

Aus der Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

Langzeitüberleben und klinischer Verlauf nach operativer Versorgung von Patienten mit Prothesenklappenendokarditis im Vergleich zu nativer Endokarditis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Melanie Nitsche
aus Schongau

promoviert am 12. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. C. Weber
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Adler

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Priv.-Doz. Dr. Carolyn Weber
Frau Dr. Asmae Gassa

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Daten wurden von mir selbst in der oben genannten Klinik aus dem Patientenerfassungssystem (Orbis) extrahiert. Die telefonische Nachbeobachtung wurde durch meine Person durchgeführt. Die anschließende statistische Auswertung wurde unter Beratung von Frau Hagemeyer (IMSB der Universität zu Köln) von mir selbst vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den

M. Nitsche

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Universitätsprofessor Dr. Thorsten Wahlers für die Möglichkeit, die für diese Doktorarbeit zu Grunde liegenden Daten in den Räumen und mit den Mittel der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln zu erheben.

Des Weiteren Danke ich Frau Privatdozentin Dr. med. Carolyn Weber für die hilfreichen Ratschläge, Anregungen und konstruktive Kritiken, sowie nicht zuletzt die Motivation über all die Zeit hinweg.

Der größte Dank geht an Michael, mein Fels in der Brandung, mein Licht in dunkelster Nacht, mein Feuer in kältesten Stunden. In großer Liebe danke ich dir für deine Unterstützung, dafür dass du mir über all die Jahre des Studiums und der Promotion den Rücken freigehalten hast, dass du immer an mich geglaubt hast und so manches Mal den notwendigen Schubser gegeben hast.

Zuletzt möchte ich den Patienten und deren Angehörigen für ihre Zeit und teilweise sehr bewegenden Telefonate danken, Follow-Ups wie diese ermöglichen es der Forschung erst mehr als nur einen einzelnen Zeitpunkt zu betrachten.

*„Alles ist möglich, du musst nur deine Sterne
neu ordnen“*

(Nach dem Film „Ritter aus Leidenschaft“, 2001)

Gewidmet

Den starken Frauen in meiner Familie, die mir stets den Weg erhellten und mich unermüdlich dazu anhielten nach nichts weniger als den Sternen zu greifen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	11
2.1 Struktur des Herzens	11
2.2 (Infektiöse-) Endokarditis	12
2.2.1 Definition und Einteilung	12
2.2.2 Epidemiologie und Prädisposition	12
2.2.3 Pathogenese und Erregerspektrum	13
2.2.4 Antibiotische und operative Therapie	14
2.2.5 Klinischer Verlauf und Prognose	15
2.3 Ziel dieser Arbeit	16
3. Material und Methoden	17
3.1 Material	17
3.2 Methoden	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Patientenkollektiv	19
4.1.1 Demographische Daten	20
4.1.2 Nebenerkrankungen	22
4.1.3 Prädisposition	23
4.2 Klinischer Verlauf	24
4.2.1 Klinische Symptome	24
4.2.2 Kardialer Befund	25
4.2.3 Erreger	27
4.2.4 Operation	28
4.2.5 Postoperativer Verlauf	30
4.3 Langzeitüberleben	31
4.3.1 Überlebensraten	32
4.3.2 Todesursachen	34
4.4 Risikofaktoren	35
4.4.1 30-Tage-Mortalität	35
4.4.2 1-Jahres-Mortalität	38
4.4.3 Langzeit-Mortalität	40

5. Diskussion	42
5.1 Patientenkollektiv	42
5.2 Klinischer Verlauf	44
5.3 Langzeitüberleben	47
5.4 Risikofaktoren	48
5.5 Schlussfolgerung	50
5.6 Limitation und Ausblick	51
6. Literaturverzeichnis.....	52
7. Anhang.....	56
7.1 Abbildungsverzeichnis	56
7.2 Tabellenverzeichnis	56
7.3 Ergänzende Tabellen.....	57

Abkürzungsverzeichnis

BK	= Blutkultur
E.	= Enterokokkus
HIV	= humanes Immundefizienz-Virus
HLM	= Herz-Lungen-Maschine
HR	= Hazard-Ratio
i.-v.	= intravenös
IE	= infektiöse Endokarditis
IQA	= Interquartilsabstand
KI	= Konfidenzintervall
KHK	= koronare Herzerkrankung
LVEF	= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRSA	= methicillinresistenter Staphylococcus aureus
MSSA	= methicillinsensibler Staphylococcus aureus
n	= Anzahl
NKE	= Nativklappenendokarditis
OP	= Operation
OR	= Odds-Ratio
pAVK	= periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	= perkutane Koronarintervention
PCR	= Polymerase-Kettenreaktion
PKE	= Prothesenklappenendokarditis
Staph.	= Staphylococcus
Strep.	= Streptococcus
vs.	= versus

1. Zusammenfassung

Eine bakterielle Besiedlung der Herzklappen wird als infektiöse Endokarditis (IE) bezeichnet. Diese führt häufig zu einer strukturellen Schädigung der Herzklappen, teilweise mit Ausbildung von Vegetationen oder Abszessen. Durch die hieraus folgenden Funktionseinschränkungen der Herzklappen können Patienten eine mitunter schwere und teilweise (akut) lebensbedrohliche Herzinsuffizienz entwickeln. Des Weiteren können die Vegetationen septisch embolisieren und zu neurologischen Schäden wie z.B. einem Apoplex führen. Trotz stetiger Verbesserung in der Diagnostik und Therapie der IE ist diese weiterhin mit einer hohen Mortalität assoziiert.

In der Literatur scheinen die Patienten besonders im Falle einer Prothesenklappenendokarditis (PKE) unter einer erhöhten Mortalität zu leiden. Ziel dieser Arbeit ist es daher zu analysieren, ob dies auf das Vorliegen einer PKE selbst zurückzuführen ist; oder ob vielmehr das klinische Erscheinungsbild bzw. die Begleiterkrankungen einen ungünstigen Einfluss auf das Langzeitergebnis von Patienten mit Prothesen- im Vergleich zu Nativklappenendokarditis (NKE) haben.

Hierfür werden die Daten von insgesamt 432 Patienten analysiert, welche im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2019 aufgrund einer IE in der Universitätsklinik Köln einer Herzklappenoperation unterzogen wurden. Zu den hierbei erfassten Daten zählen demographische Daten, Begleiterkrankungen, die Manifestation der IE gemäß den Duke Kriterien (echokardiographische und mikrobiologische Daten), perioperative Daten (Ischämiezeit, Dauer des kardioplegen Herzstillstandes, zusätzliche operative Eingriffe) sowie postoperative Ergebnisse. Das Auftreten von Langzeitkomplikationen, sowie die Daten zum Langzeitüberleben werden mittels telefonischem Follow-Up erfasst.

Es stellt sich heraus, dass Patienten mit einer PKE im Vergleich zu NKE-Patienten älter sind (PKE 71,0 Jahre [Interquartilsabstand (IQA) 63,0-77,0] vs. NKE 62,0 Jahre [IQA 49,0-71,0]; $p < 0,001$). Auch treten vermehrt Nebenerkrankungen wie arterielle Hypertonie (PKE 82,8% vs. NKE 58,0%; $p < 0,001$) oder eine präoperative Niereninsuffizienz (PKE 66,3% vs. NKE 54,7%; $p < 0,001$) auf. Eine Lokalisation der IE an der Aortenklappe zeigt sich ebenso gehäuft bei Patienten mit einer PKE. Sowohl die Dauer der gesamten Operation (PKE 274,0 Minuten [IQA 100,0-485,0] vs. NKE 186,0 Minuten [IQA 87,0-529,0]) als auch die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) (PKE 153,0 Minuten [IQA 57,0-326,0] vs. NKE 104,0 Minuten [IQA 38,0-462,0]) sind im Falle einer PKE deutlich verlängert. Schlussendlich ergibt sich für PKE-Patienten ein

signifikant schlechteres Langzeitüberleben ($p=0,002$) aufgrund einer erhöhten 30-Tage- (PKE 21,8% vs. NKE 12,1%; $p=0,015$) und 1-Jahres-Mortalität (PKE 16,8% vs. NKE 9,4%; $p=0,037$).

Mit Auswertung der Risikofaktoren der Mortalität kann diese Arbeit zeigen, dass der Faktor „PKE“ nicht unabhängig mit einem ungünstigen Langzeitergebnis assoziiert ist. Vielmehr führen Unterschiede in den präoperativen Charakteristika sowie die erhöhte Komplexität der Operation, die sich in den längeren OP-Zeiten widerspiegelt, zu einer erhöhten Mortalität.

Daher empfehlen wir, dass die Diagnose einer PKE allein die behandelnden Ärzte nicht davon abhalten sollte, diese komplexe Patientengruppe bei entsprechender Indikation einer operativen Therapie zuzuführen. Patienten mit dem Verdacht auf eine PKE sollten in ein zertifiziertes Zentrum verlegt werden, das über ein multidisziplinäres Team mit hoher Expertise in der Diagnostik und Behandlung der PKE verfügt.

2. Einleitung

2.1 Struktur des Herzens

Auf makroskopischer Ebene besteht der funktionelle Aufbau des Herzens aus vier Herzhöhlen und je einer Klappe zwischen Vorhof und Kammer, sowie einer weiteren Klappe zwischen Kammer und Ausstromgefäß:

Der rechte Vorhof nimmt das Blut aus dem Körperkreislauf auf und von dort aus gelangt es durch die Trikuspidalklappe in die rechte Herzkammer. Von hier aus fließt das Blut durch die Pulmonalklappe über die Pulmonalarterien in den Lungenkreislauf. Das anschließend wieder mit Sauerstoff angereicherte Blut strömt in den linken Vorhof. Mit Passage der Mitralklappe gelangt das Blut aus dem Niederdrucksystem in das Hochdrucksystem des Kreislaufs. Es befindet sich nun in der linken Herzkammer. Diese entlässt das Blut in der Ventrikelsystole durch die Aortenklappe in die Aorta und damit wieder in den Körperkreislauf. ¹

Mikroskopisch betrachtet kann die Herzwand in drei Schichten unterteilt werden:

Die äußerste der drei Schichten ist das Epikard, es enthält Binde- und Fettgewebe und stellt die Verbindung zum herzumgebenden Perikard dar. Nach innen angrenzend, als mittlere Schicht, liegt das Myokard. Diese gut durchbluteten, spezialisierten Muskelzellen leisten die Pumparbeit des Herzens. Die innerste Schicht der Herzwand ist das Endokard, es kleidet die Hohlräume des Herzens aus und bildet die vier Herzklappen. Das Endokard setzt sich zusammen aus einer Schicht von Gefäßen und Nervenzellen, kollagenhaltigen- und elastischen Fasern mit eingelagerten Muskelzellen und wird zum Herzlumen hin durch die Lamina epithelialis begrenzt. Diese Lamina epithelialis ist ein einschichtiger, kontinuierlicher Verband platter Endothelzellen. Ihre Aufgabe ist es für eine glatte nicht-thrombogene Fläche des Blutflusses in den Herzbinnenräumen und an den Herzklappen zu sorgen. Vor allem an den mechanisch hoch beanspruchten Herzklappen bzw. deren Rändern ist ein intaktes Endokard-Endothel essenziell für einen optimalen Blutfluss und ein gesundes Herz. ^{2,3}

2.2 (Infektiöse-) Endokarditis

2.2.1 Definition und Einteilung

Ist das Endothel des Endokards im Bereich der Herzklappen geschädigt, kann die Klappenfunktion und somit die gesamte Herzleistung beeinträchtigt sein. Eine mögliche Ursache für eine solche Schädigung stellt die Endokarditis dar, also eine entzündliche Veränderung des Endokards. Diese kann nach ihrer Ursache in eine nichtinfektiöse (z.B. durch Immunreaktionen oder systemische Erkrankungen) und infektiöse (z.B. durch Bakterien oder Pilze) Endokarditis unterteilt werden. Auch eine Differenzierung anhand der Art der betroffenen Klappe kann vorgenommen werden, so kann es sich um eine NKE oder um eine PKE handeln. ⁴ Im Folgenden soll nun die infektiöse Endokarditis näher betrachtet werden.

2.2.2 Epidemiologie und Prädisposition

Die Inzidenz der IE liegt bei 3 bis 10 Fällen pro 100.000 Einwohnern, gehäuft sind hierbei Männer betroffen. ^{5,6} Der Altersgipfel liegt zwischen 55 und 77 Jahren, wobei Patienten mit PKE meist ein höheres Alter aufweisen als Patienten mit NKE. ⁷⁻⁹ Untersuchungen ergeben, dass in rund 10% bis 30% aller IE-Fälle eine PKE vorliegt. ^{10,11} In der Literatur ist diese als seltene (1% - 6%) aber schwerwiegende Folge eines Herzklappenersatzes beschrieben. ¹²⁻¹⁴

In den Industrieländern zeichnen sich neben dem Alter auch degenerative Klappenveränderungen, angeborene Herzfehler sowie Niereninsuffizienzen als prädisponierende Faktoren für eine IE ab. ^{5,15} Zudem treten als Nebendiagnosen gehäuft ein Diabetes mellitus, eine Tumorerkrankung oder eine arterielle Hypertonie auf. ¹⁶⁻¹⁹

Mit Bezug auf die makroskopische Struktur des Herzens und die dort sehr divergenten Druckverhältnisse (rechts Niederdrucksystem, ab der linken Kammer Hochdrucksystem) ¹ lässt sich ein Zusammenhang ²⁰ zu den Klappenlokalisationen der Endokarditis herstellen: Der linke Ventrikel ist hierbei im Gesunden mit rund 120 mmHg systolisch dem höchsten Druck ausgesetzt. Im rechten Ventrikel dagegen herrschen normalerweise eher Drücke um 20 mmHg systolisch ²¹. Konkordant dazu tritt die IE in

über 80% der Fälle im linken Herzen auf. Mit 42% bis 63% ist die Aortenklappe am häufigsten betroffen, gefolgt von der Mitralklappe mit 27% bis 43%.^{7,22,23} Im Gegensatz dazu ist die rechte Herzseite nur in rund 5% bis 18% der Fälle betroffen, die Pulmonalklappe zeigt hierbei mit 0% bis unter 2% die geringste Prävalenz.^{22,24,25} Nicht selten erstreckt sich eine vorliegende IE auch über mehrere Herzklappen.

2.2.3 Pathogenese und Erregerspektrum

Eine kurzzeitige, transiente Bakteriämie tritt mehrfach täglich im menschlichen Körper auf.²⁶ Zum Beispiel beim Essen und Zähneputzen gelangen Bakterien in den Blutkreislauf, welche dort normalerweise rasch unschädlich gemacht werden. Bei einer physiologisch gesunden, sprich durchgängigen Endothelschicht treffen diese Bakterien im Herzen auf ein unüberwindbares Hindernis.⁴

In Tierversuchen zeigt sich, dass es fast unmöglich ist eine Endokarditis bei intaktem Endokard zu induzieren.²⁷ Das menschliche Endokard kann jedoch beispielsweise durch eine Mitralklappeninsuffizienz aufgrund eines Mitralklappenprolaps, angeborene Fehlbildungen oder intravenösen Drogenabusus vorgeschädigt sein. Als führender Risikofaktor gilt weiterhin das Vorliegen einer früheren Operation am Herzen, zum Beispiel in Form eines Herzklappenersatzes oder die Implantation intrakardialer Devicesysteme.^{5,27,28}

Getriggert durch diese vorangegangene Schädigung des Endokards können sich im Falle einer Bakteriämie Thromben aus Fibrin und Thrombozyten bilden, welche die Anheftung von im Blut befindlichen Bakterien erleichtern. Diese ersten Bakterien lösen eine Kaskade weiterer bakterieller Besiedelung, Thrombenbildung und Endothelschädigung ggf. bis hin zu einer in der bildgebenden Diagnostik nachweisbaren Vegetation aus.²⁹ In rund 10% bis 20% der in der Literatur beschriebenen Fälle kann, z.B. durch nicht kultivierbare Erreger oder vorherige Antibiotikagabe, kein ursächlicher Erreger festgestellt werden.^{28,30}

Ist ein Erreger nachweisbar, so zeigt sich in amerikanischen Studien vor allem *Staphylococcus (Staph.) aureus* als häufigster (25% - 38%) Verursacher einer IE. Neben der zahlenmäßigen Häufigkeit hat eine durch *Staph. aureus* verursachte IE zudem einen aggressiveren Verlauf und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie z.B. zerebrale Embolien oder Schlaganfälle. Vor allem im 1-Jahres-Verlauf einer PKE

spielen auch die Koagulase-negativen Staphylokokken (z.B. Staph. epidermidis) eine zunehmende Rolle.^{28,30,31}

Im direkten Vergleich zwischen Endokarditiden, welche durch einen methicillinresistenten (MRSA) bzw. einen methicillinsensiblen (MSSA) Stap. aureus bedingt sind, fällt nicht nur die zunehmende Anzahl an MRSA verursachten IEs (v.a. bei PKEs) auf, sondern auch eine erhöhte Mortalität und ein länger andauernder Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit MRSA-vermittelter Endokarditis.^{32,33}

2.2.4 Antibiotische und operative Therapie

Ziel einer (antibakteriellen) IE-Prävention ist die Reduzierung oder gar Vermeidung einer bakteriellen Besiedlung eines bereits vorgeschädigten Endokards. Die Leitlinie empfiehlt diese für Patienten mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer IE (z.B. Patienten mit Herzklappenprothesen, vorangegangenen Endokarditiden oder kongenitalen Vitien) im Falle eines dentalen Hochrisikoeingriffs. Dieser ist definiert als zahnärztlicher Eingriff mit Manipulation der Gingiva bzw. der periapikalen Region oder mit einhergehender Perforation der Mukosa.³⁴

Zur optimalen Behandlung einer IE sollten diese Patienten interdisziplinär mit Experten aus der Kardiologie, der Kardiochirurgie, der Infektiologie und Mikrobiologie besprochen und therapiert werden.^{34,35} Antibiotische Therapien könnten dadurch in bis zu 90% der Fälle anhand aktueller Leitlinien angepasst und optimiert werden. Hierbei ist es in mehr als 60% der Fälle möglich eine NKE mit Hilfe einer antibiotischen Monotherapie zu behandeln.³⁶

Die Gabe von Antibiotika stellt die Grundlage der IE-Therapie dar, da die Eradikation der Bakteriämie mit Hilfe bakterizider Antibiotika wesentlich für die Heilung und Prognose ist.³⁴ Diese sollten so schnell als möglich nach Sicherstellung der Laborproben auf empirischer Grundlage durchgeführt werden und nach durchgeführter Erregerbestimmung auf eine gezielte Behandlung umgestellt werden.^{35,37} Jedoch wird die Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie durch mögliche Vegetationen an den Herzklappen oder durch Biofilme auf einliegendem Fremdmaterial (z.B. Prothesenklappen) stark eingeschränkt.³⁴

Eine Indikation zur Operation besteht oft bei Vorliegen von Vegetationen, Klappeninsuffizienzen oder perivalvulärer Komplikationen (z.B. Abszess oder

Perforation). Als dringlich ist die Durchführung einer Operation im Falle einer hämodynamischen Instabilität, drohender Embolisierung oder einer unkontrollierten Infektion trotz adäquater antibiotischer Therapie indiziert.³⁴ Eine definitive Entscheidung zur operativen Therapie durch das interdisziplinäre Team hängt jedoch auch vom klinischen Erscheinungsbild und möglichen Komorbiditäten des Patienten ab.^{34,37-39} Ziel der Operation ist es die infizierten Strukturen vollständig zu entfernen und die Funktionalität der Herzklappen wiederherzustellen.⁷

Die Dauer einer operativen Versorgung im Rahmen einer IE kann durchaus mehrere Stunden betragen, wobei in der Literatur vor allem im Rahmen einer PKE längere Operationszeiten zu beobachten sind. Eine lange Operationsdauer ist hierbei auch nicht selten mit einer erhöhten Mortalität verbunden.^{7,38,40,41}

2.2.5 Klinischer Verlauf und Prognose

Klinisch präsentieren sich Patienten bereits 15 bis 30 Tage vor Diagnosestellung der IE mit häufig unspezifischen Symptomen wie Fieber, allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit oder Atemnot. Auch ein erhöhtes c-reaktives Protein lässt sich in Laborergebnissen mitunter nachweisen.⁴²⁻⁴⁴ Manche Patienten leiden aber auch unter teils schwerwiegenden extrakardialen Komplikationen wie peripheren septischen Embolien z.B. in Milz oder Gehirn (bis hin zum Vorliegen eines Apoplex), neurologischen Komplikationen, einem septischen Schock oder akutem Nierenversagen. Bei der weiterführenden Diagnostik der IE kann eine Beeinträchtigung der Herzklappenfunktion in Form von Stenosen oder Insuffizienzen, ein perivalvulärer Abszess oder eine schwere Beeinträchtigung der kardialen Funktion in Form einer Herzinsuffizienz festgestellt werden.^{42,43,45,46} Das Auftreten postoperativer Komplikationen (Pneumonie, Schlaganfall, Fieber, Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder septischer Schock) nach chirurgischer Versorgung geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.^{42,47} Im Speziellen bei der PKE verdeutlichen internationale Studien, dass zwar die Raten an Herz- und Niereninsuffizienzen über die letzten 20 Jahre gesenkt werden konnten, jedoch Komplikationen wie Embolien und Multiorganversagen keinen Rückgang zu verzeichnen haben.^{48,49}

Trotz Fortschritten in der Diagnostik und Therapie der IE hat diese auch bei optimaler Therapie weiterhin eine schlechte Prognose und geht mit einer Mortalität von 10% bis

40% einher. ^{17,50,51} Im Speziellen sind PKE-Patienten häufig von einem negativen Outcome betroffen. ^{52,53} Eine höhere Mortalitätsrate weisen hierbei nosokomiale Infektionen im Vergleich zu ambulant erworbenen Infektionen auf. ^{51,54} Als weitere Risikofaktoren der Gesamtmortalität zeigen sich eine Infektion mit Staph. aureus, eine hämodynamische Instabilität, ein höheres Patientenalter, sowie das weibliche Geschlecht. ^{17,51,54} Insbesondere bei komorbiden und älteren Patienten kann eine interdisziplinäre Behandlung einen positiven Effekt auf die Mortalität haben. ⁵⁵

2.3 Ziel dieser Arbeit

Aus der Literatur ^{17,23,50,51} geht hervor, dass die IE trotz moderner Errungenschaften in der Diagnostik und antibiotischen bzw. operativen Therapie nach wie vor eine komplikationsreiche Erkrankung mit hoher Sterblichkeit darstellt. Vor allem das Auftreten einer PKE ist mit einer höheren Mortalität verbunden. ^{5,7,11,31}

Ziel dieser Arbeit ist es zu klären, inwieweit das Vorliegen einer PKE als eigenständiger Risikofaktor der Mortalität angesehen werden kann. Hierbei gilt es zu hinterfragen, ob die erhöhte Mortalität im Rahmen einer PKE auf diese selbst oder vielmehr auf das unterschiedliche Risikoprofil von PKE- und NKE-Patienten zurückzuführen ist. Unterschiede im klinischen Verlauf und Langzeitüberleben der beiden Patientengruppen sollen hierzu herausgearbeitet und dargelegt werden.

Zunächst stellt sich somit die Frage inwieweit sich diese beiden Patientengruppen hinsichtlich ihrer demographischen Daten, Nebenerkrankungen und prädisponierender Faktoren unterscheiden. Im Weiteren wird der klinische Verlauf von PKE- und NKE-Patienten mit Blick auf Symptome, kardiale und mikrobiologische Befunde sowie operative Versorgung der IE verglichen. Zuletzt werden die Langzeitergebnisse der beiden Patientengruppen bezüglich des Todeszeitpunktes und der Todesursache gegenübergestellt.

Die somit erhobenen Daten bilden die Grundlage zur Analyse von möglichen Risikofaktoren der 30-Tage-, 1-Jahres- und Langzeitmortalität nach operativer Versorgung der IE für Patienten mit PKE verglichen mit NKE.

3. Material und Methoden

3.1 Material

Eingeschlossen werden Patienten mit einem Alter von über 18 Jahren, welche über einen Zeitraum von rund 10 Jahren (20.01.2009 bis 10.02.2019) aufgrund einer IE im Herzzentrum der Uniklinik Köln operativ versorgt wurden. Die Diagnosestellung einer IE geschieht hierbei anhand der modifizierten Duke-Kriterien, welche unter anderem infektiologische, klinisch symptomatische und apparative Befunde umfassen.⁵⁶ Die Indikation zur operativen Versorgung der IE wird gemäß den aktuellen Leitlinien gestellt.³⁴ Formale Ausschlusskriterien liegen keine vor.

Diese Arbeit basiert auf einer seit 2016 fortlaufend geführten Good-Clinical-Practice konformen Datenbank der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgischen Intensivmedizin und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln zur Erfassung der dort aufgrund einer IE operativ versorgten Patienten. Grundlage des Datenmanagementsystem ist die kommerzielle Studiensoftware REDCap® (Research Electronic Data Capture, Version 8.11.6., 2019, Vanderbilt University, Nashville, USA). Hierbei handelt es sich um eine sichere, webbasierte, zugangsregulierte Software-Plattform mit Rollen und Sicherheitskonzept, welche die Datenerfassung für Forschungsprojekte unterstützt. Extrahiert werden die hierfür benötigten Daten aus dem Klinikinformationssystem Orbis® (AGFA Health Care GmbH, Bonn, Deutschland) und aus QIMS® (Terraconnect, Dr. Frie, Nottuln, Deutschland).

Anschließend werden die so erstellten Datensätze entlassener Patienten nach Möglichkeit durch das telefonische Follow-Up mit Hinblick auf deren Langzeitüberleben und mögliche Langzeitkomplikationen ergänzt. Ein hiernach vollständiger Datensatz besteht für 74,1% der Fälle.

Ein positives Ethikvotum zur Erstellung der Datenbank und der poststationären Kontaktaufnahme liegt durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln unter dem Aktenzeichen 17-407 vor.

3.2 Methoden

Nominal skalierte Daten werden mittels Kreuztabellen ausgewertet und Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Bei „erwarteten Häufigkeiten“ < 5 kommt zudem der exakte Test nach Fischer zum Einsatz. Die „Häufigkeitstabelle für dichotome Setvariablen“ wird genutzt, um die häufigsten Erreger der IE zu identifizieren.

Alle stetigen Merkmale werden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung hin überprüft. Liegt diese nicht vor, so werden die Variablen per Mann-Whitney-U-Test untersucht und der Median bzw. der Interquartilsabstand (IQA) angegeben.

Bei der Analyse des Patientenalters bzw. der Operationszeiten kommt ein Boxplot zum Einsatz. Die Box markiert hierbei das 25% bzw. das 75% Quartil und die Whisker das 5% bzw. das 95% Quartil, die horizontale Linie in der Box stellt den Median dar. Einzelne Ausreißer, bei welchen die Werte unter dem 5% bzw. über dem 95% Quartil liegen werden als Sternchen dargestellt. Des Weiteren wird zur graphischen Darstellung der von der IE betroffenen Herzklappen ein Balkendiagramm verwendet.

Zur Auswertung der Überlebensraten wird die Kaplan-Meier-Analyse unter Berücksichtigung möglicher zensierter Daten bzw. Drop Outs verwendet. Per Log Rank Test wird hierbei auf Unterschiede hin untersucht. Die graphische Darstellung erfolgt per Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Patientenfälle sind als vertikale Striche aufgetragen. Grundlage hierfür bilden die dokumentierten Todesfälle jedweder Ursache.

Mit Hilfe einer univariater Regressions-Analyse werden zunächst mögliche Prädiktoren für die Mortalität ermittelt und anschließend in multivariaten Analysen näher untersucht. Dies geschieht im Falle der 30-Tage-Mortalität (Tag 0 - 30) mittels binär logistischer Regression in Form einer Vorwärtsselektion und im Falle der 1-Jahres-Mortalität (Tag 31 - 365) bzw. Langzeit-Mortalität (ab Tag 366) per Cox-Regression. Dargestellt sind die Ergebnisse hieraus in Form eines Odds-Ratio (OR) bzw. eines Hazard-Ratio (HR), des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Werts als Likelihood-Quotient.

Die Analysen werden mit Hilfe der Software „IBM SPSS“ (SPSS® Version 25, IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Die Nullhypothese dieser Arbeit lautet „Es gibt keine Abhängigkeit von der Art der IE“, die Alternativhypothese ist „Es gibt eine Abhängigkeit von der Art der IE“. Die p-Werte sind stets zweiseitig und $p < 0,05$ gilt als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Aufbau und Verlauf des Gesamtkollektivs dieser Arbeit:

Von den insgesamt 432 eingeschlossenen Patienten haben 331 (76,6%) eine NKE und 101 (23,4%) eine PKE. 50 Patienten (11,6%) hiervon versterben während des stationären Aufenthaltes, wohingegen 382 Patienten (88,4%) nach Hause, in eine Rehabilitationseinrichtung oder eine andere Abteilung entlassen werden. Von diesen entlassenen Patienten liegt in 270 Fällen ein vollständiges Follow-Up vor. Im gesamten Beobachtungszeitraum ist bei 137 der 432 Patienten (31,7%) das Versterben zu dokumentieren.

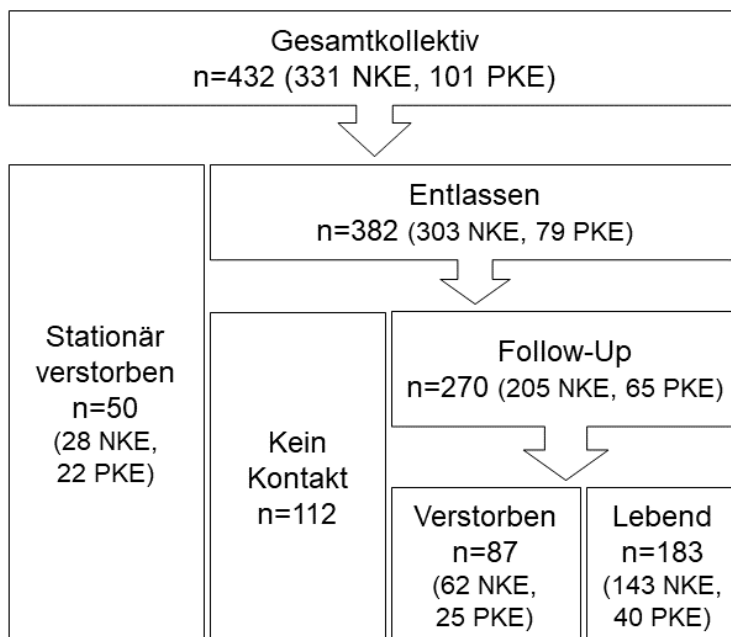


Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis

4.1.1 Demographische Daten

Hinsichtlich des Alters bei Aufnahme liegt bei diesen beiden Gruppen ein signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied vor: Der Altersmedian für das gesamte Patientenkollektiv beträgt bei Aufnahme 64,0 Jahre [IQA 51,0-73,0]. In der Gruppe der NKE-Patienten 62,0 Jahre [IQA 49,0-71,0], hingegen bei den PKE-Patienten 71,0 Jahre [IQA 63,0-77,0]. (Tabelle 1, Abbildung 2)

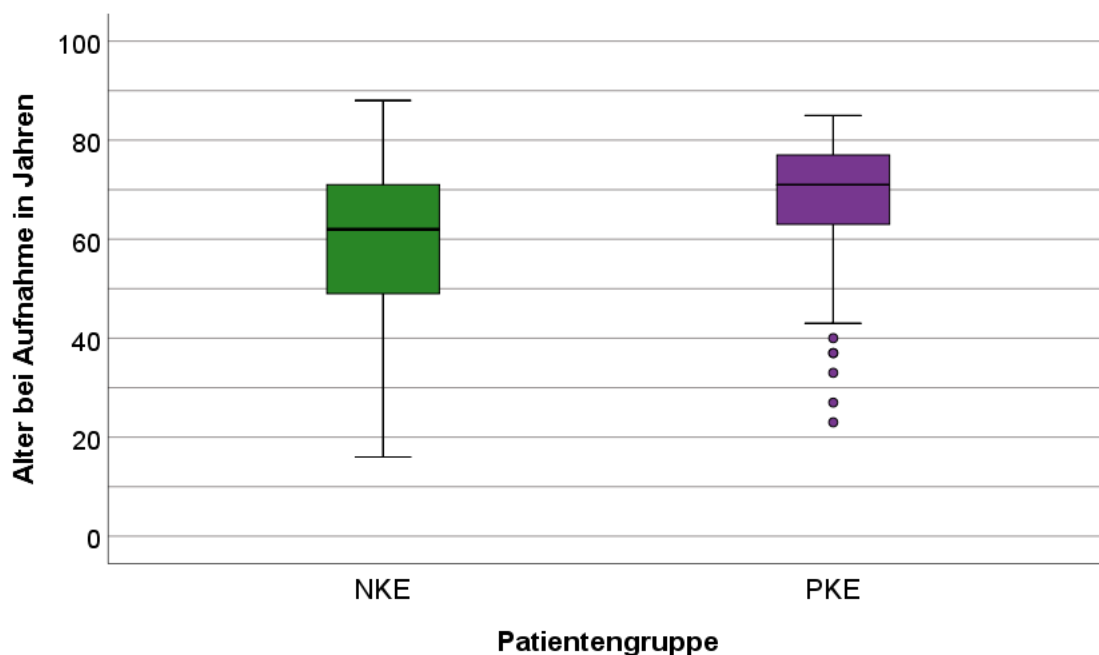


Abbildung 2: Patientenalter

NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis

In der Geschlechterverteilung unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant, wobei generell ein höherer Anteil männlicher Patienten (75,5%) zu beobachten ist. (Tabelle 1)

Auch der Body-Mass-Index und die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zeigen keine relevanten Unterschiede. Insgesamt weisen 75,0% aller Patienten eine normale Pumpfunktion des Herzens mit einer LVEF über 50% auf.

Tabelle 1: Demographische Daten

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Alter (Jahre)	64,0 [51,0-73,0]	62,0 [49,0-71,0]	71,0 [63,0-77,0]	< 0,001^A
Geschlecht				0,238 ^B
Männlich	327 (75,7%)	255 (77,0%)	72 (71,3%)	
Weiblich	105 (24,3%)	76 (23,0%)	29 (28,7%)	
Divers	0	0	0	
Body-Mass-Index (kg/m²)	25,6 [23,4-28,3]	25,5 [23,2-28,0]	26,1 [23,9-28,9]	0,235 ^A
LVEF				0,179 ^B
> 50%	324 (75,0%)	255 (77,0%)	69 (68,3%)	
30-50%	99 (22,9%)	69 (20,8%)	30 (29,7%)	
< 30%	9 (2,1%)	7 (2,1%)	2 (2,0%)	

n= Anzahl, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, A: Mann-Whitney-U-Test, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Alter und Body-Mass-Index als Median [IQA] aufgrund fehlender Normalverteilung, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Bei näherer Betrachtung der 101 PKE-Patienten ergibt sich folgendes Bild:

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der aktuellen IE haben 77 (76,2%) Patienten bereits eine künstliche Aortenklappe. Bei 23 (22,8%) Patienten liegt ein Mitralklappenersatz vor und ein Patient (1,0%) hat eine künstliche Pulmonalklappe. Eine Trikuspidalklappenprothese gibt es bei keinem der Patienten.

4.1.2 Nebenerkrankungen

Die führenden Nebenerkrankungen im Gesamtkollektiv sind eine arterielle Hypertonie (63,7%) und eine vorbestehende Niereninsuffizienz (57,4%). Insgesamt präsentieren sich Patienten mit PKE mit deutlich mehr Nebenerkrankungen als Patienten mit einer NKE. (Tabelle 2)

Mit Blick auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (PKE 82,2% vs. NKE 58,0%; $p < 0,001$), als auch einer Hyperlipidämie (PKE 49,5% vs. NKE 20,5%; $p < 0,001$) unterscheiden sich die beiden Patientengruppen am deutlichsten. Eine präoperativ bestehende Niereninsuffizienz gibt es signifikant häufiger bei den untersuchten PKE-Patienten (PKE 66,3% vs. NKE 54,7%; $p = 0,038$). Neben einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung (KHK) (PKE 36,6% vs. NKE 24,8%; $p = 0,020$) ist auch die Rate der prästationär durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen (PCI) (PKE 13,9% vs. NKE 5,5%; $p = 0,005$) bei PKE-Patienten erhöht.

Die weiteren Nebenerkrankungen unterscheiden sich nicht in den beiden Gruppen.

Tabelle 2: Nebenerkrankungen

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert ^B
Arterielle Hypertonie	275 (63,7%)	192 (58,0%)	83 (82,2%)	< 0,001
Hyperlipidämie	118 (27,3%)	68 (20,5%)	50 (49,5%)	< 0,001
Diabetes mellitus	116 (26,9%)	83 (25,1%)	33 (32,7%)	0,132
pAVK	34 (7,9%)	23 (6,9%)	11 (10,9%)	0,198
Cerebrovaskuläre Vorerkrankungen	55 (12,7%)	40 (12,1%)	15 (14,9%)	0,465
Pulmonale Hypertonie	48 (11,1%)	35 (10,6%)	13 (12,9%)	0,520
Präoperative Niereninsuffizienz	248 (57,4%)	181 (54,7%)	67 (66,3%)	0,038
Präoperative Dialysepflicht	45 (10,4%)	33 (10,0%)	12 (11,9%)	0,582
KHK	119 (27,5%)	82 (24,8%)	37 (36,6%)	0,020
Vorab PCI	32 (7,4%)	18 (5,5)	14 (13,9%)	0,005

n= Anzahl, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK= koronare Herzerkrankung, PCI= perkutane Koronarintervention, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.1.3 Prädisposition

Mögliche prädisponierende Faktoren für die Entstehung der vorliegenden IE werden anhand der Patientenanamnese analysiert. Am häufigsten (38,0%) kann ein Klappenvitium in Form einer Insuffizienz oder Stenose nachgewiesen werden. (Tabelle 3)

Vor allem bei PKE-Patienten liegt eine in der Vorgeschichte beschriebene Endokarditis (PKE 14,9% vs. NKE 3,3%; $p < 0,001$), sowie eine Gefäßprothese (PKE 4,0% vs. NKE 0,9%; $p = 0,033$) vor. Wohingegen ein Mitralklappenprolaps (PKE 2,0% vs. NKE 7,6%; $p = 0,043$) und Alkoholabusus (PKE 2,0% vs. NKE 11,5%; $p = 0,004$) signifikant häufiger in der Gruppe der NKE-Patienten auftritt.

Weitere anamnestisch erhobene mögliche prädisponierende Faktoren, wie z.B. das Vorliegen eines intravenösen (i.-v.) Drogenabusus oder der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zeigen in ihrer Verteilung keine Unterschiede.

Tabelle 3: Prädisposition

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Frühere Endokarditis	26 (6,0%)	11 (3,3%)	15 (14,9%)	< 0,001^B
Klappenvitium	164 (38,0%)	121 (36,6%)	43 (42,6%)	0,275 ^B
Mitralklappenprolaps	27 (6,3%)	25 (7,6%)	2 (2,0%)	0,043^B
Angeborener Herzfehler	18 (3,0%)	8 (2,4%)	5 (5,0%)	0,194 ^C
Gefäßprothese	7 (1,6%)	3 (0,9%)	4 (4,0%)	0,033^B
Immunsuppression	8 (1,9%)	6 (1,8%)	2 (2,0%)	1,000 ^C
HIV	10 (2,3%)	10 (3,0%)	0	0,126 ^C
Aktive Hepatitis	29 (6,7%)	22 (6,6%)	7 (6,9%)	0,920 ^B
Vorbestehender Tumor	44 (10,2%)	34 (10,3%)	10 (9,9%)	0,914 ^B
Alkoholabusus	40 (9,3%)	38 (11,5%)	2 (2,0%)	0,004^B
i.-v. Drogen	28 (6,5%)	25 (7,6%)	3 (3,0%)	0,102 ^B
Nikotinabusus	97 (22,5%)	79 (23,9%)	18 (17,8%)	0,203 ^B

n= Anzahl, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, i.-v.= intravenös, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.2 Klinischer Verlauf

4.2.1 Klinische Symptome

Aus klinischer Sicht manifestiert sich die vorliegende IE in der Mehrzahl der Fälle mit Fieber (64,6%) und/oder einer Sepsis (51,2%). Bei 33,6% der Patienten führt die bakteriell verursachte IE zudem zu einer septischen Embolie in die unterschiedlichsten Organsysteme. Vor Operationsbeginn sind 13,0% der Patienten bereits katecholaminpflichtig und 16,0% intubiert. (Tabelle 4)

Die klinischen Symptome unterscheiden sich nicht bei vergleichender Betrachtung der beiden Patientengruppen.

Tabelle 4: Klinische Symptome

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Fieber	279 (64,6%)	208 (62,8%)	71 (70,3%)	0,170 ^B
Sepsis	221 (51,2%)	173 (52,3%)	48 (47,5%)	0,404 ^B
Septische Embolie	145 (33,6%)	118 (35,6%)	27 (26,7%)	0,097 ^B
Zerebral	95 (22,0%)	78 (23,6%)	17 (16,8%)	
Lunge	13 (3,0%)	12 (3,6%)	1 (1,0%)	
Milz	41 (9,5%)	31 (9,4%)	10 (9,9%)	
Niere	17 (3,9%)	10 (3,0%)	7 (6,9%)	
Extremitäten	22 (5,1%)	19 (5,7%)	3 (3,0%)	
Sonstiges	9 (2,1%)	7 (2,1%)	2 (2,0%)	
Neurologie	131 (30,3%)	103 (31,1%)	28 (27,7%)	0,516 ^B
Ischämischer Apoplex	65 (15,0%)	48 (14,5%)	17 (16,8%)	
Delir	17 (3,9%)	14 (4,2%)	3 (3,0%)	
Transitorische ischämische Attacke	12 (2,8%)	11 (3,3%)	1 (1,0%)	
Präoperativ Katecholamine	65 (13,0%)	48 (14,5%)	8 (7,9%)	0,085 ^B
Präoperative Intubation	69 (16,0%)	57 (17,2%)	12 (11,9%)	0,200 ^B
Myokardinfarkt	11 (2,5%)	8 (2,4%)	3 (3,0%)	0,724 ^C

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.2.2 Kardialer Befund

Zum Diagnosezeitpunkt kann bei 348 der 432 Patienten (80,1%) eine Vegetation an den Herzklappen nachgewiesen werden, diese sind vor allem an der Aortenklappe (41,0%) bzw. der Mitralklappe (38,9%) lokalisiert. (Tabelle 5)

Nachweisbare Vegetationen treten vor allem in der NKE-Gruppe auf (PKE 71,3% vs. NKE 82,8%; $p=0,011$). Hierbei finden sich diese häufiger an der Mitralklappe (PKE 22,8% vs. NKE 43,8%; $p<0,001$), als auch an der Trikuspidalklappe (PKE 1,0% vs. NKE 6,3%; $p=0,032$). Im Fall einer PKE sind die vorhandenen Vegetationen vor allem an der Aortenklappe lokalisiert (PKE 51,5% vs. NKE 37,8%; $p=0,014$).

Vegetationen an der Pulmonalklappe lassen sich in beiden Patientengruppen nur selten nachweisen.

Tabelle 5: Vegetation

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Nachgewiesen	346 (80,1%)	274 (82,8%)	72 (71,3%)	0,011^B
Aortenklappe	177 (41,0%)	125 (37,8%)	52 (51,5%)	0,014^B
Mitralklappe	168 (38,9%)	145 (43,8%)	23 (22,8%)	< 0,001^B
Trikuspidalklappe	22 (5,1%)	21 (6,3%)	1 (1,0%)	0,032^B
Pulmonalklappe	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,0%)	0,413 ^C

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Äquivalent dazu zeigt sich, dass im gesamten Patientenkollektiv die Aortenklappe (57,9%) als auch die Mitralklappe (47,9%) am häufigsten von der IE betroffen sind. Wobei Mitralklappen- (PKE 26,7% vs. NKE 54,4%; $p<0,001$) und Trikuspidalklappenschädigungen (PKE 2,0% vs. NKE 7,6%; $p=0,043$) vor allem im Rahmen einer NKE auftreten. Die Aortenklappe hingegen ist vor allem im Falle einer PKE betroffen (PKE 76,2% vs. NKE 52,3%; $p<0,001$). Ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Pulmonalklappe liegt nicht vor. (Abbildung 3)

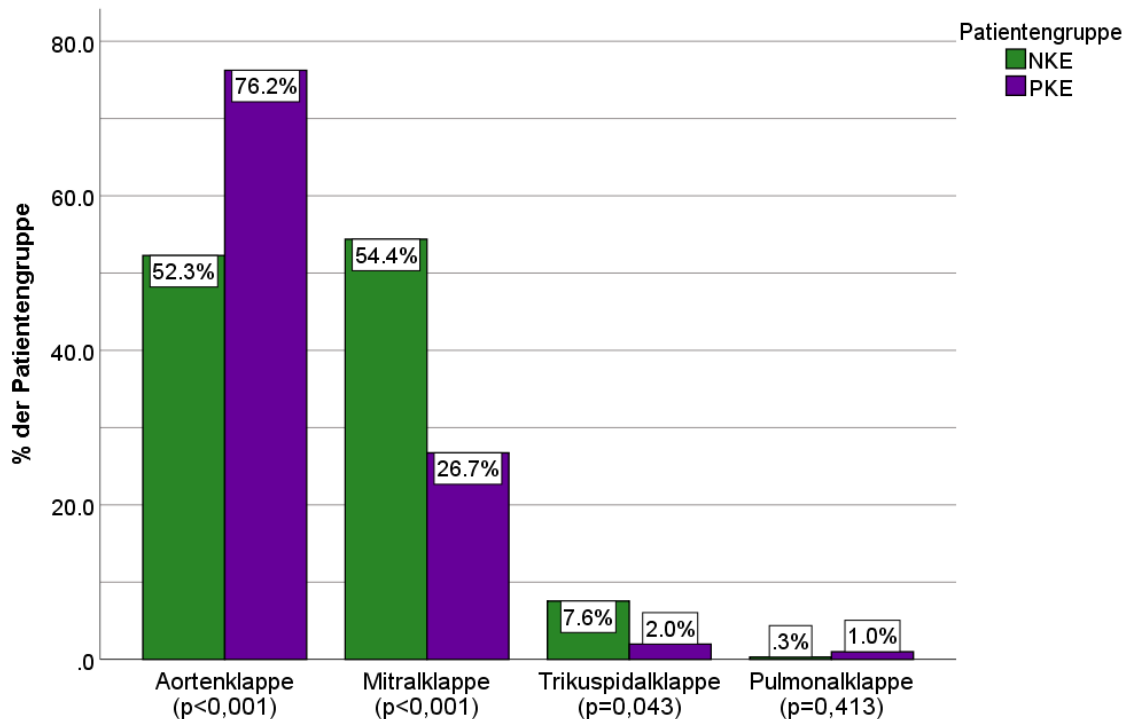


Abbildung 3: Betroffene Herzklappe

NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis

Bei 47,2% aller Patienten sind perivalvuläre Komplikationen in der diagnostischen Echokardiographie oder intraoperativ nachweisbar. (Tabelle 6)

Neben dem gehäuften Auftreten dieser Komplikationen in der Gruppe der PKE-Patienten (PKE 65,3% vs. NKE 41,7%; p<0,001) zeigen diese auch anhand deren Art ein signifikanter Gruppenunterschied. So sind Abszesse (PKE 57,4% vs. NKE 25,7%; p<0,001) und Fistelbildungen (PKE 12,9% vs. NKE 0,3%; p<0,001) vor allem im Rahmen einer PKE zu beobachten. Komplikationen in Form einer Perforation ergeben dagegen keine Unterschiede.

Tabelle 6: perivalvuläre Komplikationen

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Vorhanden	204 (47,2%)	138 (41,7%)	66 (65,3%)	< 0,001^B
Abszess	143 (33,1%)	85 (25,7%)	58 (57,4%)	< 0,001^B
Perforation	103 (32,8%)	84 (25,4%)	19 (18,8%)	0,175 ^B
Fistel	14 (3,2%)	1 (0,3%)	13 (12,9%)	< 0,001^C

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.2.3 Erreger

Ein Erregernachweis gelingt in 92,1% aller Endokarditiden, dies vor allem durch die abgenommenen Blutkulturen (BK) (80,6% positiv). Das operativ gewonnene Klappenmaterial ergibt in 31,7% der Fälle einen Erregernachweis, eine durchgeführte Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist in 49,8% der Fälle positiv. In diesen Verfahren erweisen sich MSSA, Enterokokkus (E.) faecalis und Staph. epidermidis bzw. Streptococcus (Strep.) gallolyticus als die häufigsten Erreger. (Tabelle 7)

Vor allem im Rahmen einer NKE kann der ursächliche Erreger nachgewiesen werden (PKE 87,1% vs. NKE 93,7%; $p=0,033$). Auch die Rate an positiven Blutkulturen zeigt einen signifikanten Unterschied (PKE 73,3% vs. NKE 82,8%; $p=0,034$).

Mit Blick auf die einzelnen Erreger unterscheiden sich die beiden Gruppen nur im Nachweis eines Staph. epidermidis in der Blutkultur (PKE 12,9% vs. NKE 4,5%; $p=0,003$).

Tabelle 7: Häufigste Erreger *

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert
Bekannt	398 (92,1%)	310 (93,7%)	88 (87,1%)	0,033^B
BK positiv	348 (80,6%)	274 (82,8%)	74 (73,3%)	0,034^B
MSSA	93 (21,5%)	76 (23,0%)	17 (16,8%)	0,190 ^B
E. faecalis	51 (11,8%)	39 (11,8%)	12 (11,9%)	0,979 ^B
Staph. epidermidis	28 (6,5%)	15 (4,5%)	13 (12,9%)	0,003^B
Klappe positiv	137 (31,7%)	108 (32,6%)	29 (28,7%)	0,459 ^B
MSSA	50 (11,6%)	43 (13,0%)	7 (6,9%)	0,096 ^B
E. faecalis	25 (5,8%)	18 (5,4%)	7 (6,9%)	0,574 ^B
Staph. epidermidis	17 (3,9%)	10 (3,0%)	7 (6,9%)	0,085 ^C
PCR positiv	215 (49,8%)	169 (51,1%)	46 (45,5%)	0,332 ^B
MSSA	80 (18,5%)	62 (18,7%)	18 (17,8%)	0,837 ^B
E. faecalis	24 (5,6%)	18 (5,4%)	6 (5,9%)	0,847 ^B
Strep. gallolyticus	16 (3,7%)	14 (4,2%)	2 (2,0%)	0,381 ^C

*: Angabe der drei häufigsten Erregerarten je Nachweismethode, n= Anzahl, BK= Blutkultur, MSSA= methicillinsensibler Staphylococcus aureus, E.= Enterokokkus, Staph.= Staphylokokkus, PCR= Polymerase-Kettenreaktion, Strep.= Streptokokkus, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.2.4 Operation

Die mediane Dauer zwischen Diagnosestellung mittels transthorakaler- und/oder transösophagealer Echokardiographie bis zur Operation (OP) liegt im gesamten Patientenkollektiv bei 9 Tagen [IQA 4,0-18,0]. Die meisten Patienten (42,6%) werden elektiv innerhalb der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung operiert. (Tabelle 8)

Hierbei ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientengruppen.

Tabelle 8: Dringlichkeit der Operation

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert ^B
Dauer bis OP (Tage)	9,0 [4,0-18,0]	9,0 [4,0-19,0]	10,0 [5,0-15,5]	0,880
Notfall (<24 Stunden)	19 (4,4%)	16 (4,8%)	3 (3,0%)	
Dringlich (24-72 Stunden)	75 (17,4%)	62 (18,7%)	13 (12,9%)	
Elektiv (<2 Wochen)	184 (42,6%)	134 (40,5%)	50 (49,5%)	
Elektiv (2-4 Wochen)	96 (22,2%)	69 (20,8%)	27 (26,7%)	
Elektiv (>4 Wochen)	58 (13,4%)	50 (15,1%)	8 (7,9%)	

n= Anzahl, OP= Operation, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Person, Tage bis zur OP als Median [IQA] bei fehlender Normalverteilung, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Insgesamt zeigt sich eine mediane Operationsdauer von 204,5 Minuten [IQA 159,0-259,8]. Während dieser Zeit wird die Herz-Lungen-Funktion der Patienten rund 114,5 Minuten [IQA 86,0-156,5] durch die HLM übernommen. Die mediane Ischämiedauer beträgt dabei 75,0 Minuten [IQA 56,0-100,0]. (Abbildung 4)

Sowohl die gesamte Dauer der Operation als auch die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und der kardialen Ischämie sind in der Gruppe der PKE-Patienten signifikant erhöht ($p < 0,001$).

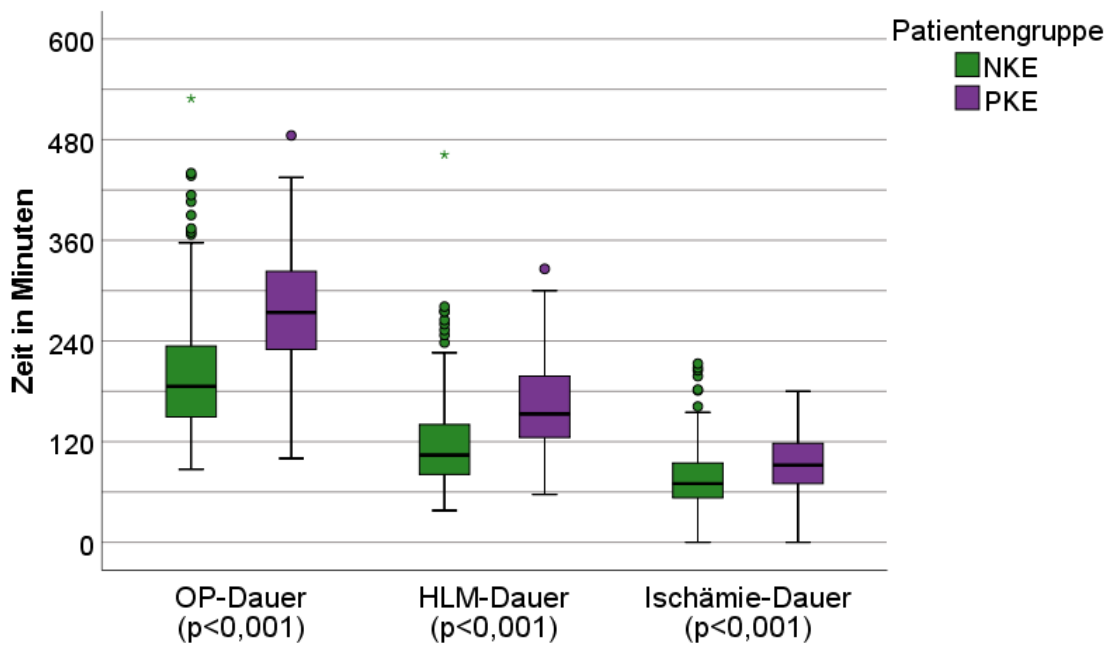


Abbildung 4: Operationszeiten

NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis

4.2.5 Postoperativer Verlauf

Die postoperativ analysierten Daten umfassen den Zeitraum vom Ende der Operation bis zu Entlassung von der kardiochirurgischen Station. Die dortige mediane Aufenthaltsdauer liegt bei 12 Tagen [IQA 8,0-17,0], während dieser Zeit verbringen die Patienten zumeist 4 Tage [IQA 0-12,3] auf der Intensivstation. (Tabelle 9)

Im Vergleich zeigt sich in der Gruppe der PKE-Patienten eine signifikant höhere mediane Aufenthaltsdauer (PKE 14,0 Tage [IQA 9,5-20,5] vs. NKE 12,0 Tage [IQA 8,0-16,0]; $p=0,021$). Die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung ist in beiden Gruppen annähernd ähnlich. Neben der längeren Aufenthaltsdauer sind bei PKE-Patienten häufiger eine Rethorakotomie (PKE 23,8% vs. NKE 13,9%; $p=0,019$) und eine Schrittmacherimplantation (PKE 19,8% vs. NKE 6,9%; $p<0,001$) notwendig. Auch ist die Rate an postoperativ bestehenden Niereninsuffizienzen in dieser Gruppe erhöht (PKE 45,5% vs. NKE 33,8%; $p=0,032$).

Die weiteren postoperativ eingetretenen medizinischen Ereignisse zeigen keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 9: Postoperativer Verlauf

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert ^B
Aufenthaltsdauer (Tage)	12,0 [8,0-17,0]	12,0 [8,0-16,0]	14,0 [9,5-20,5]	0,021
Intensivstation (Tage)	4,0 [0-12,3]	4,0 [0-11,2]	5,0 [0-15,9]	0,061
Rethorakotomie	70 (16,2%)	46 (13,9%)	24 (23,8%)	0,019
Tracheotomie	62 (14,4%)	42 (12,7%)	20 (19,8%)	0,074
Schrittmacher- implantation	43 (10,0%)	23 (6,9%)	20 (19,8%)	< 0,001
Myokardinfarkt	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0,413
Cerebrovaskuläres Ereignis	26 (6,0%)	20 (6,0%)	6 (5,9%)	0,970
Postoperative Niereninsuffizienz	158 (36,6%)	112 (33,8%)	46 (45,5%)	0,032

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Dauer in Tagen als Median [IQA] bei fehlender Normalverteilung, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.3 Langzeitüberleben

Insgesamt versterben 137 der 432 Patienten, dies entspricht einer Gesamt-Mortalität von 31,7%. (Tabelle 10)

Innerhalb der ersten 30 Tage ereignen sich 62 Todesfälle, die 30-Tage-Mortalität liegt bei 14,4%. Im zweiten Beobachtungszeitraum (Tag 31 - 365) versterben weitere 48 Patienten, somit entspricht die Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach Operation 25,5%.

Im Vergleich der beiden Patientengruppen versterben signifikant mehr Patienten aus der PKE-Gruppe (PKE 46,5% vs. NKE 27,2%; $p < 0,001$).

Die beiden Gruppen unterscheiden sich hierbei innerhalb der 30-Tage- und der 1-Jahres-Mortalität. So versterben innerhalb der ersten 30 Tage (PKE 21,8% vs. NKE 12,1%; $p = 0,015$), als auch von Tag 31 bis 365 (PKE 16,8% vs. NKE 9,4%; $p = 0,037$) vergleichsweise mehr PKE-Patienten. In der weiteren Langzeitbetrachtung (ab Tag 366) liegen dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mehr vor.

Tabelle 10: Todesfälle

	Alle (n=432)	NKE (n=331)	PKE (n=101)	P-Wert ^B
Verstorben	137 (31,7%)	90 (27,2%)	47 (46,5%)	< 0,001
Tag 0 - 30	62 (14,4%)	40 (12,1%)	22 (21,8%)	0,015
Tag 31 - 365	48 (11,1%)	31 (9,4%)	17 (16,8%)	0,037
Ab Tag 366	27 (6,3%)	19 (5,7%)	8 (7,9%)	0,428

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

4.3.1 Überlebensraten

Zunächst wird das Gesamtüberleben aller Patienten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. (Abbildung 5)

Die stärkste Abnahme gibt es bereits innerhalb des ersten Monats, die 30-Tage-Überlebensrate für alle Patienten liegt bei 85,2%.

Auch fällt die Kurve anschließend weiter stark ab auf 73,3% nach dem vierten Monat. Bis zum 75. postoperativen Monat (6,3 Jahre) sinkt die Überlebenskurve konstant. Nach Eintreten des letzten dokumentierten Todesfalles zeigt sich eine Langzeitüberlebensrate von 53,3%.

Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 70,0%, die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 63,1%.

295 (68,3%) Personenfälle gehen als zensierte Daten in die Auswertung mit ein.

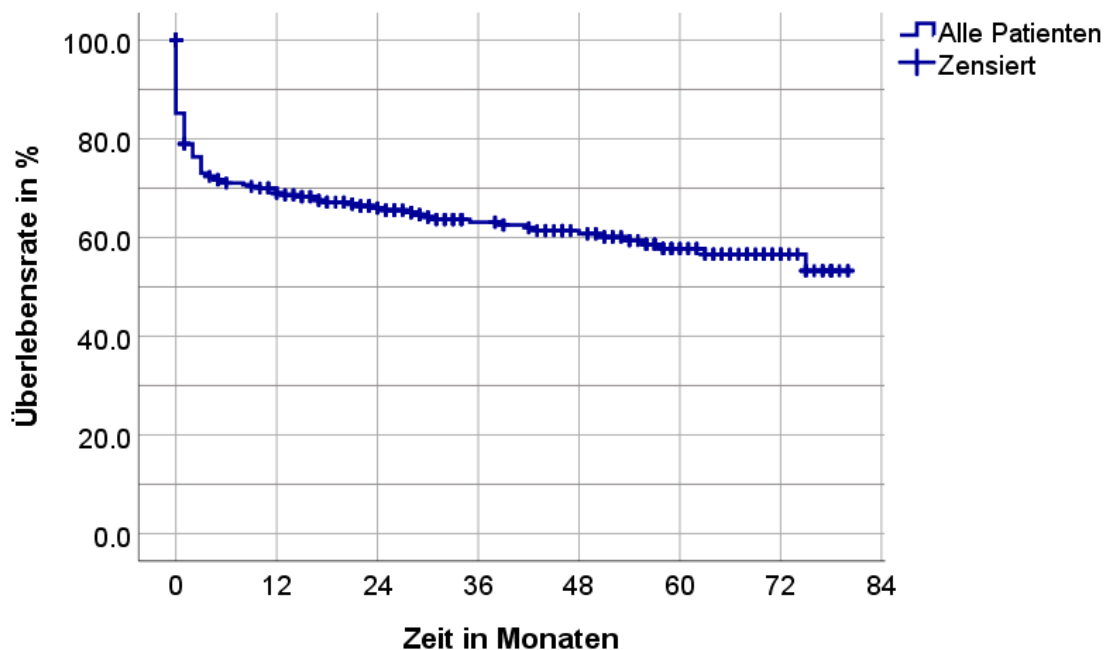


Abbildung 5: Überlebenskurve Gesamtkollektiv

Anschließend wird dieses Gesamtüberleben für die beiden Patientengruppen verglichen. (Abbildung 6)

Patienten aus der PKE-Gruppe weisen hierbei ein signifikant schlechteres Überleben auf ($p=0,002$). In beiden Gruppen nimmt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier vor allem innerhalb der ersten 30 Tage stark ab (30-Tage-Überleben PKE 78,2% vs. NKE 87,3%). Nach den ersten 6 Monaten beträgt das Überleben der NKE-Patienten 76,5%, dass der PKE-Patienten dagegen 57,8%. Der Verlauf der NKE-Überlebenskurve gestaltet sich ähnlich zum Gesamtkollektiv, die Langzeitüberlebensrate der NKE-Patienten beträgt 57,0%. Im Zeitraum von 12 bis 57 Monaten (1 - 4,8 Jahre) sinkt die Überlebenskurve der PKE-Patienten konstant. Anschließend liegt die Langzeitüberlebensrate dieser Patientengruppe bei 43,9%.

Das 1-Jahres-Überleben für die jeweilige Patientengruppe beträgt 74,2% (NKE) bzw. 57,8% (PKE); das 3 Jahres-Überleben 66,8% (NKE) bzw. 52,2% (PKE).

Das mediane Überleben der PKE-Patienten liegt bei 40 Monate (3,3 Jahre).

Zensiert sind hierbei 241 NKE- und 54 PKE-Patienten (55,8% bzw. 12,5% des Gesamtkollektivs).

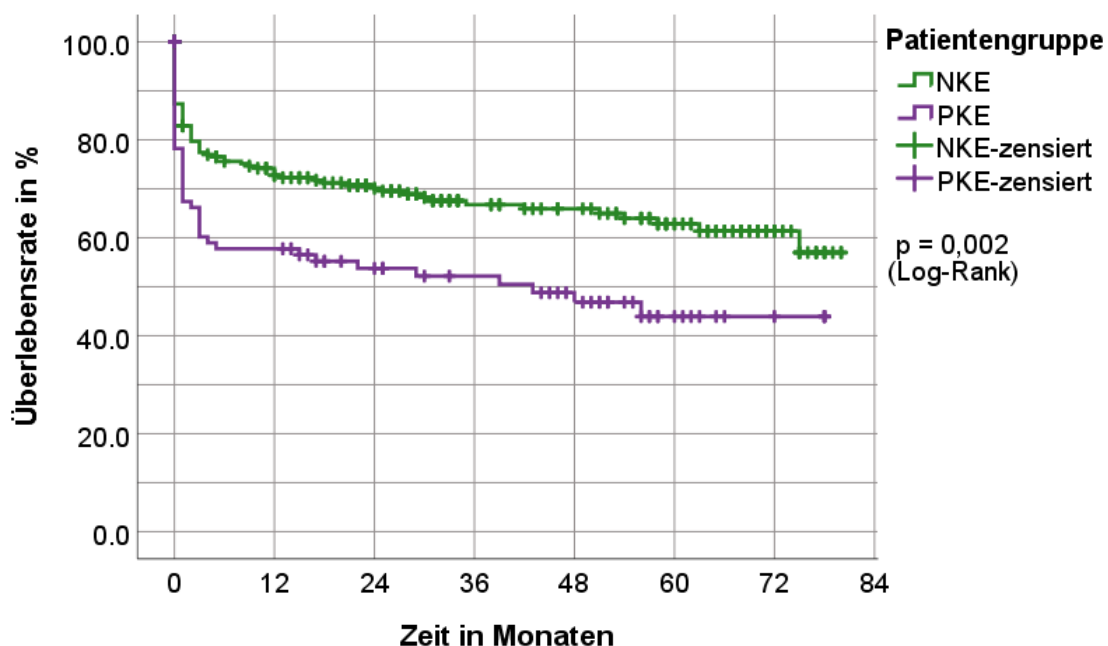


Abbildung 6: Überlebenskurven (PKE vs. NKE)

NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis

4.3.2 Todesursachen

Die einzelnen Todesursachen der 137 verstorbenen Patienten werden, wenn bekannt, zur systematischeren Auswertung unter klinischen Gesichtspunkten in 8 Kategorien eingeteilt. (Anhang Tabelle 15)

Insgesamt kann bei 118 (86,1%) Todesfällen die zugrundeliegende Ursache ermittelt werden, in den restlichen 13,9% aller Todesfälle bleibt sie unbekannt. Vergleichsweise häufiger kann die aufgetretenen Todesursachen in der Gruppe der PKE-Patienten ermittelt werden (PKE 97,9% vs. NKE 80,0%; $p=0,004$). (Tabelle 11)

In beiden Patientengruppen sind septische und kardiale Ursachen führend. Wobei die häufigste dokumentierte Todesursache, eine Sepsis, vor allem in der PKE-Gruppe vertreten ist (PKE 59,6% vs. NKE 37,8%; $p=0,015$).

Tabelle 11: Todesursachen

	Alle (n=137)	NKE (n=90)	PKE (n=47)	P-Wert
Todesursache unbekannt	19 (13,9%)	18 (20,0%)	1 (2,1%)	0,004^B
Todesursache bekannt	118 (86,1%)	72 (80,0%)	46 (97,9%)	0,004^B
Sepsis	62 (45,3%)	34 (37,8%)	28 (59,6%)	0,015^B
Kardial	21(15,3%)	14 (15,6%)	7 (14,9%)	0,919 ^B
Pulmonal	9 (6,6%)	7 (7,8%)	2 (4,3%)	0,718 ^C
Cerebrovaskulär	8 (5,8%)	6 (6,7%)	2 (4,3%)	0,715 ^C
Gastrointestinal	7 (5,1%)	5 (5,6%)	2 (4,3%)	1,000 ^C
Perioperativ	4 (2,9%)	1 (1,1%)	3 (6,4%)	0,117 ^C
Sonstige Blutungen	3 (2,2%)	2 (2,2%)	1 (2,1%)	1,000 ^C
Tumore	4 (2,9%)	3 (3,3%)	1 (2,1%)	1,000 ^C

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Im Vergleich der dokumentierten Todesursachen bezogen auf die einzelnen Beobachtungszeiträume ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen NKE- und PKE-Patienten. (Anhang Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18)

4.4 Risikofaktoren

Zur Identifikation von Risikofaktoren für ein Versterben im Rahmen der IE und deren operativer Versorgung werden zunächst alle hierfür klinisch relevanten Parameter (Anhang Tabelle 19) einer univariaten Analyse unterzogen. Dies geschieht jeweils getrennt für die einzelnen beobachteten Zeiträume.

Anschließend gehen alle hierdurch als mögliche Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität angesehen Faktoren (Signifikanz: $p < 0,05$) im Folgenden in die jeweilige multivariate Analyse mit ein.

4.4.1 30-Tage-Mortalität

Nach der univariaten Analyse ergeben sich 23 mögliche Prädiktoren für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität, welche in die anschließende multivariate Analyse eingehen. (Tabelle 12)

Es lässt sich keine signifikant erhöhte 30-Tage-Mortalität aufgrund einer PKE nachweisen ($p = 0,286$).

Unter den ausgewerteten demographischen Daten der Patienten kann das weibliche Geschlecht als Risikofaktor im Gesamtkollektiv (OR 2,114 [1,114-4,011], $p = 0,022$) und in der Gruppe der NKE-Patienten (OR 3,747 [1,659-8,463], $p = 0,001$) nachgewiesen werden.

Das Vorliegen einer präoperativen Niereninsuffizienz erweist sich sowohl im Gesamtkollektiv (OR 2,104 [1,042-4,250], $p = 0,038$), als auch in der Gruppe der NKE-Patienten (OR 2,696 [1,077-6,747], $p = 0,034$) als mortalitätserhöhender Faktor. Liegt vor Auftreten der aktuellen IE bereits eine KHK (OR 2,244 [1,224-4,115], $p = 0,009$), bzw. eine Tumorerkrankung im Gesamtkollektiv vor (OR 2,337 [1,057-5,167], $p = 0,036$) erhöht dies die 30-Tage-Mortalität.

Zeigt sich die vorliegende IE in ihrer klinischen Symptomatik in Form eines präoperativ bestehenden Delirs (OR 4,343 [1,309-14,410], $p = 0,016$) besteht eine erhöhte 30-Tage-Mortalität aller Patienten. Im Falle einer NKE stellt sich eine präoperative Katecholamingabe (OR 6,077 [2,579-14,322], $p < 0,001$) als Risikofaktor der 30-Tage-

Mortalität heraus, dies zeigt sich auch im Gesamtkollektiv (OR 3,793 [1,819-7,910], p<0,001).

Der Nachweis einer Vegetation an der Aortenklappe (OR 4,671 [1,465-14,888], p=0,009) bzw. einer perivalvulären Komplikation in Form einer Perforation (OR 4,568 [1,407-14,834], p=0,01) im Rahmen einer PKE stellt sich als Risikofaktoren der 30-Tage-Mortalität heraus. Eine HLM-Dauer über 120 Minuten erhöht das 30-Tage-Mortalitätsrisiko im gesamten Patientenkollektiv (OR 3,758 [1,967-7,180], p<0,001), als auch in der Gruppe der NKE-Patienten (OR 3,969 [1,828-8,617], p<0,001).

Tabelle 12: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der 30-Tages-Mortalität

	Alle (n=432)		NKE (n=331)		PKE (n=101)	
	OR [95% KI]	P-Wert ^E	OR [95% KI]	P-Wert ^E	OR [95% KI]	P-Wert ^E
PKE	-	0,286	-	-	-	-
<u>Demographische Daten</u>						
Geschlecht weiblich	2,114 [1,114-4,011]	0,022	3,747 [1,659-8,463]	0,001	-	0,251
Alter > 65 Jahre	-	0,117	-	0,232	-	0,172
LVEF < 30%	-	0,155	-	0,282	-	0,514
<u>Nebenerkrankungen</u>						
Diabetes mellitus	-	0,847	-	0,997	-	0,298
Präoperative Niereninsuffizienz	2,104 [1,042-4,250]	0,038	2,696 [1,077-6,747]	0,034	-	0,505
Präoperative Dialysepflicht	-	0,399	-	0,443	-	0,709
KHK	2,244 [1,224-4,115]	0,009	-	0,092	-	0,078
Vorab PCI	-	0,534	-	0,202	-	0,277
<u>Prädisposition</u>						
Gefäßprothese	-	0,188	-	0,065	-	0,870
Vorbestehender Tumor	2,337 [1,057-5,167]	0,036	-	0,241	-	0,191
<u>Klinische Symptome</u>						

Delir	4,343 [1,309-14,410]	0,016	-	0,138	-	0,071
Präoperativ Katecholamine	3,793 [1,819-7,910]	< 0,001	6,077 [2,579-14,322]	< 0,001	-	0,265
Präoperative Intubation	-	0,880	-	0,359	-	0,464
<u>Vegetation</u>						
Nachgewiesen	-	0,093	-	0,251	-	0,816
Aortenklappe	-	0,144	-	0,512	4,671 [1,465-14,888]	0,009
Mitralklappe	-	0,515	-	0,064	-	0,630
<u>Betroffene Klappe</u>						
Aortenklappe	-	0,375	-	0,372	-	0,327
Mitralklappe	-	0,981	-	0,102	-	0,952
<u>Komplikation</u>						
Abszess	-	0,137	-	0,336	-	0,470
Perforation	-	0,274	-	0,566	4,568 [1,407-14,834]	0,011
<u>OP-Zeiten</u>						
OP-Dauer > 180 min.	-	0,208	-	0,4351	-	0,571
HLM-Dauer > 120 min.	3,758 [1,967-7,180]	< 0,001	3,969 [1,828-8,617]	< 0,001	-	0,232

n= Anzahl, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK= koronare Herzerkrankung, PCI= perkutane Koronarintervention, OP= Operation, HLM= Herz-Lungen-Maschine, OR= Odds-Ratio, KI= Konfidenzintervall, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, E: Likelihood-Quotienten, Multivariate Analyse per binär logistischer Regression in Vorwärtsselektion

4.4.2 1-Jahres-Mortalität

Für die 1-Jahres-Mortalität auf Basis der Todesfälle von Tag 31 bis Tag 365 ergibt die univariate Analyse 18 mögliche Einflussfaktoren für ein Versterben in diesem Zeitraum, welche in der nachfolgenden schrittweisen multivariaten Analyse näher untersucht werden. (Tabelle 13)

Auch in diesem Zeitraum lässt sich das Vorliegen einer PKE nicht als unabhängiger Risikofaktor für einer erhöhte Mortalität bestätigen.

Sowohl im gesamten Patientenkollektiv (HR 3,903 [1,942-7,845], $p < 0,00$), als auch in der Gruppe der NKE- (HR 2,346 [1,079-5,099], $p = 0,031$) und PKE-Patienten (HR 6,482 [1,640-25,612], $p = 0,008$) stellt ein Patientenalter über 65 Jahren einen Risikofaktor der 1-Jahres-Mortalität dar.

Das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erweist sich im Falle einer NKE als signifikanter Risikofaktor (HR 5,049 [1,798-14,178], $p = 0,002$). Eine präoperativ bestehende Dialysepflicht der Patienten erhöht deren 1-Jahres-Mortalität im Gesamtkollektiv (HR 9,713 [4,731-19,940], $p < 0,001$), wie auch im Rahmen einer NKE (HR 4,736 [2,031-11,045], $p < 0,001$) und PKE (HR 26,869 [6,721-107,423], $p < 0,001$) deutlich. Im Gesamtkollektiv (HR 3,062 [1,394-6,724], $p = 0,005$) und der Gruppe der NKE-Patienten (HR 4,483 [1,539-13,058], $p = 0,006$) zeigt eine vorab durchgeführte PCI eine signifikante Risikoerhöhung der 1-Jahres-Mortalität.

Bei Betrachtung der klinischen Symptome erweisen sich das Vorliegen einer Sepsis im Gesamtkollektiv (HR 2,644 [1,251-5,590], $p = 0,011$) und die Notwendigkeit einer präoperativen Katecholamingabe in der Gruppe der NKE-Patienten (HR 3,420 [1,555-7,522], $p = 0,002$) als Risikofaktoren der 1-Jahres-Mortalität. Das Auftreten eines ischämischen Apoplex erhöht die Mortalität in diesen Zeitraum sowohl im Gesamtkollektiv (HR 2,940 [1,569-5,507], $p = 0,001$), als auch im Rahmen einer NKE (HR 5,725 [2,523-12,991], $p < 0,001$) und PKE (HR 5,258 [1,408-19,642], $p = 0,014$). Erleiden die Patienten im Rahmen der IE einen Myokardinfarkt, so gilt dies bei Betrachtung aller Patienten (HR 4,748 [1,572-14,340], $p = 0,006$) und der PKE-Patienten (HR 14,239 [2,523-80,360], $p = 0,003$) als Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität.

Tabelle 13: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der 1-Jahres-Mortalität

	Alle (n=432)		NKE (n=331)		PKE (n=101)	
	HR [95% KI]	P-Wert ^E	HR [95% KI]	P-Wert ^E	HR [95 % KI]	P-Wert ^E
PKE	-	0,362	-	-	-	-
<u>Demographische Daten</u>						
Alter > 65 Jahre	3,903 [1,942-7,845]	< 0,001	2,346 [1,079-5,099]	0,031	6,482 [1,640-25,612]	0,008
<u>Nebenerkrankungen</u>						
Arterielle Hypertonie	-	0,412	-	0,387	-	0,909
pAVK	-	0,526	5,049 [1,798-14,178]	0,002	-	0,342
Pulmonale Hypertonie	-	0,423	-	0,363	-	0,558
Präoperative Niereninsuffizienz	-	0,372	-	0,195	-	0,651
Präoperative Dialysepflicht	9,713 [4,731-19,940]	< 0,001	4,736 [2,031-11,045]	< 0,001	26,869 [6,721-107,423]	< 0,001
KHK	-	0,741	-	0,851	-	0,946
Vorab PCI	3,062 [1,394-6,724]	0,005	4,483 [1,539-13,058]	0,006	-	0,853
<u>Prädisposition</u>						
Clappenvitium	-	0,696	-	0,861	-	0,193
<u>Klinische Symptome</u>						
Sepsis	2,644 [1,251-5,590]	0,011	-	0,066	-	0,057
Septische Embolie	-	0,483	-	0,684	-	0,951
Zerebrale Embolie	-	0,889	-	0,944	-	0,742
Neurologische Symptome	-	0,623	-	0,365	-	0,719
Ischämischer Apoplex	2,940 [1,569-5,507]	0,001	5,725 [2,523-12,991]	< 0,001	5,258 [1,408-19,642]	0,014
Präoperativ Katecholamine	-	0,498	3,420 [1,555-7,522]	0,002	-	0,522
Präoperative Intubation	-	0,050	-	0,764	-	0,528

Myokardinfarkt	4,748 [1,572- 14,340]	0,006	-	0,550	14,239 [2,523- 80,360]	0,003
-----------------------	-----------------------------	--------------	---	-------	------------------------------	--------------

n= Anzahl, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK= koronare Herzerkrankung, PCI= perkutane Koronarintervention, HR= Hazard-Ratio, KI= Konfidenzintervall, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, E: Likelihood-Quotienten, Multivariate Analyse per Cox-Regression

4.4.3 Langzeit-Mortalität

Die univariate Analyse der Sterbefälle, welche sich nach Tag 365 ereigneten, ergibt 11 potenzielle Risikofaktoren zur näheren multivariaten Analyse der Risikofaktoren zur Langzeit-Mortalität. (Tabelle 14)

Über das erste postoperative Jahr hinaus zeigt das Vorliegen einer PKE bereits in der univariaten Analyse keine mögliche Erhöhung der Mortalität.

Eine erhöhte Langzeit-Mortalität zeigt sich im Gesamtkollektiv bei Patienten mit einem Alter über 65 Jahren (HR 4,585 [1,684-12,484], p=0,003), sowie bei weiblichen Patienten (HR 2,948 [1,352-6,427], p=0,007). In der Gruppe der NKE-Patienten weisen ein erhöhtes Alter (HR 4,336 [1,513-12,426], p=0,006) und das weibliche Geschlecht (HR 3,622 [1,434-9,153], p=0,006) ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung auf.

Bei Patienten mit einer bereits vor der aktuellen IE bestehenden Tumorerkrankung (HR 2,776 [1,134-6,798], p=0,025) stellt diese einen Risikofaktor der Langzeit-Mortalität im Gesamtkollektiv dar. Eine positive Drogenanamnese erweist sich sowohl im Gesamtkollektiv (HR 9,079 [2,335-35,297], p=0,001), als auch im Rahmen einer PKE (HR 20,018 [3,037-131,942], p=0,002) als signifikanter Risikofaktor für ein Versterben im langfristigen postoperativen Verlauf.

Das Auftreten einer septischen Embolie während des stationären Aufenthaltes führt zu einer erhöhten Langzeit-Mortalität im Gesamtkollektiv (HR 3,003 [1,383-6,518], p=0,005) und in der Gruppe der NKE-Patienten (HR 6,786 [2,429-18,957], p<0,001).

Wird in einer von der IE betroffenen Prothesenklappe Staph. epidermidis (HR 13,248 [2,664-65,882], p=0,002) nachgewiesen erhöht dies das Sterberisiko im Langzeitverlauf dieser Patienten.

Tabelle 14: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der Langzeit-Mortalität

	Alle (n=432)		NKE (n=331)		PKE (n=101)	
	HR [95% KI]	P-Wert ^E	HR [95% KI]	P-Wert ^E	HR [95 % KI]	P-Wert ^E
<u>Demographische Daten</u>						
Alter > 65 Jahre	4,585 [1,684-12,484]	0,003	4,336 [1,513-12,426]	0,006	-	0,142
Geschlecht weiblich	2,948 [1,352-6,427]	0,007	3,622 [1,434-9,153]	0,006	-	0,870
<u>Prädisposition</u>						
Klappenvitium	-	0,875	-	0,292	-	0,304
Mitralklappen-prolaps	-	0,985	-	0,758	-	0,724
Aktive Hepatitis	-	0,473	-	0,568	-	0,734
Vorbestehender Tumor	2,776 [1,134-6,798]	0,025	-	0,126	-	0,758
i.-v. Drogen	9,079 [2,335-35,297]	0,001	-	0,060	20,018 [3,037-131,942]	0,002
<u>Klinische Symptome</u>						
Septische Embolie	3,003 [1,383-6,518]	0,005	6,786 [2,429-18,957]	< 0,001	-	0,344
Zerebrale Embolie	-	0,211	-	0,740	-	0,515
Milzembolie	-	0,234	-	0,309	-	0,693
<u>Erreger</u>						
Klappe – Staph. epidermidis	-	0,166	-	0,378	13,248 [2,664-65,882]	0,002

n= Anzahl, i.-v.= intravenös, Staph.= Staphylokokkus, HR= Hazard-Ratio, KI= Konfidenzintervall, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis E: Likelihood-Quotienten, Multivariate Analyse per Cox-Regression

5. Diskussion

Auch im 20. Jahrhundert weist die IE noch hohe Mortalitäts- und Komplikationsraten auf. ^{50,51,57} Trotz moderner Therapien unterliegen vor allem ältere und vorerkrankte Patienten einem erhöhten Mortalitätsrisiko. ^{17,54}

Besonders bei Betrachtung der Studienlage zur PKE weisen diese Patienten oft ein erhöhtes Alter ^{7,8} sowie mehr Nebenerkrankungen und klinische Komplikationen ^{7,9} auf. Auch ist deren Outcome mit vergleichsweise höheren Mortalitätsraten schlechter als im Falle einer NKE. ^{7,18,58}

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob das schlechtere Outcome im Rahmen einer PKE auf diese selbst, oder viel mehr auf deren klinische Begleitfaktoren zurückzuführen ist. Hierzu werden die Daten von 432 operativ versorgten IE-Patienten der Kölner Universitätsklinik mit Blick auf den Vergleich zwischen Nativ- zu Prothesenklappenendokarditis analysiert.

5.1 Patientenkollektiv

Das hier untersuchte Patientenkollektiv weist ein medianes Alter von 64,0 Jahren auf und besteht zu 75,7% aus männlichen Patienten. Auch andere IE-Studien ^{5,6,29} weisen vergleichbare Werte zum Patientenalter und der Geschlechtsverteilung auf. Auch das in der Literatur ^{7,9} beschriebene deutlich höhere Alter der PKE-Patienten im Vergleich zur NKE-Gruppe kann bestätigt werden.

In der Anamnese der in diese Arbeit aufgenommenen Patienten wird deutlich, dass vor allem Patienten aus der PKE-Gruppe bereits zuvor eine arterielle Hypertonie bzw. Hyperlipidämie aufweisen. Zudem zeigt sich eine arterielle Hypertonie mit 63,7% der Fälle als häufigste Nebenerkrankung im gesamten Patientenkollektiv. Im internationalen Vergleich werden diese beiden Erkrankungen oft nicht in Auswertungen mit einbezogen ^{5,11,15,28,52,59}, obwohl diese nicht selten bei einer Mehrzahl der Patientenfälle vorliegen. ^{7,18,19}

Als zweithäufigste Nebenerkrankung im Gesamtkollektiv liegt eine präoperative Niereninsuffizienz vor, auch hierbei mit deutlicher Mehrheit in der Gruppe der PKE-

Patienten. Mit 57,4% aller Patienten tritt diese im hier untersuchten Patientenkollektiv häufiger auf als in der Literatur ^{7,15,18,19,28} beschrieben. Jedoch liegt der Anteil an präoperativ dialysepflichtigen Patienten dieser Arbeit im Rahmen anderer Studien ^{7,11,15,18,28,52,59}. Dies legt den Schluss nahe, weniger von einem überdurchschnittlich nierenkranken Patientenkollektiv als mehr von unterschiedlichen Definitionen der Niereninsuffizienz auszugehen.

Im weiteren Vergleich der beiden Patientengruppen liegen in der PKE-Gruppe signifikant häufiger koronare Herzerkrankungen, vorab durchgeführte PCIs sowie frühere Endokarditiden vor. Diese Häufung im Rahmen einer PKE weisen auch andere Studien ^{5,7,11,52} zum Vergleich zwischen NKE und PKE nach. Im Gegensatz dazu kann der Unterschied zwischen NKE und PKE in Bezug auf das Auftreten eines Diabetes mellitus, einer pulmonalen Hypertonie, vorbestehender Tumore und eines i.-v. Drogen- bzw. Nikotinabusus ^{5,7,11} hier nicht beobachtet werden. Auch wenn die Patientenzahl für ein chirurgisches IE-Kollektiv verhältnismäßig hoch erscheint, könnte es sein, dass es bei einer höheren Fallzahl an Patienten auch signifikantere Unterschiede in den präoperativen Charakteristika gegeben hätte.

Mit Ausnahme eines Diabetes mellitus (26,9% im Gesamtkollektiv) und Nikotinabusus (22,5% im Gesamtkollektiv) liegen die weiteren anamnestisch erhobenen Daten (z.B. das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, pulmonalen Hypertonie, HIV-Infektion oder eines Tumors) im Einzelnen bei rund 1,0% bis 13,0%. Ähnliche Werte lassen sich der Literatur zur IE im Allgemeinen ^{5,15,28,59}, wie auch im speziellen zur PKE ^{7,18,19} entnehmen.

Im Vergleich zu anderen in der aktuellen Literatur beschriebenen IE-Kollektiven lässt sich sagen, dass das hier untersuchte Kollektiv im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten ausschließlich chirurgisch therapierte Patienten umfasst. In der Literatur werden teilweise größere Patientenkollektive beschrieben, welche jedoch größtenteils konservativ, sprich medikamentös therapiert wurden. Auch wenn die hier untersuchte chirurgische Kohorte im Vergleich zu diesen Arbeiten weniger Patienten umfasst, so handelt es sich um eine verhältnismäßig große Anzahl chirurgisch therapierter Patienten und kann somit als repräsentativ angesehen werden.

5.2 Klinischer Verlauf

In der klinischen Ausprägung zeigen sowohl NKE als auch PKE ein sehr unspezifisches und variables Bild, von Fieber (64,6%) über Sepsis (51,2%) bis hin zur präoperativen Intubation (16,0%) bzw. Katecholaminpflicht (13,0%). Auch andere Studien belegen diese unspezifische klinische Symptomatik der IE, welche teilweise schon Wochen vor der Diagnose auftritt.⁴³⁻⁴⁶

Die kardialen Befunde (betroffene Herzklappe, Vegetationen und perivalvuläre Komplikationen) weisen einige Unterschiede zwischen NKE und PKE auf:

Insgesamt gesehen sind Trikuspidal- und Pulmonalklappen deutlich seltener betroffen als die Klappen der linken Herzhälfte. Wobei im Rahmen einer NKE die Trikuspidalklappe signifikant häufiger Lokalisation der IE ist als im Rahmen einer PKE. Das seltenere Auftreten einer Rechts-Herz-Endokarditis kann mit Blick auf die hierfür unterschiedlichen Risikogruppen erklärt werden.^{24,25,29} Diese tritt demnach gehäuft in Fällen mit i.-v. Drogen- und Alkoholabusus auf. Letzterer, im hier untersuchten Patientenkollektiv signifikant häufiger in der Gruppe der NKE-Patienten vorkommend, könnte die Erklärung für die Häufung der Trikuspidalklappenendokarditis bei diesen Patienten sein. Die Aortenklappe ist im Rahmen einer PKE signifikant häufiger betroffen als bei einer NKE und in dieser Patientengruppe auch die deutlich führende Lokalisation der IE. Eine Mitralklappenendokarditis hingegen tritt vergleichsweise häufiger im Rahmen einer NKE auf. In dieser Patientengruppe sind Aorten- und Mitralklappe annähernd gleich häufig betroffen. Hierbei scheint es sich nicht um eine zufällige Verteilung, sondern eher ein charakteristisches Verteilungsbild der IE zu handeln.^{5,7,31} Eine mögliche Erklärung für die Häufung einer Aortenklappenendokarditis im Rahmen einer PKE bietet die Lokalisation der vorhandenen Prothesenklappe. In herangezogenen Studien^{11,60,61}, sowie auch in dieser Arbeit erfolgt ein vorangegangener Klappenersatz vor allem in Aortenposition.

Im gesamten Patientenkollektiv kann in 80,1% der IE-Fälle eine Vegetation an den Herzklappen in der Echokardiographie nachgewiesen werden. Im Falle einer NKE gelingt dieser Nachweis bei 82,8% der Patienten, im Falle einer PKE bei 71,3%. Hier unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander. Die Vegetationen zeigen in deren Lokalisation ein äquivalentes Verteilungsmuster zu den betroffenen Klappen, sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Vergleich zwischen NKE und PKE. Vergleichbare Nachweisraten und Unterschiede in der Art der betroffenen Klappe

zeigen sich auch in der Literatur.^{29,34,37,62} Demnach lässt sich die geringere Rate an positiven Echokardiographie-Nachweisen im Rahmen einer PKE mit der in diesem Fall, aufgrund bestehender Voroperationen und einliegendem Fremdmaterial, generell erschwerten Diagnostik begründen.^{29,34,37} Eine erschwerte und gegebenenfalls aufgrund dessen verzögerte Diagnostik im Fall einer PKE könnte das Risiko weiterer Symptomausprägungen und Komplikationen erhöhen.

Diagnostisch bzw. intraoperativ sind bei insgesamt 47,2% aller Patienten perivalvuläre Komplikationen am Herzen zu beobachten. Hiervon am häufigsten tritt mit 33,1% im Gesamtkollektiv eine lokale Abszessbildung auf. Sowohl das Auftreten von Abszessen, Fisteln und perivalvulären Komplikationen insgesamt war in der Gruppe der PKE-Patienten signifikant häufiger der Fall. Perivalvuläre Komplikationen im Allgemeinen und Abszesse im Speziellen treten im Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit im Vergleich zur herangezogenen Literatur^{42,47,57,63} häufiger auf. Dies gilt auch im Vergleich mit Studien speziell zur PKE.^{40,49,60} Diese Diskrepanz zu den Werten aus der Literatur kann mit der Definition des hier untersuchten Patientenkollektivs erklärt werden: diese Arbeit umfasst ausschließlich Patienten, welche aufgrund ihrer IE operativ versorgt wurden. In die hierzu betrachteten Studien^{40,42,47,49,57,60,63} fließen hingegen operativ als auch konservativ versorgte Patienten mit ein. Häufig stellt aber das Vorliegen eines kardialen Abszesses eine Indikation zur Operation dar.^{17,26,34} Somit ist es klinisch nachvollziehbar, dass die Häufigkeit von kardialen Abszessen bei ausschließlicher Betrachtung operativ versorgter Patienten vergleichsweise hoch ist.

Der mikrobiologische Erregernachweis gelingt in dieser Arbeit im Gesamtkollektiv zu 92,1%. Hierbei unterscheiden sich die beiden Patientengruppen deutlich voneinander: In der Gruppe der NKE-Patienten liegt der Erregernachweis in 93,7% der Fälle vor, in der Gruppe der PKE-Patienten dagegen nur bei 87,1%. Nicht selten bleibt der Erregernachweis im Rahmen einer PKE auch negativ.^{7,8,53} Bei Betrachtung der einzelnen Erreger zeigt sich der einzige Unterschied zwischen NKE und PKE in einer Häufung von Staph. epidermidis positiver Blutkulturen im Rahmen einer PKE. Diese, auch auf der Haut vorkommenden Koagulase-negativen Staphylokokken spielen vor allem durch die Besiedelung des einliegenden Fremdmaterials eine Rolle in der IE-Entstehung.^{13,29,30} Somit ist auch in dieser Arbeit weniger von einer Kontamination als mehr einem tatsächlich gehäuftem Auftreten von Staph. epidermidis im Rahmen einer PKE auszugehen. Die in der Literatur^{32,33} als besonders problematisch angesehenen durch MRSA verursachten IE-Fälle können hier nicht gehäuft nachgewiesen werden. Als ursächlich hierfür könnten Unterschiede in den Infektionen hinsichtlich lokalem

(Europa vs. Nordamerika) und infektiologischem (nosokomial vs. ambulant) Ursprung angesehen werden.

Die operative Versorgung der IE dauert im Gesamtkollektiv im Mittel 204,50 Minuten. Im Vergleich der beiden Patientengruppen dauert eine Operation im Rahmen einer PKE signifikant länger. Zudem verbringen die Patienten, als Surrogatparameter für eine höhere Komplexität der Operation, mehr Zeit der HLM bzw. im kardioplegen Herzstillstand. Die operativen Erfahrungen der Klinik zeigen, dass eine PKE der Aortenklappe häufig mit perivalvulären Infektionen und einer Destruktion der Aortenwurzel einhergeht, welche wiederum ein radikales Debridement und eine aufwändigere Rekonstruktion erfordern. Auch die Literatur^{7,41,46} belegt, dass eine Operationsdauer von mehreren Stunden im Rahmen einer IE nicht unüblich ist. Dies vor allem im Rahmen einer PKE.^{7,19,38,40,58}

Insgesamt verbringen die Patienten im Rahmen ihrer IE im Median 12 Tage in der kardiochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Köln. Davon 4 Tage auf der kardiochirurgischen Intensivstation. Im Vergleich^{7,8,23,40,58,61} liegt Köln damit eher im unteren Durchschnitt der Patientenliegedauer im Rahmen einer operativen Versorgung der IE. Im Falle einer PKE verbleiben die Patienten meist zwei Tage länger in der kardiochirurgischen Abteilung als im Falle einer NKE. Bei diesen Patienten sind in dieser Zeit gehäuft postoperative Rethorakotomien bzw. Schrittmacherimplantationen notwendig. Auch Niereninsuffizienzen liegen im Rahmen einer PKE häufiger vor, diese erwiesen sich mit 36,6% im Gesamtkollektiv als insgesamt häufigste postoperative Problematik. Postoperative renale Komplikationen stellen auch in der Literatur^{8,23,47,58} häufig ein Problem dar.

5.3 Langzeitüberleben

Insgesamt gibt es 137 Todesfälle, somit versterben 31,7% aller in diese Arbeit aufgenommenen Patienten. Dies bestätigt die in der Literatur ^{17,22,31,50} beschriebene hohe Mortalität im Falle einer IE. Bei Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen gibt es deutlich mehr dokumentierte Todesfälle in der Gruppe der PKE-Patienten (46,5%) im Vergleich zur Gruppe der NKE-Patienten (27,2%). Dieser Unterschied ergibt sich aufgrund einer erhöhten 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität im Falle einer PKE. Als Folge dessen zeigt auch die Kaplan-Meier-Kurve eine deutlich schlechtere Überlebensrate für diese Patientengruppe. Sie verdeutlicht, dass die Beeinträchtigung des Überlebens vor allem in den ersten Monaten nach der Operation auftritt. Danach verlaufen beide Überlebenskurven nahezu parallel. Die Studienlage hierzu erweist sich als kontrovers. In Studien mit vergleichsweise kleineren Fallzahlen ^{8,53} kann keine erhöhte (30-Tage-)Mortalität im Falle einer PKE festgestellt werden. Betrachtet man dagegen Studien mit höheren Fallzahlen ^{7,31,52} weisen auch diese auf eine erhöhte 30-Tage bzw. 1-Jahres-Mortalität im Falle einer PKE hin, bei vergleichbarer Langzeit-Mortalität.

Neben der Häufigkeit der dokumentierten Todesfälle kann in 86,1% auch die zugrundeliegende Todesursache ermittelt werden. Am häufigsten tritt hierbei eine Sepsis mit Multiorganversagen (45,3%), gefolgt von kardialen Todesursachen (15,3%) auf. Rund ein Viertel aller Todesfälle verteilen sich auf die weiteren analysierten Todesursachen mit je unter 10%. Zudem bleiben 13,9% der Todesfälle hinsichtlich ihrer Ursache unbekannt. Wobei vor allem in der Gruppe der PKE-Patienten die meisten Todesfälle (59,6%) auf septische Ursachen zurückzuführen sind. Leitlinien aus dem Jahr 2015 beschreiben das Versterben im Rahmen der operativen Versorgung der IE als „oft multifaktoriell“. ³⁴ Dies bestätigt sich auch hier, da nicht nur direkte operative und kardiale Ursachen, sondern auch cerebrovaskuläre und gastrointestinale Todesursachen auftreten. Häufig ^{8,22,45,53,57} zeigt sich hinsichtlich der im Verlauf einer IE aufgetreten Todesursachen ein vielfältiges Bild.

5.4 Risikofaktoren

Entgegen bestehenden Studien ^{7,29,44,45,52,59} stellt eine PKE an sich in dieser Arbeit keinen Risikofaktor für ein Versterben im Rahmen der IE und deren operativer Versorgung dar. Weder die 30-Tage-, 1-Jahres- noch die Langzeitmortalität werden im Gesamtkollektiv durch das Vorliegen einer PKE per se erhöht.

Als unabhängige Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität zeigen sich sowohl für NKE- als auch PKE-Patienten prä- als auch intraoperative Faktoren. In dieser Arbeit gehen beispielsweise eine präoperative Katecholamingabe bzw. eine HLM-Dauer über 120 Minuten im Falle einer NKE und eine Vegetation an der Aortenklappe bzw. eine perivalvuläre Komplikation in Form einer Perforation im Falle einer PKE mit der größten Risikoerhöhung der 30-Tage-Mortalität einher. Parameter des klinischen und operativen Verlaufs der IE zeigen auch in anderen Arbeiten die deutlichste Risikoerhöhung in den ersten 30 Tagen. ^{7,18,40,41,47,58} Im Gegensatz zu einigen dieser Studien ^{7,18,41,47} erweist sich im hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch ein erhöhtes Patientenalter nicht als unabhängiger Risikofaktor der 30-Tage-Mortalität.

Erst bei Betrachtung der 1-Jahres-Mortalität zeigt sich das Alter bei Operation als mortalitätserhöhender Faktor, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Patientengruppen. Hierbei entsprechen die hier gezeigten Ergebnisse der aktuellen Studienlage. ^{5,7,15,23,44,61} In diesem Zeitraum stellen sich auch einige Nebenerkrankungen als unabhängige Risikofaktoren heraus. So zeigt sich das Vorliegen einer präoperativen Dialysepflicht als stärkster unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität aller Patienten. Ebenfalls im gesamten Patientenkollektiv gilt ein ischämischer Apoplex im Rahmen der IE als Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität. Beide Erkrankungen gehen auch in der Literatur ^{5,7,23,44,61} mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einher. Einzelne ursächliche Erreger können in dieser Arbeit weder im Rahmen der 30-Tage- noch der 1-Jahres-Mortalität als unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben ermittelt werden. Anders zeigt sich dies in multizentrischen bzw. internationalen Studien ^{7,15,31,52,59,61}, hier ist vor allem eine Infektion mit Staph. aureus mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Dieser Unterschied könnte auf differente antibiotische Therapieregimes und/oder Bakterienstämme (MRSA vs. MSSA) zurückzuführen sein.

Nur im Hinblick auf die Langzeit-Mortalität kann ein ursächlicher Erreger als unabhängigen Risikofaktor identifizieren werden. Hierbei stellt der Nachweis von

Staph. epidermidis in der operativ entfernten Herzklappe im Rahmen einer PKE einen unabhängigen Risikofaktor dar. Somit lässt sich annehmen, dass eine Infektion des einliegenden Fremdmaterials mit Staph. epidermidis entgegen der Literatur^{4,29,30,50} nicht nur im frühen, sondern auch im Langzeitverlauf einer PKE zu einem negativen Outcome beiträgt. Ein weiterer relevanter Risikofaktor für die Langzeit-Mortalität zeigt sich ebenfalls in dieser Arbeit in Form eines i.-v. Drogenabusus. Obwohl dieser, wie auch in anderen Studien^{8,15}, in beiden Patientengruppen mit gleicher Häufigkeit auftritt ist er nur bei Patienten mit PKE mit einer erhöhten (Langzeit-)Mortalität verbunden. Somit scheint dieser, neben anderen Gesundheitsrisiken vor allem in Kombination mit einer Prothesenklappe zum relevanten Risikofaktor zu werden.

5.5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit ist es zu klären inwieweit das Vorliegen einer PKE als eigenständiger Risikofaktor der Mortalität angesehen werden kann. Es zeigt sich, dass das Vorliegen einer „PKE per se keinen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellt“. Vielmehr ist die im Vergleich zur NKE erhöhte Mortalität im Rahmen einer PKE auf Unterschiede in den (prä-)operativen Charakteristika, die mit einer PKE einhergehen zurückzuführen.

Es kann gezeigt werden, dass PKE-Patienten älter und aufgrund vorbestehender Erkrankungen morbider sind. Es treten beispielsweise vermehrt arterielle Hypertonie, ein Aortenklappenbefall oder eine frühere Endokarditis in dieser Patientengruppe auf. Besonders das höhere Alter der PKE-Patienten, sowie das Vorliegen von Vegetationen an der Aortenklappe erweisen sich als eigenständige Risikofaktoren für deren 30-Tage-Mortalität. In einer weiteren, bereits veröffentlichten Studie dieser Arbeitsgruppe⁶⁴ kann dies klar belegt werden: Nach Abgleichung der beiden Patientengruppen hinsichtlich deren präoperativer Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, präoperative Niereninsuffizienz und Befall der Aortenklappe) zeigen NKE- und PKE-Patienten ein vergleichbares Langzeitüberleben ohne signifikante Unterschiede.

Auch in der operativen Versorgung der vorliegenden IE wirken sich die Unterschiede der beiden Patientengruppen auf deren Mortalitätsrisiko aus. So erweisen sich eine Operationsdauer über 180 Minuten und eine HLM-Dauer über 120 Minuten als Risikofaktoren der 30-Tage-Mortalität bei Betrachtung aller- und der NKE- Patienten. Im Rahmen einer PKE werden diese Zeiten jedoch bei allen Patienten deutlich überschritten. Als Ursache können die erhöhte Komplexität der Operation aufgrund der stattgefundenen kardialen Voroperation in dieser Patientengruppe angesehen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine PKE zwar nach wie vor mit einer hohen 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität verbunden ist, eine PKE allein jedoch nicht unabhängig mit einem ungünstigen Langzeitergebnis assoziiert ist. Daher ist zu empfehlen, dass die Diagnosestellung einer PKE allein die behandelnden Ärzte nicht davon abhalten sollte, diese komplexe Patientengruppe operativ zu versorgen. Zudem sollten Patienten mit Verdacht auf eine PKE in einem Zentrum mit einem interdisziplinären Endokarditis-Team behandelt werden, welches über ausgewiesene Erfahrungen in der Diagnostik und Behandlung der PKE verfügt.

5.6 Limitation und Ausblick

Zur Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse müssen auch die Limitationen dieser Arbeit betrachtet werden. Zum einen handelt es sich hierbei um eine Single-Center-Studie, da die zugrundeliegende Datenbank lediglich Patienten der Kölner Universitätsklinik umfasst. Zum anderen werden, eingegrenzt durch die Fragestellung dieser Arbeit, nur Patienten mit operativer Therapie der IE betrachtet. Dies führt zu einer, im Vergleich zu anderen Studien, geringeren Fallzahl mit in der analytischen Auswertung fehlenden Normalverteilung der erhobenen Daten. Jedoch zeigt sich, dass trotz eines kleineren Patientenkollektives signifikante Ergebnisse möglich sind. Im Literaturvergleich stellen sich diese, beispielsweise hinsichtlich der Patientencharakteristika zudem als IE-repräsentativ heraus. Eine weitere Problematik aus der Betrachtung lediglich operativ versorgter Patienten könnte die Fokussierung auf IE-Verläufe mit Operationsindikation ergeben. Ein zusätzlicher Vergleich zu nicht-operativ versorgten Patienten wäre für zukünftige interdisziplinäre Arbeiten interessant.

Um in Zukunft weitergehende Fragestellungen zur IE und deren operativer Versorgung auf Grundlage größerer und belastbarer Fallzahlen untersuchen zu können ist es geplant die hier verwendete Datenbank weiter auszubauen. Neben der Uniklinik Köln werden sich fünf weitere Unikliniken (Leipzig, Dresden, Jena, Düsseldorf und München) zu einem multizentrischen prospektiven IE-Register zusammenschließen. Somit soll es möglich werden auch regionale und klinikspezifische Unterschiede in höherer Fallzahl auszuwerten.

6. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. Prometheus: Innere Organe. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012: 96-101.
2. Kummer W. Organe des Kreislaufs und Lymphgefäße. In: Welsch U, ed. Lehrbuch Histologie 4th ed. München: Elsevier GmbH; 2014: 255-7.
3. Aumüller G, Aust G, Doll A, et al. Herz und Herzbeutel. In: Bob A, Bob K, eds. Duale Reihe: Anatomie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007: 576-85.
4. Herold G. Erkrankungen des Endokards. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2017: 157-8.
5. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**(43): e1816.
6. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J* 2015; **170**(4): 830-6.
7. Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019.
8. Edlin P, Westling K, Sartipy U. Long-term survival after operations for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2013; **95**(5): 1551-6.
9. Romano G, Carozza A, Della Corte A, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* 2004; **13**(2): 200-8; discussion 8-9.
10. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol* 2011; **36**(5): 175-222.
11. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; **297**(12): 1354-61.
12. Alonso-Valle H, Farinas-Alvarez C, Garcia-Palomo JD, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **139**(4): 887-93.
13. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; **50**(4): 274-81.
14. Gallouche M, Barone-Rochette G, Pavese P, et al. Incidence and prevention of infective endocarditis and bacteraemia after transcatheter aortic valve implantation in a French university hospital: a retrospective study. *J Hosp Infect* 2018; **99**(1): 94-7.
15. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; **7**(1): 27-35.
16. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Tellez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep* 2017; **19**(5): 21.
17. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**(6): 322-36.

18. Musci M, Hubler M, Amiri A, et al. Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38**(5): 528-38.
19. Grubitzsch H, Christ T, Melzer C, Kastrup M, Treskatsch S, Konertz W. Surgery for prosthetic valve endocarditis: associations between morbidity, mortality and costs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; **22**(6): 784-91.
20. Hussain ST, Shrestha NK, Witten J, et al. Rarity of invasiveness in right-sided infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **155**(1): 54-61 e1.
21. Fahlke C, Linke W, Raßler B, Wiesner R. Erregung der Herzmuskelzelle. Taschenatlas Physiologie. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2008: 193-4.
22. Pericart L, Fauchier L, Bourguignon T, et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg* 2016; **102**(2): 496-504.
23. Weber C, Gassa A, Rokohl A, et al. Severity of Presentation, Not Sex, Increases Risk of Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2019; **107**(4): 1111-7.
24. Samaroo-Campbell J, Hashmi A, Thawani R, Moskovits M, Zadushlivy D, Kamholz SL. Isolated Pulmonic Valve Endocarditis. *Am J Case Rep* 2019; **20**: 151-3.
25. Stavi V, Brandstaetter E, Sagy I, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. *Rambam Maimonides Med J* 2019; **10**(1).
26. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol* 2014; **30**(9): 1046-57.
27. Keynan Y, Rubinstein E. Pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2013; **15**(4): 342-6.
28. Fatima S, Dao B, Jameel A, et al. Epidemiology of Infective Endocarditis in Rural Upstate New York, 2011 - 2016. *J Clin Med Res* 2017; **9**(9): 754-8.
29. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016; **387**(10021): 882-93.
30. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**(3): 325-44.
31. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012; **93**(2): 489-93.
32. Galar A, Weil AA, Dudzinski DM, Munoz P, Siedner MJ. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev* 2019; **32**(2).
33. Joo EJ, Park DA, Kang CI, et al. Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Korean J Intern Med* 2018.
34. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; **36**(44): 3075-128.
35. Bin Abdulhak AA, Qazi AH, Tleyjeh IM. Workup and Management of Native and Prosthetic Valve Endocarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; **20**(9): 73.

36. Camou F, Dijos M, Barandon L, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. *Med Mal Infect* 2019; **49**(1): 17-22.
37. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; **379**(9819): 965-75.
38. Grubitzsch H, Tarar W, Claus B, Gabbieri D, Falk V, Christ T. Risks and Challenges of Surgery for Aortic Prosthetic Valve Endocarditis. *Heart Lung Circ* 2018; **27**(3): 333-43.
39. Mistiaen WP. What are the main predictors of in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a review. *Scand Cardiovasc J* 2018; **52**(2): 58-68.
40. Luciani N, Mossuto E, Ricci D, et al. Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **52**(4): 768-74.
41. Kumar A, Anstey C, Tesar P, Shekar K. Risk Factors for Mortality in Patients Undergoing Cardiothoracic Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2019; **108**(4): 1101-6.
42. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, et al. Left-sided infective endocarditis: analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. *Rev Port Cardiol* 2013; **32**(10): 777-84.
43. Roca B, Marco JM. Presentation and outcome of infective endocarditis in Spain: a retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007; **11**(3): 198-203.
44. Delahaye F, Chu VH, Altclas J, et al. One-year outcome following biological or mechanical valve replacement for infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2015; **178**: 117-23.
45. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**(12): E522-30.
46. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**(5): 1564-9.
47. Garcia-Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, et al. Surgery changes prognosis in infective endocarditis: The importance of post-surgical clinical evolution. *Eur J Intern Med* 2018; **55**: 52-6.
48. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2013; **112**(8): 1177-81.
49. Guray Y, Gucuk Ipek E, Acar B, et al. Long-term outcome in patients with prosthetic valve endocarditis: results from a single center in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016; **44**(2): 105-13.
50. Giannitsis E, Schneider I, Schwabe K, Stierle U. Erkrankungen des Endokards. In: Krautzig S, Renz-Polster H, eds. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 5th ed. München: Elsevier GmbH; 2013: 117.
51. Lin AN, Kyaw H, Lin K, et al. Trends in Epidemiology: Analysis of Risk Factors and Outcomes of Infective Endocarditis: A Retrospective Study (2009-2015). *Cureus* 2019; **11**(1): e3910.
52. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012; **40**(5): 527-35.

53. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; **91**(5): 571-5.
54. Chirio D, Le Marechal M, Mocerri P, et al. Factors associated with unfavorable outcome in a multicenter audit of 100 infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; **38**(1): 109-15.
55. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013; **112**(8): 1171-6.
56. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; **30**(4): 633-8.
57. Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol* 2020; **114**(1): 1-8.
58. Grubitzsch H, Schaefer A, Melzer C, Wernecke KD, Gabbieri D, Konertz W. Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**(5): 2052-9.
59. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; **169**(5): 463-73.
60. Andrade MO, Raffoul GES, Macedo MT, et al. Experience of treatment of prosthetic valve endocarditis: a retrospective single-center cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2018; **136**(4): 287-91.
61. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013; **173**(16): 1495-504.
62. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2018; **20**(10): 86.
63. Thuny F, Hubert S, Tribouilloy C, et al. Sudden death in patients with infective endocarditis: findings from a large cohort study. *Int J Cardiol* 2013; **162**(2): 129-32.
64. Weber C, Rahmanian PB, Nitsche M, et al. Higher incidence of perivalvular abscess determines perioperative clinical outcome in patients undergoing surgery for prosthetic valve endocarditis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; **20**(1): 47.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv.....	19
Abbildung 2: Patientenalter	20
Abbildung 3: Betroffene Herzklappe	26
Abbildung 4: Operationszeiten.....	29
Abbildung 5: Überlebenskurve Gesamtkollektiv.....	32
Abbildung 6: Überlebenskurven (PKE vs. NKE).....	33

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten	21
Tabelle 2: Nebenerkrankungen	22
Tabelle 3: Prädisposition	23
Tabelle 4: Klinische Symptome	24
Tabelle 5: Vegetation.....	25
Tabelle 6: perivalvuläre Komplikationen	26
Tabelle 7: Häufigste Erreger *	27
Tabelle 8: Dringlichkeit der Operation.....	28
Tabelle 9: Postoperativer Verlauf	30
Tabelle 10: Todesfälle	31
Tabelle 11: Todesursachen	34
Tabelle 12: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der 30-Tages-Mortalität	36
Tabelle 13: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der 1-Jahres-Mortalität	39
Tabelle 14: Unabhängige prä-/intraoperative Faktoren der Langzeit-Mortalität.....	41
Tabelle 15: Todesursachen Kategorien.....	57
Tabelle 16: Todesursachen 30-Tage-Mortalität	57
Tabelle 17: Todesursachen 1-Jahres-Mortalität.....	58
Tabelle 18: Todesursachen Langzeit-Mortalität	58
Tabelle 19: Variablen Univariate-Risikofaktorenanalyse	59

7.3 Ergänzende Tabellen

Tabelle 15: Todesursachen Kategorien

	Einzelne darin enthaltene Todesursachen
Todesursache bekannt (n=118)	
Sepsis (n=62)	Septischer Schock (n=39); Multiorganversagen (n=22); Nierenversagen (n=1)
Kardial (n=21)	Kardiogener Schock (n=12); IE-Rezidiv (n=5); Myokardinfarkt (n=2); Rechtsherzversagen (n=1); Perikardtamponade (n=1)
Pulmonal (n=9)	Pneumonie (n=9)
Cerebrovaskulär (n=8)	intrakranielle Blutung (n=5); Ischämischer Apoplex (n=3),
Gastrointestinal (n=7)	Mesenterialischämie (n=6); Gastrointestinalblutung (n=1)
Perioperativ (n=4)	Perioperative Komplikationen und Blutungen (n=4)
Sonstige Blutungen (n=3)	Andere therapierefraktäre Blutungen (n=3)
Tumor (n=4)	Tumorleiden jeglicher Art (n=4)

n= Anzahl

Tabelle 16: Todesursachen 30-Tage-Mortalität

	Alle (n=62)	NKE (n=40)	PKE (n=22)	P-Wert
Todesursache unbekannt	3 (4,8%)	3 (7,5%)	0	0,546 ^C
Todesursache bekannt	59 (95,2%)	37 (92,5%)	22 (100,0%)	0,546 ^C
Sepsis	38 (61,3%)	23 (57,5%)	15 (68,2%)	0,409 ^B
Kardial	7 (11,3%)	5 (12,5%)	2 (9,1%)	1,000 ^C
Pulmonal	1 (1,6%)	1 (2,5%)	0	1,000 ^C
Cerebrovaskulär	4 (6,5%)	3 (7,5%)	1 (4,5%)	1,000 ^C
Gastrointestinal	3 (4,8%)	3 (7,5%)	0	0,546 ^C
Perioperative Komplikationen	4 (6,5%)	1 (2,5%)	3 (13,6%)	0,124 ^C
Sonstige Blutungen	1 (1,6%)	1 (2,5%)	0	1,000 ^C
Tumor	1 (1,6%)	0	1 (4,5%)	0,355 ^C

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Tabelle 17: Todesursachen 1-Jahres-Mortalität

	Alle (n=48)	NKE (n=31)	PKE (n=17)	P-Wert
Todesursache unbekannt	5 (10,4%)	5 (16,1%)	0	0,146 ^C
Todesursache bekannt	43 (89,6%)	26 (83,9%)	17 (100,0%)	0,146 ^C
Sepsis	20 (41,7%)	10 (32,3%)	10 (58,8%)	0,074 ^B
Kardial	9 (18,8%)	6 (19,4%)	3 (17,6%)	1,000 ^C
Pulmonal	5 (10,4%)	4 (12,9%)	1 (5,9%)	0,643 ^C
Cerebrovaskulär	4 (8,3%)	3 (9,7%)	1 (5,9%)	1,000 ^C
Gastrointestinal	4 (8,3%)	2 (6,5%)	2 (11,8)	0,607 ^C
Perioperative Komplikationen	0	0	0	-
Sonstige Blutungen	1 (2,1%)	1 (3,2%)	0	1,000 ^C
Tumore	0	0	0	-

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, B: Chi-Quadrat-Test nach Pearson, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Tabelle 18: Todesursachen Langzeit-Mortalität

	Alle (n=27)	NKE (n=19)	PKE (n=8)	P-Wert ^C
Todesursache unbekannt	11 (40,7%)	10 (52,6%)	1 (12,5%)	0,090
Todesursache bekannt	16 (59,3%)	9 (47,4%)	7 (87,5%)	0,090
Sepsis	4 (14,8%)	1 (5,3%)	3 (37,5%)	0,065
Kardial	5 (18,5%)	3 (15,8%)	2 (25,0%)	0,616
Pulmonal	3 (11,1%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	1,000
Cerebrovaskulär	0	0	0	-
Gastrointestinal	0	0	0	-
Perioperative Komplikationen	0	0	0	-
Sonstige Blutungen	1 (3,7%)	0	1 (12,5%)	0,296
Tumore	3 (11,1%)	3 (15,8%)	0	0,532

n= Anzahl, NKE= Nativklappenendokarditis, PKE= Prothesenklappenendokarditis, C: exakte Test nach Fischer, Merkmalshäufigkeiten absolut und relativ (% von n der jeweiligen Obergruppe Alle/NKE/PKE)

Tabelle 19: Variablen Univariate-Risikofaktorenanalyse

Nominale Variablen (Wert: Ja/Nein)	
<u>Patientengruppe</u>	
	PKE
<u>Demographische Daten</u>	
	Alter (>65 Jahre)
	LVEF > 50%
	Geschlecht Männlich
	LVEF 30-50%
	Geschlecht Weiblich
	LVEF < 30%
<u>Nebenerkrankungen</u>	
	Arterielle Hypertonie
	Hyperlipidämie
	Diabetes mellitus
	pAVK
	Cerebrovaskuläre Vorerkrankungen
	Pulmonale Hypertonie
	Präoperative Niereninsuffizienz
	Präoperative Dialysepflicht
	KHK
	Vorab PCI
<u>Prädisposition</u>	
	Frühere Endokarditis
	Klappenvitium
	Mitralklappenprolaps
	Angeborene Herzfehler
	Gefäßprothese
	Immunsuppression
	HIV
	Aktive Hepatitis
	Vorbestehender Tumor
	Alkoholabusus
	i.-v. Drogen
	Nikotinabusus
<u>Klinische Symptome</u>	
	Fieber
	Sepsis
	Septische Embolie
	Neurologische Symptome
	Zerebral
	Ischämischer Apoplex
	Lunge
	Delir
	Milz
	Transiente Ischämische Attacke
	Niere
	Extremitäten
	Sonstige
	Präoperativ Katecholamine
	Präoperative Intubation
	Myokardinfarkt
<u>Vegetation</u>	
	Aortenklappe
	Mitralklappe
	Trikuspidalklappe
	Pulmonalklappe
<u>Betroffene Klappe</u>	
	Aortenklappe
	Mitralklappe
	Trikuspidalklappe
	Pulmonalklappe

<u>perivalvuläre Komplikationen</u>		
	Abszess	Fistel
	Perforation	
<u>Erreger</u>		
	BK - MSSA	BK - E. faecalis
		BK - Staph. epidermidis
	Klappe - MSSA	Klappe - E. faecalis
		Klappe Staph. epidermidis
	PCR - MSSA	PCR - E. faecalis
		PCR - Strep. gallolyticus
<u>Dringlichkeit OP</u>		
	Notfall (<24 Stunden)	Dringlich (24-72 Stunden)
	Elektiv <2 Wochen	Elektiv 2-4 Wochen
	Elektiv >4 Wochen	
<u>OP-Zeiten</u>		
	OP-Dauer >180 Minuten	HLM-Dauer >120 Minuten

PKE= Prothesenklappenendokarditis, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK= koronare Herzerkrankung, PCI= perkutane Koronarintervention, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, i.-v.= intravenös, BK= Blutkultur, MSSA= methicillinsensibler Staphylokokkus aureus, E.= Enterokokkus, Staph.= Staphylokokkus, PCR= Polymerase-Kettenreaktion, Strep.= Streptokokkus, OP= Operation, HLM= Herz-Lungen-Maschine