

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

**Auswirkungen einer Staphylococcus aureus-
bedingten Endokarditis auf das klinische
Erscheinungsbild und den postoperativen Verlauf
nach herzchirurgischer Versorgung**

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

vorgelegt von
Julian Calvin Hinzmann
aus Ulm

promoviert am 16 November 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

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

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. Carolyn Weber

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Christoph 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:

Priv. Doz. Dr. Carolyn Weber, Dr. Hildegard Christ (Statistische Beratung)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde unter meiner Mitarbeit in der Klinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie ermittelt.

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 12.12.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Sehr geehrte(r) Leser(in),

ich möchte diesen Augenblick nutzen, um meiner Familie und meiner Betreuerin Carolin Weber für ihre wertvolle Unterstützung bei meiner medizinischen Doktorarbeit im Bereich der Herzchirurgie zu danken.

Meine liebe Mutter, mein lieber Vater, meine Schwester Mareike, Oma, meine Tante Simone waren immer da, um mich zu unterstützen und zu ermutigen, auch wenn es manchmal schwierig wurde. Ihre unerschütterliche Liebe und Geduld haben mir die Kraft gegeben, weiterzumachen und meine Forschung abzuschließen. Ich danke Ihnen von ganzem Herzen für Ihre Unterstützung und Liebe.

Ich möchte auch meiner Betreuerin danken, die mir mit ihrer Expertise und ihrer Leidenschaft für die Herzchirurgie wertvolle Einblicke und Anleitungen gegeben hat. Sie war immer für mich da, um meine Fragen zu beantworten und mich in die richtige Richtung zu führen. Ich danke Ihnen für Ihre Unterstützung und für die Gelegenheit, von Ihnen lernen zu dürfen.

Ich bin zutiefst dankbar für die Liebe und Unterstützung meiner Familie und für die Anleitung meiner Betreuerin, die mir geholfen haben, diese Doktorarbeit abzuschließen. Dieser Erfolg ist nicht nur mein Verdienst, sondern auch Ihr Erfolg.

Mit herzlichen Grüßen,

Julian Hinzmann

Widmung

Meiner wunderbaren Mutter,

ich widme diese medizinische Doktorarbeit im Bereich der Herzchirurgie dir, meiner größten Inspiration und Unterstützung in meinem Leben. Du hast mich dazu ermutigt, meine Träume zu verfolgen und mich immer unterstützt, auch wenn die Dinge schwierig waren.

Durch deine Liebe und dein unerschütterliches Vertrauen hast du mir die Kraft gegeben, durchzuhalten und meine Forschung abzuschließen. Ohne dich wäre ich nicht hier, wo ich heute bin.

Du hast mich gelehrt, dass alles möglich ist, wenn man hart arbeitet und an sich selbst glaubt.

Ich werde für immer dankbar sein für deine Liebe, deine Unterstützung und deine Weisheit.

Diese Doktorarbeit ist nicht nur mein Erfolg, sondern auch dein Erfolg. Ich widme sie dir, meiner wunderbaren Mutter, als Dank für alles, was du für mich getan hast.

In Liebe und Dankbarkeit,

Dein Julian

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	10
2.1 Infektiöse Endokarditis	10
2.1.1 Epidemiologie	10
2.1.2 Pathophysiologie	11
2.1.3 Mikrobiologie	11
2.1.4 Pathogenität von S. aureus	12
2.1.5 Diagnostik	12
2.1.6 Therapie	14
2.2 Ziel dieser Arbeit	17
3. Material und Methoden	17
3.1 Datenerhebung	17
3.2 Statistische Analyse	18
3.3 Definition der Parameter	19
3.3.1 Gesamtkollektiv	19
3.3.2 Klinische Manifestation	20
4. Ergebnisse	25
4.1 Patientenkollektiv	25
4.1.1 Demographische Daten	25
4.1.2 Nebenerkrankungen	27
4.1.3 Risikofaktoren	28
4.2. Klinische Manifestation	29
4.2.1 Ausprägung des Krankheitsbildes.....	29
4.2.2 Erregeranalyse	31
4.2.3 Endokarditisch betroffene Klappe	32
4.2.4 Leukozyten und CRP postoperativ	34
4.3 Operation	36
4.4 Postoperative Ergebnisse	37
4.4.1 Postoperativer Verlauf.....	37
4.5 Überlebensanalyse.....	39

4.5.1 S. aureus positiv Endokarditiden verglichen mit S. aureus negativen Endokarditiden	40
4.5.2 S. aureus positive Endokarditis, verglichen mit Streptokokken Endokarditis, sowie Endokarditis mit anderen Erregern.....	41
4.6 Aufschlüsselung der bekannten Todesursachen	43
5. Diskussion	44
5.1 Demographische Daten.....	44
5.2 Nebenerkrankungen und Risikofaktoren	46
5.3 Klinische Manifestation.....	47
5.3.1 Erregeranalyse	48
5.3.2 Laborwerte.....	49
5.4 Operation.....	50
5.5 Postoperative Ergebnisse	52
5.5.1 Krankenhausaufenthalt	52
5.5.2 Postoperative Komplikationen	53
5.6 Überleben	53
5.7 Studienlimitation	55
5.8 Ausblick.....	56
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Anhang	62
7.1 Abbildungsverzeichnis	62
7.2 Tabellenverzeichnis	62
7.3 Anhang zu postoperativem Verlauf	63

Abkürzungsverzeichnis

AK-Endokarditis / AK-Endokarditiden: Aortenklappenendokarditis /
Aortenklappenendokarditiden
AK: Aortenklappe
AV-Knoten: Atrioventrikulärer Knoten
CoNS: Coagulase negative Streptokokken
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP: C-reaktives-Protein
ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung
HIV: human immunodeficiency virus
HLM: Herz-Lungen-Maschine
i.v.: intravenös
IABP: Intraaortale Balonpumpe
ICD/s: implantable cardioverter defibrillator/s
Endokarditis/s: infektiöse Endokarditis/ infektiöse Endokarditiden
ITS: Intensivstation
KHK: Koronare Herzkrankheit
KI: Konfidenzintervall
KI: Konfidenzintervall
min: Minuten
MK-Endokarditis / MK-Endokarditiden: Mitralklappenendokarditis /
Mitralklappenendokarditiden
MK: Mitralklappe
mPAP: mittlerer Pulmonalateriendruck
MRSA: Methicilin resistenter Staphylococcus aureus
MSSA: Methicillin suszeptibler Staphylococcus aureus
n: Größe der Stichprobe
NI: Niereninsuffizienz
NK-Endokarditis: Nativklappenendokarditis
pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI: Perkutane Koronarintervention
PK-Endokarditis / PK-Endokarditiden: Pulmonalklappenendokarditis /
Pulmonalklappenendokarditiden
PK: Pulmonalklappe
S. aureus: Staphylococcus aureus
Std: Stunden

TEE: Transösophagale Echokardiografie

TIA: Transitorisch Ischämische Attacke

TK-Endokarditis / TK-Endokarditiden: Trikuspidalklappenendokarditis /

Trikuspidalklappenendokarditiden

TK: Trikuspidalklappe

TTE: Transthorakale Echokardiografie

UKK: Uniklinik Köln

vWF: von Willebrand Faktor

1. Zusammenfassung

Die Arbeit hat zum Ziel, operativ versorgte Staphylococcus aureus (S. aureus) Endokarditis mit Endokarditiden eines anderen Erregertyps, hinsichtlich des Patientenkollektivs, der Nebenerkrankungen und Risikofaktoren, sowie des klinischen Verlaufs und des Outcomes zu vergleichen. Dies soll Grundlage sein, um in Zukunft ggf. Risikofaktoren minimieren zu können und Therapieoptionen anzupassen, so dass das Outcome verbessert wird und die Mortalität gesenkt werden kann. Die Arbeit zeigt, dass sich das Patientenkollektiv für Endokarditiden im medianen um die 65 Jahre bewegt und zu fast $\frac{3}{4}$ männlich ist. Der am häufigsten nachgewiesene Erreger war S. aureus mit 22%, gefolgt von der Gruppe der Viridans Streptokokken mit 15%. Die Rate an Endokarditiden, bei denen kein Erreger ausgemacht werden konnte, lag bei 19%. Patienten mit einer S. aureus Endokarditis weichen demographisch vom Gesamtkollektiv ab, da die Patienten signifikant jünger und häufiger weiblich sind. In den Vorerkrankungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede außer bei Klappenvitien, die häufiger bei nicht S. aureus Endokarditiden vorkamen. Bei den Risikofaktoren weist sich ein typisches Hochrisikoprofil mit intravenösem (i.v.) Drogenabusus, Alkoholabusus sowie Vorerkrankung wie einer Hepatitis oder einer HIV-Infektion. Die Klinik der Patienten bei einer S. aureus Endokarditis unterscheidet sich maßgeblich zu Endokarditiden mit anderen Erregern. Die Patienten leiden signifikant häufiger an einer Sepsis. Weiterhin benötigen sie häufiger präoperativ kreislaufstabilisierende Medikamente und müssen öfter intubiert werden. Auch neurologische Komplikationen sowie septische Embolien waren in der Gruppe der S. aureus positiven Endokarditiden bedeutend häufiger. Überraschenderweise ist bei einer S. aureus Endokarditis deutlich häufiger die Mitralklappe (MK) betroffen und seltener die Aortenklappe (AK), wie dies bei anderen Erregern der Fall ist. Rechtsherzendokarditiden werden häufiger durch S. aureus ausgelöst. Auch die Ausbildung einer Vegetation scheint bei einer S. aureus Endokarditis begünstigt. S. aureus scheint eine ausgeprägte Leukozytose im Vergleich zu nicht S. aureus Endokarditiden zu verursachen. Das Outcome sowie die postoperativen Komplikationen der Patienten unterschieden sich stark. Patienten mit einer S. aureus Endokarditis liegen signifikant länger auf der Intensivstation (ITS), müssen länger beatmet werden und tendenziell häufiger nach Entlassung wieder in stationär Behandlung. Die 1-Jahresmortalität ist mit insgesamt 23,8% hoch, wobei bei Patienten mit S. aureus Endokarditis die Mortalität bei 29,4% lag, bei anderen Endokarditiden bei 22,2%. Die mittlere Überlebenszeit ist bei nicht S. aureus Endokarditiden bei 1569 Tagen und bei S. aureus Endokarditiden mit nur 305 Tagen signifikant [p=0,035] kürzer. Bei den Patienten, bei denen es eine Todesursache gab, ist der Großteil der Patienten mit einer S. aureus Endokarditis an einem septischen Schock verstorben.

Der insgesamt niedrige Frauenanteil, mit jedoch mehr *S. aureus* Fällen, ist ebenfalls so in vergleichender Literatur beschrieben.

Von uns wird als Grund hierfür eine robustere Immunantwort des weiblichen Immunsystems gewertet, die aber ggf. von *S. aureus* umgangen werden kann.^{1 2 3} Die erhöhte Pathogenität von *S. aureus* präsentiert sich unserer Meinung nach indirekt an der erhöhten Anzahl an vorbestehenden Klappenvitien in der nicht *S. aureus* Endokarditis Gruppe. *S. aureus* kann womöglich auch eher gesundes Endokard angreifen und schädigen.⁴ Bei dem gezeigten, schwereren Krankheitsbild der *S. aureus* Endokarditiden wird als Ursache die erhöhte Virulenz von *S. aureus* angenommen.⁴ Die neurologischen Komplikationen stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz an Mitralklappen Endokarditiden⁵. Die ausgeprägte Leukozytose bei *S. aureus* Endokarditiden ergab sich schon in anderen Studien als markant und könnte somit zukünftig Auswirkungen auf die Diagnostik haben.⁶ Der längere ITS-Aufenthalt sowie die längere Beatmungsdauer postoperativ bei *S. aureus* Endokarditiden sind bereits als Faktoren für ein schlechteres Outcome bekannt.^{7 8} Die 30-Tagesmortalität ist mit 14,4% etwas geringer als bei einer vergleichbaren Studie, in der jedoch nicht alle Patienten operiert wurden.⁹ Die Mortalität bleibt jedoch hoch und ist für die *S. aureus* Kohorte signifikant höher und das Überleben kürzer. In einer anderen Studie wurde deshalb *S. aureus* auch als unabhängiger Risikofaktor identifiziert, um an einer Endokarditis zu versterben.¹⁰ Die *S. aureus* Endokarditis bleibt weiterhin eine Krankheit mit hoher Mortalität und wird deshalb in unserer Arbeit näher betrachtet.

2. Einleitung

2.1 Infektiöse Endokarditis

2.1.1 Epidemiologie

Die infektiöse Endokarditis (zur besseren Lesbarkeit im Folgenden mit Endokarditis bezeichnet) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz in Deutschland von 2-4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.¹¹ Die Erkrankung tritt sowohl in Industrieländern als auch in Schwellen- und Entwicklungsländern auf. Hierbei gibt es jedoch Unterschiede innerhalb der Ätiologie. In Industrieländern variieren die Ursachen für die Entstehung einer Endokarditis. Als Risikofaktoren zählen jedoch Herzklappenerkrankungen, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, intravenöser (i.v.) Drogenabusus und kongenitale Herzfehler. Die rheumaassoziierten infektiösen Endokarditiden sind, dank antibiotischer Therapie bei einer

Streptokokken Pharyngitis, in Ländern mit guter medizinischer Versorgung, stark zurück gegangen. In Entwicklungsländern hingegen sind rheumaassoziierten Endokarditiden mit bis zu 2/3 der Fälle am häufigsten.^{12 13 14 15} Der medizinische Fortschritt ist auch in der vermehrten Zahl von Endokarditiden ersichtlich, welche im Zusammenhang mit medizinischen Interventionen stehen. Dies betrifft bis zu 39% der Fälle.^{16 17} Im medizinassoziierten Bereich zählen lang liegende zentrale Katheter als Risikofaktor.¹⁴ Eine besonders gefährdete Gruppe sind hierbei Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen oder malignen Erkrankungen. Es besteht das Risiko, dass es durch implantierte Kunstmaterialien, wie z.B. einen Shunt bei der Hämodialyse oder einen Port in der Chemotherapie, zu einer Einschleusung von Bakterien kommt.¹⁸ Sowohl artifizielle Herzklappen als auch Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren (ICDs) gelten als besondere Risikofaktoren und teilweise sogar als Ursprung einer Infektion.⁹ Bei Kindern treten Endokarditiden selten auf, häufig jedoch in Verbindung mit einem kongenitalen zyanotischen Herzfehler oder einem zentral venösen Katheter im Rahmen intensivmedizinischer Versorgung.¹⁹

2.1.2 Pathophysiologie

Gesundes Endothel widersteht problemlos wiederkehrenden Bakteriämien, die durch alltägliche Situationen, wie z.B. Zähneputzen, ausgelöst werden.²⁰ Kommt es jedoch zu einer Verletzung des Endothels so ist die Widerstandsfähigkeit herabgesetzt. Das Endothel kann durch Traumata, wie z.B. durch intrakardiales Fremdmaterial, turbulenten Blutfluss durch Klappenanomalien, einer Entzündungsreaktion oder einer rheumatologischen Erkrankungen, beschädigt werden. Dies führt zur Offenlegung von Matrixproteinen wie dem Tissue-factor. An diesen lagern sich über Fibrin Thrombozyten an, sodass ein Thrombus entsteht. An einen Thrombus können sich nun Bakterien aus dem Blutstrom deutlich einfacher anlagern. Durch die bakterielle Besiedlung sowie die Entzündungsreaktion werden immunogene Zellen angelockt, die vermehrt Zytokine ausschütten. Diese regulieren wiederum, durch pro- und antiinflammatorische Zytokine, das Wachstum der Vegetation. Auch die Freilegung des von-Willebrand-Faktors (vWF) fördert die Adhäsion von Bakterien und spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der S. aureus Endokarditis.^{21 22}

2.1.3 Mikrobiologie

Die Endokarditis ist eine meist durch Bakterien ausgelöste Erkrankung. Das Erregerspektrum unterscheidet sich global. Aber nicht nur der Lebensraum ist entscheidend, sondern auch interindividuelle Merkmale des Patientenspektrums. Die am häufigsten gefundenen

Erregergruppen bei einer Endokarditis sind Staphylokokken und Streptokokken. Mit Abstand ist *S. aureus* das Bakterium mit 26%¹ - 43%¹⁷ für die meisten Endokarditiden verantwortlich ist. Es gibt aber viele weitere Mikroorganismen, die häufig kausativ für eine Endokarditis sind. Zu diesen zählen die Gruppen der Viridans Streptokokken, koagulase-negative Staphylokokken, die Enterococcus spezieis und Streptokokkus bovis. Mikrobiologisch zeigt sich ein Shift der Ätiologie. In den 90er Jahren waren Streptokokken Endokarditiden noch die häufigsten Erreger, wohingegen heute *S. aureus* Endokarditiden überwiegen.^{23 24 17 1} *S. aureus* ist zwar weltweit der am häufigsten gesehene Erreger, doch auch hier gibt es große regionale Unterschiede. In Nordamerika ist *S. aureus* für 43% der Endokarditis Fälle verantwortlich, in Europa für 28% und in Südamerika für nur 17%.¹⁷ Auch der Anteil, der durch Methicillin resistente Staphylococcus aureus (MRSA) Bakterien ausgelösten Endokarditiden variiert zwischen 4,5% - 51,5%.²⁴ Die Häufigkeit der unterschiedlichen Erreger unterscheidet sich in Abhängigkeit des Patientenkollektives. Bei Kunstklappen Endokarditiden offenbart sich z.B. eine Häufung von koagulase-negativen Staphylokokken, wohingegen bei Kindern Bakterien der Gruppe der Viridans Streptokokken häufig nachgewiesen werden. Aber auch Pilzinfektionen sind möglicher Auslöser einer Endokarditis, wobei hier *Candida Albicans* als häufigster fungaler Erreger ausfindig gemacht wurde.²⁴

2.1.4 Pathogenität von *S. aureus*

Endokarditiden, bei denen *S. aureus* der zugrunde liegende Erreger ist, sind trotz zahlreicher Therapiemodifikationen in den letzten Jahren, immer noch eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Es kommt häufig zu einem rapiden und schwerwiegenden Verlauf mit einer hohen Mortalität und Komplikationsrate. Auch die betroffene Klappe wird häufig stärker destruiert als bei anderen Erregern. Tendenziell können größere Vegetationen nachgewiesen werden. In vitro Modelle weisen darauf hin, dass vor der Anlagerung eines Pathogens, häufig ein aseptischer Endothelschaden oder eine Entzündung innerhalb des Endothels voraus geht. Dadurch kann es sogar zu einer sterilen Vegetation kommen, welche bei einer Bakteriämie Ausgangspunkt für eine Endokarditis sein kann. *S. aureus* hat hierbei besonders viele Pathogenitätsfaktoren, die eine Kolonisierung bei einem bestehendem Endothelschaden über die Bindung des vWF über Adhesinmoleküle ermöglichen. Bei entzündetem Endothel erfolgt die Kolonisierung via Thrombozyten, die wiederum an den vWF binden. Des Weiteren ist *S. aureus* auch in der Lage das Immunsystem zu modifizieren, sowie einen Biofilm zu bilden.⁴

2.1.5 Diagnostik

Die Diagnose der Endokarditis ist bei einer häufig unspezifischen Symptomatik einer Endokarditis nicht immer einfach zu stellen. In einer umfangreichen, prospektiven Studie wiesen fast alle der Patienten Fieber auf. Andere spezifische Symptome sind jedoch seltener. Ein neues Herzgeräusch tritt bei 48% der Patienten auf und in 20% der Fälle verschlechtert sich ein bestehendes Herzgeräusch. Unter Hämaturie leiden 26% der Patienten, aber auch vaskuläre Embolien kommen mit 17% gehäuft vor. Symptome, die noch in den Jahren 1960er und 1970er Jahren bei einem großen Teil der Patienten auftraten, wie z.B. Osler Knötchen, Splenomegalie oder rheumatische Läsionen, sind heute eher eine Rarität. Die Splenomegalie tritt immerhin noch bei rund 11% der Patienten auf. Spezifische Symptome für die Endokarditis treten nur bei einem Bruchteil der Patienten auf. Roth Spots in 2%, Janeway Läsionen bei 5% und Osler Knötchen in 3% aller Fälle. ¹⁷ Die 2015 erschienene ESC Leitlinie nutzt als Diagnosekriterien die modifizierten Duke Kriterien nach Li *et. al*, hier stellt man die Diagnose einer definitiven Endokarditis, wenn 2 oder mehr Hauptkriterien, ein Haupt- und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien zutreffen. ²⁵

Hauptkriterien:

Positive Blutkulturen

- Zwei separate Blutkulturen, in denen typische Mikroorganismen, (s.o.) nachgewiesen werden.
- Konstanter Nachweis eines Keimes in Blutkulturen nachgewiesen. Hierbei sollen ≥ 2 Blutkulturen mit einem Abstand von $>12h$ oder drei, bzw. die Mehrheit von >4 separaten Blutkulturen (Abnahme zwischen der ersten und letzten im Abstand von $>1h$), positiv sein.
- Eine Blutkultur mit *Coxiella burnetti* oder einer spezifische Phase 1 IgG Antikörper mit einem Titer von $>1:800$ nachgewiesen.

Bildgebung

- Typische echokardiographische Befunde: Vegetation, Abszess, valvuläre Perforation oder Aneurysmen und eine Kunstklappe mit neu aufgetretener Dislokation bzw. Undichtigkeit.
- Eine ausfällige Mehrbelegung bei einer Kunstklappe (bei Implantation vor mehr als 3 Monaten) im ^{18}F -FDG PET/CT
- Nachgewiesene Läsion im Kardio-CT

Nebenkriterien:

Die 5 Nebenkriterien bestehen aus prädisponierenden Faktoren (z.B. i.v. Drogenabusus), Fieber, vaskuläre Komplikationen (z.B. Embolien, septische Infarkte, infektiöse Aneurysmen), Immunologische Vorkommnisse (z.B. eine Glomerulonephritis, Olser Knötchen, Roth Spots oder positive Rheumafaktoren) und Mikrobiologische Nachweise, die nicht zu den Hauptkriterien zählen.

Diese Kriterien zeigen, welche wichtige Rolle der Erregernachweis und somit auch der Akquirierung der Blutkulturen zukommt.

Die Echokardiographie ist die Bildgebung erster Wahl. Hier lassen sich Vegetationen, Abszesse, Pseudoaneurysmen, Fisteln, Klappenaneurysmen und paravalvuläre Leckagen bei Kunstklappen erkennen. Durch diese spezifischen Zeichen ist der negative Prädiktionswert in der Echokardiographie sehr hoch. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) dient jedoch nur als Ausschluss Diagnostik bei niedrigem klinischem Verdacht auf eine Endokarditis. Besteht eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für eine Endokarditis, so muss eine transösophageale Echokardiographie (TEE) als Goldstandard angestrebt werden. Hier ist eine TEE auch induziert, falls sich im TTE keine Veränderung zeigt. Die Indikation für ein TEE ist großzügig zu stellen. Vor allem bei Patienten mit Kunstklappe oder anderen intrakardialen Geräten (z.B. Herzschrittmacher), bei denen der Verdacht auf eine Endokarditis vorliegt, ist die TEE primär die Bildgebung der Wahl. Auch der Verdacht auf einen Abszess ist eine Indikation für eine TEE. Zeigt sich initial keine Veränderung und der klinische Verdacht auf eine Endokarditis bleibt weiterhin bestehen, dann sollte die Untersuchung nach 5-7 Tagen wiederholt werden. Weitere bildgebende Verfahren spielen eine untergeordnete Rolle.^{26 27} In den 2020 überarbeiteten Guidelines der AHA zu Klappenerkrankungen wird eine *S. aureus* Bakteriämie ohne Fokus als Indikation für ein TEE gesehen. Hintergrund hierfür ist, dass eine *S. aureus* Endokarditis häufig unterdiagnostiziert wird.²⁸

2.1.6 Therapie

Die Therapie einer Endokarditis sollte individuell auf den Patienten zugeschnitten sein, da sich das klinische Bild zum Teil sehr variabel zeigen kann. Um dies zu gewährleisten, ist es nötig, ein Team aus verschiedenen Fachgebieten zu bilden. Das so genannte 'Endocarditis Team'²⁶ sollte im Kern aus Herzchirurgen, Kardiologen und Infektiologen bestehen, wobei ggf. auch noch Spezialisten aus weiteren Fachgebieten wie der kardiologischen Elektrophysiologie, Neurologie, Radiologie, Nuklearmedizin und auf kardiochirurgische Eingriffe spezialisierte Anästhesiologen hinzugezogen werden können.¹⁸

2.1.6.1 Antimikrobielle Therapie

Grundlage der Therapie einer Endokarditis ist die antimikrobielle Therapie. Die antibiotische Therapie muss über mindestens 2-6 Wochen fortgeführt werden, ab dem Zeitpunkt, an dem sich erstmalig die Antibiotikatherapie als effektiv erweist. Eine Antibiotikatherapie wird als effektiv angesehen, sobald keine Bakterien mehr in einer Blutkultur nachgewiesen werden können. Die lange Behandlungsdauer rührt daher, dass durch die Bildung einer Vegetation Bakterien sich, zumindest zeitweise, vor der Zerstörung durch Antibiotika schützen können. Körper eigene Abwehrmechanismen sind zur Bekämpfung dieser Art von Infektionen nicht ausreichend, weshalb bei der Auswahl der Antibiotikatherapie bakterizide Antibiotika Mittel erster Wahl sind. Da eine Therapie möglichst früh starten sollte, wird zu Beginn immer empirisch therapiert. Die Therapieregime unterscheiden zwischen ambulant erworbenen und Krankenhaus assoziierten Infektionen. Bei einer im ambulanten Bereich erworbenen Endokarditis besteht die Therapie laut ESC Leitlinie 2015²⁶ aus Ampicillin, Flucloxacillin und Gentamicin. Liegt eine Penicillinallergie vor, sollte mit Vancomycin und Gentamicin therapiert werden. Bei Endokarditiden, die nicht dem ambulanten Bereich zugeordnet werden, differenziert man zusätzlich in eine Endokarditis, die bis zu 12 Monate nach der Implantation einer Kunstklappe auftritt, oder in eine krankenhausassoziierte Endokarditis. In diesen Fällen sollte mit Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin therapiert werden. Sobald ein Erreger identifiziert ist, sollte umgehend auf eine spezifische Therapie umgestellt werden. Bei *S. aureus* Endokarditis unterscheidet sich die antimikrobielle Therapie anhand des Vorliegens einer Methicillin Sensibilität in eine Therapie für Methicillin sensiblen *Staphylokokkus aureus* (MSSA) oder Methicillin resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA), sowie in Nativ- oder Kunstklappen. Für eine Nativklappen Endokarditis (NKE) gilt bei MSSA eine Therapie über 4-6 Wochen mit Flucloxacillin. Bei MRSA oder Penicillin Allergie sollte eine Behandlung mit Vancomycin erfolgen. Die Therapiedauer beträgt jeweils 4-6 Wochen. Handelt es sich um eine Kunstklappen Endokarditis (PKE), ändert sich das Behandlungsschema. Bei MSSA wird zusätzlich zu Flucloxacillin, Rifampicin gegeben, beides ≥ 6 Wochen, sowie für die ersten 2 Wochen Gentamicin. Wenn bei der PKE MRSA vorliegt oder eine Penicillinallergie besteht wird Flucloxacillin durch Vancomycin ersetzt.²⁶

2.1.6.2 Operative Therapie

Den zweiten Baustein der Therapie der Endokarditis stellt die operative Sanierung dar. Eine Operation muss in Betracht gezogen werden, wenn Komplikationen auftreten. Dies ist der Fall bei knapp der Hälfte aller Patienten mit einer Endokarditis der Fall.¹⁷ Die Operationsindikationen sind vielfältig. Alle haben das Ziel, schwerwiegende Komplikationen

zu verhindern bzw. zu vermindern. Die wichtigsten drei Operationsindikationen umfassen: akute Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion, septische Embolie. Die akute Herzinsuffizienz wird durch eine Klappendysfunktion oder einer Obstruktion ausgelöst, die wiederum zu einem Lungenödem oder einem kardiogenen Schock führen kann. Ein weiterer häufiger Grund ist die fehlende Kontrollierbarkeit der Infektion, zum Beispiel durch schwer zu therapierende Organismen, wie fungale Infektionen, S. aureus Infektionen oder bei persistierender Symptomatik und positiven Blutkulturen. Auch die Bildung von Fisteln, Abszessen oder ein Wachstum der Vegetation sowie die Ausbildung von Erregungsrückbildungsstörungen sind Operationsindikationen. Als weitere Empfehlung zum Schutz vor embolischen Komplikationen stellen auch sehr große Vegetationen (auch bei schon stattgefundenen Embolien) eine Indikation zur Operation dar.^{26 18 29} Das Hauptziel der Operation besteht darin, alles infektiöse Material aus dem Herzen zu entfernen. Gleichzeitig muss die Klappenfunktion wiederhergestellt werden. Dies geschieht entweder durch einen Klappenersatz oder durch eine Rekonstruktion der endokarditisch betroffenen Klappe.²⁶

Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung der Operation ist schwierig zu determinieren. Eine Metaanalyse von Liang et al. aus dem Jahre 2015 zeigt jedoch, dass eine frühzeitige Operation häufig einen Überlebensvorteil darstellt.³⁰ Bei der Mitralklappenendokarditis (MK-Endokarditis) oder Trikuspidalklappenendokarditis (TK-Endokarditis) wird die Rekonstruktion der Klappe einem Klappenersatz vorgezogen. Besonders dann, wenn die Destruktion der Klappe limitiert ist. In spezialisierten Zentren gelingt eine Reparatur der betroffenen Klappe in bis zu 80% der Fälle. Hier gilt eine möglichst frühe Operation als vorteilhaft. Dies gilt insbesondere bei durch eine Endokarditis verursachten ausgeprägten Mitralinsuffizienz.³¹ Bei der AK Endokarditis ist der Klappenersatz noch "state of the art", wobei es für das Outcome keinen Unterschied macht, ob es sich um einen mechanischen oder biologischen Klappenersatz handelt. Die Klappenreparatur stellt hier eine vielversprechende Alternative dar, die möglicherweise auch ein Überlebensvorteil bietet. Aufgrund der Morphologie der AK kann die Reparatur jedoch meist nicht angewendet werden.^{26 32 33}

In der Uniklinik Köln werden alle Operationen in standardisierter kardiopulmonaler Bypassstechnik durchgeführt. Hierzu werden Rollerpumpen, ein Membranoxygenator, eine kardiologische Saugung mit anterograder Kardioplegie verwendet. Die Operation wird bei moderater systemischer Hypothermie von ca. 34° C durchgeführt. Zur hämodynamischen Kreislaufstabilisierung werden Katecholamine sowie Bluttransfusionen im Ermessen des Herzchirurgen und des Anästhesisten eingesetzt.³⁴

2.2 Ziel dieser Arbeit

Die infektiöse Endokarditis ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Erkrankung, welche trotz verbesserter Diagnose- sowie Therapiemöglichkeiten weiterhin mit vielen Komplikationen und einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist. Über die letzten Jahre hat sich ein Wandel in der Epidemiologie des Patientenkontingents vollzogen, wobei Patienten heutzutage immer älter werden und zunehmend an kardiologischen Vorerkrankungen leiden. Weltweit ist *S. aureus* der prädominierende Auslöser für Endokarditis. *S. aureus* ist häufig assoziiert mit stationären Aufenthalten und invasiven Maßnahmen, wodurch die Gruppe der Patienten, die unter diesem Risiko stehen, immer größer wird. Zum einen kann *S. aureus* durch Resistenzen schwieriger zu therapieren sein, zum anderen ist es auch verantwortlich für akute und destruktive Verläufe. Durch die geringe Inzidenz waren bis dato viele Informationen zur Diagnostik, Behandlung und Prävention auch in Guidelines nur durch Experten begründet und wenig auf validen Daten.²⁶

¹⁴ Ziel dieser Arbeit war es daher, die Inzidenz von *S. aureus* Infektionen in einer konsekutiven chirurgischen Kohorte von Endokarditis-Patienten retrospektiv zu bewerten und die postoperativen Ergebnisse mit anderen verursachenden Bakterien zu vergleichen. Hieraus erhoffen wir uns einen neuen Erkenntnisgewinn, um die Besonderheiten einer *S. aureus* Endokarditis identifizieren zu können. Diese Arbeit soll Grundlage für weitere Forschung bieten und ein Überblick über die Unterschiede in den Risikofaktoren, dem klinischen Verlauf, aber auch dem Outcome bei Endokarditis geben, die durch *S. aureus* bedingt sind im Vergleich zu Endokarditis bei denen ein anderer Erreger auslösend ist. Durch die gewonnenen Daten sollen Erkenntnisse gewonnen werden, um die *S. aureus* bedingte Endokarditis in Zukunft spezifischer und schneller erkennen und therapieren zu können. Langfristig können die von uns gesammelten Daten eine Grundlage bieten, um in zukünftigen Leitlinien Therapieempfehlungen zu geben, anhand valider Daten über *S. aureus* Endokarditis. Hieraus können sich hoffentlich neue Diagnostik- und Therapieoptionen entwickeln, um die Mortalität zu senken und das Outcome zu verbessern.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Grundlage für diese retrospektive Studie ist eine Onlinedatenbank, basierend auf dem System RedCap³⁵. Hierin werden alle konsekutiven Patienten, die seit 20.01.2009 wegen einer Endokarditis operativ in der Klinik für Herzchirurgie der Uniklinik Köln (UKK) versorgt wurden,

eingeschlossen. Die schon bestehende Datenbank wurde mit den relevanten Patienten des Jahres 2019 sowie um das Follow-Up für Patienten des Jahres 2018 von dem Autor ergänzt. Die hierzu notwendigen Daten wurden aus dem Klinikinformationssystem Orbis³⁶ entnommen. Zusätzlich konnten spezifische Operations-relevante Daten aus dem System QIMS³⁷ in die Onlinedatenbank eingepflegt werden. Das telefonische Follow-Up wurde mit einem Abstand von mindestens einem Jahr nach der primären Operation durchgeführt. 76 Patienten verstarben schon stationär und wurden somit für das Follow-Up nicht berücksichtigt. Von den entlassenen 453 Patienten konnten 291 (64,24%) erfolgreich einer Nachbeobachtung zugeführt und in das Follow-Up aufgenommen werden. Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte nach den Richtlinien des positiven Votums der Ethikkommission mit dem Aktenzeichen: 17-407.

3.2 Statistische Analyse

Zur Auswertung wurde die Statistiksoftware „Statistical Product and Service Solution (SPSS) Version 26“³⁸ verwendet.

Der Großteil der nominal skalierten Daten wurde mittels Kreuztabellen ausgewertet und mithilfe des Chi-quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz analysiert. Die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied zwischen einer S. aureus positiven Endokarditis und einer S. aureus negativen Endokarditis.“, wird zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (zweiseitig) abgelehnt und die Alternativhypothese „Es gibt einen Unterschied zwischen einer S. aureus positiven Endokarditis und S. aureus negativen Endokarditis“ angenommen.

Stetige Merkmale wurden auf Normalverteilung geprüft und anschließend mittels Mann-Whitney-U-Tests oder t-Test verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurde zusätzlich der Median sowie die Interquartilsabstände bestimmt und auf ihre zweiseitige asymptotische Signifikanz geprüft. Die oben genannte Null- und Alternativhypothese gilt auch hier.

Alle Dezimalzahlen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet.

Zur Veranschaulichung einzelner Werte wurde grafisch ein Boxplot erstellt. Die Box markiert hier das 25% sowie 75% Prozent Quartil. Das 5%- sowie das 95% Quartil werden durch Whisker dargestellt. Werte, die über dem 95% Quartil bzw. unter dem 5% Quartil liegen, werden separat markiert und sind jedoch teilweise aus Gründen der Darstellung zensiert. In der Anlage befindet sich jedoch auch eine unzensierte Variante. Bei der grafischen Darstellung quantitativer Daten wurde auf ein einfaches Balkendiagramm zurückgegriffen. Es erfolgte die

Unterteilung in die Subgruppen *S. aureus* positiv und *S. aureus* negativ. Bei der Erregeranalyse erfolgte keine Unterteilung. Zur Übersichtlichkeit wurden Prozentzahlen in Diagrammen auf ganze Zahlen gerundet. Für die Darstellung von Laborparametern über die Zeit wurde ein einfaches Liniendiagramm benutzt. Die Grundlage hierzu waren die Messwerte an den Tagen präoperativ bis zum 7. Tag postoperativ. Die Anzahl an vorhandenen Daten variierte jedoch stark zwischen den einzelnen Tagen und den Subgruppen.

Die Darstellung von Überlebenszeiten erfolgte grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve. Zensierte Fälle werden als vertikaler Strich dargestellt. Die Analyse geschah mittels der Kaplan-Meier-Methode. Hierbei wird die Überlebenszeit von Patienten mit Endokarditis im Verlauf der Zeit (in Tagen) dargestellt. Das Signifikanzniveau (p-Wert) zwischen dem Unterschied der verschiedenen Überlebenskurven wurde mittels Log-Rank Test ermittelt.

3.3 Definition der Parameter

Zur Vereinfachung werden bei Beschreibungen von Personen (Patienten, Ärzte) immer das generische Maskulinum verwendet, dies inkludiert jedoch männlich, weiblich und divers.

In der Auswertung sind folgende Parameter eingeflossen und werden im Folgenden kurz erklärt.

3.3.1 Gesamtkollektiv

• Demographische Daten:

- Alter in Jahren auch als Risikofaktor ¹⁸
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- *BMI*: Body-Mass-Index (Körpergewicht in kg/Körpergröße² in m²) als allgemeiner Risikofaktor ³⁹
- *Logistic Euroscore und Euroscore II*: Zur Vorhersage der Mortalität nach herzchirurgischen Operationen. ⁴⁰

• Nebenerkrankungen:

- *Arterielle Hypertonie*: Hypertonie ab Grad 1 systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg.⁴¹
- *Hyperlipidämie*: Erhöhte Lipoproteine, bestehend aus Cholesterin, Triglyceriden, Phospholipiden und Apolipoproteinen im Blut. Der Grenzwert richtet sich nach dem individuellen kardiovaskulären Risikoprofil eines Patienten.⁴²

o *Diabetes mellitus*: Ab einem gemessenen Blutzucker von ≥ 126 mg/dl in dem Nüchternglukosetest, einem Blutglukosespiegel von ≥ 200 mg/dl Glukose nach zwei Stunden im oralen Glukosetoleranztest oder bei einem HBA_{1c} ab $\geq 6,5\%$ spricht man von einem Diabetes mellitus.⁴³

o *Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)*: Zu der pAVK werden hier alle arteriellen Erkrankungen außerhalb der Koronarien und der Aorta gezählt, die auf Grundlage einer Atherosklerose entstehen. Zur Diagnosestellung hilft der Knöchel-Arm-Index Index, der bei $< 0,9$ oder $> 1,4$ auffällig ist, sowie eine Sonographische Doppleruntersuchung.⁴⁴

o *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)*: Die COPD zeigt eine Entzündung in Bronchiolen und eine destruktive Atemwegsobstruktion, die mit der langjähriger Inhalation von Noxen assoziiert ist.⁴⁵

o *Cerebrovaskuläre Vorerkrankung*: Hierzu zählen zuvor eingetretenen Blutungen oder (transiente) Ischämien, welche in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der akuten Endokarditis stehen.

o *Pulmonale Hypertonie*: Definitionsgemäß besteht die Diagnose ab einem mPAP von ≥ 20 mmHg, jedoch wurde die Grenze erst kürzlich verschärft und lag in der noch aktuellen ESC-Guideline von 2015 bei einem mPAP von ≥ 25 mmHg in Ruhe. Die erhöhten Werte liegen vor allem in vaskulären Veränderungen der Lunge begründet und führen zu einer vermehrten Belastung des rechten Herzens, wodurch die Mortalität steigt.^{46 47}

o *Niereninsuffizienz*: Eine Niereninsuffizienz ist klassifiziert ab einer verminderten GFR von < 90 ml/min pro $1,72$ m² (altersabhängig). Zur Vereinfachung wurde in diesem Register eine präoperative Dialyse oder ein Serum Kreatinin von $\geq 1,1$ mg/dl, welches für eine Funktionseinschränkung der Niere spricht, als Niereninsuffizienz gewertet. ($1,1$ mg/dl entspricht der oberen Grenze des Referenzbereichs für Männer im Zentrallabors der UKK)⁴⁸.

o *Koronare Herzkrankheit (KHK)*: Unter dem Begriff der KHK versteht man die pathologischen Akkumulationen von arteriosklerotischer Plaque in epikardialen Arterien.⁴⁹

• Endokarditis-Risikofaktoren:

Endokarditis in der Vorgeschichte, Klappenvitium, künstliche Herzklappe, Mitralklappenprolaps, angeborene Herzfehler, künstliche Gefäßprothesen, Immunsuppression, HIV, Malignom, Alkoholabusus (als Immunsupprimierender Faktor), i.v. Drogenabusus, aktive Hepatitis.^{18 50}

3.3.2 Klinische Manifestation

Hierzu zählen die Symptome und Komplikationen bei der Aufnahme, während des stationären Aufenthalts, als auch im Follow-Up. Außerdem echokardiographische und mikrobiologische Manifestationen.

Klinische Symptome:

- Fieber, Bakteriämie, Sepsis, neurologische Symptome, septische Embolien, Myokardinfarkt

Medizinisch notwendige Maßnahmen

- Präoperative intensivmedizinische Betreuung: Häodynamische Instabilität (Katecholmainpflichtigkeit), Intraaortale Ballonpumpe (IABP) präoperativ, präoperativ intubiert

Echokardiografische Befunde

- Vegetation
- Von der Endokarditis betroffene Klappe(n)
- Paravalvuläre Beteiligung mit Abszess, Fistel oder Perforation.

Mikrobiologischer Nachweis

- Erregeranalyse mit Nachweis aus Blutkultur (BK), Kultur des Klappenmaterial und/oder einer Polymerase-Chain-Reaction (PCR) des Klappenmaterials.

⇒ Erregereinteilung

Streptokokken

- Viridans Streptokokken
 - Streptococcus adjacens
 - Streptococcus anginosus
 - Streptococcus constellatus
 - Streptococcus cricetus
 - Streptococcus cristatus
 - Streptococcus defectivus
 - Streptococcus gordonii
 - Streptococcus intermedius
 - Streptococcus mitior
 - Streptococcus mitis
 - Streptococcus mutans
 - Streptococcus oralis
 - Streptococcus parasanguis
 - Streptococcus rattus
 - Streptococcus salivarius
 - Streptococcus sanguinis
 - Streptococcus subrinus

- Streptococcus thermophilus
- Beta-hämolysierende Streptokokken
 - Streptococcus agalactiae
 - Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis
 - Streptococcus pyogenes
- Andere Streptokokken
 - Streptococcus bovis
 - Streptococcus dysgalactiae subspecies dysgalactiae
 - Streptococcus gallolyticus
 - Streptococcus pneumoniae

Enterokokken (Group D Streptokokken).

- Enterococcus avium
- Enterococcus durans
- Enterococcus faecalis
- Enterococcus faecium
- Enterococcus gallinarium
- Enterococcus solitarius

Staphylokokken

- Coagulase positive staphylococci
 - Staphylococcus aureus
 - MSSA
 - MRSA
 - Staphylococcus intermedius
- Coagulase negative staphylococci (CoNS)
 - Staphylococcus capitis
 - Staphylococcus epidermidis
 - Staphylococcus equorum
 - Staphylococcus gallinarium
 - Staphylococcus haemolyticus

- Staphylococcus hominis
- Staphylococcus lugdunensis
- Staphylococcus saprophyticus

Gramnegative bacilli

- HACEK organisms
 - Haemophilus aphrophilus
 - Aggregatibacter/Actinobacillus actinomycetemcomitans
 - Cardiobacterium hominis
 - Eikenella corrodens
 - Kingella kingae

- Non-HACEK gramnegative Organismen
 - Bartonella Spezies
 - Brucella Spezies
 - Burkholderia Spezies
 - Chlamydia Spezies
 - Citrobacter Spezies
 - Coxiella burnetti
 - Enterobacter Spezies
 - Escherichia coli
 - Klebsiella Spezies
 - Legionella Spezies
 - Proteus mirabilis
 - Serratia Spezies
 - Stenotrophomonas maltophilia
 - Pseudomonas aeruginosa

Fungi

- Aspergillus Spezies
- Candida Spezies

Andere Mikroorganismen

- Aerococcus urinae
- Abiotrophia defectiva
- Bacillus Spezies

- Corynebacterium Spezies
- Lactobacillus Spezies
- Mycoplasma Spezies
- Propionebacterium Spezies
- Tropheryma wippelei
- Andere

- Operationsdaten:

- Operation-Zeit: Dauer von Schnitt bis zur Beendigung der Hautnaht
- Herz-Lungen-Maschine-Nutzungszeit (HLM-Zeit): Dauer der Nutzung der Herz-Lungen-Maschine (HLM)
- Ischämie Zeit: Zeit in der das Herz sich in einem durch Kardioplegie induziertem Herzstillstand befindet.
- Kombinationseingriff: weiterer Eingriff außerhalb des Ersatzes/Rekonstruktion der endokarditisch betroffenen Klappe, sowie Entfernung von intrakardialen Fremdkörpern (Schrittmachersonden)
- Hämofiltration an der HLM: intraoperatives Dialyseverfahren
- Nutzung von ECMO (Maschine zur extrakorporalen Membranoxigenierung) und/oder IABP: Einbau eines dieser Devices während der Reperfusionphase.

- Postoperativer Verlauf:

- Krankenhausaufenthalt in Tagen: Aufenthaltsdauer in der herzchirurgischen Abteilung der UKK in Tagen.
- Beatmungsdauer in Stunden auf der Intensivstation (ITS) der Herzchirurgie der UKK
- ITS-Aufenthalt in Tagen: Verweildauer auf der Herzchirurgischen ITS der UKK in Tagen
- Periprozeduraler Tod: Versterben während oder ≤ 72 h nach dem Eingriff
- 30-Tages-Mortalität: Versterben ≤ 30 Tagen nach dem Eingriff
- 1-Jahres-Mortalität: Versterben innerhalb 0-365 Tage nach dem Eingriff
- Erneuter operativer Interventionsbedarf: Rethorakotomie, Tracheotomie, Implantation eines Herzschrittmachers
- Weitere Komplikationen: Myokardinfarkt, stattgefundene perkutane Koronarintervention (PCI, neurologisches Ereignis (Blutung, Ischämie, transitorisch ischämische Attacke (TIA)), postoperatives Nierenversagen (nach AKIN-Kriterien)
- Rehospitalisierung im Zeitraum zwischen Entlassung und Follow-Up

- Endokarditis Rezidiv seit Entlassung und Follow-Up

4. Ergebnisse

Unter "alle Patienten" ist das gesamte Kollektiv gemeint. Die Formulierung S. aureus pos. bzw. S. aureus negativ bezieht sich auf den Nachweis von Methicillin sensiblen und / oder Methicillin resistentem Staphylokokkus aureus in einer Blutkultur des Patienten, einer postoperativen PCR aus intraoperativ entferntem Material der Herzklappe oder auch eine Kultur des beschriebenen Herzklappen Materials. Eine Einteilung in die Gruppe S. aureus positiv wird erreicht, wenn mindestens eines dieser drei Nachweisverfahren MRSA oder MSSA nachweisen konnte.

4.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv besteht aus 529 Patienten mit einem medianen Alter von 65,12 Jahren [51,65-73,64] (bei Aufnahme), die in den letzten knapp 10 Jahren (20.01.2009 bis 31.05.2019) in der Klinik für Herzchirurgie der Uniklinik Köln aufgrund einer Endokarditis operativ behandelt wurden.

Bei 128 (24,2%) Patienten wurde der Erreger S. aureus in einer Blutkultur, einer mikrobiologischen Kultur der Herzklappe, oder mittels einer PCR des Herzklappenmaterials positiv nachgewiesen. Bei den 401 (75,8%) anderen Patienten wurde jeweils ein anderer oder kein Erreger nachgewiesen. Eine Unterteilung in MRSA und MSSA wurde nicht vorgenommen, da insgesamt nur vier MRSA-Fälle nachgewiesen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 0,8% der gesamten Fälle, sowie 3,1% der S. aureus Fälle

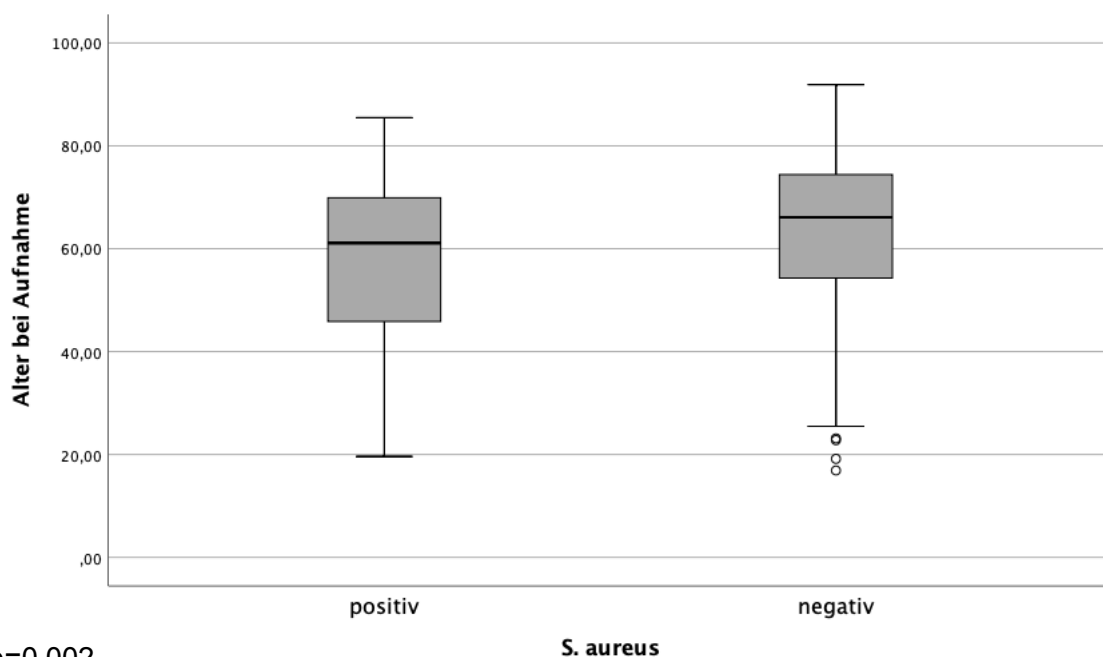
Von 529 Patienten konnten 453 (85,6%) verlegt bzw. entlassen werden. 76 (14,4%) sind stationär oder innerhalb der ersten 30 Tagen nach Operation verstorben. Von den entlassenen Patienten konnten im Rahmen des Follow-Ups 291 (64,2%) weiter beobachtet werden.

4.1.1 Demographische Daten

Hinsichtlich des Alters gab es zwischen den beiden Kollektiven einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,002. Das mediane Alter liegt in der S. aureus negativen Gruppe bei 66,12 [54,27-74,42] Jahren, wohingegen das Patientenkollektiv, welches S. aureus positiv ist, mit einem medianen Alter von 61,12 [45,83-69,92] Jahren deutlich jünger erscheint (p=0,002).

Dies wird in dem Boxplot in Grafik 1 veranschaulicht. Verglichen mit dem medianen Alter des Gesamtkollektivs von 65,12 [51,65-73,64] Jahren liegt die Gruppe der S. aureus positiven Patienten darunter.

Grafik 1 / Alter bei Aufnahme



Hinsichtlich des Geschlechts ergibt sich auch eine Diskrepanz. Im Gesamtkollektiv haben Männer einen Anteil von 76,1% (n=401). Frauen hingegen machen weniger als ein Viertel (n=126 23,9%) der Patienten aus. Aufgeteilt in Subgruppen ergibt sich jedoch ein signifikanter (p=0,039) Unterschied. Frauen sind mit 39 Fällen (30,7%) vs. 88 männliche Patienten (69,3%) überproportional häufig von einer Endokarditis mit S. aureus betroffen. In der Gruppe der S. aureus negativen sind hingegen nur 21,8% (n=87) der Fälle Frauen und 78,3% (n=313) Männer.

Der BMI im Gesamtkollektiv liegt median mit 25,5kg/m² im präadipösen Bereich. Die Subgruppen unterscheiden sich zwar signifikant (p=0.039), jedoch liegt die S. aureus mit medianen 26,1 [23,8-29,8] kg/m² nur minimal über dem BMI der S. aureus. negativen Gruppe mit medianen 25,3 [23,1-28,0] kg/m².

In dem Logistic EuroSCORE sowie dem EuroSCORE II zeigen sich keine relevanten präoperativen Risikounterschiede.

Alle Werte als Übersicht nochmals in nachfolgender Tabelle aufgeführt (Tabelle 1):

Tabelle 1 / Demographische Daten

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
Alter in Jahren	65,12 [51,65-73,64]	61,12 [45,83-69,92]	66,10 [54,27-74,42]	0,002
Geschlecht				
• Männlich	401 (76,1%)	88 (69,3%)	313 (78,3%)	
• Weiblich	126 (23,9%)	39(30,7%)	87 (21,8%)	0,039
BMI	25,51 [23,36-28,41]	26,16 [23,88-29,86]	25,39 [23,12-28,01]	0,031
Logistic	10,21	9,69	10,75	0,735
EuroSCORE	[4,68-22,03]	[4,73-19,26]	[4,68-23,08]	
EuroSCORE II	8 [5-11]	8 [5,5-10]	8 [5-11]	0,716

4.1.2 Nebenerkrankungen

Bei den in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenerkrankungen, die präoperativ bekannt waren, ergibt sich ein sehr homogenes Bild. Ein signifikanter Unterschied bestand in keiner der Kategorien. Lediglich in der Gruppe der präoperativen Niereninsuffizienz zeigte sich mit einem Anteil von 60,2% (n=77) der Patienten eine tendenziell höhere Inzidenz innerhalb der S. aureus positiven Gruppe. Bei der Gruppe der S. aureus negativen Patienten waren hingegen 52,9% (n=212) betroffen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,149 jedoch nicht signifikant.

Tabelle 2 / Nebenerkrankungen

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
Hypertonie	343 (64,8%)	80 (62,5%)	263 (65,6%)	0,524
Hyperlipädemie	158 (29,9%)	32 (25%)	126 (31,4%)	0,167

<i>Diabetes Mellitus</i>	136 (25,7%)	30 (23,4%)	106 (26,4%)	0,499
<i>pAVK</i>	48 (9,1%)	9 (7%)	39 (9,7%)	0,355
<i>COPD</i>	56 (10,6%)	13 (10,2%)	43 (10,7%)	0,856
<i>Nikotinabusus</i>	113 (21,4%)	29 (22,7%)	84 (20,9%)	0,681
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	51 (9,6%)	10 (7,8%)	41 (10,2%)	0,421
<i>Niereninsuff. präOP</i>	289 (54,6%)	77 (60,2%)	212 (52,9%)	0,149
<i>KHK</i>	149 (28,2%)	38 (29,7%)	111 (27,7%)	0,660
<i>Cerebrovaskuläre Vorerkrankung</i>	66 (12,5%)	53 (13,2%)	13 (10,2%)	0,362

4.1.3 Risikofaktoren

Bei der Analyse der präoperativen Risikofaktoren fielen fünf Faktoren mit einem signifikanten Unterschied innerhalb der Subgruppen auf. Bei *S. aureus* positiven Endokarditiden erscheint ein spezielles Risikoprofil, wohingegen bei *S. aureus* negativen Endokarditiden am ehesten ein Klappenvitium zugrunde liegt.

Ein Klappenvitium zeigte sich bei 35% (n=185) der Patienten in der Gesamtpopulation. Zum Vergleich ist ein Klappenvitium nur bei 27,3% (n=35) der *S. aureus* positiven bekannt, wohingegen die Quote an Klappenvitien in der *S. aureus* negativen Gruppe mit 37,4% (n=150) signifikant (p=0,038) höher liegt.

Von insgesamt 12 HIV-positiven Patienten entfallen 2/3 (6,3%, n=8) auf die *S. aureus* positive Gruppe und 1/3 (1%, n=4) auf die *S. aureus* negative Gruppe. Das Signifikanzniveau liegt hier bei p=0,001.

8,7% (n=46) der Patienten hatten ein Alkohol Abhängigkeitssyndrom. Davon waren signifikant (p=0,034) mehr in der *S. aureus* positiven Gruppe. Es betraf hier 13,3% der Patienten (n=17) in der *S. aureus* negativen Gruppe 7,2% (n=29).

Bei 34 (6,4%) Patienten war ein i.v. Drogenabusus in der Vorgeschichte bekannt. Proportional sind fast mehr als doppelt so viele Patienten (n=14 10,9%) in der *S. aureus* positiven Gruppe als in der *S. aureus* negativen Gruppe (n=20 5,0%). Das Ergebnis ist signifikant (p=0,017).

Bei 14,1% (n=18) mit einer S. aureus Endokarditis lag gleichzeitig eine aktive Hepatitis vor. In der Vergleichsgruppe der nicht S. aureus Endokarditiden lag eine aktive Hepatitis bei nur bei 4,2% (n=17) der Patienten vor. Die Signifikanz hierfür beträgt $p < 0,001$.

Tabelle 3 / Risikofaktoren

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
<i>Endokarditis in der Vorgeschichte</i>	31 (5,9%)	4 (3,1%)	27 (6,7%)	0,130
<i>Klappenvitium</i>	185 (35%)	35 (27,3%)	150 (37,4%)	0,038
<i>Künstliche Herzklappe</i>	117 (22,1%)	24 (18,8%)	93 (23,2%)	0,292
<i>Mitralklappen Prolaps</i>	30 (5,7%)	5 (3,9%)	25 (6,2%)	0,321
<i>Angeb. Herzfehler</i>	15 (2,8%)	5 (3,9%)	10 (2,5%)	0,402
<i>Künstliche Gefäßprothesen</i>	9 (1,7%)	3 (2,3%)	6 (1,5%)	0,519
<i>Immunsuppression</i>	9 (1,7%)	3 (2,3%)	6 (1,5%)	0,519
<i>HIV</i>	12 (2,3%)	8 (6,3%)	4 (1%)	0,001
<i>Malignom</i>	50 (9,5%)	9 (7,0%)	41 (10,2%)	0,282
<i>Alkoholabusus</i>	46 (8,7%)	17 (13,3%)	29 (7,2%)	0,034
<i>i.v. Drogenabusus</i>	34 (6,4%)	14 (10,9%)	20 (5%)	0,017
<i>Aktive Hepatitis</i>	35 (6,6%)	18 (14,1%)	17 (4,2%)	<0,001

4.2. Klinische Manifestation

4.2.1 Ausprägung des Krankheitsbildes

Die klinische Manifestation einer Endokarditis mit S. aureus unterscheidet sich in zahlreichen Punkten von einer Endokarditis mit anderen Erregern. Die Klinik ist bei S. aureus positiven Endokarditiden ausgeprägter, das Krankheitsbild schwerer und die Patienten leiden vermehrt an einer instabilen lebensbedrohlichen Herz-Kreislaufsituation.

Fieber kommt als Manifestation bei einer Endokarditis mit *S. aureus* mit einer signifikant ($p=0,017$) höheren Inzidenz vor, wobei bei 68,8% ($n=88$) der Patienten Fieber auftrat. In der Population mit einer Endokarditis ohne Nachweis von *S. aureus* lag die Quote bei 56,9% ($n=228$). Im Gesamten trat bei 59,7% ($n=316$) Fieber in der klinischen Manifestation auf.

In der Gesamtpopulation wurde bei 66,9% ($n=354$) eine Bakteriämie präoperativ festgestellt. Bei einer *S. aureus* negativen Endokarditis betraf dies 63,3% ($n=254$). Signifikant ($p=0,002$) häufiger wurde eine Bakteriämie bei 78,1% ($n=100$) bei *S. aureus* positiven Endokarditiden festgestellt.

Präoperativ trat eine Sepsis signifikant ($p<0,001$) häufiger, bei 68% ($n=87$) der Patienten mit *S. aureus* Endokarditis auf. Bei Patienten mit einer *S. aureus* negativen Endokarditis waren hingegen nur 37,2% ($n=149$) von einer Sepsis betroffen. In der Gesamtpopulation hatten 44,6% ($n=236$) der Patienten eine Sepsis.

Von einer neurologischen Symptomatik in der Manifestation sind im Gesamtkollektiv 27,6% ($n=146$) der Patienten betroffen. Auch hier kommt es zu einer signifikanten ($p<0,001$) Häufung bei *S. aureus* positiven Endokarditiden. In dieser Gruppe weisen 42,2% ($n=54$) der Patienten eine neurologische Symptomatik auf. Bei *S. aureus* negativen Endokarditiden sind es hingegen 22,9% ($n=92$).

Eine hämodynamische Instabilität tritt im Gesamtkollektiv bei 12,9% ($n=68$) der Patienten auf. Bei Endokarditiden mit *S. aureus* waren 21,1% ($n=27$) der Patienten, d.h. signifikant ($p=0,001$) mehr als die 10,2% ($n=41$) der Patienten in der Vergleichsgruppe betroffen.

Dass vor der Operation eine IABP eingesetzt wurde, kam bei nur 3 Patienten im Gesamtkollektiv vor. Hiervon waren alle in der Gruppe der durch *S. aureus* verursachten Endokarditiden. Dieses Ergebnis war signifikant ($p=0,002$).

Präoperativ intubiert wurden 15,3% ($n=81$) der Patienten im Gesamtkollektiv. 27 davon wurden positiv auf *S. aureus* getestet und machten somit innerhalb der Population 21,1% der Fälle aus. Bei der Kontrollgruppe hingegen waren es 10,2% ($n=47$) präoperativ intubierten Patienten, somit signifikant ($p<0,001$) weniger.

Eine klinische Manifestation mit septischen Embolien zeigte sich bei 32,1% ($n=168$) der Patienten. Signifikant ($p=0,009$) mehr in der *S. aureus* positiven Gruppe. Hier lag der Anteil

mit 53 Patienten bei 41,1%. Der Anteil in der S. aureus negativen Gruppe wiederum lag mit 115 Patienten bei 29%.

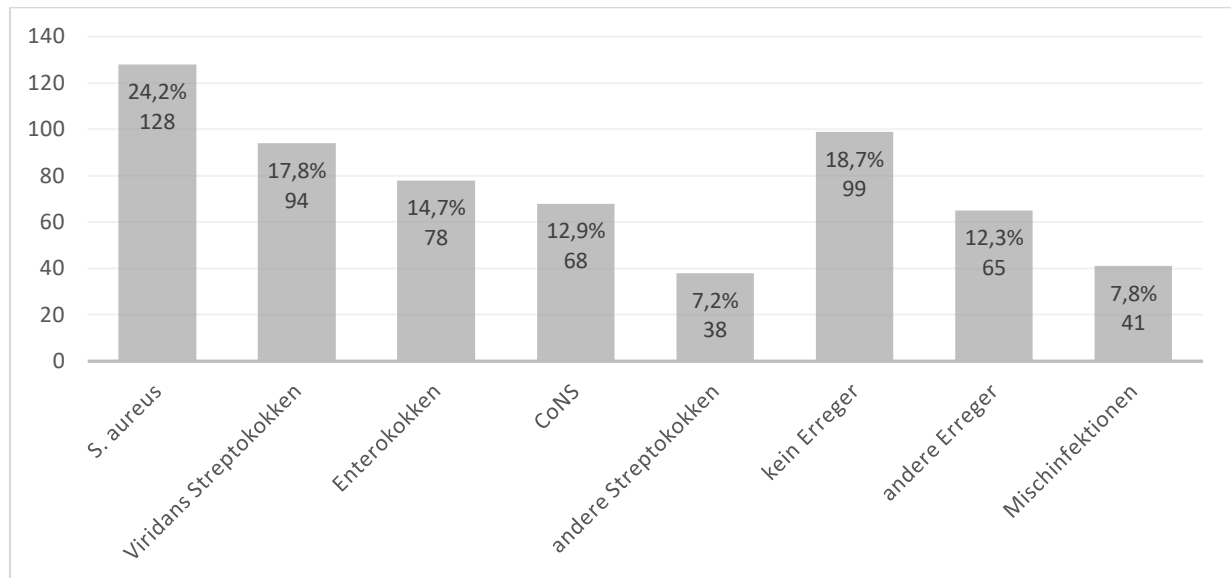
Tabelle 4 / Klinischer Verlauf

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
<i>Fieber</i>	316 (59,7%)	88 (68,8%)	228 (56,9%)	0,017
<i>Bakteriämie</i>	354 (66,9%)	100 (78,1%)	254 (63,3%)	0,002
<i>Sepsis</i>	236 (44,6%)	87 (68%)	149 (37,2%)	< 0,001
<i>neurologische Symp.</i>	146 (27,6%)	54 (42,2%)	92 (22,9%)	< 0,001
<i>Hämodynamische Instabilität</i>	68 (12,9%)	27 (21,1%)	41 (10,2%)	0,001
<i>IABP präoperativ</i>	3 (0,6%)	3 (2,3%)	0 (0%)	0,002
<i>präoperativ intubiert</i>	81 (15,3%)	34 (26,6%)	47 (11,7%)	< 0,001
<i>Septische Embolien</i>	168 (32,1%)	53 (41,4%)	115 (29,0%)	0,009
<i>Myokardinfarkt</i>	13 (2,5%)	10 (2,5%)	3 (2,3%)	0,924

4.2.2 Erregeranalyse

Bei der Auswertung des Erregertyps bzw. um welchen Bakterienstamm es sich handelt, erweist sich S. aureus mit 24,2% (n=128) als der häufigste Vertreter war. Es folgt die Gruppe der Viridans Streptokokken mit 17,8% (n=94). Andere Streptokokken machen hingegen nur 7,2% (n=38) der Fälle aus. Enterokokken sind mit 14,7% (n=78) und Koagulase negative Staphylokokken (CoNS) mit 12,9% (n=45) sind weitere häufige Erreger. Mischinfektionen, bei denen mehrere verschiedene Erreger, in der Blutkultur, PCR der Herzklappe oder Kultur der Herzklappe gefunden wurden machten 7,8% (n=41) der Fälle aus. In 12,3% (n=65) der Fälle wurde ein Erreger festgestellt, der nicht den oben genannten Gruppen zuzuordnen ist. In 18,7% (n=99) konnte sich in keiner der Methoden ein spezifischer Erreger nachweisen lassen.

Grafik 2 / Erregeranalyse



4.2.3 Endokarditisch betroffene Klappe

Eine Endokarditis lässt sich danach unterteilen, welche Klappe befallen ist. Hier unterscheidet man primär in Klappen des linken (AK sowie MK) und in Klappen des rechten Herzens (TK und Pulmonalklappe (PK)). In der Auswertung zeigt sich, dass die Linksherzendokarditis mit 94,7% (n=501) den größten Anteil der Fälle ausmacht. Rechtsherzendokarditiden traten im Gesamtkollektiv nur bei 6,4% (n=34) auf. Auch in den Subgruppen spiegelt sich dieses Bild wieder. In der Gruppe der S. aureus negativen Endokarditiden sind 95,5% (n=383) Linksherzendokarditiden, bei S. aureus positiven Endokarditiden sind es mit 92,2% (n=118) etwas weniger, jedoch nicht signifikant. Rechtsherzendokarditiden sind in der Gruppe der S. aureus negativen Endokarditiden mit 4,7% (n=19) selten. Signifikant häufiger ($p=0,005$) treten diese mit 11,7% (n=15) auf, wenn S. aureus als Erreger vorliegt. In manchen Fällen lag eine Links- als auch eine Rechtsherzendokarditis vor.

Bei den Linksherzendokarditiden ist die AK-Endokarditis, die mit 58,4% (n=309) am häufigsten. In der Gruppe der S. aureus negativen Endokarditiden ist die AK mit 63,1% (n=253) signifikant ($p<0,001$) häufiger befallen als bei S. aureus Endokarditiden. Der Anteil der AK-Endokarditiden bei S. aureus Endokarditiden liegt bei 43,8% (n=56) und stellt somit nur die

zweithäufigste Lokalisation dar. Umgekehrt verhält es sich bei der MK-Endokarditis. Insgesamt ist diese mit einem Anteil von 47,3% (n=250) die am zweithäufigsten befallene Klappe. 57% (n=73) der S. aureus positiven Endokarditiden sind MK-Endokarditiden, wohingegen 44,1% (n=177) der Endokarditiden ohne Nachweis von S. aureus MK-Endokarditiden sind und somit signifikant (p=0,011) weniger. Bei der Rechtsherzendokarditis ist die TK mit einem Anteil von 5,9% (n=31) am Gesamtkollektiv am häufigsten betroffen. Hier erweist sich auch ein signifikanter (p = 0,005) Unterschied. S. aureus negative Endokarditiden machen 4,7% (n=19) der TK-Endokarditiden aus. Hingegen sind 11,7% (n=15) der S. aureus positiven Endokarditiden, TK-Endokarditiden. Bei PK-Endokarditiden handelt es sich um Einzelfälle. Insgesamt gab es nur drei Fälle, welche mit lediglich 0,6% im Gesamtkollektiv vertreten sind. Bei 12,9% (n=68) der Fälle waren zwei Klappen zeitgleich betroffen.

Eine Vegetation an der Klappe ist ein häufig auftretendes Merkmal einer Endokarditis. Bei 79,7% (n=417) aller Fälle konnte eine Vegetation festgestellt werden. Bei S. aureus positiven Endokarditiden besteht eine Vegetation bei 89,6% der Patienten (n=112) und somit signifikant (p=0,002) häufiger. Wenn S. aureus hingegen nicht ursächlich war, waren es nur 76,6% (n=305) der Fälle, in denen eine Vegetation nachgewiesen wurde. Eine paravalvuläre Beteiligung trat in 42% (n=222) aller Fälle auf. Hier zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen.

Tabelle 5 / Endokarditisch betroffene Klappe

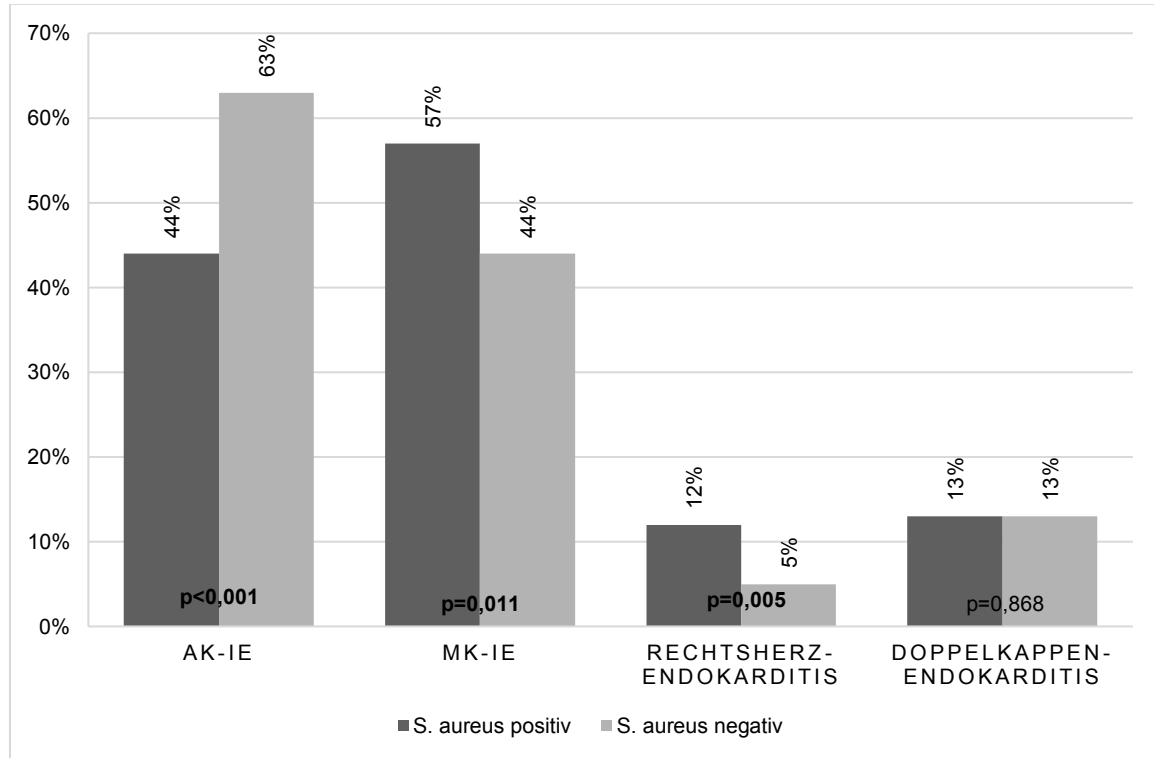
	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
<i>Linksherzendokarditis</i>	501(94,7%)	118(92,2%)	383(95,5%)	0,144
• AK	309(58,4%)	56(43,8%)	253(63,1%)	< 0,001
• MK	250(47,3%)	73(57,0%)	177(44,1%)	0,011
<i>Rechtsherzendokarditis</i>	34(6,4%)	15(11,7%)	19(4,7%)	0,005
• TK	31(5,9%)	14(10,9%)	17(4,2%)	0,005
• PK	3(0,6%)	1(0,8%)	2(0,5%)	0,711
<i>Doppelklappenendokarditis</i>	68(12,9%)	17(13,3%)	51(12,7%)	0,868
<i>Vegetation</i>	417(79,7%)	112(89,6%)	305(76,6%)	0,002

Paravalvuläre Beteiligung

- Abszess
- Fistel
- Perforation

	222(42,0%)	51(39,8%)	171(42,6%)	0,576
• Abszess	160(30,2%)	38(29,7%)	122(30,4%)	0,875
• Fistel	15(2,8%)	3(2,3%)	12(3,0%)	0,700
• Perforation	106(20,0%)	27(21,1%)	79(19,7%)	0,732

Grafik 3 / Endokarditisch betroffene Klappe



4.2.4 Leukozyten und CRP postoperativ

Es lässt sich erkennen, dass es am ersten Tag postoperativ zu einem starken Anstieg der median gemessenen Leukozyten kommt, um dann am fünften Tag nach der Operation abzufallen. Die Leukozyten in der Gruppe der S. aureus negativen Endokarditiden verhalten sich dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 8 Tagen stabil. Bei Endokarditiden, bei denen S. aureus nachgewiesen wurde, zeigt sich am Tag sechs postoperativ nochmals ein Anstieg der medianen Leukozyten, um am letzten Tag des Beobachtungszeitraums auf das ungefähre Niveau von Tag 5 postoperativ abzufallen. Im Allgemeinen fällt auf, dass die Leukozytose bei S. aureus Endokarditiden grundsätzlich ausgeprägter ist und immer oberhalb des Vergleichsgruppenniveaus liegt (siehe Liniendiagramm in Grafik 7). Die Messwerte sind an allen Tagen signifikant unterschiedlich mit einem p-Wert von $p \leq 0,005$.

Grafik 4 / Leukozyten im Verlauf

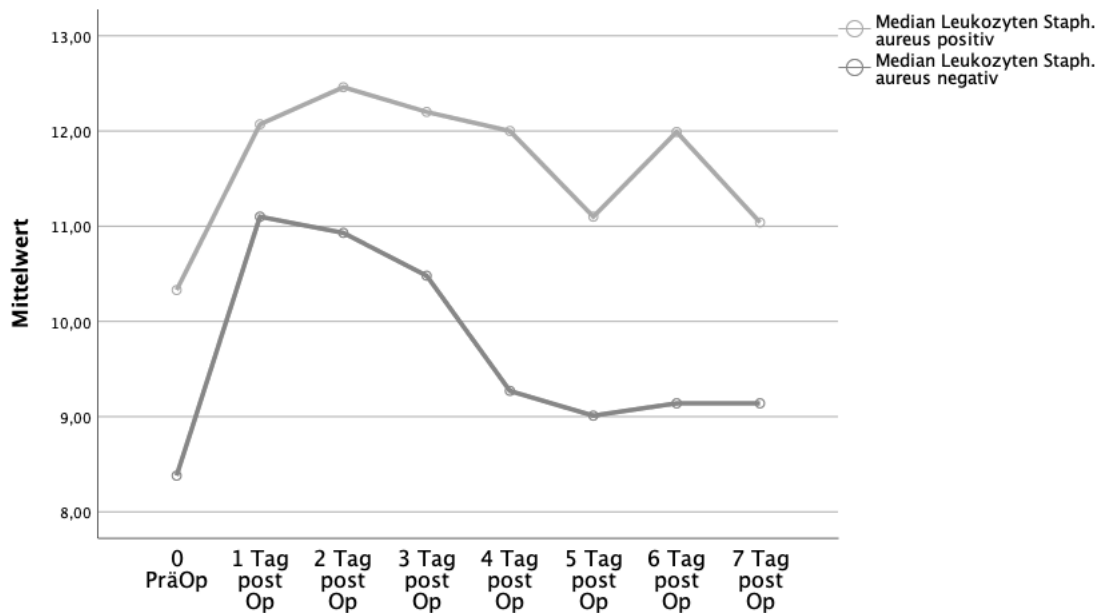


Tabelle 6 / Anzahl an Blutproben n Leukozyten

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7
<i>S. aureus pos. n</i>	127	125	120	111	109	96	92	92
<i>S. aureus neg. n</i>	396	392	384	338	330	295	270	271

Das medianen CRP weist in beide Subgruppen einen sehr ähnlichen Verlauf auf. Auch in der absoluten Höhe unterscheiden sich die beiden Gruppen nur geringfügig. Grundsätzlich fällt auf, dass die im Median gemessenen CRP-Werte schon vor der Operation stark erhöht waren. Bei beiden Subgruppen kommt es am ersten Tag postoperativ zu einem leichten Abfall, um dann am Tag zwei postoperativ massiv anzusteigen. Ab dem dritten Tag postoperativ kommt es bei beiden Gruppen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zu einem starken Abfall der Werte. An Tag sechs postoperativ kommt es in der Gruppe der *S. aureus* positiven Endokarditiden zu einer Plateau Bildung mit geringem Anstieg. Am siebten postoperativen Tag fällt der CRP-Wert wieder. Die Werte zwischen den zwei Kohorten unterscheiden sich signifikant an den Tagen PräOp, 1 post-Op, 6 post-Op und 7 post-Op mit einem p-Wert $\leq 0,009$ (siehe Liniendiagramm in Grafik 8).

Grafik 5 / CRP im Verlauf

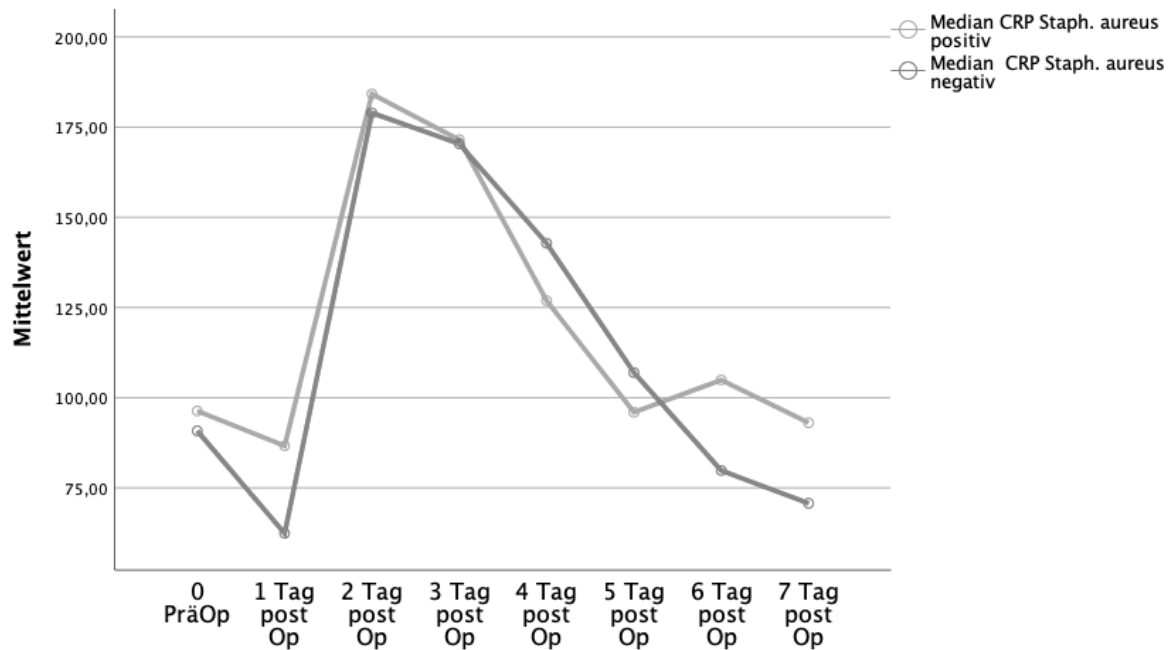


Tabelle 7 / Anzahl der Blutproben n CRP

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7
<i>S. aureus pos. n</i>	125	116	121	110	102	98	89	94
<i>S. aureus neg. n</i>	392	383	382	335	319	288	265	263

4.3 Operation

Die Zeit zwischen Diagnose und Operation ist bei *S. aureus* positiven Endokarditiden im Median bei 7 [3-14] Tagen und somit etwas kürzer als bei *S. aureus* negativen, mit medianen 9 [4-20] Tagen. Jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,085$). Die operativen Daten sowie Zeiten sind im Allgemeinen sehr ähnlich und es ergeben sich keine relevanten Unterschiede. Einzig die Ischämiezeit ist bei *S. aureus* positiven Endokarditiden tendenziell mit 68,5 [51-100,25] Minuten etwas kürzer ist als in der Vergleichsgruppe. Hier beträgt die mediane Ischämiezeit 77 [55-100] Minuten. Auch bei der Nutzung von intraoperativen Devices wie Hämofiltration als auch einer ECMO oder IABP gab es in den zwei analysierten Gruppen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 8 / Operationsmerkmale

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
Tage zwischen Diagnose und Operation	8 [4-18]	7 [3-14]	9 [4-20]	0,085
Kombinationseingriff	215 (41,2%)	52 (41,3%)	163 (41,2%)	0,983
Operation-Zeit in Minuten	205 [159-262]	203 [158,25- 265,25]	205 [159,25- 261]	0,828
HLM-Zeit in Minuten	116 [86,25- 154]	109,5 [83- 153,75]	116,5 [87- 154,75]	0,463
Ischämiezeit in Minuten	75,5 [56-100]	68,5 [51- 100,25]	77 [57-100]	0,179
Hämofiltration an HLM	48 (29,4%)	14 (33,3%)	34 (28,1%)	0,521
Nutzung von ECMO und/oder IABP	33 (6,2%)	10 (7,8%)	23 (5,7%)	0,398

4.4 Postoperative Ergebnisse

4.4.1 Postoperativer Verlauf

Der periprozedurale Tod tritt etwas gehäuft bei S. aureus Endokarditiden mit 6,3% (n=8) auf verglichen mit den 3,3% (n=13) der S. aureus negativen Endokarditiden. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (p=0,131).

Postoperativ verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation 14,4% (n=76) der Endokarditis Patienten. Lag eine S. aureus negative Endokarditis vor, so verstarben 12,5% (n=50) der Patienten. Fast doppelt so häufig trat dieser Fall bei Endokarditis ein, bei denen S. aureus als Erreger feststand. Hier verstarben 20,3% (n=26) der Patienten (p=0,028). Die 1-Jahres Mortalität unterschied sich in der Kreuztabellen Analyse nicht signifikant (p=0,121), obwohl mit 29,4% (n=37) tendenziell mehr Patienten in der Gruppe der S. aureus positiven Endokarditis verstarben. In der Vergleichsgruppe lag der Wert bei 22,2% (n=89).

Bei den postoperativen Komplikationen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Lediglich bei der Notwendigkeit einer Tracheotomie waren mit 25,2% (n=32) Patienten mit einer S. aureus Endokarditis signifikant (p=0,002) häufiger betroffen. Bei S. aureus negativen Endokarditiden wurden hingegen 13,5% (n=54) der Patienten tracheotomiert.

Die mediane Verweildauer auf der Intensivstation gestaltet sich bei Endokarditis mit S. aureus mit 6 Tagen [3-12] signifikant (p=0,003) länger. Bei S. aureus negativen Endokarditis lag die mediane Verweildauer bei 4 [2-9] Tagen.

Auch in der Beatmungsdauer offenbart sich eine Differenz. Sind Patienten von einer Endokarditis mit S. aureus betroffen liegt die mediane Beatmungsdauer bei 40 [12,76-170,5] Stunden. Signifikant (p=0,047) weniger mit 20,8 [11,53-96,75] Stunden sind es bei Endokarditiden ohne den Nachweis von S. aureus.

Ein nahezu signifikanter (p=0,051) Unterschied ergibt sich auch bei der Rehospitalisierungsrate. 57% (n=154) der 270 im Follow-Up erfassten Patienten mussten rehospitalisiert werden. In der S. aureus negativen Gruppe waren es 54% (n=115) der 213 im Follow-Up erfassten Patienten. Bei der S. aureus positiven Gruppe waren es ganze 69,4% (n=39) der 57 im Follow-Up erfassten Patienten.

Tabelle 9 / Postoperative Ergebnisse

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p-Wert
<i>Periprozeduraler Tod</i>	21 (4,0%)	8 (6,3%)	13 (3,3%)	0,131
<i>30-Tagesmortalität</i>	76 (14,4%)	26 (20,3%)	50 (12,5%)	0,028
<i>1-Jahresmortalität</i>	126 (23,8%)	37 (29,4%)	89 (22,2%)	0,121
<i>Rethorakotomie</i>	83 (15,7%)	18 (14,2%)	65 (16,3%)	0,576
<i>Tracheotomie</i>	86 (16,3%)	32 (25,2%)	54 (13,5%)	0,002
<i>Schrittmacherimplantation</i>	51 (9,7%)	11 (8,6%)	40 (10%)	0,639
<i>Myokardinfarkt</i>	3 (0,6%)	2 (1,6%)	1 (0,3%)	0,087
<i>PCI</i>	2 (0,4%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0,424
<i>Neurologisches Ereignis</i>	32 (6,1%)	7 (5,5%)	25 (6,3%)	0,757
<i>Nierenversagen</i>	177 (33,6%)	48 (37,8%)	129 (32,3%)	0,249

<i>Krankenhausaufenthalt in Tagen</i>	12 [9-18]	13 [8,5-19]	12 [9-17,75]	0,965
<i>ITS-Aufenthalt in Tagen</i>	5 [2-10]	6 [3-12]	4 [2-9]	0,003
<i>Beatmungsdauer in Std</i>	22 [11,85-117,32]	40 [12,76-170,50]	20,8 [11,53-96,75]	0,047

Tabelle 10 / Rehospitalisierung und Rezidive

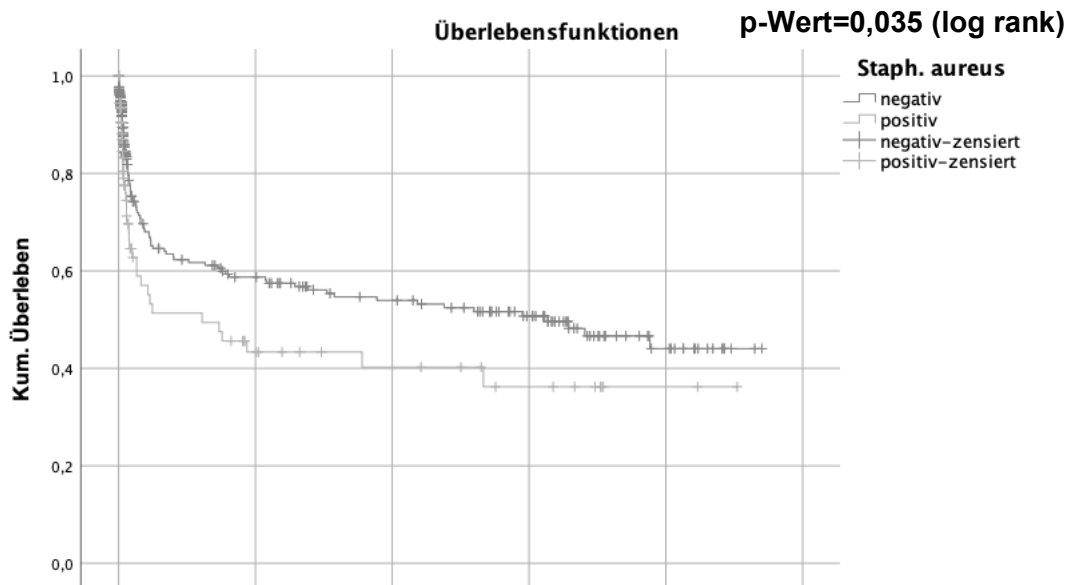
	Alle Patienten (n=529)	S. aureus positiv (n=128)	S. aureus negativ (n=401)	p value
<i>Rehospitalisierung</i>	154 (57,0%) n=270	39(68,4%) n=57	115(54,0%) n=213	0,051
<i>Endokarditis Rezidiv</i>	22(8,3%) n=266	5(9,3%) n=54	17(8,0%) n=212	0,768

4.5 Überlebensanalyse

4.5.1 S. aureus positiv Endokarditiden verglichen mit S. aureus negativen Endokarditiden

Das kumulative Überleben wurde anhand einer Überlebensfunktion nach Kaplan Meier analysiert. Das Überleben von Patienten mit einer S. aureus bedingten Endokarditis wurden mit dem von Patienten mit einer Endokarditis mit anderem Erreger verglichen. Die mittlere Überlebenszeit in Tagen beträgt bei Patienten mit S. aureus Endokarditis 306 Tage und einem Konfidenzintervall von [0-688,11] Tagen. Dies ist somit signifikant ($p=0,035$) weniger als bei Patienten, bei welchen ein anderer Erreger nachgewiesen wurde. Hier betrug die mittlere Überlebenszeit 1190 Tage bei einem Konfidenzintervall von [463,13-1916,87] Tagen.

Grafik 6 / Überlebensanalyse 1



Zeit in **0** **500** **1000** **1500** **2000**
Tagen

Tabelle 11 / Number at risk
1

Number at risk					
	0	500	1000	1500	2000
S. aureus negativ	399	95	74	52	16
S. aureus positiv	127	19	13	8	2

Tabelle 12 / Mittlere Überlebenszeit in Tagen 1

	Alle Patienten (n=529)	S. aureus negativ (n=401)	S. aureus positiv (n=128)	p-Wert
<i>Mittlere Überlebenszeit in Tagen</i>	1190 KI [463,13- 1916,87]	1569 KI [779,14- 2358,86]	305 KI [0-688,11]	0,035

4.5.2 S. aureus positive Endokarditis, verglichen mit Streptokokken Endokarditis, sowie Endokarditis mit anderen Erregern

Bei dieser Kaplan-Meier-Analyse wurde in drei Gruppen differenziert. Zuerst in eine Gruppe mit 126 Patienten, bei denen die Endokarditiden durch S. aureus ausgelöst wurde. Eine Gruppe von 141 Patienten, bei denen Streptokokken ursächlich für die Endokarditis war. Wurden beide Erreger nachgewiesen kam es zu einer zufälligen Einteilung in die Streptokokken oder s. aureus Gruppe, weshalb die Kohorte mit S. aureus positiven Fällen kleiner ist als in der Analyse 4.5.1. Und letztendlich die größte Gruppe mit 259 Patienten, wobei weder Streptokokken noch S. aureus nachweisbar war. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten liegt bei 1190 [463,13-1916,87] Tagen. Innerhalb der Subgruppen gibt es jedoch signifikante ($p=0,029$) Unterschiede. Die Gruppe der Streptokokken Endokarditiden hat die beste Prognose. Innerhalb der kompletten Nachbeobachtungszeit wird die 0,5 Marke für das kumulative Überleben nicht erreicht, so dass keine mittlere Überlebenszeit angegeben werden kann. Handelt es sich um eine nicht S. aureus, nicht Streptokokken Endokarditis, beträgt die mittlere Überlebenszeit 761 Tage mit einem Konfidenzintervall von [0-1804,66] Tagen. Ist S. aureus bestätigt, beträgt die mittlere Überlebenszeit mit 367 Tagen mit einem Konfidenzintervall von [0-747,01] Tagen und entspricht somit dem kürzesten Überleben. Die längere Überlebenszeit von 367 Tagen im Vergleich zu der Analyse in 4.5.1 liegt an der zufälligen Einteilung bei Mischinfektionen.

Grafik 7 / Überlebensanalyse 2

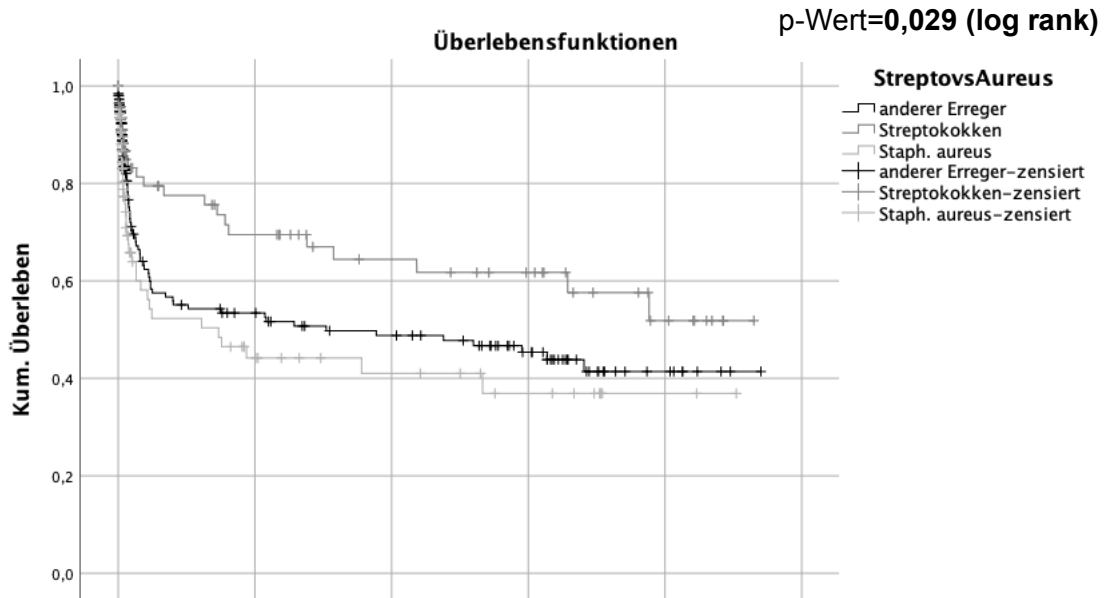


Tabelle 13 / Überlebensanalyse 2

Zeit in Tagen	0	500	1000	1500	2000
<i>Number at risk</i>					
Streptokokken	141	34	24	19	8
Anderer Erreger	259	61	50	33	8
Staph. aureus	126	19	13	8	2

Tabelle 14 / Mittlere Überlebenszeit in Tagen 2

	Alle Patienten (n=529)	Streptokokken (n=141)	S. aureus positiv (n=127)	Andere (n=261)	p-Wert
Mittlere Überlebenszeit in Tagen	1190 KI [463,13-1916,87]	-	367 KI [0-747,01]	761 KI [0-1804,66]	0,029

4.6 Aufschlüsselung der bekannten Todesursachen

Insgesamt gab es in dem Beobachtungszeitraum 139 Todesfälle was 26,3% aller Patienten entspricht. Davon waren 98 (70,5%) der Todesfälle in der Kohorte der S. aureus negativen Endokarditiden und 41 (29,5%) Todesfälle in der Kohorte der S. aureus positiven Endokarditiden. Die häufigste Todesursache war mit 35,3% (n=49) der septische Schock. In der S. aureus positiven Kohorte war der septische Schock mit 51,2% (n=21) für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Dies ist signifikant (p=0,011) häufiger als in der S. aureus negativen Kohorte. In dieser verstarben knapp ¼ (n=28 28,6%) an einem septischen Schock. Postoperative Blutungen oder postoperative Komplikationen traten bei 2,9% der Patienten auf. Dies war der Grund für das Versterben bei 7,3% (n=3) in der S. aureus positiven Gruppe. Signifikant (p=0,043) seltener, nämlich in nur 1% der Fälle, war dies die Todesursache in der S. aureus negativen Kohorte. Alle 7 Patienten, die an intrakraniellen Blutungen verstarben, waren in der S. aureus negativen Kohorte. Das entspricht 7,1% der Todesfälle innerhalb der Kohorte. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (p=0,079).

Tabelle 15 / Todesursachen

	Gesamttodesfälle n=139	S. aureus positiv (n=41)	S. aureus negativ (n=98)	p-Wert
<i>Septischer Schock</i>	49 (35,3%)	21(51,2%)	28 (28,6%)	0,011
<i>Multiorganversagen</i>	25 (18,0%)	6 (14,6%)	19 (19,4%)	0,506
<i>Kardiogener Schock / Low cardiac output / Herzrythmusstörungen</i>	13 (9,4%)	3 (7,3%)	10 (10,2%)	0,594
<i>Rechtsherzversagen</i>	1 (0,7%)	-	1 (1,0%)	0,516
<i>Myokardinfarkt</i>	2 (1,4%)	-	2 (2,0%)	0,357
<i>Perikardtampnade</i>	1 (0,7%)	-	1 (1,0%)	0,516
<i>Respiratorisches Versagen / Pneumonie</i>	10 (7,2%)	2 (4,9%)	8 (8,2%)	0,494
<i>Mesenterialischämie</i>	6 (4,3%)	2(4,9%)	4 (4,1%)	0,833
<i>Ischämischer Apoplex</i>	2 (1,4%)	1 (2,4%)	1 (1,0%)	0,522
<i>Intrakranielle Blutung</i>	7 (5,0%)	-	7 (7,1%)	0,079

<i>Postoperative Blutung / Komplikation</i>	4 (2,9%)	3 (7,3%)	1 (1,0%)	0,043
<i>Andere therapierefraktäre Blutung</i>	3 (2,2%)	-	3 (3,1%)	0,257
<i>Gastrointestinale Blutung</i>	1 (0,7%)	-	1 (1,0%)	0,516
<i>Tumorleiden</i>	3 (2,2%)	-	3 (3,1%)	0,257
<i>Endokarditisches Rezidiv</i>	5 (3,6%)	1 (2,4%)	4 (4,1%)	0,635
<i>Nierenversagen</i>	1 (0,7%)	-	1 (1,0%)	0,516
<i>Sonstiges</i>	6 (4,3%)	2(4,9%)	4 (4,1%)	0,833

5. Diskussion

5.1 Demographische Daten

Unsere Daten offenbaren einen signifikanten Unterschied zwischen S. aureus bedingten Endokarditiden und Endokarditiden, die durch andere Erreger verursacht werden. Patienten mit S. aureus Endokarditiden sind jünger, verhältnismäßig häufiger weiblich, zeigen eine ausgeprägtere Klinik mit vermehrter hämodynamischer Instabilität und zahlreicheren septische Embolien. S. aureus Endokarditiden führen öfter zu einem Mitralklappen Befall und ausgeprägteren Vegetationen. Im Outcome besteht eine erhöhte 30-Tagesmortalität und verringertes Langzeitüberleben

Beginnt man bei der epidemiologischen Betrachtung unserer Ergebnisse, sind die demographischen Daten wie Alter und Geschlecht auffallend. Das Gesamtkollektiv liegt bei einem medianen Alter von 65,12 [51,65-73,64] Jahren und deckt sich mit anderen Studienkollektiven.^{17 1} Das Kollektiv dieser Studie hatte einen höheren Altersdurchschnitt als eine vergleichende multizentrische Studie zwischen 2000 und 2005, wobei hier das mediane Alter bei 61,4 [45,1-72,7] Jahren lag¹⁷. Auch eine populationsbasierte, französische Studie aus dem Jahr 2008 zeigt mit 62,3 Jahren eine median jüngere Population.¹ Der mediane Anstieg des Alters hat möglicherweise mehrere Gründe. Grundsätzlich ist durch konsequente antibiotische Behandlung einer Streptokokken Pharyngitis die Inzidenz der rheumaassoziierten Endokarditis im jungen Alter stark zurückgegangen. Aber auch der

demographische Wandel ist eine denkbare Erklärung für die Daten dieser Studie. Zusätzlich ist das Studiendesign bei dieser Studie nur auf operativ versorgte Endokarditiden ausgerichtet. Hier könnte ggf. ein Bias entstehen, indem jüngere, gesündere Patienten mit einer alleinig antibiotisch therapierten Endokarditis nicht berücksichtigt werden.^{14 15 1} Hervorzuheben ist jedoch, dass die Kohorte, bei der eine *S. aureus* nachgewiesen wurde, mit einem medianen Alter von 61,12 [45,83-69,92] Jahren deutlich jünger ist. Wieso Patienten mit einer *S. aureus* Endokarditis signifikant jünger sind, ist hier nicht sicher zu beantworten. Ein möglicher Grund kann der i.v. Drogenabusus sein, der häufig bei jüngeren Patienten vorkommt.⁵¹ Bei einem Anteil von 10,9% Patienten mit Drogenabusus in der *S. aureus* Kohorte kann dies jedoch nicht alleinig der ausschlaggebende Grund sein.

In der Gesamtpopulation der Studie waren mit 76,1% der Anteil an Männern hoch. Verglichen mit weiteren Studien lässt sich dieser hohe Anteil im europäischen Vergleich widerspiegeln.¹⁷ Entgegen der Erwartung zeigten sich überproportional viele Frauen in der Gruppe der *S. aureus* positiven Endokarditiden. Aus einer multizentrischen Studie von Selton-Suty et al., ging hervor das sich in der Gruppe, der mit nosokomial erworbenen Endokarditiden ein überproportional großer Frauenanteil nachweisen ließ.¹ Da *S. aureus* im nosokomialen Bereich ein vorherrschender Keim ist, könnte sich dieser Zusammenhang so bestätigen lassen.²² Ein weiterer möglicher Unterschied könnte im Immunsystem von Männern und Frauen liegen. Frauen haben ein besser humorale als auch zellvermittelte Immunantwort als Männer. Diese ist protektiv bei bakteriellen Infektionen. Studien zeigen, dass es bei Frauen weniger häufig zu schweren septischen Verläufen nach bakteriellen Infektionen kommt.² Zum einen könnte das der Grund für die grundsätzlich niedrigere Inzidenz einer Endokarditis bei Frauen sein. Das Immunsystem reagiert besser auf eine Bakteriämie und verhindert somit den Befall einer Herzklappe. Die verbesserte Immunantwort wurde für manche Erreger schon in Studien gezeigt. Für *S. aureus* stehen solche Studien unseres Wissens noch aus. Möglicherweise hat *S. aureus* Mechanismen, der die weibliche, robustere Immunantwort umgehen kann. Daher treten überproportional häufig *S. aureus* Infektionen bei Frauen auf.² Hier kann das Östrogen eine wichtige Rolle spielen. Humphreys et al. gehen auf die Möglichkeit ein, dass durch Östrogen die mukoziliäre Clearance vermindert wird und somit es zu einer ggf. erhöhten Anfälligkeit für respiratorische MRSA-Infektionen kommen kann.³ Das könnte unserer Einschätzung nach auch für MSSA-Stämme gelten. Eine andere Rolle spielt ggf. das Alter der Patientinnen, die von einer Endokarditis betroffen sind. Da die Patientinnen in unsere Studie häufig in einem postmenopausalen Alter sind, kann hierdurch eine verminderte Wirksamkeit des Immunsystems bestehen. Dies zeigte sich in einer Studie zur postmenopausalen Östrogen Therapie mit einer Verminderung der naiven T-Zellen und einem Anstieg aktivierter T-Zellen.^{52 1 26}

Der BMI erweist sich in dieser Studie zwar mit einem signifikanten Unterschied, jedoch ist das der großen Population geschuldet und somit rein deskriptiv. Ein klinisch relevanter Unterschied kann hier nicht abgeleitet werden.

5.2 Nebenerkrankungen und Risikofaktoren

Der präoperativ berechnete Euroscore zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den zwei Kohorten. Dies spiegelt sich auch in den Nebenerkrankungen wider. Die Patienten mit einer S. aureus positiven Endokarditis hatten nominal nicht mehr Vorerkrankungen. Lediglich bei der präoperativen Niereninsuffizienz zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz hin zu der S. aureus Population. Hier könnte auch, zumindest bei dialysepflichtigen Patienten, der wahrscheinliche nosokomiale Infektionsweg eine Rolle spielen. Shunts in der Hämodialyse zählen als besonderer Risikofaktor für die Entwicklung einer Endokarditis.¹⁸

Es konnten einige Risikofaktoren für eine Endokarditis mit S. aureus identifiziert werden. Zum einen Infektionskrankheiten wie eine aktive Hepatitis und HIV, zum anderen Verhaltensweisen wie Alkoholabusus und i.v. Drogenkonsum. Gebo et al. konnten diese Faktoren als relevante Risikofaktoren für eine Endokarditis nachgewiesen. So konnte bei einer Endokarditis und zugrundeliegender HIV-Erkrankung am häufigsten S. aureus als Erreger identifiziert werden. Zudem wurde deutlich, dass i.v. Drogenkonsum als auch eine aktive Hepatitis C mit einer massiv erhöhten Odds Ratio einhergehen, um in Verbindung mit einer HIV- Erkrankung an einer Endokarditis zu erkranken.⁵³ Grundsätzlich ist die Quote in dieser Studie von 6,4% für i.v. Drogenabusus und 2,3% für HIV vergleichbar mit anderen Studien für den europäischen Lebensraum^{1 17}. Alkoholabusus vermindert generell die immunologische Abwehrlage und macht anfällig für Infektionen.⁵⁰ Es ist anzunehmen, dass diese drei Faktoren sich gegenseitig begünstigen. Eine amerikanische Studie zeigte, dass i.v. Drogenabusus häufiger bei HIV-positiven Personen auftritt und es zudem zu einem vermehrten, jedoch nicht signifikanten Alkoholabusus in dieser Personengruppe kommt.⁵⁴ Somit stellt das Vorliegen dieser Faktoren ein erhöhtes Risiko für eine S. aureus Endokarditis dar.

Überraschend ist, dass ein Klappenvitium signifikant häufiger in der Gruppe, der nicht S. aureus Endokarditis zu finden ist. Es ist anzunehmen, dass für eine Endokarditis häufig ein Klappenvitium und somit eine bereits vorhandene Schädigung einen prädisponierenden Faktor für eine Endokarditis darstellt. Diese Schädigung ist häufig Anlagerungspunkt für Bakterien. Bei einer Bakteriämie mit S. aureus kann durch die direkten Virulenz Faktoren auch

Endothel befallen werden, welches noch nicht in dem Maße vorbeschädigt ist. ⁴ Dies könnte die deutlich geringere Quote an vorbestehenden Klappenvitien in der S. aureus positiven Endokarditis Gruppe bedingen.

5.3 Klinische Manifestation

Die klinische Manifestation unterscheidet sich bei einer S. aureus Endokarditis häufig anhand der Schwere der Symptomatik. Alle in dieser Arbeit zu dieser Thematik erhobenen Parameter kommen signifikant häufiger in der Kohorte der S. aureus positiven Endokarditiden vor. Die allgemeine Fiebersymptomatik tritt in dieser Kohorte mit 59,7% in der Gesamtpopulation deutlich seltener auf als in internationalen Studien auf. In diesen tritt Fieber bei 86%-96% der Patienten auf. ^{1 17} Ein Grund hierfür könnte sein, dass viele Patienten aus peripheren Häusern in die UKK zur operativen Evaluation mit einer schon diagnostizierten Endokarditis kommen. Viele Patienten sind somit schon mit Antibiotika vorbehandelt und infolgedessen fieberfrei. Wird Fieber nicht in vorherigen Arztbriefen dokumentiert, so kann es auch nicht in das Register aufgenommen werden. Im Falle der Bakteriämie ist der Unterschied zwischen den zwei Kohorten sehr deutlich, jedoch lassen sich hier wenig Schlussfolgerungen ziehen. Dies liegt daran, dass bei bis zu 35% der Endokarditiden die Blutkulturen steril bleiben. Bei einem Teil dieser Endokarditiden kann durch weitere Diagnostik von Operationsmaterial der Erreger doch noch ermittelt werden. Bei einem Teil der Endokarditiden lässt sich jedoch auch hiernach kein klarer Erreger feststellen. Diese werden als "Blood culture negative endocarditis" (BCNE) beschrieben. Diese sind automatisch der Kohorte für S. aureus negative Endokarditiden zugeteilt. Hierdurch sinkt auch der Anteil der Patienten, bei denen eine Bakteriämie festgestellt werden konnte. Kommt es zu einer Antibiotikatherapie vor Abnahme von Blutkulturen gelingt häufig keine Asservation. ⁵⁵

Das schwere Krankheitsbild einer Sepsis zeigt sich bei einer S. aureus Endokarditis deutlich häufiger als in der Vergleichskohorte. Es besteht grundsätzlich eine sehr hohe Anzahl an Patienten mit einem septischen Krankheitsbild in diesem Kollektiv. Dies ist wahrscheinlich wiederum dem Fakt geschuldet, dass es sich bei der UKK um ein spezialisiertes Zentrum handelt. Durch die Möglichkeit einer umfassenden Intensivtherapie, ECMO-Anlage und einer operativen Therapie werden kritische Patienten häufig aus peripheren Häusern zugewiesen. Dass S. aureus als Ursache für die Endokarditis zu deutlich häufigeren septisch verlaufenden Krankheitsbildern führt hat multiple Gründe. Als Grundlage der Virulenz sind vielseitig ausgeprägte Pathogenitätsfaktoren von S. aureus zu nennen. Diese schaffen es, z.B. durch die intrazelluläre Replikation oder der Bildung eines Biofilms, eine adäquate Immunantwort zu

unterbinden. Dies führt zu rapiden und aggressiven Verläufen der Endokarditis.⁴ Auf diesen Zusammenhang weist auch einer großen internationalen Studie von Vincent et al, aus dem Jahr 2009 hin. Diese fanden heraus, dass bei intensivpflichtigen Patienten der häufigste isolierte Erreger *S. aureus* war. Infektionen auf der Intensivstation gingen hier grundsätzlich auch mit schwereren Verläufen und erhöhter Mortalität einher.⁵⁶

Neurologische Komplikationen sind häufig. Sie traten bei knapp einem Viertel (27,6% n=156) aller Patienten auf. Signifikant ($p < 0,001$) häufiger sind sie bei *S. aureus* Endokarditiden mit 42,2% (n=54). Dies wurde bereits in einer Studie von Garcia-Cabanera et al. beschrieben. Hier waren 25% aller Patienten von neurologischen Komplikationen betroffen. Bei *S. aureus* Endokarditiden waren es hingegen 43%. So errechnete sich eine Hazard Ratio von 2,47 für ein neurologisches Ereignis bei einer *S. aureus* Endokarditis im Vergleich zu einer nicht *S. aureus* Endokarditis.⁵⁷ Eine weitere Studie zeigte den Zusammenhang zwischen MK-Endokarditiden und vermehrten zerebralen Embolien im Vergleich zu AK-Endokarditiden.⁵ So kann auch die erhöhte Inzidenz an MK-Endokarditiden in der *S. aureus* Kohorte einen relevanten Anteil an den gezeigten neurologischen Komplikationen haben. Postoperativ gleicht sich in dieser Arbeit das Risiko für neurologische Komplikationen zwischen den zwei Kohorten an. Somit bestätigt sich die Effektivität der Operation zur Risikominimierung von neurologischen Komplikationen.^{58 59}

Dass Patienten mit einer *S. aureus* Endokarditis signifikant häufiger schon vor der Operation schwerer erkrankt sind, ergibt sich durch folgende Punkte: Patienten waren signifikant häufiger hämodynamisch instabil und benötigten Katecholamine. Fast $\frac{1}{4}$ der *S. aureus* Patienten waren vor der Operation so schwer erkrankt, dass diese intubiert werden mussten. Bei 3 Patienten musste sogar eine IABP eingesetzt werden, um die myokardiale Durchblutung zu sichern und eine Operation überhaupt zu ermöglichen.⁶⁰

5.3.1 Erregeranalyse

In dieser Studie ist *S. aureus* der häufigste Erreger. Diese Darstellung deckt sich auch mit dem globalen Bild, wonach *S. aureus* Endokarditiden am häufigsten vorkommen. In dieser Studie ist die Quote mit 24,2% etwas niedriger als in den anderen Studien. Zum Vergleich liegt in Nordamerika der Anteil bei 43%.¹⁷ MRSA-Endokarditiden waren mit nur vier Fällen selten. Dies entspricht einer Quote von 3,1% der *S. aureus* positiven Patienten. Die Studie von Fowler et al. aus dem Jahr 2005 zeigt, dass ein Anteil von 27,4% der positiv auf *S. aureus* getesteten Endokarditiden als Methicillin resistent war. In den USA war die Quote für MRSA-Endokarditiden mit 37,2% sogar noch höher.¹⁶ Der niedrige Anteil der MRSA-Raten an *S. aureus* Infektionen ist auch an der UKK beschrieben. In den letzten Jahren nahm zwar die

Inzidenz von *S. aureus* Bakteriämie stetig zu und lag im Jahr 2019 bei 198 Fällen. Die Inzidenz von MRSA-Fällen ist in den letzten Jahren konstant niedrig und lag im Jahre 2019 bei 8%.⁶¹ Streptokokken sind in diesem Kollektiv mit 25% im Vergleich zu anderen Studien etwas seltener vertreten. Zwei verschiedene Studien zeigen eine Inzidenz von 29 %¹⁷ und 36%¹ Streptokokken Endokarditiden. Dies könnte möglicherweise der Grund für das schlechtere Überleben in hiesiger Studie sein. Möglicherweise erfüllen viele Streptokokken Endokarditiden nicht die Indikation für eine operative Versorgung und werden somit nicht in diesem Register aufgenommen. Die Enterokokken Endokarditiden sind mit 14,7% etwas höher als im internationalen Vergleich, wobei hier ca. 10% Enterokokken Endokarditiden sind.¹⁷ CoNs sind in dieser Arbeit mit 12,9% ähnlich häufig wie andere Studien.¹⁷ Diese zeigen für CoNs Endokarditiden eine Inzidenz von 9%¹ und 11%¹⁷. Mischinfektionen mit mehr als einem Erreger zeigten sich bis dato in Studien als Rarität mit 1%¹⁷ und 2%¹. In dem Kollektiv dieser Studie war dies jedoch bei 7,8% der Fall. Der Unterscheid kann auf verschiedenen Diagnostikmöglichkeiten zurückgeführt werden. Die Sensitivität für verschiedene Erreger in verschiedenen Materialien ist unterschiedlich. Ganz lässt sich dies jedoch nicht sagen, da der Anteil an Endokarditiden ohne nachweislichen Erreger mit 18,7% hoch erscheint. In der Studie von Murdoch et al. war dies bei 10%¹⁷ weltweit und in der in Frankreich durchgeführten Studie von Selton-Suty et al. bei 5,6%¹ der Fall. Jedoch gibt es auch Beschreibungen, dass bis zu 35% aller Endokarditiden Blutkultur negativ sind. Bei einer antibiotischen Therapie vor Abnahme von Blutkulturen bleiben diese häufig steril.⁵⁵ Möglicherweise ist durch die primäre Versorgung von Patienten in peripheren Krankenhäusern oder bei niedergelassenen Ärzten eine frühzeitige antibiotische Therapie initiiert worden, ohne den primären Verdacht auf eine Endokarditis zu stellen. Somit wird die Asservierung von Blutkulturen verzögert.

5.3.2 Laborwerte

Bei den Laborwerten des CRPs sowie der Leukozyten ergab sich im Verlauf zwischen den Kohorten ein Unterschied. Bei den Leukozyten wurden an allen beobachteten Tagen in der *S. aureus* positiven Gruppe höhere Leukozyten gemessen als bei der *S. aureus* negativen Gruppe. Beim CRP war dies an 4 von 8 berücksichtigten Tagen der Fall. Eine multizentrische Studie von Tascini et al. von 2020 mit 236 Patienten zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Leukozytose war bei Patienten mit *S. aureus* Endokarditiden ausgeprägter. Die Leukozytenzahl präsentierte sich als unabhängiger Vorhersagewert für die In-Hospital Mortalität. Lag eine Kombination mit einem CRP von ≥ 130 mg/dl einer Leukozytose von über $\geq 12800/\text{mm}^3$ Leukozyten und einem Procalcitonin von über 1,7 ng/ml vor, so war es 20 mal wahrscheinlicher das eine *S. aureus* Infektion vorlag, als wenn die Marker unterhalb des Cut-offs lagen⁶. Zwar schreiben die Autoren dem Procalcitonin die höchste Aussagekraft zu, so

weisen die beiden anderen inflammatorischen Biomarker in diesem Kollektiv ein ähnliches Bild auf. Dass die Verlaufskurven des CRPs in beiden Subgruppen ähnlicher sind als die der Leukozyten, dürfte durch die Operation bedingt sein. Als Inflammationsbiomarker für das eigentlich infektiologische Geschehen wäre der präoperative CRP-Wert der Aussagekräftigste. Dieser ist bei der *S. aureus* Kohorte auch signifikant höher. Der Cut-Off Wert der o.g. Studie der Leukozyten von $\geq 12800/\text{mm}^3$ im Median wurde auch in der nicht in der *S. aureus* positiven Gruppe erreicht.⁶ Trotzdem bleibt die Tendenz ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen, um in Zukunft den Verdacht auf eine *S. aureus* Endokarditis erhärten zu können.

Da in dieser Studie nicht bei allen Patienten zu jedem Tag jeder Laborwert gemessen wurde, gibt es jedoch ein Bias der zu berücksichtigen ist.

5.4 Operation

In dieser Studie war mit 94,7% die Linksherzendokarditis am häufigsten. Davon fiel im gesamten Kollektiv der größte Anteil auf die AK-Endokarditis, wohingegen bei *S. aureus* Endokarditiden die MK-Endokarditis signifikant häufiger ist. In der Studie von Selton-Suty et al. zeigte sich ebenso das Bild, dass Linksherzendokarditiden weitaus häufiger sind.¹ Dies ist auch durch die Physiologie zu begründen. Die Geschwindigkeit des Blutstroms im linken Herzen ist deutlich schneller, der Druckgradient größer, der Durchblutungsgradient ist geringer und der Sauerstoffgehalt ist höher. Hieraus entsteht mehr mechanischer und oxidativer Stress. Dadurch können leichter Endothelschäden an Klappen entstehen und Bakterien sich vereinfacht anlagern. Des Weiteren sind angeborene Malformationen im linken Herzen häufiger.⁶² MK-Endokarditiden waren hier auch im Gesamtkollektiv häufiger. Weshalb *S. aureus* tendenziell eher die MK befällt, lässt sich aus diesen Daten nicht herleiten. Eine Studie, beruhend auf einem schwedischen Register, ergibt ein ähnliches Ergebnis. Bei *S. aureus* Endokarditiden ist signifikant häufiger die MK befallen. Wurde ein anderer Erreger festgestellt war die AK die am häufigsten betroffene.⁵ Van Vlasselaer et al. diskutieren die Möglichkeit der verschiedenen Adhäsionsmechanismen unterschiedlicher Bakterienstämme. Hier könnte *S. aureus* bei der MK einen Vorteil haben, da AK und MK sich im Druckgradienten sowie im Kalzifizierungsverhalten unterscheiden.⁵ Ein weiterer Ansatzpunkt ist, dass Frauen vermehrt MK-Endokarditiden zeigen. Dies könnte ein Link zwischen den Ergebnissen darstellen, da Frauen tendenziell auch häufiger an einer *S. aureus* Endokarditis leiden.³⁴ Auch in der o.g. Studie des schwedischen Registers zeigt ist der Frauenanteil bei MK-Endokarditiden signifikant höher ist.⁵ Die Rechtsherzendokarditiden stellten sich mit 11,7% *S. aureus* Endokarditiden vs. 4,7% nicht *S. aureus* Endokarditiden signifikant unterschiedlich dar. *S.*

aureus stellt auch in der Literatur in der Gruppe der Rechtsherzendokarditiden mit Abstand den häufigsten Erreger dar. Dieser Umstand erklärt auch, dass sich die Risikofaktoren für eine Rechtsherz Endokarditis, mit den hier signifikanten Risikofaktoren für eine S. aureus Endokarditis decken, somit ist i.v. Drogenabusus bei Rechtsherz Endokarditiden der prädominierende Faktor. PK-Endokarditiden bleiben Einzelfälle. In diesem Register waren es insgesamt nur drei. Man geht davon aus, dass knapp 90% der Rechtsherz Endokarditiden die TK betreffen.⁶²

Das Ausbilden einer Vegetation ist bei einer S. aureus Endokarditis signifikant häufiger. Dies ist wahrscheinlich zum Teil der Pathophysiologie von S. aureus geschuldet. Zum einen kann es direkt an vWF binden und somit die Aggregation von Thrombozyten fördern, zum anderen werden vermehrt proinflammatorische Zytokine gebildet. Diese Mechanismen tragen zu einem vermehrten Wachstum der Vegetation bei.^{21 63}

Bei 30-40% der Patienten kommt es zu einem paravalvulären Abszess, der häufig mit einer schlechten Prognose einhergeht. Bei einem paravalvulären Abszess ist in der Literatur der am häufigsten assoziierte Erreger S. aureus.⁶⁴ Dies konnte in dieser Studie so nicht eindeutig rekonstruiert werden. Zwar präsentierten 30,2% der Patienten einen Abszess, dieser kam jedoch in der S. aureus positiven Gruppe nicht häufiger vor.

Eine Perforation trat bei 20% der Patienten auf. Fisteln hingegen gab es nur in Einzelfällen. Beides sind jedoch häufige Komplikationen, die zu akutem Herzversagen führen und somit das Outcome stark beeinflussen können.⁶⁵

Das Timing für den richtigen Zeitpunkt der Operation ist schwierig zu kalkulieren. Eine Metaanalyse von Liang et al. gibt Hinweise darauf, dass eine frühere Operation zumindest bei Nativ-Klappen Endokarditiden ein Überlebensvorteil bietet.³⁰ In dieser Studie lag die Zeit zwischen Diagnose und Operation bei S. aureus positiven Endokarditiden im Medianen bei 7 Tagen und bei S. aureus negativen Endokarditiden bei 9 Tagen. Der kürzere Zeitraum zwischen Diagnose und Operation bei S. aureus Endokarditiden ist womöglich durch die schwere Symptomatik begründet. S. aureus Endokarditiden weisen häufiger eine vermehrte hämodynamische Instabilität auf, welche eine klare Operationsindikation ist. Jedoch sind die Daten in dieser Studie dahingehend limitiert, dass der Zeitpunkt der Diagnose häufig nicht exakt bestimmt werden kann. Durch Zuweisung aus peripheren Kliniken kann hier nicht immer nachvollzogen werden ab wann der Verdacht und ab wann die Diagnose Endokarditis stand.

Die Komplexität der Operation wird versucht über die intraoperativen Zeiten (Operationsdauer, Ischämiedauer und HLM-Zeit) darzustellen. Eine längere Operationsdauer korreliert wahrscheinlich mit einer komplexeren Operation. Die Ergebnisse hier sind insoweit überraschend, dass es zwischen den Kohorten in keiner Variablen signifikante Unterschiede gibt, obwohl in der S. aureus Kohorte mit 46,1% MK und 32,8% AK, signifikant mehr MK operiert wurden. In der S. aureus negativen Kohorte lag der Anteil der MK-Operationen bei 31,9% und der Anteil der AK-Operationen wiederum bei 50,6%. MK werden häufig repariert, wohingegen AK in den meisten Fällen ersetzt werden, da sich hieraus gute Ergebnisse ableiten. Dies zeigt die Studie von de Kerhove et al. Die Operation ist komplex, gelingt in der Studie jedoch in bis zu 80% der Fälle.^{31 32 26} Auch ist der Gesundheitszustand der Patienten von S. aureus Patienten mit vermehrtem Auftreten von Sepsis und hämodynamischer Instabilität in der Manifestation schwerwiegender. Dies hätte erwarten lassen, dass dies den Eingriff erschwert. Die nominalen Zeitdaten spiegeln diesen Sachverhalt ggf. nicht ausreichend wider. Hierfür könnte möglicherweise die Erfahrung des operierenden Chirurgen eine Rolle spielen. Komplexere Operation werden meist von erfahreneren Operateuren durchgeführt, was somit zu einer kürzeren Operationsdauer führt.

5.5 Postoperative Ergebnisse

5.5.1 Krankenhausaufenthalt

Beim Krankenhausaufenthalt in Tagen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch bei der Verweildauer auf der ITS. Der mediane Krankenhausaufenthalt liegt bei 12 [9-18] Tagen. Dies ist deutlich kürzer als in der Studie von Selton et al., hierin war die mediane Aufenthaltsdauer 43 [27,5-67] Tage, bei operierten Patienten war diese mit medianen 47 [31-71] sogar noch länger.¹ Dieses Phänomen ist jedoch anhand der limitierten Nachverfolgung zu erklären. Bei einer Verlegung in ein externes Krankenhaus oder teilweise in eine nicht kardiochirurgische Abteilung innerhalb der UKK, wird das endgültig Entlassdatum nicht mehr erfasst. Eine Variable mit mehr Aussagekraft ist die Verweildauer auf der ITS. Diese ist bei Patienten mit S. aureus Endokarditis signifikant länger. Im Median sind Patienten mit S. aureus positiver Endokarditis 2 Tage länger, sprich 6 Tage auf der ITS. Bei Patienten mit einer nicht S. aureus Endokarditis waren es hingegen nur 4 Tage. Sind Patienten stabil, werden sie schnellstmöglich auf eine Normalstation verlegt, um erneut Intensivkapazitäten zu schaffen. Ein längerer Verbleib auf der ITS weisen eine erhöhte Mortalität auf, sodass dies zum schlechteren Outcome der S. aureus Endokarditiden beitragen kann.⁸ Die Rehospitalisierungsrate präsentiert sich auch bei S. aureus Endokarditiden mit 68,4% höher

als bei *S. aureus* negativen Endokarditiden. Obwohl das Ergebnis nicht signifikant ist, deutet es an, dass Patienten mit *S. aureus* Endokarditiden auch nach dem primären Krankenhausaufenthalt tendenziell häufiger Komplikationen aufweisen, die zu einer stationären Aufnahme führen. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen *S. aureus* positiven Endokarditiden und einer erhöhten Endokarditisrezidivrate. Möglicherweise könnte jedoch der tendenziell schwerer Krankheitsverlauf bei *S. aureus* Endokarditiden mit vermehrten Embolien und septischem Krankheitsbild andere Komplikationen nach sich ziehen.

5.5.2 Postoperative Komplikationen

In dieser Arbeit ließ sich bei den *S. aureus* Endokarditiden eine prolongierte Beatmungsdauer aufweisen. Diese ist mit medianen 40 [12,76-170,5] Stunden fast doppelt so lang wie bei nicht *S. aureus* Endokarditiden mit medianen 20,8 [11,53-96,75] Stunden. Dass es bei *S. aureus* Endokarditiden häufiger zu einem prolongiertem Weaning kommt, sieht man auch in der Anzahl an durchgeführten Tracheotomien. Fast $\frac{1}{4}$ der Patienten mit einer *S. aureus* Endokarditiden mussten nach der Operation tracheotomiert werden. Bei nicht *S. aureus* Endokarditiden war dies hingegen nur bei 13,5% der Patienten notwendig. Die Daten sind hier eingeschränkt zu sehen. Wenn ein prolongiertes Weaning auftritt, werden Patienten in spezialisierte Kliniken hierfür verlegt. Hier ist keine Erfassung der Beatmungsdauer mehr möglich. Somit sind die Daten der Beatmungsdauer nach oben hin zensiert. Es zeigt sich trotzdem, dass *S. aureus* positive Endokarditiden mit einer längeren Beatmungsdauer assoziiert sind. Diese steht im direkten Zusammenhang für ein schlechteres Outcome und kürzeres Überleben.⁷ Rethorakotomie, Nierenversagen und neu aufgetretene neurologische Ereignisse sind weitere postoperative Komplikationen. Diese werden nicht direkt mit *S. aureus* assoziiert. Ganz besonders die Reduktion an postoperativ neuen neurologischen Ereignissen ist ein großer Operationserfolg, da präoperativ diese signifikant häufiger bei *S. aureus* Endokarditiden vorkamen.

5.6 Überleben

Die 30 Tagesmortalität zeigte sich in dieser Studie mit 14,4%, die 1 Jahres Mortalität mit 23%. 4% der Patienten sind direkt während der Prozedur oder in den anschließenden 72 Stunden, somit periprozedural, verstorben. Diese Zahlen sind etwas geringer als in einer amerikanischen Studie, die 363 Patienten einschloss. Hier lag die 30-Tages Mortalität bei 20,7%, eine 1-Jahres Mortalität wurde nicht berechnet. Der längste Beobachtungszeitraum lag

hier bei 6 Monaten. Hierbei betrug die Gesamtmortalität 29,2%.⁹ Eine weitere Studie untersuchte das Outcome, ähnlich zu dieser, nach Operation. Eingeschlossen war ein Studienkollektiv mit 141 Patienten, die über einen Zeitraum von knapp 10 Jahre operiert wurden. Diese wurden einem 5-Jährigen Follow-Up zugeführt. 11% der Patienten sind nach der Operation im Krankenhaus verstorben. Während der Operation starb ein Patient. Die kumulative 1-Jahres Mortalität nach der Operation betrug 23%, die 5-Jahres Mortalität im Follow-Up 31%.⁶⁶ Eine neue Studie aus dem Jahr 2022 mit 4917 Patienten aus dem multizentrischen CAMPAIGN⁶⁷ Register, in der, ähnlich wie in dieser Studie, Patienten nach Herzklappenoperationen bei Endokarditis eingeschlossen sind, zeigt, dass die Mortalität bei *S. aureus* Endokarditiden sowohl bei der 30-Tagesmortalität, der 1-Jahresmortalität als auch bei der 5-Jahresmortalität signifikant höher lag als bei nicht *S. aureus* Endokarditiden.⁶⁷ Auffällig ist, dass es bei der 30 Tagesmortalität in dieser Studie signifikant mehr Todesfälle in der *S. aureus* positiven Gruppe gab. Hier verstarben innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ 20,3 % der Patienten, wohingegen es bei *S. aureus* negativen Endokarditiden nur 12,5 % waren. Dies deckt sich mit der Studie von Mostaghim et al., in der 23,2% der Patienten mit *S. aureus* Endokarditis innerhalb der ersten 30 Tage verstarben. Hier lag die generelle Quote für die 30-Tagesmortalität jedoch grundsätzlich höher, so dass das Ergebnis nicht signifikant war.⁹ Für die 1-Jahresmortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied, obwohl mit 29,4% mehr Patienten mit einer *S. aureus* positiven Endokarditis verstorben sind als bei einer *S. aureus* negativen Endokarditis mit 22,2%. In unserer Studie zeigt sich die erhöhte Mortalität auch graphisch in den Kaplan-Maier Analyse. Zu Beginn fällt die *S. aureus* Kurve steiler ab, auch unterhalb der 0,5-Marke, weswegen die Differenz in der mittleren Überlebenszeit so groß ist. Mit der Zeit gleichen sich die Steigungen der Kurven wieder an. Ein möglicher Grund hierfür ist das akutere Krankheitsgeschehen bei einer *S. aureus* Endokarditis. Die höhere Anzahl an septischen, hämodynamisch instabilen Patienten, schon präoperativ, kann ein Faktor sein. Allgemeine Aussagen lassen sich jedoch nicht ableiten, da beim Follow-Up im längeren Nachbeobachtungszeitraum die Zahl der Patienten unter Risiko sehr klein war.

Wenn es um das gesamte Überleben geht, zeigen die Kaplan-Maier Kurven signifikante Unterschiede zwischen den zwei Kohorten. Die mittlere Überlebenszeit für die gesamte Kohorte beträgt 1190 Tage. Deutlich weniger sind es für *S. aureus* Endokarditiden, wobei die mittlere Überlebenszeit bei nur 305 Tagen liegt. Wurde kein *S. aureus* festgestellt so betrug die mittlere Überlebenszeit 1569 Tage. Auch bei der Aufteilung in *S. aureus* Endokarditis, Streptokokken Endokarditis und einer Endokarditis mit keiner der beiden genannten Erreger, zeigte sich *S. aureus* mit 367 Tagen immer noch am schlechtesten. Streptokokken Endokarditiden zeigten ein signifikant besseres Überleben, sodass während der Nachbeobachtungszeit keine mittlere Überlebenszeit errechnet werden konnte, da der Faktor 0,5 nicht erreicht wurde. Die Diskrepanz zwischen der Kaplan-Meier-Analyse von 4.5.1 und

4.5.2 ergibt sich daher, dass es sich um eigenständige Analysen handelt. Bei Mischinfektionen kam es in der Analyse von 4.5.2 am ehesten zu einer zufälligen Einteilung in die Streptokokken- oder S. aureus-Gruppe, weshalb die S. aureus-Gruppe in der Analyse 4.5.2 kleiner ist und das mediane Überleben länger ist. Das Streptokokken Endokarditiden ein besseres Outcome haben, ist auch bei einer schwedischen Studie mit über 7000 Patienten zwischen 1997-2007 ersichtlich.⁶⁸ Hier waren Streptokokken der Viridans Gruppe mit einem deutlich besseren Überleben assoziiert als S. aureus Endokarditiden.^{68 18} Das deutlich schlechtere Outcome bei S. aureus Endokarditiden, wurde auch schon in anderen Studien beschrieben. In einer Studie zur Evaluierung eines neuen Risikoscores für die 6-Monatsmortalität bei Endokarditiden wurden verschiedene Gruppen gematched. S. aureus als Erreger der Endokarditis war signifikant häufiger in der höchsten Risikogruppe vertreten. In dieser Risikogruppe (Gruppe 5) lag die 6-Monatsletalität bei fast 60%. Die durchschnittliche 6-Monats Mortalität lag hingegen bei 25%. Dies ist der Grund, warum eine Endokarditis mit S. aureus als eigener Risikofaktor in den Score zur Prognoseabschätzung mit einbezogen wurde.⁶⁹

Eine Metanalyse über prognostische Faktoren, die die Mortalität bei Endokarditiden nach operativer Versorgung beschreibt S. aureus als unabhängigen Risikofaktor mit einer Odds Ratio 2,27.¹⁰

5.7 Studienlimitation

Die Aussagekraft der Studie ist an einigen Punkten limitiert. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Somit musste sich auf vorhandene Daten gestützt werden. Es wurde das RedCap Register benutzt. In dieses Register wurden verschiedene Variablen standardisiert eingepflegt. Dabei besteht die Möglichkeit, dass essenzielle Daten zum Krankheitsverlauf nicht ausreichend abgebildet werden. Zur Erfassung der Patientengeschichte wurden alle vorliegenden Daten gesichtet. Hier kann es vorkommen, dass relevante Informationen, z.B. Arztbriefe aus vorherigen Behandlungen, präoperative Medikamentenpläne, vermerkte Vorerkrankungen nicht allesamt zur Verfügung standen. Bei einem Großteil wurde die primäre Diagnose der Endokarditis nicht im Studienzentrum gestellt, sondern extern. Der genaue Diagnosezeitpunkt war in vielen Arztbriefen nicht genau vermerkt, weswegen die Zeit zwischen Diagnose und Operation nur geringe Aussagekraft hat. Durch die häufig externe Diagnosestellung der Endokarditis kommt es auch zu einem starken selectionbias für das Kollektiv. Es ist davon auszugehen, dass teilweise Patienten, die zwar eine Indikation für eine operative Versorgung hatten, nicht einer Operation zugeführt wurden. Diese Limitation in dem Kollektiv kann zu einer gesamten Verzerrung aller Daten führen. Da es sich um eine unizentrische Studie handelt, kommen weitere Faktoren ins Spiel, die zu einer limitierenden

Aussagekraft führen. Es kann einerseits zu einem Bias bei allen intern erhobenen Daten kommen. Viele Abläufe folgen internen Standards, die zu einer Verzerrung der Daten beitragen könnten (Standards in der antibiotischen Therapie, operative Verfahren, postoperative Versorgung). Da es sich um ein operatives Verfahren handelt, ist dieses zusätzlich abhängig vom behandelnden Chirurgen. Hier kann es zu Unterschieden in der angewendeten Technik, als auch daraus resultierenden operativen Werten (Operationsdauer, Klemmzeit, Ischämiezeit) kommen. Die Liegedauer der Patienten ist sehr variabel. Häufig werden Patienten in periphere Krankenhäuser entlassen. Hier ist eine weitere Erfassung von Parametern wie Krankenhausaufenthalt, Beatmungszeit und Aufenthaltsdauer auf der ITS nicht vollständig erfassbar. Auch können postoperative Komplikationen, die während der stationären Behandlung nach einer Verlegung in ein externes Krankenhaus auftreten, nur über die vom Patienten beantworteten Fragen im Rahmen des Follow-Ups erfasst werden. Eine gewisse Unsicherheit kommt den gemessenen postoperative Laborwerten zu. Hier kann es zu einer maßgeblichen Verzerrung kommen, da nicht standardmäßig bei allen Patienten postoperativ alle Werte täglich bestimmt wurden. Auch können verstorbene Patienten die medianen Laborwerte verzerren. Die postoperative Beatmungsdauer wurde nicht bei allen Patienten erfasst. Ein weiterer limitierender Faktor zeigt sich im Follow-Up. Zum einen konnten 162 der Patienten diesem nicht zugeführt werden. Zum anderen sind die erhaltenen Informationen von der Qualität eingeschränkt, da sie über die Patienten selbst oder Angehörige gewonnen wurden. Hier konnte teilweise der Verlauf in dem Zeitraum zwischen Entlassung und Follow-Up nicht vollständig eruiert werden. Die Spezifität der erlangten Informationen, besonders im Hinblick auf Fragestellungen, wie z.B. Endokarditisrezidiv oder Todesursache, konnte teilweise durch Patienten oder Angehörige nicht adäquat mitgeteilt werden. Die Kaplan-Meier-Analysen sind in der Aussagekraft über 1 Jahr postoperativ eingeschränkt, da das Follow-Up teilweise nur für 1 Jahr postoperativ vorlag. Da der Aufbau der Studie nur ein erkranktes Kollektiv enthält, lassen sich keine Aussagen über grundsätzliche Risikofaktoren oder Nebenerkrankungen, die zu einer Endokarditis führen, machen.

5.8 Ausblick

Diese Arbeit bietet Grundlage für eine Reihe von Themen, die weiter beleuchtet werden sollten. Es muss mehr Grundlagenforschung im Bereich der Immunologie erfolgen, um verstehen zu können, warum Männer häufiger an einer Endokarditis erkranken. Es ist weiterhin unklar, warum Frauen, wenn Sie erkranken, wiederum häufiger an einer S. aureus Endokarditis erkranken. Die hier geleisteten Erklärungsansätze bieten einen Ansatzpunkt für weitergehende Forschung, um in Zukunft spezifische Risikofaktoren identifizieren und somit vermeiden zu können. Auch die Häufung von S. aureus positiven MK-Endokarditiden ist hoch

spannend. Hieraus könnten bei eingehenderer Untersuchung auch weitere Schlüsse über die Pathomechanismen sowie Adhäsionsmechanismen von *S. aureus* gefunden werden. In dieser Arbeit zeigten sich bei Patienten mit *S. aureus* Endokarditiden deutlich häufiger neurologische Komplikationen. Nach der Operation glich sich das Niveau bei beiden Kohorten auf einem niedrigen Niveau an. Diese Erkenntnis könnte nach tiefgreifender Prüfung ein sehr wichtiger Faktor sein, um den richtigen Zeitpunkt der Operation zu determinieren und somit ggf. auch Einzug zukünftige Leitlinien nehmen. Eine weitere Erkenntnis ist die ausgeprägte Leukozytose bei *S. aureus* Endokarditiden. Diese könnte, nach weiterer Forschung, in Zukunft mit weiteren Faktoren ein zusätzliches Diagnosekriterium darstellen, welches eine schnellere spezifische Therapie zulässt als ausschließlich die Mikrobiologie. Die Endokarditis bleibt weiterhin eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Mortalität. Deshalb sollte weitere Forschung betrieben werden, um unseren Patienten in Zukunft eine optimale Therapie zu kommen lassen zu können. Dies könnte langfristig Komplikationen reduzieren und die Mortalität senken.

6. Literaturverzeichnis

1. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2012; **54**(9): 1230-9.
2. Marriott I, Huet-Hudson YM. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunol Res* 2006; **34**(3): 177-92.
3. Humphreys H, Fitzpatrick F, Harvey BJ. Gender Differences in Rates of Carriage and Bloodstream Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Are They Real, Do They Matter and Why? *Clinical Infectious Diseases* 2015; **61**(11): 1708-14.
4. Esquer Garrigos Z, Sohail MR. Attachment is the source of all suffering: delineating mechanisms of adhesion in *Staphylococcus aureus* endocarditis. *European Heart Journal* 2019; **40**(39): 3260-2.
5. Van Vlasselaer A, Rasmussen M, Nilsson J, Olaison L, Ragnarsson S. Native aortic versus mitral valve infective endocarditis: a nationwide registry study. *Open Heart* 2019; **6**(1): e000926.
6. Tascini C, Aimo A, Arzilli C, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of *S. aureus* infection and mortality in infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2020; **301**: 190-4.
7. Feng Y, Amoateng-Adjepong Y, Kaufman D, Gheorghe C, Manthous CA. Age, Duration of Mechanical Ventilation, and Outcomes of Patients Who Are Critically Ill. *Chest* 2009; **136**(3): 759-64.
8. Moitra VK, Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Relationship Between ICU Length of Stay and Long-Term Mortality for Elderly ICU Survivors. *Crit Care Med* 2016; **44**(4): 655-62.
9. Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Medicine* 2017; **5**: 2050312117741772.
10. Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernández-Hidalgo N, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2019; **47**(6): 879-95.
11. Knebel F, Frumkin D, Flachskampf FA. [Infective Endocarditis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; **144**(2): 114-27.
12. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 2005; **5**(11): 685-94.
13. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. *New England Journal of Medicine* 2007; **357**(5): 470-6.
14. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. 2016; **387**(10021): 882-93.
15. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; **3**: 67-84.
16. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA* 2005; **293**(24): 3012-21.

17. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine* 2009; **169**(5): 463-73.
18. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Current Cardiology Reports* 2018; **20**(10): 86.
19. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation* 2009; **119**(6): 865-70.
20. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; **117**(24): 3118-25.
21. Hoerr V. S. aureus endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches. 2018; **308**(6): 640-52.
22. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015; **28**(3): 603-61.
23. Sandre RM, Shafran SD. Infective Endocarditis: Review of 135 Cases over 9 Years. *Clinical Infectious Diseases* 1996; **22**(2): 276-86.
24. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2016; **35**(8): 1227-45.
25. 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.
26. 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). *European Heart Journal* 2015; **36**(44): 3075-128.
27. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *Jama* 2018; **320**(1): 72-83.
28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; **143**(5): e72-e227.
29. 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.
30. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis†. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2015; **22**(3): 336-45.
31. de Kerchove L, Price J, Tamer S, et al. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; **143**(4, Supplement): S91-S5.
32. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kuniyama T, Schäfers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**(1): 122-7.
33. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; **14**(2): 156-64.
34. Weber C, Gassa A, Rokohl A, et al. Severity of Presentation, Not Sex, Increases Risk of Surgery for Infective Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2019; **107**(4): 1111-7.

35. REDCap. REDCap 9.5.1 ed: Vanderbilt University; 2019.
36. Orbis. Agfa HealthCare GmbH; 2019.
37. QIMS. terraconnect e.K.; 2019.
38. SPSS. 26 ed: IBM Corp.
39. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016; **388**(10046): 776-86.
40. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **41**(4): 734-44; discussion 44-5.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; **39**(33): 3021-104.
42. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2019; **41**(1): 111-88.
43. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2019; **41**(2): 255-323.
44. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2017; **39**(9): 763-816.
45. C. Vogelmeier¹, R. Buhl², O. Burghuber³, C.-P. Criée⁴, S. Ewig⁵, J. Godnic-Cvar⁶, S. Hartl³, F. Herth^{7,17}, P. Kardos⁸, K. Kenn^{9,17}, D. Nowak^{10,17}, K. F. Rabe^{11,17}, M. Studnicka¹², H. Watz^{13,17}, T. Welte^{14,17}, W. Windisch¹⁵, H. Worth¹⁶. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *AWMF online* 2018.
46. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; **95**(9): 1978-88.
47. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2015; **37**(1): 67-119.
48. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; **158**(11): 825-30.
49. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and

management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2019; **41**(3): 407-77.

50. Barr T, Helms C, Grant K, Messaoudi I. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2016; **65**: 242-51.

51. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KKH, et al. Increasing Infectious Endocarditis Admissions Among Young People Who Inject Drugs. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; **3**(3).

52. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, et al. Effect of hormone replacement therapy on post-menopausal changes of lymphocytes and T cell subsets. *J Endocrinol Invest* 2000; **23**(6): 376-82.

53. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, Risk Factors for, Clinical Presentation, and 1-Year Outcomes of Infective Endocarditis in an Urban HIV Cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; **43**(4): 426-32.

54. Shiao S, Arpadi SM, Yin MT, Martins SS. Patterns of drug use and HIV infection among adults in a nationally representative sample. *Addict Behav* 2017; **68**: 39-44.

55. Subedi S, Jennings Z, Chen SCA. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart, Lung and Circulation* 2017; **26**(8): 763-71.

56. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; **302**(21): 2323-9.

57. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Circulation* 2013; **127**(23): 2272-84.

58. Oliver L, Lepeule R, Moussafeur A, Fiore A, Lim P, Ternacle J. Early surgery in infective endocarditis: Why should we wait? *Arch Cardiovasc Dis* 2016; **109**(12): 651-4.

59. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**(26): 2466-73.

60. Parissis H, Graham V, Lampridis S, Lau M, Hooks G, Mhandu PC. IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; **11**(1): 122.

61. Institut für Medizinische Mikrobiologie IuHdUK. Staphylococcus Aureus Blutstrominfektionen Uniklinik Köln. Seifert, Harald; 2019.

62. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Heart Association* 2020; **9**(15): e017293.

63. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers* 2016; **2**(1): 16059.

64. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep* 2017; **19**(12): 127.

65. Bonou MS, Papadimitraki ED, Kapelios CJ, Barbetseas J, Viniou NA. Unusual Complications of Infective Endocarditis. *Am J Case Rep* 2020; **21**: e923023.

66. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, et al. Long-Term Results After Operations for Active Infective Endocarditis in Native and Prosthetic Valves. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; **94**(4): 1204-10.

67. Luehr M, Weber C, Misfeld M, et al. Virulence of Staphylococcus Infection in Surgically Treated Patients With Endocarditis : A Multicenter Analysis. *Ann Surg* 2022.

68. Ternhag A, Cederström A, Törner A, Westling K. A Nationwide Cohort Study of Mortality Risk and Long-Term Prognosis in Infective Endocarditis in Sweden. *PLOS ONE* 2013; 8(7): e67519.
69. Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(4): e003016.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

<u>Grafik 1 / Alter bei Aufnahme</u>	26
<u>Grafik 2 / Erregeranalyse</u>	32
<u>Grafik 3 / Endokarditisch betroffene Klappe</u>	34
<u>Grafik 4 / Leukozyten im Verlauf</u>	35
<u>Grafik 5 / CRP im Verlauf</u>	36
<u>Grafik 6 / Überlebensanalyse 1</u>	40
<u>Grafik 7 / Überlebensanalyse 2</u>	42
<u>Grafik 8 / Anhang 1</u>	63
<u>Grafik 9 / Anhang 2</u>	63
<u>Grafik 10 / Anhang 3</u>	64
<u>Grafik 11 / Anhang 4</u>	64

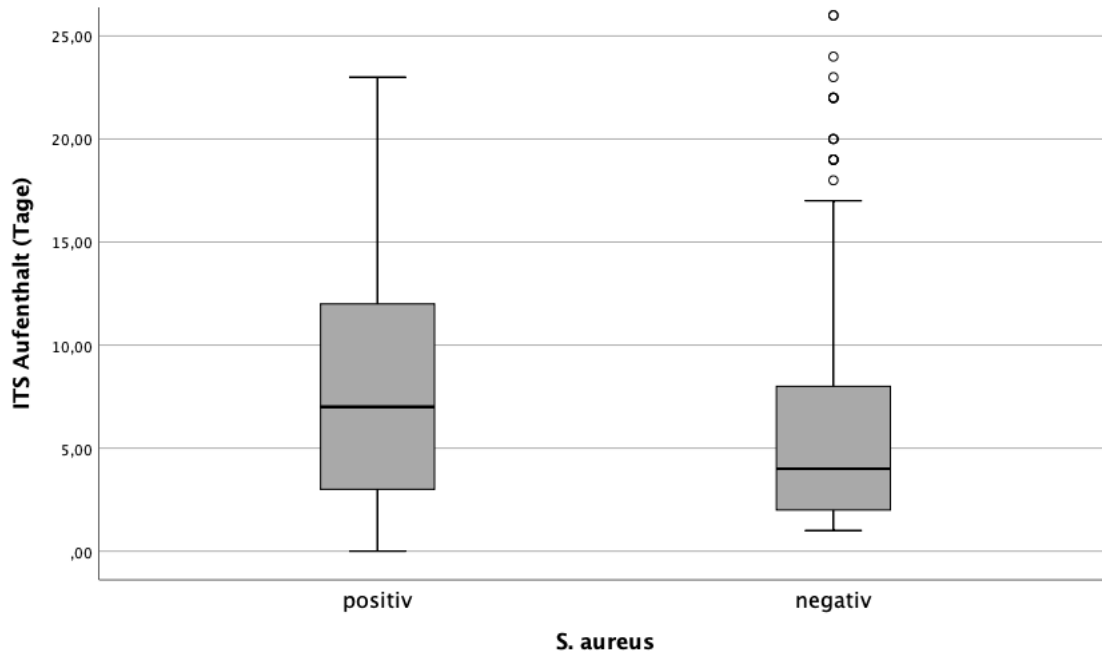
7.2 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1 / Demographische Daten</u>	27
<u>Tabelle 2 / Nebenerkrankungen</u>	27
<u>Tabelle 3 / Risikofaktoren</u>	29
<u>Tabelle 4 / Klinischer Verlauf</u>	31
<u>Tabelle 5 / Endokarditisch betroffene Klappe</u>	33
<u>Tabelle 6 / Anzahl an Blutproben n Leukozyten</u>	35
<u>Tabelle 7 / Anzahl der Blutproben n CRP</u>	36
<u>Tabelle 8 / Operationsmerkmale</u>	37
<u>Tabelle 9 / Postoperative Ergebnisse</u>	38
<u>Tabelle 10 / Rehospitalisierung und Rezidive</u>	39
<u>Tabelle 11 / Number at risk 1</u>	40
<u>Tabelle 12 / Mittlere Überlebenszeit in Tagen 1</u>	41
<u>Tabelle 13 / Überlebensanalyse 2</u>	42
<u>Tabelle 14 / Mittlere Überlebenszeit in Tagen 2</u>	42
<u>Tabelle 15 / Todesursachen</u>	43

7.3 Anhang zu postoperativem Verlauf

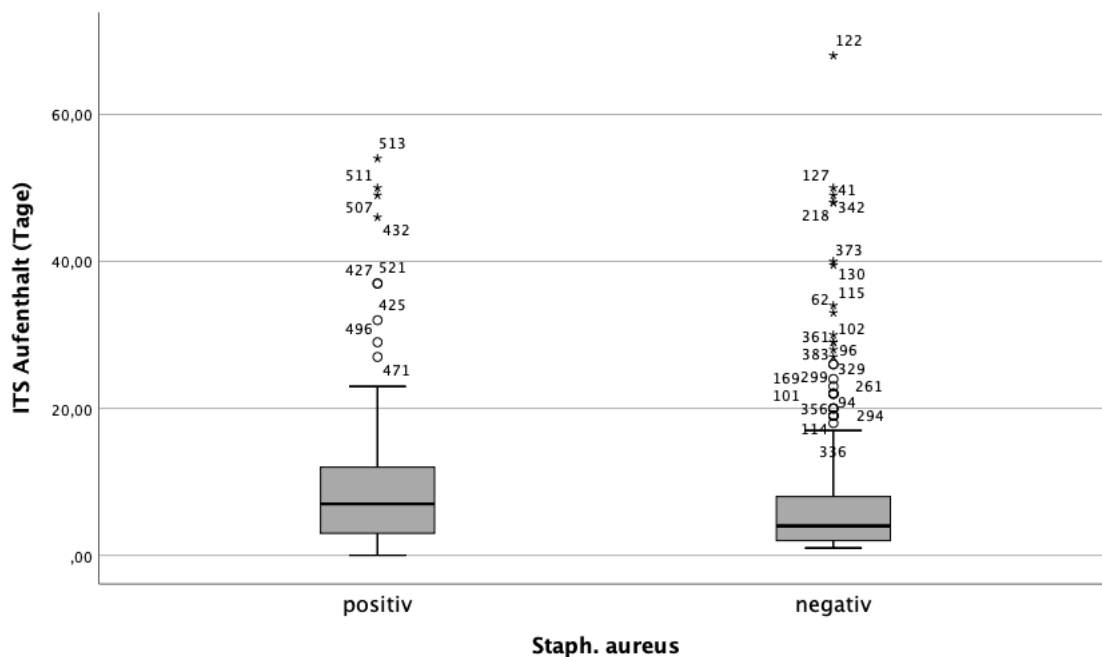
Anhang 1: ITS Aufenthalt in Tagen. Werte von >25 Tage ITS Aufenthalt aus Gründen der Übersichtlichkeit zensiert. **p=0,003**

Grafik 8 / Anhang 1



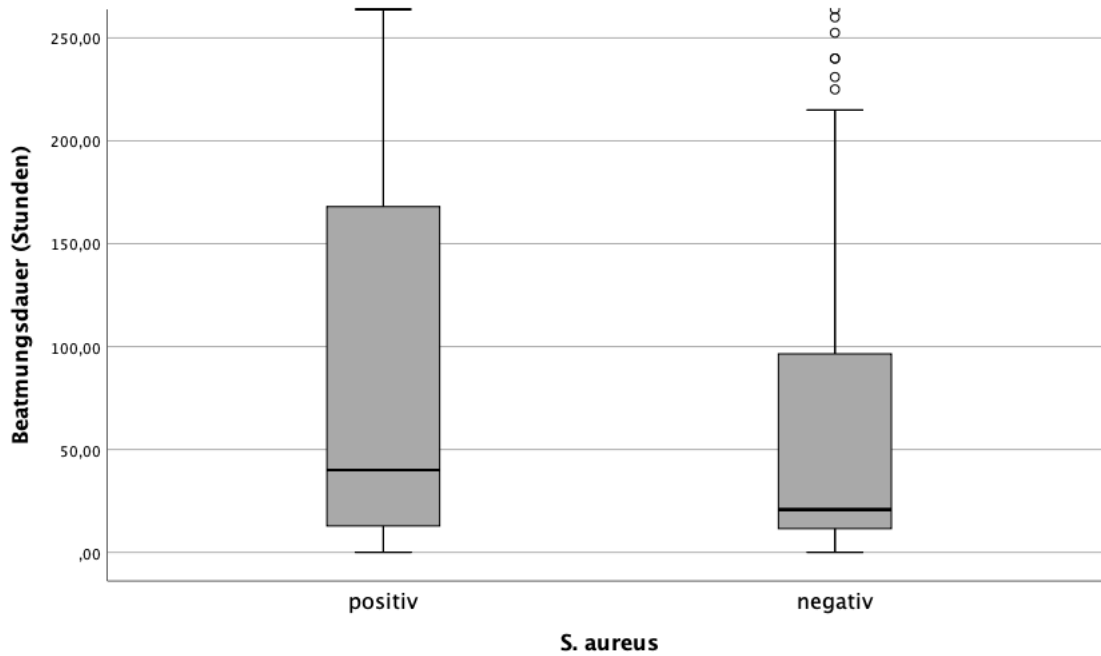
Anhang 2: ITS Aufenthalt in Tagen, ohne Zensierung der Daten. **p=0,003**

Grafik 9 / Anhang 2



Anhang 3: Beatmungsdauer in Stunden. Werte von >250 Stunden Beatmungsdauer aus Gründen der Übersichtlichkeit zensiert. **p=0,047**

Grafik 10 / Anhang 3



Anhang 4: Beatmungsdauer in Stunden ohne Zensierung der Daten. **p=0,047**

Grafik 11 / Anhang 4

