

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Stellenwert der Antikoagulation bei infektiöser Endokarditis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Rastin Hoveida
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.11.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Eschenhagen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Dr. Mahir Karakas

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Definition und historischer Überblick	6
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Pathogenese	7
1.4 Risikostratifizierung	8
1.5 Kardiale Prädispositionen	9
1.6 Nicht-kardiale Prädispositionen	10
1.7 Bakteriämie	10
1.8 Intervention und Prophylaxe	12
1.9 Diagnostik	12
1.10 Klinische Aspekte und Laborparameter	12
1.11 Bildgebung	13
1.12 Mikrobiologische Diagnostik	15
1.13 Therapie	16
1.13.1 Konservative Therapie	16
1.13.2 Chirurgische Therapie	16
1.14 Komplikationen	17
1.15 Aktueller Wissensstand zur Antikoagulation	18
1.16 Fragestellung	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Design der Studie	21
2.2 Diagnose einer akuten infektiösen Endokarditis	21
2.3 Einschlusskriterien	23
2.4 Ausschlusskriterien	23
2.5 Erhebungsinstrumente	23
2.6 Datenerhebung	23
2.7 Datenbank	24
2.8 Gruppenzuteilung	24
2.9 Statistische Analyse	24

3. Ergebnisse	26
3.1 Demographische Charakteristika und Grunderkrankungen	26
3.2 Lokalisation der infektiösen Endokarditis	26
3.3 Mikrobiologische Befunde	28
3.4 Chirurgische Therapie	30
3.5 Antibiotische Therapie	31
3.6 Antikoagulation	31
3.7 Komplikationen	33
3.8 Follow-Up	35
3.9 Überlebensanalysen	35
3.10 Kofaktoren mit Einfluss auf das 28-Tage Überleben	38
3.11 Kofaktoren mit Einfluss auf das Erleiden eines Schlaganfalls	40
4. Diskussion	41
4.1 Demographische Daten	41
4.2 Lokalisation der infektiösen Endokarditis	42
4.3 Mikrobiologische Befunde	42
4.4 Chirurgische Therapie	43
4.5 Komplikationen	44
4.6 SAPS II Score	45
4.7 Aufenthalt auf der Intensivstation	46
4.8 Mortalität	46
4.9 Antikoagulation und Einfluss auf den Outcome	47
4.10 Schlussfolgerung	49
4.11 Limitationen	50
5. Zusammenfassung / Summary	51
6. Abkürzungsverzeichnis	53
7. Abbildungsverzeichnis	54
8. Tabellenverzeichnis	55
9. Literaturverzeichnis	56
10. Danksagung	63
11. Lebenslauf	64
12. Eidesstattliche Erklärung	65

1. Einleitung

Die Infektiöse Endokarditis (IE) gehört auch heute noch – rund 120 Jahre nach der Erstbeschreibung durch Dr. William Osler - zu einer Gruppe von Erkrankung mit hoher Letalität (20-30 %) [Tugtekin et al., 2018]. Trotz erheblichen Fortschritts in der Diagnostik und Therapie hat sich diese Gesamtprognose über die letzten Jahrzehnte nicht verbessert. Die Inzidenz dagegen ist laut Tugtekin et al., 2018 mit 3-10 Erkrankten pro 100000 Menschen relativ gering. Für die anhaltend hohe Letalität lassen sich eine Vielzahl von möglichen Gründen nennen: von der durch den demographischen Wandel geprägten alternden Gesellschaft und der damit einhergehenden Zunahme prädisponierender Faktoren, bis hin zum beobachteten Wandel im Erregerspektrum – welche zunehmend schwerer therapierbar sind [Moreillon et Que, 2004].

Die Komplikationen, die mit der IE einhergehen sind oftmals schwerwiegend und somit nicht unerheblich bei der Betrachtung der hohen Mortalität. Als einer der häufigsten Komplikationen sei hier das Auftreten von Embolisationen genannt. Embolien treten laut Otto et al., 2020 bei 20-40 % der Patienten mit IE auf. Zerebrale Embolisationen treten bei 10-35 % [Grecu et al., 2014] aller Patienten auf und stellen somit die häufigste Lokalisation für Embolisationen dar. Die größte Gefahr hierbei birgt die Einblutung einer ursprünglichen zerebralen Embolisation mit dem Ergebnis einer intrazerebralen Blutung. Die daraus resultierenden Schädigungen des zentralen Nervensystems sind oftmals verheerend.

Aus diesen Tatsachen lässt sich ein gemeinsames Ziel der Diagnostik und Therapie zur Senkung komplizierter Fälle und damit auch zur Senkung der Letalität formulieren, nämlich die zügige Abklärung möglicher Komplikationen und die optimale Behandlung dieser.

Zur konservativen Behandlung der IE stellt die Antibiose, welche sich bereits seit Jahrzehnten bewährt hat, noch immer das Maß aller Dinge dar. Sie hat sich überdies auch als das effektivste Mittel zur Herabsetzung des Embolisationsrisikos erwiesen [Grecu et al., 2014]. Nichtsdestotrotz sollten, gerade in Anbetracht der oben genannten fortwährend hohen Embolisationsgefahr, weitere Möglichkeiten zur Senkung des Risikos einer Embolisation bei Patienten mit IE eruiert werden. Die Antikoagulation stellt eine dieser Möglichkeiten dar, welche aktuell hoch im wissenschaftlichen Diskurs steht. Allerdings könnte mit dem Einsatz der Antikoagulation zur Embolisationsprävention, eine Erhöhung des cerebralen

Einblutungsrisikos einhergehen. Aufgrund der unklaren Datenlage hierzu werden seitens der internationalen Leitlinien keinerlei Empfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit IE ausgesprochen.

1.1 Definition und historischer Überblick

Bei der IE handelt es sich um eine erregerinduzierte Entzündung der innersten Herzwandschicht, des sogenannten Endokards, wobei zumeist die Herzklappen betroffen sind. Die Infektion wird dabei vorzugsweise durch Bakterien hervorgerufen, ungleich seltener sind Pilze ursächlich vorzufinden.

Neben dem Befall von nativen Klappen, kann auch körperfremdes Material – wie z.B. (zum Beispiel) Endoprothesen oder implantierte Devices – betroffen sein, was Grund für die prinzipielle Unterscheidung zwischen einer Endokarditis nativer Strukturen von einer Fremdmaterial assoziierten Endokarditis ist.

Historisch gesehen lassen sich erste Schriften zu Berichten veränderter Klappen bereits aus dem 16. Jahrhundert nachweisen [Millar et Moore, 2004]. Der heute so gängige Begriff der Vegetation – als im Laufe der Pathogenese entstehende Auflagerungen – wurde erstmals von John Nicolas Corvisart (1755-1821) verwendet [Contrepois, 1996]. Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881) gelang es den Ort der Entzündung festzustellen und bezeichnete jene innere Herzmembran als „Endocardium“ [Contrepois, 1996]. Der Begriff der ‚IE‘ wurde erstmals 1884 von Joseph Grancher (1843-1907) geprägt [Homma et al., 2003] und im darauffolgenden Jahr wurde die Erkrankung in den Publikationen von Sir William Osler (1849-1919) tiefergehend dargestellt.

Durch die Entdeckung von Penicillin – als erstes Antibiotikum – im Jahre 1928 durch Alexander Flemming (1881-1955), ergab sich ein Durchbruch in der konservativen Therapie der IE. Erste Ansätze zur chirurgischen Intervention entstanden in den Anfängen der 1960er, beginnend mit dem Debridement einer Trikuspidalklappenendokarditis (TKE) im Jahre 1961 durch Kay et al., 1961 und darauffolgend mit der erfolgreichen prothetischen Versorgung einer Aortenklappenendokarditis (AKE) durch Wallace et al. im Jahre 1963.

Die Diagnostik der IE wurde mit der Entwicklung der Ultraschall- und Dopplertechnik und dessen Verwendung in der kardialen Bildgebung maßgeblich vorangetrieben. Darauf aufbauend konnte erstmals Dillon et al., 1973 Vegetationen echoradiographisch nachweisen. Ein weiterer Fortschritt in der Diagnostik entstand

durch Kary Mullis Entwicklung der polymerase chain reaction (PCR), welche die Erregeridentifikation erleichterte.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der IE natürlicher Herzklappen ist seit Jahrzehnten niedrig und kann in Europa mit ca. 4-5 Fällen auf 100 000 Einwohner beziffert werden [Thornhill et al., 2020; Scudeller et al., 2009]. Es zeichnet sich hierbei allerdings eine deutliche geschlechtsspezifische Abhängigkeit der Inzidenz ab. Männer sind mit 67-83 % [Tleyjeh et al., 2005] bis zu 5-mal häufiger betroffen als Frauen.

Beachtlich ist weiterhin das hohe mediane Erkrankungsalter, welches im Laufe der letzten Jahrzehnte nachweislich angestiegen ist. Während das mediane Erkrankungsalter in den 80ern noch bei 54 Jahren lag, sind die Menschen seit der Jahrtausendwende im Median 67 Jahre alt [Scudeller et al., 2009; Tleyjeh et al., 2005]. Diese altersabhängige Inzidenz zeigt sich auch dahingehend, dass bei Betrachtung der Gruppe der über 65-Jährigen, die Fälle auf 100 000 Einwohnern um mehr als das Dreifache von 4,21 Fälle auf 12,88 Fälle/100 000/Jahr zunehmen. Weiterhin ist laut Lassen et al., 2020 eine linksseitige Infektion der Aorten- und/oder Mitralklappen mit 82 % deutlich wahrscheinlicher als eine rechtsseitige IE.

Knapp ein Drittel aller Fälle (32 %) sind laut Scudeller et al., 2009 der Prothesenendokarditis (PVE) zuzuordnen. Damit einhergehend ist eine relativ hohe Inzidenz der PVE mit 0,32 %-1,2 % pro Patientenjahr [Yu et al., 1994; Grover et al., 1994; Edwards et al., 1998] und einer kumulativen Inzidenz nach einem Jahr in Höhe von 0,24 % in Form einer Frühkunstklappenendokarditis [Brouwer et al., 2020]. Dieses Risiko einer Erkrankung nach prothetischem Klappenersatz nimmt mit den Jahren stetig zu und liegt nach 5 Jahren bei 3 % und nach 10 Jahren bei 5 % [Rutledge et al., 1985]. Als verursachende Erreger einer IE dominieren grampositive Kokken, wie Streptokokken/Staphylokokken/Enterokokken. Sie machen laut einer französischen Studie in [Hoen et al., 2002] 80-90 % aller Infektionen mit mikrobiellem Nachweis aus.

1.3 Pathogenese

Ausschlaggebend für die Entwicklung einer IE ist das Vorhandensein zweierlei Faktoren. Zum einen eine prädisponierende Anomalität des Endokards und zum anderen eine transiente Bakteriämie. Dem ist jedoch hinzuzufügen, dass in seltenen Fällen letztere allein – insbesondere bei massiver, langanhaltender Bakteriämie

oder enorm virulenten Erregern, wie z.B. Staphylokokkus aureus – auch ohne ein bereits vorgeschädigtes Endokard, die Entwicklung einer IE hervorrufen kann.

Der übliche Verlauf einer IE beginnt jedoch – wie bereits oben angegeben – mit der Schädigung des Endokards und der damit einhergehenden Freilegung subendothelialen Bindegewebes. Die hierdurch freigesetzten Gewebefaktoren und die durch die Läsion freigelegten extrazellulären Matrixproteine führen zur Anlagerung von Thrombozyten und deren Quervernetzung/Aggregation mithilfe von Fibrinogen. Es kommt somit zur Bildung eines sterilen Thrombus im Sinne der physiologischen Hämostase. Im Zusammenhang mit der Endokarditis spricht man hier auch von einer sterilen Vegetation.

Diese sterile Vegetation bildet nun den optimalen Nährboden für jegliche Erreger, welche im Laufe einer transienten Bakteriämie den bis dahin sterilen Thrombus besiedeln (Adhäsion) und sich vermehren können (Kolonialisierung). Die ursprünglich ‚sterile Vegetation‘ wird bei diesem Vorgang in eine sogenannte ‚reife Vegetation‘ überführt – bestehend aus Thrombozyten, Fibrin, Mikroorganismen und Immunabwehrzellen wie den Monozyten. Sie begünstigt die weitere Proliferation des Erregers und bietet ihm Schutz gegenüber der körpereigenen Immunabwehr. Gefürchtete Komplikationen der IE – wie z.B. Embolisierungen – entstehen im weiteren Verlauf bei Größen- und Mobilisationszunahme der Vegetation und der damit korrelierenden Streuung infizierten Materials.

Wie bereits oben erwähnt, unterscheiden sich die Erreger zum Teil enorm in ihrer jeweiligen Virulenz. Ein Grund für die beachtliche Pathogenität des Staphylokokkus aureus liegt in seiner ausgeprägten Adhäsionsfähigkeit, welche ihm erlaubt direkt am intakten Endothel bzw. subendothelialen Gewebe zu binden, wodurch dieser auf den oben dargelegten Mechanismus der Bildung eines sterilen Thrombus nicht angewiesen ist. Ermöglicht wird dies durch diverse Oberflächenproteine des Erregers – wie dem Fibronectin Bindungsprotein oder dem Clumping-Faktor –, welche zu Interaktionen mit Umgebungsproteinen der Endothelläsion in der Lage sind [Tong et al., 2015]. Zusätzlich zur gesteigerten Adhärenz sezerniert der Erreger Exo-Polysaccharide in Form eines Biofilms, welche ihn vor den Immunabwehrzellen schützen.

1.4 Risikostratifizierung

Die im Abschnitt der Epidemiologie aufgeführte seit Dekaden konstant bleibende Inzidenz, lässt die Frage aufkommen, weshalb man trotz unumstrittenem Fortschritt

in der Diagnostik und Therapie keine sinkenden Zahlen nachweisen kann. Ein mitunter wichtiger Grund dafür dürfte die Zunahme prädisponierender Faktoren in unserer vom demographischen Wandel geprägten alternden Gesellschaft sein. Diese können sowohl das Risiko überhaupt zu erkranken als auch die Schwere des Krankheitsverlaufs maßgeblich beeinflussen. Letzteres ist zudem ein Grund für die noch immer hohe Letalität. Unterschieden werden hier grundsätzlich kardiale von nicht kardialen Prädispositionen. Gemeinsam ist ihnen das Begünstigen der Pathogenese, einerseits durch Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer kardialen Endothelläsion und andererseits durch die Herabsenkung der allgemeinen Infektabwehr. Ein getrennt davon zu betrachtender – aber keineswegs weniger relevanter – Risikofaktor stellt die Bakteriämie dar, welche essenziell für die initiale Entstehung einer IE ist.

1.5 Kardiale Prädispositionen

Jegliche Einflüsse, welche die grundsätzliche Integrität und Resistenz des Endokards gegenüber infektiöser Kolonialisierung schädigen – also Schäden am kardialen Endothel hervorrufen können – werden als kardiale Prädisposition verstanden. Diese Schäden können unterschiedlichsten Ursprungs sein. Am häufigsten jedoch entstehen Läsionen aus mechanischen, entzündlichen, degenerativen oder immunologischen Prozessen.

Herzklappen sind von Natur aus hohen Blutströmungsgeschwindigkeiten ausgesetzt und somit mechanisch durchaus stark belastet. Bei Patienten mit Herzklappenvitien – wie es laut Scudeller et al., 2009 bei 52 % der Patienten mit IE der Fall ist, angeborenen Herzfehlern, oder auch vorhandenen kardialen Fremdkörpern – welche zumeist die Adhäsion von Erregern zusätzlich steigern, kann diese mechanische Belastung verstärkt sein. Ursächlich dafür sind veränderte turbulente Strömungen, welche bis hin zu einer endothelialen Läsion führen können. Allerdings können vorangegangene kardiochirurgische Eingriffe ebenso auf direktem Wege Läsionen an der Herzinnenwand hinterlassen.

Als Beispiel immunologischer Prozesse, die eine endotheliale Läsion begünstigen können, seien hier die rheumatischen Klappenveränderungen genannt. Trotz der zurückgehenden Inzidenz des rheumatischen Fiebers in den Industrieländern, weisen noch über 9 % aller Patienten mit IE mitverursachende rheumatisch bedingte Klappenveränderungen auf [Scudeller et al. 2009].

Patienten mit einem Lupus erythematodes – als Beispiel für eine chronisch entzündliche Erkrankung – weisen laut Chang et al., 2017 ein bis zu 10-fach höheres Risiko auf eine IE zu entwickeln. Dies ist durch entzündliche Endokardveränderungen zu erklären und veranschaulicht, wie entzündliche Prozesse als Prädisposition für eine IE wirken können.

Nicht zuletzt gelten Patienten mit bereits überstandener IE als prädisponiert für eine Exazerbation.

1.6 Nicht-kardiale Prädispositionen

Die nichtkardialen Prädispositionen vereinigt eine allgemeine Resistenzminderung bzw. verminderte Infektabwehr des Patienten, welche bei stattgehabter Bakteriämie die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Besiedlung im Endokard steigert. Hierzu gehören jegliche Immundefektkrankheiten, sowie klinisch/medikamentös bedingte Immunsuppressionen – z.B. aufgrund von Antiphlogistika wie Kortikoiden. Eine erhöhte Inzidenz haben auch Patienten mit Leberzirrhose, Niereninsuffizienz - insbesondere bei Dialysepflichtigkeit, Diabetes mellitus, aber auch intravenös Drogenabhängige. [Sanaiha et al., 2020].

1.7 Bakteriämie

Ohne eine Bakteriämie kann es nicht zur Adhäsion der entsprechenden Erreger an endothelialen Läsionen des Herzens kommen. Bakteriämien können allerdings auch bei ganz alltäglichen Aktivitäten, wie z.B. dem Kauen oder Zähneputzen auftreten, insbesondere beim gleichzeitigen Vorhandensein einer Gingivitis, welche das Risiko für die Ausbildung einer IE laut Lockhart et al., 2009 auf das 8-fache – gegenüber oral gesunden – erhöhen kann. Jedoch handelt es sich hierbei um solch geringfügige Konzentrationen, dass diese – im gesunden Organismus – meist ohne weitere Folgen vom Immunsystem beseitigt werden können.

Dennoch sollten jegliche Faktoren, die das Risiko einer Bakteriämie steigern können als Risikofaktoren für eine IE – zumindest im resistenzgeschwächten Organismus – gesehen werden. Hierzu zählen neben dem intravenösem Drogenabusus auch eine Reihe von medizinischen Eingriffen, die als potenzielle Eintrittspforten fungieren können. Besonders hervorzuheben sind diesbezüglich Eingriffe im Mund- und Rachenraum, welche ein unverhältnismäßig hohes Risiko für eine Bakteriämie aufweisen.

Tabelle 1: Prophylaxe- und Präventionsmaßnahmen in Abhängigkeit vom Endokarditisrisiko, laut ESC (European Society of Cardiology) Guideline von 2015

Definition	Hochrisikopatienten	Mittleres bis hohes Risiko
Unspezifische Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Klappenprothesen, Transkatheter-Klappen, oder Klappenrekonstruktionen unter Verwendung prothetischen Materials • Patienten mit überstandener IE • Patienten mit angeborenen Vitien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche zyanotische Vitien ○ Bis zu 6 Monate post op. nach Korrektur unter Verwendung prothetischen Materials oder lebenslang bei residuellem Shunt oder Klappeninsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit sonstigen Prädispositionen
Antibiotika-prophylaxe	<p>Grundsätzlich bei Hochrisikoeingriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sämtliche zahnärztliche Eingriffe mit Manipulation der Gingiva, der Mukosa, oder der periapikalen Region • Kardiochirurgische Einbringung von Fremdmaterial: ICD-Implantation, Implantation prothetischer Klappen 	
Fokus-sarnierung	<p>Mögliche Herde einer dentalen Sepsis sollten spätestens 2 Wochen vor Implantation einer Klappenprothese oder von anderem intrakardialen oder intravaskulären Fremdmaterial beseitigt werden, außer bei dringlichen Eingriffen</p>	

1.8 Interventionen und Prophylaxe

Nach Kenntnis über Prädispositionen und Risikofaktoren für eine IE, lassen sich auf Grundlage dessen Patienten in unterschiedliche Risikogruppen einteilen (Tabelle 1). Unterschieden werden üblicherweise Hochrisikopatienten von Patienten mit mittleren bis hohem Risiko. Für letztere Gruppe werden ausschließlich unspezifische Präventionsmaßnahmen empfohlen, während Hochrisikopatienten vor Hochrisikoeingriffen mit präventiven Maßnahmen vorbereitet werden sollten.

1.9 Diagnostik

Die Diagnostik der IE gestaltet sich aufgrund der heterogenen klinischen Verläufe und dem vielfältigen Symptomspektrum als sehr schwierig. In Anbetracht der hohen Letalität fällt der zeitnahen Diagnosestellung, zur zügigen Einleitung einer zielgerichteten Therapie, jedoch einem umso größeren Stellenwert zu.

Neben der Bildgebung – insbesondere der Echokardiographie, sind die Mikrobiologie und auch die klinische Beurteilung die drei Eckpfeiler der Endokarditidiagnostik. In der klinischen Beurteilung stellen die 1994 eingeführten Duke Kriterien und dessen Modifikationen ein standardisiertes und international genutztes Diagnoseschema dar.

1.10 Klinische Aspekte und Laborparameter

Den Symptomen einer IE gemeinsam ist ihr insgesamt unspezifischer, lokal oftmals nicht auf das Herz begrenzte, Charakter. Der Krankheitsverlauf kann sich sowohl schleichend bzw. subakut – im Sinne einer Endokarditis lenta – als auch akut bis hin zum Multiorganversagen mit Schocksymptomatik präsentieren.

Pauschal lässt sich das klinische Bild auf die Destruktion kardialer Strukturen, mögliche Embolisierungen und einer Bakteriämie mit den dazugehörigen immunologischen Reaktionen des Körpers zurückführen. Letzteres ist verantwortlich für die auftretende Allgemeinsymptomatik. Zu den häufigsten Allgemeinsymptomen gehören laut Tornos et al., 2005 Fieber, sowie Schüttelfrost. Nicht selten kommt es zudem zum Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Blässe, Müdigkeit mit Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Als kardiale Manifestation zeigt sich zu Beginn vor allem ein neu auftretendes Herzgeräusch. In Kombination mit rezidivierenden Fieberschüben unklarer Ursache sollte dies stets mit einer möglichen IE in Verbindung gebracht werden [IE - Herz-Kreislauf-Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe, 2019]. Im weiteren Verlauf zeichnen sich aufgrund

von fortschreitenden Klappendestruktionen häufig Klappeninsuffizienzen und Perforationen ab, welche bis hin zur Herzinsuffizienz mit akuter Dekompensation führen können. Bei anhaltender Infektion und Destruktion können darüber hinaus höhergradige Herzrhythmusstörungen auftreten.

Die diversen extrakardialen Manifestationen basieren größtenteils auf Embolisationen durch Anteile in den Kreislauf mobilisierter erregerbesiedelter Vegetationen, sowie den dadurch bedingten Immunkomplexablagerungen. Auf die Embolisation wird im Abschnitt der Komplikationen tiefgreifend eingegangen.

Zu den darauf zurückführenden kutanen Manifestationen gehören neben den Petechien die sog. Janeway Läsionen – schmerzlose Einblutungen an Handflächen und Fußsohlen –, die Osler Knötchen – als schmerzhafte, knotige Einblutungen an Fingern und Zehen – und nicht zuletzt die Splinter Hämorrhagien mit den typischen Einblutungen im Nagelbett. In einigen Fällen werden ferner Retinaleinblutungen in Form von sog. Roth's spots berichtet [IE - Herz-Kreislauf-Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe, 2019].

Neben den klinischen Manifestationen zeichnen sich Patienten mit IE häufig auch mit abnormen Laborparametern aus. Allerdings weisen diese ebenfalls nur einen unspezifischen Charakter auf und eignen sich keinesfalls als alleiniges Mittel zur Diagnostik. Ihnen lässt sich, wenn überhaupt ein Nutzen in der Verlaufskontrolle zusprechen. Dazu gehören neben der Leukozytose mit Linksverschiebung, der beschleunigten Blutsenkung und einer normochromen Anämie auch eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP). Allerdings wird letzterem im Vergleich zum Procalcitonin eine niedrigere Spezifität und Sensitivität bei bakterieller Infektion zugesprochen [Simon et al., 2004]. Bei Verdacht auf eine Nierenbeteiligung z.B. in Form einer Glomerulonephritis bedingt durch septische Embolisation und Immunkomplexablagerungen, können zusätzlich erhöhte Retentionsparameter, Proteinurien und Hämaturien untersucht werden.

1.11 Bildgebung

Die Bildgebung – insbesondere die seit Jahrzehnten bewährte Echokardiographie, ist essentiell für die initiale Diagnostik, und genauso unverzichtbar für die Verlaufskontrolle einer IE. Man unterscheidet die transösophageale (TEE) von der transthorakalen (TTE) Echokardiographie. Letztere wird grundsätzlich zuerst durchgeführt, allerdings muss aufgrund der im Vergleich zum TEE niedrigeren Sensitivität [Bai et al., 2017] im Anschluss meist zur weiteren Abklärung –

besonders bei Patienten mit intrakardialem Fremdmaterial oder Klappenprothese, ein TEE erfolgen. In Fällen mit eingeschränkter Schallbarkeit und/oder schlechter TTE-Qualität sollte immer unverzüglich ein TEE erfolgen. Das TTE als alleinige Bildgebung reicht ausschließlich in Fällen mit niedrigem klinischem Verdacht bei negativem Befund aus. Unabhängig von dem Verfahren gelten dargestellte Vegetationen, Abszesse und eine neue Dehiszenz einer Klappenprothese als Befunde, die den klinischen Verdacht einer IE bestätigen können und somit ebenfalls in den Duke Kriterien Anwendung finden. Zusätzlich erlaubt die Echokardiographie auch die Beurteilung der Herzfunktion. So können Klappeninsuffizienzen, aber auch Läsionen des Myokards und Einschränkungen der kardialen Pumpfunktion detektiert werden. Allerdings stellt die Echokardiographie heutzutage bei weitem nicht mehr die einzige Möglichkeit zur Bildgebung bei IE dar. Gerade bei Patienten mit prothetischem Klappenersatz oder intrakardialem Fremdmaterial – wie z.B. Schrittmacherimplantationen, bei denen laut Rundström et al., 2004 selbst mithilfe von TEE nur niedrige Sensitivitäten von 67 % erreicht werden können, steht mit der F-FDG PET-CTA (18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Angiographie-Untersuchung) eine neue Methode zur Verfügung, welche sich laut Aguadé Bruix et al., 2018 mit einer Sensitivität von 91-97 % auszeichnet und dementsprechend auch in den ESC Guidelines von 2016 Geltung gefunden hat. Hierbei handelt es sich um eine hybride bildgebende Methode, basierend auf der gerätetechnischen Kombination von Positronenemissionstomographie (PET) und der angiographieunterstützten Computertomographie (CTA), bei der die injizierte schwach radioaktive F-Fluorodesoxyglykose (F-FDG) verbildlicht werden kann. Somit kommt es sowohl zur metabolischen (FDG-PET) als auch zur morphologischen (CTA) Darstellung einer möglichen Infektion. Als weitere bildgebende Methode wird bei der SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography) mithilfe von radioaktiv markierten Leukozyten eine abnorme entzündliche Aktivität an infizierten Klappen illustriert. Zuletzt sollte noch die Magnetresonanztomographie (MRT) als noninvasive bildgebende Methode vor allem zur Abklärung cranialer Komplikationen Erwähnung finden.

1.12 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik nimmt neben der Bildgebung eine Schlüsselrolle in der Endokarditisdiagnostik ein. Hierbei stellen Blutkulturen das wichtigste Instrument dar, mit deren Hilfe der Erregernachweis gelingt und in Folge eine spezifische Therapie in Form einer abgestimmten Antibiose initiiert werden kann. Es sollten bei Verdacht auf eine IE mindestens 2, besser 3, voneinander unabhängige Blutkulturen binnen 24 Stunden entnommen werden. Diese fallen laut Scudeller et al., 2009 in 80-85 % der Fälle positiv aus. Negative Blutkulturen treten häufig bei vorangegangenen Antibiotikatherapien auf, was ein sofortiges Absetzen jener vor erneuter Blutabnahme erfordert und durch die Verzögerung der Diagnostik und Therapie die Prognose der Patienten wesentlich verschlechtert. Aus diesem Grund sollte weitestgehend von einer Antibiose vor der Blutkulturentnahme abgesehen werden. Als weiteren Grund für negative Blutkulturen sollten schwer anzuzüchtende oder intrazelluläre Mikroorganismen – wie z.B. *Coxiella burnettii*, Bartonellen, weitere gramnegative Bakterien der HACEK Gruppe oder Pilze – in Betracht gezogen werden. In solchen Fällen können neben den konventionellen Blutkulturen mit einer verlängerten Inkubationszeit bei speziellen Nährmedien, zusätzlich serologische Untersuchungen mit spezifischer oder unspezifischer PCR angesetzt werden. Bei anhaltenden negativen Blutkulturen können zur Klärung einer abakteriellen Entzündung des Endokards Antikörpertests durchgeführt werden.

Abgesehen von der mikrobiologischen Diagnostik der Blutkulturen lassen sich ferner, im Falle eines operativen Eingriffs, intraoperativ gewonnene Klappenpräparate bzw. Biopsien zur weiteren Untersuchung heranziehen. Hieraus können ebenfalls Kulturen gezüchtet werden, welche mithilfe von molekularbiologischen Verfahren wie der PCR zum Erregernachweis mit einer Sensitivität und Spezifität von über 95 % beitragen [Marín et al., 2007]. Klassischerweise werden jedoch solche intraoperativ erlangten Präparate zur histopathologischen Diagnostik herangezogen, mit dem Ziel des Nachweises von Vegetation, Entzündungsreaktionen oder infektverursachenden Mikroorganismen. Letztere können durch immunohistologische Verfahren und Spezialfärbungen aufgedeckt werden. Die histopathologischen Befunde nehmen noch immer einen maßgeblichen Stellenwert in der Diagnostik ein und sind unabhängig von den klinischen Kriterien zum Nachweis einer gesicherten IE in den Duke Kriterien aufgeführt.

1.13 Therapie

Wesentlich für die erfolgreiche Behandlung einer IE ist neben der konservativen bzw. antimikrobiellen Therapie, eine frühzeitige Erwägung von kardiochirurgischen Maßnahmen. Bei knapp 50 % aller Patienten ist die chirurgische Therapie obligatorisch. Im Sinne einer Kausaltherapie sollten weiterhin natürlich auch mögliche Infektfoki identifiziert und behandelt werden. Dazu zählt die zahnärztliche Behandlung intraoraler Infekte, aber auch die Entfernung infizierter interner Katheter oder anderer Fremdmaterialien zur Minimierung möglicher Bakteriämiequellen.

1.13.1 Konservative Therapie

Da eine Bakteriämie in den allermeisten Fällen ursächlich ist, erfolgt eine üblicherweise langandauernde (mindestens 2 Wochen, bei PVE mindestens 6 Wochen) stationäre intravenöse Antibiotikatherapie. Grundsätzlich sollte die Antibiotikawahl stets nach erfolgter Resistenzprüfung erfolgen. Im Falle eines schweren Verlaufs bzw. instabilen Zustands -oder bei sterilen Blutkulturen, kann allerdings eine empirisch kalkulierte Antibiotikagabe angeraten sein. Antibiotika der Wahl wären – laut aktualisierter ESG Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der European Society of Cardiology aus 2015 – kombinierte Breitbandantibiotika der Klassen der Aminopenicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside. Bei Endokarditiden prothetischer Klappen kommt eine Kombination von Gentamicin, Vancomycin und Rifampicin zum Einsatz. Hierbei sollte jedoch darauf geachtet werden, dass vor initialer Antibiotikagabe ausreichende Blutkulturen vorhanden sind. Grundsätzlich wird stets eine gezielte, resistogramm gerechte Antibiotikatherapie angestrebt. Hierbei wird die initiale unspezifische Antibiotikatherapie nach dem Erregernachweis, bzw. dem Antibiogramm entsprechend modifiziert.

1.13.2 Chirurgische Therapie

Neben einer frühzeitig initiierten antimikrobiellen Therapie stellt die kardiochirurgische Therapie einen weiteren Hauptpfeiler bei der Behandlung der IE dar. Dies ist darin begründet, dass bereits entstandene Gewebs- bzw. Klappenschäden oder i.A. Schäden der Integrität des Herzens, nur mittels kardiochirurgischer Rekonstruktion wiederhergestellt werden können. Klassische Indikationen für ein chirurgisches Vorgehen bestehen bei:

1. Patienten mit Herzinsuffizienz (bei schwerer akuter linksseitiger Klappeninsuffizienz, bei Lungenödem oder kardiogenem Schock)
2. Patienten mit unkontrollierter Infektion (bei persistierender Infektion, Infektion mit schwer therapierbaren Erregern, bei Abszedierung, Aneurysma, Fistel oder Vergrößerung der Vegetation)
3. Patienten mit einem Risiko für eine Embolie (insbesondere bei Prothesenendokarditis, IE der nativen Aorten- und Mitralklappe, bei rezidivierenden Embolien und großen mobilen Vegetationen [definiert als > 10 mm])

Im Falle zerebraler Embolisation empfiehlt Pettersson et al., 2016 ein Zuwarten über einige Wochen, um die Wahrscheinlichkeit einer Reperfusionshematom zu minimieren. Dem zuwider wird laut Barsic et al., 2013 keine signifikante Erhöhung der Sterblichkeit bei frühzeitig operierten Patienten mit ischämischem Schlaganfall beobachtet. Das richtige Timing des operativen Eingriffs erfordert viel Erfahrung und ist auch heute noch Thema aktueller Studien und Untersuchungen. So kommt eine Meta-Analyse von Liang et al., 2016 zum Ergebnis, dass die frühchirurgische Intervention, insbesondere bei Endokarditiden nativer Klappen, sowohl die Krankenhausmortalität als auch die Langzeitmortalität signifikant verringert. Generell sollte bei entsprechender Indikationsstellung (s.o.) eine Operation nicht verzögert werden [Pettersson et al., 2016]. Ziel des chirurgischen Eingriffs ist das radikale Debridement infizierten Gewebes, die Entfernung von Vegetationen, das Entfernen von nekrotischem Gewebe oder infiziertem Fremdmaterial (z.B. Herzschrittmacher), und die anschließende Wiederherstellung der Klappenfunktion und der Herzintegrität mittels Herzklappenersatz oder Rekonstruktion. Zusätzlich nimmt die intraoperative Entnahme und histopathologische Untersuchung des infizierten Gewebes eine zentrale Rolle bei der Modifikation des Antibiotikaregimes ein.

1.14 Komplikationen

Die Herzinsuffizienz zählt zu einer der häufigsten Komplikationen und kann aus einer vorangehenden Klappeninsuffizienz hervorgehen. Diese tritt in 2/3 aller Fälle, selbst bei initial normaler Pumpfunktion und trotz adäquater Antibiotikatherapie, binnen eines Monats nach Therapiebeginn auf [Sexton et Spelman, 2003]. Ohne ein chirurgisches Eingreifen besteht eine schlechte Prognose für die Endokarditis mit schwerer Herzinsuffizienz.

Neben der Herzinsuffizienz nimmt die paravalvuläre Ausbreitung keinen unwesentlichen Anteil an den endokarditis-assoziierten Komplikationen an. Hierzu werden primär Abszedierungen gezählt. Abszesse treten laut Desruennes et al., 1993 generell bei 20-30 % aller Endokarditis Patienten, und in 60 % der Fälle bei Patienten mit künstlichen Klappen auf [37]. Im weiteren Verlauf können die Abszesse durch Penetration ursächlich für Fistelbildungen sein und aufgrund der anatomischen Nähe ebenso zu Reizleitungsstörungen bzw. Herzrhythmusstörungen führen.

Weiterhin sind die persistierende Sepsis und der septische Schock – als Folge einer nicht beherrschbaren Bakteriämie, eine seltene, aber gefürchtete Komplikation, welche sich in schweren Fällen bis hin zum Multiorganversagen mit letalem Ausgang entwickeln kann.

Embolien lassen sich bei 21-37 % der Erkrankten feststellen und gehören somit zu den häufigsten Komplikationen bei Endokarditis [Yang et al., 2019; Grecu et al., 2014]. Zudem erhöht laut Schünemann et al., 1997 das Auftreten einer Embolisation die Krankenhaussterblichkeit signifikant. Die meisten Embolien treten binnen der ersten 2-4 Wochen nach Therapiebeginn auf, während mit zunehmender Dauer der Antibiotikatherapie das Embolierisiko laut Grecu et al., 2014 stetig abnimmt. Grundsätzlich können Embolien überall auftreten und Auslöser für organübergreifende metastatische Abszesse sein. Allerdings weist man in bis zu 47 % der Fälle Embolien im zentralen Nervensystem nach. Dementsprechend sind ischämische Schlaganfälle, als Komplikation einer Endokarditis, mit 17 % relativ häufig [Murdoch et al., 2009]. Sehr häufig sind diese Embolisationen mit großen (>10mm) und mobilen Vegetationen, vorangegangenen Embolien, Staphylokokkus aureus, oder einem Befall der Mitralklappe assoziiert [Grecu et al., 2014].

1.15 Aktueller Wissenstand zum Einsatz der Antikoagulation bei IE

Der adäquate Umgang mit antikoagulatorischen Maßnahmen bei Patienten mit IE ist bis dato weitestgehend umstritten. Gegensprecher der Antikoagulation befürchten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für intrakranielle Blutungskomplikationen. Salaun et al., 2018 gibt die intrakranielle Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit IE mit 7 % an. Hiervon resultiert ein erheblicher Anteil aus einer primär ischämischen Embolisation mit sekundär hämorrhagischer Transformation (27 %), oder auch der Ruptur eines mykotischen Aneurysmas (22 %) [Salaun et al., 2018]. Außerdem dürfte die Wahrscheinlichkeit

für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit künstlicher Klappenversorgung unter Anwendung von Antikoagulation mit 36 % erheblich höher sein [Carpenter et McAllister, 1983]. Zur Vorbeugung solcher Ereignisse empfiehlt die ESC Guideline von 2015 beim Vorliegen eines ischämischen Schlaganfalls, den Ersatz von Vitamin K-Antagonisten durch unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin für 1–2 Wochen unter engmaschiger Überwachung. Weiterhin wird bei bereits vorliegender intrakranieller Blutung eine vollständige Unterbrechung jeglicher Antikoagulation empfohlen.

Speziell bei einer Staphylokokkus aureus assoziierten IE wird eine Antikoagulation als kritisch erachtet, da in diesen Fällen vermehrt intrakranielle Blutungen mit möglichem letalem Ausgang berichtet werden. Dies betrifft laut Tornos et. al, 1999 Patienten mit künstlicher Herzklappe deutlich häufiger als solche mit nativer Klappe. Aufgrund dieser Beobachtung empfiehlt die ESC Guideline von 2015 bei infektiöser Endokarditis durch Staphylococcus aureus, sofern kein Schlaganfall vorliegt, ein Ersatz der oralen Antikoagulation durch unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin für 1–2 Wochen unter engmaschiger Überwachung zu erwägen. Im Gegensatz hierzu konnten Rasmussen et. al, 2009 kein erhöhtes Risiko für intracerebrale Blutungen bei Patienten mit Staphylokokkus aureus assoziierter IE unter Antikoagulation nachweisen. Vertreter der Antikoagulation bei Patienten mit IE postulieren, dass mithilfe einer Antikoagulation die Emboliegefahr reduziert werden kann. So konnte beispielsweise bereits festgestellt werden, dass eine bestehende Antikoagulation das Risiko zerebraler und peripherer vaskulärer Komplikationen während einer IE reduzieren kann [Rasmussen et. al, 2009; Snygg-Martin et al., 2011]. Darüber hinaus könnte laut Rasmussen et. al, 2009 eine Antikoagulation der Patienten möglicherweise einer zunehmenden Vegetationsgröße ebenfalls entgegenwirken, was aufgrund der Zusammenstellung der Vegetation aus u.a. Fibrin und Thrombozyten nicht abwegig erscheint. Gerade bei Patienten mit PVE wird das Embolierisiko als erhöht angesehen, weswegen eine Antikoagulation nach Klappenersatz meist angeraten wird. Aus diesem Grund spricht sich die ESC bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung und einer mechanischen PVE dafür aus, die Therapie mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin nach multidisziplinärer Besprechung so schnell wie möglich wieder aufzunehmen. Sowohl Davis et al., 2020 als auch Tunkel et Kaye, 1993 empfehlen bei Ausbleiben einer intracerebralen Blutung die Fortsetzung bestehender Antikoagulation in Fällen mit prothetischem Klappenersatz,

wohingegen von einer Antikoagulation von Patienten mit nativer Klappe abgeraten wird, sofern keine weitere dringliche Indikation (wie z.B. Vorhofflimmern) besteht [Tunkel et Kaye, 1993]. Laut Wilson et. al., 1978 würde eine unterlassene Antikoagulation bei Patienten mit IE und prothetischer Herzklappe sogar zu vermehrten neurologischen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität führen. Hingegen wies Chan et al., 2003 in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie weder eine Verringerung von embolischen Ereignissen noch die Verkleinerung von Vegetationen, nach Aspiringabe bei Diagnose einer IE nach. Die hier dargelegte widersprüchliche Studienlage und die Tatsache, dass all die genannten Empfehlungen der ESC einen Evidenzgrad von C besitzen, zeigt nochmal eindrucksvoll wie uneins die Forschung bezüglich einer notwendigen Antikoagulation bei IE ist.

1.16 Fragestellung

Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der IE sind uneins, ob die Reduktion thromboembolischer Ereignisse – mithilfe von Antikoagulation –, das zerebrale Blutungsrisiko überwiegt. Sie sprechen hierzu keinerlei Empfehlung aus. Ebenso ist die Studienlage sehr spärlich und erlaubt keine eindeutige Therapieentscheidung.

Folgende Hypothesen wurden im Rahmen der Promotionsarbeit vor der Datenanalyse aufgestellt:

- Die medikamentöse Reduktion thromboembolischer Ereignisse führt nicht zu einem erhöhten zerebralen Blutungsrisiko.
- Patienten mit intrahospitaler Antikoagulation profitieren von einem verbesserten Outcome hinsichtlich des kombinierten Endpunkts Überleben und Schlaganfall
- Patienten mit Antikoagulation haben kein erhöhtes Blutungsrisiko

2. Material und Methoden

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung in der Metropolregion Hamburg mit 1738 Krankenhausbetten und mehr als 100.000 stationären Patientenbehandlungen pro Jahr. Die Klinik für Intensivmedizin umfasst 12 Intensivstationen mit insgesamt 140 Intensivbetten. Circa 8.000 Patienten werden pro Jahr in der Klinik für Intensivmedizin behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation beträgt 5,81 Tage. Die Intensivstation versorgt alle kritisch erkrankten Patienten des Universitätskrankenhauses mit dem Ziel den Intensivpatienten die bestmögliche medizinische und chirurgische Behandlung anzubieten.

2.1 Design der Studie

Wir führten eine retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit IE durch, die über den Zeitraum vom 1. Dezember 2012 bis zum 31. August 2019 auf den Intensivstationen des UKE behandelt worden sind.

2.2 Diagnose einer akuten infektiösen Endokarditis

Die Duke Kriterien (siehe Tabelle 1) wurden durch Durack et al., 1994 implementiert und stellen auch heute noch das wichtigste diagnostische Mittel bei Verdacht auf eine IE dar. Später wurden die Duke Kriterien durch Li et al., 2000 ergänzt und modifiziert. Sie beruhen auf klinische, laborchemische und bildgebende Befunde und werden nach Haupt- und Nebenkriterien aufgeteilt. Eine Diagnose gilt als gesichert sofern:

- **zwei** Hauptkriterien oder
- **ein** Hauptkriterium und **drei** Nebenkriterien oder
- **fünf** Nebenkriterien erfüllt sind.

Unabhängig von den klinischen Kriterien lässt sich weiterhin eine definitive Diagnose stellen, sofern einer der folgenden pathologischen Kriterien erfüllt wird:

- kultureller / histologischer Nachweis von Mikroorganismen aus einer Vegetation, einem Embolus oder einem intrakardialen Abszess
- histologische Merkmale einer aktiven Endokarditis bei einer Herzklappenvegetation, oder einem intrakardialen Abszess

Tabelle 2: Duke Kriterien modifiziert nach Li zur Diagnosestellung einer infektiösen Endokarditis

Hauptkriterien	
Positive Blutkulturen	<p>a. Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans-Streptokokken</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), HACEK-Gruppe, <i>Staphylococcus aureus</i>; oder • Ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus <p>b. Mikroorganismen vereinbar mit einer IE in anhaltend positiven Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder • Jede von drei oder eine Mehrzahl von ≥ 4 unabhängigen Blutkulturen (erste und letzte Probe in mindestens einer Stunde Abstand entnommen) <p>c. Eine einzelne positive Blutkultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer $> 1:800$</p>
Positive Echokardiografie	<p>➤ Vegetation, Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel, Klappenperforation oder Aneurysma, neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese</p>
Nebenkriterien	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus 2. Fieber: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ 3. Vaskuläre Phänomene: schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen 4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren 5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium (s.o.) entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarem Organismus 	

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* und *K. denitrificans*
 IE = IE, IgG = Immunglobulin Typ G

2.3 Einschlusskriterien

- Patienten über 18 Jahre alt
- Diagnose einer akuten IE
- Behandlung auf der Intensivstation

2.4 Ausschlusskriterien

Jegliche Fälle der Gruppe der nicht-infektiösen Endokarditiden wurden ausgeschlossen.

2.5 Erhebungsinstrumente

Für die Datenerhebung (stationäre Therapie und Nachverfolgung) wurden die klinikinternen Dokumenten- und Datenmanagementprogramme SOARIAN und ICM herangezogen, sowie wo notwendig das Hamburger Melderegister genutzt [Soarian, Siemens, Erlangen, für die nicht auf der Intensivstation erhobenen Daten, und Integrated Care Manager (ICM), Dräger Medical, Lübeck, Deutschland, für die auf der Intensivstation erhobenen Daten].

2.6 Datenerhebung

Innerhalb der Analyse wurden ausschließlich bereits zum klinischen Standard gehörende Parameter genutzt, und sämtliche Daten wurden anonymisiert erhoben und verarbeitet. Ein Ethik-Votum war nicht erforderlich, da zu keiner Zeit identifizierende Daten benutzt oder gespeichert wurden. Die Patientendatenbanken wurden über den genannten Zeitraum (2012-2019) auf das Stichwort ‚Endokarditis‘ überprüft. Daraus ergaben sich 1284 potenzielle Endokarditis Fälle, von denen – zum Erfassen der relevanten bzw. schwerwiegenden Fälle – alle mit Aufenthalt auf der Intensivstation des Uniklinikums Hamburg Eppendorf zur Auswertung in Betracht gezogen wurden (N= 759; 59 %). Nach Ausschluss von Patienten die mehrfach angelegt waren und jenen bei denen einen Endokarditis nicht die Hauptdiagnose war, wurden in der finalen Auswertung insgesamt 569 Patienten betrachtet. Im Anschluss fand eine Überprüfung aller Patienten im amtlichen Melderegister, zwecks Feststellung der Verstorbenen - inklusiven Sterbedatum - statt. Zur Klärung des postoperativen Verlaufs wurde überdies bei sämtlichen erreichbaren Überlebenden ein telefonisches Follow-up durchgeführt.

2.7 Datenbank

Folgende Patientendaten wurden extrahiert: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Antikoagulationsstatus vor der Aufnahme und im Klinikum, Komorbiditäten, Risikofaktoren, kardiale Vorerkrankungen, IE in der Vorgeschichte, Lokalisation, Klappentyp, mikrobiologische Daten, Durchführung einer chirurgischen Therapie, Antibiotikatherapie, und die Verweildauer im Krankenhaus. Intensivmedizinisch wurden folgende Daten erhoben: Neurologische Komplikationen, kardiale Komplikationen, embolische Komplikationen, „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II) bei Aufnahme, neuauftretendes Vorhofflimmern, neuauftretender atrioventrikulärer Block, Initiierung einer thromboprophylaktischen oder einer therapeutischen Antikoagulation, Verweildauer auf der intensive care unit (ICU) und Mortalität. Der SAPS II, welcher als Messzahl für den physiologischen Zustand des Patienten dient sich aus einer Reihe von Aufnahmebefunden, hämodynamischen Messwerten und diversen Laborwerten berechnet, wurde binnen der ersten 24h nach Aufnahme erhoben. Als prophylaktische Antikoagulation wurden niedrig dosierte niedermolekulare Heparine (wie Enoxaparine) kategorisiert. Die Indikationen für eine therapeutische Antikoagulation (Heparin, Marcumar, neue orale Antikoagulantien - NOAK) waren das nicht valvuläre Vorhofflimmern- oder Flattern, die tiefen Beinvenenthrombosen, oder ein Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz. Endpunkte in der Nachverfolgung (Follow-Up) waren Mortalität, Fortführung der Antikoagulation, embolische Ereignisse und Blutungskomplikationen.

2.8 Gruppeneinteilung

Primäre Outcome-Variable war die Variable „28-Tages-Mortalität“, und die Kohorte wurde in der Baseline-Analyse hiernach stratifiziert. Als Referenzzeitpunkt (Tag 1) wurde der Aufnahmetag auf die Intensivstation gewählt. Eine zusätzliche Stratifikation erfolgte für die variable „therapeutische Antikoagulation“.

2.9 Statistische Analyse

Die Datenbank wurde, zur optimalen Vorbereitung auf die statistische Auswertung, mithilfe des Tabellen-Bearbeitungsprogramms Microsoft® Excel (Microsoft Software, Version 2011) erstellt. Die statistische Analyse erfolgte anschließend mit IBM SPSS Statistics Version 27.0. Zur deskriptiven Darstellung der Daten wurden

entweder absolute Zahlen mit Prozentsätzen oder der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) präsentiert. Korrelationen wurden mithilfe des Student-t - Test für kontinuierliche Variablen und des Pearson-Chi-Quadrat – Test für kategoriale Variablen ermittelt. Im Rahmen der analytischen Statistik wurde das Outcome der Gruppen mit und ohne Verabreichung einer therapeutischen Antikoagulation statistisch miteinander verglichen. Hierzu wurden Kaplan-Meier Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses der therapeutischen Antikoagulation auf das Überleben erstellt. Sämtliche Variablen die sich in der univariaten Analyse als signifikant ($p < 0,05$) für das Outcome erwiesen, wurden in eine binäre logistische Regression eingeschlossen. Neben der Berechnung der odds ratio (OR) wurde zur Sicherstellung der Relevanz des Modells ein Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Für alle Variablen wurde das 95 % Konfidenzintervall zur Berechnung des relative Risk herangezogen. Nach einer ersten binär logistischen Regression mit Einschluss sämtlicher Variablen wurde in einer weiteren binär logistischen Regression der P-Wert und die OR der therapeutischen Antikoagulation von den restlichen signifikanten Variablen bereinigt bestimmt. Primäres Outcome waren das 28-Tage Überleben und das Auftreten eines Schlaganfalls.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika und Grunderkrankungen

Im beobachteten Zeitraum erfüllten insgesamt 569 Patienten die Einschlusskriterien und wurden auf die Intensivstation aufgenommen. Davon sind 137 binnen der ersten 28 Tage nach Aufnahme verstorben. Aus dem Krankenhaus wurden 425 entlassen, und bis zum Ende der Datenerhebung am 01.04.2020 war der Überlebensstatus lediglich bei 20 Patienten nicht bekannt.

421 der 569 Patienten (74 %) war männlich. Das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug $62,92 \pm 15,18$ Jahre. Die Verstorbenen waren mit $67,73 \pm 12,87$ Jahren signifikant älter. Es wurde ein durchschnittlicher SAPS II (\pm SD) von $36,60 \pm 12,93$ erhoben. Der Wert war mit $45,31 \pm 13,33$ signifikant höher in der Gruppe der Verstorbenen. Die Patienten lagen durchschnittlich $10,77 \pm 14,84$ auf ICU, wobei der Wert bei den Verstorbenen mit $9,07 \pm 6,46$ signifikant kürzer war. Eine kardiale Vorerkrankung wurde bei 428/569 Patienten (75 %) diagnostiziert und ein Diabetes Mellitus bei 105/569 Patienten (19 %). Eine IE in der Vorgeschichte wiesen 75/569 aller Patienten (13 %) auf und 63/569 Patienten (11 %) hatten eine immunkompromittierende Vorerkrankung. Die detaillierte Ausführung sind Tabelle 3 zu entnehmen.

3.2 Lokalisation der infektiösen Endokarditis

Als Hauptlokalisierung für die IE lässt sich bei 347/569 Patienten (61 %) die Aortenklappenendokarditis (AKE) ausmachen. Am zweithäufigsten lag eine Mitralklappenendokarditis (MKE) mit 232/569 Patienten (41 %) vor. Die Rechtsherzendokarditis trat hingegen deutlich seltener auf. Neben den klassischen Klappeninfektionen wiesen 30/569 Patienten (5 %) eine Infektion eines Fremdmaterials auf. Multiple Infektloci traten bei 92/569 Patienten (16 %) auf. Der überwiegende Teil der Patienten 379/569 (67 %) hatte zum Zeitpunkt der Infektion eine native Herzklappe. Tabelle 4 und Grafik 1 veranschaulichen die vorliegenden Daten.

Tabelle 3: Demographische Charakteristika –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

Variable	Patienten (N=569)	Überlebende 28d (N=412)	Verstorbene 28 d (N=137)	P - Wert
Männlich (N, %)	421 (74)	312 (76)	96 (70)	0,189
Alter, Jahre (Mittelwert ± SD)	62,92 ± 15,18	61,31 ± 15,53	67,73 ± 12,87	<0,001
Gewicht, Kg (Mittelwert ± SD)	82,45 ± 20,18	82,61 ± 20,32	82,27 ± 19,64	0,861
SAPS II bei Aufnahme (Mittelwert ± SD)	36,60 ± 12,93	33,75 ± 11,55	45,31 ± 13,33	<0,001
LOS ICU (Mittelwert ± SD)	10,77 ± 14,84	11,05 ± 16,16	9,07 ± 6,46	0,042
Kardiale Vorerkrankungen (N, %)	428 (75)	299 (73)	114 (83)	0,012
▪ Vorhofflimmern	199 (35)	126 (31)	65 (47)	<0,001
▪ KHK	176 (31)	116 (28)	55 (40)	0,010
▪ Herzinfarkt	29 (5)	21 (5)	7 (5)	0,995
▪ Herzinsuffizienz	178 (31)	112 (27)	62 (45)	<0,001
▪ Klappenvitien	144 (25)	104 (25)	36 (26)	0,832
Diabetes Mellitus (N, %)	105 (19)	68 (17)	32 (23)	0,041
Intravenöse Drogenmissbrauch (N, %)	31 (5)	22 (5)	8 (6)	0,215
IE in der Vorgeschichte (N, %)	75 (13)	62 (15)	12 (9)	0,062
Immunkompromittiert (N, %)	63 (11)	42 (10)	19 (14)	0,106

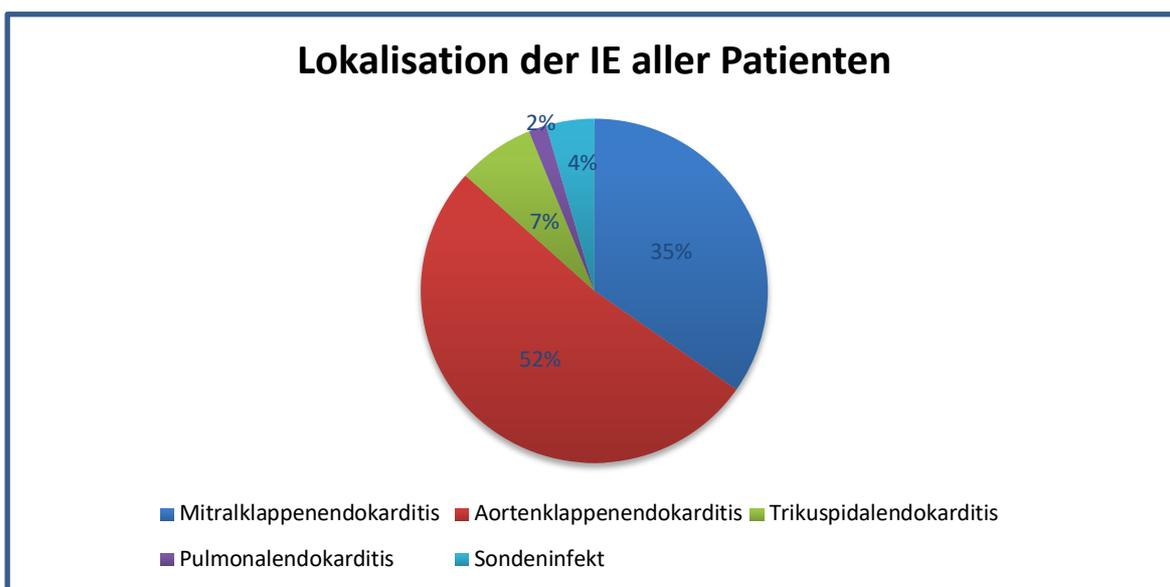
SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II, KHK= koronare Herzkrankheit, IE= IE, LOS ICU= Length of stay in intensive care unit

Tabelle 4: Lokalisation der Endokarditis –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

Lokalisation (N, %)	Patienten (N=569)	Überlebende 28d (N=412)	Verstorbene 28d (N=137)	p-Wert
Mitralklappe	232 (41)	172 (42)	53 (39)	0,529
Aortenklappe	347 (61)	247 (60)	88 (64)	0,374
Trikuspidalklappe	48 (8)	34 (8)	13 (10)	0,655
Pulmonalisklappe	11 (2)	6 (2)	4 (3)	0,268
Fremdmaterial (SM, ICD)	30 (5)	19 (5)	11 (8)	0,128
Mehrere Klappen	92 (16)	63 (15)	28 (20)	0,161
Native Klappe	379 (67)	279 (68)	85 (62)	0,208

SM – Schrittmacher, ICD – intracardial devices

Grafik 1: Darstellung der IE Lokalisation für die gesamte Kohorte von Patienten



3.3 Mikrobiologische Befunde

Insgesamt lag bei 447/569 Patienten (79 %) ein positiver mikrobiologischer Befund vor. In der Gruppe der Überlebenden wurden entsprechende Erreger bei 334/412 Patienten (81 %) identifiziert. Dagegen ließen sich in der Gruppe der Verstorbenen lediglich bei 97/137 Patienten (71 %) Erreger finden. Wie Grafik 2 zeigt, war die Identifizierung eines Erregers signifikant mit einem besseren Outcome assoziiert (OR=0,57; 95%KI= 0,36 – 0,88; p= 0,011). *Staphylokokkus spp* wurden in 238/489 Patienten (49 %) isoliert – *Staphylokokkus aureus* mit 143/489 Fälle (29 %) am häufigsten. *Streptokokkus spp* konnte in 104/489 Patienten (21 %) nachgewiesen

werden, *Enterokokkus spp* in 86/489 Patienten (18 %) und *Candida spp* in 12/489 Patienten (3 %). In 49/489 Patienten (10 %) waren noch weitere, hier nicht differenzierte Erreger vorzufinden, hierzu gehören: *Granulicatella adiacens*, *Protheus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Aerococcus urinae*, *Corynebacterium Simulans*, *Gamella sanguis*, *Cutibacterium acnes*, *Bartonella quintana*). Die Kohorte der Verstorbenen war sowohl signifikant häufiger an *Staphylokokkus aureus* als auch signifikant seltener mit *Streptokokkus spp* erkrankt. Die einzelnen Erreger sind in Tabelle 5 und Grafik 3 aufgeführt.

Grafik 2: Anteil der Verstorbenen/Überlebenden in Abhängigkeit von einem positiven mikrobiologischen Befund.

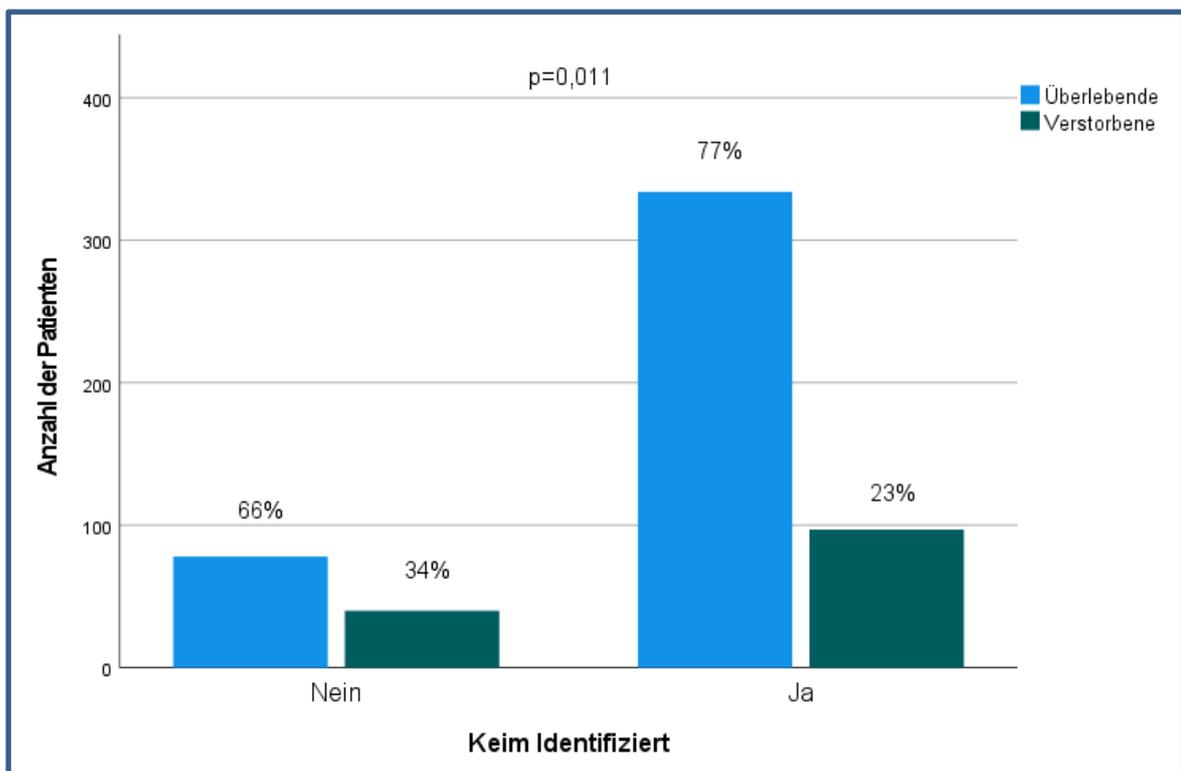
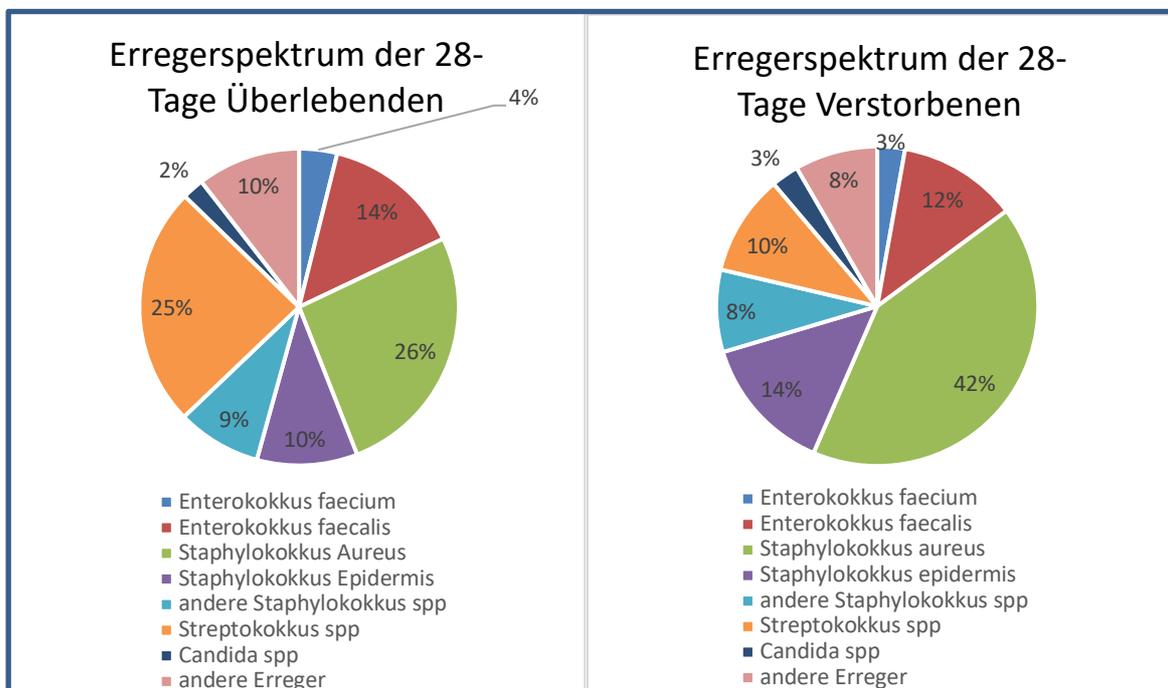


Tabelle 5: Erregerspektrum –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

Erreger (N, %)	Patienten (N=489)	Überlebende 28d (N=363)	Verstorbene 28d (N=108)	p-Wert
Enterokokkus faecium	17 (4)	14 (4)	3 (3)	0,635
Enterokokkus faecalis	69 (14)	51 (14)	13 (12)	0,672
Staphylokokkus aureus	143 (29)	95 (26)	45 (42)	0,001
Staphylokokkus epidermis	54 (11)	37 (10)	15 (14)	0,235
Andere Staphylokokkus spp	41 (8)	31 (9)	9 (8)	0,981
Streptokokkus spp	104 (21)	89 (25)	11 (10)	0,002
Candida spp	12 (3)	8 (2)	3 (3)	0,691
Andere Erreger	49 (10)	38 (11)	9 (10)	0,565

Andere *Staphylokokkus spp*: *S. Hominis*, *S. Haemolyticus*, *S. Saprophyticus*, *S.Lugdunensis*, *S.warnei*, *S.sanguinis*, *S.capitis*, *S.caprae*, *S.gallolyticus*

Grafik 3: Verteilung der identifizierten Erreger –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

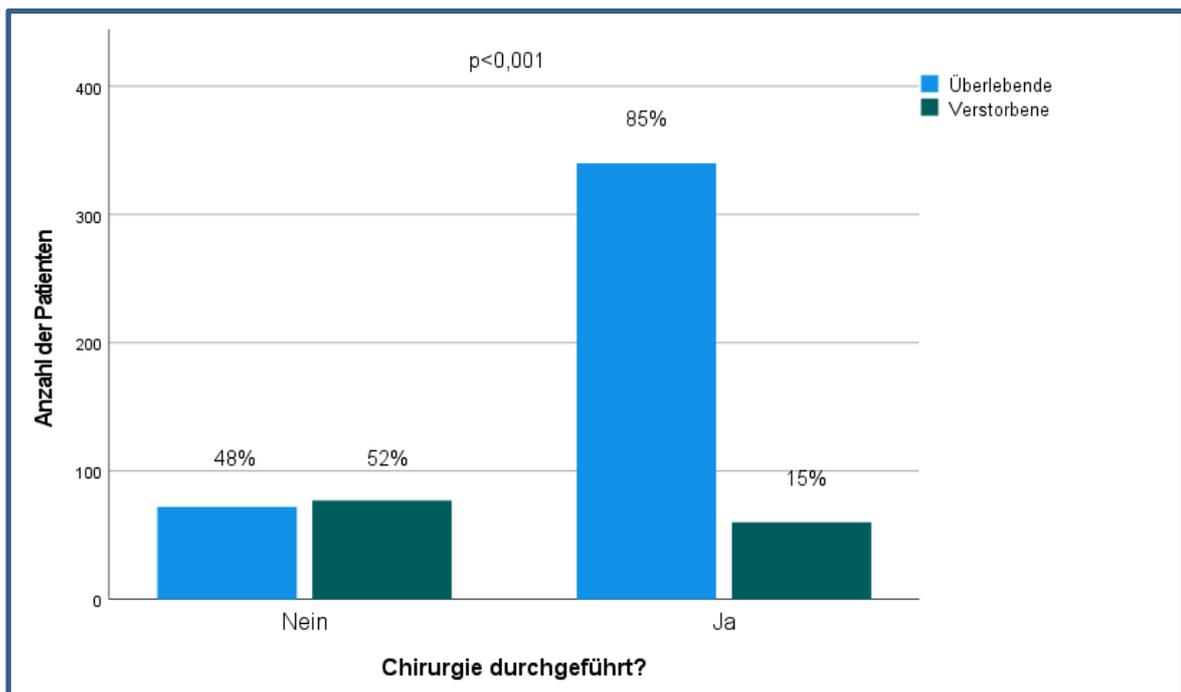


3.4 Chirurgische Therapie

Insgesamt wurden 415/569 Patienten (73 %) einer chirurgischen Intervention unterzogen. Wie in Grafik 4 zu erkennen ist, war die Überlebenschance

im Falle einer chirurgischen Intervention signifikant höher (OR= 0,16; 95%KI= 0,11 - 0,25; p <0,001). Es überlebten 340/400 Patienten (85 %) mit chirurgischer Therapie, wohingegen nur 72/149 Patienten (48 %) ohne chirurgische Therapie überlebten.

Grafik 4: Anteil der Verstorbenen/Überlebenden in Abhängigkeit von der chirurgischen Therapie



3.5 Antibiotische Therapie

Nahezu in der gesamten Kohorte wurde das Antibiotika-Regime auf Intensivstation initiiert. Lediglich 5/569 Patienten (1 %) wurden auf ICU nicht antibiotisch therapiert. Die jeweilige Antibiotikawahl wurde entsprechend dem Antibiogramm angepasst.

3.6 Antikoagulation

Eine Vormedikation mit oralen Antikoagulantien bestand bei 133/569 Patienten (23 %). Die Hauptindikation für die Verabreichung therapeutischer Antikoagulation während des ICU Aufenthalts war Vorhofflimmern (62/569 Patienten – 11 %). Nach der Diagnosestellung wurden bei 89/569 Patienten (16 %) direkt auf ICU eine intravenöse Therapie mit Heparin initiiert. Bei weiteren 65/569 Patienten (11 %) wurde auf ICU Marcumar verabreicht. Eine rein prophylaktische Antikoagulation – in Form von niedrig dosiertem niedermolekularem Heparin (z.B. Enoxaparine), bekamen 152/569 Patienten (27 %) auf ICU. Nach der Entlassung wurde bei 213

der 425 überlebenden Patienten (50 %) eine Fortführung der therapeutischen Antikoagulation empfohlen -insbesondere Marcumar nahm mit 185/213 Therapieempfehlungen (87 %) eine übergeordnete Stellung ein (Tabelle 6).

Tabelle 6: Antikoagulation –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

Antikoagulation (N, %)	Patienten (N=569)	Überlebende 28d (N=412)	Verstorbene 28d (N=137)	p-Wert
Vorbehandlung mit oraler Antikoagulation	133 (23)	92 (22)	36 (26)	0,371
▪ Marcumar	64 (11)	50 (12)	10 (7)	0,116
▪ NOAK	69 (12)	42 (10)	26 (19)	0,007
Therapeutische Antikoagulation auf ICU initiiert	144 (25)	95 (23)	43 (31)	0,052
▪ IV Heparin	89 (16)	53 (13)	33 (24)	0,002
▪ Marcumar	65 (11)	54 (13)	8 (5)	0,02
▪ NOAK	3 (1)	1 (0)	2 (2)	0,094
Prophylaktische Antikoagulation	152 (27)	118 (29)	30 (22)	0,123
Therapeutische Antikoagulation nach Entlassung	213 (38)			
▪ Marcumar	185 (33)			
▪ NOAK	28 (5)			
▪ Keine	212 (37)			

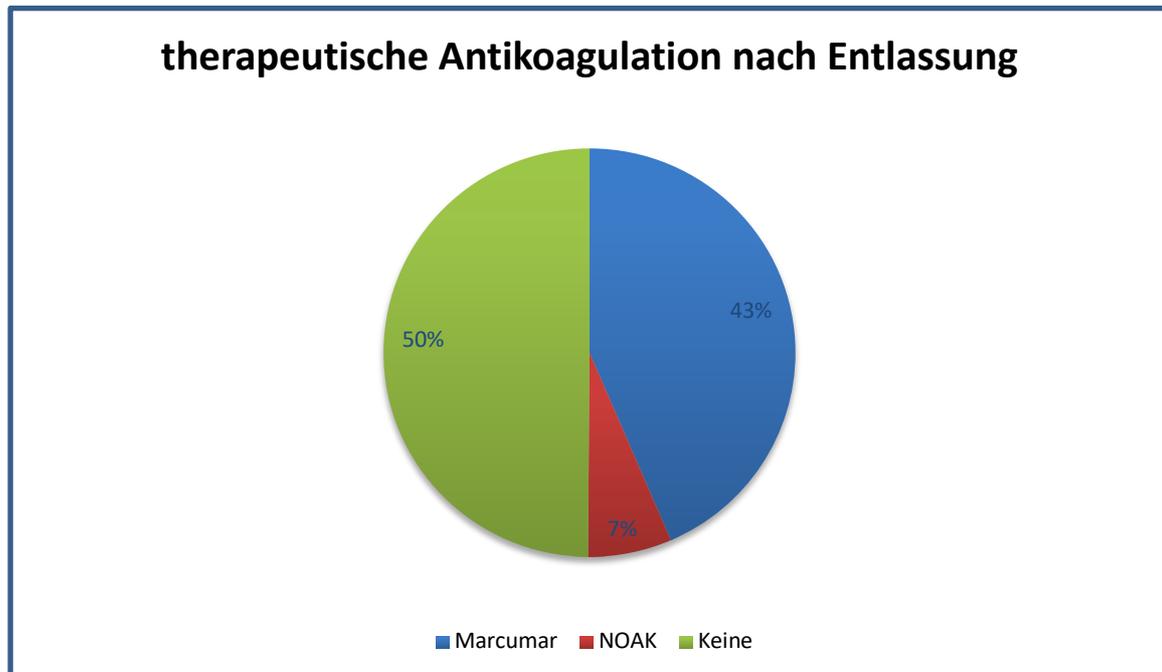
IV: intravenös

*Aufgrund der Tatsache, dass entlassene Patienten in den seltensten Fällen binnen 28 Tagen nach der Erstaufnahme verstorben sind, wurden die letzten Felder der Tabelle ausgespart

Die Kohorte der Verstorbenen erhielt signifikant häufiger intravenös Heparin auf ICU im Vergleich zur Kohorte der Überlebenden (OR= 2,15; 95%KI= 1,32 - 3,49; p= 0,002). Allerdings war die Kohorte die intravenös Heparin verabreicht bekommen hat, signifikant schwerwiegender erkrankt (SAPS II 41.84 ± 14.88 vs 35.53 ± 12.24, p<0,001). Im Gegensatz dazu wurde Marcumar signifikant seltener in der Kohorte der Verstorbenen verabreicht (OR= 0,41; 95%KI= 0,19 - 0,88; p= 0,02). Weiterhin konnte in der Gruppe ohne chirurgische Therapie (154/569 Patienten – 22 %) eine therapeutische Antikoagulation mit einem signifikant verbesserten 28- (p= 0,034) und 90 Tage-Überleben assoziiert werden (p<0,001). Alle Einzelheiten sind in der Tabelle 7 aufgelistet.

Wie aus Grafik 5 entnommen werden kann, wurde der Hälfte der 425 entlassenen Patienten eine therapeutische Antikoagulation empfohlen. Es wurden 185/425 Patienten (43 %) mit Marcumar weitertherapiert und 28/425 Patienten (7 %) mit NOAKs. Bei 212/425 Patienten (50 %) wurden keine therapeutischen Antikoagulantien nach Entlassung empfohlen.

Grafik 5: Therapeutische Antikoagulation der entlassenen Patienten



3.7 Komplikationen

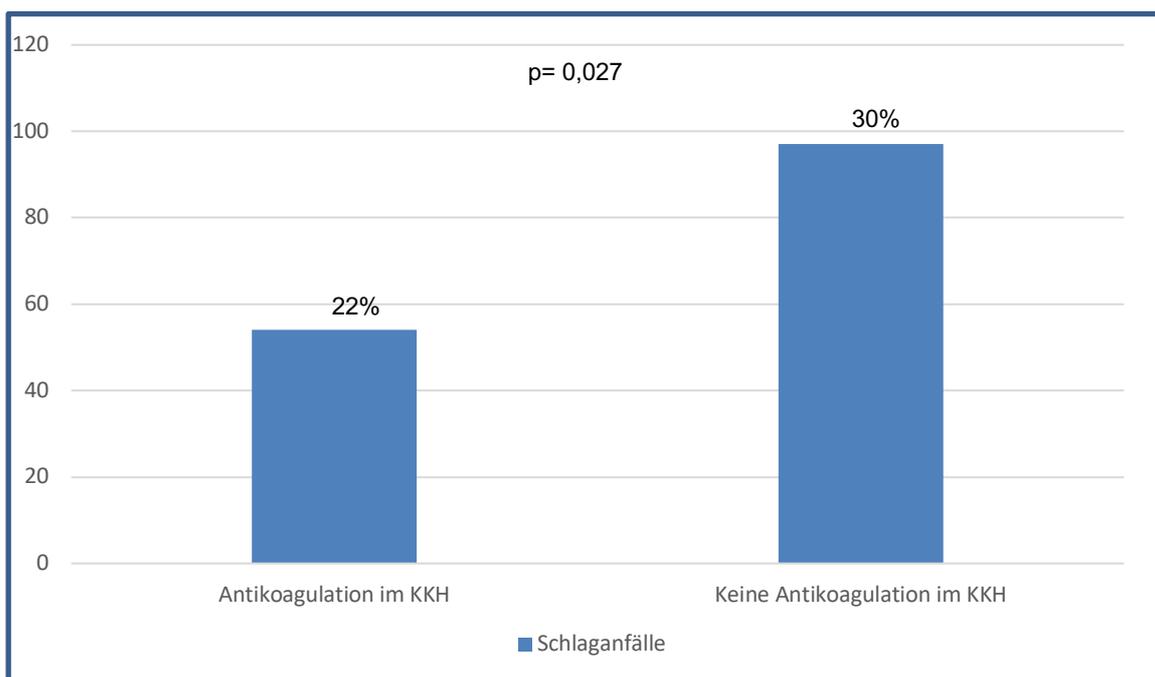
Als häufigste Komplikationen traten kardiale -455/569 Patienten (80 %), und neurologische -242/569 Patienten (43 %), Komplikationen auf. Unter den kardialen Komplikationen traten überwiegend Klappeninsuffizienzen -bei 344/569 Patienten (61 %), und Herzinsuffizienzen -bei 120/569 Patienten (21 %), auf. Neurologische Komplikationen unter stationärer Antikoagulation zeigten sich bei 82/247 Patienten (33 %), während Patienten ohne Antikoagulation 160/322 (50 %), signifikant häufiger neurologische Komplikationen aufwiesen (OR= 0,50; 95%KI= 0,36 – 0,71; $p < 0,001$). Wie in Grafik 6 aufgeführt, trat ein Schlaganfall als die häufigste neurologische Komplikation bei 151/569 Patienten (27 %) auf, wobei 54/247 Patienten (22 %) mit Antikoagulation (s. Grafik 6) hiervon signifikant seltener betroffen waren (OR= 0,65; 95%KI= 0,44 – 0,96; $p = 0,027$). Cerebrale Blutungskomplikationen traten in Form von intracerebralen Blutungen (ICB) bei 25/569 Patienten (4 %) und in Form von subarachnoidalen Blutungen (SAB) bei 13/569 Patienten (2 %) auf. Es ließ sich keine Korrelation zwischen der

antikoagulatorischen Therapie und dem Auftreten von Blutungskomplikationen dokumentieren (OR= 0,86; 95%KI= 0,381 – 1,957; p=0,725). Embolische Komplikationen traten bei 234/569 Patienten (41 %) auf. Dabei waren 144 (62 %) cerebralen Ursprungs und 90 (38 %) peripher gelegen. Eine Übersicht aller Komplikationen ist in Tabelle 7 zu sehen.

Tabelle 7: Komplikationen –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene

Komplikationen (N, %)	Patienten (N=569)	Patienten mit Antikoagulation (N=247)	Patienten ohne Antikoagulation (N=322)	p-Wert
Neurologische Komplikationen	242 (43)	82 (33)	160 (50)	<0,001
▪ Schlaganfall	151 (27)	54 (22)	97 (30)	0,027
▪ Intrazerebrale Blutung	25 (4)	10 (4)	15 (5)	0,725
▪ Subarachnoidale Blutung	13 (2)	4 (2)	9 (3)	0,352
Gastrointestinale Blutung	31 (5)	12 (5)	19 (6)	0,587
Kardiale Komplikationen	455 (80)	203 (82)	252 (78)	0,246
▪ Klappeninsuffizienz	344 (61)	165 (67)	179 (56)	0,007
▪ Abszedierung	103 (18)	35 (14)	68 (21)	0,033
▪ Kardiogener Schock	41 (7)	14 (6)	27 (8)	0,214
▪ Kardiale Dekompensation	120 (21)	46 (19)	74 (23)	0,200
Embolisationen	234 (41)	99 (40)	135 (42)	0,658
▪ Cerebrale Embolisation	144 (62)	57 (58)	87 (64)	0,274
▪ Periphere Embolisationen	90 (38)	42 (42)	48 (36)	0,227

Grafik 6: Anteil der aufgetretenen Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation im Krankenhaus



3.8 Follow-Up

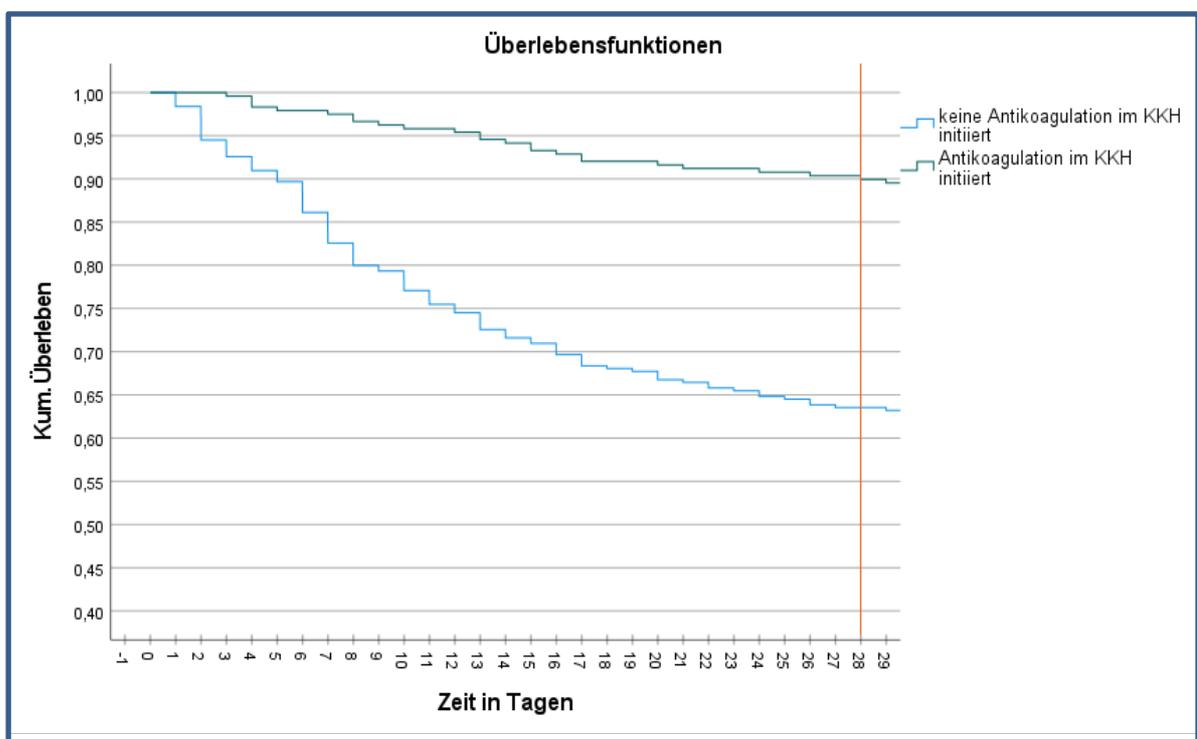
Gemäß dem amtlichen Melderegister sind bis zum Abschluss der Studie am 01.04.2020 insgesamt 255/569 Patienten (45 %) verstorben. Darüber hinaus konnte bei 20/569 Patienten (3,5 %) der Überlebensstatus nicht überprüft werden, da das Melderegister bei diesen Patienten keine Auskunft geben konnte. Hieraus folgt, dass 294/569 Patienten (52 %) zum 01.04.2020 mit Sicherheit noch lebten. Es wurden 215/294 Patienten (73 %) erfolgreich telefonisch erreicht und standen uns für die Follow-Up Fragen zur Verfügung. Die empfohlene Antikoagulation wurde von 203/215 (94 %) Patienten weiterhin eingenommen. Eine intracerebrale Blutung trat lediglich bei 2/215 Patienten (1 %) auf. Weiterhin kam es bei 10/215 Patienten (5 %) zu einem embolischen Ereignis, wovon die meisten coronar (50 %) und/ oder cerebral (40 %) lokalisiert waren. Hierbei bestand keine Korrelation zwischen der weiterführenden Antikoagulation und dem Auftreten von Blutungskomplikationen (OR= 0,92; 95%KI= 0,89 – 0,96; p=0,67) oder Embolisierungen (OR= 0,92; 95%KI= 0,88 – 0,95; p=0,71)

3.9 Überlebensanalysen

Die hier vorliegenden Kaplan-Meier Kurven geben die Überlebensraten in Abhängigkeit von einer im Krankenhaus initiierten Antikoagulation wieder. Das

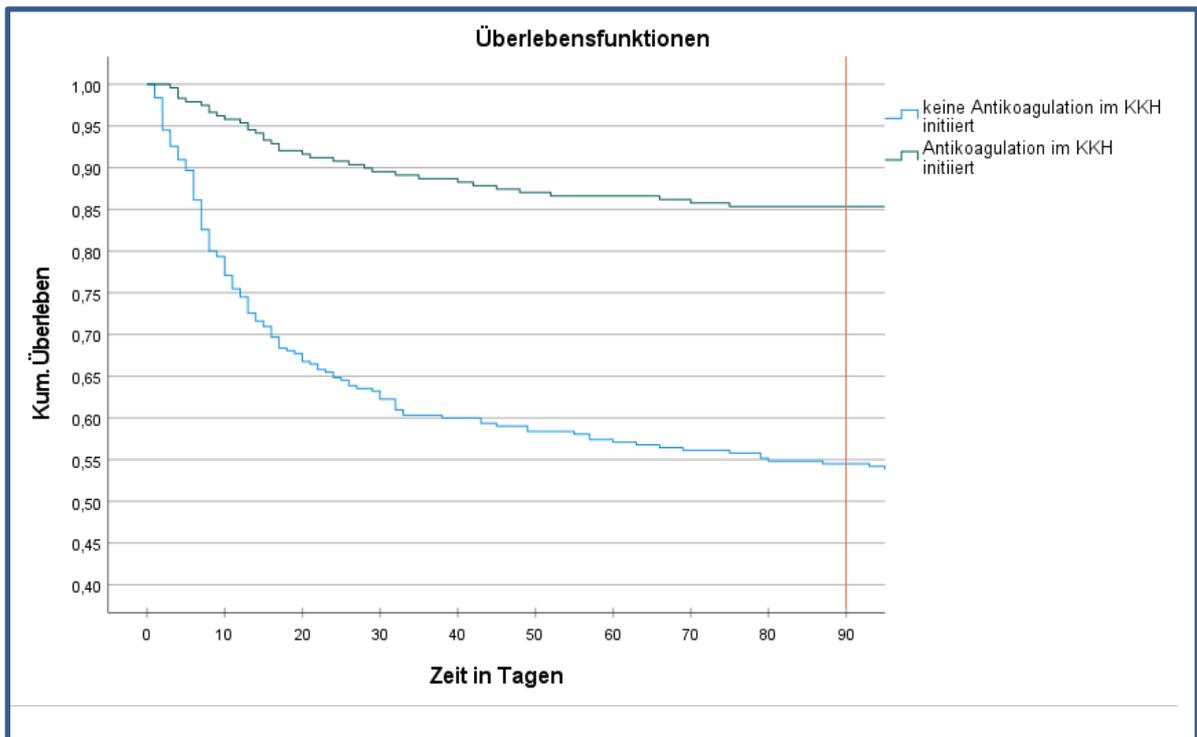
mittlere Überleben der Patienten ohne initiierte Antikoagulation betrug 1149,2 Tage (Standardfehler 73,4 Tage), die der Gruppe mit initiiertes Antikoagulation hingegen 1842,9 Tage (Standardfehler 74,9 Tage). Wie aus der Kaplan Meier Kurve in Grafik 7 ersichtlich wird, liegt für das 28-Tage Überleben ein deutlicher Vorteil für die Gruppe mit im Krankenhaus initiiertes Antikoagulation vor. Für die Gruppe mit initiiertes Antikoagulation besteht ein geschätztes kumuliertes Überleben von 90 % (Standardfehler 1,9 %), während die Gruppe ohne initiiertes Antikoagulation ein kumuliertes Überleben von 64 % (Standardfehler 2,7 %) aufweist.

Grafik 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für das 28-Tage Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation

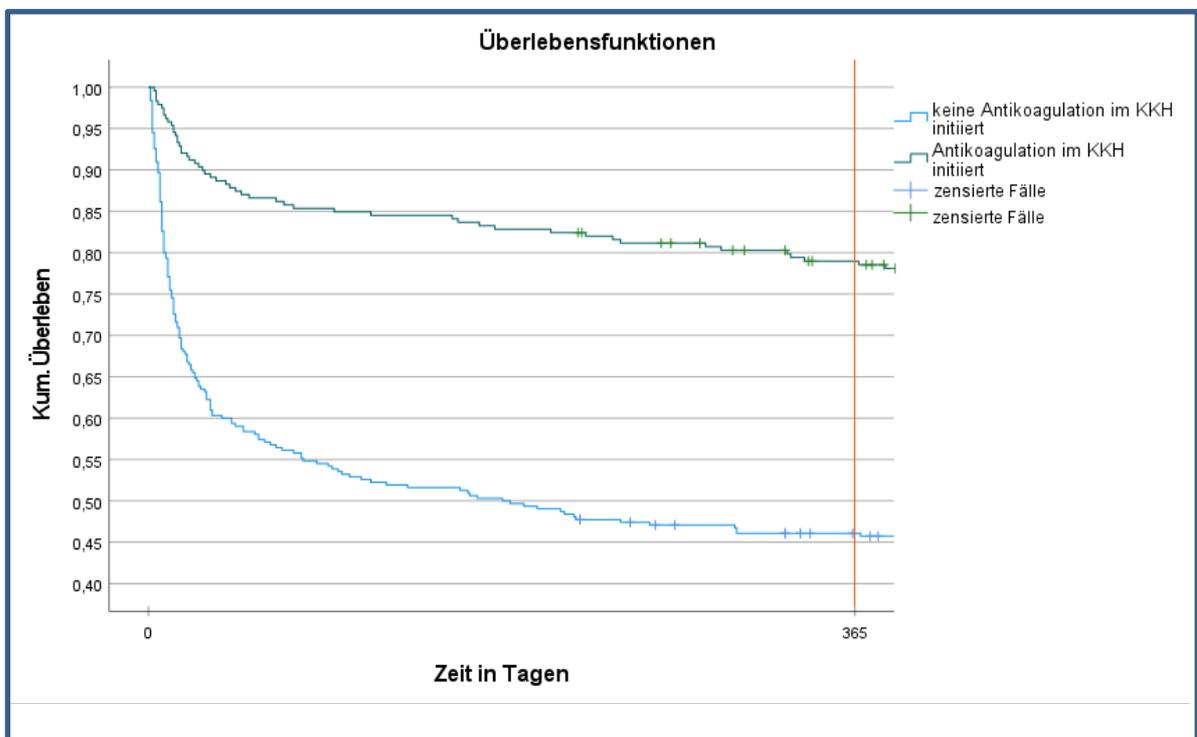


Bei der Betrachtung des 90-Tage Überlebens in Grafik 8 lässt sich eine Verstärkung dieses Trends erkennen. Hier liegt das kumulative Überleben der Gruppe mit initiiertes Antikoagulation bei 85 % (Standardfehler 2,3 %), im Kontrast zum kumulativen Überleben der Gruppe ohne initiiertes Antikoagulation in Höhe von 55 % (Standardfehler 2,8 %).

Grafik 8: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 90-Tage Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation

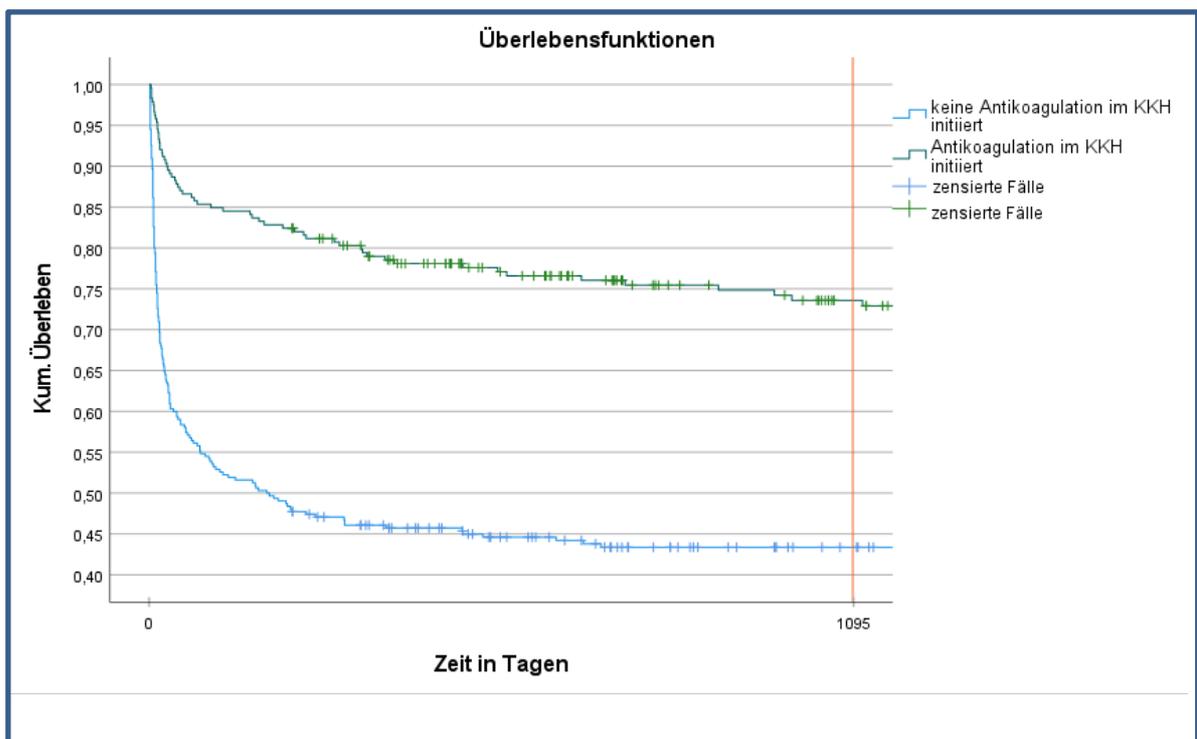


Grafik 9: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 1-Jahres Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation



Das 365- Tage Überlebensdiagramm (Grafik 9) zeigt die ersten zensierten Fälle, was bedeutet, dass bei der jeweiligen Gruppe kein Ereignis – in diesem Falle: das Versterben des Patienten – bis zum Studienende (1. April 2020) stattgefunden hat. Die Graphen liegen nochmals deutlicher auseinander. Das kumulative Überleben der Gruppe mit initiiertem Antikoagulation liegt bei 79 % (Standardfehler 2,6 %). Hingegen liegt das kumulative Überleben der Gruppe ohne Antikoagulation bei 46 % (Standardfehler von 2,8 %).

Grafik 10: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 3-Jahres Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation



Wie in Grafik 10 gezeigt, beträgt das kumulative Überleben der Gruppe mit initiiertem Antikoagulation nach 3 Jahren 74 % (Standardfehler 3,0 %). Die Vergleichsgruppe ohne initiierte Antikoagulation liegt hier bei 43 % (Standardfehler 2,8 %). Die Graphen zwischen dem 1-Jahres Überleben und dem 3-Jahres Überleben nähern sich geringfügig. Der Überlebensvorteil liegt somit in diesem Intervall nicht mehr vor.

3.10 Kofaktoren mit Einfluss auf das 28-Tage Überleben

Aus der bereits aufgeführten Kaplan-Meier-Analyse lässt sich zwar ein Überlebensvorteil für die Gruppe mit im Krankenhaus initiiertem Antikoagulation ableiten, allerdings könnte dies theoretisch auch durch die

Gruppenzusammenstellung bedingt sein. Um einen möglichen Bias auszuschließen, wurde deswegen eine binär logistische Regression mit möglichen, die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussenden, Faktoren durchgeführt. Die getesteten Variablen waren eine im Krankenhaus (KKH) initiierte Antikoagulation, chirurgische Therapie, native Herzklappe, LOS ICU, SAPS, und ICB. Als abhängige Variable wurde das Versterben binnen der ersten 28 Tage nach Aufnahme auf ICU gewählt. Die binäre logistische Regression berechnet, inwiefern die hier aufgeführten Variablen die Auftrittswahrscheinlichkeit des definierten Events beeinflussen. Hiermit dürfte der mögliche Einfluss der Antikoagulation auf das kurzfristige Outcome der Patienten beleuchtet werden.

Tabelle 8: Darstellung der auf das Überleben einflussnehmenden Variablen

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler	Signifikanz	Exp (B)	95% KI für Exp (B)	
					Oberer Wert	unterer Wert
Antikoagulierte Patienten	-1,40	0,30	<0,001	0,25	0,14	0,44
Intrazerebrale Blutung	1,13	0,58	0,052	3,10	0,99	9,68
Chirurgie durchgeführt	-1,31	0,29	<0,001	0,27	0,15	0,47
SAPS II	0,06	0,01	<0,001	1,07	1,04	1,09
LOS ICU	-0,04	0,01	<0,001	0,96	0,94	0,99
Native Herzklappe	-0,36	0,27	0,181	0,70	0,41	1,19

LOS ICU= Length of stay at intensive care unit, SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II

Nach der Adjustierung sind die Variablen native Herzklappe und intrazerebrale Blutung nicht signifikant. Dagegen bleiben alle anderen Variablen signifikant. So auch die Variable Antikoagulation, welche nach der Adjustierung mit einer Odds Ratio von $\text{Exp}(B)=0,25$ noch immer die Wahrscheinlichkeit binnen 28 Tagen zu versterben um den Faktor 4 verringert. Damit weisen Patienten ohne Antikoagulation im Vergleich zu antikoagulierten Patienten eine 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit auf binnen 28 Tagen zu versterben. Auch die chirurgische Therapie stellt einen prognostisch günstigen Faktor dar. Ähnlich wie bei der Antikoagulation zeigten Patienten ohne chirurgische Therapie eine nahezu 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit binnen 28 Tagen zu versterben, verglichen zu Patienten mit chirurgischer Therapie. Weiterhin geht eine Erhöhung des SAPS II-Werts um

einen Punkt mit einer 7 % erhöhten Chance binnen 28 Tagen zu versterben einher. Eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (LOS ICU) war ebenfalls ein schwacher, aber statistisch signifikanter Prognosefaktor.

3.11 Kofaktoren mit Einfluss auf das Erleiden eines Schlaganfalls

Neben dem 28 Tage Überleben soll der Einfluss der im KKH initiierten Antikoagulation auf die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls ermittelt werden. Hierzu wurde eine weitere binär logistische Regression durchgeführt. Als abhängige Variable wurde nun der Schlaganfall statt des 28 Tage Überlebens gewählt.

Nach Adjustierung zeigte sich die im Krankenhaus initiierte Antikoagulation als präventiver Faktor, der die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls deutlich reduzierte. Hingegen ist die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls bei stattgehabter intracerebraler Blutung, embolischer Komplikation, und bei einer Endokarditis der Mitralklappe statistisch signifikant erhöht.

Tabelle 9: Darstellung der auf das Erleiden eines Schlaganfalls einflussnehmenden Variablen

Kovariablen	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler	Signifikanz	Exp (B)	95% KI für Exp (B)	
					Oberer Wert	unterer Wert
Antikoagulierte Patienten	-0,89	0,27	0,001	0,41	0,24	0,70
Intracerebrale Blutung	2,55	0,63	<0,001	12,79	3,73	43,86
Embolische Komplikationen	3,55	0,33	<0,001	34,89	18,45	65,98
IV Drogenabusus	-0,13	0,34	0,70	0,88	0,45	1,71
Immunkompromittierung	0,02	0,32	0,94	1,02	0,55	1,91
Mitralklappenendokarditis	0,99	0,27	<0,001	2,68	1,57	4,58

IV: intravenös

4. Diskussion

In der hier aufgeführten Arbeit wurden Endokarditis-Patienten auf der Intensivstation charakterisiert. Die grundlegende Fragestellung untersuchte die Auswirkungen einer therapeutischen Antikoagulation auf das Überleben und das Auftreten eines Schlaganfalls.

4.1 Demographische Daten

Ein Großteil der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten, 74%, waren männlichen Geschlechts. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien aus Europa und der USA [Scudeller et al., 2009; Tleyjeh et al., 2005; Lassen et al., 2020]. Das durchschnittliche Alter aller eingeschlossenen Patienten betrug $62,9 \pm 15,1$ Jahre. Andere Studien zeigen, mit einem angegebenen Durchschnittsalter von 54-67 Jahren, eine ähnliche Altersverteilung [Scudeller et al., 2009; Tleyjeh et al., 2005; Sy et Kritharides, 2010]. Das Alter der Patienten war prädiktiv für das 28-Tage Überleben. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch in der Arbeit von Sy et Kritharides, 2010, bei Cresti et al., 2017 und in einer Untersuchung von Prothesenklappen-Endokarditiden von Edwards et al., 1998.

Zu der häufigsten Komorbidität zählten kardiale Vorerkrankungen (428/569 – 75 %), welche in $\frac{3}{4}$ aller Patienten vorlagen und in der univariaten Analyse signifikant mit einer erhöhten Mortalität korrelierten. Die Literatur gibt zwar einen hohen Anteil an kardial vorerkrankten Patienten an, allerdings nicht in diesem Ausmaß. So lag beispielsweise bei Leblebicioglu et al., 2006 der Anteil kardial Vorerkrankter bei 50 %. Unter den kardialen Vorerkrankungen traten Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Klappenvitien und Herzinfarkt am häufigsten auf. Hierbei waren Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und koronare Herzerkrankung mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Während die Herzinsuffizienz bereits in anderen Studien als signifikanter Risikofaktor identifiziert wurde [Marques et al., 2020; Subbaraju et al., 2017], wurde das Vorhofflimmern von der Literatur bisher lediglich mit einem erhöhten Embolierisiko bei IE assoziiert [Hubert et al., 2013]. Da septische Embolisierungen allerdings ebenfalls nicht selten zu einem letalen Ausgang führen können, scheint die Assoziation eines bestehenden Vorhofflimmerns mit erhöhter Mortalität nicht abwegig.

Weiterhin waren fast 1/5 der Patienten diabetisch vorerkrankt. Der Diabetes korrelierte in der univariaten Analyse signifikant mit einer erhöhten Mortalität. Diabetes mellitus als Vorerkrankung bei IE wurde von Wei et al., 2018 bereits mit einem signifikant höheren Risiko der Krankenhaussterblichkeit assoziiert. Diese Korrelation kann einerseits damit zusammenhängen, dass Diabetiker zumeist älter und multimorbider sind als Nicht-Diabetiker. Andererseits könnte Diabetes mellitus als Erkrankung selbst, mit der bereits beschriebenen Herabsetzung der Immunfunktion (Leukozyten Chemotaxis und Adhäsion und reduzierte Phagozytose) Auslöser für schwerere Verlaufsformen der IE sein [Delamaire et al., 1997; Benvenga et al., 2019].

Mit intravenösem Drogenmissbrauch assoziierte Endokarditiden waren selten und korrelierten – entsprechend der Literatur – nicht mit einer erhöhten Mortalität [Miró et al., 2003].

Eine Immunsuppression lag bei 63/569 – 11 % der Patienten vor und war entgegen den Erwartungen nicht mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

4.2 Lokalisation der infektiösen Endokarditis

In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen der Lokalisation der IE und einer erhöhten Mortalität gefunden werden. Auch eine befallene native Herzklappe, Fremdmaterial (Schrittmacher oder implantierbarer Kardioverter-Defibrillator), oder der Befall mehrerer Klappen erwiesen sich nicht als Risikofaktoren einer erhöhten Mortalität. Andere Arbeiten wiesen hingegen eine höhere Mortalität bei Befall mehrerer Herzklappen, [Felemban et Hafez, 2018; Rohmann et al., 1992] oder auch beim Befall einer nativen Klappen nach [Leroy et al., 2015]. Wie zu erwarten, trat die rechtsseitige Herzklappenendokarditis selten auf (59/638 Fälle – 9 %), während die Aortenklappe insgesamt in 347/638 Fällen – 54 % (mit)beteiligt war und die Mitralklappe in 232/638 Fällen – 36 %. Eine ähnliche Verteilung zeigt sich auch in der Literatur [Miranda-Montero et al., 2012; Leroy et al., 2015; Cresti et al., 2017; Marques et al., 2020].

4.3 Mikrobiologische Befunde

Positive Blutkulturen konnten in der vorliegenden Arbeit in 447/569 – 79 % der Patienten ermittelt werden, womit man im Vergleich zur Literatur im Durchschnitt liegt [Marques et al., 2020; Leblebicioglu et al., 2006; Subbaraju et al., 2017].

Es wurden in absteigender Häufigkeit *Staphylokokkus spp*, *Streptokokkus spp*, *Enterokokkus spp* und *Candida spp* in den Blutkulturen gefunden. Diese Erregerverteilung lässt sich auch in der Literatur wiederfinden [Leblebicioglu et al., 2006; Cresti et al., 2017]. Der am häufigsten ermittelte Erreger dieser Arbeit war *Staphylokokkus aureus* (143/489 Patienten – 29 %), welcher in der Literatur mit 23-25 % [Marques et al., 2020; Cresti et al., 2017] ebenfalls als der am häufigsten vorzufindende Erreger angegeben wird. Der etwas höhere Anteil von *Staphylokokkus aureus* in dieser Arbeit könnte mit dem alleinigen Einschluss von ICU Patienten zusammenhängen, da sich dieser Erreger durch eine erhebliche Virulenz auszeichnet, wesentlich häufiger für fulminante Verläufe verantwortlich ist und somit einen Aufenthalt auf ICU nahelegt.

Negative Blutkulturen und die Infektion mit *Staphylokokkus aureus* konnten in der univariaten Analyse mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden. Die Single-Center Studie von Marques et al., 2020 konnte dies in einer multivariaten Analyse ebenfalls bestätigen. Auch in der Studie von Salsano et al., 2020 war das Vorliegen von negativen Blutkulturen mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert. Analog zu den Negativbefunden berichten diverse Publikationen, dass *Staphylokokkus aureus* aufgrund seiner erheblichen Virulenz mit einer erhöhten Mortalität korreliert [Miranda-Montero et al., 2012; Cresti et al., 2017; Leroy et al., 2015]. Diese Auswertungen unterstreichen den Stellenwert einer gezielten erregergerechten Antibiose.

Interessanterweise konnte unter den mikrobiologischen Befunden eine Infektion mit *Streptokokkus spp* als prognoseverbessernd gedeutet werden. So verstarben Patienten mit *Streptokokkus spp* positiver Blutkultur in der univariaten Analyse signifikant seltener. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die aus Frankreich stammende Studie von Sunder et al., 2019, wonach bei einer Infektion mit *Streptokokkus spp* die 1-Jahres-Mortalität signifikant erniedrigt ist.

4.4 Chirurgische Therapie

Die Mehrheit der Patienten der zugrundeliegenden Arbeit wurden chirurgisch therapiert (415/569 Patienten 72 %). Mit 72 % ist der Anteil chirurgisch versorgter Patienten in unserer Kohorte deutlich höher als der in der Literatur angegebene Anteil von 20-49 % [Sunder et al., 2019; Marques et al., 2020; Hoen et al., 2002; Cresti et al., 2017], was wiederum mit dem alleinigen Einschluss von ICU zusammenhängen kann. Allerdings verzeichnete Leroy et al., 2015 – trotz des

ausschließlichen Einschlusses von ICU Patienten – lediglich einen chirurgisch versorgten Anteil von 50 %. Aufgrund der Tatsache, dass das Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf als Referenzzentrum über ein „Endokarditis-Team“ verfügt, werden – entsprechend der ESC Guideline von 2015 – besonders schwere Fälle (Endokarditis kombiniert mit Herzinsuffizienz, einem Herz-Abszess, embolischen oder neurologischen Komplikationen oder angeborenen Herzerkrankungen) aus Krankenhäusern im Umland Hamburgs frühzeitig an das UKE übergeben. Dies deckt sich mit der hohen Rate an interhospitalen Transfers.

Das Ausbleiben einer chirurgischen Therapie war in der vorliegenden Arbeit in der binär logistischen Regressionsanalyse signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden. So konnten sowohl Marques et al., 2020 als auch Sunder et al., 2019 die chirurgische Therapie als prognostisch günstigen Faktor für die Mortalität herausstellen. Neben der antibiotischen Therapie hat die chirurgische Therapie – gerade bei fulminanten Verläufen – einen großen Stellenwert bei der Behandlung der IE. Unterstrichen wird dies durch die zunehmende Tendenz von frühzeitiger chirurgischer Intervention [Hoen et al., 2002] und der Empfehlung einer frühzeitigen Einbeziehung der Herzchirurgen im „Endokarditis-Team“ laut ESC Guideline von 2015 und der American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis von 2016 [Pettersson et Hussain, 2019].

4.5 Komplikationen

Kardiale (455/569 Patienten – 80 %) und neurologische Komplikationen (242/569 Patienten – 43 %) traten in unserer Kohorte am häufigsten auf. Auch embolische Komplikationen waren mit 41 % sehr häufig. Der im Vergleich zur Literatur deutlich höhere Anteil kardialer Komplikationen resultiert aus einem überdurchschnittlich hohen Anteil an Klappeninsuffizienzen. Während in der vorliegenden Arbeit als häufigste kardiale Komplikation bei 61 % Klappeninsuffizienzen auftraten, wird die Häufigkeit in der Literatur mit 19 % bis 50 % angegeben [Leroy et al., 2015; Cresti et al., 2017; Hubert et al., 2013]. Diese Differenz lässt sich eventuell erneut mit dem alleinigen Einschluss von ICU Patienten begründen, welche höchstwahrscheinlich durch fulminantere Verläufe häufiger von Klappeninsuffizienzen betroffen sind. Zum anderen wird in den genannten Arbeiten von ‚Severe Regurgitation‘ gesprochen, was die Vergleichbarkeit erschwert, da in dieser Arbeit keine Differenzierungen des

Schweregrades vorgenommen wurde. Herzinsuffizienzen werden in der Literatur mit 31-53 % als häufigste kardiale Komplikation genannt [Miranda-Montero et al., 2012; Cresti et al., 2017; Hubert et al., 2013; Hoen et al., 2002; Subbaraju et al., 2017; Wu et al., 2020]. In dieser Arbeit wurden in 120/569 Patienten – 21 % kardiale Dekompensation erfasst, was – unter Anbetracht dessen, dass hier ausschließlich die schweren, dekompensierten Herzinsuffizienzen aufgezählt wurden – mit der Literatur übereinstimmend ist. Seltener kardiale Komplikationen wie Abszedierungen (103/569 Patienten – 18 %) oder der kardiogene Schock (41/569 Patienten – 7 %) traten in der Literatur ähnlich häufig auf [Sunder et al., 2019; Subbaraju et al., 2017; Wu et al., 2020].

Die häufigste neurologische Komplikation war – analog zu früheren Studien – der Schlaganfall (151/569 Patienten – 27 %) [Hubert et al., 2013; Leroy et al., 2015; Subbaraju et al., 2017], welcher signifikant häufiger bei Mitralklappenendokarditis auftrat. Eine multivariate Analyse von Rohmann et al., 1992 konnte bereits das gesteigerte Auftreten von Embolien bei Mitralklappenendokarditis nachweisen. Dagegen gehörten intracerebrale Blutungen zu den eher seltenen neurologischen Komplikationen (25/569 Patienten – 4 %) und traten in der Arbeit von Hubert et al., 2013 mit 5,6 % ähnlich selten auf.

Mit der Anzahl der Schlaganfälle einhergehend wurden nur geringfügig weniger Patienten mit cerebralen Embolisationen gezählt (144/569 Patienten – 25 %), woraus gedeutet werden kann, dass die restlichen Schlaganfälle rein hämorrhagischer Natur – ohne vorangegangene Embolisation und hämorrhagischer Konversion – waren. Embolisationen bei IE treten laut Literatur in 31-50 % [Marques et al., 2020; Cresti et al., 2017; Hoen et al., 2002; Wu et al., 2020; Miranda et al., 2012; Hubert et al., 2013] der Patienten auf, was sich gut mit dem Ergebnis dieser Arbeit deckt (234/569 Patienten – 41 %). Der Anteil peripherer Embolisationen an allen aufgetretenen Embolien war mit 38 % niedrig und verdeutlicht eindrucksvoll die Gefahr des Auftretens cerebraler Embolisationen bei IE.

4.6 SAPS II Score

Der durchschnittliche SAPS II Score bei Aufnahme betrug $36,60 \pm 12,93$ und ist verglichen zur Literatur durchaus hoch. Dies dürfte daran liegen, dass in dieser Studie explizit Patienten mit Aufenthalt auf der Intensivstation untersucht wurden. Entsprechend früherer Arbeiten [Bashir et al., 2017; Leroy et al., 2015; Miranda-Montero et al., 2012] bestand in der univariaten Analyse eine signifikante

Assoziation des SAPS II Scores mit der Mortalität. In der binär logistischen Regressionsanalyse war der SAPS II Score bei Aufnahme ebenfalls ein Prädiktor für die Mortalität.

4.7 Aufenthalt auf der Intensivstation

Die hier untersuchten Patienten lagen durchschnittlich $10,8 \pm 14,8$ Tage auf ICU, womit sie im Vergleich zu Arbeiten von Kumar et al., 2019 und Aithoussa et al., 2017 mit durchschnittlichen ICU Aufenthaltszeiten von 42-48 Stunden viel länger auf ICU lagen. Inwiefern allerdings diese aus Australien und Marokko stammenden Daten mit unseren vergleichbar sind, bleibt unklar.

Interessanter besteht sowohl in der univariaten Analyse als auch in der binär logistischen Regressionsanalyse eine negative Korrelation zwischen Mortalität und ICU Aufenthalt: mit längerem Aufenthalt nimmt die Mortalität ab. So lagen die Überlebenden mit $11,1 \pm 16,2$ Tagen durchschnittlich 2 Tage länger auf der Intensivstation als die Verstorbenen ($9,1 \pm 6,5$). Die Literatur hierzu ist uneindeutig. So konnte in der Arbeit von Kumar et al., 2019 gar keine statistisch signifikante Korrelation dargestellt werden, während Ferreira et al., 2013 – ähnlich zum Ergebnis dieser Arbeit – einen längeren Krankenhausaufenthalt mit verringerter Mortalität assoziieren konnte. Dem ging bei Aithoussa et al., 2017 ein längerer Aufenthalt mit höherer Mortalität einher. Erklären lässt sich unser Ergebnis durch den Survival Bias: aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs ist ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten frühzeitig verstorben (innerhalb weniger Tage nach Aufnahme), wodurch dieser Anteil in der statistischen Auswertung eine erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit bei kürzerer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation suggeriert. Es sollte erneut beachtet werden, dass aufgrund der Stellung des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf als Referenzzentrum viele Krankenhäuser im Umland Hamburgs ihre Patienten mit fulminanter IE an das UKE übergeben.

4.8 Mortalität

Die hier analysierte Kohorte wies eine 28-Tage Sterblichkeit von 24,1 % und eine Krankenhaussterblichkeit von 25,3 % auf. In den Arbeiten verschiedener Autoren wurde die Sterblichkeit von Patienten mit IE zwischen 24 %-31 % [Marques et al., 2020; Miranda-Montero et al., 2012; García-Cabrera et al., 2013; Ferreira et al., 2013; Cresti et al., 2017] angegeben, womit unsere Kohorte im unteren Bereich des Spektrums rangiert. Die vergleichsweise niedrige Sterblichkeit unserer Kohorte wird

nochmals deutlicher bei Betrachtung vergleichbarer Arbeiten mit alleinigem Einschluss von ICU Patienten. Hier wurden mit 42 % [Miranda-Montero et al., 2012; Leroy et al., 2015] oder gar 45 % [Mourvillier et al., 2004] deutlich höhere ICU Sterblichkeiten angegeben. Ursächlich für diese Diskrepanz könnte der am UKE etablierte Standard einer frühzeitigen chirurgischen Therapie sein, die wie oben erwähnt mit einer verringerten Mortalität einhergeht.

4.9 Antikoagulation und Einfluss auf den Outcome

Der Einfluss einer therapeutischen Antikoagulation bei IE ist bis dato kaum erforscht. Große prospektive randomisierte Studien hierzu stehen noch aus, weshalb weder die ESC Guideline von 2015 noch die AATS consensus guidelines von 2016 klare Empfehlungen nennen.

Trotz initiiertter Antibiose zeigen Patienten mit IE ein sehr hohes Risiko Embolisationen und Schlaganfälle zu erleiden, wobei das größte Risiko binnen der ersten zwei Wochen nach initiiertter Antibiotikagabe besteht [Hubert et al., 2013]. Das Auftreten von Schlaganfällen und cerebralen Embolisationen wurde bereits in diversen Studien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [Krajinovic et al., 2018; Joffre et al., 2019; Subbaraju et al., 2017; Miranda-Montero et al., 2012]. Da Thrombozyten und Fibrin wesentliche Bestandteile der Vegetation darstellen, liegt es pathophysiologisch nahe, dass die für den Schlaganfall ursächliche Vegetationsbildung mithilfe einer Antikoagulation bzw. antithrombotischen Therapie zumindest reduziert werden könnte. Demgegenüber besteht die Befürchtung, man könne durch eine Antikoagulation dieser Patienten schwerwiegende Blutungsereignisse, insbesondere cerebrale Blutungen, verursachen.

In der hier dargelegten retrospektiven Arbeit konnte die Wirksamkeit einer therapeutischen Antikoagulation bezogen auf den kombinierten Endpunkt Mortalität (am 28. und 90. Tag nach Aufnahme) und das Auftreten eines Schlaganfalls – bei gleichzeitiger Blutungssicherheit – bewiesen werden. Die therapeutische Antikoagulation wurde bei den meisten Patienten dieser Kohorte oral, in Form von Phenprocoumon oder NOAK, verabreicht. Allerdings erhielten Patienten im kritischen und instabilen Zustand meist Heparin in therapeutischer Dosis. Somit lässt sich die aus der univariaten Analyse signifikant erhöhte Mortalität der mit Heparin behandelten Gruppe auf den ebenso signifikant schlechteren Allgemeinzustand zurückführen.

Nach Aufnahme auf ICU erhielten 152/569 Patienten (27 %) eine prophylaktische Antikoagulation oder eine Thrombozytenaggregationshemmung. Wie in der randomisierten Studie von Chan et al., 2003 konnte hierbei keine statistisch signifikante Verbesserung des Outcomes nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der intensive care unit (ICU) hatten einige Patienten bereits eine therapeutische Antikoagulation. Aufgrund von neu aufkommenden Indikationen während des Krankenhausaufenthalts – wie ein mechanischer Herzklappenersatz oder ein neuauftretendes Vorhofflimmern – wurden zum Zeitpunkt der Entlassung insgesamt 213/425 Patienten (50 %) unter therapeutischer Antikoagulation entlassen. Im Rahmen des Follow-ups gaben die allermeisten erreichbaren Patienten an, die ihnen empfohlene Antikoagulation fortgeführt zu haben (94 %). 10 Patienten entwickelten mindestens eine weitere Embolisation während nur 2 Patienten Blutungskomplikationen angegeben hatten. Es konnte hier weder für die Embolisationen noch für die Blutungen eine statistisch signifikante Korrelation zur weitergeführten Antikoagulation festgestellt werden, was für die Langzeitsicherheit der therapeutischen Antikoagulation der Patienten mit überstandener IE spricht.

Frühere Arbeiten berichten eine Korrelation zwischen einer vorab bestehenden therapeutischen Antikoagulation und einem verbesserten Outcome, insbesondere bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz [Schulz et al, 1996; Snygg-Martin et al.,2009; Yau et al., 2011; Wilson et al., 1978; Rasmussen et al., 2009]. Während die meisten dieser Arbeiten vor allem die Einnahme von therapeutischer Antikoagulation mit verkleinerten Vegetationen und einer daraus resultierend verringerten Embolisation annahmen, konnten Wilson et al., 1978 darüber hinaus herausstellen, dass Patienten mit mechanischer Herzklappenendokarditis und abgesetzter therapeutischer Antikoagulation signifikant häufiger aufgrund von cerebralen Embolisationen verstarben. Damit einher geht die Empfehlung der ESC Leitlinie von 2015, die Antikoagulation der Patienten mit prothetischer Herzklappe im Falle einer intrazerebralen Blutung zwar zu unterbrechen, aber baldmöglichst wieder aufzunehmen.

Unsere Studie bestätigt den Überlebensvorteil der Subgruppe mit im Krankenhaus initiiertem therapeutischer Antikoagulation. In der binär logistischen Regression war einzig die therapeutische Antikoagulation, neben der chirurgischen Therapie, unabhängig mit einer reduzierten Mortalität assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigte sich -für alle untersuchten Beobachtungszeiträume, auch sehr deutlich in den

Kaplan Meier Kurven. So überlebten die initial im Krankenhaus antikoagulierten Patienten mit einem mittleren Überleben von 1843 Tagen nach Aufnahme auf ICU knapp 694 Tage länger als die Kohorte ohne Antikoagulation (1149 Tage). Gleichwohl wird aus den Kaplan Meier Kurven deutlich, dass sich dieser Überlebensvorteil vor allem binnen der ersten 28 Tage nach Aufnahme aufgebaut hat. Darüber hinaus zeigten sich in der Gruppe der therapeutisch antikoagulierten Patienten sowohl in der univariaten Analyse als auch in der binär logistischen Regressionsanalyse, signifikant weniger neurologische Komplikationen. Dies deckt sich mit der deutlich kleineren Arbeit von Rasmussen et al., 2009.

Zur Risikoabschätzung der Antikoagulation wurden die Blutungskomplikationen untersucht. Hintergrund ist die mögliche Gefahr der hämorrhagischen Transformation von ischämischen Schlaganfällen und die Hypothese, dass septische Embolisationen beim Verbleib im Lumen der Gefäße zu akuten erosiven Vaskulitiden und einer sekundären Ruptur führen können. Während García-Cabrera et al., 2013 in einer retrospektiven multizentrischen Studie ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko bei antikoagulierten Patienten mit IE nachwies, konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten intrazerebraler Blutungen und einer therapeutischen Antikoagulation im Krankenhaus nachgewiesen werden. Darüber hinaus stellte auch die nach Klinikentlassung fortgeführte Antikoagulation kein Risiko für ein vermehrtes Blutungsgeschehen dar. Dies deckt sich mit einer Reihe von kleineren Arbeiten, welche allesamt die Sicherheit einer therapeutischen Antikoagulation bei IE – bezüglich möglicher Blutungskomplikationen – bestätigen konnten. [Snygg-Martin et al., 2009; Yau et al., 2011; Wilson et al., 1978; Rasmussen et al., 2009].

4.10 Schlussfolgerung

Die Mortalität der Patienten mit IE ist – gerade auf der Intensivstation – sehr hoch. Cerebrale Embolisationen und ischämische Schlaganfälle sind häufige Komplikationen und oftmals für den letalen Ausgang ursächlich.

Anhand unserer Daten und deren Auswertung konnte eine wichtige Hypothese untermauert werden: Die Initiierung einer therapeutischen Antikoagulation von Patienten mit IE führt zu einem verbesserten Outcome. Im Sinne eines kombinierten Endpunktes zeichnete sich die therapeutisch antikoagulierte Kohorte nicht nur durch ein geringeres Schlaganfallsrisiko aus, sondern es konnte auch ein signifikanter Überlebensvorteil dieser Kohorte nachgewiesen werden.

Die therapeutische Antikoagulation im Krankenhaus einzuleiten, dürfte – laut den Ergebnissen dieser Studie – die Anzahl an den häufig verheerend verlaufenden cerebralen Embolisationen reduzieren und damit die Lebensqualität vieler Patienten positiv beeinflussen. Wichtigerweise waren intrazerebrale Blutungen im Krankenhaus und im Follow-up sehr selten und statistisch nicht mit der Antikoagulation assoziiert.

Somit könnte die therapeutische Antikoagulation, neben der bereits etablierten antimikrobiellen und chirurgischen Therapie, zu einem weiteren Eckpfeiler der Therapie bei IE werden. Zur abschließenden Bestätigung dieser Hypothese bedarf es aber entsprechender prospektiver, randomisierter und placebo-kontrollierter Studien.

4.11 Limitationen

Unsere Studie weist einige Limitationen auf. Es handelt sich um ein retrospektives Studiendesign, bei welchem Patientendaten über einen Zeitraum von 7 Jahren analysiert wurden. Aufgrund des retrospektiven Charakters ist zu betonen, dass die Datenerhebung auf den nicht immer komplett zur Verfügung stehenden Patientenakten beruht, sodass auch die Datenerhebung nicht in allen Fällen vollständig abgeschlossen werden konnte. Zudem sind die Ergebnisse unserer Studie – trotz der relativ großen Kohorte – wegen der monozentrischen Gestaltung nur bedingt generalisierbar. Außerdem konnten die therapeutischen Ansätze, allein schon aufgrund der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil der Patienten bereits in anderen Krankenhäusern vorbehandelt worden ist, nicht standardisiert werden. Zudem sind einige Patientendaten hinsichtlich der zeitlichen Abfolge der Ereignisse schwierig zu interpretieren gewesen (zum Beispiel embolische oder hämorrhagische Komplikationen). Weiterhin haben wir die exakte antibiotische Therapie nicht in unseren Berechnungen abbilden können, da die verschiedenen Kombinationen zu vielfältig waren, um diese sinnvoll zu gruppieren. Zuletzt konnte das Follow-Up nicht für alle Patienten erfasst werden, da nicht alle Patienten erreicht wurden.

5. Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis (IE) zeigt eine hohe Mortalität und verursacht häufig Embolisationen sowie zerebrale Ischämien. Der Nutzen einer prophylaktischen De-novo-Antikoagulation in therapeutischen Dosen hinsichtlich Prognoseverbesserungen ist noch unklar und internationale Leitlinien geben aufgrund begrenzter Datenlage keine klare Empfehlung für oder gegen eine Antikoagulation bei IE-Patienten. Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit einer prophylaktischen De-novo-Antikoagulation bei diesen Patienten zu evaluieren.

Im Rahmen dieser Studie ist eine monozentrische retrospektive Analyse aller Patienten, die zwischen Dezember 2012 und August 2019 auf den Intensivstationen des UKEs behandelt wurden, hinsichtlich einer IE durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 569 Patienten mit IE analysiert. Das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug $62,9 \pm 15,2$ Jahre, und die Mehrheit (74 %) war männlich. Der mediane SAPS-Score bei Aufnahme betrug $36,6 \pm 12,9$, während die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation $10,8 \pm 14,8$ Tage betrug. Mit 40 % bzw. 61 % der Fälle waren die Mitralklappen und Aortenklappen am häufigsten betroffen. Insgesamt wurden 415 der 569 Patienten (73 %) im Studienverlauf herzoperiert. Auf der Intensivstation erhielten 25 % der Patienten eine therapeutische Antikoagulation (volle Heparindosis oder orale Antikoagulantien), und bei 94 % der Überlebenden wurde die Antikoagulation nach der Entlassung fortgesetzt. Bei 151 Patienten (27 %) wurde eine zerebrale Ischämie innerhalb von 90 Tagen diagnostiziert. Bei 25 Patienten (4 %) kam es bis zum 90. Tag zu einer intrazerebralen Blutung, die nicht mit einer Antikoagulationstherapie in Zusammenhang stand. Die Kaplan-Meier-Kurve dokumentierte die Überlegenheit der Antikoagulationstherapie in Bezug auf die Sterblichkeit sowohl am 28. als auch am 90. Tag ($p < 0,001$). Auch nach Adjustierung für signifikante Kovariaten (durchgeführte Operation, LOS ICU und SAPS-Score) verringert die Antikoagulation signifikant die Mortalität sowie das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls unter Anwendung der binären Regressionsanalysen ($p < 0,001$).

Die verfügbaren Daten sprechen für eine prophylaktische De-novo-Antikoagulation in therapeutischen Dosen bei infektiöser Endokarditis. Inwieweit dies auch prospektiv gilt, soll in einer randomisierten, placebo-kontrollierten, leitlinienrelevanten, multizentrischen, klinischen Studie untersucht werden.

Summary

Background: Mortality is high, and cerebral ischemia is a common embolic complication of infective endocarditis (IE). To what extent prophylactic de novo anticoagulation with heparin in therapeutic doses improves the prognosis remains unclear. Due to the limited data available, the international guidelines do not make any clear recommendations for or against anticoagulation in patients with IE. The aim of the Safe-IE study series is to evaluate the safety and efficacy of prophylactic de novo anticoagulation in these patients.

Material and Method: Within the Safe-IE-1 study, a monocentric retrospective analysis of all patients who were treated in the intensive care units of the Clinic for Intensive Care Medicine of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between December 2012 and August 2019 due to an IE was performed. Statistical data evaluation was performed using SPSS Version 25.0.

Results: A total of 569 patients with IE were analyzed. The mean age (\pm SD) was $62,9 \pm 15,2$ years, and the majority of patients (74 %) were male. The median SAPS score at admission was $36,6 \pm 12,9$, while the mean length of stay in intensive care was $10,8 \pm 14,8$ days. The mitral and aortic valves were most frequently affected, with 40 % and 61 % of the cases, respectively. In total, 415 of the 569 patients (73 %) underwent cardiac surgery during the course of the study. In the intensive care unit, 25 % of patients received a form of therapeutic anticoagulation (full heparin dose or oral anticoagulants), and anticoagulation was continued after discharge in 94 % of patients who survived. Cerebral ischemia within 90 days was diagnosed in 151 patients (27 %). Intracerebral hemorrhage up to day 90 occurred in 25 patients (4 %), and importantly this was not associated with anticoagulation therapy. The Kaplan-Meier curve documented superiority of anticoagulation therapy in terms of mortality at both 28 and 90 days ($p < 0.001$). Even after adjustment for significant covariates (surgery performed, LOS ICU and SAPS score), anticoagulation remained significant in terms of the combined endpoint of cerebral ischemia and/or mortality associated with significantly lower mortality and cerebral ischemia in binary regression analyses ($p < 0.001$).

Conclusion: The available data support prophylactic de novo anticoagulation in infective endocarditis. To what extent this is also valid in a prospective setting will now be investigated in the randomized, placebo-controlled, guideline-relevant multicenter clinical trial Safe-IE-2.

6. Abkürzungsverzeichnis

95%KI	95 % Konfidenzintervall
AATS	American Association for Thoracic Surgery
AKE	Aortenklappenendokarditis
CTA	Angiographieunterstützter Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
ESC	European Society of Cardiology
F-FDG	F-Fluordesoxyglykose
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Integrated Care Manager
IE	Infektiöse Endokarditis
IgG	Immunglobulin Typ G
ICU	Intensive care unit
IV	Intravenös
KKH	Krankenhaus
LOS ICU	Length of stay in intensive care unit
MKE	Mitralklappenendokarditis
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PET	Positronenemissionstomographie
PVE	Prothesenendokarditis
Post op.	Postoperativ
SAB	Subarachnoidalblutungen
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TKE	Trikuspidalklappenendokarditis
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

7. Abbildungsverzeichnis

Grafik 1: Darstellung der IE Lokalisation für die gesamte Kohorte von Patienten	28
Grafik 2: Anteil der Verstorbenen/Überlebenden in Abhängigkeit von einem positiven mikrobiologischen Befund.	29
Grafik 3: Verteilung der identifizierten Erreger –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	30
Grafik 4: Anteil der Verstorbenen/Überlebenden in Abhängigkeit von der chirurgischen Therapie	31
Grafik 5: Therapeutische Antikoagulation der entlassenen Patienten	33
Grafik 6: Anteil der aufgetretenen Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation im Krankenhaus	35
Grafik 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für das 28-Tage Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation	36
Grafik 8: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 90-Tage Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation	37
Grafik 9: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 1-Jahres Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation	37
Grafik 10: Kaplan Meier Überlebenskurve für das 3-Jahres Überleben in Abhängigkeit von der Initiierung einer Antikoagulation	38

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prophylaxe- und Präventionsmaßnahmen in Abhängigkeit vom Endokarditisrisiko, laut ESC Guideline von 2015	11
Tabelle 2: Duke Kriterien modifiziert nach Li zur Diagnosestellung einer infektiösen Endokarditis	22
Tabelle 3: Demographische Charakteristika –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	27
Tabelle 4: Lokalisation der Endokarditis –Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	28
Tabelle 5: Erregerspektrum – Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	30
Tabelle 6: Antikoagulation – Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	32
Tabelle 7: Komplikationen – Gesamtkohorte, Überlebende und Verstorbene	34
Tabelle 8: Darstellung der auf das Überleben einflussnehmenden Variablen	39
Tabelle 9: Darstellung der auf das Erleiden eines Schlaganfalls einflussnehmenden Variablen	40

9. Literaturverzeichnis

Aguadé Bruix S, Roque Pérez A, Cuéllar Calabria H, Pizzi MN. (2018) Cardiac ¹⁸F-FDG PET/CT procedure for the diagnosis of prosthetic endocarditis and intracardiac devices. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 37(3):163-171.

Aithoussa M, Atmani N, Mounir R, Moutakiallah Y, Bamous M, Abdou A, Nya F, Seghrouchni A, Bellouize S, Drissi M, Elouennass M, Elbekkali Y, Boulahya A. (2017) Early results for active infective endocarditis. *Pan Afr Med J*. 21;28:245.

Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabé JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, Fortes CQ, Olaison L, Pangercic A, Patel M, Rudez I, Tamin SS, Vincelj J, Bayer AS, Wang A. (2013) International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 56(2):209-17.

Benvenga RM, De Rosa R, Silverio A, Matturro R, Zambrano C, Masullo A, Mastrogiovanni G, Soriente L, Ascoli R, Citro R, Piscione F, Galasso G. (2019) Infective endocarditis and diabetes mellitus: Results from a single-center study from 1994 to 2017. *PLoS One*. 14(11):e0223710.

Brouwer J, van den Brink FS, Nijenhuis VJ, Vossenbergh TN, Delewi R, van Mourik MS, den Heijer P, Tanis W, Kievit PC, Holvoet W, Hermanides RS, Ten Berg JM. (2020) Incidence and outcome of prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve replacement in the Netherlands. *Neth Heart J*. (10):520-525.

Bai AD, Steinberg M, Showler A, Burry L, Bhatia RS, Tomlinson GA, Bell CM, Morris AM. (2017) Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 30(7):639-646.e8.

Bashir MA, Davis TA, Bhama JK, Calcaterra D, Parekh KR. (2017) Predicting Outcomes and Mortality for Critically Ill Patients with infective Endocarditis. *JACS*. 2017.07.548.

Carpenter JL, McAllister CK. (1983) Anticoagulation in prosthetic valve endocarditis. *South Med J*. 76(11):1372-5.

Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. (2003) Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 42(5):775-80.

Chang YS, Chang CC, Chen YH, Chen WS, Chen JH. (2017) Risk of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based study. *Lupus*. 26(11):1149-1156.

Contrepolis A. (1996) Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist*. 40(1):25-54.

Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, D'Aiello I, Picchi A, De Sensi F, Habib G. (2017) Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 7(1):27-35.

Davis KA, Huang G, Petty SA, Tan WA, Malaver D, Peacock JE Jr. (2020) The Effect of Preexisting Anticoagulation on Cerebrovascular Events in Left-Sided Infective Endocarditis. *Am J Med.* 133(3):360-369.

Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. (1997) Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 14(1):29-34.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Kurzfassung der „ESC Guidelines for the management of infective endocarditis“ (2015). Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis Update Version 2015 [Online im Internet] URL: https://leitlinien.dgk.org/files/10_2015_pocket_leitlinien_infektiöse_endokarditis.pdf [Stand 23.06.2021]

Desruennes TD, Jault F, Isnard R, Gandjbakhch I. (1993) Les abcès cardiaques et extracardiaques dans l'endocardite infectieuse [Cardiac and extracardiac abscesses in bacterial endocarditis]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 86(12 Suppl):1825-35.

Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chang S. (1973) Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *AHJ.* 0002-8703.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK. (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 96(3):200-9.

Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. (1998) Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 14(2):156-64.

Felemban HB, Hafez H. (2018) Abstract 20651: Risk Factors Associated With Mortality in Patients With Infective Endocarditis. *Ahajournals.* 136:A20651.

Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, Araújo Abreu M, Maia JM, Bettencourt P, Luz A, Torres S, Araújo Correia J. (2013) Left-sided infective endocarditis: analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. *Rev Port Cardiol.* 32(10):777-84.

García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruíz-Morales J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, de la Torre-Lima J, de Alarcón González A. (2013) Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 117(23):2272-84.

Greco N, Tiu C, Terecoasa E, Bajenaru O. (2014) Endocarditis and stroke. *Maedica (Bucur).* 9(4):375-381.

Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. (1994) Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 108(2):207-14.

Hoën B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. (2002) Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 288(1):75-81.

Homma S, Grahame-Clarke C. (2003) Toward reducing embolic complications from endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 3;42(5):781-3.

Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. (2013) Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol.* 62(15):1384-92.

Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubée V, Bigé N, Preda G, Baudel JL, Maury E, Guidet B, Ait-Oufella H. (2019) CUB-Réa Network. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997-2014 period-from CUB-Réa Network. *Crit Care.* 23(1):143.

Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. (1961) Surgical Cure of *Candida albicans* Endocarditis with Open-Heart Surgery. *N Engl J Med.* 264:907-910.

Krajcinovic V, Ivancic S, Gezman P, Barsic B. (2018) Association Between Cardiac Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Sepsis and Septic Shock. *Shock.* 49(5):536-542.

Kumar A, Anstey C, Tesar P, Shekar K. (2019) Risk Factors for Mortality in Patients Undergoing Cardiothoracic Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 108(4):1101-1106.

Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. (2020) The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: A retrospective register-based study in the region of Southern Denmark. *Int J Infect Dis.* 95:224-230.

Leblebicioglu H, Yilmaz H, Tasova Y, Alp E, Saba R, Caylan R, Bakir M, Akbulut A, Arda B, Esen S. (2006) Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol.* 21(1):25-31.

Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, Beague S, Ducq P, Boule-Geronimi C, Thellier D, Saulnier F, Preau S. (2015) Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* 5(1):45.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 30(4):633-8.

Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. (2016) Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 22(3):336-45.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC. (2009) Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc.* 140(10):1238-44.

Marín M, Muñoz P, Sánchez M, Del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. (2007) Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital (GAME). Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore).* 86(4):195-202.

Marques A, Cruz I, Caldeira D, Alegria S, Gomes AC, Broa AL, João I, Pereira H. (2020) Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 114(1):1-8.

Millar BC, Moore JE. (2004) Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis.* 10(6):1110-1116.

Miranda-Montero S, Rodríguez-Esteban M, Alvarez-Acosta L, Lubillo-Montenegro S, Pérez-Hernández H, Llorens-León R. (2012) Endocarditis infecciosa en la Unidad de Medicina Intensiva [Infectious endocarditis in the intensive care unit]. *Med Intensiva.* 36(7):460-6.

Miró JM, Moreno A, Mestres CA. (2003) Infective Endocarditis in Intravenous Drug Abusers. *Curr Infect Dis Rep.* 5(4):307-316.

Moreillon P, Que YA. (2004) Infective endocarditis. *Lancet.* 0140-6736.

Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, Gibert C, Wolff M. (2004) Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 30(11):2046-52.

Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. (2009) International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 169(5):463-73.

Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt III TM, Thompson A, Toly C. (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. *Ahajournals.* 143:e72–e227.

Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, Blackstone EH, Gordon SM, LeMaire SA, Woc-Colburn LE. (2016) The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 153(6):1241-1258.e29.

Pettersson GB, Hussain ST. (2019) Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 8(6):630-644

Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. (2009) Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology.* 114(4):284-91.

Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. (1992) Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J.* (4):446-52.

Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. (2004) Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis.*36(9):674-9.

Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. (1985) Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg.* 120(4):469-72.

Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, Doche E, Laksiri N, Rey C, Lavoute C, Renard S, Brunel H, Casalta AC, Pradier J, Avierinos JF, Lepidi H, Camoin-Jau L, Riberi A, Raoult D, Habib G. (2018) Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 111(12):712-721.

Salsano A, Giacobbe DR, Del Puente F, Natali R, Miette A, Moscatelli S, Perocchio G, Scarano F, Porto I, Mariscalco G, Bassetti M, Santini F. (2020) Culture-negative infective endocarditis (CNIE): impact on postoperative mortality. *Open Med (Wars).* 20;15(1):571-579.

Sanaiha Y, Lyons R, Benharash P. (2020) Infective endocarditis in intravenous drug users. *Trends Cardiovasc Med.* 30(8):491-497.

Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. (1996) Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990's. *Eur Heart J.* 17(2):281-8.

Schunemann S, Werner GS, Schulz R, Bitsch A, Prange HW, Kreuzer H. (1997) Embolische Komplikationen bei bakterieller Endokarditis [Embolitic complications in bacterial endocarditis]. *Z Kardiol.* 86(12):1017-25.

Scudeller L, Badano L, Crapis M, Pagotto A, Viale P. (2009) Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Arch Intern Med.* 12;169(18):1720-3.

Sexton DJ, Spelman D. (2003) Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 21(2):273-82.

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 15;39(2):206-17.

Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. (2011) Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 30(2):151-7.

Subbaraju P, Rai S, Morakhia J, Midha G, Kamath A, Saravu K. (2017) Clinical - microbiological characterization and risk factors of mortality in infective endocarditis from a tertiary care academic hospital in Southern India. *Indian Heart J.* 70(2):259-265.

Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D, Tattevin P, Denes E, Guimard T, Dupont M, Fauchier L, Bernard L. (2019) Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One.* 25;14(10):e0223857.

Sy RW, Kritharides L. (2010) Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J.* 31(15):1890-7.

Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast PD, Lockhart PB, Baddour LM. (2020) An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet.* 25;395(10233):1325-1327.

Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. (2005) Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA.* 22;293(24):3022-8.

Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 28(3):603-61.

Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. (1999) Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 159(5):473-5.

Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. (2005) Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 91(5):571-5.

Tugtekin SM, Wilbring M, Schöne P, Kappert U, Alexiou K, Matschke K. (2018) Infektiöse Endokarditis – Update. *Kardiologie up2date.* 14(03): 219-233.

Tunkel AR, Kaye D. (1993) Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin.* 11(2):419-40.

Wallace AG, YoungJR. WG, Osterhout S. (1965) Treatment of Acute Bacterial Endocarditis by Valve Excision and Replacement. *Ahajournals.* 31:450–453.

Wei XB, Liu YH, Huang JL, Chen XL, Yu DQ, Tan N, Chen JY, He PC. (2018) Prediabetes and diabetes are both risk factors for adverse outcomes in infective endocarditis. *Diabet Med.* 35(11):1499-1507.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, Thompson RL, Spittell JA Jr, Washington JR 2nd, Giuliani ER. (1978) Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 57(5):1004-7.

Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. (2020) Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis.* 18;20(1):428.

Yang A, Tan C, Adhikari NKJ, Daneman N, Pinto R, Haynen BKM, Cohen G, Hansen MS. (2019) Time-sensitive predictors of embolism in patients with left-sided endocarditis: Cohort study. *PLoS One.* 14(4):e0215924.

Yau JW, Lee P, Wilson A, Jenkins AJ. (2011) Prosthetic valve endocarditis: what is the evidence for anticoagulant therapy? *Intern Med J.* 41(11):795-7.

Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, Wagener MM, Wong ES. (1994) Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg.* 58(4):1073-7.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation zur Seite gestanden haben und mir diese durch ihre Unterstützung und ihren Beistand ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Mahir Karakas für die Überlassung des Themas und seine stetige Hilfsbereitschaft, sein unnachgiebiges Engagement, sowie die hilfreichen Rückmeldungen.

Zudem möchte ich Herrn Dr. med. Alexandru Ogica (Klinik für Intensivmedizin, UKE) meinen herzlichsten Dank äußern, der meine Arbeit durch seine fortwährende Betreuung, die zahlreichen Feedbacks und Anregungen maßgeblich geprägt hat. Insbesondere bei der statistischen Aufarbeitung war seine Beihilfe unentbehrlich.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Kluge (Direktor der Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die Ermöglichung der Promotion.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld mit mir und ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation danken.

11. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidesstaatliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 23.02.2022

Unterschrift: