus der Vegetation durch ihren morphologischen Aufbau und die fehlende Vaskularisierung erschwert. Innerhalb der Vegetation liegen die Bakterien in einem metabolisch inaktiven Zustand vor und können nur durch Diffusion über den intrakardialen Blutfluss erreicht werden [39]. Für einen effektiven Wirkspiegel, auch in der Tiefe der Vegetation, sollten Antibiotika daher parenteral in ausreichend hoher Dosierung und über einen langen Zeitraum appliziert werden. Die Behandlungsdauer für Nativklappen liegt zwischen zwei und sechs Wochen und sollte für Prothesenendokarditiden mindestens sechs Wochen betragen [33]. Die antimikrobielle Therapie wird dabei an Ergebnisse der Blutkultur, Resistenzen, Schweregrad der Infektion und das Vorhandensein prothetischen Materials angepasst [74]. Nach der Gewinnung von Blutkulturen sollte die empirische Therapie schnellst möglich begonnen und in den darauf folgenden Tagen auf die Ergebnisse mikrobiologischer Ergebnisse angepasst werden [27]. Eine verspätet begonnene oder unangemessene antibiotische Therapie hat einen wichtigen Einfluss auf das *Outcome* [106].

Die Kombinationstherapie sollte der Monotherapie vorgezogen werden, um Resistenzbildung zu vermeiden und die synergistische antimikrobielle Wirkung sicherzustellen [28]. Eine Ausnahme stellt die Behandlung Methicillin-sensitiver *Staphylococcus aureus* Endokarditiden dar, für welchen eine Monotherapie mit Flucloxacillin suffizient ist, und die Beigabe von Gentamicin die Nephrotoxizität erhöht [107]. Bakterizide Antibiotika sind dabei effektiver als eine bakteriostatische Therapie [108]. Unerwünschte Nebeneffekte einer Langzeitantibiotika-Therapie sind Nierenversagen und Hörverlust, dies gilt insbesondere für eine Therapie mit Vancomycin und Gentamycin [27].

1.7.2 Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Intervention erfolgt bei 24 - 63 % aller Patienten [10,16,20,109–112]. Indikation, Operationszeitpunkt, sowie Operationstechnik sind jedoch noch immer Gegenstand aktueller Diskussionen. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die Europäische Assoziation für kardiothorakale Chirurgie (EACTS) empfehlen die chirurgische Therapie der linksseitigen Nativklappen-Endokarditis bei Vorliegen einer persistierenden Infektion, Herzinsuffizienz oder bei erhöhten Embolierisiko (siehe Tabelle 1) [33]. Darüber hinaus ist die alleinige antimikrobielle Therapie für Infektionen mit multiresistenten Mikroorganismen, gramnegativen Bakterien [9,66,113] und bei fungalen Endokarditiden meist nicht ausreichend. Eine chirurgische Intervention ist dann angezeigt wenn positive Blutkulturen für sieben bis zehn Tage trotz angemessener antibiotischer Therapie persistieren und wenn extrakardiale Abszesse und weitere Gründe für Fieber ausgeschlossen werden konnten [33]. Die Ergebnisse einer randomisierte Studie zeigen, dass ein früher chirurgischer Eingriff (innerhalb von 48 Stunden) die embolische Komplikationsrate und die Mortalität senkt [114]. Ein früher chirurgischer Eingriff ist definiert als Intervention noch vor Beendigung der antibiotischen Therapie, während der initialen Hospitalisierung [115]. Diese frühe Intervention geht jedoch auch mit signifikanten Risiken einher. Sie ist gerechtfertigt bei Patienten mit Hochrisikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer alleinigen Genesung durch konservative Therapie gering erscheinen lassen, und die keine Komorbiditäten und Komplikationen aufweisen, die eine Heilung einschränken [33]. Fortgeschrittenes Alter ist dabei keine Kontraindikation [116]. Wenn möglich sollte die Rekonstruktion dem vollständigen Herzklappenersatz vorgezogen werden, dies gilt insbesondere für Mitral- oder Trikuspidalklappen ohne signifikante Destruktion [117]. Bei Aortenklappenendokarditiden ist der biologische oder mechanische Klappenersatz die Intervention der Wahl. Auch wenn in Fachzentren Aortenklappenrekonstruktionen durchgeführt werden, ist bisher nicht nachgewiesen, dass dieses Vorgehen mit einem besseren *Outcome* verbunden ist [118]. Die operative Mortalität ist für mechanische und biologische Klappen ähnlich [119,120].

Tabelle 1: **Indikationen und optimaler Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei linksseitiger IE (Nativklappe und Klappenprothese) [33]**

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

1.8 Prophylaxe

Die Notwendigkeit der prophylaktischen Antibiotikagabe zur Vermeidung infektiöser Endokarditiden vor medizinischen Eingriffen mit Bakteriämierisiko, wird kontrovers diskutiert [8,121–123]. Die Effektivität der Antibiotikatherapie konnte in tierexperimentellen Studien bestätigt werden [124]. Jedoch gibt es bisher keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien, die einen Nutzen für den Menschen nachweisen [49]. Eine solche placebokontrollierte Studie würde mehr als 6000 Patienten pro Gruppe erfordern, was ethische und legale Fragen aufwirft [125]. In den letzten Jahren haben unspezifische Hygienemaßnahmen einen höheren Stellenwert erlangt als die antibiotische Therapie [126].

Dieser Paradigmenwechsel ist auf die Ergebnisse retrospektiver und prospektiver Fall-Kontroll-Studien zurückzuführen, die die Wirksamkeit, die Kosten-Nutzen-Relation und das Risiko der Antibiotikaprophylaxe untersucht haben. Im Fokus der Bakteriämieauslösung stehen nicht mehr vereinzelte zahnärztliche Eingriffe [127], sondern spontane transiente Bakteriämien, die aus täglichen Handlungen resultieren [52]. Guntersloh und Kollegen konnten zeigen, dass über einen Zeitraum von einem Monat eine Bakteriämieexposition von 5370 Minuten, resultierend aus täglichen Aktivitäten wie Kauen besteht, im Vergleich zu einer 6 - 30 minütigen Bakteriämie die mit einer Einzelzahnextraktion einhergeht [128]. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie entwickelten 5 von 20 Patienten eine IE trotz AB-Prophylaxe, was darauf schließen lässt, dass die AB-Prophylaxe nicht effektiv ist [129].

Selbst wenn von einer 100 % Effektivität ausgegangen wird, wäre eine große Anzahl von Antibiotika-Prophylaxen notwendig, um eine kleine Anzahl von Endokarditiden zu verhindern [63]. Das Risiko eine IE zu entwickeln liegt für eine ungeschützte Behandlung bei 1 zu 46.000, im Vergleich zu 1 von 150.000 Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe [130]. Die fragliche Effektivität muss zudem gegen die Nachteile und Risiken des Antibiotikaeinsatzes abgewogen werden. Hier sind insbesondere anaphylaktische Reaktionen und Resistenzbildungen zu beachten [126].

Diese Annahmen spiegeln sich auch in aktuellen Leitlinien wieder, in denen die USA [41], Europa [33] und Australien [131] eine Empfehlung zur Antibiotikaprophylaxe nun nur noch für Hochrisikopatienten und spezielle zahnärztliche Eingriffe aussprechen. Einzig die *NICE-Guidelines* in Großbritannien empfehlen keinerlei antibiotische Abschirmung [122,132], bleiben jedoch kontrovers [121]. Seit Einführung der *NICE-Guidelines* in Großbritannien kam es zu einer deutlichen Reduzierung der Antibiotika Verschreibungen durch Zahnärzte um 78,6 %. Eine Analyse der Entlassungscodes von 2000 - 2010 zeigt jedoch, dass dies nicht mit einer Zunahme der IE Inzidenz einhergeht [133].

Die ESC *Guidelines* empfehlen die Beibehaltung der Antibiotika-Prophylaxe aus folgenden Gründen:

- (1.) Die Schlechte Prognose der IE Patienten, vor allem jener mit Prothesenendokarditiden,
- (2.) durch Limitierung der AB Prophylaxe auf Hochrisikopatienten wird eine viele kleinere Patientengruppe den potentiellen Nebenwirkungen der Antibiotischen Prophylaxe ausgesetzt,
- (3.) verbleibende Unsicherheiten bei der Risikoabschätzung der IE [33].

Demnach erhalten nur noch Hochrisikopatienten bei Eingriffen mit höchstem Bakteriämierisiko eine Prophylaxe. Dazu zählen Patienten mit Klappenersatz oder anderem prothetischem Material, da diese ein größeres Risiko einer Endokarditis aufweisen und häufiger Komplikationen erleiden als Patienten mit Nativklappen-IE, die einen identischen Erreger aufweisen [134]. Zudem Patienten mit einer positiven Endokarditisanamnese, sowie jene mit zyanotischem kongenitalem Herzfehler. Risikoreiche Behandlungen sind solche mit Manipulation der Gingiva oder periapikalen Region, sowie Perforation der oralen Mukosa [49,130]. Keine Prophylaxe benötigen Patienten mit mittlerem Risiko durch andere Herzklappenerkrankungen, wie bikuspid Aortenklappen oder Mitralklappenprolaps, trotzdem sollten diese Patienten über die Bedeutung der oralen und kutanen Hygiene in Kenntnis gesetzt werden [126]. Es gibt keinen Nachweis darüber, dass Eingriffe des Respirationstraktes, Gastrointestinaltraktes, vaginal, dermal und muskuloskeletal zu einer IE führen. Daher ist die Prophylaxe für nicht-dentale Eingriff nur bei Infektionen vorgesehen [33].

1.9 Ziele der Arbeit

Trotz Fortschritt in Diagnostik und Therapie, sowie Standardisierung von Behandlungsabläufen durch Leitlinien, bleibt die infektiöse Endokarditis eine ernsthafte Erkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität.

Angesichts der Heterogenität der klinischen Präsentation und der Variabilität der Mortalitätsrate, ist es notwendig, Kenntnisse über regionale Besonderheiten der Patientenkohorte zu erlangen, sowie Einflussfaktoren auf das *Outcome* zu identifizieren, um eine anwendbare, einfache Methodik zu entwickeln, die es erlaubt Patienten nach der Schwere der Erkrankung zu klassifizieren.

Ziele dieser Arbeit sind:

- I. Die Evaluation epidemiologischer Trends, über eine Periode von zehn Jahren für den Raum Düsseldorf. Erhebung von Daten zum aktuellen Stand der Erkrankung:
Erfassung von demografischen Patientendaten, kardialer und nicht kardialer Prädisposition, mikrobiellen Keimspektrum, klinische Manifestation der Erkrankung, prä- und postoperative Komplikationen, intraoperative Parameter und *Outcome*.
- II. Vergleich von Überlebenden und nicht-Überlebenden: Identifizierung von präoperativen Risikofaktoren, welche a.) die 30-Tages-Mortalität und b.) die Gesamtmortalität über einen Zeitraum von 10 Jahren beeinflussen.

Die erhobenen Daten stellen die Grundlage für eine langfristig angelegte Dokumentation und Analyse von infektiösen Endokarditiden in unserer Klinik dar. Bessere Kenntnis über die Patientenkohorte, insbesondere des klinikspezifischen Keimspektrums und die Identifizierung von Prädiktoren der Mortalität (30-Tages-Mortalität, Gesamtmortalität), sollen zu einer Verbesserung der klinischen Prognose und Patientenversorgung führen.

In der abschließenden Diskussion werden die Ergebnisse der aktuellen Literatur gegenübergestellt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenselektion

Als Grundlage der klinisch retrospektiven Untersuchung diente zunächst ein Patientenkollektiv von 287 Patienten, die über den ICD-Schlüssel identifiziert und zwischen November 2003 und Dezember 2013 kardiochirurgisch in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf therapiert wurden. Als Einschlusskriterium galt eine intraoperativ und / oder histologisch verifizierte Endokarditis der nativen oder prothetischen Herzklappe, sowie intrakardialer Schrittmachersysteme. Nach einer ersten Analyse von Patientenakten und Operationsberichten, schieden 12 Patienten aus diesem Kollektiv aus, da sich die präoperative Verdachtsdiagnose „infektiöse Endokarditis“ intraoperativ nicht bestätigte. Das Patientenspektrum minimierte sich weiterhin, da in 21 Fällen keine aussagekräftige Dokumentation vorlag. Zur Auswertung wurde ein endgültiges Kollektiv von 254 Patienten herangezogen.

2.2 Datenerhebung und -Instrumente

Um die individuellen Therapieverläufe vergleichbar darzustellen wurde eine tabellarische Datenbank mit Microsoft® Excel 2007 erstellt. Insgesamt wurden 170 Parameter zusammengetragen, um

- a) demographische Daten und Vorerkrankungen,
- b) das präoperative Krankheitsbild inkl. Diagnostik,
- c) intraoperative Parameter,
- d) den postoperativen Verlauf und das *Outcome*

eines jeden Patienten zu charakterisieren.

Für die Jahre 2003 bis 2007 wurden dafür die papierbasierten Patientenakten des Archives der chirurgischen Klinik retrospektiv ausgewertet. Patientendaten ab dem Jahr 2007 standen in digitaler Form in den Patientenprogrammen „Medico“ und „Pegasus“ zur Verfügung.

Zur Komplettierung der Daten, speziell um Informationen zum *Outcome* der Patienten zu erhalten, wurde zwischen Oktober 2014 und März 2015 eine telefonische Befragung durchgeführt (*Follow-Up*). Das *Follow-Up* beinhaltete standardisierte Fragen bezüglich Reinfektion, Re-Operation, Schrittmacher-Insertion und falls zutreffend Todesursache und Zeitpunkt. Die Durchführung der Befragung wurde nur nach mündlicher Zustimmung durchgeführt. Das *Follow-Up* konnte über die gesamte Kohorte der Patienten mit OP-Daten zwischen 2003 und 2013 zu 90 % komplettiert werden.

Zur weiteren Datenverarbeitung, insbesondere im Hinblick auf die Dokumentation von Endokarditisfällen über diese Arbeit hinaus, wurde eine Datenbank mittels Microsoft® Access 2002 etabliert. Patientennamen wurden unter Nutzung zufälliger Nummerntafeln pseudonymisiert. Studiendokumente und Verschlüsselungslisten zur Zuordnung personenbezogener Daten wurden digital verwaltet und separat verschlossen aufbewahrt.

2.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Parameter wurden unter Pseudonymisierung und Verschlüsselung relevanter Daten mit Hilfe der Softwareanwendung IBM® SPSS® für Windows, Version 22 (SPSS Inc. U.S.A.) statistisch ausgewertet.

2.3.1 Deskriptive Statistik

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane. Als Streumaße wurden die Standardabweichung, sowie 25.-igstes und 75.-igstes Perzentil gewählt. Die Überprüfung der Normalverteilung wurde empirisch mithilfe von Histogrammen, Box-Plots und anhand der Schiefe durchgeführt. Unter Erfüllung folgender Bedingungen wurde von einer Normalverteilung ausgegangen:

(1.) Gaußähnliche Verteilung der Werte in den jeweiligen Histogrammen, (2.) Median in den Box-Plots steht etwa in der Mitte zwischen dem 25. und 75. Perzentil, (3.) die Schiefe nimmt einen Wert zwischen - 1 und + 1 an, sowie (4.) die Standardabweichung ist kleiner als 10 % des Mittelwertes und (5.) der Mittelwert entspricht ungefähr dem Median.

Zusätzlich wurden die Variablen mittels des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Für die dichotomen nominal skalierten Variablen wurden prozentuale und für ordinal skalierte Variablen wurden relativen Häufigkeitsverteilungen der Werte berechnet.

2.3.2 Inferenzstatistik

Für den Vergleich zweier metrisch skalierten normal verteilter Variablen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben nach Student angewandt. Dazu wurde zuvor die Homogenität der Varianzen mit Hilfe des Levene-Tests überprüft. Bei nachgewiesener Homogenität wurde der T-Test durchgeführt, wohingegen bei fehlender Gleichheit der Varianzen der Welch-Test als Modifikation des T-Tests eingesetzt wurde. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewandt.

Für kategoriale Daten hingegen wurden der Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) bzw. der exakte Test nach Fisher zur Anwendung gebracht. Bei Verwendung des χ^2 -Test wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20 % der erwarteten Häufigkeiten kleiner als fünf war. Für alle statistischen Tests sind signifikante Unterschiede auf einem Signifikanzniveau von 5 % angenommen worden.

2.3.3 Propensity Score Matching

Um rückwirkend eine Balance in den Kovariablen zu rekonstruieren und um eine statistische Unabhängigkeit präoperativer Risikoprofile zu gewährleisten, wurde ein *Propensity Score Matching* (PSM) eingesetzt. Auf diese Weise sollten mögliche systematische Fehler (*Bias*) und Scheinassoziationen zwischen Variablen und *Outcome* (*Confounding*) minimiert werden und ein intra- und postoperativ balanciertes Risikoprofil entstehen. Die Berechnung des *Propensity Scores* erfolgte auf Grundlage der binären logistischen Regression, als Kovariablen wurden intra- und postoperative Baseline Variablen herangezogen, welche sich in der univariaten Analyse hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität als signifikant erwiesen:

Notwendigkeit von Begleitoperationen (Eingriffe an der Aorta und Bypässe), HLM Zeit in Minuten, Einsatz extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und Rethorakotomie.

Anhand des errechneten *Propensity Scores*, welcher die Wahrscheinlichkeit für das 30-Tages-Überleben der Patienten vorhersagt, wurden Verstorbene und Überlebende mit ähnlicher Bewertung gepaart. Um eine gute Genauigkeit des *Matching* zu erzielen, ohne jedoch dabei zu viele Patienten auszuschließen wurde ein *Nearest-Neighbour-Matching* mit einer Ratio von 1:5, sowie einem *Caliper* von 0.2 gewählt. Auf diese Weise wurden 101 Überlebende Patienten mit 81 nicht-Überlebenden gepaart. Insgesamt reduzierte sich die Patientenzahl auf 182. Die Abbildung 2 gibt in Form eines Flussdiagramms den Weg zur Auswahl der letztendlich ausgewerteten Kohorte von 182 Patienten, ausgehend von der initial identifizierten Kohorte von 287 Patienten, wieder.

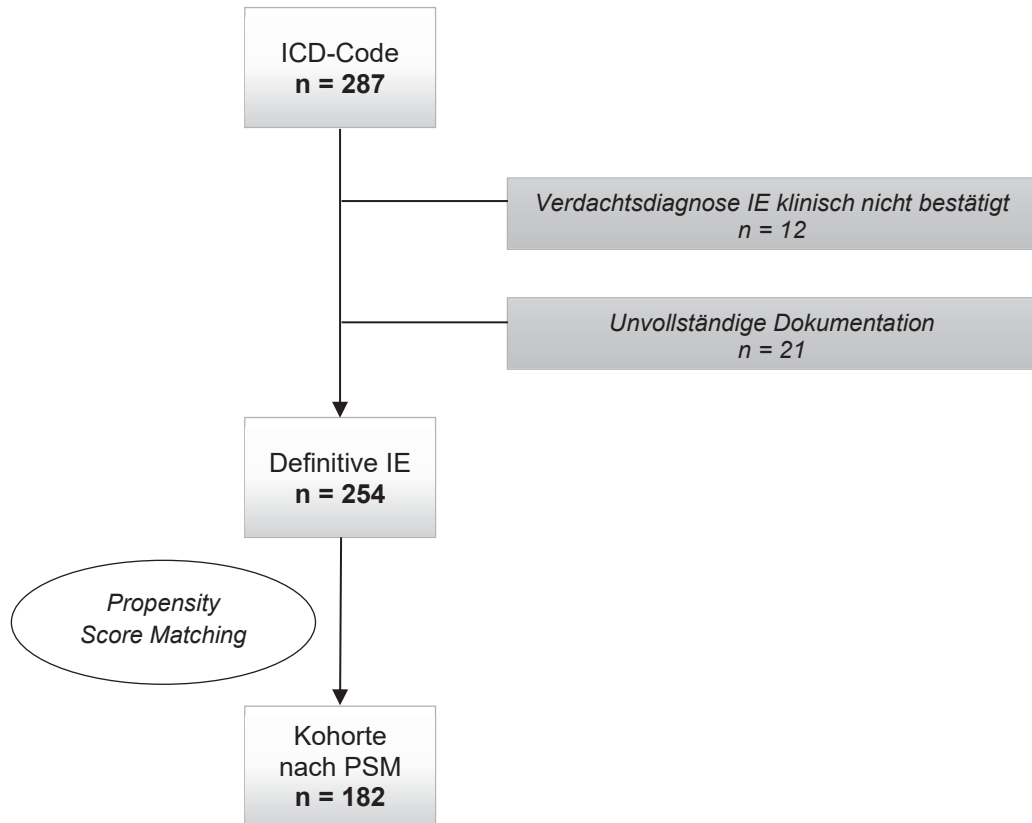


Abb. 2: **Patientenselektion.** ICD-Code International Classification of Diseases, IE Infektiöse Endokarditis, PSM Propensity Score Matching.

2.3.4 Decision Tree Modell

Zur Ermittlung eines präoperativen Risikoprofils wurde das sogenannte *Decision Tree* Modell auf Basis des CHAID-Verfahrens (*Chi-squared Automatic Interaction Detection*) angewandt [135]. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests werden in jedem Schritt unabhängige Variablen bestimmt die den stärksten Zusammenhang mit der abhängigen Variable aufweisen. Besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der abhängigen Variable werden Kategorien der einzelnen Einflussvariablen zusammengeführt. Auf diese Weise können insbesondere Interaktionen zwischen verschiedenen Einflussfaktoren überprüft und dargestellt werden. Als unabhängige Variablen wurden jene gewählt die sich in der univariaten Analyse hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität / Gesamtmortalität als statistisch signifikant erwiesen.

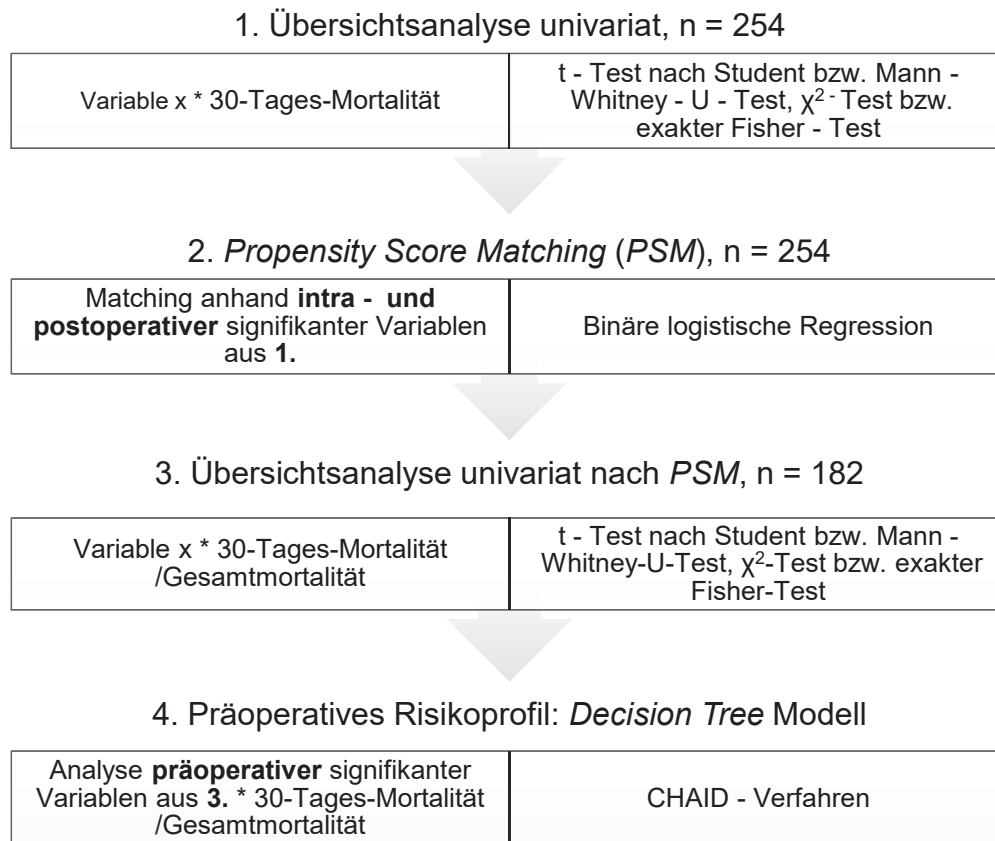


Abb. 3: **Flussdiagramm zum statistischen Vorgehen.** *CHAID* Chi-squared Automatic Interaction Detection.

Der Ablauf der statistischen Analyse wird in Abbildung 3 zusammengefasst. Grundlage der Analyse stellt Schritt 1, die Identifikation univariater Einflussfaktoren der 30-Tages-Mortalität, dar. Auf Basis der in 1. identifizierten Prädiktoren, wurde das *Propensity Score Matching* durchgeführt, jeweils ein Überlebender wird mit einem nicht-Überlebenden Patienten anhand intra- und postoperativer Variablen gepaart. Patienten, welche nicht zugeordnet werden können, sieden aus der Analyse aus. Die Kohortengröße reduzierte sich so auf 182 Patienten. Im 3. Schritt wurde eine erneute univariate Übersichtsanalyse durchgeführt, um unabhängige Einflussfaktoren auf 1.) die 30-Tages-Mortalität und 2.) die Gesamt mortalität zu identifizieren. Zuletzt wurden die unter 3. identifizierten signifikanten Variablen in einer multivariaten Analyse (CHAID-Verfahren) untersucht und ein *Decision Tree* Modell erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Als Stichtag für das Alter der Patienten galt das Alter zum Zeitpunkt des kardiochirurgischen Eingriffes. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei $61,6 \pm 14,3$ Jahren (21 - 84) mit einem Median von 65,4. (Abbildung 4).

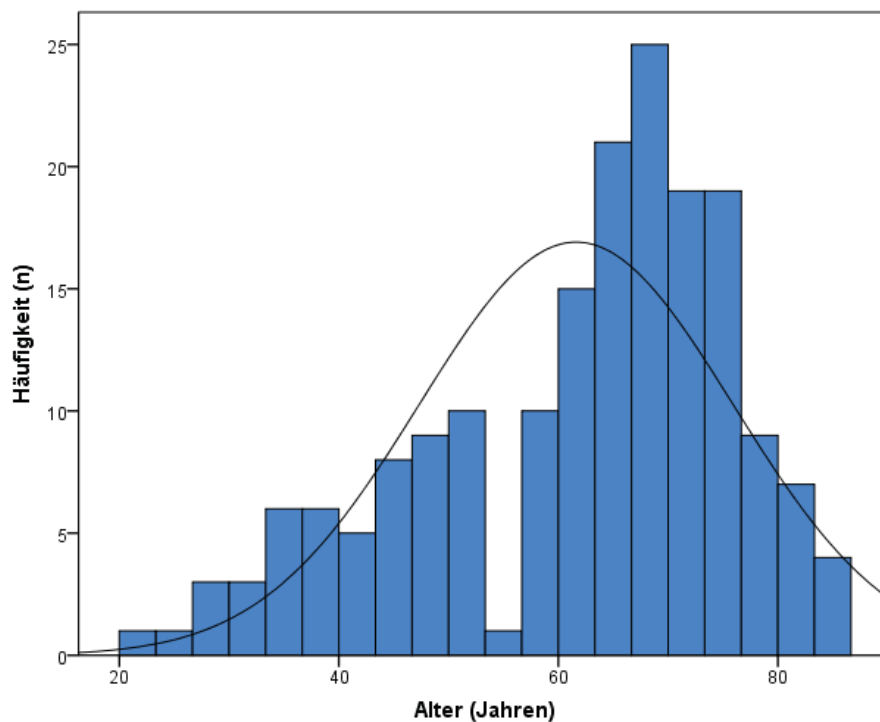


Abb. 4: **Altersverteilung.** Alter zum Zeitpunkt der Operation, Mittelwert $61,62 \pm 14,3$ (21 - 84) Jahre.

Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug 3:1, insgesamt waren 137 Patienten männlich (75,3 %). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens von Männern und Frauen konnte nicht festgestellt werden. Auch bezüglich Größe und Gewicht lies sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten feststellen. Mit einem p -Wert von 0,012 verstarben ältere Patienten signifikant häufiger. (Tabelle 2). Es wurden keine Transgender-Patienten festgestellt, sodass bei der Auswertung ausschließlich die Geschlechtermerkmale männlich und weiblich in die Auswertung aufgenommen wurden.

Tabelle 2: **Patientencharakterisierung**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	<i>p</i> *
Geschlecht				
<i>Männlich</i>	137 (75,3 %)	110 (74,3 %)	27 (79,4 %)	0,661
<i>Weiblich</i>	45 (24,7 %)	38 (25,7 %)	7 (20,6 %)	
Größe	176 ± 9	175 ± 9	176 ± 9	0,820
Gewicht	80 ± 17	79 ± 17	83 ± 19	0,285
Alter OP ⁺	65,4 (51,5; 72,2)	64 (49,5; 71)	68,8 (62; 75,7)	0,012
BSA	2 ± 0,24	2 ± 0,23	2 ± 0,25	0,384
BMI	25,9 ± 4,9	25,6 ± 4,8	27 ± 5,5	0,179

BSA, *engl.* Body Surface Area, Körperoberfläche, BMI *engl.* Body Mass Index. Alter OP, Alter des Patienten zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes.

* *t*-Test und Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter Fisher-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

⁺ Alter OP aufgelistet als Median, 25. und 75. Perzentil

3.2 Vorerkrankungen

3.2.1 Kardiale Prädisposition

In der gesamten Studiengruppe waren 40 Patienten (22 %) kardial voroperiert, darunter 35 Patienten (19,3 %) mit einer kardialen Voroperation, vier Patienten mit zwei Voroperationen (2,2 %) und ein Patient mit drei kardialen Voroperationen (0,5 %). Betrachtet man den Einflussfaktor „kardiale Voroperation“ ohne eine Unterscheidung zwischen der Anzahl der Eingriffe, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und nicht-Überlebenden. Betrachtet man jedoch die Anzahl der Voroperationen lässt sich feststellen, dass Patienten mit mehr als einer kardialen Voroperation ein signifikant schlechteres *Outcome* aufweisen ($p = 0,016$). Im Vorfeld erhielten 23 Patienten (12,6 %) bereits einen Herzschrittmacher. Insgesamt lag bei 74 Patienten (40,9 %) eine koronare Herzkrankheit vor, zusätzlich wurde zwischen der Anzahl der betroffenen Gefäße unterschieden.

Hier konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei Patienten mit Eingefäß- und Dreigefäß-erkrankungen bestand ($p = < 0,004$). Patienten mit Eingefäß- und Dreigefäß-erkrankungen verstarben signifikant häufiger. (Tabelle 3).

Tabelle 3: **Kardiale Prädisposition**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	<i>p</i> *
Kardiale Voroperation gesamt	40 (22 %)	32 (21,6 %)	8 (23,5 %)	0,82
Anzahl Voroperationen				0,016
1	35 (19,3 %)	30 (20,3 %)	5 (14,7 %)	
2	4 (2,2 %)	2 (1,4 %)	2 (5,9 %)	
3	1 (0,5 %)	0	1 (2,9 %)	
Präoperativer Schrittmacher	23 (12,6 %)	18 (12,2 %)	5 (14,7 %)	0,723
AICD	4 (2,2 %)	3 (2 %)	1 (2,9 %)	
KHK Gesamt	74 (40,9 %)	52 (28,6 %)	22 (64,7 %)	0,004
1-Gefäß-KHK	26 (14,4 %)	17 (11,5 %)	9 (26,5 %)	
2-Gefäß-KHK	21 (25,9 %)	16 (10,8 %)	5 (14,7 %)	
3-Gefäß-KHK	27 (14,9 %)	19 (12,8 %)	8 (23,5 %)	
Myokardinfarkt	28 (15,4 %)	19 (12,8 %)	9 (26,5 %)	0,063
Klappenvitium	165 (90,7 %)	136 (91,9 %)	29 (85,3 %)	0,322

AICD engl. Automatic implantable cardioverter defibrillator, KHK Koronare Herzkrankheit

* *t*-Test und Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter Fisher-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

Klappenvitien lagen bei Überlebenden und nicht-Überlebenden gleichermaßen vor, insgesamt bei 90,7 % der Patienten. Am häufigsten war die mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz festzustellen (n = 50, entsprechend 27,5 %). Klappenvitien der Pulmonalklappe waren selten, lediglich vier Patienten wiesen eine Insuffizienz- und ein Patient eine Stenose der Pulmonalklappe auf. (Tabelle 4).

Tabelle 4: **Herzklappenvitien**

Variable		Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
AS	leicht	6 (3,3 %)	5 (3,4 %)	1 (2,9 %)	0,856
	mittelgradig	6 (3,3 %)	5 (3,4 %)	1 (2,9 %)	
	hochgradig	12 (6,6 %)	11 (7,4 %)	1 (2,9 %)	
AI	leicht	20 (11 %)	17 (11,5 %)	3 (8,8 %)	0,264
	mittelgradig	36 (19,8 %)	33 (22,3 %)	3 (8,8 %)	
	hochgradig	31 (17 %)	25 (16,9 %)	6 (17,6 %)	
MS	leicht	3 (1,6 %)	3 (2 %)	0	1
	mittelgradig	3 (1,6 %)	3 (2 %)	0	
	hochgradig	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	0	
MI	leicht	48 (26,4 %)	40 (27 %)	8 (23,5 %)	0,871
	mittelgradig	50 (27,5 %)	41 (27,7 %)	9 (26,5 %)	
	hochgradig	20 (11 %)	17 (11,5 %)	3 (8,8 %)	
TI	leicht	31 (17 %)	23 (15,5 %)	8 (23,5 %)	0,528
	mittelgradig	22 (12,1 %)	17 (11,5 %)	5 (14,7 %)	
	hochgradig	26 (14,3 %)	21 (14,2 %)	5 (14,7 %)	
PI	leicht	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	0	1
	mittelgradig	1 (0,5 %)	1 (0,7 %)	0	
	hochgradig	1 (0,5 %)	1 (0,7 %)	0	
PS	leicht	1 (0,5 %)	1 (0,7 %)	0	1

AS Aortenklappenstenose, AI Aortenklappeninsuffizienz, MS Mitralklappenstenose, MI Mitralklappeninsuffizienz, TI Trikuspidalklappeninsuffizienz, PI Pulmonalklappeninsuffizienz, PS Pulmonalklappenstenose

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -*Test* und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.2.2 Relevante Komorbiditäten

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten ($n = 101$, 55,5 %) konnte eine arterielle Hypertonie anamnestisch eruiert werden, Überlebende und nicht-Überlebende waren davon gleichermaßen betroffen. Bei 27 Patienten lag eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) vor. 53 Patienten (29,1 %) waren an Diabetes mellitus erkrankt, eine Insulinabhängigkeit bestand dabei bei 24 Patienten. Im Vergleich wiesen nicht-Überlebende signifikant häufiger relevante Komorbiditäten auf, so etwa COPD ($p = 0,05$) und Diabetes Mellitus ($p = 0,038$). Die Niereninsuffizienz erwies sich mit einem p -Wert von 0,06 zwar nicht als signifikanter Prädiktor, jedoch wiesen nicht-Überlebende einen signifikant höheren Serumkreatinwert auf. Während Nikotinabusus und intravenöse Drogenabhängigkeit auf beide Gruppen gleichermaßen verteilt waren, waren nicht-Überlebende signifikant häufiger alkoholabhängig ($p = 0,003$). Bei insgesamt 7,7 % der Patienten ($n = 14$) lag eine aktive intravenöse Drogenabhängigkeit vor. (Tabelle 5).

Tabelle 5: Relevante Komorbiditäten

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
arterielle Hypertonie	101 (55,5 %)	81 (54,7 %)	20 (58,8 %)	0,706
pulmonale Hypertonie	39 (21,4 %)	33 (22,3 %)	6 (17,6 %)	0,648
HLP	60 (33 %)	51 (34,5 %)	9 (26,5 %)	0,424
COPD	27 (14,8 %)	18 (12,2 %)	9 (26,5 %)	0,05
pAVK	12 (6,6 %)	8 (5,4 %)	4 (11,8 %)	0,241
DM	53 (29,1 %)	38 (25,7 %)	15 (44,1 %)	0,038
DM Therapie				
<i>diätetisch</i>	12 (6,6 %)	9 (6,1 %)	3 (8,8 %)	
<i>OAD</i>	17 (9,3 %)	12 (8,1 %)	5 (14,7 %)	0,151
<i>Insulin</i>	24 (13,2 %)	17 (11,5 %)	7 (20,6 %)	
Niereninsuffizienz				
<i>kompensiert</i>	35 (19,2 %)	29 (19,6 %)	6 (17,6 %)	
<i>Dialyse</i>	25 (13,7 %)	16 (10,8 %)	9 (26,5 %)	0,06
Serumkreatinin in mg/dl	1,1 (0,9; 2)	1 (0,8; 1,6)	1,4 (1; 2,3)	0,009
Tumor Anamnese	33 (18,1 %)	27 (18,2 %)	6 (17,6 %)	1
Alkoholmissbrauch	16 (8,8 %)	8 (5,4 %)	8 (23,5 %)	0,003
Nikotinabusus	39 (21,4 %)	32 (21,6 %)	7 (20,6 %)	1
IVDA (aktiv)	14 (7,7 %)	11 (7,4 %)	3 (8,8 %)	
IVDA (anamnestisch)	6 (3,3 %)	6 (4,1 %)	0	0,712

HLP Hyperlipoproteinämie, *COPD* Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, *PAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit, *DM* Diabetes Mellitus, *OAD* orale Antidiabetika, *IVDA* Intravenöser Drogenabusus

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -*Test* und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

*Serumkreatinin aufgelistet als Median, 25. und 75. Perzentil

3.3 Krankheitsbild

3.3.1 Endokarditislokalisation

Insgesamt wurden 144 Endokarditiden mit einfachem Befall einer Nativklappe oder von Fremdmaterial erfasst. Am häufigsten lag eine Einfachbefall der Aortenklappe ($n = 52$) und Mitralklappe ($n = 46$) vor, die alleinige Trikuspidalklappe war bei 8,8 % der Patienten ($n = 16$) betroffen, lediglich ein Patient waren an einer Pulmonalklappenendokarditis erkrankt. (Abbildung 5). In 15,9 % der Fälle lag eine Fremdmaterial assoziierte Endokarditis vor, die sich in sechs (3,3 %) Schrittmacher- und 23 (12,6 %) Klappenprothesenendokarditiden aufteilte. Der multiple Befall von Nativklappen und / oder von Fremdmaterial konnte in 38 Fällen beobachten werden. Der zweifache Befall trat in 35 Fällen (19,2 %) auf, wobei am häufigsten eine Kombination von Aortenklappe und Mitralklappe vorlag ($n = 18$, 9,9 %). Bei jeweils drei Patienten war ein dreifacher Klappenbefall zu beobachten. (Tabellen 6 und 7). Eine Gegenüberstellung Überlebender und Verstorbener zeigt, dass die Endokarditislokalisation keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität hat. (Tabelle 7).

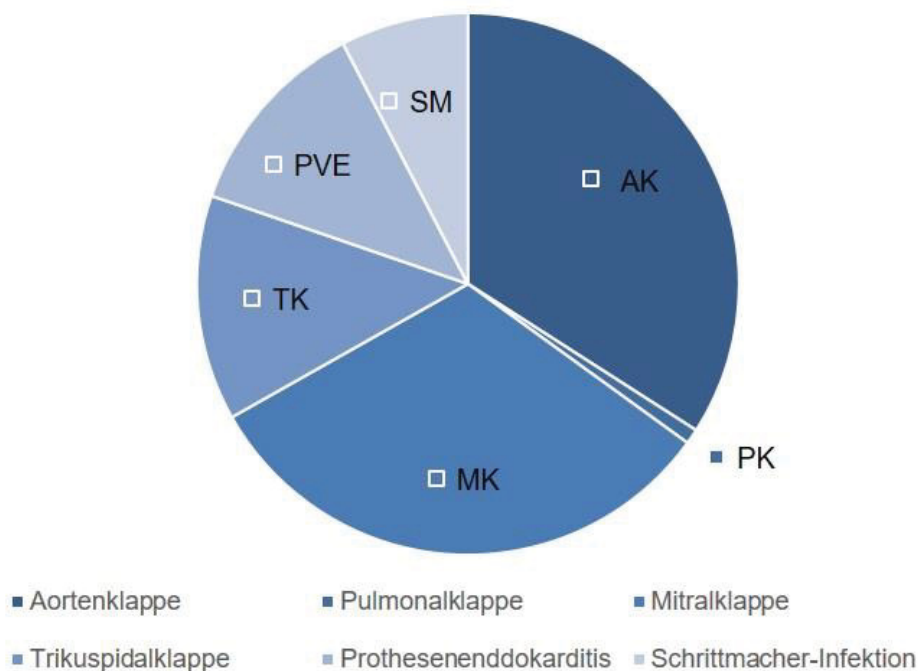


Abb. 5: **Prozentuale Beteiligung am Befall der Herzklappen unter allen Fällen der infektiösen Endokarditis.** *AK* Aortenklappe, *PK* Pulmonalklappe, *MK* Mitralklappe, *TK* Trikuspidalklappe, *PVE* Prosthetic Valve Endokarditis, *SM* Schrittmacher-Infektion.

Tabelle 6: **Anzahl betroffener Klappen**

Anzahl betroffener Nativklappen/ Fremdmaterial	Lokalisation	n (%)
1 (n = 144, 79,1 %)	AK	52 (28,6)
	MK	46 (25,3)
	TK	16 (8,8)
	PK	1 (0,5)
	SM	6 (3,3)
	PVE	23 (12,6)
2 (n = 35, 19,2 %)	AK + MK	18 (9,9)
	AK + TK	1 (0,5)
	AK + SM	1 (0,5)
	AK + PVE	2 (1,1)
	MK + TK	3 (1,6)
	MK + SM	1 (0,5)
	MK + PVE	1 (0,5)
	TK + SM	7 (3,8)
	SM + PVE	1 (0,5)
3 (n = 3, 1,6 %)	AK + MK + TK	2 (1,1)
	TK + PK + SM	1 (0,5)

AK Aortenklappe, MK Mitralklappe, TK Trikuspidalklappe, PK Pulmonalklappe, SM Schrittmacher-Infektion, PVE Prosthetic Valve Endokarditis

Tabelle 7: **Einfluss der Endokarditislokalisierung (inklusive Mehrfachbefall) auf Überleben**

Variable	Total n = 223	Überlebende n = 181	Nicht- Überlebende n = 42	p*
Aortenklappe	76 (34 %)	66 (36,5 %)	10 (23,8 %)	0,125
Mitralklappe	71 (31,8 %)	59 (32,6 %)	12 (28,6 %)	0,699
Trikuspidalklappe	30 (13,5 %)	23 (12,7 %)	7 (16,6 %)	0,608
Pulmonalklappe	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (2,4 %)	0,340
Schrittmacherinfektion	17 (7,6 %)	12 (6,6 %)	5 (11,9 %)	0,322
Prothesenendokarditis	27 (12,1 %)	20 (11 %)	7 (16,7 %)	0,422

* *t*-Test und Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter Fisher-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.3.2 Mikrobielles Keimpektrum

Ein Keimnachweis lag in 81,9 % aller Fälle vor, bei negativer Blutkultur ($n = 53$, 29,1 %) wurden die Ergebnisse der histologischen Untersuchung des Operationspräparates und die auf PCR basierende Erregerdiagnostik herangezogen. Im Erregerspektrum des Gesamtkollektives dominierten Staphylokokken deutlich mit 37,9 %, gefolgt von Streptokokken (18,7 %) und Enterokokken (17,6 %). Eine Infektion mit Viridans Streptokokken lag in 15 Fällen (8,2 %) vor. Polymikrobielle Endokarditiden waren selten und lagen bei fünf Patienten (2,7 %) vor.

Ein Viertel aller erfassten Endokarditiden konnten auf *Staphylococcus aureus* zurückgeführt werden ($n = 46$), damit war *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger sowohl in der Gruppe der Verstorbenen, als auch der Überlebenden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezogen auf das mikrobielle Keimpektrum konnte nicht nachgewiesen werden. (Abbildung 6 und Tabelle 8).

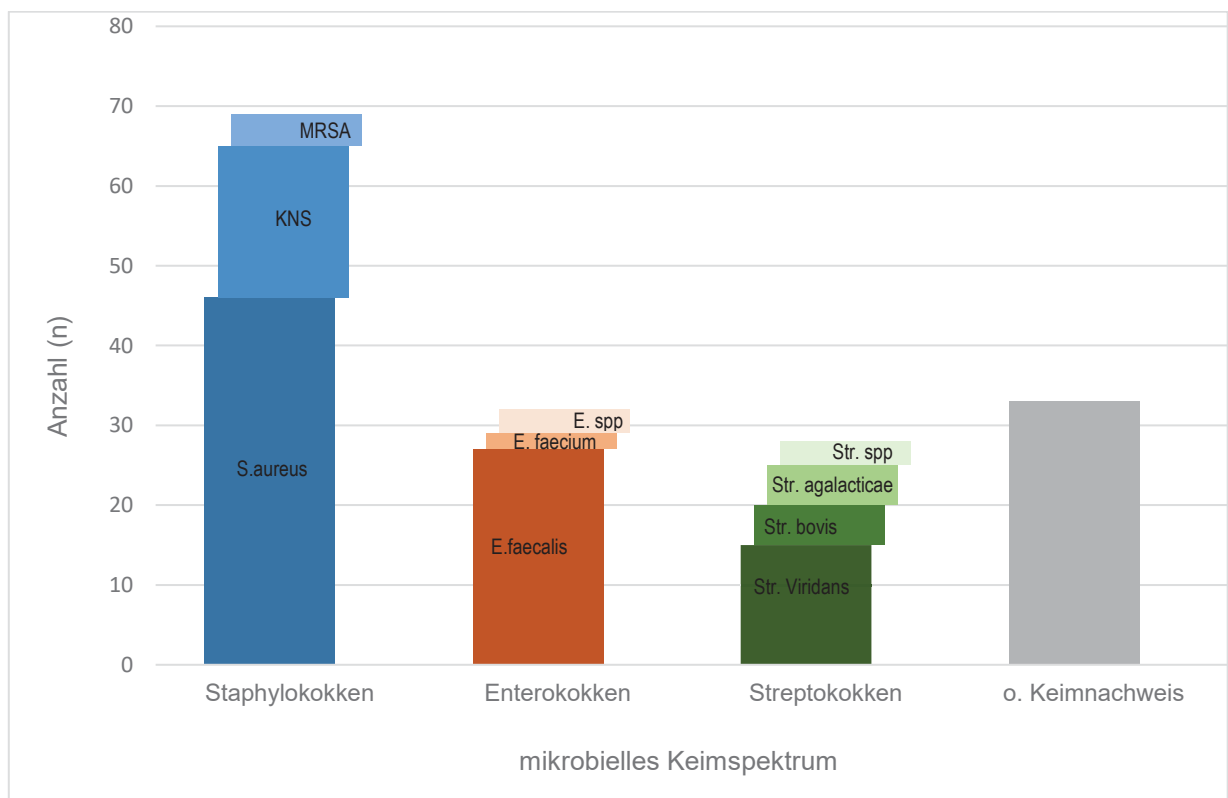


Abb. 6: **Zusammensetzung des mikrobielles Keimpektrums.** *MRSA* Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *KNS* Koagulase negativ *Staphylokokken*, *ssp* Subspezies.

Tabelle 8: Mikrobielles Keimspektrum

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
Blutkultur negativ	53 (29,1 %)	46 (31,1 %)	7 (20,6 %)	0,296
Keimnachweis im Gewebe	127 (69,8 %)	105 (70,9 %)	22 (64,7 %)	0,302
Ohne Keimnachweis	33 (18,1 %)	30 (20,3 %)	3 (8,8 %)	0,143
Erregergattung				0,071 ¹
<i>Erregerspezifizierung</i>				0,116 ²
Staphylokokken	69 (37,9 %)	49 (33,1 %)	20 (58,8 %)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	46 (25,3 %)	32 (21,6 %)	14 (41,2 %)	
<i>MRSA</i>	4 (2,2 %)	1 (0,7 %)	3 (8,8 %)	
<i>KNS</i>	19 (10,4 %)	16 (10,8 %)	3 (8,8 %)	
Streptokokken	34 (18,7 %)	29 (19,6 %)	5 (14,7 %)	
<i>Streptococcus viridans</i>	15 (8,2 %)	14 (9,5 %)	1 (2,9 %)	
<i>Streptococcus bovis /gallolyticus</i>	5 (2,7 %)	4 (2,7 %)	1 (2,9 %)	
<i>Streptococcus agalacticae</i>	5 (2,7 %)	4 (2,7 %)	1 (5,8 %)	
<i>Streptokokken spp</i>	6 (3,3 %)	4 (2,7 %)	2 (1,2 %)	
Enterokokken	32 (17,6 %)	28 (18,9 %)	4 (11,8 %)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (14,8 %)	24 (16,2 %)	3 (8,8 %)	
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (1,1 %)	1 (0,7 %)	1 (2,9 %)	
<i>Enterokokken ssp</i>	3 (1,6 %)	3 (2 %)	0	
Polymikrobiell	5 (2,7 %)	3 (2 %)	2 (5,9 %)	
Andere³	4 (2,2 %)	4 (2,7 %)	0	

MRSA Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *KNS* Koagulase negativ Staphylokokken, *ssp* *Subspezies*

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -*Test* und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

¹ Überprüft wurde der Einfluss der Erregergattung (fett gedruckt dargestellt) auf die 30-Tages-Mortalität, verwendet wurden die oben bereits genannten statistischen Methoden

² Überprüft wurde der Einfluss der Erregerspezifizierung (kursiv gedruckt) auf die 30-Tages-Mortalität, verwendet wurden die oben bereits genannten statistischen Methoden

³ Zusammengefasst unter Andere: *Corynebacterium striatum*, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus*, *Granulicatella adiacens*, *Aerococcus urinae*

3.3.3 Klinische Präsentation

Bei jedem zweiten Patienten des Gesamtkollektives trat präoperativ Fieber auf (n = 91, 50 %), eine Dyspnoe lag bei 39,6 % vor (n = 72), ein neu aufgetretenes Herzgeräusch bei 17,6 % (n = 32) und Gewichtsverlust trat bei 12,1 % der Patienten auf (n = 22). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezogen auf die klinische Präsentation lies sich nicht nachweisen. (Tabelle 9).

Tabelle 9: **Klinische Präsentation**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
Fieber > 38°C	91 (50 %)	72 (48,6 %)	19 (55,9 %)	0,569
Herzgeräusch	32 (17,6 %)	29 (19,6 %)	3 (8,8 %)	0,210
Dyspnoe	72 (39,6 %)	55 (37,2 %)	17 (50 %)	0,179
Gewichtsverlust	22 (12,1 %)	18 (12,2 %)	4 (11,8 %)	1

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, *χ²-Test und exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.3.4 Fokus

Ein eindeutiger Fokus für die Entstehung der Endokarditis konnte bei nur 30 Patienten (16,5 %) ausgemacht werden, die häufigste Ursache einer Bakteriämie beruhte auf einen dentalen Fokus (n = 8). Das Vorliegen eines Extremitäten-Fokus erwies sich als signifikanter Prädiktor der 30-Tages-Mortalität ($p = 0,001$). (Tabelle 10).

Tabelle 10: **Fokus**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p^*
Dental	8 (4,4 %)	7 (4,7 %)	1 (2,9 %)	1
Urologie	1 (0,5 %)	0	1 (2,9 %)	0,187
Darm	1 (0,5 %)	0	1 (2,9 %)	0,187
Wund	3 (1,6 %)	3 (2 %)	0	1
Extremitäten	4 (2,2 %)	0	4 (11,8 %)	0,001
Infizierter Katheter	7 (3,8 %)	4 (2,7 %)	3 (8,8 %)	0,122
sonstiger Fokus	6 (3,3 %)	6 (4,1 %)	0	0,595

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -Test und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.4 Präoperative Komplikationen und Risiko-Scores

Bei 50 % der Verstorbenen (n = 17) trat im Vorfeld der Operation eine Sepsis auf ($p = 0,001$), 44,1 % mussten beatmet werden ($p = < 0,0001$), 38,2 % wiesen ein akutes Nierenversagen auf ($p = 0,005$) und 35,3 % erhielten präoperativ Katecholamine ($p = 0,002$). Somit stellen sich Sepsis, akutes Nierenversagen, präoperative Beatmung und präoperative Katecholamine als signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität dar. Vegetationen mit einer Größe von > 10mm konnten bei 82 Patienten diagnostiziert werden. Septische Embolien waren bei insgesamt 112 Patienten (61,5 %) festzustellen, diese traten bei Überlebenden und nicht-Überlebenden mit ähnlicher Häufigkeit auf und waren zumeist zerebral lokalisiert (25,3 %). (Tabelle 11).

Tabelle 11: **Komplikationen Präoperativ**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
Sepsis	47 (25,8 %)	30 (20,3 %)	17 (50 %)	0,001
Schock	13 (7,1 %)	8 (5,4 %)	5 (14,7 %)	0,07
Neurologischer Komplikationen	37 (20,3 %)	28 (18,9 %)	9 (26,5 %)	
<i>ohne klinische Symptome</i>	21 (11,5 %)	17 (11,5 %)	4 (11,8 %)	0,376 ¹
<i>vorbestehend</i>	9 (4,9 %)	6 (4,1 %)	3 (8,8 %)	
Akutes Nierenversagen	36 (19,8 %)	23 (15,5 %)	13 (38,2 %)	0,005
Beatmung präoperativ	33 (18,1 %)	18 (12,2 %)	15 (44,1 %)	< 0,0001
Katecholamine präoperativ	29 (15,9 %)	17 (11,5 %)	12 (35,3 %)	0,002
Vegetationsgröße in mm				
≤ 10	19 (10,4 %)	16 (10,8 %)	3 (8,8 %)	
> 10	82 (45,1 %)	64 (43,2 %)	18 (52,9 %)	0,765
Septische Embolie (gesamt)	112 (61,5 %)	98 (60,1 %)	23 (67,6 %)	0,563
<i>Gehirn</i>	46 (25,3 %)	36 (24,3 %)	10 (29,4 %)	0,662
<i>Lunge</i>	18 (9,9 %)	14 (9,5 %)	4 (11,8 %)	0,75
<i>Milz</i>	19 (10,4 %)	14 (9,5 %)	5 (14,7 %)	0,569
<i>Nieren</i>	9 (4,9 %)	8 (5,4 %)	1 (2,9 %)	1
<i>Extremitäten</i>	3 (1,6 %)	1 (0,7 %)	2 (5,9 %)	0,09
<i>Sonstige</i> ²	17 (9,3 %)	16 (10,8 %)	1 (2,9 %)	0,204
Notfall ³	74 (40,7 %)	60 (40,5 %)	14 (41,2 %)	1

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, *χ²-Test und exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

¹ Überprüft wurde der Einfluss der Variable neurologische Komplikationen auf die 30-Tages-Mortalität, die Variable wurde wie folgt definiert: 0 = keine neurologischen Komplikationen, 1 = ohne klinische Symptome, 3 = vorbestehend, daher nur ein *p*-Wert.

² Unter sonstige zusammengefasste Embolien: Auge, Haut, Leber, periphere Gefäße, Spondilodiszitis

³ Unterteilung in „Notfall“ oder „kein Notfall“, keine weitere Kategorisierung in „dringlich“ oder „Operation innerhalb von 24 Stunden“

Präoperativ wurden 118 Patienten (65,2 %) als NYHA > II (II - IV) eingestuft. Gemäß der kalkulierten EuroScore-II-Klassifikation lag die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei sieben Patienten (3,8 %) über 50 %. (Tabelle 12).

Tabelle 12: **Risiko-Scores**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
NYHA				
≤ II (I - II)	64 (35,4 %)	59 (39,9 %)	5 (14,7 %)	0,015
> II (II - IV)	118 (65,2 %)	58 (60,1 %)	29 (85 %)	
Euroscore-II-Risiko¹				
< 5 %	59 (32,4 %)	55 (37,2 %)	4 (11,8 %)	< 0,0001
5 - 10 %	52 (28,6 %)	46 (31,1 %)	6 (17,6 %)	
11 - 25 %	45 (24,7 %)	30 (20,3 %)	15 (44,1 %)	
26 - 50 %	19 (10,4 %)	14 (9,5 %)	5 (14,7 %)	
> 50 %	7 (3,8 %)	3 (2 %)	4 (11,8 %)	

NYHA New York Heart Association, EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -Test und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

¹ Berechnung des EuroScores auf Basis des Euro-Score-Rechners (www.euroscore.org/calc.html)

3.5 Intraoperative Parameter und Klappenersatz

Bei 90 Patienten (49,5 %) erfolgte mindestens eine kardiale Begleitoperation, dazu zählten Eingriffe an der Aorta, an den Koronargefäßen (Bypassoperationen) und am Reizleitungssystem (Schrittmachersystemen). Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage überlebten 100% (n = 19) der minimalinvasiv operierten Patienten (formal in der Statistik $p = 0,026$). Bei 20 Patienten (11 %) war die Anwendung einer IABP notwendig. Weiterhin war die Reperfusionzeit in Minuten bei Verstorbenen signifikant länger ($p = 0,021$). (Tabelle 13).

Tabelle 13: Intraoperative Parameter

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
MICS	19 (10,4 %)	19 (12,8 %)	0	0,026
Kardiale Begleitoperation	90 (49,5 %)	73 (49,3 %)	17 (50 %)	1
Art Begleitoperation 1				
<i>Eingriffe Aorta</i>	7 (3,8 %)	6 (4,1 %)	1 (2,9 %)	
<i>Cardiac Device Impl. /Expl.</i>	18 (9,9 %)	15 (10,1 %)	3 (8,8 %)	0,975
<i>Bypass</i>	40 (22 %)	40 (22 %)	31 (20,9 %)	
<i>sonstige</i>	25 (13,7 %)	25 (13,7 %)	21 (14,2 %)	
Art Begleitoperation 2				
<i>Eingriffe Aorta</i>	0	0	0	
<i>Cardiac Device Impl. /Expl.</i>	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	0	0,349
<i>Bypass</i>	9 (4,9 %)	6 (4,1 %)	3 (8,8 %)	
<i>sonstige</i>	6 (3,3 %)	4 (2,7 %)	2 (5,9 %)	
Rethorakotomie	21 (11,5 %)	17 (11,5 %)	4 (11,8 %)	
<i>inferiore Perikardiotomie</i>	1 (0,5 %)	1 (0,7 %)	0	1
ACB Anzahl				
1	29 (16 %)	19 (12,8 %)	10 (29,4 %)	
2	13 (7,2 %)	12 (8,1 %)	1 (2,9 %)	0,378
3	5 (2,8 %)	4 (2,7 %)	1 (2,9 %)	
4	2 (1,1 %)	2 (1,6 %)	0	
IABP	20 (11 %)	13 (8,8 %)	7 (20,6 %)	0,065
HLM Zeit in min ⁺	130 (97; 175)	130 (98; 173)	132 (96; 195)	0,896
Ischämie in min ⁺	82 (60; 110)	85 (60; 110)	76 (60; 106)	0,503
Reperfusion in min ⁺	32 (22; 48)	31 (21; 45)	40 (28; 58)	0,021

MICS engl. Minimal invasive cardio surgery, IMPL Implantation, EXPL Explantation, ACB Aorto-koronarer Bypass, ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung, IABP Intraaortale Ballonpumpe, SM Schrittmacher, HLM Herz-Lungen-Maschine

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -Test und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

⁺ HLM Zeit, Ischämie und Reperfusion aufgelistet als Median, 25. und 75. Perzentil

Im Gesamtkollektiv war die am häufigsten durchgeführte chirurgische Therapie bezogen auf alle Klappen der biologische Klappenersatz, welcher somit das Verfahren der Wahl in 106 Fällen darstellte. Eine mechanische Klappenprothese wurde in 76 Fällen verwendet, in 29 Fällen wurden Rekonstruktionen angestrebt. Die Trikuspidalklappe wies die höchste Rekonstruktionsrate auf ($n = 18$; entsprechend 40 % aller Trikuspidalklappeneingriffe), insgesamt nahm die Rekonstruktion jedoch im Vergleich zum Klappenersatz eine untergeordnete Stellung ein. Ross-Operation und Anwendung eines Homografts waren selten, mit jeweils nur einem dokumentierten Fall. (Tabelle 14).

Tabelle 14: **Art Klappenersatz**

Eingriff	Total	Überlebende	Nicht-Überlebende	p^*
Aortenklappe	$n = 95$	$n = 80$	$n = 15$	
Biologisch gestentet	52 (54,7 %)	44 (55 %)	8 (53,3 %)	
Biologisch stentless	2 (2,1 %)	1 (1,25 %)	1 (6,6 %)	
Homograft	1 (1,1 %)	1 (1,25 %)	0	0,437
Mechanische Klappe	37 (38,9 %)	32 (40 %)	5 (33,3 %)	
Rekonstruktion	2 (2,1 %)	1 (1,25 %)	1 (6,6 %)	
Ross Operation	1 (1,1 %)	1 (1,25 %)	0	
Mitralklappe	$n = 76$	$n = 63$	$n = 13$	
Biologische Klappe	35 (46,1 %)	31 (49,2 %)	4 (30,8 %)	
Mechanische Klappe	31 (40,8 %)	23 (36,5 %)	8 (61,5 %)	0,582
Rekonstruktion	9 (11,8 %)	8 (12,7 %)	1 (7,7 %)	
sonstige	1 (1,3 %)	1 (1,6 %)	0	
Trikuspidalklappe	$n = 45$	$n = 35$	$n = 10$	
Biologische Klappe	16 (35,5 %)	13 (37,1 %)	3 (30 %)	
Mechanische Klappe	8 (17,8 %)	6 (17,1 %)	2 (20 %)	0,772
Rekonstruktion	18 (40 %)	14 (48,6 %)	4 (40 %)	
sonstige	3 (6,7 %)	2 (5,7 %)	1 (10 %)	
Pulmonalklappe	$n = 2$	$n = 2$	$n = 0$	
Biologische Klappe	1 (50 %)	1 (50 %)	0	1
sonstige	1 (50 %)	1 (50 %)	0	

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter Fisher-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.6 Postoperative Komplikationen

Im Gruppenvergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Komplikationen. So erhielten 14,7 % der verstorbenen Patienten (n = 5) eine IABP im Vergleich zu nur 0,7 % der Überlebenden, ($p = 0,001$). Insgesamt benötigten 79,4 % der verstorbenen Patienten (n = 27) postoperativ Katecholamine ($p = < 0,0001$). Die postoperative Dialyse zählte zu den häufigen Komplikationen und war bei insgesamt 61 Patienten (33,7 %) notwendig, diese erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität. In 28 Fällen war postoperativ die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich. (Tabelle 15).

Tabelle 15: **Komplikationen postoperativ**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p^*
Tracheotomie	27 (14,8 %)	19 (12,8 %)	8 (23,5 %)	0,177
Dialyse	61 (33,7 %)	45 (30,4 %)	16 (47 %)	
<i>prä- + post-OP</i>	19 (10,4 %)	12 (8,1 %)	7 (20,6 %)	0,06
<i>neu post-OP</i>	42 (23,1 %)	33 (22,3 %)	9 (26,5 %)	
Katecholamine	65 (35,7 %)	38 (25,7 %)	27 (79,4 %)	< 0,0001
Neurologische Komplikationen	26 (14,3 %)	23 (15,5 %)	3 (8,8 %)	0,512
IABP	6 (3,3 %)	1 (0,7 %)	5 (14,7 %)	0,001
SM-Implantation				
<i>Erstimplantation</i>	23 (12,6 %)	22 (14,9 %)	1 (2,9 %)	0,12
<i>Re-Implantation</i>	5 (2,7 %)	5 (3,4 %)	0	

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, *χ^2 -Test und exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

3.7 Outcome

Eine Reinfektion trat bei Insgesamt 11 Patienten auf (6 %). Bei 18 Patienten (9,9 %) erfolgte mindestens eine erneute Operation, zwei der überlebenden Patienten wurden zwei Mal reoperiert. Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben 34 Patienten (18,8 %). Die Abbildung 7 zeigt zu welchem postoperativen Zeitpunkt die Patienten verstarben. Innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff verstarben 5 Patienten (15 % der 30-Tage-Mortalität), zwischen den postoperativen Tagen 7 - 14 verstarben 6 Patienten (18 %, der 30-Tage-Mortalität). Die Gesamtmortalität über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren lag bei 44,8 % (n = 81). (Tabelle 16,17 und Abbildung 7).

Tabelle 16: **Outcome**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
Re-Endokarditis	11 (6 %)	11 (7,4 %)	0	0,222
Re-Operation	18 (9,9 %)	17 (11,5 %)	1 (2,9 %)	0,203
Anzahl Re-Operationen				
1	16 (8,8 %)	15 (10,1 %)	1 (2,9 %)	0,724
2	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	0	
30-Tages-Mortalität	34 (18,8 %)			
Gesamtmortalität	81 (44,8 %)			

* *t-Test* und *Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, χ^2 -*Test* und *exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität

Tabelle 17: **30-Tages-Mortalität**

Zeit in Tagen	nicht- Überlebende n = 34
0	5 (15 %)
1	5 (15 %)
2	2 (6 %)
3	3 (9 %)
4	2 (6 %)
5	1 (3 %)
6	1 (3 %)
7 - 14	6 (18 %)
14 - 30	9 (26 %)

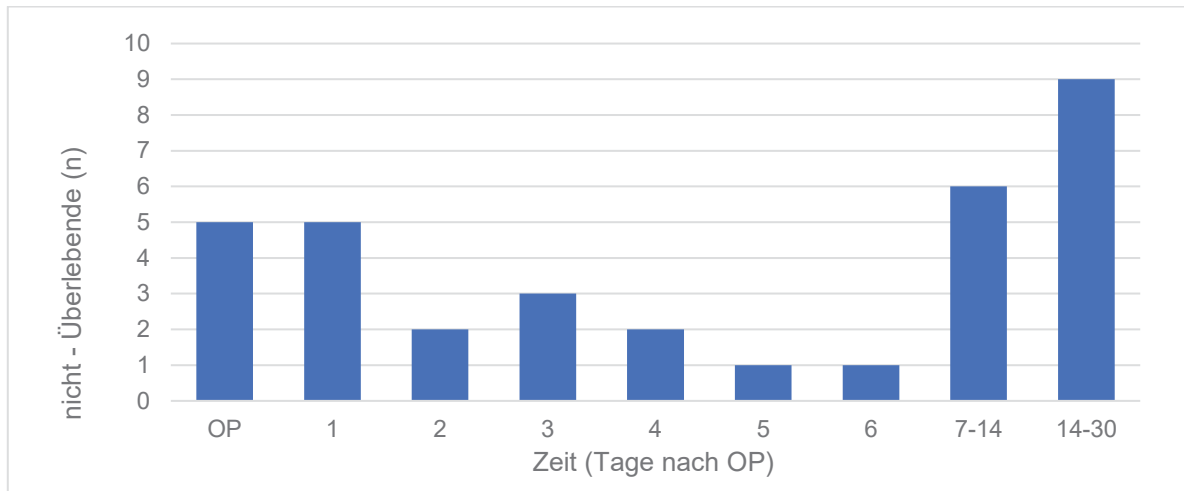


Abb. 7: Verteilung der 30-Tages-Mortalität.

3.8 Präoperatives Risikoprofil der 30-Tages-Mortalität

3.8.1 Univariate Einflussfaktoren

In der univariaten Analyse erwiesen sich folgende präoperativen Variablen als signifikante Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität ($p = < 0,05$): Patientenalter ($p = 0,012$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,016$), KHK ($p = 0,004$), COPD ($p = 0,05$), Diabetes mellitus ($p = 0,038$), Serumkreatinin ($p = 0,009$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,001$), präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), akutes Nierenversagen ($p = 0,005$), Katecholamine präoperativ ($p = 0,002$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,015$) und EuroScore-II-Risiko ($p = < 0,0001$). (Tabelle 18).

Tabelle 18: **Univariate Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p*
Alter OP ⁺	65,4 (51,5; 72,2)	64 (49,5; 71)	68,8 (62; 75,7)	0,012
Anzahl Voroperationen				0,016
1	35 (19,3 %)	30 (20,3 %)	5 (14,7 %)	
2	4 (2,2 %)	2 (1,4 %)	2 (5,9 %)	
3	1 (0,5 %)	0	1 (2,9 %)	
KHK Gesamt	74 (40,9 %)	52 (28,6 %)	22 (64,7 %)	0,004
1-Gefäß-KHK	26 (14,4 %)	17 (11,5 %)	9 (26,5 %)	
2-Gefäß-KHK	21 (25,9 %)	16 (10,8 %)	5 (14,7 %)	
3-Gefäß-KHK	27 (14,9 %)	19 (12,8 %)	8 (23,5 %)	
COPD	27 (14,8 %)	18 (12,2 %)	9 (26,5 %)	0,05
DM	53 (29,1 %)	38 (25,7 %)	15 (44,1 %)	0,038
Serumkreatinin in mg/dl	1,1 (0,9; 2)	1 (0,8; 1,6)	1,4 (1; 2,3)	0,009
Alkoholmissbrauch	16 (8,8 %)	8 (5,4 %)	8 (23,5 %)	0,003
Extremitäten-Fokus	4 (2,2 %)	0	4 (11,8 %)	0,001
Sepsis	47 (25,8 %)	30 (20,3 %)	17 (50 %)	0,001
Akutes Nierenversagen	36 (19,8 %)	23 (15,5 %)	13 (38,2 %)	0,005
Beatmung präoperativ	33 (18,1 %)	18 (12,2 %)	15 (44,1 %)	< 0,0001
Katecholamine präoperativ	29 (15,9 %)	17 (11,5 %)	12 (35,3 %)	0,002
NYHA				
≤ II (I - II)	64 (35,4 %)	59 (39,9 %)	5 (14,7 %)	0,015
> II (II - IV)	118 (65,2 %)	58 (60,1 %)	29 (85 %)	
EuroScore-II-Risiko				
< 5 %	59 (32,4 %)	55 (37,2 %)	4 (11,8 %)	
5 - 10 %	52 (28,6 %)	46 (31,1 %)	6 (17,6 %)	
11 - 25 %	45 (24,7 %)	30 (20,3 %)	15 (44,1 %)	< 0,0001
26 - 50 %	19 (10,4 %)	14 (9,5 %)	5 (14,7 %)	
> 50 %	7 (3,8 %)	3 (2 %)	4 (11,8 %)	

* Alter OP aufgelistet als Median, 25. und 75. Perzentil

* *t*-Test und *Mann-Whitney-U*-Test für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter *Fisher*-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * 30-Tages-Mortalität⁺

3.8.2 Multivariate Datenanalyse

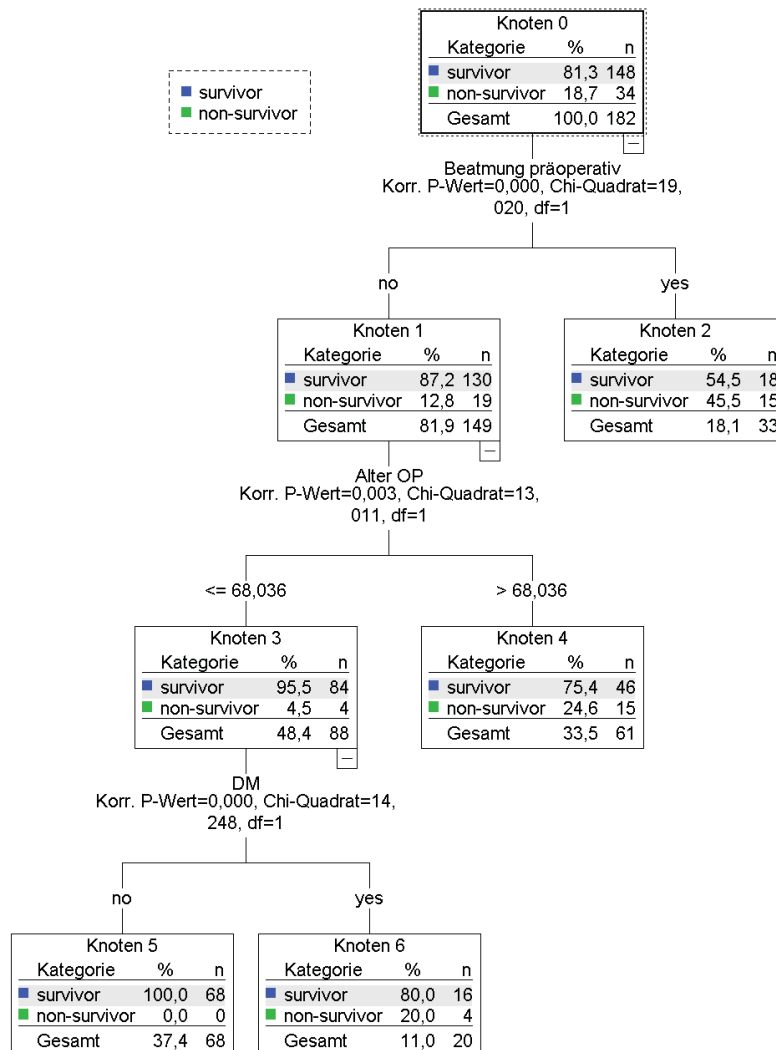


Abb. 8: **Decision Tree Modell 1 (30-Tages-Mortalität)**. DM Diabetes mellitus, survivor engl. Überlebende, non-survivor engl. nicht-Überlebende.

Um Vorhersagen über das 30-Tages-Überleben der Patienten treffen zu können wurde ein Klassifikationsbaum erstellt. Mithilfe der CHAID-Methode konnten Interaktionen zwischen den unabhängigen Variablen und ihr Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität ermittelt werden. (siehe Abbildung 8). In die Analyse eingeschlossen wurden Variablen welche sich in der univariaten Analyse hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität als statistisch signifikant erwiesen. (Tabelle 18). Ausgeschlossen wurden jedoch die Kovariablen NYHA-Klassifikation und EuroScore-II-Risiko, da diese eine bereits abgeschlossene Risikobewertung darstellen. Von der Einbeziehung der Variable Extremitäten-Fokus wurde aufgrund der geringen Fallzahl abgesehen.

Die stärkste Korrelation konnte für die Einflussfaktoren präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), Patientenalter ($p = 0,003$) und Diabetes mellitus ($p = < 0,0001$) ermittelt werden. 45,5 % der präoperativ beatmeten Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation.

Wurden Patienten präoperativ nicht beatmet, verstarben Sie „nur“ zu 12,8 %, überlebten Sie, war Ihr weiteres Überleben abhängig von Alter und Vorliegen von Diabetes mellitus. In der Gruppe der ≤ 68 Jahre alten Patienten verstarben 4,5 %, in der Patientengruppe mit einem Alter von > 68 Jahren hingegen 24,6 % der Patienten. Waren Patienten zwar jünger als 68 Jahre, jedoch an Diabetes mellitus erkrankt, sank die Überlebenschance weiterhin (nicht-Überlebende = 20 %). (Tabelle 19).

Tabelle 19: **Präoperative Risikoprofile**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 148	Nicht- Überlebende n = 34	p^*
Beatmung präoperativ				< 0,0001
<i>Ja</i>	33 (18,1 %)	18 (54,5 %)	15 (45,5 %)	
<i>Nein</i>	149 (81,9 %)	130 (87,2 %)	19 (12,8 %)	
Patientenalter (Ø Beatmung präoperativ)				0,003
≤ 68 Jahre	88 (48,8 %)	84 (95,5 %)	4 (4,5 %)	
> 68 Jahre	61 (33,5 %)	46 (75,4 %)	15 (24,6 %)	
Diabetes mellitus (Alter ≤ 68 Jahre)				< 0,0001
<i>Ja</i>	20 (11 %)	16 (80 %)	4 (20 %)	
<i>Nein</i>	68 (37,4 %)	68 (100 %)	0	

* Angaben in Prozent bezogen auf Risikogruppe

3.9 Präoperatives Risikoprofil der Gesamtmortalität

3.9.1 Univariate Einflussfaktoren der Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, lag bei 44,8 % (n = 81). Auch für die 10-Jahres-Mortalität wurden präoperative Einflussfaktoren ermittelt, die einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf das Gesamtüberleben der Patienten haben.

Unter den ermittelten Prädiktoren der Mortalität, konnten zehn Variablen identifiziert werden, welche sich bereits hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität als statistisch signifikant erwiesen haben: Patientenalter ($p = < 0,0001$), KHK ($p = < 0,0001$), COPD ($p = 0,001$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,033$), präoperative Beatmung ($p = 0,02$), Serumkreatinin in mg/dl ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,007$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,003$), EuroScore-II-Risiko ($p = < 0,0001$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,038$) als statistisch signifikant.

Weiterhin zeigten sich die Variablen akute Niereninsuffizienz ($p = 0,002$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,019$), pAVK ($p = 0,006$), Myokardinfarkt ($p = 0,008$), Prothesenendokarditis ($p = 0,05$), mikrobielles Keimspektrum (Erregergattung) ($p = 0,025$), Extremitäten-, sowie Katheter-Fokus ($p = 0,046$) als prädisponierende Faktoren der Gesamtmortalität.

(Tabelle 20 und 21).

Tabelle 20: **Univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität I**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 101	Nicht- Überlebende n = 81	p^*
Alter OP ⁺	65,4 (51,5; 72,2)	62 (46,2; 68,6)	68,8 (61,9; 74,2)	< 0,0001
Pulmonale Hypertonie	39 (21,4 %)	15 (14,9 %)	24 (29,6 %)	0,019
pAVK	12 (6,6 %)	2 (2 %)	10 (12,3 %)	0,006
KHK	74 (40,9 %)	27 (26,7 %)	47 (58 %)	< 0,0001
1	35 (19,3 %)	18 (17,8 %)	17 (21 %)	
2	4 (2,2 %)	0	4 (4,9 %)	
3	1 (0,5 %)	0	1 (1,2 %)	
Myokardinfarkt	28 (15,4 %)	9 (8,9 %)	19 (23,5 %)	0,008
COPD	27 (14,8 %)	7 (6,9 %)	20 (24,7 %)	0,001

* *t-Test und Mann-Whitney-U-Test* für metrische Variablen, *χ^2 -Test und exakter Fisher-Test* für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * Gesamtmortalität

⁺ Alter OP aufgelistet als Median, 25. und 75. Perzentil

Tabelle 21: **Univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität II**

Variable	Total n = 182	Überlebende n = 101	Nicht- Überlebende n = 81	p*
Anzahl Voroperationen				0,016
1	35 (19,3 %)	30 (20,3 %)	5 (14,7 %)	
2	4 (2,2 %)	2 (1,4 %)	2 (5,9 %)	
3	1 (0,5 %)	0	1 (2,9 %)	
Prothesenendokarditis	27 (14,8 %)	10 (9,9 %)	17 (21 %)	0,05
Sepsis	47 (25,8 %)	18 (17,8 %)	29 (35,8 %)	0,007
Beatmung präoperativ	33 (18,1 %)	12 (11,9 %)	21 (25,9 %)	0,02
Erregergattung				0,025
<i>Staphylokokken</i>	69 (37,9 %)	30 (29,7 %)	39 (48,1 %)	
<i>Streptokokken</i>	34 (18,7 %)	25 (24,8 %)	9 (11,1 %)	
<i>Enterokokken</i>	32 (17,6 %)	19 (18,8 %)	13 (16 %)	
<i>Polymikrobiell</i>	5 (2,7 %)	1 (1 %)	4 (4,9 %)	
<i>Andere</i>	4 (2,2 %)	3 (3 %)	1 (1,2 %)	
Niereninsuffizienz				0,002
<i>kompensiert</i>	35 (19,2 %)	19 (18,8 %)	16 (19,8 %)	
<i>terminal (Dialyse)</i>	25 (13,7 %)	6 (5,9 %)	19 (23,5 %)	
Serumkreatinin in mg/dl	1,1 (0,9; 2)	1 (0,8;1,6)	1,4 (1; 2,3)	0,001
NYHA				0,003
≤ II (I - II)	64 (35,4 %)	43 (42,6 %)	21 (26 %)	
> II (II - IV)	118 (65,2 %)	58 (57,4 %)	62 (74 %)	
EuroScore-II-Risiko ¹				< 0,0001
< 5 %	59 (32,4 %)	45 (44,6 %)	14 (17,3 %)	
5 - 10 %	52 (28,6 %)	31 (30,7 %)	21 (25,9 %)	
11 - 25 %	45 (24,7 %)	20 (19,8 %)	25 (30,9 %)	
26 - 50 %	19 (10,4 %)	5 (5 %)	14 (17,3 %)	
> 50 %	7 (3,8 %)	0 (0 %)	7 (8,6 %)	
Fokus				
<i>Extremitäten</i>	4 (2,2 %)	0 (0 %)	4 (4,9 %)	0,038
<i>Infizierter Katheter</i>	7 (3,8 %)	1 (1 %)	6 (7,4 %)	0,046

* *t*-Test und Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen, χ^2 -Test und exakter Fisher-Test für kategoriale Variablen. Vergleich Überlebender und nicht-Überlebender nach dem Schema Variable x * Gesamtmortalität

¹Berechnung des EuroScores auf Basis des Euro-Score-Rechners (www.euroscore.org/calc.html)

3.9.2 Multivariate Datenanalyse

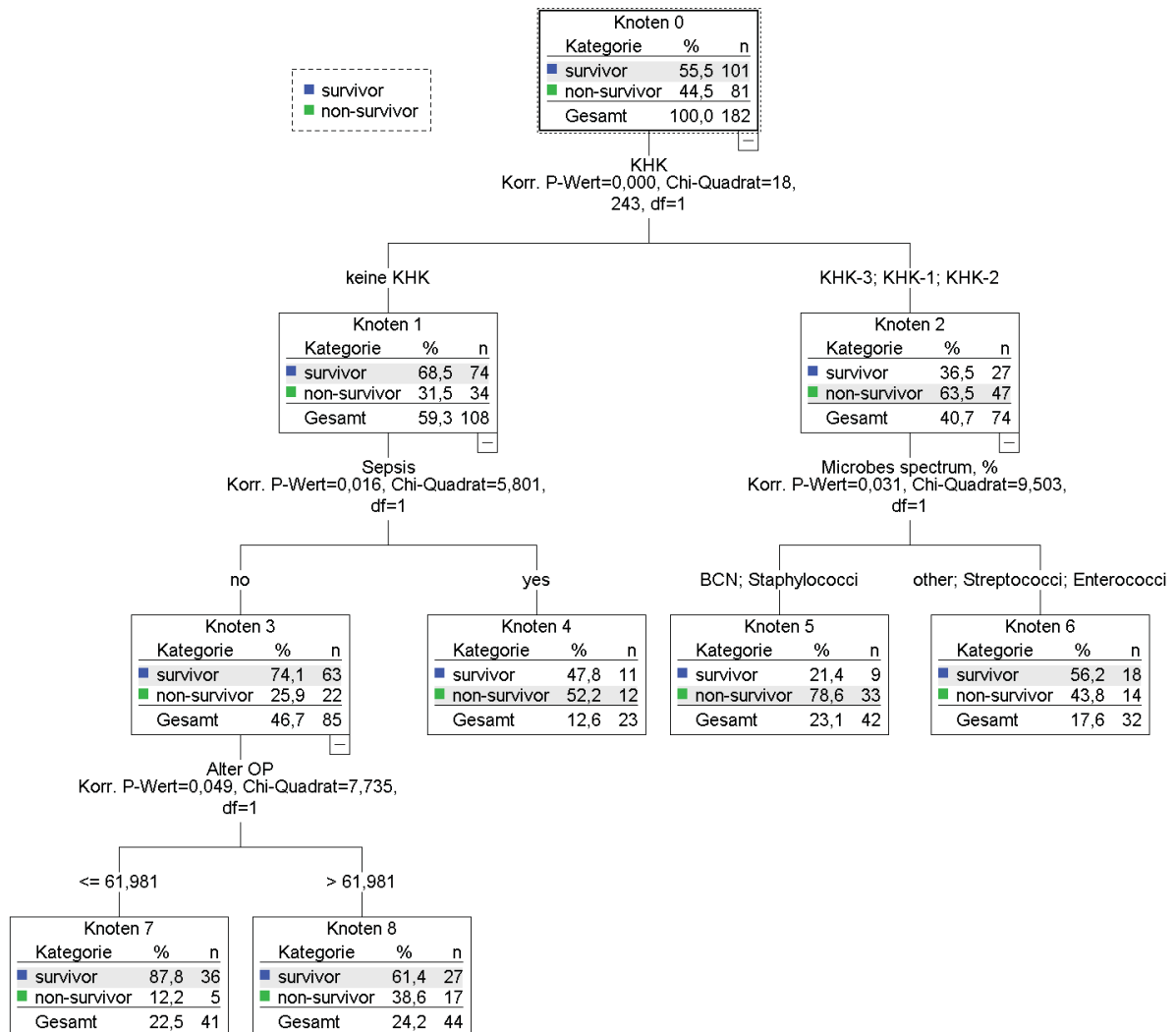


Abb. 9: **Decision Tree Modell 2 (Gesamtmortalität).** *KHK* Koronare Herzkrankheit, *survivor engl.* Überlebende, *non-survivor engl.* nicht-Überlebende, *Microbes spectrum engl.* Mikrobielles Keimspektrum, *BCN engl.* Blood Culture Negative.

Durch das CHAID-Verfahren wurden Interaktionen zwischen den unabhängigen Variablen, so wie ihr Einfluss auf die Gesamtmortalität überprüft, um präoperative Risikoprofile zu identifizieren. Diese wurden als Klassifikationsbaum dargestellt. (siehe Abbildung 9). Einbezogen wurden Variablen welche sich in der univariaten Analyse hinsichtlich der Gesamtmortalität als statistisch signifikant erwiesen. (Tabelle 20, 21). Aufgrund der geringen Fallzahl, wurden die Variablen Extremitäten- und Katheter-Fokus nicht in die multivariate Analyse einbezogen. Ebenso wurden die Risikoscores NYHA und EuroScore-II exkludiert. Die stärkste Korrelation konnte für die Einflussfaktoren KHK, Sepsis, das mikrobielle Keimspektrum und das Patientenalter ermittelt werden.

Bei Vorliegen einer KHK verstarben 63,5 % der Patienten (n = 47), im Gegensatz zu Patienten ohne KHK, welche nur in 31,5 % der Fälle verstarben (n = 34).

Die Überlebenschance reduzierte sich weiterhin, wenn eine Kombination aus KHK und einer Infektion mit Staphylokokken oder eine BCNIE vorlag, Patienten dieser Risikogruppe verstarben zu 78,6 % (n = 33). Lag hingegen eine Kombination aus KHK und Streptokokken- oder Enterokokken-IE vor, verstarben „nur“ 43,8 % (n = 14) der Patienten. Patienten ohne KHK, die jedoch eine Sepsis erlitten, verstarben zu 52,2 % (n = 12). Lagen weder KHK noch Sepsis vor (Ø Risikofaktoren), wurde die Überlebenschance durch das Patientenalter bestimmt. Die beste Prognose hatten Patienten mit einem Alter von ≤ 61,9 Jahren (Überlebende: 87,8 %; n = 36). Hingegen verstarben in der Gruppe der ≥ 61,9 Jahre alten Patienten 38,6 % (n = 17). Eine Auflistung der Risikoprofile ist in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: **Präoperative Risikoprofile**

Risikoprofile	Total n = 182	Überlebende n = 101	Nicht- Überlebende n = 81	p*
KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN	42 (23,1 %)	9 (21,4 %)	33 (78,6 %)	0,031
KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken	32 (17,6 %)	18 (56,2 %)	14 (43,8 %)	
Sepsis (Ø KHK)	23 (12,6 %)	11 (47,8 %)	12 (52,2 %)	0,016
Ø Risikofaktoren ¹ (Alter ≥ 61,9 Jahre)	44 (24,2 %)	27 (61,4 %)	17 (38,6 %)	0,049
Ø Risikofaktoren (Alter ≤ 61,9 Jahre)	41 (22,5 %)	36 (87,8 %)	5 (12,2 %)	

* Angaben in Prozent bezogen auf Risikogruppe

¹ Risikofaktoren: KHK, Sepsis

3.9.3 Risikobasierte Überlebensanalyse

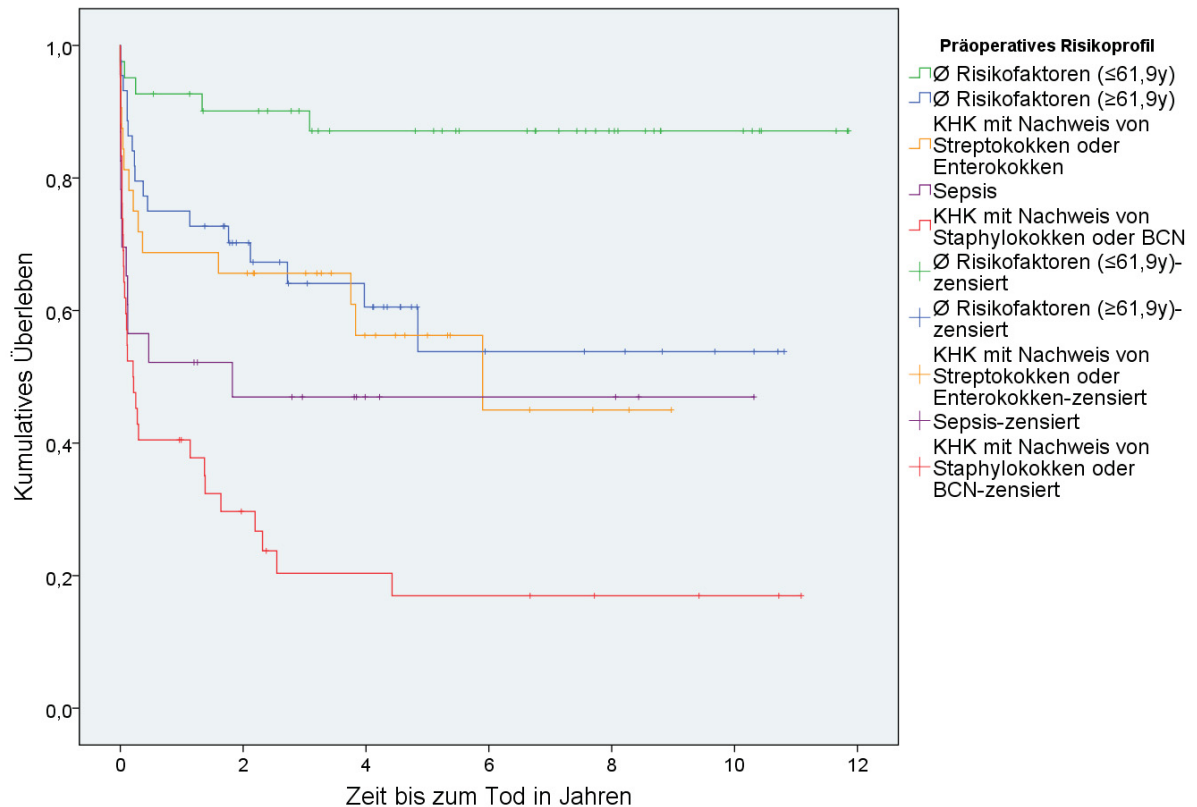


Abb. 10: **Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebensraten.** *KHK* Koronare Herzkrankheit, *BCN engl.* Blood Culture Negative, *y engl.* years.

Die Abbildung 10 zeigt eine risikobasierte Kaplan-Meier Überlebensanalyse in der Studienpopulation binnen einem ausgewählten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren. Zum Vergleich der Ereignisraten zwischen den Gruppen kam das Log-Rank Verfahren zur Anwendung. Die Studienpatienten wurden anhand der Ergebnisse der Risikoanalyse in fünf Subgruppen eingeteilt:

Risikogruppe A: KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN,

Risikogruppe B: Sepsis (Ø KHK),

Risikogruppe C: KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken,

Risikogruppe D: Ø Risikofaktoren (Alter \geq 61,9 Jahre),

Risikogruppe E: Ø Risikofaktoren (Alter \leq 61,9 Jahre).

Zusätzlich wurden Zensierungen dargestellt.

Insbesondere in den ersten fünf postoperativen Jahren zeigen die Kaplan-Meier Kurven der Risikogruppen einen signifikant unterschiedlichen Verlauf. Siehe Ergebnisse des Log-Rank Tests in Tabelle 24. Zu erkennen sind eindeutige Trends hinsichtlich des Überlebens zwischen den einzelnen Risikogruppen.

Insgesamt war das Überleben in der Risikogruppe E (Ø Risikofaktoren (Alter ≤ 61,9 Jahre) am besten, diese hatten eine mittlere Überlebenszeit von 10,5 Jahren (CI₉₅ % [9,3; 11,6]). Patienten ohne Risikofaktoren, jedoch mit einem Alter von ≥ 61,9 Jahren (Gruppe D) überlebten hingegen im Mittel nur 6,6 Jahre (CI₉₅ % [5; 8,1]). Mit einem Überlebensmittelwert von 2,4 Jahren (CI₉₅ % [1,2; 3,7]) hatten Patienten der Risikogruppe A (KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN) die schlechtesten Überlebenschancen. Lag stattdessen eine Infektion mit Streptokokken oder Enterokokken vor (Risikogruppe C) erhöhte sich das mittlere Überleben auf 5,1 Jahre (CI₉₅ % [3,6; 6,6]). Der Mittelwert der Überlebenszeit für Patienten mit Sepsis, jedoch ohne KHK (Risikogruppe B) lag bei 5 Jahren (CI₉₅ % [3; 7]). (Tabelle 23).

Tabelle 23: Mittelwerte der Überlebenszeitanalyse

Präoperative Risikoprofile	Schätzung	95 %-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
[A] KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN	2,4	1,2	3,7
[B] Sepsis (Ø KHK)	5	3	7
[C] KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken	5,1	3,6	6,6
[D] Ø Risikofaktoren (Alter ≥ 61,9 Jahre)	6,6	5	8,1
[E] Ø Risikofaktoren (Alter ≤ 61,9 Jahre)	10,5	9,3	11,6

Tabelle 24: Präoperatives Risikoprofil log-rank

Präoperatives Risikoprofil	Sepsis		KHK mit Nachweis v. Staphylokokken oder BCN		KHK mit Nachweis v. Streptokokken oder Enterokokken		Ø Risikofaktoren (≤61,9y)		Ø Risikofaktoren (≥61,9y)	
	χ ² -Test	Sig.	χ ² -Test	Sig.	χ ² -Test	Sig.	χ ² -Test	Sig.	χ ² -Test	Sig.
Sepsis			2,606	0,106	0,98	0,322	14,411	0	2,57	0,109
KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN	2,606	0,106			10,203	0,001	41,253	0	17,995	0
KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken	0,98	0,322	10,203	0,001			10,067	0,002	0,231	0,631
Ø Risikofaktoren (≤61,9y)	14,411	0	41,253	0	10,067	0,002			8,44	0,004
Ø Risikofaktoren (≥61,9y)	2,57	0,109	17,995	0	0,231	0,631	8,44	0,004		

* Aus beobachteten und erwarteten Zahlen an Ereignissen errechnete Prüfgröße; Sig. = p-Wert. Bei p-Werten < 0,005 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit der zu vergleichenden Risikogruppen KHK Koronare Herzkrankheit, BCN engl. Blood Culture Negative, y engl. years

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der chirurgischen Therapie der infektiösen Endokarditis für die zwischen 2003 und 2013 am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelten Patienten evaluiert. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus 137 Männern (75,3 %), das mittlere Erkrankungsalter lag bei $61,6 \pm 14,3$ Jahren. Insgesamt wurden 144 Endokarditiden mit einfachem Befall einer Nativklappe oder von Fremdmaterial erfasst (79,1 %). Mit 34 % war die Aortenklappe am häufigsten betroffen. Die Erregerdiagnostik war in 81,9 % der Fälle erfolgreich, es dominierten Staphylokokken (37,9 %), mit 25,3 % ($n = 46$) war *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger. In einer ungefilterten Analyse aller Patienten, einschließlich der ultima-ratio-Eingriffe (akute Sepsis, präoperative Dekompensation mit Beatmung etc.) wurde bei 18,8 % der Patienten eine Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage beobachtet ($n = 34$), eine Reinfektion trat bei 6 % der Patienten auf.

In der univariaten Analyse erwiesen sich die Variablen Patientenalter ($p = 0,012$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,016$), KHK ($p = 0,004$), COPD ($p = 0,05$), Diabetes mellitus ($p = 0,038$), Serumkreatinin in mg/dl ($p = 0,009$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,001$), präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), akutes Nierenversagen ($p = 0,005$), Katecholamine präoperativ ($p = 0,002$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,015$) und Euro-Score-II-Risiko ($p = < 0,0001$) als signifikante Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.

In der Multivarianzanalyse, konnten mithilfe der CHAID-Methode Interaktionen zwischen den unabhängigen Variablen und ihr Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität ermittelt werden. Die stärkste Korrelation konnte für die Einflussfaktoren präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), Patientenalter ($p = 0,003$) und Diabetes mellitus ($p = < 0,0001$) nachgewiesen werden. Patienten, die präoperativ beatmet wurde, hatten das schlechteste *Outcome*, in dieser Gruppe verstarben 45,5 % der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Die besten Überlebenschancen hatten jungen Patienten (< 68 Jahre) ohne Diabetes mellitus, die präoperativ nicht beatmet wurden (Überlebende = 100 %, $n = 68$).

Die Gesamtmortalität über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, lag bei 44,8 % ($n = 81$). Unter den ermittelten Prädiktoren der Gesamtmortalität, konnten zehn Variablen identifiziert werden, welche sich bereits hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität als statistisch signifikant erwiesen haben: Patientenalter ($p = < 0,0001$), KHK ($p = < 0,0001$), COPD ($p = 0,001$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,033$), präoperative Beatmung ($p = 0,02$), Serumkreatinin ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,007$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,015$), Euro-Score-II-Risiko ($p = < 0,0001$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,038$) als statistisch signifikant.

Weiterhin zeigten sich die Variablen akute Niereninsuffizienz ($p = 0,002$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,019$), pAVK ($p = 0,006$), Myokardinfarkt ($p = 0,008$), Prothesenendokarditis ($p = 0,05$), mikrobielles Keimspektrum (Erregergattung) ($p = 0,025$), sowie Katheter-Fokus ($p = 0,046$) als prädisponierende Faktoren der Gesamtmortalität. Unter Einbeziehung der Kovariablen Geschlecht und BMI wurde ein Klassifikationsbaum erstellt. Die stärkste Korrelation konnte für die Einflussfaktoren KHK ($p = < 0,0001$), Sepsis ($p = 0,016$), das mikrobielle Keimspektrum ($p = 0,031$) und das Patientenalter ($p = 0,049$) ermittelt werden. Daraus ergaben sich folgende Risikoprofile der Langzeitmortalität:

Risikogruppe A: KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN,

Risikogruppe B: Sepsis (Ø KHK),

Risikogruppe C: KHK mit Nachweis von Streptokokken oder Enterokokken,

Risikogruppe D: Ø Risikofaktoren (Alter $\geq 61,9$ Jahre),

Risikogruppe E: Ø Risikofaktoren (Alter $\leq 61,9$ Jahre).

Hierauf basierend wurde die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit evaluiert. Es wurde eine sehr lange Überlebenszeit von zehn Jahren zugrunde gelegt. Das größte Risiko für den Eintritt eines Todesfalls im Zeitfenster von zehn Jahren wurde für Patienten der Risikogruppe A (KHK mit Nachweis von Staphylokokken oder BCN) mit 78,6 % berechnet, Patienten der Gruppe B (Sepsis, Ø KHK) hatten ein geringeres Risiko der Langzeit-Mortalität in Höhe von 52,2 %. Das beste Langzeit-*Outcome* ergab sich für Patienten mit einem Alter von $\leq 61,9$ Jahren, Risikogruppe E, (Überlebende: 87,8 %; $n = 36$). Der Einfluss der errechneten präoperativen Risikoprofile wurde anschließend mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Für Patienten der Risikogruppe A wurde eine mittlere Überlebenszeit von 2,4 Jahren ermittelt ($CI_{95\%} [1,2; 3,7]$), wohingegen Patienten der Risikogruppe C durchschnittlich 5,1 Jahre überlebten ($CI_{95\%} [3,6; 6,6]$). Patienten der Risikogruppe B, welche eine Sepsis ohne KHK aufwiesen, verstarben im Mittel fünf Jahre nach der Operation ($CI_{95\%} [3; 7]$). Insgesamt war das Überleben in der Risikogruppe E (Ø Risikofaktoren (Alter $\leq 61,9$ Jahre)) am besten, diese hatten eine mittlere Überlebenszeit von 10,5 Jahren ($CI_{95\%} [9,3; 11,6]$). Patienten ohne Risikofaktoren, jedoch mit einem Alter von $\geq 61,9$ Jahren (Gruppe D) überlebten hingegen im Mittel nur 6,6 Jahre ($CI_{95\%} [5; 8,1]$).

4.2 Demografische Daten

Hinsichtlich demographischer Daten lag das mittlere Patientenalter in unserer Studie mit $61,6 \pm 14,3$ Jahren (21 - 84) an der oberen Grenze der Altersangaben vergleichbarer Studien, in welchen sich das Alter zwischen 48 - 63,5 Jahren bewegte [14,15,136,137]. Hieraus ist ganz eindeutig ein erheblich kränkeres Patientengut dieser Studie abzulesen, was sich vor allem in der Langzeitanalyse niederschlägt. Es ist daher gewissermaßen erwartungsgemäß, dass für die ältere Kohorte der Patienten in dieser Studie ein ungünstigeres Ergebnis sowohl in der Kurzzeitanalyse, als auch umso mehr in der langfristigen Auswertung zu beobachten ist. Hingegen kann die in der Literatur angegebene deutlich höhere Inzidenz der Endokarditis bei Männern und ein Geschlechterverhältnis von 3:2 auch mit unseren Daten bestätigt werden. Dabei liegt die männliche Prädominanz der Erkrankung in der Häufung degenerativer, Endokarditis prädisponierender kardialer Anomalien, wie kalzifizierender Klappenveränderungen, die vorwiegend ältere Männer betreffen, begründet [24].

4.3 Komorbiditäten kardial und nicht-kardial

Als wesentlicher Prädiktor der Mortalität, erwies sich in unserer Untersuchung die Koronare Herzkrankheit. Diese lag bei 40,9 % aller Patienten vor, was erneut eine erhebliche Schwere der Erkrankung der hier untersuchten Patienten ausmacht. In einer Untersuchung von Gatti *et al.* konnte ein Anteil von an KHK erkrankten Patienten von 13 % erfasst werden, welcher deutlich unterhalb der Ergebnisse unserer Studie liegt. Auch die Ergebnisse der Untersuchung von Caes *et al.* liegen mit einem Anteil an KHK erkrankter Patienten von 24 % deutlich unterhalb der Resultate der vorliegenden Untersuchung [138].

Ein weiterer, bekanntermaßen sich gravierend negativ auswirkender Faktor ist ein vorheriger kardialer Eingriff. In der vorliegenden Studie waren 22 % aller Patienten bereits kardial voroperiert und mussten daher zur Therapie der Endokarditis einer erheblich risikoreicheren Zweitoperation unterzogen werden. Unser Ergebnis ist dabei im unteren Bereich der Resultate vergleichbarer Studien anzusiedeln, in denen ein Anteil kardial voroperierter Patienten von 22 - 32 % angegeben wird [15,138,139].

Anhand der *New York Heart Association* (NYHA) Klassifikation wurden 65,2 % der Patienten den Klassen > II - IV, also den symptomatischeren zugeordnet. Auch hier sind unsere Ergebnisse leicht oberhalb der Beobachtungen anderer Untersuchungen einzuordnen, in denen 52,3 - 62,4 % der Patienten als NYHA III - IV eingestuft wurden [22,23,137,140].

Die Schwere der Erkrankung reflektierend, litten 33 % der Patienten präoperativ an einer Niereninsuffizienz, 25 Patienten (13,7 %) waren dialysepflichtig. Auch hier konnte anhand dieser Studie eine deutlich schwerere Erkrankung der Patientenkohorte am Universitätsklinikum Düsseldorf im Vergleich zu Kohorten anderer Studien beobachtet werden. So ist der Anteil der in der Literatur beschriebenen niereninsuffizienten Patienten mit (13,2 - 23,3 %) [14,15] deutlich niedriger, auch die Anzahl dialysepflichtiger Patienten liegt, wenn auch nur geringfügig, mit (11 - 13,3 %) [15,23,141] unterhalb unserer Ergebnisse.

Die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten (n = 53, 29,1 %) ist im Vergleich zu anderen Studien ebenfalls erhöht, so geben Autoren vergleichbarer Studien Prozentwerte zwischen 11 und 24,5 % an [14,15,136,137,142]. Diabetes mellitus ist andererseits ein bekannter Risikofaktor sowohl für den perioperativen, als auch im Besonderen für den langfristigen Verlauf. Dies ist umso mehr zu betonen, als dass ein erheblicher Anteil der hier untersuchten Patienten zusätzlich an KHK erkrankt war und insbesondere auch eine interventionsbedürftige KHK aufwies. Die Langzeitprognose von KHK-Patienten mit Diabetes mellitus ist als besonders schlecht nachgewiesen, sodass diese Kohorte allein innerhalb der KHK-Patientenkohorte als risikobelastet gilt [143–145].

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) lag in unserer Untersuchung bei 27 Patienten (14,8 %) vor, dies liegt oberhalb der Ergebnisse von Wang *et al.* [136] mit 7,5 % und Meszaros *et al.* [18] mit 8 %, jedoch etwas unterhalb der Ergebnisse von Gaca *et al.* [15] mit 22,8 % und Martínez-Sellés *et al.* [140] mit 16,9 %. Zu erwarten wäre, dass sich der Anteil der an COPD erkrankten Patienten zum einen in Notwendigkeit und Länge der mechanischen Beatmung niederschlägt, zum anderen mit der Mortalität korreliert. So lag in unserer Untersuchung der Anteil der präoperativ mechanisch beatmeten Patienten bei 18,1 % und die 30-Tages-Mortalität bei 18,8 % (n = 34). Entsprechend des geringen Anteils der an COPD erkrankten Patienten bei Meszaros *et al.* mit 8 %, war in dieser Untersuchung eine mechanische Beatmung bei nur 9 % der Patienten notwendig. Auch die Mortalität ist hier niedriger und liegt bei 11 % [18]. Gaca *et al.* identifizierten die mechanische Beatmung über 24 Stunden als häufigste Komplikation, diese war bei 27,9 % aller Patienten notwendig. Diese Angabe korreliert mit dem hohen Anteil der an COPD erkrankten Patienten in der Untersuchung von Gaca *et al.* von 22,8 %. Trotz des hohen Anteils an Patienten die a) an COPD erkrankt waren und b) über 24 Stunden beatmet wurden, liegt die 30-Tages-Mortalität bei 8,2 % und ist damit deutlich niedriger als in anderen Untersuchungen mit vergleichbaren Anteilen an COPD und langzeitbeatmeten Patienten [15]. So lag die In-Hospital-Mortalität bei Martínez-Sellés *et al.*, die einen zu unserer Untersuchung vergleichbaren Anteil an COPD Patienten von 16,9 % eruierten, bei 24,3 % [140].

Erstaunlich ist auch der hohe Anteil der an über 24 Stunden beatmeten Patienten bei Wang *et al.* von 28,8 %, zum einen in Bezug auf den niedrigen Anteil an COPD erkrankten Patienten von 7,5 %, zum anderen in Korrelation zur niedrigen operativen Mortalität von 6,8 % [136].

Ein Anteil von 18,1 % der Studienpatienten wiesen eine positive Tumoranamnese auf, diese Zahl ist im Vergleich zu den Ergebnissen von Martínez-Sellés *et al.* (12,4 %) und Revilla *et al.* (8 %) erhöht [140,142]. Es muss also auch an dieser Stelle besonders hervorgehoben werden, dass die hier dargestellte Kohorte multiple Vorerkrankungen aufweist, die nahezu allesamt ein signifikant schwereres Erkrankungsbild bedingen.

Im Falle der Tumoranamnese ist eine doppelt so hohe Belastung wie in anderen vergleichbaren Kohorten zu verzeichnen.

Der Anteil aktiven intravenösen Drogenkonsums lag in der gesamten Studienkohorte bei 7,7 % und war somit nur halb so groß, als in anderen veröffentlichten Kohorten, wie in Studien von De Feo *et al.* mit 13,2 % und Meszaros *et al.* mit 14 % [14,18], jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen von Marks *et al.* mit 7,8 % [139]. Allerdings ist zu erwähnen, dass der ursprüngliche Anteil intravenös drogenabhängiger Patienten bei 10,2 % lag und erst durch das statistische Vorgehen in Form des *Propensity Score Matchings* reduziert wurde.

Insgesamt korreliert das Auftreten kardialer Prädispositionen mit Angaben aus der Literatur. Hinsichtlich nicht-kardialer Prädispositionen sind die Patienten der vorliegenden Studie jedoch durch wesentlich häufiger auftretende, schwerwiegendere Komorbiditäten gekennzeichnet. Die Anzahl von Patienten mit (dialysepflichtiger) Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und COPD ist insbesondere erhöht, und damit natürlicherweise das Gesamtrisiko. Ebenso weisen Patienten der vorliegenden Studie häufiger eine positive Tumoranamnese auf.

4.4 Krankheitsbild

4.4.1 Endokarditislokalisation

In Studien von De Feo *et al.* [14], Gatti *et al.* [22], sowie Wang *et al.* [136] wird die Aortenklappe als häufigste Endokarditislokalisation gefolgt von Mitral- und Trikuspidalklappe beschrieben. Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Auch der Anteil Fremdmaterial-assoziiierter Endokarditiden (Schrittmacherinfektionen (7,6 %)[23,141] und Prothesenendokarditiden (12,1 %)[15,22,74,146]) korreliert mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Ein Überwiegen der Endokarditismanifestation des linken Herzens, insbesondere der Aortenklappe liegt in der höheren Prävalenz klinisch diskreter, Endokarditis prädisponierender Klappendefekte begründet. Zudem sind Klappen im Hochdrucksystem (Aortenklappe und Mitralklappe) durch Druckdifferenzen und Turbulenzen höheren Beanspruchungen ausgesetzt. Durch den höheren Sauerstoffgehalt im Blut der linken Herzkammer, wird zusätzlich das Bakterienwachstum unterstützt [24,147].

Der Anteil von Endokarditiden mit multivalvulärer Beteiligung liegt in unserer Untersuchung bei 20,8 %. Dieses Ergebnis liegt im oberen Bereich der Resultate anderer Studien, in denen multivalvuläre Endokarditiden mit einer Häufigkeit von 14 - 22 % angegeben werden [18,136,142].

4.4.2 Erregerdiagnostik

Galten Penicillin-sensitive Streptokokken noch vor einigen Jahren als die häufigsten Erreger der infektiösen Endokarditis, so sind in aktuellen Studien Staphylokokken für einen Großteil der Endokarditiden verantwortlich [4,9]. In Hinblick auf das vermehrte Vorkommen von Risikofaktoren wie intravenösen Drogenabusus, Hämodialyse, Diabetes mellitus, sowie sog. *Healthcare* Kontakt hat insbesondere *Staphylococcus aureus* an Bedeutung gewonnen [20,56]. Dies kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestätigt werden, wonach mit 37,9 % Staphylokokken im Vergleich zu Streptokokken (18,7 %) die häufigste Erregergattung in unserer Studienpopulation sind. Auch Martínez-Sellés *et al.* erzielten Ergebnisse, die mit der vorliegenden Studie vergleichbar sind und erfassten einen Staphylokokken-Anteil von 42,6 % und einen Streptokokken-Anteil von 22,2 % [140].

Staphylococcus aureus ist mit einem Anteil von 25,3 % der häufigste Erreger in der vorliegenden Untersuchung. In vergleichbaren Studien bewegt sich der Anteil von durch *Staphylococcus aureus* verursachten Endokarditiden zwischen 16,7 - 29,5 % [18,22,141,148]. Dunne *et al.*[74] konnten sogar einen *S.aureus* Anteil von 54,1 % erfassen. Grubitzsch *et al.* [137] untersuchten die chirurgische Therapie von Prothesen-Endokarditiden und eruierten lediglich einen *S. aureus* Anteil von 10,4 %. Somit muss eine Zentrum-spezifische Variation des Erregerspektrums postuliert werden, was zum einen durch die regionale Lage, zum anderen aber auch mit den Spezifitäten des einzelnen Zentrums (Patientengut, Zusammensetzung der Kliniken und Erkrankungsprofil der behandelten Patienten etc.) zusammenhängen kann.

Bei 29,1 % der Patienten in unserer Studie fielen die Ergebnisse der Blutkultur negativ aus. Dies ist vergleichbar mit Angaben anderer Autoren, die einen Anteil der BCNIE von 28,3 - 35,5 % beschreiben [14,22,23]. Die BCNIE liegt häufig in einer vorangegangenen antibiotischen Therapie begründet, seltener sind intrazelluläre Erreger, oder seltene Erreger wie Pilze für das negative Ergebnis verantwortlich [33,97].

Der chirurgischen Versorgung in unserer Klinik gingen häufig eine antibiotische Therapie, sowie stationäre Aufenthalte in anderen Zentren voraus, so dass zum Zeitpunkt der Aufnahme in unsere Klinik der ursächliche Erreger durch Blutkulturen nicht mehr zu eruieren war. Ähnliches gilt für die Erfassung der Eintrittspforte der Infektion, welche zum Zeitpunkt der Verlegung in unsere Klinik lediglich bei 30 Patienten (16,5 %) nachvollzogen werden konnte. Allerdings ist hier möglicherweise auch mit einer Datenlücke zu rechnen, die mit dem retrospektiven Charakter dieser Studie einhergeht. Der häufigste aller eruierten Fokusse war dental ($n = 8$). Diese Angaben sind auf Grund der geringen Patientenzahl jedoch nicht repräsentativ bzw. belastbar. Auch entsprechen die vorliegenden Ergebnisse nicht den Angaben aus der Literatur. In einer Studie von Elahe *et al.*, in welcher der Infektfokus von 318 Endokarditis Patienten erfasst wurde, gelang der Fokuspnachweis in 71 %. Dabei war die häufigste Eingangspforte kutan (40 %), darunter 62 % mit *Healthcare* und IVDA assoziiert. Ein dentaler Fokus lag bei 29 % der Patienten vor [46].

Global betrachtet sollte es das Ziel sein, den Anteil negativer Blutkulturen möglichst zu minimieren, da eine verspätet begonnene oder unangemessene antibiotische Therapie einen wichtigen Einfluss auf das *Outcome* nimmt [106]. Möglichkeiten zur Verbesserung stellen die Anwendung neuer diagnostischer Verfahren, wie der FISH-Methode (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) [95], sowie die Optimierung der Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Disziplinen im Sinne eines Endokarditis-Teams dar [33].

4.5 Präoperative Komplikationen

Eine Hauptindikation zur chirurgischen Therapie stellt die Prävention embolischer Ereignisse dar [33]. Diese sind eine häufige Komplikation der infektiösen Endokarditis und treten bei 32 % bis 40 % aller Patienten auf [14,22,141,146]. Unsere Ergebnisse liegen leicht oberhalb dieser Angaben. So erlitten 41,2 % der Patienten unserer Studienpopulation eine septische Embolie. Zerebrale Embolien waren dabei mit 25,3 % am häufigsten. Allerdings kann hier von einer Dunkelziffer anderer, stummer Embolien ausgegangen werden, da nicht bei allen Patienten eine systematische Suche nach Embolien mittels bildgebender Verfahren durchgeführt wurde. Ein maßgeblicher Prädiktor embolischer Ereignisse stellt die Vegetationsgröße dar, insbesondere Vegetationen mit einer Größe von über 10 mm gehen mit einem erhöhten Embolierisiko einher [79,80,82]. In der vorliegenden Studie lag die Größe der Vegetation bei 45,1 % der Patienten (n = 82) über 10 mm, dies könnte den hohen Anteil an septischen Embolien erklären.

Eine weitere Ursache für das vermehrte Vorkommen embolischer Ereignisse in unserer Untersuchung stellt zudem der hohe Anteil an Staphylokokkusinfektionen dar. Insbesondere *Staphylococcus aureus*-Endokarditiden sind Prädiktoren eines erhöhtes Embolierisikos [82,149]. Darüber hinaus verursachen Infektionen mit *Staphylococcus aureus* einen akuten Verlauf der Erkrankung, der mit einer höheren Inzidenz zerebraler Embolisierungen, sowie dem Auftreten von Sepsis assoziiert ist [89,150]. Dies korreliert ebenfalls mit unseren Ergebnissen. In der vorliegenden Kohorte entwickelten ein Viertel der Patienten (n = 47, 25,8 %) bereits präoperativ eine Sepsis. Die Häufung der Sepsis ist vergleichbar mit ähnlichen Studien die ebenfalls einen sehr hohen Anteil an *Staphylococcus aureus* Endokarditiden aufweisen, oder nur *Staphylococcus aureus* Endokarditiden untersuchten. In einer Untersuchung von Dunne *et al.* konnte ein *S. aureus* Anteil von 54,1 % eruiert werden, die Sepsis Rate betrug 32,7 %, die 30-Tages-Mortalität lag bei 12,9 % [74]. Remadi *et al.* [146] untersuchten eine reine *S. aureus* Kohorte, 23,6 % der Patienten entwickelten präoperativ eine Sepsis, die In-Hospital-Mortalität lag bei 26 %. Die in unserer Untersuchung eruierte 30-Tages-Mortalität von 18,8 % ist somit höher, als in der hinsichtlich Sepsis- und *S. aureus*-Anteil vergleichbaren Untersuchung von Dunne *et al.*

Die hämodynamische Instabilität der Patienten wird durch die Notwendigkeit mechanischer Beatmung gekennzeichnet, diese war in unserer Studie bei 33 Patienten (18,1 %) notwendig. Andere Autoren berichten über eine präoperative Beatmung bei 9 - 11,4 % der Patienten [18,137], in einer Untersuchung von De Feo *et al.* wurde die Beatmung präoperativ sogar bei 40 % der Patienten notwendig [14].

Trotz ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der präoperativen Beatmung liegt die 30-Tages-Mortalität der oben genannten Studien zwischen 9,1 - 12,8 % und ist somit deutlich niedriger als in der vorliegenden Untersuchung mit 18,8 %. So eruierten De Feo *et al.* trotz der bei 40 % der Patienten notwendigen präoperativen Beatmung eine 30-Tages-Mortalität von 9,1 % [14,18,137].

Die Indikationsstellungen zur Operation fand zu 40,7 % (n = 74) unter Notfallbedingungen statt. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie lediglich eine Unterscheidung zwischen Notfall mit der Kategorisierung „Ja“ oder „Nein“ gemacht wurde, es erfolgte keine weitere Unterteilung hinsichtlich der Dringlichkeit, so etwa „Notfall in den nächstfreien OP-Saal“ vs. „Operation innerhalb von 24 Stunden“. Auf diese Weise wurden 40,7 % der Patienten als Notfall eingestuft, es ergab sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Mortalität. In anderen Studien wurde zwischen 7,2 - 27 % [14,15,18,22] unter notfallmäßiger Indikation operiert. Der wesentlich höhere Anteil notfallmäßiger Operationen der vorliegenden Studie korreliert mit den Ergebnissen von David *et al.* (46 %). Trotz des vergleichbaren Anteils an Operationen unter Notfallindikation, lag die 30-Tages-Mortalität bei David *et al.* bei 12 %, im Vergleich zu der in unserer Untersuchung festgestellten 30-Tages-Mortalität von 18,8 %. [148]. Gatti *et al.* konnten eine unserer Untersuchung ähnliche 30-Tages-Mortalität von 17,4 % eruiieren, notfallmäßige Operationen fanden hier jedoch nur in 15,9 % aller Fälle statt [22].

4.6 Intraoperative Parameter und Klappenersatz

Eine Begleitoperation erfolgte in unserer Studie bei 49,5 % der Patienten, in 26,9 % aller Fälle war dies eine Koronararterienbypass-Operation (ACVB), was die erhebliche Belastung der Patienten durch die Kombination aus infektiösem Klappenbefall und zusätzlicher myokardialer Ischämie unterstreicht. Diese Ergebnisse differieren erheblich von den in der Literatur angegebenen, wesentlich niedrigeren Inzidenzen von Begleit-Operationen, insbesondere den Bypass-Begleitoperationen. In einer Studie von Meszaros *et al.* [18] wurde bei 41 Patienten (29 %) eine Begleitoperation durchgeführt, 14 % erhielten einen Koronararterien-Bypass. Weitere Untersuchungen eruierten einen Anteil von ACVB-Begleit-Operationen von 16,9 - 18,1 % [15,22]. Ein Begleiteingriff an der Aorta erfolgte in unserer Untersuchung bei sieben Patienten (3,8 %), dies entspricht den Angaben aus der Literatur [23].

Der Einsatz der Intraaortalen Ballonpumpe während des operativen Eingriffes war bei 20 Patienten (11 %) notwendig und liegt oberhalb der Angaben vergleichbarer Studien [22,137], bringt jedoch letztendlich die Schwere der akuten Erkrankung dieser Patienten zum Ausdruck.

Der bioprothetische Klappenersatz war die an der häufigsten durchgeführten Operation in unserer Kohorte, 106 Patienten (48,6 %) erhielten eine biologische Herzklappe. Mechanische Klappen wurden in 76 Fällen (34,9 %) eingesetzt, bei 29 Fällen (13,3 %) waren Rekonstruktionen das Verfahren der Wahl. Die meisten Rekonstruktionen wurden dabei an Trikuspidalklappen durchgeführt (n = 18). Im Vergleich zu anderen Publikationen lässt sich keine eindeutige Tendenz zu einem bestimmten Verfahren ableiten. Während bei Remadi *et al.* und Gaca *et al.* der bioprothetische Klappenersatz das häufigste Verfahren war, überwog bei Wang *et al.* und David *et al.* der mechanische Klappenersatz. Der Anteil von Rekonstruktionen wird in der Literatur zwischen 4,1 - 29,5 % angegeben [15,136,146,148].

Die Verteilung der in unserer Studie verwendeten Klappenmaterialien lässt sich durch das vergleichsweise hohe Patientenalter, Grad der Klappendestruktion, sowie Patientenwünsche erklären. Wenn der Klappendestruktionsgrad es zuließ wurden Rekonstruktionen dem vollständigen Klappenersatz vorgezogen. Bei jüngeren Patienten wurden mechanische Klappen bevorzugt verwendet, die hohe Anzahl biologischer Herzklappenprothesen korreliert somit mit dem hohen Patientenalter unserer Studie. Dieser Ansatz deckt sich mit Angaben aus der Literatur [120].

4.7 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen waren dem schweren Krankheitsbild entsprechend häufig. 23 Patienten benötigten einen permanenten Schrittmacher (12,6 %), 42 Patienten entwickelten postoperativ eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (23,1 %), sechs Patienten benötigten eine IABP (3,3 %), neurologische Komplikationen traten bei 26 Patienten (14,3 %) auf. Ein postoperatives Nierenversagen wird in der Literatur mit 5,9 - 24,7 % [15,18,140] beschrieben. Es muss jedoch betont werden, dass die hier untersuchte Kohorte – wie zuvor angedeutet – von erheblicher atherosklerotischer Neigung (sehr hoher Anteil von KHK-Patienten), hohem Anteil an Diabetes erkrankter Patienten sowie einem erhöhten Vorkommen weiterer Komorbiditäten belastet war. Allerdings ist hier ein direkter Vergleich zu anderen Studien schwierig, da umfassende Angaben, wie etwa zur Dialysepflichtigkeit, oder auch zu präoperativem Status der Nierenfunktion der Patienten häufig nicht vorliegen. Einzig Gaca *et al.* geben einen Anteil von 4,02 % postoperativ dialysepflichtiger Patienten an, bei einem Gesamt-Nierenversagen von 5,9 % [15]. Der Anteil von IABP und postoperativen Schrittmachern entspricht hingegen Angaben anderer Autoren [18,22].

4.8 Outcome

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der hier untersuchten Kohorte mit Ergebnissen anderer Studien fällt im Falle des untersuchten Erkrankungsbildes besonders schwierig, da hier wesentliche mortalitätsrelevante Faktoren in der aktuellen Kohorte relevant häufiger beobachtet wurden. So ist es nicht überraschend, dass die in unserer Untersuchung ermittelte 30-Tages-Mortalitätsrate von 18,8 % (n = 34) oberhalb der Ergebnisse einiger anderer epidemiologischer Studien liegt, in denen die 30-Tages-Mortalität mit 6,8 - 17,4 % angegeben wird. Betrachtet man jedoch Studien mit einem Fokus auf Patienten mit einem ebenso komplexen Erkrankungsbild wie in dieser Studie, so kann ein vergleichbares Ergebnis beobachtet werden, etwa in der Veröffentlichung von Rankin *et al.* [151], die eine chirurgische Kohorte von 1862 dialysepflichtigen Patienten untersuchten, gaben eine 30-Tages-Mortalität von 24,4 % an. So wiesen 433 Patienten (23,25 %) in der Untersuchung von Rankin *et al.* einen Endokarditisbefall von mehr als einer Herzklappe auf, was den Ergebnissen unserer Untersuchung, in welcher ein Mehrfachbefall in 20,8 % der Fälle vorlag, entspricht.

Trotz der geringfügig höheren 30-Tages-Mortalität von 24,4 % in der Untersuchung von Rankin *et al.*, waren Patienten hinsichtlich kardialer Voroperationen und einer vorliegenden KHK weniger krank, als in unserer Studie. So konnten wir einen Anteil von 22 % an voroperierten Patienten und 40,9 % an KHK erkrankten Patienten ermitteln, wohingegen in der Untersuchung von Rankin *et al.* 14,6 % kardial voroperiert und 26,2 % an KHK erkrankt waren.

Als Tertiärzentrum dient das Universitätsklinikum Düsseldorf der chirurgischen Versorgung komplexerer Fälle. So sind Patienten unserer Kohorte älter und weisen mehr Komorbiditäten auf. Die vordergründig betrachtet als hoch erscheinende Mortalitätsrate lässt sich durch das erhöhte Patientenalter sowie die oberhalb der Angaben anderer Studien liegenden prä-, intra- und postoperativen Komplikationen erklären. Der Anteil niereninsuffizienter, sowie dialysepflichtiger Patienten war in unserer Untersuchung zu jedem Zeitpunkt der Therapie deutlich erhöht. Ebenso erhöht war der Anteil an Diabetes mellitus erkrankten Patienten und Patienten mit positiver Tumoranamnese. Die Anzahl der an COPD erkrankten Patienten, sowie der Anteil kardial voroperierter Patienten ließ sich im mittleren Bereich der Angaben vergleichbarer Studien einordnen. Insbesondere zu erwähnen ist der hohe Anteil an Bypass-bedürftigen KHK-Patienten.

Ein dennoch hoher Anteil von Endokarditiden mit multivalvulärer Beteiligung, sowie das Dominieren von Staphylokokken im Erregerspektrum sind mögliche Erklärung für den hohen Anteil septischer Embolien, sowie dem Auftreten von Sepsis allgemein, wodurch wiederum die Gesamtergebnisse negativ beeinflusst werden.

Insgesamt wiesen die hier untersuchten Patienten einen akuten Krankheitsverlauf auf, der im Vergleich zu anderen Studien mit einem erhöhten Anteil von Operationen unter Notfallindikation und bereits präoperativer Beatmung einherging. Auch der Anteil von Begleitoperationen lag in unserer Studie über den Angaben anderer Autoren.

Während für die 30-Tages-Mortalität eine fundierte Dokumentation vorlag, war die Datenlage über diesen Zeitraum hinaus oftmals mangelhaft. Nach dem operativen Eingriff in unserer Klinik erfolgte nicht selten die Rückverlegung der Patienten in Primärversorgungszentren, und auch Nachuntersuchungen erfolgten zum größten Teil extern. Die durch unser *Follow-Up* gewonnenen Langzeitdaten unterliegen sowohl *Recall-*, als auch *Time-dependent-Biases*.

Die exakte Todesursache konnte bei lediglich 26,4 % der Patienten ergründet werden. Trotzdem wurde die Variable *Gesamtmortalität* in unseren Berechnungen berücksichtigt, um Risikofaktoren zu eruieren und mit Hilfe von Kaplan-Meier-Berechnung zu determinieren, wie lange Patienten nach dem operativen Eingriff überlebten.

Das Gesamtüberleben von zehn Jahren postoperativ lag in unserer Untersuchung bei 55,5 % (n = 101) und ist unmittelbar in Zusammenhang mit der deutlichen höheren Altersverteilung der Patienten zu sehen, aber auch insbesondere mit dem sehr hohen Anteil an Patienten mit einer relevanten KHK, da hier bekanntermaßen das Fortschreiten der Erkrankung auch nach einer operativen Versorgung maßgeblich die Langzeitprognose beeinträchtigt. Aber auch die aus oben genannten Faktoren zu erklärende 30-Tages-Mortalität, die im Vergleich zu einigen anderen Studien höher ausfällt [15,18,22], schlägt sich natürlicherweise in den nachfolgenden Zeitabschnittsuntersuchungen nieder.

Die Reinfektionsrate lag in unserer Untersuchung bei 6 % (n = 11) und entspricht den Angaben aus der Literatur. Heiro *et al.* eruierten einen Reinfektionsanteil von 6,6 % (n = 20) [152]. Somit kann postuliert werden, dass nach der erfolgreichen Behandlung die sekundärprophylaktischen Maßnahmen – trotz des erhöhten Risikoprofils der hier untersuchten Kohorte – die Rezidivrate zu einem mit anderen Studien vergleichbaren Maß supprimieren konnten.

4.9 Risikofaktoren

4.9.1 30-Tages-Mortalität

Determinanten, welche sich in der univariaten Analyse hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität als signifikant erwiesen, waren in unserer Untersuchung: Patientenalter ($p = 0,012$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,016$), KHK ($p = 0,004$), COPD ($p = 0,05$), Diabetes mellitus ($p = 0,038$), Serumkreatinin in mg/dl ($p = 0,009$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,001$), präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), akutes Nierenversagen ($p = 0,005$), Katecholamine präoperativ ($p = 0,002$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,015$) und Euro-Score-II-Risiko ($< 0,0001$). Als unabhängige Variablen konnten präoperative Beatmung ($p = < 0,0001$), Patientenalter ($p = 0,003$) und Diabetes mellitus ($p = < 0,0001$) ermittelt werden. Diese Ergebnisse überschneiden sich mit Angaben anderer Autoren. Bisher publizierte Studien konnten zum Teil unterschiedliche Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität identifizieren.

Eine ähnliche Konstellation an univariaten Risikofaktoren konnten De Feo *et al.*, Musci *et al.*, sowie Dunne *et al.* eruieren. In der 2011 von De Feo *et al.* publizierten Studie wurden das postoperative *Outcome* von 440 Patienten mit ausschließlich Nativklappenendokarditis untersucht. Patienten waren im Mittel 49 ± 16 Jahren alt und damit deutlich jünger als in der vorliegenden Untersuchung. Als wichtige univariate Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität konnten ebenso Patientenalter ($p = < 0,001$), präoperative Niereninsuffizienz ($p = < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,03$), präoperative Beatmung ($p = < 0,001$) und die NYHA Klassifikation ($p = < 0,001$) nachgewiesen werden. Der Einfluss aller weiteren in unserer Studie eruierten Risikofaktoren geht aus den Daten von De Feo *et al.* nicht hervor. Zusätzlich konnten jedoch eine Ejektionsfraktion von $< 50\%$ ($p = 0,03$), das mikrobiologisches Keimspektrum ($p = 0,007$), Operationen unter Notfallindikation ($p = < 0,001$), perivalvuläre Beteiligung ($p = < 0,001$) und eine positive letzte Blutkultur ($p = 0,001$) als statistisch signifikante Variablen identifiziert werden.

Auch in der Multivarianzanalyse fanden sich Übereinstimmungen, so identifizierten De Feo *et al.* ebenfalls Patientenalter ($p = 0,002$) und präoperative Beatmung ($p = < 0,001$) als unabhängige signifikante Variablen. Zusätzlich erwiesen sich Nierenversagen ($p = 0,013$), NYHA IV ($p = < 0,001$), eine positive letzte Blutkultur ($p = 0,010$) und perivalvuläre Beteiligung ($p = 0,008$) auch in der multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren der Mortalität. Der von uns identifizierte unabhängige Risikofaktor Diabetes mellitus erwies sich in der Untersuchung von De Feo *et al.* jedoch nicht als statistisch signifikant [14].

Musci *et al.* untersuchten eine Kohorte von 221 Patienten mit Nativklappen- und Prothesenendokarditis, welche zusätzlich zur Klappenoperation einem Aortenwurzelersatz mit Homograft erhielten. Trotz dieser spezifischen Betrachtung, fanden sich folgende Übereinstimmungen präoperativer Risikofaktoren mit unserer Studie: Niereninsuffizienz ($p = < 0,001$), Katecholamine ($p = < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,033$) und präoperative Beatmung ($p = < 0,001$). [153]. Weitere in unserer Untersuchung nicht verifizierte univariate präoperative Einflussfaktoren der 30-Tages-Mortalität waren: Staphylokokken-Infektion ($p = 0,046$), Notfall-Operation ($p = < 0,001$), septischer Schock ($p = < 0,001$), aortoventrikuläre Dehiszenz ($p = < 0,001$), unter Antibiose anhaltendes Fieber ($p = < 0,001$) und Lungenödem ($p = < 0,001$).

Während die vier zuletzt aufgelisteten Prädiktoren in unserer Untersuchung nicht erhoben wurden, stellte sich ein Eingriff unter Notfallindikation, Diabetes mellitus, sowie die Staphylokokken-Infektion in unserer Untersuchung nicht als signifikante Einflussfaktoren dar. Bezogen auf den Einflussfaktor Notfalloperation ist dies anhand der Kategorisierung zu erklären: in der vorliegenden Untersuchung wurde kein Unterschied zwischen dringlich, Notfall und Eingriff innerhalb von 24h gemacht, sondern lediglich die Unterscheidung zwischen Notfall-Eingriffen und Nicht-Notfalleingriffen. Somit wurden 41,4 % aller Eingriffe als Notfall definiert, mit einer nahezu gleichmäßigen Aufteilung zwischen Überlebenden und nicht-Überlebenden, daher wurde an dieser Stelle keine statistische Signifikanz erreicht.

Hinsichtlich Einflussfaktoren der multivariaten Analyse, konnten Musci *et al.* ebenfalls die präoperative Beatmung als signifikanten Einflussfaktor identifizieren ($p = < 0,001$), zusätzlich erwiesen sich unter Antibiose anhaltendes Fieber ($p = 0,008$) und Prothesenendokarditis ($p = 0,032$) als statistisch signifikant.

Auch in einer Studie von Dunne *et al.* konnte die Sepsis als präoperativer Einflussfaktor auf die 30-Tages-Mortalität identifiziert werden ($p = 0,006$). Insgesamt wurden die Daten von 85 Patienten mit Nativklappen- und Prothesenendokarditis hinsichtlich präoperativer Einflussfaktoren untersucht. Dabei kann weiterhin eine Übereinstimmung zu der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des prädiktiven Einflusses von Patientenalter ($p = 0,013$), Katecholamingabe ($p = 0,011$) auf die 30-Tages-Mortalität beobachtet werden [74].

Als weiteren Einflussfaktor beobachteten Dunne *et al.* zerebrale Embolisationen, die bei 55 % aller verstorbenen Patienten auftraten und einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität haben ($p = 0,007$). Zerebrale Embolisationen waren auch in unserer Untersuchung häufig (25,7 % aller Patienten), traten jedoch bei nur 31 % aller nicht-Überlebenden auf und stellten sich somit nicht als signifikanter Prädiktor dar [74].

Einen maßgeblichen Prädiktor stellt die präoperative Niereninsuffizienz dar, welche sich in vergleichbaren univariaten Analysen [14,15,142,153,154], sowie als unabhängiger Prädiktor in multivariaten Analysen [137,146,155] als statistisch signifikant erwies. In weiteren univariaten und multivariaten Analysen erwiesen sich weiterhin der Einfluss der präoperativen Beatmung [14,137,153], Diabetes mellitus [14,153,155], Sepsis [74,146,154] und Prothesenendokarditis [146,148] als statistisch signifikante Parameter. COPD konnte in zwei weiteren Studien als Prädiktor der Mortalität erfasst werden [15,156].

Während sich ein Großteil der in unserer Untersuchung erfassten präoperativen Risikofaktoren durch vergleichbare Studien bestätigen lässt, finden sich in der Literatur keine Korrelationen hinsichtlich des Einflusses der Koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarkts.

4.9.2 Risikofaktoren der Gesamtmortalität

In der Mehrzahl vergleichbarer retrospektiver Kohortenstudien wird die 30-Tages-Mortalität als primäres *Outcome* definiert, es liegen hingegen vergleichsweise wenige Studien vor, in denen die Gesamtmortalität untersucht wird. In den vorhandenen Studien variieren die Beobachtungszeiträume zwischen 36 Monaten und 14 Jahren. Das vermehrte Vorkommen von Kurzzeitanalysen kann zum einen durch die schwierige Akquisition von und somit fehlende *Follow-Up* Daten begründet sein. Zum anderen ist nicht klar inwieweit sich präoperative Risikofaktoren tatsächlich auf ein Ereignis auswirken, welches bis zu vierzehn Jahre in der Zukunft liegt. Die Variabilität der Beobachtungszeiträume, ebenso wie die Heterogenität der Studienkohorten (chirurgische-, medikamentöse Therapie, Nativklappen- und Prothesenendokarditis) selbst erschweren einen Vergleich der vorliegenden Untersuchung mit anderen Studien. Da sich die schlechte Überlebensprognose der infektiösen Endokarditis jedoch nicht nur auf einen 30-tägigen Zeitraum postoperativ beschränkt, wurde der gesamte Beobachtungszeitraum von 10 Jahren in die vorliegende Untersuchung einbezogen. Die Gesamtmortalität (einschließlich der 30-Tages-Mortalität) der vorliegenden Studie lag bei 44,8 % (n = 81).

Als univariate Prädiktoren der Mortalität erwiesen sich die Kovariablen: Patientenalter ($p < 0,0001$), KHK ($p < 0,0001$), COPD ($p = 0,001$), Anzahl der Voroperationen ($p = 0,033$), präoperative Beatmung ($p = 0,02$), Serumkreatinin in mg/dl ($p = 0,001$), Sepsis ($p = 0,007$), NYHA-Klassifikation ($p = 0,015$), Euro-Score-II-Risiko ($p < 0,0001$), Extremitäten-Fokus ($p = 0,038$) und Katheter-Fokus ($p = 0,046$), akute Niereninsuffizienz ($p = 0,002$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,019$), pAVK ($p = 0,006$), Myokardinfarkt ($p = 0,008$), Prothesenendokarditis ($p = 0,05$), sowie mikrobielles Keimspektrum (Erregergattung) ($p = 0,025$).

In der Multivarianzanalyse konnte die stärkste Korrelation für die Einflussfaktoren KHK, Sepsis, das mikrobielle Keimspektrum und das Patientenalter ermittelt werden.

In einer retrospektiven Untersuchung von Krecki *et al.* wurden 69 Patienten mit einem mittleren Alter von 52 ± 12 Jahren über einen Zeitraum von 14 Jahren beobachtet. 70 % der Patienten wurden operativ behandelt. Die Gesamtmortalität lag bei 39 % ($n = 27$). Als univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität konnten NYHA-Klassifikation ($p = 0,031$), Niereninsuffizienz ($p = 0,012$), erniedrigte LVEF ($p = 0,017$), Vorhofflimmern ($p = 0,006$) und vorangegangene rheumatische Herzerkrankungen ($p = 0,046$) nachgewiesen werden. In der multivariaten Analyse erwies sich lediglich die Kovariable Vorhofflimmern als statistisch signifikant ($p = 0,011$). Überschneidungen mit der vorliegenden Untersuchung finden sich somit hinsichtlich der univariaten Risikofaktoren Niereninsuffizienz und NYHA-Klassifikation [157].

Netzer *et al.* untersuchten retrospektiv eine Gruppe von 212 Patienten mit einem Alter von $53,6 \pm 13,9$. Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit lag bei 89 Monaten (1 - 244 Monate). Eine Kombination aus chirurgischer und medikamentöser Therapie erhielten 81 Patienten (38,2 %), die 10-Jahres-Mortalität lag bei 50 %. In der univariaten Analyse waren, ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung, Patientenalter ($p = < 0,001$) und präoperatives Nierenversagen ($p = < 0,02$) mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert. Zusätzlich zeigten sich Krebserkrankungen ($p = < 0,003$) und das vermehrte Auftreten klinischer Symptome (Müdigkeit, Arthralgie, periphere arterielle Embolien, Husten, vaskuläre Phänomene) als signifikante Prädiktoren der Mortalität. Die Multivarianzanalyse identifizierte eine der vorliegenden Untersuchung ähnliche Konstellation an Risikofaktoren, so erwies sich ebenfalls das Patientenalter ($p = < 0,0001$) als Prädiktor der Mortalität, wohingegen eine Infektion mit Streptokokken ebenso als protektiver Faktor in Bezug auf die Langzeitmortalität nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus wiesen Patienten ohne frühe chirurgische Therapie ($p = < 0,002$), Patienten mit Herzinsuffizienz ($p = < 0,004$) und solche mit weniger Endokarditis Symptomen bei Aufnahme ($p = < 0,004$) ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben auf [158].

4.10 Präoperatives Risikoprofil

Klinische Szenarien sind häufig komplex und erfordern eine schnelle Entscheidungsfindung zur Hochrisiko-Operation, zu der wenig adäquate Daten vorliegen. Eine präoperative Risikostratifizierung durch Zuordnung der Patienten zu Risikoprofilen und somit eine bessere Einschätzung von Überlebenschancen soll dem Behandler die Entscheidungsfindung bezüglich Indikation, Operationszeitpunkt und chirurgischen Vorgehen erleichtern.

In der Herzchirurgie kommen verschiedene Risikoscores für die prognostische Evaluation der Patienten zur Anwendung, darunter das *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE)[159], die *Society of Thoracic Surgeons (STS) Scores* [160], sowie die New York Modelle[161]. Jedoch sind diese Systeme aus Datenbanken abgeleitet, in denen Patienten aus anderen Gründen als zur Endokarditis Therapie herzchirurgische Eingriffe erhielten. Für die Prognosestellung von Endokarditis Patienten fehlt es diesen Bewertungssystemen an Spezifität.

Die Risikoanalyse der 30-Tages-Mortalität, sowie der Gesamtmortalität wurde in der vorliegenden Studie mittels eines Klassifikationsbaumes durchgeführt, als Aufbaumethode wurde das CHAID-Verfahren [135] gewählt. Vorteil dieses Verfahrens ist die Berücksichtigung der Interaktion zwischen den Einflussvariablen. So werden Einflussvariablen zusammengeführt, wenn sie im Hinblick auf die abhängige Variable nicht signifikant unterschiedlich sind. Zudem werden schrittweise nur jene unabhängige Variablen (Einflussvariablen/Prädiktoren), die den stärksten Zusammenhang mit der abhängigen Variable aufweisen in die Analyse einbezogen. Auf diese Weise entsteht ein übersichtliches Modell unter Einbeziehungen der wichtigsten Einflussfaktoren, welches eine einfache Interpretation und Anwendung ermöglicht.

Weitere, in vergleichbaren Studien angewandte Methoden der Risikoanalyse sind die Identifizierung unabhängiger einzelner Prädiktoren der Mortalität durch multivariate logistische Regressionsanalysen, sowie die Ermittlung von Risikoscores. In einer monozentrischen Studie von Gatti *et al.* aus Italien wurde eine Kohorte von 138 Patienten mit infektiöser Endokarditis, die zwischen 1999 - 2015 eine chirurgische Therapie erhielten, hinsichtlich des *Outcomes* untersucht. Dabei wurden sowohl Nativ- als auch Prothesenendokarditiden einbezogen. Mit Hilfe von multivariater logistischer Regression und *ROC-Curve* Analyse wurde ein Risikoscore ermittelt (ANCLA). Prädiktoren einer erhöhten Mortalität welche in die Bewertung einbezogen wurden waren: Anämie (OR 11,0; $p = 0,035$), NYHA-Klasse IV (OR 2,61; $p = 0,09$), präoperativer Intensivpatient (OR 4,97; $p = 0,016$), *large intracardiac destruction* (OR 6,45; $p = 0,0014$), und Eingriffe an der Aorta (OR 7,51; $p = 0,041$).

Die Definition von „präoperativem Intensivpatient“ richtet sich nach dem Euroscore und beinhaltet einen oder mehrere aus folgenden Punkten: Zustand nach mechanischer Reanimation, Beatmung, präoperative IABP-Therapie, präoperative Katecholaminpflichtigkeit, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie [145]. Der Parameter *large intracardiac destruction* ist definiert als extensive Klappendestruktion und/oder perivalvuläre Komplikationen und/oder multivalvuläre Beteiligung.

Auch in unserer univariaten Analyse erwies sich die NYHA-Klassifikation als statistisch signifikanter Prädiktor sowohl der 30-Tages-Mortalität ($p = 0,015$), als auch der Gesamtmortalität ($p = 0,003$). Von einer Einbeziehung in die weitere multivariate Analyse wurde abgesehen, da die NYHA-Klassifikation eine bereits in sich abgeschlossene Risikobewertung unter Berücksichtigung verschiedenen Komorbiditäten darstellt. Teilaspekte des von Gatti *et al.* erhobenen Einflussfaktors „präoperativer Risikopatient“ korrelieren mit unserer Untersuchung. So konnten wir die einzelnen Parameter Beatmung, präoperative Katecholamintherapie und Nierenversagen ebenfalls als unabhängige Prädiktoren der Mortalität erfassen, dies jedoch nur in der univariaten Analyse. Ein wesentlicher Kritikpunkt sowohl in der Interpretation, als auch der Anwendung des ANCLA Scores ist der Zusammenschluss der Parameter in einzelne Einflussfaktoren, dies erklärt die statistische Signifikanz. Zudem ist die Einbeziehung eines bereits bestehenden Risikoscores (NYHA-Klassifikation) in die Berechnung der eigenen Risikobewertung eine fragliche Methode [22].

Eine auf die *Society of Thoracic Surgeon's* (STS) Datenbank basierende Studie mit 13.617 Patienten wurde 2012 von Gaca und Kollegen publiziert. Mit Hilfe logistischer Regressionsanalyse wurde ein Risikoscore ermittelt. Insgesamt dienen dreizehn mit Punkten bewertete präoperative Parameter der Einschätzung der operativen Mortalität (siehe Tabelle 25). So würde ein Patient mit einem präoperativen Risikoscore von 35 Punkten ein operatives Mortalitätsrisiko von 10 % aufweisen. Auch sie identifizierten die präoperative Niereninsuffizienz, Katecholamingabe, Diabetes mellitus (Insulin, *Non-Insulin*) und COPD als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität. Jedoch sind die Variablendefinitionen in dieser Untersuchung weiter gefasst. So beinhaltet der Risikofaktor Niereninsuffizienz ebenso Hämodialyse oder einen Kreatininwert > 2,0 mg/dl, die Variable Katecholamine ist um die intraaortale Ballonpumpe erweitert.

Der auch in unserer Untersuchung beobachtete Einfluss des mikrobiologischen Keimspektrums auf die Gesamtmortalität ($p = 0,025$) fand in dieser Untersuchung jedoch keine Berücksichtigung, zudem waren Patientendaten auf 30 postoperative Tage begrenzt [15].

Tabelle 25: **Risikobewertungssystem für die postoperative Mortalität nach Gaca et al. [15]**

Parameter	Punkte
dringlich, Notfall, kein kardiogener Schock	6
Notfall, <i>salvage</i> oder kardiogener Schock	17
Präoperative IABP oder Katecholamine*	10
Vorheriger Bypass	7
Multiple Klappenoperation	9
Vorherige Herzklappenoperation	7
DM Insulin*	8
DM ohne Insulin*	6
Hypertonie ¹	5
COPD	5
Aktive Endokarditis ²	10
Niereninsuffizienz oder Kreatinin > 2,0 mg/dl*	12
Arrhythmie	8

*Fett gedruckte Parameter korrelieren mit eigenen Ergebnissen

1 Hypertonie nicht weiter definiert

2 „Aktiv“ definiert als unter antibiotischer, nicht prophylaktischer Therapie befindlich

Auch De Feo *et al.* entwickelten einen Risikoscore für das *Outcome* von 440 operativ aufgrund einer Nativklappenendokarditis behandelten Patienten. Vier Risikoklassen wurden unter zu Hilfenahme von sechs Prädiktoren der Mortalität identifiziert. Dabei wurde jedem Risikofaktor ein Punktwert zugeordnet: Patientenalter (5 - 13), Niereninsuffizienz bzw. Kreatinin > 2mg/dl (5), NYHA IV (9), kritischer präoperativer Zustand (11), Positive letzte Blutkultur (5), und perivalvuläre Beteiligung (5). Der Risikoscore errechnete sich als additiver Wert der einzelnen Punktebewertungen von: „*sehr niedriges Risiko*“ (≤ 5 Punkte, Mortalität 1 %) bis „*sehr hohes Risiko*“ (≥ 20 Punkte, 43 %Mortalität) [14].

Neben einer geringen Patientenzahl, wird die Allgemeingültigkeit der genannten Scores durch fehlende Einbeziehung verlaufsbestimmender Faktoren, insbesondere des mikrobiellen Keimspektrums und der Prothesenendokarditis, limitiert. Denn mikrobiologische Aspekte, speziell eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* [112,148], sowie das Vorhandensein einer Protheseninfektion nehmen maßgeblich Einfluss auf das *Outcome* der Patienten [112,148,153].

Zusätzlich wurden genannte Scores, sowie die eigene Risikostratifizierung mittels Klassifikationsbaum lediglich intern validiert – d.h. eine Validierung erfolgte an der Kohorte, durch die der Score ermittelt wurde.

Ein Vergleich der vorliegenden Arbeit mit oben aufgeführten Risikobewertungssystemen gelingt nur bedingt, da die in unserer multivariaten Analyse identifizierten Einflussfaktoren (30-Tages-Mortalität: Diabetes mellitus, Patientenalter, präoperative Beatmung; Gesamtmortalität: KHK, Sepsis, Mikrobiologie) in keiner vergleichbaren Studie identifiziert worden sind. Dies liegt im statistischen Vorgehen begründet, so liegt keine vergleichbare Studie vor, die eine auf dem CHAID-Verfahren basierende *Decision Tree* Analyse durchgeführt hat. Vorteil der vorliegenden Studie ist die einfache Anwendung und Klassifizierung von Patienten in Risikogruppen, es ist keine Berechnung und Interpretation eines Punktesystems erforderlich. Patienten können anhand einfacher Merkmale in Risikogruppen eingeteilt werden. Gleichzeitig berücksichtigt unsere *Decision Tree* Analyse nur wenige Teilaspekte der Endokarditis, weist ein Patient keine der identifizierten Komorbiditäten, können nur allgemeine Aussagen zum Überleben ohne diese Risikofaktoren getroffen werden. Diese Aussagen beruhen auf Berechnung einer besonders alten Kohorte mit zahlreichen Komorbiditäten und sind somit nur bedingt übertragbar.

Zu diesem Zeitpunkt liegt kein allgemeingültiger, validierter Riskoscore für das spezielle Erkrankungsbild der infektiösen Endokarditis vor, mit dem sich unter Einbeziehung aller Einflussfaktoren die Überlebenschancen der Endokarditis-Patienten vor operativen Eingriffen vorhersagen lässt. Zukünftig sind demnach weitere Studien notwendig, die bisher entwickelte Scores validieren und um das mikrobiologische Keimspektrum und die Prothesenendokarditis erweitern.

4.11 Diskussion der Methoden und Limitationen

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht erstmals präoperative Risikofaktoren für das *Outcome* der chirurgisch therapierten infektiösen Endokarditis in einer *Propensity Score* adjustierten Kohorte, die alle Formen der Endokarditis einschließt. Eine vergleichbare Studie, die methodisch äquivalent aufgestellt ist und eine derart detaillierte Untersuchung unter Berücksichtigung des mikrobiellen Spektrums vornimmt, liegt bis heute nicht vor.

Hauptlimitierung der vorliegenden Studie ist der retrospektive Charakter der Analyse. Durch die Erfassung zurückliegender Ereignisse, kann es zu unvollständigen Datensätzen so wie Mängeln in der Datenqualität kommen.

Da im Studienzeitraum die Umstellung von papierbasierten Akten zur digitalen Patientenakte erfolgte, lag keine einheitliche Dokumentation vor. Durch die Digitalisierung der papierbasierten Akten waren Patientendaten zudem teilweise lückenhaft. Darüber hinaus kann ein Auftreten von erinnerungsbedingten Fehlern (*Recall Bias*), insbesondere bei der *Follow-Up* Befragung der Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Als statistische Methode um potentiell *Confounding* zu eliminieren und balancierte Risikoprofile zu erhalten, wurden Patienten auf Basis eines *Propensity Scores* gematcht. Ein Nachteil des *Propensity Score Matchings* ist die Reduzierung der Fallzahl und damit Verlust statistischer Power. Patienten, für die kein *Matching* Partner gefunden wurde, wurden von weiterführenden Analysen ausgeschlossen. In unserer Studie reduzierte sich die Patientenzahl im Verlauf der Auswertung so von 254 auf 182 Patienten. Die ermittelten Konklusionen bezüglich der berechneten Prädiktoren sind aufgrund der geringen Patientenzahl limitiert.

Bei den bisher veröffentlichten Studien, die auf *Propensity Score* Analysen (PSA) beruhen, handelt es sich um Observationsstudien, welche das *Outcome* von (früh-) chirurgisch und medikamentös therapierten IE-Patienten vergleichen. Die PSA dient hier der Minimierung von *Selection and Treatment Bias* [16,109,111,162–164]. Kohortenstudien in denen PSA genutzt wird, um eine quasi experimentelle Studienpopulation zu erzeugen, um das *Outcome* allein chirurgisch therapierter Patienten zu analysieren, liegen bis heute nicht vor.

Ein weiterer Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist zudem, dass die Patientenpopulation nicht als repräsentativ für die Gesamtpopulation aller chirurgisch therapierten Endokarditiden gewertet werden kann. So werden in die Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf vermehrt komplexe Fälle verlegt.

Patienten unserer Studienkohorte sind somit kränker und älter als Patienten vergleichbarer Studien, was zugleich in mehreren essentiellen Faktoren gegenüber anderen Studien als signifikant nachteilig identifiziert wurde.

Der Einschluss aller Formen der Endokarditis in die vorliegende Studie reflektiert das exakte Patientenspektrum, welches zur chirurgischen Therapie in unsere Klinik verlegt wurde. In dieser heterogenen Gruppe wurde keine Unterscheidung zwischen Alter, ursächlichen Erreger, Nativ- oder Fremdmaterialinfektionen oder Risikogruppen wie intravenös drogenkonsumierenden und dialysepflichtigen Patienten gemacht. Auf diese Weise entsteht ein realistisches Abbild des Patientenspektrums unserer Klinik. So sind Analysen, die in dieser Studie durchgeführt wurden, auf alle Patienten unseres Standortes übertragbar. Ferner kann mit Hilfe des Klassifikationsbaumes eine schnelle und einfache Risikoanalyse sowohl der 30-Tages- also auch Gesamtmortalität durchgeführt werden, um anhand präoperativer Faktoren

das Überleben eines Patienten vorherzusagen. Gleichzeitig limitierte genau diese Heterogenität statistische Methoden. Das Auffinden signifikanter Korrelationen wurde durch die Vielfalt der Patientenparameter wahrscheinlich noch erschwert.

Für weitere Untersuchungen ausgehend von der in dieser Studie etablierten Endokarditisdatenbank, wäre eine Aufteilung der Studienpopulation in Subgruppen denkbar. Dabei könnten folgende Kriterien für die Subunterteilung zur Anwendung kommen: Alter, mikrobielles Keimspektrum, Links- und Rechtsherzendokarditiden, NVE oder PVE; Risikokonstellation wie aktiver intravenöser Drogenkonsum oder Hämodialyse.

Insbesondere Patienten, die eine Niereninsuffizienz aufweisen, stellen eine interessante Risikogruppe für unseren Standort dar. Zum einen war der Anteil niereninsuffizienter Patienten zu jedem Zeitpunkt des Therapieverlaufs in unserer Studie erhöht, zum anderen erwies sich die präoperative Niereninsuffizienz als Prädiktor einer erhöhten Letalität, sowohl in der vorliegenden, als auch in vergleichbaren Studien [14,15,142,153,154].

Auch eine genauere Untersuchung intravenös drogenabhängiger, junger Patienten mit Trikuspidalklappenendokarditis wäre denkbar. Aufgrund des *Propensity-Score Matchings* fand diese Risikogruppe in unserer Untersuchung nur wenig Berücksichtigung. Vor der *Propensity Score*-Analyse lag der Anteil intravenös-Drogenabhängiger bei 10,2 % und würde somit zukünftig eine interessante Studiengrundlage bieten.

4.12 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung konnte uni- und multivariate Einflussfaktoren identifizieren, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die Erstellung von präoperativen Risikoprofilen soll Hilfestellung bei der Einschätzung des Patientenoutcomes leisten. Dabei sollen die hier vorgestellten Risikostratifizierungen viel mehr als Grundstein und Anregung für weitere Untersuchungen verstanden werden, als ein im klinischen Alltag anwendbares Bewertungssystem.

Bisher publizierte Studien konnten zum Teil unterschiedliche Prädiktoren der Letalität identifizieren. Bis Dato gibt es keine Studie, die alle Aspekte der infektiösen Endokarditis einschließlich Links- und Rechtsherzendokarditis, Nativ- und Prothesenendokarditis, sowie mikrobielles Keimspektrum berücksichtigt und unter Einbeziehung von prä-, intra- und postoperativen Variablen Einflussfaktoren der Mortalität zu identifizieren sucht.

Darüber hinaus gibt es kein allgemeingültiges, verifiziertes Riskobewertungssystem mit welchem sich das Mortalitätsrisiko des Patienten schnell, einfach und mit hohem prädiktivem Wert bestimmen lässt. Es bedarf daher zweifelsohne weiterer wissenschaftlicher Evidenz. Dabei können Ergebnisse anderer Studien, sowie auch der vorliegenden Untersuchung nur durch (ethisch zweifelhafte) randomisierte, prospektive Studien verifiziert werden.

Durch unsere Untersuchung konnte das heterogene Patientenspektrum unserer Klinik charakterisiert werden. Erkenntnisse über Demografie, Mikrobiologie, Komorbiditäten sollen das *Outcome* der Patienten verbessern. Die in dieser Studie etablierte Endokarditisdatenbank könnte Grundlage für eine langfristig angelegte Dokumentation von Endokarditiden in unserer Klinik sein. Dokumentationsdefizite wie sie auch in dieser Studie vorlagen, sollen damit verbessert werden. Für eine genauere Erforschung des sehr heterogenen Patientenspektrums würden sich zukünftig Subgruppenvergleiche anbieten. Insbesondere niereninsuffiziente Patienten stellen eine interessante Subgruppe für unseren Standort dar, da sich der Anteil dieser Risikogruppe während des kompletten Therapieverlaufs erhöht darstellte.

Trotz Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Methoden, zeigt die vorliegende Arbeit, dass die infektiöse Endokarditis noch immer eine Erkrankung mit hoher Mortalität ist. Aufgrund der Heterogenität der klinischen Präsentation und des Verlaufs stellt sie eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Nur durch enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen, Kardiochirurgen, Mikrobiologen, Neurologen und Ärzten anderen Fachrichtungen kann dem adäquat entgegengetreten werden. Die Formation eines Endokarditis-Teams, so wie seit kurzem am UKD im Rahmen der wöchentlichen Endokarditisboard Besprechungen realisiert, kann eine Möglichkeit darstellen, Endokarditis-Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und effizienter zu therapieren.

5 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis.....	3
Abb. 2:	Patientenselektion.....	23
Abb. 3:	Flussdiagramm zum statistischen Vorgehen	24
Abb. 4:	Altersverteilung.	25
Abb. 5:	Prozentuale Beteiligung am Befall der Herzklappen unter allen Fällen der infektiösen Endokarditis.....	31
Abb. 6:	Zusammensetzung des mikrobielles Keimspektrums	33
Abb. 7:	Verteilung der 30-Tages-Mortalität.	43
Abb. 8:	Decision Tree Modell 1 (30-Tages-Mortalität).....	45
Abb. 9:	Decision Tree Modell 2 (Gesamtmortalität)	49
Abb. 10:	Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebensraten.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indikationen und optimaler Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei linksseitiger IE (Nativklappe und Klappenprothese) [33]	16
Tabelle 2:	Patientencharakterisierung	26
Tabelle 3:	Kardiale Prädisposition	27
Tabelle 4:	Herzklappenvitien	28
Tabelle 5:	Relevante Komorbiditäten.....	30
Tabelle 6:	Anzahl betroffener Klappen	32
Tabelle 7:	Einfluss der Endokarditislokalisation (inklusive Mehrfachbefall) auf Überleben..	32
Tabelle 8:	Mikrobielles Keimspektrum	34
Tabelle 9:	Klinische Präsentation	35
Tabelle 10:	Fokus.....	36
Tabelle 11:	Komplikationen Präoperativ	37
Tabelle 12:	Risiko-Scores	38
Tabelle 13:	Intraoperative Parameter	39
Tabelle 14:	Art Klappenersatz	40
Tabelle 15:	Komplikationen postoperativ	41
Tabelle 16:	Outcome	42
Tabelle 17:	30-Tages-Mortalität.....	42
Tabelle 18:	Univariate Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.....	44
Tabelle 19:	Präoperative Risikoprofile	46
Tabelle 20:	Univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität I	47
Tabelle 21:	Univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität II	48
Tabelle 22:	Präoperative Risikoprofile	50
Tabelle 23:	Mittelwerte der Überlebenszeitanalyse	52
Tabelle 24:	Präoperatives Risikoprofil log-rank	52
Tabelle 25:	Risikobewertungssystem für die postoperative Mortalität nach Gaca et al.	71

6 Literaturverzeichnis

1. Tornos, P.; Gonzalez-Alujas, T.; Thuny, F.; Habib, G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr. Probl. Cardiol.* **2011**, *36*, 175–222.
2. Duval, X.; Delahaye, F.; Alla, F.; Tattevin, P.; Obadia, J.F.; Le Moing, V.; Doco-Lecompte, T.; Celard, M.; Poyart, C.; Strady, C.; et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: Three successive population-based surveys. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *59*, 1968–1976.
3. Tleyjeh, I.M.; Steckelberg, J.M.; Murad, H.S.; Anavekar, N.S.; Ghomrawi, H.M.K.; Mirzoyev, Z.; Moustafa, S.E.; Hoskin, T.L.; Mandrekar, J.N.; Wilson, W.R.; et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis. *JAMA* **2005**, *293*, 3022.
4. Selton-Suty, C.; Célard, M.; Le Moing, V.; Doco-Lecompte, T.; Chirouze, C.; lung, B.; Strady, C.; Revest, M.; Vandenesch, F.; Bouvet, A.; et al. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *54*, 1230–1239.
5. Desimone, D.C.; Tleyjeh, I.M.; Correa De Sa, D.D.; Anavekar, N.S.; Lahr, B.D.; Sohail, M.R.; Steckelberg, J.M.; Wilson, W.R.; Baddour, L.M. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am. Heart J.* **2015**, *170*, 830–836.
6. Pant, S.; Patel, N.J.; Deshmukh, A.; Golwala, H.; Patel, N.; Badheka, A.; Hirsch, G.A.; Mehta, J.L. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 2070–2076.
7. Bor, D.H.; Woolhandler, S.; Nardin, R.; Bruschi, J.; Himmelstein, D.U. Infective Endocarditis in the U.S., 1998-2009: A Nationwide Study. *PLoS One* **2013**, *8*, 1–8.
8. Dayer, M.J.; Jones, S.; Prendergast, B.; Baddour, L.M.; Lockhart, P.B.; Thornhill, M.H. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* **2015**, *385*, 1219–1228.
9. Mylonakis, E. Calderwood, S. Infective Endocarditis in Adults (Review). *N. Engl. J. Med.* **2001**, *345*, 1318–1330.
10. Wang, A.; Athan, E.; Pappas, P.A.; Fowler Jr., V.G.; Olaison, L.; Pare, C.; Almirante, B.; Munoz, P.; Rizzi, M.; Naber, C.; et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *Jama* **2007**, *297*, 1354–1361.
11. Chirouze, C.; Alla, F.; Fowler, V.G.; Sexton, D.J.; Corey, G.R.; Chu, V.H.; Wang, A.; Erpelding, M.L.; Durante-Mangoni, E.; Fernández-Hidalgo, N.; et al. Impact of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the international collaboration of endocarditis-prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 741–749.
12. Mestres, C.A.; Castro, M.A.; Bernabeu, E.; Josa, M.; Cartañá, R.; Pomar, J.L.; Miró, J.M.; Mulet, J. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **2007**, *32*, 281–285.

13. Rasmussen, R. V; Bruun, L.E.; Lund, J.; Larsen, C.T.; Hassager, C.; Bruun, N.E. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide patient selection? *Int. J. Cardiol.* **2011**, *149*, 304–309.
14. De Feo, M.; Cotrufo, M.; Carozza, A.; De Santo, L.S.; Amendolara, F.; Giordano, S.; Della Ratta, E.E.; Nappi, G.; Della Corte, A. The Need for a Specific Risk Prediction System in Native Valve Infective Endocarditis Surgery. *Sci. World J.* **2012**, *2012*, 1–8.
15. Gaca, J.G.; Sheng, S.; Daneshmand, M.A.; O'Brien, S.; Rankin, J.S.; Brennan, J.M.; Hughes, G.C.; Glower, D.D.; Gammie, J.S.; Smith, P.K. Outcomes for endocarditis surgery in North America: A simplified risk scoring system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2011**, *141*.
16. Tleyjeh, I.M.; Ghomrawi, H.M.K.; Steckelberg, J.M.; Hoskin, T.L.; Mirzoyev, Z.; Anavekar, N.S.; Enders, F.; Moustafa, S.; Mookadam, F.; Huskins, W.C.; et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* **2007**, *115*, 1721–1728.
17. Kiefer, T.; Park, L.; Wang, A. and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* **2011**, *306*, 2239–2247.
18. Meszaros, K.; Nujic, S.; Sodeck, G.H.; Englberger, L.; König, T.; Schönhoff, F.; Reineke, D.; Roost-Krähenbühl, E.; Schmidli, J.; Czerny, M.; et al. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *94*, 1204–1210.
19. Barsic, B.; Dickerman, S.; Krajcinovic, V.; Pappas, P.; Altclas, J.; Carosi, G.; Casab??, J.H.; Chu, V.H.; Delahaye, F.; Edathodu, J.; et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 209–217.
20. Murdoch, D.R.; Corey, G.R.; Hoen, B. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med* **2009**, *169*, 463–473.
21. Correa de Sa, D.D.; Tleyjeh, I.M.; Anavekar, N.S.; Schultz, J.C.; Thomas, J.M.; Lahr, B.D.; Bachuwar, A.; Pazdernik, M.; Steckelberg, J.M.; Wilson, W.R.; et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* **2010**, *85*, 422–6.
22. Gatti, G.; Benussi, B.; Gripshi, F.; Della Mattia, A.; Proclemer, A.; Cannatà, A.; Dreas, L.; Luzzati, R.; Sinagra, G.; Pappalardo, A. A risk factor analysis for in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis and a proposal of a new predictive scoring system. *Infection* **2017**, *45*, 413–423.
23. Madeira, S.; Rodrigues, R.; Tralhão, A.; Santos, M.; Almeida, C.; Marques, M.; Ferreira, J.; Raposo, L.; Neves, J.; Mendes, M. Assessment of perioperative mortality risk in patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery: Performance of the EuroSCORE i and II logistic models. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2016**, *22*, 141–148.
24. Karchmer, A.W. Infective Endocarditis. In *Braunwald's Heart Diseases: A Textbook Of Cardiovascular Medicine*; Philadelphia PA, 1997; p. 1077.
25. Bruckenberger, E. Herzbericht 2010. **2011**, 9–247.
26. Slipczuk, L.; Codolosa, J.N.; Davila, C.D.; Romero-Corral, A.; Yun, J.; Pressman, G.S.; Figueredo, V.M. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One* **2013**, *8*, e82665.

27. Thuny, F.; Grisoli, D.; Collart, F.; Habib, G.; Raoult, D. Management of infective endocarditis: Challenges and perspectives. *Lancet* **2012**, *379*, 965–975.
28. Cahill, T.J.; Prendergast, B.D. Infective endocarditis. *Lancet* **2016**, *387*, 882–893.
29. Rabkin, D.G.; Mokadam, N.A.; Miller, D.W.; Goetz, R.R.; Verrier, E.D.; Aldea, G.S. Long-term outcome for the surgical treatment of infective endocarditis with a focus on intravenous drug users. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *93*, 51–7.
30. Arvay A, L.M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* **1988**, *2*, 340.
31. Habib, G.; Thuny, F.; Avierinos, J.-F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2008**, *50*, 274–81.
32. Horstkotte, D.; Follath, F.; Gutschik, E.; Lengyel, M.; Oto, A.; Pavie, A.; Soler-Soler, J.; Thiene, G.; Von Graevenitz, A. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 267–276.
33. Habib, G.; Lancellotti, P.; Antunes, M.J.; Bongiorni, M.G.; Casalta, J.P.; Del Zotti, F.; Dulgheru, R.; El Khoury, G.; Erba, P.A.; Lung, B.; et al. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis*; 2015; Vol. 36; ISBN 3243667194.
34. Baddour, L.M.; Wilson, W.R.; Bayer, A.S.; Fowler, V.G.; Bolger, A.F.; Levison, M.E.; Ferrieri, P.; Gerber, M. a; Tani, L.Y.; Gewitz, M.H.; 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, an. *Circulation* **2005**, *111*, e394-434.
35. Yew, H. Sen; Murdoch, D.R. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2012**, *14*, 367–372.
36. Tariq, M.; Alam, M.; Munir, G.; Khan, M.A.; Smego, R. a Infective endocarditis: a five-year experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *Int. J. Infect. Dis.* **2004**, *8*, 163–70.
37. Nkomo, V.T. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* **2007**, *93*, 1510–9.
38. Thiene, G.; Basso, C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc. Pathol.* **2006**, *15*, 256–263.
39. Buz, S.; Wagner, F. Infektiöse Endokarditis. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* **2002**, *16*, 205–209.
40. Garrison, P.K.; Freedman, L.R. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J. Biol. Med.* **1970**, *42*, 394–410.
41. Wilson, W.; Ka, T.; Gewitz, M.; Pb, L.; Lm, B.; Levison, M.; Bolger, A.; Ch, C.; Takahashi, M.; Rs, B.; et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* **2007**, *116*, 1736–1754.
42. Werdan, K.; Dietz, S.; Löffler, B.; Niemann, S.; Bushnaq, H.; Silber, R.-E.; Peters, G.; Müller-Werdan, U. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nat. Rev. Cardiol.* **2013**, *11*, 35–50.

43. Allen, B.L. MSCRAMM-Mediated Adherence of Microorganisms to Host Tissues. *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 585–617.
44. Camerer, E.; Kolst, A.-B.; Prydz, H. Cell Biology of Tissue Factor, Initiator of Blood Coagulation. *Thromb. Res.* **1996**, *81*, 1–41.
45. Moreillon, P.; Que, Y.-A. Infective endocarditis. *Lancet* **2004**, *363*, 139–49.
46. Delahaye, F.; M'Hammedi, A.; Guerpillon, B.; De Gevigney, G.; Boibieux, A.; Dauwalder, O.; Bouchiat, C.; Vandenesch, F. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *67*, 151–158.
47. Paster, B.J.; Olsen, I.; Aas, J. a.; Dewhirst, F.E. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol. 2000* **2006**, *42*, 80–87.
48. Seymour, R. a; Lowry, R.; Whitworth, J.M.; Martin, M. V Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br. Dent. J.* **2000**, *189*, 610–616.
49. Lockhart, P.B.; Brennan, M.T.; Sasser, H.C.; Fox, P.C.; Paster, B.J.; Bahrani-Mougeot, F.K. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* **2008**, *117*, 3118–3125.
50. Micheelis W.; Schiffner, U. 4th German Study on oral Health (DMS IV). *Dtsch. Zahnärzteverlag DÄV* **2006**.
51. Veloso, T.R.; Amiguet, M.; Rousson, V.; Giddey, M.; Vouillamoz, J.; Moreillon, P.; Entenza, J.M. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect. Immun.* **2011**, *79*, 2006–2011.
52. Roberts, G.J. Dentists are innocent! “Everyday” bacteremia is the real culprit: A review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr. Cardiol.* **1999**, *20*, 317–325.
53. Wilson, W.; Taubert, K. a; Gewitz, M.; Lockhart, P.B.; Baddour, L.M.; Levison, M.; Bolger, A.; Cabell, C.H.; Takahashi, M.; Baltimore, R.S.; et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* **2007**, *116*, 1736–1754.
54. Moreillon, P.; Que, Y.A.; Bayer, A.S. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **2002**, *16*, 297–318.
55. Tornos, P.; lung, B.; Permanyer-Miralda, G.; Baron, G.; Delahaye, F.; Gohlke-Bärwolf, C.; Butchart, E.G.; Ravaud, P.; Vahanian, A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* **2005**, *91*, 571–5.
56. Naber, C.K.; Bauhofer, A.; Block, M.; Buerke, M.; Erbel, R.; Granin-, W.; Herrmann, M.; Horstkotte, D.; Kern, P.; Lode, H.; et al. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Z. Kardiol.* **2004**, *93*, 1005–1021.
57. Duval, X.; lung, B.; Klein, I.; Brochet, E.; Thabut, G.; Arnoult, F.; Lepage, L.; Laissy, J.-P.; Wolff, M.; Lepout, C. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann. Intern. Med.* **2010**, *152*, 497–505.
58. Cavassini, M.; Eggimann, P.; Moreillon, P.; Francioli, P. Die infektiöse Endokarditis (Teil 2). *Schweiz Med Forum* **2002**, 781–788.

59. Chu, V.H.; Cabell, C.H.; Abrutyn, E.; Corey, G.R.; Hoen, B.; Miro, J.M.; Olaison, L.; Stryjewski, M.E.; Pappas, P.; Anstrom, K.J.; et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *39*, 1527–1530.
60. Chu, V.H.; Woods, C.W.; Miro, J.M.; Hoen, B.; Cabell, C.H.; Pappas, P.A.; Federspiel, J.; Athan, E.; Stryjewski, M.E.; Nacinovich, F.; et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, 232–242.
61. Becker, K.; Heilmann, C.; Peters, G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 870–926.
62. Anguera, I. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* **2005**, *91*, e10–e10.
63. Strom, B.L.; Abrutyn, E.; Berlin, J.A.; Kinman, J.L.; Feldman, R.S.; Stolley, P.D.; Levison, M.E.; Korzeniowski, O.M.; Kaye, D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann. Intern. Med.* **1998**, *129*, 761–769.
64. Abdulmir, A.S.; Hafidh, R.R.; Abu Bakar, F. The association of Streptococcus bovis/galloyticus with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2011**, *30*, 11.
65. Das, M.; Badley, A.D.; Cockerill, F.R.; Steckelberg, J.M.; Wilson, W.R. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu. Rev. Med.* **1997**, *48*, 25–33.
66. Baddley, J.W.; Benjamin, D.K.; Patel, M.; Miró, J.; Athan, E.; Barsic, B.; Bouza, E.; Clara, L.; Elliott, T.; Kanafani, Z.; et al. Candida infective endocarditis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, *27*, 519–529.
67. Bonow, R.O.; Carabello, B. a; Chatterjee, K.; de Leon Jr, A.C.; Faxon, D.P.; Freed, M.D.; Gaasch, W.H.; Lytle, B.W.; Nishimura, R. a; O’Gara, P.T.; et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *48*, e1–e148.
68. Eleonora Widmer, MD, PhD, Yok-Ai Que, MD, PhD, José M. Entenza, PhD, and Philippe Moreillon, MD, P. New concepts in the pathophysiology of MS. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2006**, 271–279.
69. Veltrop, M.H. a M.; Bancsi, M.J.L.M.F.; Bertina, R.M.; Thompson, J. Role of monocytes in experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Infect. Immun.* **2000**, *68*, 4818–4821.
70. Cavassini, M.; Eggimann, P.; Francioli, P. Die infektiöse Endokarditis. *Schweiz Med Forum* **2002**, 759–764.
71. Burnette-Curley, D.; Wells, V.; Viscount, H.; Munro, C.L.; Fenno, J.C.; Fives-Taylor, P.; Macrina, F.L. FimA, a major virulence factor associated with Streptococcus parasanguis endocarditis. *Infect. Immun.* **1995**, *63*, 4669–4674.
72. Kielhofner, M. a; Hamill, R.J. Role of adherence in infective endocarditis. *Tex. Heart Inst. J.* **1989**, *16*, 239–49.
73. M. Doering, D.E. *Infektiöse Endokarditis*; 2011; ISBN 978-3-642-16928-1.

74. Dunne, B.; Marr, T.; Kim, D.; Andrews, D.; Edwards, M.; Merry, C.; Larbalestier, R. Infective Endocarditis. *Hear. Lung Circ.* **2014**, *23*, 628–635.
75. Pérez De Isla, L.; Zamorano, J.; Lennie, V.; Vázquez J.; Ribera, J.; Macaya, C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: Long-term follow-up. *Gerontology* **2007**, *53*, 245–249.
76. Karth, G.; Koreny, M.; Binder, T.; Knapp, S.; Zauner, C.; Valentin, A.; Honninger, R.; Heinz, G.; Siostrzonek, P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit. Care* **2002**, *6*, 149–154.
77. Nadji, G.; Rusinaru, D.; Rémedi, J.P.; Jeu, A.; Sorel, C.; Tribouilloy, C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: Characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur. J. Heart Fail.* **2009**, *11*, 668–675.
78. Plicht, B.; Kaasch, A.; Kern, W. V. Infektiöse Endokarditis - Notfallbehandlung und Langzeitbeatmung. *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* **2011**, *136*, 2470–2473.
79. Thuny, F.; Disalvo, G.; Belliard, O.; Avierinos, J.F.; Pergola, V.; Rosenberg, V.; Casalta, J.P.; Gouvernet, J.; Derumeaux, G.; Iarussi, D.; et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography - A prospective multicenter study. *Circulation* **2005**, *112*, 69–75.
80. Mügge, A.; Daniel, W.G.; Frank, G.; Lichtlen, P.R. 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*, 631–638.
81. Habib, G.; Badano, L.; Tribouilloy, C.; Vilacosta, I.; Zamorano, J.L.; Galderisi, M.; Voigt, J.U.; Sicari, R.; Cosyns, B.; Fox, K.; et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur. J. Echocardiogr.* **2010**, *11*, 202–219.
82. Vilacosta, I.; Graupner, C.; SanRomán, J.; Sarriá, C.; Ronderos, R.; Fernández, C.; Mancini, L.; Sanz, O.; Sanmartín, J.; Stoermann, W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2002**, *39*, 1489–1495.
83. Di Salvo, G.; Habib, G.; Pergola, V.; Avierinos, J.F.; Philip, E.; Casalta, J.P.; Vailloud, J.M.; Derumeaux, G.; Gouvernet, J.; Ambrosi, P.; et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2001**, *37*, 1069–1076.
84. Dickerman, S.A.; Abrutyn, E.; Barsic, B.; Bouza, E.; Cecchi, E.; Moreno, A.; Doco-Lecompte, T.; Eisen, D.P.; Fortes, C.Q.; Fowler, V.G.; et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am. Heart J.* **2007**, *154*, 1086–1094.
85. Le, V.; Gill, S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan. Med. Bull.* **2010**, *57*, A4192.
86. Maija Heiro, MD; Jukka Nikoskelainen, MD, PhD; Erik Engblom, MD, PhD; Esa Kotilainen, MD, PhD; Reijo Marttila, MD, PhD; Pirkko Kotilainen, MD, P. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis A 17-Year Experience in a Teaching Hospital in Finland. *Arch. Intern. Med.* **2000**, *160*, 2781–7.
87. Eishi, K.; Kawazoe, K.; Kuriyama, Y.; Kitoh, Y.; Kawashima, Y.; Omae, T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, *110*, 1745–1755.

88. Røoder, B.L.; Wandall, D.A.; Espersen, F.; Frimodt-Møller, N.; Skinhøj, P.; Rosdahl, V.T. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: A review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 379–386.
89. García-Cabrera, E.; Fernández-Hidalgo, N.; Almirante, B.; Ivanova-Georgieva, R.; Noureddine, M.; Plata, A.; Lomas, J.M.; Gálvez-Acebal, J.; Hidalgo-Tenorio, C.; Ruíz-Morales, J.; et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* **2013**, *127*, 2272–84.
90. Bruno Hoen, M.D., Ph.D., and Xavier Duval, M.D., P.D.T. Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. **2013**, *30*, 121–124.
91. Majumdar, a; Chowdhary, S.; Ferreira, M. a; Hammond, L. a; Howie, a J.; Lipkin, G.W.; Littler, W. a Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol. Dial. Transplant* **2000**, *15*, 1782–1787.
92. Mahr, A.; Batteux, F.; Tubiana, S.; Goulvestre, C.; Wolff, M.; Papo, T.; Vrtovsni, F.; Klein, I.; lung, B.; Duval, X. Brief Report: Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Infective Endocarditis. *Arthritis Rheumatol.* **2014**, *66*, 1672–1677.
93. Lee, A.; Mirrett, S.; Reller, L.B.; Weinstein, M.P. Detection of bloodstream infections in adults: How many blood cultures are needed? *J. Clin. Microbiol.* **2007**, *45*, 3546–3548.
94. Cannady Jr., P.B.; Sanford, J.P. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South. Med. J.* **1976**, *69*, 1420–1424.
95. Mallmann, C.; Siemoneit, S.; Schmiedel, D.; Petrich, A.; Gescher, D.M.; Halle, E.; Musci, M.; Hetzer, R.; Göbel, U.B.; Moter, A. Fluorescence in situ hybridization to improve the diagnosis of endocarditis: A pilot study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2010**, *16*, 767–773.
96. Lamas, C.C.; Eykyn, S.J. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* **2003**, *89*, 258–262.
97. Raoult, D.; Casalta, J.P.; Richet, H.; Khan, M.; Bernit, E.; Branger, S.; Gouriet, F.; Imbert, G.; Bothello, E.; Habib, G.; et al. Contribution of Systematic Serological Testing in Diagnosis of Infective Endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* **2005**, *43*, 5238–5242.
98. Brochet, E.; Cachier, A.; Vahanian, A. Echocardiography in Infective Endocarditis. *Cardiovasc. Imaging A Handb. Clin. Pract.* **2009**, *90*, 75–87.
99. Shively, B.K.; Gurule, F.T.; Roldan, C.A.; Leggett, J.H.; Schiller, N.B. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1991**, *18*, 391–397.
100. Daniel, W.G.; Mügge, A.; Grote, J.; Hausmann, D.; Nikutta, P.; Laas, J.; Lichtlen, P.R.; Martin, R.P. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am. J. Cardiol.* **1993**, *71*, 210–215.
101. Heidenreich, P. a; Masoudi, F. a; Maini, B.; Chou, T.M.; Foster, E.; Schiller, N.B.; Owens, D.K. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am. J. Med.* **1999**, *107*, 198–208.
102. Habib, G.; Hoen, B.; Tornos, P.; Thuny, F.; Prendergast, B.; Vilacosta, I.; Moreillon, P.; De Jesus Antunes, M.; Thilen, U.; Lekakis, J.; et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur. Heart J.* **2009**, *30*, 2369–2413.

103. Javier Berdejo, MD; Kentaro Shibayama, MD; Kenji Harada, MD; Jun Tanaka, M.; Hirotsugu Mihara, MD; Swaminatha V. Gurudevan, MD; Robert J. Siegel, MD; Takahiro Shiota, M. Evaluation of Vegetation Size and Its Relationship With Embolism in Infective Endocarditis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2013**, *7*, 149–155.
104. Li, J.S.; Sexton, D.J.; Mick, N.; Nettles, R.; Fowler, V.G.; Ryan, T.; Bashore, T.; Corey, G.R. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, *30*, 633–638.
105. Prendergast, B.D. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* **2004**, *90*, 611–613.
106. Lodise, T.P.; McKinnon, P.S.; Swiderski, L.; Rybak, M.J. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *36*, 1418–1423.
107. Cosgrove, S.E.; Vigliani, G.A.; Campion, M.; Fowler, Jr., V.G.; Abrutyn, E.; Corey, G.R.; Levine, D.P.; Rupp, M.E.; Chambers, H.F.; Karchmer, A.W.; et al. Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 713–721.
108. Durack, D.T.; Pelletier, L.L.; Petersdorf, R.G. Chemotherapy of Experimental Streptococcal Endocarditis against Penicillin-sensitive Streptococci. *J. Clin. Invest.* **1974**, *53*, 829–833.
109. Vikram, H.R.; Buenconsejo, J.; Hasbun, R.; Quagliarello, V.J. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* **2003**, *290*, 3207–3214.
110. G Habib, C Tribouilloy, F Thuny, R Giorgi, A Brahim, M Amazouz, J-P Remadi, G Nadji, J.-P. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* **2005**, *91*, 954–959.
111. Aksoy, O.; Sexton, D.J.; Wang, A.; Pappas, P.A.; Kourany, W.; Chu, V.; Fowler, V.G.; Woods, C.W.; Engemann, J.J.; Corey, G.R.; et al. Early Surgery in Patients with Infective Endocarditis : A Propensity Score Analysis. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *44*, 364–72.
112. Manne, M.B.; Shrestha, N.K.; Lytle, B.W.; Nowicki, E.R.; Blackstone, E.; Gordon, S.M.; Pettersson, G.; Fraser, T.G. Outcomes After Surgical Treatment of Native and Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *93*, 489–493.
113. Ellis, M.E.; 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.
114. Kang, D.-H.; Kim, Y.-J.; Kim, S.-H.; Sun, B.J.; Kim, D.-H.; Yun, S.-C.; Song, J.-M.; Choo, S.J.; Chung, C.-H.; Song, J.-K.; et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 2466–73.
115. Cahill, T.J.; Baddour, L.M.; Habib, G.; Hoen, B.; Salaun, E.; Pettersson, G.B.; Schäfers, H.J.; Prendergast, B.D. Challenges in Infective Endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69*, 325–344.
116. Di Salvo, G.; Thuny, F.; Rosenberg, V.; Pergola, V.; Belliard, O.; Derumeaux, G.; Cohen, A.; Iarussi, D.; Giorgi, R.; Casalta, J.P.; et al. Endocarditis in the elderly: Clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 1576–1583.

117. de Kerchove, L.; Vanoverschelde, J.L.; Poncelet, A.; Glineur, D.; Rubay, J.; Zech, F.; Noirhomme, P.; El Khoury, G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **2007**, *31*, 592–599.
118. David, T.E. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2012**, *42*, 127–8.
119. Edwards, M.B.; Ratnatunga, C.P.; Dore, C.J.; Taylor, K.M. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: A study from the UK heart valve registry. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **1998**, *14*, 156–164.
120. Moon, M.R.; Miller, D.C.; Moore, K.A.; Oyer, P.E.; Mitchell, R.S.; Robbins, R.C.; Stinson, E.B.; Shumway, N.E.; Reitz, B.A. Treatment of Endocarditis With Valve Replacement: The Question of Tissue Versus Mechanical Prosthesis. *Ann Thorac Surg* **2001**, *71*, 1164–1171.
121. Chambers, J.B.; Shanson, D.; Hall, R.; Pepper, J.; Venn, G.; McGurk, M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J. R. Soc. Med.* **2011**, *104*, 138–40.
122. Stokes, T.; Richey, R.; Wray, D. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Bmj* **2008**, *94*, 930–931.
123. Oliver, R.; Roberts, G.J.; Hooper, L.; Worthington, H. V. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2008**, *10*, CD003813.
124. Glauser, M.P.; Bernard, J.P.; Moreillon, P.; Francioli, P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J. Infect. Dis.* **1983**, *147*, 568–75.
125. Durack, D.T. Prevention of infective Endocarditis. *New Engl. J. Med.* **1995**, *339*, 1609–1618.
126. Duval, X.; Leport, C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect. Dis.* **2008**, *8*, 225–232.
127. Chen, P.-C.; Tung, Y.-C.; Wu, P.W.; Wu, L.-S.; Lin, Y.-S.; Chang, C.-J.; Kung, S.; Chu, P.-H. Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. **2015**, *94*, e1826.
128. Guntheroth, W.G. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am. J. Cardiol.* **1984**, *54*, 797–801.
129. Van Der Meer, J.T.M.; van Wijk, W. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* **1992**, *339*, 135–39.
130. Duval, X.; Alla, F.; Hoen, B.; Danielou, F.; Larrieu, S.; Delahaye, F.; Leport, C.; Briançon, S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, e102-7.
131. Ellis-Pegler, R.; Sharpe, N.; Everts, R.; Chambers, S.; Hornung, T.; Hay, K.D.; Ting, G. Guideline for the Prevention of Infective Endocarditis Associated with Dental and Other Medical Interventions. *Natl. Hear. Found. New Zeal. Advis. Gr.* **2008**, 1–9.
132. NICE Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. *NICE Clin. Guidel.* **2008**, *64*, 1–107.

133. Thornhill, M.H.; Dayer, M.J.; Forde, J.M.; Corey, G.R.; Chu, V.H.; Couper, D.J.; Lockhart, P.B. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* **2011**, *342*, d2392.
134. Lalani, T. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 1495.
135. G.V.Kass An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data. *J. Roral Stat. Soc.* **1980**, *29*, 119–127.
136. Wang, T.K.M.; Oh, T.; Voss, J.; Gamble, G.; Kang, N.; Pemberton, J. Comparison of contemporary risk scores for predicting outcomes after surgery for active infective endocarditis. *Heart Vessels* **2015**, *30*, 227–234.
137. Grubitzsch, H.; Schaefer, A.; Melzer, C.; Wernecke, K.-D.; Gabbieri, D.; Konertz, W. Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2014**, *148*, 2052–2059.
138. Caes, F.; Bové, T.; Belleghem, Y. Van; Vandenplas, G.; Nooten, G. Van; François, K. Reappraisal of a single-centre policy on the contemporary surgical management of active infective endocarditis Patient population. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2014**, *18*, 169–176.
139. Marks, D.J.B.; Hyams, C.; Koo, C.Y.; Pavlou, M.; Robbins, J.; Koo, C.S.; Rodger, G.; Huggett, J.F.; Yap, J.; Macrae, M.B.; et al. Clinical features, microbiology and surgical outcomes of infective endocarditis: A 13-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *Qjm* **2015**, *108*, 219–229.
140. Martínez-sellés, M.; Muñoz, P.; Arnáiz, A.; Moreno, M.; Gálvez, J.; Rodríguez-roda, J.; Alarcón, A. De; García, E.; Fariñas, M.C.; Miró, J.M.; et al. Valve surgery in active infective endocarditis : A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *175*, 133–137.
141. Wang, T.K.M.; Wang, M.T.M.; Pemberton, J. Risk scores and surgery for infective endocarditis: A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *222*, 1001–1002.
142. Revilla, A.; López, J.; Vilacosta, I.; Villacorta, E.; Rollán, M.J.; Echevarría, J.R.; Carrascal, Y.; Di Stefano, S.; Fulquet, E.; Rodríguez, E.; et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur. Heart J.* **2007**, *28*, 65–71.
143. Chang, M.; Lee, C.W.; Ahn, J.-M.; Cavalcante, R.; Sotomi, Y.; Onuma, Y.; Han, M.; Park, S.-W.; Serruys, P.W.; Park, S.-J. Predictors of long-term outcomes after bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2017**, *90*, 177–185.
144. Shahian, D.M.; O'Brien, S.M.; Filardo, G.; Ferraris, V.A.; Haan, C.K.; Rich, J.B.; Normand, S.L.T.; DeLong, E.R.; Shewan, C.M.; Dokholyan, R.S.; et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2009**, *88*, S2–S22.
145. Nashef, S.A.M.; Roques, F.; Sharples, L.D.; Nilsson, J.; Smith, C.; Goldstone, A.R.; Lockowandt, U. Euroscore II. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **2012**, *41*, 734–745.
146. Remadi, J.P.; Habib, G.; Nadji, G.; Brahim, A.; Thuny, F.; Casalta, J.P.; Peltier, M.; Tribouilloy, C. Predictors of Death and Impact of Surgery in Staphylococcus aureus Infective Endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *83*, 1295–1302.

147. Frontera, J.; Gradon, J. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, *5271*, 374–379.
148. David, T.E.; Gavra, G.; Feindel, C.M.; Regesta, T.; Armstrong, S.; Maganti, M.D. Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2007**, *133*, 144–149.
149. Fowler, V.G.; Cabell, C.H.; Abrutyn, E.; Rubinstein, E.; Corey, G.R.; Spelman, D.; Bradley, S.F.; Anstrom, K.J.; Bayer, A.S. Staphylococcus aureus Endocarditis A Consequence of Medical Progress. *Jama* **2005**, *293*.
150. Hill, E.E.; Herregods, M.-C.; Vanderschueren, S.; Claus, P.; Peetermans, W.E.; Herijgers, P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* **2008**, *85*, 1564–9.
151. Rankin, J.S.; Hammill, B.G.; Ferguson, T.B.; Glower, D.D.; O'Brien, S.M.; DeLong, E.R.; Peterson, E.D.; Edwards, F.H. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2006**, *131*, 547–557.
152. Heiro, M.; Helenius, H.; Hurme, S.; Savunen, T.; Metsärinne, K.; Engblom, E.; Nikoskelainen, J.; Kotilainen, P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect. Dis.* **2008**, *8*, 49.
153. Musci, M.; Weng, Y.; Hübler, M.; Chavez, T.; Qedra, N.; Kosky, S.; Stein, J.; Siniawski, H.; Hetzer, R. Predictors of early mortality in patients with active infective native or prosthetic aortic root endocarditis undergoing homograft aortic root replacement. *Clin. Res. Cardiol.* **2009**, *98*, 443–450.
154. Costa, M.A.; Wollmann Jr., D.R.; Campos, A.C.; Cunha, C.L.; Carvalho, R.G.; Andrade, D.F.; Loures, D.R. Risk index for death by infective endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc* **2007**, *22*, 192–200.
155. Machado, M.N.; Nakazone, M.A.; Murad-Júnior, J.A.; Maia, L.N. Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* **2013**, *28*, 29–35.
156. Di Mauro, M.; Dato, G.M.A.; Barili, F.; Gelsomino, S.; Santè, P.; Corte, A. Della; Carrozza, A.; Ratta, E. Della; Cugola, D.; Galletti, L.; et al. A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The EndoSCORE. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *241*, 97–102.
157. Krecki, R.; Drozd, J.; Ibata, G.; Lipiec, P.; Ostrowski, S.; Kasprzak, J.; Krzeminska-pakula, M. Clinical profile , prognosis and treatment of patients with infective endocarditis – a 14-year follow-up study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2007**, *117*, 512–520.
158. Netzer, R.O.M.; Altwegg, S.C.; Zollinger, E.; Carrel, T.; Seiler, C. Infective endocarditis : determinants of long term outcome. *Heart* **2002**, *88*, 61–66.
159. Nashef, S.A.M.; Roques, F.; Michel, P.; Gauducheau, E.; Lemeshow, S.; Salamon, R. European system for cardiac operative risk evaluation (Euro SCORE) q. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **2010**, *16*, 9–13.
160. O'Brien, S.M.; Shahian, D.M.; Filardo, G.; Ferraris, V.A.; Haan, C.K.; Rich, J.B.; Normand, S.L.T.; DeLong, E.R.; Shewan, C.M.; Dokholyan, R.S.; et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2009**, *88*, S23–S42.

161. Hannan, E.L.; Wu, C.; Bennett, E. V; Carlson, R.E.; Culliford, A.T.; Gold, J.P.; Higgins, R.S.D.; Smith, C.R.; Jones, R.H. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *83*, 921–9.
162. Cabell, C.H.; Abrutyn, E.; Fowler, V.G.; Hoen, B.; Miro, J.M.; Corey, G.R.; Olaison, L.; Pappas, P.; Anstrom, K.J.; Stafford, J.A.; et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: Results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am. Heart J.* **2005**, *150*, 1092–1098.
163. Lalani, T.; Cabell, C.H.; Benjamin, D.K.; Lasca, O.; Naber, C.; Fowler, V.G.; Corey, G.R.; Chu, V.H.; Fenely, M.; Pachirat, O.; et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: Use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* **2010**, *121*, 1005–1013.
164. Sy, R.W.; Bannon, P.G.; Bayfield, M.S.; Brown, C.; Kritharides, L. Survivor treatment selection bias and outcomes research a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2009**, *2*, 469–474.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Payam Akhyari für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit bedanken. Als mein gleichzeitiger Betreuer bin ich dankbar für sein Engagement und die stetige hilfreiche Beratung.

Außerdem geht mein herzlicher Dank an Herrn Dr. med. Georgi Petrov, der mir viel Geduld entgegenbrachte und mit seinen wertvollen Ratschlägen das Gelingen dieser Arbeit unterstützte.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mir die medizinische Ausbildung erst ermöglichten und mich in dieser Zeit und darüber hinaus stets unterstützten.

Danke.