

Die Rolle oraler Bakterien bei der Entstehung von infektiösen Endokarditiden in Abhängigkeit von Klappenbeschaffenheit und Voroperationen

Julia-Marie Reitberger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Dr. Lucas Maximilian Ritschl

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Herbert Deppe
2. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

Die Dissertation wurde am 02.10.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.03.2025
angenommen.

Abstract

Hintergrund: Die Rolle oraler Organismen bei der Entstehung von infektiösen Endokarditiden und die daraus resultierenden Empfehlungen zur Antibiotikaphylaxe vor zahnmedizinischen Eingriffen sind weiterhin Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussionen. Nach Kenntnisstand der Autorin wurde bisher keine Endokarditis Studie veröffentlicht, die sich im Besonderen auf Zusammenhänge zwischen oral-assoziierte Endokarditiden und Patienten- sowie Herzklappeneigenschaften konzentriert. Dementsprechend wurde in dieser Studie neben der Häufigkeit von oral-assoziierten Endokarditiden auch mögliche Zusammenhänge mit Bakterienart, Patientenalter, Patientengeschlecht und Klappenbeschaffenheiten wie Klappenart und Klappenposition untersucht. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf Mundhöhlenkeimen liegen, die als Auslöser für orale Erkrankungen wie Karies, Parodontitis marginalis und endodontischen Infektionen gelten.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 20.05.2009 und 28.05.2022 im Deutschen Herzzentrum München aufgrund der Diagnose Endokarditis einer Herzklappenoperation unterzogen. Gleichzeitig musste die im Rahmen der Operation entnommene Biopsie der betroffenen Herzklappe zu einem Erregernachweis geführt haben. Patientendaten wie Patientenalter, Patientengeschlecht, Eigenschaften der betroffenen Klappen und mikrobiologische Daten wurden gesammelt. Die Erreger wurden anschließend nach ihrer Herkunft und Art eingeteilt und Zusammenhänge mit Klappenposition (Aortenklappe, Mitralklappe, Trikuspidalklappe, Pulmonalklappe) und Klappenart (nativ vs. prothetisch) untersucht, insbesondere in Bezug auf Infektionen durch Oralkeime. Bei der statistischen Auswertung wurden der Chi-Quadrat Test und t-Test angewendet.

Ergebnis: Von den 496 Endokarditispatienten, deren Patientendaten überprüft wurden, erfüllten 164 Patienten die Einschlusskriterien der Studie, inklusive Erregernachweis durch Biopsie und ausreichend dokumentierte Information hinsichtlich Klappencharakteristika. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe lag bei 62,12 Jahren ($SD = 14,05$), die Altersbandbreite lag zwischen 28 und 86 Jahren, 79,9 % ($n=131$) der Patienten waren männlich. 53,26 % ($n=98$) der insgesamt 184 infizierten Klappen waren Aortenklappen, auf die Mitralklappen fiel ein Anteil von 41,30 % ($n=76$) und auf die Trikuspidalklappen ein Anteil von 5,43 % ($n=10$). Hinsichtlich der Klappenart waren mit 63,59 % der infizierten Klappen ($n=117$) am häufigsten Nativklappen betroffen, biologische Klappen folgten mit 26,09 % ($n=48$). Mechanische Herzklappen (3,80 %, $n=7$) und rekonstruierte Herzklappen (6,52 %, $n=12$) waren seltener infiziert. Staphylokokken-Spezies waren bei 44,51 % ($n=73$) der Patienten an

der Infektion beteiligt, darauf folgten Enterokokken mit 22,56 % ($n=37$) und Streptokokken mit 14,02 % ($n=23$). Bei 54,27 % ($n=89$) der Patientenfälle konnten am häufigsten Erreger nachgewiesen werden, deren natürlicher Lebensraum die menschliche Haut ist, gefolgt von Keimen des Magen-Darm-Trakts mit 26,22 % ($n=43$). Bei 11,6 % ($n=19$) der Infektionen waren Keime ursächlich, die am wahrscheinlichsten aus der menschlichen Mundhöhle stammen. Das Patientenalter und Patientengeschlecht, sowie die Klappenart und Klappenposition schienen bei oral-assoziierten Endokarditiden keine Rolle zu spielen. Detektierte Parodontalkeime gehörten vorwiegend der Gattung Streptokokken an und waren nach Socransky dem gelben Komplex zuzuordnen.

Konklusion: Auch wenn die meisten Endokarditiden durch Keime ausgelöst werden, die der Haut und des Verdauungstraktes entstammen, so waren Mundhöhlenkeime für mehr als 10 % der Fälle verantwortlich. Demzufolge sollten Patienten, die besonders gefährdet für eine Endokarditis sind, sowie Patienten, die vor einer Herzklappenoperation stehen, penibel auf eine gute Mundhygiene achten, um die bakterielle Belastung in der Mundhöhle möglichst klein zu halten. Im Vergleich mit Infektionen durch nonorale Keime scheinen Patientenalter, -geschlecht und Klappenbeschaffenheit bei oral-assoziierten Endokarditiden keine Rolle zu spielen. Zukünftige prospektive Studien sollten evaluieren, inwiefern prophylaktisch verabreichte Antibiotika vor zahnmedizinischen Eingriffen, auch im Hinblick auf steigende Antibiotikaresistenzraten, wirksam sind und ob sie folglich eine Endokarditis durch Mundhöhlenkeime verhindern können.

Abstract

Background: The role of oral bacteria in infective endocarditis and the resulting recommended administration of antibiotic prophylaxis prior to invasive dental procedures is part of an ongoing scientific debate. Publications focusing on correlations between infective endocarditis caused by oral bacteria and patient-related factors and nature of the affected heart valve have not been found in this study's preceding literature research. Therefore, this study not only investigated the frequency of endocarditis caused by oral microorganisms but also examined relationships between bacterial origin, bacterial genus, patient age, gender and additionally nature, as well as anatomical position of the heart valve. Special attention was paid to oral bacteria species that is known to cause oral diseases such as dental caries, periodontal diseases, and endodontic infections.

Methods: The retrospective study group consisted of tissue samples of heart valves of patients that had to undergo heart valve surgery due to infective endocarditis. The patients had surgery at "Deutsches Herzzentrum München" from May 20 2009 until May 28 2022. Proof of germs in tissue samples and information about valve characteristics were mandatory inclusion criteria. Patient data such as age, gender, type of valve, position of valve and microbiological findings were collected. Microbiological diagnosis included classifying germs according to species of germs and source of germs. Additionally, relations between nature of the valve (native valve vs. prosthetic valve), anatomical position of the valve (aortic, mitral, tricuspid, pulmonary valve) and microbiological characteristics of the germs were investigated, especially regarding oral bacteria. Chi-squared test and t-test were used for statistical analysis.

Results: 496 patients with infective endocarditis had to undergo heart valve surgery. Microbiota was detected in 164 patients with adequately documented valve characteristics. The average age of patients was 62,12 years ($SD = 14,05$ years; range 28-86 years). 79,9 % ($n=131$) of patients were males. For most of the 184 affected valves the anatomic location was the aortic valve (53,26 %, $n=98$) and mitral valve (41,30 %, $n=76$). Tricuspid valves (5,43 %, $n=10$) showed lower counts. Regarding the nature of the heart valve, it was observed that most infected valves were native (63,59 %, $n=117$), infections of biologic prosthetic valves (26,09 %, $n=48$), mechanical valves (3,80 %, $n=7$) and reconstructed valves (6,52 %, $n=12$) were less frequent. With respect to microbiota species, the majority of patients had staphylococcal infections (44,51 %, $n=73$) followed by enterococcus (22,56 %, $n=37$) and streptococcus infections (14,02 %, $n=23$). Most of the detected microbiota were supposed to be originated from the skin (54,27 %, $n=89$) and the gastrointestinal tract (26,22 %, $n=43$). 19 (11,6 %) out of 164 infective endocarditis (IE) cases were attributable to oral bacteria. No correlation

between patient age, patient sex, as well as nature and anatomical position of valve and oral bacteria-related IE was found. Most of the detected periodontal bacteria were streptococci species and part of the yellow complex described by Socransky.

Conclusion: Even if microbiota originated from the skin and gastrointestinal tract were most frequently responsible for IE, the oral cavity represented the source of IE in more than 10 % of all cases. Therefore, patients at high risk of IE, as well as patients supposed to undergo heart valve surgery should concentrate on careful oral hygiene to reduce bacterial load in the oral cavity. Compared with nonoral related IE, patient age, patient sex and nature or anatomical position of the valve do not seem to have an influence on oral related IE. Future prospective studies should evaluate to what extent prophylactic antibiotics prior to certain dental procedures are effective and if, especially regarding increasing antibiotic resistance, those prescribed antibiotics can prevent oral related IE.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die infektiöse Endokarditis	1
1.1.1 Definition und Risikofaktoren der Endokarditis	1
1.1.2 Epidemiologie der Endokarditis	1
1.1.3 Herzanatomie und Pathogenese der Endokarditis	2
1.1.3.1 Das Endokard und die Herzklappen	2
1.1.3.2 Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis	4
1.1.4 Erregerspektrum der Endokarditis	5
1.1.4.1 Staphylokokken-Endokarditis	6
1.1.4.2 Enterokokken-Endokarditis	6
1.1.4.3 Streptokokken-Endokarditis	6
1.1.4.4 Pilz-Endokarditis	7
1.1.5 Unterscheidung verschiedener Endokarditistypen	7
1.1.5.1 Die Prothesenendokarditis	7
1.1.5.1.1 Definition und Risikofaktoren der Prothesenendokarditis	7
1.1.5.1.2 Frühe vs. Späte Prothesenendokarditis	7
1.1.5.1.3 Epidemiologie der Prothesenendokarditis	8
1.1.5.1.4 Die infektiöse Endokarditis nach TAVI	9
1.1.5.2 Die Rechtsherz-Endokarditis	10
1.1.5.3 Die Endokarditis im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten	10
1.1.6 Diagnose der Endokarditis	11
1.1.6.1 Klinisches Bild und Befunde	11
1.1.6.2 Mikrobiologische und histopathologische Diagnostik	12
1.1.6.3 Bildgebende Diagnostik	13
1.1.6.4 Die Duke-Kriterien	14
1.1.7 Therapie der Endokarditis	16
1.1.7.1 Antimikrobielle Therapie	16

1.1.7.2 Operative Therapie.....	18
1.1.7.2.1 Indikationen für eine operative Therapie.....	18
1.1.7.2.2 Prä- und perioperatives Management.....	18
1.1.7.2.3 Operative Zugänge und Methoden	19
1.2 Herzklappenersatz.....	20
1.2.1 Mechanische Herzklappen	21
1.2.2 Biologische Herzklappen	21
1.2.3 Mechanische vs. biologische Ersatzklappe: Entscheidungsfindung.....	22
1.3 Die orale Mikrobiologie	23
1.3.1 Übersicht: Spektrum der menschlichen Mundhöhle	23
1.3.2 Orale Streptokokken	25
1.3.3 Erreger der Karies	27
1.3.4 Erreger der Parodontitis.....	28
1.3.5 Erreger endodontischer Infektionen.....	28
1.4 Endokarditis durch Oralkeime	29
1.4.1 Bakteriämien durch zahnmedizinische Eingriffe und Mundhygienemaßnahmen	29
1.4.2 Endokarditisprophylaxe durch Antibiotika.....	30
1.4.2.1 Zahnärztlicher Risikoeingriff	30
1.4.2.2 Risikopatienten	30
1.4.2.3 Zahnärztlich eingesetzte Antibiotika	31
1.4.2.4 Überlegungen und Evidenz zur Wirksamkeit der Endokarditis-Prophylaxe	32
1.4.3 Endokarditisprophylaxe durch angemessene Mundhygiene	34
1.4.4 Endokarditisprophylaxe durch lokal angewendete Substanzen	35
1.4.4.1 Prophylaxe durch Chlorhexidin-Mundspüllösungen und Povidon- Iod	35
1.4.4.2 Prophylaxe durch topisch verabreichte Antibiotika.....	36
1.4.5 Zahnsanierung vor Herzklappenersatz.....	36
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	37
2. Patienten und Methodik	38
2.1 Patientenkollektiv	38
2.2 Datenerhebung	39

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	41
2.3.1 Einschlusskriterien	41
2.3.2 Ausschlusskriterien	41
2.4 Einteilung der Erreger in Gruppen	41
2.4.1 Erregereinteilung nach Erregerart	41
2.4.2 Erregereinteilung nach höchstwahrscheinlicher Herkunft.....	43
2.5 Mikrobiologische Methodik	45
2.6 Statistische Auswertung	47
3. Ergebnisse	48
3.1 Epidemiologische Daten.....	48
3.1.1 Alter	48
3.1.2 Geschlecht.....	50
3.1.3 Herzklappencharakteristika	51
3.1.3.1 Klappenposition.....	51
3.1.3.2 Klappenart	52
3.1.3.3 Klappenposition und Klappenart.....	53
3.1.4 Monoinfektionen und Polyinfektionen	54
3.2 Erregerspektren.....	55
3.2.1 Erregerspektrum in Bezug auf unterschiedliche Erregerarten	55
3.2.2 Erregerspektrum in Bezug auf höchstwahrscheinliche Erregerherkunft.....	56
3.2.3 Erregerspektrum in Bezug auf einzelne Erreger.....	58
3.3 Oralkeim-assoziierte Endokarditiden	60
3.3.1 Anteil an Infektionen durch Oralkeime	60
3.3.2 Oralkeiminfektionen: Alter und Geschlecht.....	60
3.3.3 Oralkeiminfektionen: Klappenposition und Klappenart	61
3.3.4 Oralkeiminfektionen: nachgewiesene Erreger	61
3.3.4.1 Das Spektrum an nachgewiesenen Parodontalkeimen.....	62
3.3.4.2 Das Spektrum an nachgewiesenen Karieserregern	63
3.3.4.3 Das Spektrum an nachgewiesenen endodontal-relevanten Erregern	63
3.3.5 Oralkeiminfektionen: Teststatistik	63

3.3.5.1 Alter	63
3.3.5.2 Geschlecht.....	63
3.3.5.3 Klappenposition	64
3.3.5.4 Klappenart	64
4. Diskussion.....	64
4.1 Diskussion der Methodik.....	65
4.1.1 Einteilung der Erreger in Gruppen	65
4.1.2 Limitationen der Studie	66
4.2 Diskussion der Ergebnisse	67
4.2.1 Alter und Geschlecht der Patienten	67
4.2.1.1 Durchschnittsalter	67
4.2.1.2 Altersverteilung.....	67
4.2.1.3 Geschlechterverteilung	68
4.2.2 Verteilung der unterschiedlichen Klappenarten	69
4.2.2.1 Nativklappen vs. prothetische Klappen: allgemeine Betrachtung	69
4.2.2.2 Nativklappen vs. prothetische Klappen: Betrachtung des Geschlechts	69
4.2.2.3 Nativklappen vs. prothetische Klappen: Betrachtung des Alters	70
4.2.3 Verteilung der unterschiedlichen Klappenpositionen.....	70
4.2.3.1 Klappenpositionen: allgemeine Betrachtung	70
4.2.3.2 Klappenpositionen: Betrachtung des Geschlechts	71
4.2.3.3 Klappenpositionen: Betrachtung des Alters.....	72
4.2.4 Verteilung der unterschiedlichen Erregerarten und Erregerherkünfte	72
4.2.4.1 Erregerart und Erregerherkunft: allgemeine Betrachtung.....	72
4.2.4.2 Erregerart und Erregerherkunft: Betrachtung der Klappenposition	74
4.2.4.3 Erregerart und Erregerherkunft: Betrachtung der Klappenart	76
4.2.5 Oralkeim-assoziierte Endokarditiden	77
4.2.5.1 Oralkeiminfectionen: Betrachtung des Geschlechts.....	78
4.2.5.2 Oralkeiminfectionen: Betrachtung des Alters	78
4.2.5.3 Oralkeiminfectionen: Betrachtung der Klappenposition.....	79
4.2.5.4 Oralkeiminfectionen: Betrachtung der Klappenart.....	79

4.3 Therapeutische Konsequenz und deren kritische Betrachtung	80
4.3.1 Therapeutische Konsequenz: Zahnsanierung vor Herzklappenersatz	81
4.3.2 Therapeutische Konsequenz: Antibiotikaphylaxe	82
4.3.3 Therapeutische Konsequenz: antiseptische Mundspülungen	84
4.3.4 Kritische Betrachtung der empfohlenen Antibiotikaphylaxe und weltweiter Vergleich	85
5. Ausblick	86
6. Literaturverzeichnis.....	87
7. Anhang	105
7.1 Abbildungsverzeichnis	105
7.2 Tabellenverzeichnis	106
7.3 Abkürzungsverzeichnis	107
7.4 Endokarditisinzidenz in Deutschland: Berechnung	108
7.4.1 Endokarditisinzidenz in Deutschland im Jahre 2000	108
7.4.2 Endokarditisinzidenz in Deutschland im Jahre 2021	108
7.5 Veröffentlichung	109
8. Danksagung	110
9. Eigenständigkeitserklärung.....	111

1.Einleitung

1.1 Die infektiöse Endokarditis

1.1.1 Definition und Risikofaktoren der Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine Entzündung kardiovaskulärer Strukturen, die meist bakteriell, selten mykotisch hervorgerufen wird. Am häufigsten an den Herzklappen lokalisiert, kann sie auch andere Strukturen wie herznahe Gefäßabschnitte, das murale Endokard oder Fremdmaterial wie künstliche Klappen und Schrittmacher befallen (Glück & Salzberger, 2019).

Eine bereits durchlaufene Endokarditis, angeborene Herzfehler, intravenöser (i.v.) Drogenabusus, intravenöse Zugänge, Herzschrittmacher und implantierte Cardioverter Defibrillatoren prädisponieren stark für eine Endokarditis (Holland et al., 2016; Jamil et al., 2019).

In Ländern mit geringem mittleren Haushaltseinkommen stellt weiterhin die rheumatische Herzkrankheit den Hauptrisikofaktor der infektiösen Endokarditis dar und ist dort für bis zu zwei Drittel der Fälle, meist bei jüngeren Patienten, verantwortlich (Cahill & Prendergast, 2016).

1.1.2 Epidemiologie der Endokarditis

Eigene Berechnungen, die mit Hilfe von verschiedenen Daten des statistischen Bundesamtes entstanden, zeigen eine kontinuierlich steigende Endokarditis-Inzidenz. Wurden im Jahr 2000 noch 4,29 Endokarditis Fälle pro 100.000 Einwohner stationär in deutschen Krankenhäusern behandelt, so waren es im Jahre 2021 bereits 11,47 Fälle pro 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt, 2004, 2022a, 2022b). Die Berechnungen sind in Kapitel 7.4 dargestellt.

Die steigende Anzahl an Endokarditisfällen in westlichen Ländern lässt sich durch eine älter werdende, häufig multimorbide Gesellschaft erklären, sowie durch die Zunahme nosokomialer Endokarditiden (Holland et al., 2016; Jamil et al., 2019). Nosokomiale Infektionen sind für circa 30 % der Endokarditisfälle verantwortlich (Tackling & Lala, 2021). Darüber hinaus lässt sich eine steigende Anzahl von Operationen am Herzen (Herzklappenersatz, Herzschrittmacher, Defibrillatoren) beobachten, welche wiederum das Risiko einer Endokarditis erhöhen (Pettersson & Hussain, 2019).

Die infektiöse Endokarditis stellte einst eine Erkrankung der jüngeren Bevölkerung dar, das Altersmittel der erkrankten Patienten lag in den 1920er Jahren bei weniger als 30 Jahren. Gegenwärtig betrifft die Erkrankung jedoch vor allem Menschen mittleren und höheren Alters (Prattes & Zollner-Schwetz, 2015).

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse von Habib et al. (2019) zusammengefasst, die mit Hilfe des European Society of Cardiology (ESC)- EURObservational Research Programme (EORP) European Endocarditis (EURO-ENDO) registry Daten von über 3000 Patienten veröffentlichten, die zwischen Januar 2016 und März 2018 die Diagnose der infektiösen Endokarditis erhielten. Das Durchschnittsalter der Endokarditispatienten in Europa lag bei $60,97 \pm 17,36$ und war damit höher als in nicht-europäischen Ländern. 46,3 % der Patienten waren älter als 65 Jahre, nur 12 % älter als 80 Jahre. Mit 31,1 % waren weniger als ein Drittel der Endokarditispatienten weiblich. Bei 56,6 % der Patienten handelte es sich um eine Endokarditis der nativen Klappen, 30,1 % waren Prothesenendokarditiden und 9,9 % waren Endokarditiden verbunden mit intrakardialen Geräten. In 49,5 % der Patientenfälle war die Aortenklappe betroffen, die Mitralklappe in 42 %, die Trikuspidalklappe in 11,4 % und die Pulmonalklappe in 2,4 %. Bei 18,2 % der Patienten konnte eine Beteiligung mehrerer Klappen festgestellt werden. Etwa die Hälfte aller Endokarditispatienten wurde operativ behandelt.

Vor der Einführung von Antibiotika verlief eine Endokarditis fast immer tödlich und die Prognose ist weiterhin zweifelhaft, obgleich des großen medizinischen Fortschritts in den Bereichen Diagnostik und Therapie (Lechner, 2020). Die stationäre Mortalität in Europa liegt auch heutzutage noch bei 16,8 % (Habib et al., 2019).

1.1.3 Herzanatomie und Pathogenese der Endokarditis

1.1.3.1 Das Endokard und die Herzklappen

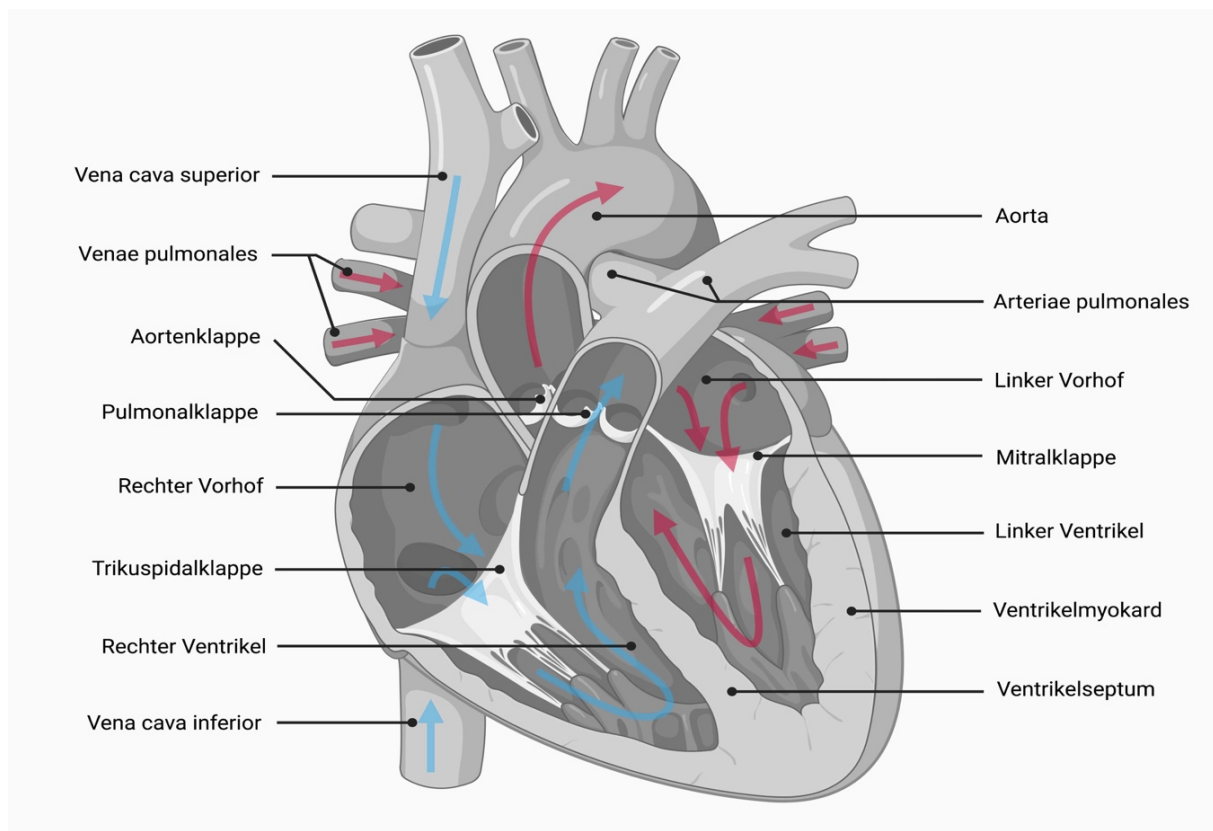
Die Wand des Herzens ist aus drei verschiedenen Schichten aufgebaut: dem Endokard, dem Myokard und dem Perikard. Das Endokard überzieht die Herzzinnenflächen und hüllt zudem alle Strukturen ein, die in den Innenraum des Hohl Muskels vorragen, wie beispielsweise Papillarmuskel und Sehnenfäden. Das Endokard setzt sich dabei aus kontinuierlichem Endothel und dem Stratum subendotheliale zusammen, das neben kollagenen und elastischen Faseranteilen auch aus glatter Muskulatur besteht. Darunter befindet sich das subendokardiale Bindegewebe, das an das interstitielle Bindegewebe des Myokards reicht (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Das menschliche Herz besitzt vier Herzklappen. Die zwischen Herzvorhof und Herzkammer gelegenen Klappen werden aufgrund ihrer Form als Segelklappen bezeichnet. Zwischen dem linken Atrium und linken Ventrikel liegt die Mitralklappe mit zwei Segeln, auf der rechten Seite trennt die Trikuspidalklappe mit drei Segeln Vorhof und Herzkammer (Schmitz, 2020).

Die Segel haben eine Ventilfunktion, um den Blutfluss nur in eine Richtung zu ermöglichen. Das Blut kann aus dem Vorhof in den Ventrikel fließen, jedoch wird trotz eines Druckanstiegs im Ventrikel ein Blutrückfluss verhindert. An den Ausstrombahnen der Herzkammern liegen die zwei Taschenklappen. Die Pulmonalklappe befindet sich am Übergang zwischen rechter Herzkammer und dem Truncus pulmonalis, die Aortenklappe trennt den linken Ventrikel von der Aorta. Die Taschenklappen ermöglichen den Blutfluss während der Auswurfphase der Kammer, gleichzeitig unterbinden sie den Rückfluss des Blutes in die Kammer während der Erschlaffungsphase (Winkelmann, 2017). Die Anatomie des Herzens ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1:

Aufbau des Herzens mit Herzklappen



(Haas, 2023)

Die Herzklappen leiten sich vom Endokard ab und sind vollständig mit Endothel überzogen. Die bindegewebige Basis ist im Grunde aus zwei Schichten zusammengesetzt: die Fibrosa, eine derbe Schicht aus straffem kollagenem Bindegewebe und die Spongiosa, eine locker aufgebaute Schicht. Die Fibrosa ist mit dem Anulus fibrosus verbunden (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

1.1.3.2 Pathophysiologie der infektiösen Endokarditis

Die Entstehung einer Endokarditis erfordert das zeitgleiche Auftreten dreier unabhängiger Faktoren. Eine obligatorische Voraussetzung besteht in Läsionen an der Oberfläche der Herzklappen, die die Adhäsion der Bakterien und ihre Kolonisation fördern. Auch eine Bakteriämie, inklusive eines Organismus, der fähig ist, an das Klappengewebe anzuheften, sowie es zu besiedeln, ist unabdingbar. Darüber hinaus bedarf es der Bildung einer charakteristischen Vegetation, innerhalb der sich die Bakterien, geschützt in einer Matrix aus Serumproteinen (z.B. Fibrin) und Thrombozyten, vermehren können (Holland et al., 2016).

Unter normalen Bedingungen ist das Endokard widerstandsfähig gegenüber Infektionen. Jedoch können degenerative Vorgänge (Fibrosierung, Kalzifikationen), mechanische Läsionen durch Implantation von Fremdmaterial und turbulente Strömungen aufgrund von Herzklappenerkrankungen oder angeborenen Herzfehlern zu Endothelschädigungen führen (Thuny, 2016). Konsekutiv kommt es zu einer Thrombozyten- und Fibrinablagerung über einem interstitiellen Ödem, auch als nichtbakterielle thrombotische Endokarditis (NBTE) bezeichnet (Holland et al., 2016). Im Regelfall heilt diese Läsion innerhalb eines Tages ab. Kommt es jedoch in dieser Phase zu einer vorübergehenden Bakteriämie, kann dies in einer Kolonisation der NBTE resultieren (Glück & Salzberger, 2019).

Einige Organismen scheinen an Bestandteile des beschädigten Endothels oder der NBTE, wie Fibronectin, Laminin und Kollagen zu binden (Lowrance et al., 1990; Scheld et al., 1985). Andere Pathogene scheinen direkt an Endothelzellen zu binden und werden anschließend durch diese internalisiert (Hamill et al., 1986).

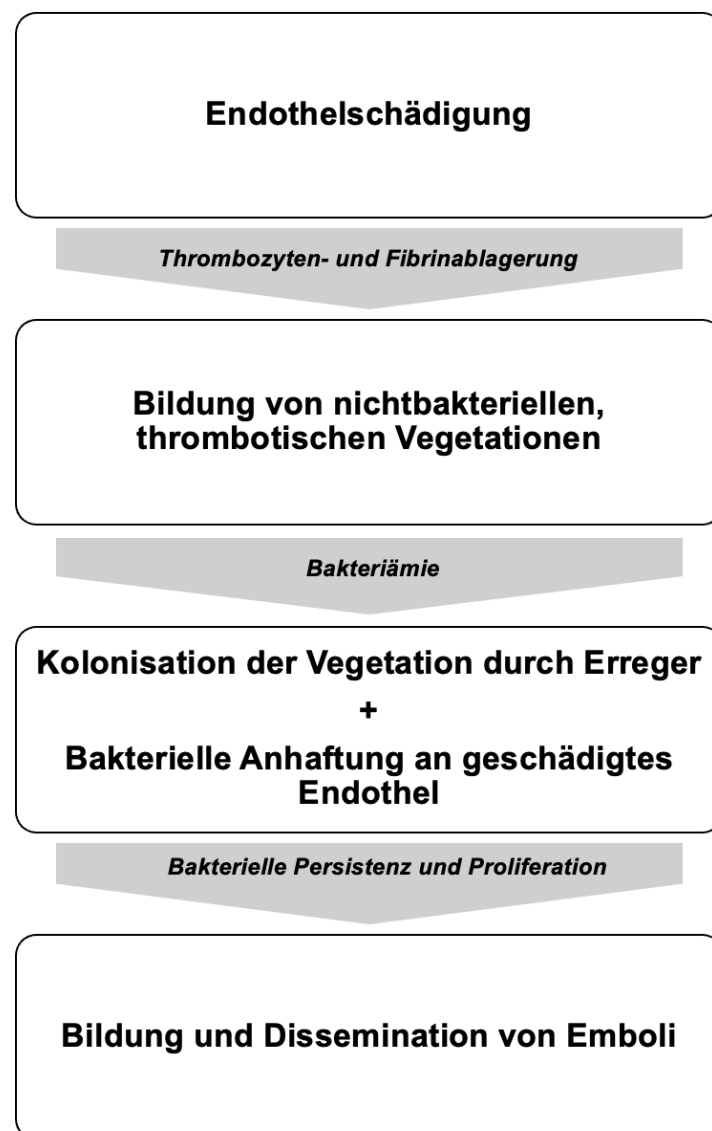
Durch eine Fibrinschicht vor dem Immunsystem geschützt, kommt es zu einer erhöhten Bakterienvermehrung. Darüber hinaus produzieren die Erreger einen Biofilm, der nicht nur weiteren Schutz vor körpereigenen Abwehrzellen bietet, sondern auch die Resistenz gegenüber Antibiotika steigert (Glück & Salzberger, 2019).

Klassischerweise befindet sich die Vegetation bei Mitralklappen- und Trikuspidalklappe in der Verschlusslinie eines Klappensegels, auf der zum Vorhof gerichteten Oberfläche. Bei den Aorten- und Pulmonalklappen liegen die Vegetationen auf der zum Ventrikel gerichteten Seite. Bestandteile der Vegetation können sich von der infizierten Herzklappe lösen und mit dem

arteriellen Blutstrom verschleppt werden. Diese sogenannten septischen Emboli können in sämtliche Organsysteme gelangen (Holland et al., 2016). Abbildung 2 fasst die Entstehung der infektiösen Endokarditis in Teilschritten zusammen.

Abbildung 2:

Pathogenese der infektiösen Endokarditis



1.1.4 Erregerspektrum der Endokarditis

80-90 % der infektiösen Endokarditiden werden durch die gram-positiven Kokken Staphylokokken-Spezies, Enterokokken-Spezies und Streptokokken-Spezies ausgelöst (Nappi et al., 2022). Doch haben sich in den letzten Dekaden die prozentualen Anteile

geändert. Bis Ende des 20. Jahrhunderts waren Streptokokken die häufigsten Erreger der Endokarditiden (Bayliss et al., 1983). Heute sind laut EURO-ENDO registry am häufigsten Staphylokokken (44,1 %), gefolgt von Enterokokken (15,8 %), verantwortlich. Orale Streptokokken spielen mit 12,3 % jedoch auch in Europa weiterhin eine nicht zu unterschätzende Rolle (Habib et al., 2019).

1.1.4.1 Staphylokokken-Endokarditis

Die Veränderung lässt sich auf eine Zunahme der oft mit Staphylokokken-Spezies vergesellschafteten „healthcare-associated“ Endokarditiden zurückführen (Glück & Salzberger, 2019). Unter diesen Begriff fallen definitionsgemäß infektiöse Endokarditiden, die sich entweder mehr als 48 Stunden nach Krankenhauseinweisung manifestieren oder IE, die im Zusammenhang mit signifikant invasiven Eingriffen innerhalb von sechs Monaten vor Diagnosestellung stehen (Lomas et al., 2010). Sie entstehen beispielsweise durch Infektionen und Kolonisation chirurgischer Wunden, sowie Infektionen von verbleibenden medizinischen Vorrichtungen (Foster, 1996). Zu diesen zählen zentrale Venenkatheter, Urinkatheter und Endotrachealtuben (Pietrocola et al., 2022).

Staphylococcus aureus besiedelt bei vielen gesunden Erwachsenen die Haut und Nasenschleimhäute (Taylor & Unakal, 2023). Koagulase-negative Staphylokokken wie *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* und *Staphylococcus capitis* stellen kommensale Hautkeime dar (Argemi et al., 2019). Eine Staphylokokken-Endokarditis ist mit einer schlechteren Prognose und gravierenderen klinischen Komplikationen verbunden, als Endokarditiden durch andere Bakterien (Han et al., 2017).

1.1.4.2 Enterokokken-Endokarditis

Der Genus Enterokokken besteht aus mehr als 40 verschiedenen Spezies, doch werden über 90 % der Enterokokken-Infektionen durch zwei Spezies ausgelöst: *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* (Van Tyne et al., 2013). Der Anstieg an Endokarditiden durch Enterokokken wie *Enterococcus faecalis* lässt sich wahrscheinlich mit einer älteren, multimorbiden Gesellschaft und Zunahme an Implantationen prothetischen Materials, aber auch durch häufig durchgeführte Operationen im Gastrointestinal- und Harntrakt, erklären (Dahl et al., 2019).

1.1.4.3 Streptokokken-Endokarditis

In den groß angelegten Studien der letzten Jahre zeigte sich meist *Staphylococcus aureus* als häufigster Erreger der Endokarditis (Habib et al., 2019; Toyoda, Chikwe, et al., 2017). Doch berichtete eine bevölkerungsbasierte landesweite spanische Studie, dass Endokarditiden durch Streptokokken weiterhin häufiger seien als IE durch *Staphylococcus aureus* (Olmos et

al., 2017). Eine dänische Studie zeigte, dass in der Familie der Streptokokken Bewohner der Mundhöhle wie Streptococcus mitis/oralis und Streptococcus sanguinis zu den häufigsten Erregern der IE gehören (Chamat-Hedemand et al., 2020).

1.1.4.4 Pilz-Endokarditis

Fungale Endokarditiden, meist ausgelöst durch Candida-Spezies und Aspergillus, kommen selten vor, enden aber oft fatal (Nappi et al., 2022). Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pilz-Endokarditis sind neben intravenösem Drogenmissbrauch und vorangehenden kardiovaskulären Operationen auch eine Immunsuppression und eine Langzeit-Therapie mit Antibiotika (Yuan, 2016).

1.1.5 Unterscheidung verschiedener Endokarditistypen

1.1.5.1 Die Prothesenendokarditis

1.1.5.1.1 Definition und Risikofaktoren der Prothesenendokarditis

Die Prothesenendokarditis stellt eine mikrobielle Infektion dar, die einen künstlichen Klappenersatz oder eine rekonstruierte native Klappe betrifft. Dabei sollte unterschieden werden, ob es sich um eine mechanische Klappenprothese, eine biologische Klappenprothese, ein Allograft, ein Homograft oder um eine reparierte native Klappe mit oder ohne Anuloplastie-Ring handelt (Piper et al., 2001). Risikofaktoren für eine Prothesenendokarditis sind neben fortgeschrittenem Alter und multivalvulären Eingriffen auch eine durchgemachte Endokarditis in der Vergangenheit, die zu einem Klappenersatz führte (Fariñas et al., 2006).

1.1.5.1.2 Frühe vs. Späte Prothesenendokarditis

Abhängig vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns wird die Prothesenendokarditis in eine frühe und eine späte Form eingeteilt. Prothesenendokarditiden, die innerhalb eines Jahres nach Klappenersatz auftreten, werden als früh bezeichnet und alle Infektionen, die nach mehr als einem Jahr postoperativ auftreten, als spät. Der Grund für diese Einteilung und seine klinische Bedeutung sind unterschiedliche Erregerspektren im Laufe der postoperativen Periode (Khalil & Soufi, 2024). Die meisten Prothesenendokarditiden treten innerhalb von 120 Tagen nach einer Herzklappenoperation auf (Siciliano et al., 2018).

Frühe Prothesenendokarditiden entstehen häufig durch intraoperative Kontamination und werden demnach durch Erreger ausgelöst, die bereits im Rahmen der Herzklappenoperation eingebracht wurden. Auch eine hämatogene Dissemination in der frühen postoperativen Periode kann verantwortlich sein (Ivanovic et al., 2019). Eine perioperative antibiotische Absicherung, Maßnahmen zur Infektionskontrolle und eine adäquate chirurgische Technik

sind somit wichtige Mittel, um eine „early-onset“ Endokarditis zu vermeiden (Palraj et al., 2015). In den ersten Tagen nach Einbringung der Ersatzklappe haben die Pathogene direkten Zugang zur Grenzfläche zwischen Prothese und Annulus, sowie zum Gewebe entlang der Naht im perivalvulären Gebiet. Die Mikroorganismen können an das Fibrinogen und Fibronectin des perivalvulären Gebiets anhaften (Khalil & Soufi, 2024). Außerdem können sie das perivalvuläre Gewebe angreifen, was zu Abszessen, Pseudoaneurysmen und Klappendehiszenzen führen kann. Die fehlende Endothelialisierung der mechanischen Prothese in den ersten postoperativen Monaten trägt zum Thromboserisiko bei (Ivanovic et al., 2019).

Erkrankungen, die zwei bis zwölf Monate postoperativ entstehen, also ein „später Ausbruch“ der frühen Prothesenendokarditis, können nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen zugeordnet werden (Khalil & Soufi, 2024). Manche Autoren betrachten die Phase zwischen zwei Monaten und einem Jahr sogar als eigenständig abzugrenzende Phase (Marechaux & Tribouilloy, 2016).

Frühe Prothesenendokarditiden innerhalb der ersten zwei Monate nach Klappenersatz werden zu einem großen Teil durch *Staphylococcus aureus*, koagulase-negativen Staphylokokken und Pilzen ausgelöst. Anschließend nimmt der Anteil an Enterokokken und Viridans-Streptokokken zu (Ivanovic et al., 2019).

Späte Prothesenendokarditiden unterscheiden sich auch hinsichtlich der Pathophysiologie von den frühen Prothesenendokarditiden. Der Nahtring, sowie zusätzlich verwendete Nähte sind ein paar Monate nach Operation endothelialisiert. Die Anhaftung gestaltet sich folglich für die Organismen schwer, außer wenn thrombotisches Material vorhanden ist. Dieses thrombotische Material kann durch Gewebsveränderungen an der Klappe und im paravalvulären Bereich entstehen und dient als Adhäsionsmedium für Organismen (Khalil & Soufi, 2024). Das perivalvuläre Gewebe ist bei späten Prothesenendokarditiden seltener betroffen als bei frühen. Das Erregerspektrum später Prothesenendokarditiden ähnelt dem Erregerspektrum von Endokarditiden natürlicher Klappen (Ivanovic et al., 2019).

1.1.5.1.3 Epidemiologie der Prothesenendokarditis

Laut EURO-ENDO registry beträgt der gegenwärtige Anteil der Prothesenendokarditiden 30 % der Endokarditiden in Europa, gleichzeitig nahm ihre Häufigkeit in den letzten Jahren deutlich zu. Prothesenendokarditiden wiesen eine Krankenhausmortalität von 19,9 % auf, für Endokarditiden der nativen Klappen ergab sich ein Wert von 16,2 % (Habib et al., 2019).

Zwischen 2017 und 2018 betrug die Endokarditis-Inzidenz für Menschen mit Herzklappenersatz in einer dänischen Studie 10,0 je 1000 Personenjahre (Hadji-Turdeghal et

al., 2023). In einer weiteren Studie wurde das Wiederauftreten einer bakteriellen Endokarditis bei mechanischen und biologischen Klappenersatz während einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren verglichen. Die Autoren stellten fest, dass das Risiko eines erneuten Auftretens der Endokarditis bei Patienten mit biologischen Herzklappen signifikant höher war als bei Patienten mit mechanischen Herzklappen (6,3 % vs. 4,6 %) (Havers-Borgersen et al., 2020). Eine Meta-Analyse ergab, dass das Risiko einer erneuten Endokarditis für Patienten mit biologischer Herzklappe um 75 % höher ist als bei Patienten mit mechanischen Klappen (Tao et al., 2017). Für Glaser et al. (2017) könnte die allmähliche strukturelle Degeneration von Bioprothesen die Einnistung von Bakterien und die daraus resultierende Infektion begünstigen.

43 % der Patienten einer italienischen Studie, die Endokarditiden an Ersatzklappen untersuchte, waren frühe Prothesenendokarditiden, 57 % späte Prothesenendokarditiden. Dabei war die Aortenklappe in 66,5 % der Fälle betroffen, die Mitralklappe folgte mit 40,7 %. Bei nur 2,9 % der Erkrankten war die Trikuspidalklappe involviert, eine Beteiligung mehrerer Klappen trat bei 7,2 % der Patienten auf (Luciani et al., 2017).

1.1.5.1.4 Die infektiöse Endokarditis nach TAVI

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich zu einer sicheren und unverzichtbaren Behandlungsoption für Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko entwickelt. Da sich die Therapieergebnisse nach TAVI in den letzten Jahren deutlich verbessert haben, stellt diese Prozedur mittlerweile auch eine geeignete Alternative zum chirurgischen Klappenersatz bei Patienten mit mittlerem Risiko dar (Hecker et al., 2018).

Bei der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation erfolgt zunächst eine Ballondilatation der stenosierten Klappe, danach wird kathetergestützt eine künstliche Klappe eingesetzt. Bei dieser Kunstklappe handelt es sich um eine biologische Klappe, die in einen Metallstent eingenäht ist. Diese Operation kann ohne iatrogene Kardioplegie und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Der Zugang für den Katheter mit aufgebrachter TAVI-Klappe kann transfemoral erfolgen. Darüber hinaus kann ein direkter aortaler Zugang oder ein transapikaler Zugang gewählt werden (Liebold et al., 2012).

Eine Studie, die Endokarditis nach TAVI mit Endokarditis nach chirurgischem Aortenklappenersatz verglich, kam zu dem Ergebnis, dass sich das kumulative 5-Jahres Risiko einer Endokarditis nach TAVI mit 5,8 % nicht signifikant von der Inzidenz nach chirurgischem Aortenklappenersatz unterschied. Doch zeigte sich, dass die Endokarditis nach TAVI mit einer schlechteren Prognose verbunden war, denn die Krankenhausmortalität lag bei 20,9 %, bei chirurgischem Klappenersatz waren es 14 % (Butt et al., 2019).

Streptokokken (28,9 %), Enterokokken (26,2 %) und Staphylococcus aureus (21,5 %) sind die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei TAVI-Endokarditiden. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis nach TAVI konnte im frühen perioperativen Zeitraum beobachtet werden, Infektionen in dieser Phase wurden meist durch Enterokokken ausgelöst (Stortecky et al., 2020).

1.1.5.2 Die Rechtsherz-Endokarditis

Die Rechtsherz-Endokarditis war mit 13,8 % der Endokarditisfälle im EURO-ENDO registry deutlich seltener als die Linksherz-Endokarditis (Habib et al., 2019). Dies könnte durch drei wesentliche Faktoren erklärt werden. Zum einen kommen pathologische Zustände, wie kongenitale Malformationen, an Klappen des rechten Herzens deutlich seltener vor. Zum anderen weist das rechte Herz einen reduzierten Sauerstoffgehalt auf und die Klappen des rechten Herzens werden durch kleinere Druckgradienten belastet (Milhorn, 1992). Auch wenn sie des Öfteren bei Patienten mit intrakardial implantierten Geräten, zentralen Venenkathetern oder bei Hämodialyse vorkommt, stellt das Hauptrisiko der intravenöse Drogenmissbrauch dar (Lechner, 2020).

In circa 90 % der Fälle ist die Trikuspidalklappe betroffen (Muñoz & Vargas, 2019). Rechtsherzendokarditiden werden mit 44,3-65 % der Fälle überwiegend durch Staphylococcus aureus ausgelöst (Georges et al., 2018; Stavi et al., 2019; Yuan, 2014). Im Vergleich zur Linksherzendokarditis gestaltet sich die Prognose einer Rechtsherzendokarditis besser (Muñoz & Vargas, 2019). Dafür könnten mehrere Gründe eine Rolle spielen: die Patienten sind meist jünger und Dysfunktionen der Trikuspidalklappe wirken sich, verglichen mit Aorten- oder Mitralklappe, weniger auf die Hämodynamik aus. Auch systemische Embolien, sowie Abszessbildungen kommen seltener vor (Shmueli et al., 2020).

Eine Studie von Stavi et al. (2019) ergab eine Krankenhaussterblichkeit von 2,6 % bei Rechtsherzendokarditiden versus 17 % bei Linksherzendokarditiden. Zudem war auch die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate bei Linksherzendokarditiden mehr als doppelt so hoch.

1.1.5.3 Die Endokarditis im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten

Die Endokarditis im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten stellt eine schwerwiegende Komplikation einer Implantation von Herzschrittmachern und kardioverter Defibrillatoren dar (Osmonov et al., 2013). Ergebnisse einer spanischen Studie zeigten, dass mehr als 10 % der Endokarditis Patienten Vegetationen an intrakardialen Geräten aufweisen (Mateos Gaitán et al., 2020).

Bei der Insertion werden Elektroden in eine große Vene eingebracht, die zum Gewebe des rechten Atriums und Ventrikels führt. Dadurch können Mikroorganismen direkt zu endokardialen Gewebe und Klappen gelangen. Meist ist die Trikuspidalklappe betroffen, denn durch diese gelangt die Elektrode in den rechten Ventrikel (Edelstein & Yahalom, 2009).

In der Literatur werden zwei verschiedene Mechanismen als potenzielle Auslöser einer Endokarditis im Zusammenhang mit kardialen Geräten beschrieben. Eine Kontamination der Bestandteile des intrakardialen Gerätes mit Erregern während der Implantation, oder auch während darauf folgenden Manipulationen, kann zu einer klinischen Infektion führen (Nagpal et al., 2012). Der zweite Mechanismus ist eine von einem sonstigen Infektionsherd ausgehende Streuung der Infektionserreger, die über den Blutkreislauf zu Anteilen des kardialen Gerätes gelangt (Arif et al., 2016). Der Großteil dieser speziellen infektiösen Endokarditis wird durch Staphylokokken ausgelöst (Arif et al., 2016; Mateos Gaitán et al., 2020; Nagpal et al., 2012).

1.1.6 Diagnose der Endokarditis

Für die Diagnose der infektiösen Endokarditis ist neben der klinischen Präsentation die mikrobiologische Diagnostik von großer Bedeutung. Aber auch bildgebende Verfahren, vorrangig die Echokardiographie, spielen eine Rolle (Glück & Salzberger, 2019).

1.1.6.1 Klinisches Bild und Befunde

Die Gesamtheit der Endokarditis-Symptome kann sich äußerst variabel zeigen (Lechner, 2020). Pyrexie tritt bei fast 90 % der Endokarditispatienten auf (Tornos, 2016). Fieber kann aber auch gänzlich fehlen, beispielsweise bei älteren Patienten, einer Infektion mit bestimmten Keimen wie *Coxiella burnetii*, oder auch bei einer vorangehenden Behandlung mit Antibiotika (Glück & Salzberger, 2019). Häufig wird die Infektion von Inappetenz und Gewichtsabnahme begleitet. Auch Schüttelfrost kann auftreten (Pepi & Muratori, 2023). Neu aufgetretene Herzgeräusche können bei ca. 85 % der Patientenfälle auskultiert werden (Lechner, 2020). Veränderungen bereits bestehender Herzgeräusche treten selten auf (Tornos, 2016). Beides lässt sich auf Veränderungen der Blutströmung bei Vegetationen, sowie die entzündungsbedingte, fortschreitende Zerstörung der Herzklappen zurückführen (Glück & Salzberger, 2019). Daneben zählen embolische Ereignisse zu häufigen, sowie lebensbedrohlichen Komplikationen einer Endokarditis (Hu et al., 2021). Renale Manifestation zeigen sich in Glomerulonephritis, sowie Hämaturie (Tornos, 2016). Weitere mögliche Symptome sind neben Splenomegalie auch kutane Manifestationen durch Mikroembolien wie Splinter-Hämorrhagien (feine, lineare subunguale Einblutungen), Janeway-Läsionen (kleine gerötete oder hämorrhagische Hautveränderungen der Handinnenflächen oder Fußsohlen),

Osler'sche Knötchen (kleine, dolente, subkutane Noduli an Fingern und Zehen), Hämorrhagien der Konjunktiva, sowie Roth'sche Flecken (retinale Einblutungen) (Glück & Salzberger, 2019).

1.1.6.2 Mikrobiologische und histopathologische Diagnostik

Der Nachweis und die Identifikation von Erregern ist ein wesentlicher Schritt in der Diagnosestellung der infektiösen Endokarditis. Zusätzlich kann durch die Keimbestimmung das Risiko der Infektion abgeschätzt werden, da beispielsweise Erreger wie *Staphylococcus aureus* öfter zu schwereren Krankheitsverläufen führen als Enterokokken (Lechner, 2020).

Da die Endokarditis eine endovaskuläre Infektion darstellt, die mit einer kontinuierlichen Anwesenheit von infektiösen Erregern im Blutkreislauf einhergeht, gilt die Untersuchung von Blutkulturen als Standard der Erregeridentifikation (Liesman et al., 2017). Die ESC empfiehlt dabei die Abnahme von mindestens 3 Blutkulturpaaren, bestehend aus jeweils einer aeroben und einer anaeroben Blutkulturflasche. Diese sollten im Abstand von 30 Minuten und nach Möglichkeit von peripheren Venen, sowie unter sterilen Bedingungen entnommen werden (Habib et al., 2015). Bei den meisten Endokarditis auslösenden Keimen reicht die Standardinkubationszeit von 5 Tagen für einen Keimnachweis aus (Liesman et al., 2017). Der Nachweis langsam wachsender Mikroorganismen wie Erreger der sogenannten HACEK-Gruppe erfordert eine längere Kultivierung von bis zu zwei Wochen, sowie spezielle Kulturbedingungen (Lechner, 2020). Wenn bei einem Patienten mit Verdacht auf Endokarditis ein Keim isoliert werden kann, muss sich dieser Untersuchung immer eine antimikrobielle Empfindlichkeitstestung anschließen, da nur so eine Antibiotikatherapie optimal angepasst werden kann (Glück & Salzberger, 2019).

Als negative Blutkulturen gelten Proben, bei denen mit herkömmlichen Methoden kein positiver Keimnachweis gelingt. Diese kommen bei bis zu 31% der Endokarditisfälle vor (Habib et al., 2015). Dafür verantwortlich ist meist eine vor Abnahme der Blutproben begonnene Therapie mit Antibiotika. Die „wahre“ kulturnegative Endokarditis wird durch anspruchsvolle Organismen ausgelöst, die durch klassische mikrobiologische Methoden oft nicht detektiert werden können (Holland et al., 2016). Im Zusammenhang mit kulturnegativen Endokarditiden ohne vorangegangene Antibiotikatherapie werden oft *Coxiella burnetii* und *Bartonella* Spezies genannt. Bei diesen Erregern können serologische Tests zur Detektion der Erreger herangezogen werden (Liesman et al., 2017). Darüber hinaus stehen blutuntersuchende Polymerasekettenreaktion-Tests (PCR-Tests) als eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Verfügung (Habib et al., 2015).

Biopsien der Herzklappen, die im Rahmen von operativen Eingriffen bei Endokarditis Patienten entnommen wurden, können auch zur Erregeridentifizierung herangezogen werden (Shrestha et al., 2015). In ausgewählten Laboratorien können die Infektionserreger mit Hilfe von 16S-ribosomale Ribonukleinsäure (rRNA) Gensequenzierung oder gezielter Untersuchung auf bestimmte Keime identifiziert werden (Glück & Salzberger, 2019). Diese Methode zeigt sich in mehreren Studien als sehr nützliches diagnostisches Mittel (Armstrong et al., 2021; Shrestha et al., 2015).

Auch histopathologischen Untersuchungen des entnommenen Klappenmaterials, wie verschiedene Färbungen und unterschiedliche immunhistochemische Methoden, können Aufschluss über beteiligte Erregerarten geben. Darüber hinaus erleichtern histopathologische Untersuchungen die Detektion nichtinfektiöser Endokarditiden, die beispielsweise durch Neoplasien, aber auch Autoimmunerkrankungen entstehen können (Liesman et al., 2017). Kritische Stimmen bemängeln jedoch auch den klinischen Mehrwert der histologischen Aufarbeitung (Zauner et al., 2013).

Die korrekte und zeitnahe Identifizierung der auslösenden Erreger hat einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Verzögerungen bei der Erregeridentifikation führen oft zu einer verspäteten Einleitung einer effektiven antimikrobiellen Therapie (Liesman et al., 2017).

1.1.6.3 Bildgebende Diagnostik

Patienten mit Verdacht auf Endokarditis sollten zuerst mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE) untersucht werden, auch wenn dieses Verfahren als sehr untersucherabhängig gilt. Neben der TTE steht auch die transösophageale Echokardiographie (TOE) zur Verfügung (Thalhammer et al., 2016). Die TOE gilt als Ergänzung der TTE und sollte zur Verdeutlichung des TTE-Befundes herangezogen werden oder wenn trotz negativem TTE-Befund ein dringender Verdacht auf Endokarditis besteht. Bei Patienten mit Herzklappenersatz oder intrakardialen Geräten ist die TTE sogar Mittel der ersten Wahl (Habib et al., 2015). Bei beiden echokardiographischen Verfahren stützt man sich auf folgende Befunde: endokarditische Vegetationen, Abszesse, sowie neu auftretende Dehiscenz bei prothetischen Klappen (Lechner, 2020).

Bei der Diagnostik von Vegetationen auf nativen und prothetischen Klappen unterscheiden sich beide Verfahren in ihrer Sensitivität. Diese beträgt bei der TTE für native Klappen 70% und für künstliche Klappen 50%, bei der TOE liegt die Sensitivität in beiden Fällen über 90%. In Bezug auf die Spezifität liegen die Werte bei TTE und TOE bei rund 90% (Habib et al., 2015).

Die Echokardiographie nimmt jedoch nicht nur bei der primären Diagnostik eine Schlüsselrolle ein, sondern auch bei der Verlaufskontrolle der Endokarditis. Hier dient sie der frühzeitigen Erkennung von Komplikationen, sowie der Darstellung der Vegetationsgrößen (Thalhammer et al., 2016).

Neben der klassischen Echokardiographie können die dreidimensionale TOE, die kardiale Computertomographie, die kardiale Magnetresonanztomographie, das F-FDG PET/CT oder das Leukozyten SPECT/CT als weitere bildgebende Verfahren herangezogen werden (Holland et al., 2016). Dabei zeigen Computertomographie und nukleare Verfahren ihren diagnostischen Mehrwert vor allem bei paravalvulärer Beteiligung, prothetischen Klappen und kardial implantierten elektronischen Geräten (Horgan et al., 2020).

1.1.6.4 Die Duke-Kriterien

Die klinische Diagnose der Endokarditis stützt sich auf die sogenannten Duke-Kriterien, die erstmals 1994 veröffentlicht wurden (Durack et al., 1994). Sechs Jahre später wurden sie durch Li et al. (2000) modifiziert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Die modifizierten Duke-Kriterien

Duke-Hauptkriterien
<u>A. Nachweis einer infektiösen Endokarditis durch Blutkultur</u> Mikroorganismen, die typischerweise bei einer IE vorkommen (mindestens zwei unabhängige positive Blutkulturen): -Staphylococcus aureus -Streptococcus viridans -Streptococcus gallolyticus (bovis) -Organismen der HACEK Gruppe -ambulant erworbene Enterokokken (bei Fehlen eines primären Focus) ODER Mikroorganismen, die bei IE vorkommen können aus wiederholt positiven Blutkulturen -mind. zwei positive Blutkulturen, abgenommen im Abstand von mind. 12 Stunden - oder -drei positive Blutkulturen bzw. die Mehrzahl von vier oder mehr abgenommen Blutkulturen (erste und letzte Probe müssen dabei im Abstand von mindestens einer Stunde abgenommen worden sein) ODER positive Blutkultur auf Coxiella burnetti oder Phase 1-IgG-Antikörper Titer für C. burnetti >1:800
<u>B. Evidenz endokardialer Beteiligung</u> Positives Echokardiogramm für IE definiert als: -bewegliche intrakardiale Masse auf einer Herzklappe oder dem Klappenhalteapparat in Richtung des Regurgitationsjets -bewegliche intrakardiale Masse auf einem implantierten Device, bei Fehlen einer alternativen anatomischen Erklärung -Abszess -neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese
<u>C. Neu aufgetretene Klappeninsuffizienz</u> (Verschlechterung oder Veränderung eines bereits existierenden Herzgeräusches ist nicht ausreichend)
Duke-Nebenkriterien
A. Prädisposition: prädisponierender Herzfehler oder intravenöser Drogenabusus B. Fieber über 38,0°C C. Gefäßbefunde: größere arterielle Embolie, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakraniale oder konjunktivale Blutungen, Janeway-Läsionen D. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler'sche Knötchen, Roth'sche Flecken, Nachweis von Rheumafaktoren E. Mikrobiologische Hinweise: positive Blutkultur, die nicht die Hauptkriterien erfüllt oder serologischer Hinweis für eine Infektion mit zur IE passenden Erregern

Anmerkung. In Anlehnung an *Proposed modifications to the Duke criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis* von Li et al., 2000, S. 637. Copyright 2024 von Oxford University Press.

Dabei ist die Diagnose einer Endokarditis definitiv, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien erfüllt sind. Von einer

wahrscheinlichen Endokarditis wird ausgegangen, wenn ein Hauptkriterium plus ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien erfüllt werden. Darüber hinaus kann bei einer Befundlage, die nicht den Merkmalen einer definitiven Endokarditis entspricht, aber gleichzeitig keine Endokarditis ausschließt, auch eine wahrscheinliche Endokarditis angenommen werden. Eine Endokarditis kann ausgeschlossen oder als unwahrscheinlich erachtet werden, wenn 1. eine eindeutige andere Diagnose vorliegt, 2. eine Heilung nach weniger als viertägiger Therapie mit Antibiotika eintritt, oder sich 3. die Endokarditis im Operationspräparat oder in der Autopsie innerhalb von 4 Tagen nach Einleitung einer antibiotischen Therapie nicht nachweisen lässt (Glück & Salzberger, 2019).

Die Diagnosestellung mit Hilfe der Duke-Kriterien ist jedoch nicht unumstritten. Bei fast 30% der operativ behandelten Endokarditis Patienten einer amerikanischen Studie konnte anhand der Duke-Kriterien keine infektiöse Endokarditis festgestellt werden (Shrestha et al., 2017).

1.1.7 Therapie der Endokarditis

Für eine erfolgreiche Behandlung der Endokarditis ist eine vollständige Eliminierung des Krankheitserregers durch antimikrobielle Medikamente erforderlich. Die Chirurgie unterstützt diesen Vorgang, indem infiziertes Material entfernt wird und Abszesse drainiert werden (Habib et al., 2015).

1.1.7.1 Antimikrobielle Therapie

Als antimikrobielle Wirkstoffe sollten vorzugsweise bakterizide Antibiotika zum Einsatz kommen. Gleichzeitig sollte die Therapie einen kontinuierlich hohen Wirkspiegel der Medikamente in den Vegetationen erzeugen. Dafür müssen die Antibiotika hochdosiert und parenteral verabreicht werden. Der Eagle-Effekt erschwert dabei die Therapie, denn wenn die Erregerdichte in den Vegetationen hoch ist, aber gleichzeitig der bakterielle Stoffwechsel, besonders der Zellwandstoffwechsel, heruntergefahren ist, können β -Laktam-Antibiotika und Glykopeptide hier nur sehr begrenzt wirken. Deswegen sollten gleichzeitig auch intrazellulär wirkende Antibiotika, wie beispielsweise Aminoglykoside, angewandt werden (Glück & Salzberger, 2019).

Die Dauer der medikamentösen Therapie richtet sich nach der Penetrationsfähigkeit des verwendeten Antibiotikums in die Vegetationen sowie seiner bakteriziden Aktivität. Darüber hinaus scheint auch die Klappenposition eine Rolle zu spielen, denn Rechtsherzendokarditiden neigen zu einer reduzierten Bakteriendichte, die in einer verkürzten Therapiedauer resultiert (Holland et al., 2016). So sollte die antibiotische Behandlungszeit bei einer Infektion einer künstlichen Klappe mindestens 6 Wochen dauern. Im Gegensatz dazu ist

die Antibiotikatherapie bei Nativklappen-Endokarditiden nach 2-6 Wochen abgeschlossen (Habib et al., 2015).

Antibiotika Toleranzen, bei denen zwar das Erregerwachstum gehemmt wird, aber die Antibiotika nicht zur Abtötung der Mikroben führen, stellen neben Resistenzen ein weiteres Hindernis für eine erfolgreiche Antibiotikatherapie dar (Lechner, 2020). Denn die Einstellung der Therapie kann zu einem erneuten Wachstum der Erreger führen (Habib et al., 2015).

Bei Endokarditis-Verdacht sollte nach Abnahme der Blutkulturen mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie begonnen werden (Lechner, 2020). Diese setzt sich nach der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus Ampicillin, Flucloxacillin und Gentamicin zusammen, wenn natürliche Klappen oder prothetische Klappen, die vor mehr als einem Jahr eingesetzt worden sind, betroffen sind. Im Falle einer Penicillin-Allergie ist Vancomycin in der Kombination mit Gentamicin die Therapie der Wahl. Ist eine Prothese, die vor weniger als einem Jahr eingesetzt wurde, von der Infektion betroffen, sollte eine Behandlung mit Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin eingeleitet werden. Nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde sollte die antibiotische Therapie auf den nachgewiesenen Erreger angepasst werden (Habib et al., 2015).

Da sich die vorliegende Arbeit vor allem auf die Rolle oraler Keime bei infektiösen Endokarditiden fokussiert, wird im Folgenden die antibiotische Behandlung bei oral-assoziierten Endokarditiden genauer erörtert. Orale Streptokokken wurden früher Viridans-Streptokokken genannt, da sie auf bluthaltigen Nährböden zur alpha-Hämolyse oder „Vergrünung“ neigen. Die Hämolyse wird unter anderem zur Identifizierung bakterieller Erreger verwendet. Bei der alpha-Hämolyse wird das Hämoglobin der Erythrozyten durch freigesetztes Wasserstoffperoxid oxidiert. Die daraus resultierende Bildung von Methämoglobin führt zu einer graugrünen Zone um die bakteriellen Kolonien (Hof, 2022).

Die oralen Streptokokken als Viridans-Streptokokken zu bezeichnen ist jedoch inkorrekt, da sie vereinzelt auch beta- oder gamma-Hämolyse zeigen. Dennoch wird dieser Name oftmals weiter in Veröffentlichungen verwendet (Abranches et al., 2018). Im Zuge der beta-Hämolyse lösen hämolysierende Streptokokken die Erythrozyten vollständig auf, dadurch entsteht ein durchsichtiger Hof um die Kolonien. Die gamma-Hämolyse bezeichnet die fehlende Hämolyse im Blutagar (Hof, 2022).

Zu den Viridans-Streptokokken gehören unter anderem typische Mundhöhlenkeime wie *S. mutans*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. oralis*, aber auch der *S. gallolyticus* (Doern & Burnham, 2010). Die Therapieempfehlungen bei einer Endokarditis durch orale Streptokokken richten sich unter anderem nach der Penicillin-Empfindlichkeit der Erreger.

Liegt eine Infektion mit Penicillin-sensiblen Streptokokken (minimale Hemmkonzentration (MHK) ≤ 0.125 mg/l) vor, sollte für 4 Wochen mit Penicillin G behandelt werden. Bei jüngeren Patienten und leichteren Krankheitsverläufen kann die Therapie mit einer Kombination aus Penicillin und Gentamicin auf 2 Wochen verkürzt werden. Handelt es sich jedoch um Streptokokken mit einer geringeren Penicillin-Sensibilität (MHK zwischen 0.125 mg/l und 0.5 mg/l) und einen komplizierteren Krankheitsverlauf, große Vegetationen oder eine Prothesenendokarditis muss für vier Wochen oder länger mit Penicillin G und in den ersten zwei Wochen zusätzlich mit Gentamicin therapiert werden. Bei Vorlage einer Penicillin-Allergie muss auf Ceftriaxon oder Vancomycin ausgewichen werden. Das Mittel der Wahl bei Penicillin-resistenten Streptokokken ist Ceftriaxon, aber auch Vancomycin plus Gentamicin stellt eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar. Eine Endokarditis mit nutritionvarianten Streptokokkenarten wie *Abiotrophia defectiva* und *Granulicatella adiacens* sollte wegen eines erhöhten Rezidivrisikos für 6 Wochen mit dem gleichen Therapieschema wie Streptokokken mit reduzierter Penicillin-Sensibilität angegangen werden (Glück & Salzberger, 2019).

1.1.7.2 Operative Therapie

1961 wurde die erste operative Versorgung einer Endokarditis bei einer Trikuspidalklappe mit Candida Vegetation durchgeführt (Kay et al., 1961). Die operative Behandlung der Endokarditis hat zwei primäre Ziele, nämlich die vollständige Entfernung des infizierten Gewebes und die Wiederherstellung der kardialen Morphologie. Letzteres erfolgt durch einen Klappenersatz oder eine Klappenreparatur (Habib et al., 2015). Die IE-Operationsquote des EURO-ENDO registry lag bei 51,2% (Habib et al., 2019).

1.1.7.2.1 Indikationen für eine operative Therapie

Die Indikationen für eine operative Versorgung der Endokarditis sind zahlreich. Neben kongestiver Herzinsuffizienz, periannulärer Ausbreitung der Infektion wie Abszesse und Fisteln, können auch systematische Embolien, persistierende Sepsis und zerebrovaskuläre Komplikationen operative Indikationen darstellen. Auch eine Infektion mit schwer therapierbaren Erregern wie beispielsweise MRSA und Pilzen kann eine operative Intervention erfordern. Darüber hinaus sollten frühe Endokarditiden prothetischer Klappen, wie auch alle Prothesenendokarditiden durch den Erreger *Staphylococcus aureus* und späte Prothesenendokarditiden mit Herzversagen, ausgelöst durch Obstruktionen oder Prothesendehiszenzen, operativ versorgt werden (Prendergast & Tornos, 2010).

1.1.7.2.2 Prä- und perioperatives Management

Der Patient sollte zum Zeitpunkt der Operation bereits effektiv mit Antibiotika vorbehandelt sein (Pettersson & Hussain, 2019). Eine präoperative koronare Angiographie ist bei

bestimmten Risikofaktoren, wie beispielsweise eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit, angezeigt. Konnte bei der Fokussuche ein potenzieller Entzündungsherd ausgemacht werden, sollte dieser möglichst vor der Klappenoperation saniert werden (Habib et al., 2015). Die intraoperative transösophageale Echokardiographie dient der präzisen Ermittlung der Infektionslokalisation, sowie des Infektionsausmaßes. Darüber hinaus erlaubt sie eine gewisse intraoperative Führung, sowie eine leichtere Beurteilung des Operationsergebnisses (Shapira et al., 2007).

1.1.7.2.3 Operative Zugänge und Methoden

Bis auf wenige Ausnahmen gilt die mediane Sternotomie als empfohlener Zugang. Hierbei lassen sich häufig auftretende unerwartete Befunde, sowie fortgeschrittene Erkrankungen gut freilegen. Durch radikales Debridement soll das komplette infizierte und nekrotische Gewebe, sowie Fremdmaterial entfernt werden, sodass die verbleibende infektiöse Belastung minimiert wird und somit optimale Bedingungen für die körpereigene Abwehr, wie auch die antibiotische Therapie geschaffen werden (Pettersson & Hussain, 2019).

Die Operationsindikationen einer Endokarditis sind in den amerikanischen und europäischen Leitlinien klar festgelegt (Habib et al., 2015; Pettersson et al., 2017). Indessen ist die Wahl der Operationsmethoden nicht klar definiert. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der Entscheidung Klappenreparatur versus Klappenersatz. Dabei muss abgewogen werden, inwiefern die Infektion die Realisierbarkeit und Haltbarkeit einer Klappenreparatur beeinflusst. Andererseits muss auch das Risiko einer Reinfektion nach Klappenersatz bedacht werden (Antunes, 2018).

Bei einer Endokarditis der Mitral- oder Trikuspidalklappe ohne signifikante Zerstörung des Gewebes sollte, wenn realisierbar, die Klappenreparatur bevorzugt werden (de Kerchove et al., 2007). Ein Mitralklappen-Ersatz sollte bei ausgedehnten Infektionen, die mehr als einen Flügel betreffen, durchgeführt werden und wenn es sich um eine Protheseninfektion handelt (Nappi et al., 2018). Eine Studie aus dem Jahr 2020 kam zu dem Ergebnis, dass bei zwei Drittel der Patienten mit Mitralklappenendokarditis eine Reparatur der Klappe durchgeführt werden kann (Defauw et al., 2020). Zudem konnten eine amerikanische Studie zeigen, dass die 12-Jahres Überlebensrate der Endokarditispatienten bei Mitralklappenreparatur um 15,3% höher war als bei einem Mitralklappenersatz (Toyoda, Itagaki, et al., 2017).

Eine Metaanalyse, die sich mit der chirurgischen Versorgung von Trikuspidalklappenendokarditiden befasste, kam zu dem Ergebnis, dass in 41 % der Fälle ein Klappenersatz und in 59 % eine Reparatur durchgeführt wurde. Reparaturmethoden waren neben Vegektomie, der De Vega Plastik, dem Einsatz eines Anuloplastie-Ringes und der

Bikuspidisierung auch die Patchaugmentation der Segel. In Bezug auf Langzeitüberlebensraten lieferten Klappenreparatur und Klappenersatz ähnliche Ergebnisse, doch war die Klappenreparatur mit einem kleineren Risiko für ein Wiederauftreten der Endokarditis, sowie Reoperationen, verbunden (Yanagawa, Elbatarny, et al., 2018).

Bei Aortenklappeninfektionen stellt der Ersatz mit mechanischen oder biologischen Klappen die Therapie der Wahl dar (Habib et al., 2015). Eine Reparatur der Aortenklappe ist nur bei kleinen Läsionen möglich, wie streng lokalisierten Perforationen der Segel oder Vegetationen, die die Klappenstruktur nicht bedeutend verändern (Antunes, 2018). Der Aortenklappenersatz mit Homografts stellt vor allem bei gleichzeitigem periannulären Abszess eine beliebte Therapiemethode dar (Solari et al., 2016). Eine Metaanalyse zeigte ähnliche Überlebens- sowie Reoperationsraten für Homografts und konventionelle Prothesen. Auch das Risiko einer erneuten Endokarditis war in beiden Gruppen ähnlich (Yanagawa, Mazine, et al., 2018).

1.2 Herzklappenersatz

Leidet ein Patient an einer Herzklappenerkrankung, stellt der Herzklappenersatz eine Therapiemöglichkeit dar. Dabei wird die dysfunktionale native Herzklappe durch eine Prothese ersetzt. Dafür stehen mechanische und biologische Prothesen zur Verfügung (Kostyunin et al., 2020).

Im Jahre 1954 berichteten Hufnagel und Kollegen von der ersten erfolgreichen Implantation einer künstlichen Herzklappe bei einem Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz. Dabei wurde eine sogenannte Kugelklappenprothese in die Pars thoracica der Aorta descendens eingebracht (Hufnagel et al., 1954). Diese wegbereitende Prozedur führte zur Entwicklung der revolutionären Technik des Herzklappenersatzes, die heute, durch große Fortschritte in den Bereichen Technologie, Chirurgie und Anästhesie, eine Routinemaßnahme mit geringer Mortalität darstellt (Brandt & Pibarot, 2021).

Der „Deutsche Herzbericht 2021“ dokumentiert 8049 sogenannte SAVRs (surgical aortic valve replacements), die 2020 in Deutschland durchgeführt wurden. Dabei wurde in 89,4 % der Fälle eine biologische Klappe und in 10,3 % eine mechanische Klappe implantiert. Nur bei 25 Patienten wurde der Ersatz mit einem sogenannten Homograft, also einer menschlichen Aortenklappe, durchgeführt. Die Katheter-gestützt-interventionelle Therapie der Aortenklappenerkrankung (TAVI) wurde in 21.544 Fällen durchgeführt (Fleck & Heinemann, 2022).

1.2.1 Mechanische Herzklappen

Die Herstellung mechanischer Herzklappen erfolgt allein durch künstliche Materialien. Dabei kommen Metalle wie Titan und Kobalt, pyrolytischer Kohlenstoff und Polymere zum Einsatz, mit dem Ziel, eine mechanische Stabilität und Langlebigkeit zu erzeugen. Es wird zwischen den mittlerweile obsoleten Kugel-Käfig Prothesen (z.B. Starr-Edwards), den Kippscheiben Prothesen (z.B. Björk-Shiley), den Doppelflügel Prothesen (z.B. St. Jude Medical) und ihren Modifikationen unterschieden. Die Doppelflügelprothesen werden heutzutage am häufigsten eingesetzt. Die Hauptkomponenten dieser Prothesenart sind ein stoffüberzogener Nahtring, ein Stent, ein Gelenk und 2 Okkluder (auch Flügel oder Disc genannt) (Brandt & Pibarot, 2021). Der Nahtring wird in der Position der ursprünglichen Herzklappe eingenäht (Harris et al., 2015).

Moderne Okkluderoberflächen weisen eine bessere Biokompatibilität auf und führen seltener zur Bildung von Thromben. Doch das Fehlen einer endothelialen Auskleidung, sowie der Blutstau bei geschlossenen Okkludern, können dennoch thromboembolische Ereignisse hervorrufen (Brandt & Pibarot, 2021). Der Vorteil der mechanischen Prothesen besteht in ihrer Langlebigkeit, dafür muss der Patient jedoch lebenslang antikoaguliert werden (Harris et al., 2015). Daraus resultiert ein Blutungsrisiko, sowie das Risiko thromboembolischer Komplikationen im Falle einer Untertherapie mit Antikoagulanzen (Brandt & Pibarot, 2021).

1.2.2 Biologische Herzklappen

Biologische Herzklappen bestehen, zumindest partiell, aus tierischem oder menschlichem Gewebe, das auf eine metallische oder polymere Unterstützungskonstruktion montiert ist. Daneben wurden auch gerüstfreie Bioprothesen eingeführt. Der Vorteil biologischer Klappen besteht darin, dass der Patient nicht lebenslang antikoaguliert werden muss (Brandt & Pibarot, 2021). Darüber hinaus weisen sie hervorragende hämodynamische Eigenschaften auf, doch bringen sie auch einen großen Nachteil mit sich: die begrenzte Haltbarkeit (Kostyunin et al., 2020). Die begrenzte Beständigkeit wird mit struktureller Klappendegeneration begründet. Diese tritt als Verkalkung der Klappensegel auf, was zu Stenose führt, aber auch als Ab- oder Einriss der Klappensegel, was zu Regurgitation führt (Dvir et al., 2018).

Da die tierischen Produkte weitgehend verfügbar sind, werden sie am häufigsten verwendet (Kostyunin et al., 2020). Diese sogenannten Xenografte werden hauptsächlich aus Schweine-Aortenklappen oder Rinderperikard gewonnen. Tierische Klappen müssen vor ihrer Implantation mit Glutaraldehyd fixiert werden, um ihre Immunogenität zu verringern und damit eine Abstoßung zu umgehen (Rodriguez-Gabella et al., 2017). Auch TAVI-Prothesen bestehen aus tierischen Produkten, nämlich aus Kälber- und Schweineperikard (Kueri et al., 2019).

Homografte werden nur selten verwendet. Sie bestehen aus der Aortenwurzel und dem Truncus pulmonalis, die menschlichen Leichen oder bei Herztransplantationen entnommen werden (Lisy et al., 2017). Eine weitere Untergruppe des Klappenersatzes mit menschlichem Gewebe stellen die Autografts dar, bei denen patienteneigenes Gewebe verpflanzt wird. Mit Hilfe der Ross Operation wird die Pulmonalklappe des Patienten an die Stelle der Aortenklappe verpflanzt und gleichzeitig ein Homo- oder Xenograft an die Stelle der Pulmonalklappe eingesetzt. Diese Methode spielt jedoch fast nur im pädiatrischen Bereich eine Rolle (Mazine et al., 2018).

1.2.3 Mechanische vs. biologische Ersatzklappe: Entscheidungsfindung

Die Entscheidung, ob eine mechanische oder biologische Prothese eingesetzt wird, gestaltet sich komplex (Pibarot & Dumesnil, 2009). Sie beruht neben den verschiedenen Merkmalen der prothetischen Klappen auch auf den Komorbiditäten des Patienten, sowie seinen Wünschen und Erwartungen. Die strukturelle Degeneration der prothetischen Klappen verstärkt sich mit der Zeit und verläuft schneller bei jüngeren Patienten. Gleichzeitig steigt das Blutungsrisiko mit dem Patientenalter (Brandt & Pibarot, 2021). Dementsprechend basiert die Entscheidung vor allem auf dem Alter des Patienten und seiner Lebenserwartung (Pibarot & Dumesnil, 2009). Darüber hinaus spielt das Abwägen zwischen Blutungsrisiko und Risiko thromboembolischer Ereignisse, sowie der Haltbarkeit der Klappe und dem damit verbundenen Risiko einer erneut notwendigen Operation, eine Rolle (Brandt & Pibarot, 2021).

2021 veröffentlichte die ESC zusammen mit der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) eine neue Version der Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen. Die Empfehlungen zur Wahl der Klappenprothese von Vahanian et al. (2021) sind im folgenden Absatz zusammengefasst.

Die Leitlinien empfehlen die Erwägung der Implantation einer mechanischen Prothese für unter 60-jährige Patienten bei Aortenklappenersatz. Muss die Mitralklappe ersetzt werden, so sollte bei Patienten unter 65 Jahren der Einsatz einer mechanischen Klappe in Betracht gezogen werden, vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen für eine Langzeittherapie mit Antikoagulanzen. Biologische Prothesen hingegen sollten bei Aortenklappenersatz und einem Patientenalter von über 65 Jahren zum Einsatz kommen. Das Gleiche gilt für Mitralklappenersatz und Patienten über 70 Jahren. Für Patienten zwischen 60 und 65 Jahren, die einen Aortenklappenersatz benötigen und für Patienten zwischen 65 und 70 Jahren, die einen Mitralklappenersatz erfordern, sind beide Klappentypen zulässig. Bei diesen Grenzfällen sollte die Entscheidungsfindung auf der Prüfung von verschiedenen Faktoren beruhen.

Daneben sollten auch andere Aspekte berücksichtigt werden. Eine mechanische Prothese kann auch dann bevorzugt werden, wenn der Patient schon aufgrund anderer Erkrankungen dauerhaft mit Antikoagulanzen behandelt wird (Baumgartner et al., 2017). Dahingegen sollte bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch eine Bioprothese in Betracht gezogen werden, da eine dauerhafte Antikoagulation während der Schwangerschaft mit großen Komplikationsrisiken assoziiert ist (Regitz-Zagrosek et al., 2018).

1.3 Die orale Mikrobiologie

1.3.1 Übersicht: Spektrum der menschlichen Mundhöhle

Mit über 700 verschiedenen Bakterienarten enthält die menschliche Mundhöhle ein sehr diverses Mikrobiom (Voorhis et al., 2022). In dieser Hinsicht wird die orale Flora nur von der Darmflora übertroffen. Neben Bakterien beherbergt sie auch Pilze, Viren und Protozoen (Deo & Deshmukh, 2019). Mit den Zähnen, dem gingivalen Sulcus, der befestigten Gingiva, der Zunge, der Wangenschleimhaut, dem Gaumen und den Tonsillen bietet die menschliche Mundhöhle eine Reihe von verschiedenen Lebensräumen, die von unterschiedlichen Bakterien bewohnt werden (Dewhirst et al., 2010). Wasser, passende Temperaturen und pH-Werte, sowie epitheliale Zellreste, die als Nahrung dienen, fördern die mikrobielle Besiedlung der Mundhöhle (Sharma et al., 2018). Die wesentlichen Bakteriengattungen der menschlichen Mundhöhle sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2*Bakteriengattungen der menschlichen Mundhöhle*

	Gram-positiv	Gram-negativ
Kokken	<i>Abiotrophia</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Stomatococcus</i>	<i>Moraxella</i> <i>Neisseria</i> <i>Veillonella</i>
Stäbchen	<i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Laktobacillus</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Pseudoramibacter</i> <i>Rothia</i>	<i>Campylobacter</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Desulfobacter</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Eikenella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Haemophilus</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Prevotella</i> <i>Selemonas</i> <i>Simonsiella</i> <i>Treponema</i> <i>Wolinella</i>

Anmerkung. In Anlehnung an *Role of the Oral Microflora in Health*, von Marsh, 2000, S.131.

Eine Besonderheit der Mikroorganismen der Mundhöhle stellt die Fähigkeit dar, eine komplexe Struktur zu bilden, den Biofilm, auch dentaler Plaque genannt (Marsh & Zaura, 2017). Biofilme sind organisierte Ansammlungen von Bakterien, die an Oberflächen anhaften und in einer selbstproduzierten Matrix aus extrazellulären polymeren Substanzen eingebettet sind (Flemming et al., 2016). Die physikalische Nähe der verschiedenen Lebewesen in der Plaque führt zu Interaktionen, die synergistischen, aber auch antagonistischen Charakter haben können. Zu den synergistischen Wechselwirkungen zählen beispielsweise Co-Adhäsion, Gentransfer und Enzym-sharing. Die Produktion von Wasserstoffperoxid, die Freisetzung von Bakteriophagen und die Nahrungskonkurrenz gelten als antagonistische Interaktionen (Marsh & Zaura, 2017). Das Zusammenleben im Biofilm schützt die Mikroorganismen vor äußeren Einflüssen, dem Immunsystem und sogar vor Antibiotika (Sharma et al., 2019).

Zusätzlich zu Bakterien wurden 85 verschiedene Pilzgattungen in der Mundhöhle gesunder Probanden gefunden. *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium* und *Saccharomycetales* waren die am häufigsten detektierten Spezies (Ghannoum et al., 2010).

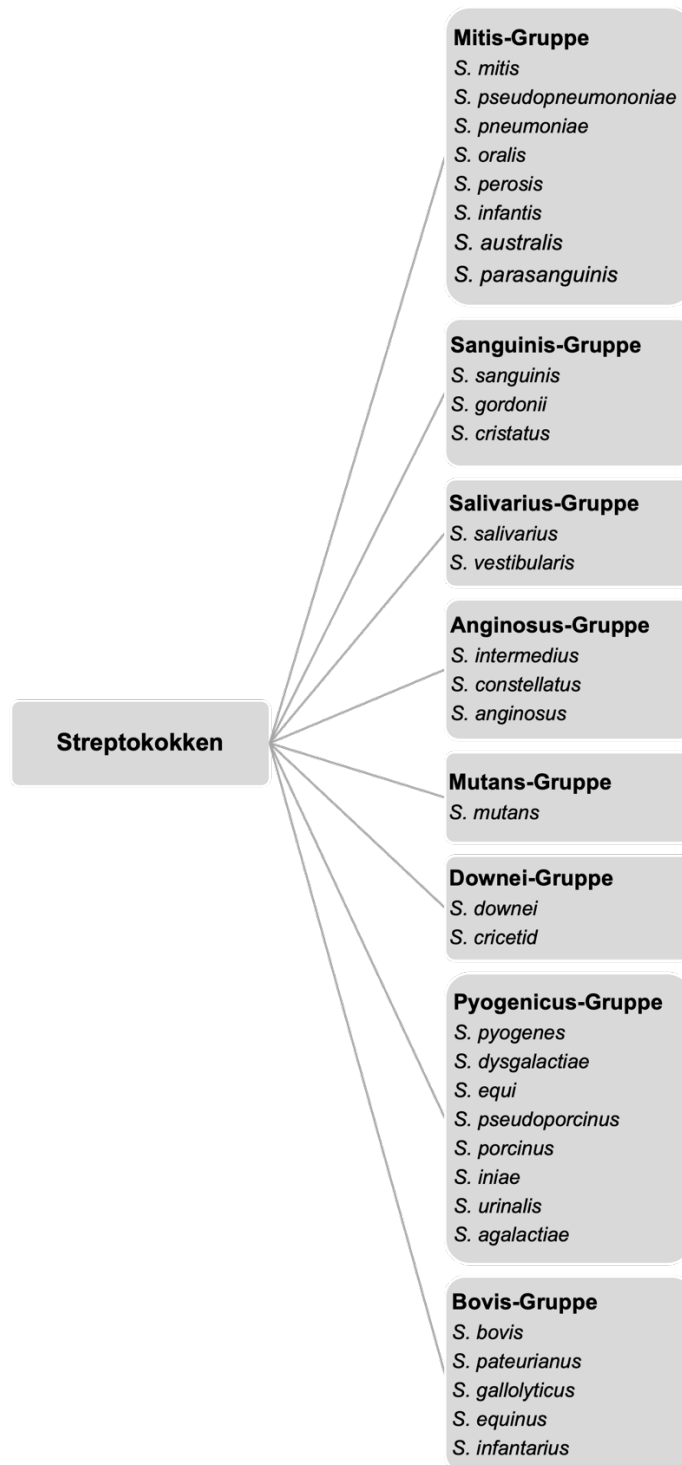
Die Mundhöhlenkeime lösen orale Erkrankungen wie Karies, Parodontitis und endodontische Infektionen aus (Dewhirst et al., 2010). Aber auch für systemische Erkrankungen wie die infektiöse Endokarditis können sie verantwortlich sein (Lockhart et al., 2009).

1.3.2 Orale Streptokokken

Streptokokken sind im menschlichen Körper nahezu ubiquitär vorhanden und die vorherrschende Bakteriengattung der Mundhöhle (Abranches et al., 2018). Richards et al. (2014) teilten die Streptokokken in acht verschiedene Gruppen ein: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenicus* und *Streptococcus bovis*. Alle Gruppen, außer die Pyogenicus- und Bovis-Gruppe, stellen Vertreter, die in der Mundhöhle leben. Mit 20 verschiedenen Spezies stellt die Mitis-Gruppe die größte Gruppe der oralen Streptokokken dar (Abranches et al., 2018). Abbildung 3 zeigt die Phylogenetik der 8 Streptokokken-Hauptgruppen.

Abbildung 3:

Die 8 Streptokokken-Hauptgruppen



Anmerkung. In Anlehnung an *The Pathogenic Factors from Oral Streptococci for Systemic Diseases* von Yumoto et al., 2019, S. 4.

Zahngesundheit wird oft mit einem großen Anteil an kommensalen Organismen wie *S. gordonii*, *S. sanguinis* und *S. parasanguis* assoziiert. Sie produzieren Alkalien zur Neutralisierung von Säuren und stellen antimikrobielle Substanzen sowie Wasserstoffperoxid her. Ihre Anwesenheit sorgt für einen geringeren Anteil an *S. mutans*, der als kariogen gilt (Abranches et al., 2018).

Doch auch wenn die meisten oralen Bakterien als apathogene opportunistische Spezies gelten, die die Mundgesundheit fördern und vor Pathogenen schützen, können sie verschiedene systemische Erkrankungen hervorrufen (Zbinden et al., 2015). Orale Streptokokken, die als die primären Kolonisatoren oraler Oberflächen gelten, werden für infektiöse Endokarditiden, purulente Infektionen, Hirnblutungen, intestinale Entzündungen, sowie Autoimmunerkrankungen und Bakteriämie verantwortlich gemacht. Dabei helfen ihnen eine Reihe von pathogenen Faktoren. So können sie beispielsweise zellwandverankerte Polypeptide (Antigen I/II) herstellen, die als Mediator bei der Adhäsion an Gewebestrukturen wie Kollagen, Fibronectin und Laminin fungieren. Ihre Proteasen können Immunglobuline und andere Komponenten des Immunsystems angreifen. Darüber hinaus unterstützen pathogene Faktoren wie bakterielle Second Messenger, extrazelluläre DNA und Vesikel die Biofilmbildung (Yumoto et al., 2019).

1.3.3 Erreger der Karies

Für die Entstehung von Karies sind orale Mikroorganismen verantwortlich, die sich im Biofilm, dem dentalen Plaque, befinden. Sie verstoffwechseln niedermolekulare Kohlenhydrate zu organischen Säuren. Diese können durch Demineralisation eine Zerstörung der Zahnhartsubstanz auslösen (Lehmann et al., 2015). Diese Vorstellung geht auf die von Miller 1898 publizierte chemoparasitäre Kariestheorie zurück, die später erweitert wurde und heute allgemein akzeptiert ist (Hellwig et al., 2013c).

Bei der Entstehung von Karies spielt vor allem *Streptococcus mutans* eine entscheidende Rolle (Matsumoto-Nakano, 2018). Verschiedene Studien berichteten eine direkte Verbindung zwischen der Menge an *Streptococcus mutans* und der Wahrscheinlichkeit Karies zu entwickeln (Damle et al., 2016; Granath et al., 1993; Pannu et al., 2013). *Streptococcus mutans* besitzt die Fähigkeit durch anaerobe Glykolyse organische Säuren wie Laktat und Pyruvat zu bilden, die Mineralien aus Schmelz und Dentin lösen können. Auch kann er durch Bildung von extrazellulären polymeren Substanzen besser an den Zähnen haften. Die Synthese von intrazellulären Kohlenhydratspeichern sichert sein Überleben auch in Phasen von geringer Substratzufuhr (Hellwig et al., 2013c).

Die bedeutsamsten azidogenen Kariesauslöser sind neben *Streptococcus mutans*, Bifidobakterien und Laktobazillen. Während der *Streptococcus mutans* als Initiator der Karies gilt, wird Laktobazillen und Bifidobakterien eine Rolle in der Kariesprogression zugeschrieben (Conrads & About, 2018). Doch auch andere Erreger scheinen bei Karies von Bedeutung zu sein. Mit Hilfe der 16S rRNA-Sequenzierung untersuchten Takenaka et al. (2021) die mikrobielle Zusammensetzung von supra- und subgingivalen Kariesläsionen. Dabei konnten supragingival am häufigsten Streptokokken (26 %) nachgewiesen werden, gefolgt von Actinomyceten, (10,6 %), Prevotella (7,6%) und Laktobazillen (6,1 %). Supragingival war Prevotella (11,1 %) die am häufigsten detektierte Gattung, danach reihten sich Fusobacterium (9,6 %) und Actinomyceten (8,7 %) ein.

1.3.4 Erreger der Parodontitis

Unter Parodontitis versteht man eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates, die durch mehrere Faktoren bedingt ist. Sie führt zu einer fortschreitenden Zerstörung des parodontalen Stützgewebes, Abbau des Alveolarknochens und zur Bildung von parodontalen Taschen sowie zu Zahnfleischbluten. Das Vorhandensein eines dysbiotischen Biofilms ist auch bei der Entstehung der Parodontitis obligat (Papapanou et al., 2018). Dabei löst die Präsenz von parodontalpathogenen Keimen beim Wirt eine entzündliche Abwehrreaktion hervor. Die dabei ablaufenden Prozesse tragen neben den pathogenen Mikroorganismen selbst auch zu einer Zerstörung des Parodonts bei (Hellwig et al., 2013a). Socransky et al. (1998) teilten die mit einer Parodontitis assoziierten Keime in verschiedene Komplexe ein, die bis heute gültig sind. Die verschiedenen Komplexe unterscheiden sich dabei in ihrer Pathogenität, aber auch im Zeitpunkt ihrer Kolonisation. Der rote Komplex, der sich aus *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola* zusammensetzt, der orange Komplex und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* bilden den wesentlichen Teil der parodontal pathogenen Keimen. Die übrigen Komplexe (lila, grün, gelb) gelten vor allem als Vorbereiteter der zuvor genannten Komplexe (Hellwig et al., 2013a; Socransky et al., 1998).

1.3.5 Erreger endodontischer Infektionen

Das Wurzelkanalsystem ist in gesundem Zustand frei von Infektion. Im Gegensatz zur Mundhöhle weist das Wurzelkanalsystem keine kommensalen Mikroorganismen auf. Jeder dort festgestellte Erreger muss als potenziell pathogen betrachtet werden (Persoon & Özok, 2017).

Schädigungen des Pulpa-Dentin-Komplexes gehen mit einer Entzündung, der Pulpitis, einher. Die dafür möglichen Ursachen werden in drei Gruppen unterteilt. Die iatrogene Pulpitis lässt sich mit chemischen sowie physikalischen Irritationen (z.B. durch Überhitzung oder

reizenden zahnärztlichen Materialien) bei zahnärztlichen Behandlungen erklären. Die infektiöse Pulpitis entsteht hauptsächlich durch eine Dentinkaries, die den Bakterien den Weg zur Pulpa öffnet. Darüber hinaus kann ein Zahntrauma mit Dentinbeteiligung die bakterielle Besiedlung der Pulpa ermöglichen (Hellwig et al., 2013b). Mikroorganismen, die in infizierten Wurzelkanalsystemen detektiert werden, entstammen meist der Mundhöhle. Jedoch können die einzigartigen Rahmenbedingungen des Wurzelkanalsystems auch eine Kolonisation durch transiente Bakterien ermöglichen, die die Mundhöhle nicht besiedeln können (Özok et al., 2012).

Pathogene Bakterien bilden Biofilme an den Wänden der Pulpa (Jhajharia et al., 2015). Laut einem Übersichtsartikel von Siqueira Jr. & Rôças (2022) werden in den meisten Studien zu primären endodontischen Infektionen über 20 verschiedene Spezies genannt, was darauf hindeutet, dass sie zu dem Kernmikrobiom gehören. Zu dieser Gruppe gehören den Autoren zufolge mehrere gramnegative Spezies wie *Fusobacterium nucleatum*, *Dialister*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*, *Tannerella forsythia* und *Treponema*. Aber auch grampositive Bakterien wie *Aktinomyces*, *Streptokokken*, *Propionibakterien* und *Cutibacterium acnes* wurden detektiert.

Nach einer erfolglosen Wurzelkanalbehandlung mit persistierender apikaler Parodontitis ändert sich das Erregerspektrum verglichen mit der Primärinfektion. In diesem Zusammenhang wird oft *Enterococcus faecalis* genannt (Gomes et al., 2008; Murad et al., 2014).

1.4 Endokarditis durch Oralkeime

1.4.1 Bakteriämien durch zahnmedizinische Eingriffe und Mundhygienemaßnahmen

Da es bei zahnmedizinischen Behandlungen häufig zu Läsionen der mukokutanen Barriere, sowie Einschwemmung von Bakterien in den Blutkreislauf kommt, werden sie mit der Entstehung von Endokarditiden in Zusammenhang gebracht (Chen et al., 2015). Jedoch haben auch zahlreiche Studien festgestellt, dass das tägliche Zähneputzen zum Auftreten einer Bakteriämie führen kann (Lockhart et al., 2008; Marin et al., 2016; Mougeot et al., 2015). Gleiches gilt für das Benutzen von Zahnseide (Crasta et al., 2009; Zhang et al., 2013).

Eine Studie von Lockhart et al. (2009) beobachtete eine höhere Prävalenz von Bakteriämien bei Patienten mit schlechter Mundhygiene und Gingivitis. Eine weitere Studie konnte die Eintrittspforte der Erreger bei Endokarditispatienten in 29 % der Fälle oralen oder dentalen Bereichen zuordnen. Darunter fielen infektiöse dentale Fokusse mit 59 % und waren damit weitaus häufiger als eine zahnärztliche Behandlung mit nur 12 % (Delahaye et al., 2016).

Hinsichtlich zahnmedizinischer Eingriffe scheint die Art der Maßnahme das Bakteriämierisiko zu beeinflussen. Eine Meta-Analyse verglich die Bakteriämieinzidenzen nach unterschiedlichen zahnärztlichen Eingriffen. Dabei scheinen Zahnextraktionen mit einer Inzidenz von 66 % das höchste Bakteriämierisiko zu bedingen. Aber auch parodontaltherapeutische Eingriffe (Scaling und Root Planing) scheinen mit 44 % im hohen Maße eine Dissemination von Pathogenen in den Blutkreislauf zu verursachen (Martins et al., 2023). Rein supragingivales Scaling führte in einer weiteren Studie mit 6 % deutlich seltener zu einer Bakteriämie (Reis et al., 2018). Ein reduziertes Bakteriämierisiko zeigt sich auch bei der Insertion dentaler Implantate (23 %) (Bölükbaşı et al., 2012). Gleiches gilt für endodontische Eingriffe (18 %) (Reis et al., 2016). Jedoch sei anzumerken, dass die Bakteriämieinzidenz stark vom Zeitpunkt der Blutabnahme abhängt. Die höchsten Prozentwerte können 5 Minuten nach dem zahnärztlichen Eingriff festgestellt werden und verringern sich mit der Zeit (Martins et al., 2023). Für eine bessere Vergleichbarkeit hätten dementsprechend alle Studien zum selben Zeitpunkt Blutkulturen abnehmen müssen, was nicht zutraf.

1.4.2 Endokarditisprophylaxe durch Antibiotika

Die ESC hat 2015 die „ESC Guidelines for the management of infective endocarditis“ aktualisiert. Für die zahnärztliche Fachrichtung ergab sich dabei ein Prophylaxeprinzip für Hochstrisikopatienten, die sich einem zahnärztlichen Risikoeingriff unterziehen (Habib et al., 2015).

1.4.2.1 Zahnärztlicher Risikoeingriff

Der zahnärztliche Behandler muss die zahnmedizinische Maßnahme nach ihrem Risikopotenzial für das Auslösen einer infektiösen Endokarditis beurteilen (Staedt et al., 2021). Die Leitlinien der ESC empfehlen eine Antibiotikaprophylaxe nur, wenn es im Rahmen des zahnärztlichen Eingriffes zu einer Manipulation der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion oder zu einer Perforation der oralen Mukosa kommt. Für eine Antibiotikaprophylaxe bei Injektion von Lokalanästhetika in nicht infiziertes Gewebe, Behandlung von oberflächlicher Karies, Nahtentfernung, dentale Röntgenaufnahmen, Platzierung und Einstellung von prothetischen oder kieferorthopädischen Vorrichtungen oder kieferorthopädischer Klammern, bei physiologischem Milchzahnverlust oder Lippentraumata oder Traumata der oralen Mukosa spricht die ESC keine Empfehlung aus (Habib et al., 2015).

1.4.2.2 Risikopatienten

Da Habib et al. (2015) zufolge die Gefahr eines schweren Krankheitsverlaufs bei Endokarditis-Hochrisikopatienten weitaus höher ist, gilt für diese Patientengruppe das

Prophylaxe-Prinzip. Die Autoren teilen die Hochrisikopatienten in drei verschiedene Gruppen ein:

- Patienten mit Herzklappenprothesen oder rekonstruierten Klappen unter Verwendung von Fremdmaterial
- Patienten mit überstandener Endokarditis
- Patienten mit kongenitalem Herzfehler

Zu den Patienten mit kongenitalen Vitien zählen die Autoren Patienten mit unbehandelten zyanotischen Herzfehlern, sowie Patienten mit kongenitalem Herzfehler bis zu 6 Monate postoperativ nach Vitienreperatur mit prothetischem Material. Lebenslang dazugezählt werden Patienten mit operierten Herzfehlern, bei denen weiterhin ein residueller Shunt oder eine Klappeninsuffizienz besteht. Bei anderen Erkrankungen von nativen Klappen (z.B. bikuspidale Aortenklappen, Mitralklappenprolaps) empfiehlt die Autorengruppe keine Antibiotikaprophylaxe.

1.4.2.3 Zahnärztlich eingesetzte Antibiotika

Eine antibiotische Prophylaxe zielt vor allem auf orale Streptokokken ab. Die „single-shot“ Prophylaxe sollte 30-60 min vor dem zahnmedizinischen Hochrisikoeingriff verabreicht werden. Das von der ESC empfohlene Antibiotika-Regime bei Erwachsenen und Kindern unter Berücksichtigung einer möglichen Allergie gegen Penicillin/Ampicillin lautet bei:

1. Keiner Allergie gegen Penicillin/Ampicillin:

- Erwachsene: 2g Amoxicillin/Ampicillin oral oder i.v.
- Kinder: 50mg/kg Körpergewicht Amoxicillin/Ampicillin oral oder i.v.

2. Bekannter Allergie gegen Penicillin/Ampicillin:

- Erwachsene: 600mg Clindamycin oral oder intravenös
- Kinder 20mg/kg Körpergewicht Clindamycin oral oder i.v.

In beiden Fällen sollte die Dosierung bei Kindern die Erwachsenenendosis nicht überschreiten (Habib et al., 2015). Wenn möglich sollte Penicillin Clindamycin vorgezogen werden, da die mit Penicillin verbundenen Komplikationen deutlich seltener sind (Thornhill et al., 2015). Die AHA riet 2021 in einer wissenschaftlichen Stellungnahme sogar von der Verwendung Clindamycins als antibiotische Prophylaxe ab (Wilson et al., 2021). Alternativ kann bei Erwachsenen Cefalexin 2 g i.v./Cefazolin oder Ceftriaxon 1 g i.v. angewendet werden, bei Kindern Cefalexin, Cefazolin oder Ceftriaxon 50 mg intravenös. Cephalosporine sollten

aufgrund der Kreuzallergie nicht bei Patienten mit Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Einnahme von Penicillin oder Ampicillin eingesetzt werden. Die Dosierung bei Kindern sollte die Dosierung bei Erwachsenen nicht übersteigen (Habib et al., 2015).

1.4.2.4 Überlegungen und Evidenz zur Wirksamkeit der Endokarditis-Prophylaxe

Duval et al. (2006) untersuchten das Endokarditis-Risiko für Patienten mit prädisponierenden Herzerkrankungen, die sich zahnärztlichen Risikobehandlungen unterzogen. Die Ergebnisse dieser Analyse werden im Folgenden zusammengefasst. Für Menschen mit prädisponierenden Konditionen ergaben die Berechnungen ein IE-Risiko von 1:46.000 nach invasiven zahnärztlichen Eingriffen ohne Antibiotikaprophylaxe. Das Risiko für Patienten mit Vorerkrankungen an nativen Klappen betrug 1:54.300, für Patienten mit prothetischen Klappen 1:10.700. Wurde die zahnärztliche Behandlung jedoch antibiotisch abgeschirmt, konnte das Risiko auf 1:149.000 reduziert werden.

Eine weitere Studie untersuchte das Auftreten oraler Streptokokken-Endokarditiden bei Patienten mit Herzklappenersatz. Die allgemeine Rohinzidenzrate von oraler Streptokokken-IE betrug 93,7 Fälle pro 100.000 Personenjahre. Wurden an den inkludierten Patienten invasive zahnmedizinische Eingriffe durchgeführt, lag die IE-Rohinzidenzrate mit antibiotischer Prophylaxe bei 78,1 Fälle pro 100.000 Personenjahre und ohne antibiotische Prophylaxe bei 149,5 Fälle pro 100.000 Personenjahre. Wenn auch statistisch nicht signifikant, konnte festgestellt werden, dass das Risiko für orale Streptokokken-IE nach invasiven dentalen Maßnahmen um 25 % erhöht war, verglichen mit der Kontrollgruppe, die sich keinem dentalen Eingriff unterzog (Tubiana et al., 2017).

Es wird davon ausgegangen, dass die vorbeugende Gabe von Antibiotika eine Endokarditis verhindern kann. Jedoch mangelt es an klinischer Evidenz für die Endokarditisprävention, denn keine randomisierte placebokontrollierte Studie konnte diesen Zusammenhang bisher beweisen (Staedt et al., 2021).

Lafaurie et al. (2019) versuchten mit Hilfe einer systematischen Übersichtsarbeit die Auswirkungen einer Antibiotikaprophylaxe auf die Inzidenz und Dauer einer Bakteriämie nach dentalen Eingriffen zu beurteilen. Die Autoren konnten feststellen, dass, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Antibiotikagabe zu einer signifikanten, um circa 50% reduzierten Bakteriämieinzidenz, führte. Neben Amoxicillin zeigten Moxifloxacin und Amoxillin mit Clavulansäure i.v. die beste präventive Wirkung. Unter Anwendung von Clindamycin konnte die Bakteriämie-Inzidenz um lediglich 11 % gesenkt werden.

Eine Einschwemmung von Bakterien in den Blutkreislauf ist jedoch bei Menschen ohne Immundefizienz oder gestörtem kardialen Blutkreislauf normalerweise klinisch unerheblich und kommt ohne therapeutische Maßnahmen zum Erliegen. Darüber hinaus konnte bisher keine Studie belegen, dass eine Verringerung der Bakteriämien durch Antibiotikagabe auch eine signifikante Reduktion der Endokarditisinzidenz zur Folge hat (Staedt et al., 2021).

Gegen das Prophylaxe-Konzept sprechen zwei Aspekte. Jede Antibiotika-Verabreichung birgt ein kleines Anaphylaxierisiko und ein massenhafter Einsatz dieser Medikamente könnte zu einer signifikanten Problematik führen (Duval, 2016). Das Risiko einer letalen Anaphylaxie durch Amoxicillin ist jedoch sehr gering (Lee & Shanson, 2007). Die übermäßige Verwendung von Antibiotika in der Vergangenheit führte zu ausgedehnten Antibiotikaresistenzen und multiresistente Bakterienstämme konnten sich entwickeln (Ghannoum et al., 2010; Singh Gill et al., 2018).

Die American Heart Association (AHA) veröffentlichte bereits im Jahre 1955 die erste Empfehlung zu einer Endokarditisprophylaxe. Diese wurde über die Jahre hinweg immer wieder revidiert, um sich so an den neusten medizinischen Wissensstand anzupassen (Glück & Salzberger, 2019). Im Jahr 1997 empfahl die AHA noch eine Endokarditisprophylaxe für eine größere Bandbreite von Patienten (high and moderate risk) und medizinischen Prozeduren (Dajani et al., 1997). In der 2007 publizierten Leitlinie wird die Antibiotikaprophylaxe auf Patienten mit einem hohen Endokarditisrisiko und auf weniger Eingriffe beschränkt. Diese Änderungen geschahen im Anbetracht einer geringen Evidenz der Wirksamkeit der Prophylaxemaßnahmen. Darüber hinaus führen die Autoren das Risiko nachteiliger Auswirkungen einer Antibiotikaaanwendung an. Zufällige Bakteriämien im Zusammenhang mit täglichen Aktivitäten sind den Autoren zufolge zudem wahrscheinlicher als Bakteriämien durch dentale Eingriffe (Wilson et al., 2007). Die Leitlinien des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sehen seit 2008 keine Endokarditisprophylaxe bei zahnmedizinischen Eingriffen mehr vor, was nicht nur mit der geringen Evidenz der Wirksamkeit begründet wurde, sondern auch mit einer fehlenden Kosteneffektivität der Antibiotikaprophylaxe (Franklin et al., 2016).

Die Empfehlungen werden weltweit kontrovers diskutiert. Eine 2017 publizierte niederländische Studie sieht sich mit einem signifikanten Zuwachs der Endokarditis-Häufigkeit konfrontiert, nachdem die ESC die Indikationen für eine Endokarditisprophylaxe im Jahre 2009 reduziert hatte (van den Brink et al., 2017). Zu dem selben Ergebnis kam eine englische Studie, nachdem 2008 die neue NICE-Guideline eingeführt wurde (Dayer et al., 2015). Jedoch ist unklar, ob dieser Anstieg der Endokarditisinzidenz auf veränderte Richtlinien zurückzuführen ist, oder ob andere Gesichtspunkte, wie zum Beispiel der demographische

Wandel, dafür verantwortlich sind (Glück & Salzberger, 2019). Im Gegensatz dazu fanden andere Untersuchungen keinen Hinweis auf einen Anstieg der Endokarditisinzidenz in den Jahren nach Überarbeitung der Prophylaxeempfehlungen (Bikdeli et al., 2013; DeSimone et al., 2015; Duval et al., 2012).

1.4.3 Endokarditisprophylaxe durch angemessene Mundhygiene

Die Mundhöhle wird von über 700 verschiedenen Bakterienspezies bewohnt (Voorhis et al., 2022). Die meisten Spezies sind Kommensale (Avila et al., 2009). Doch auch odontogene Infektionskrankheiten wie Karies, Parodontitis apicalis und Parodontitis marginalis sind mit oralen Mikroorganismen verbunden. Durch Manipulation des periapikalen Gewebes, sowie gingivalen und/oder mukosalen Traumata, kann es zu einer vorübergehenden Einschwemmung von Erregern in den Blutkreislauf kommen, beispielsweise während zahnärztlicher Behandlungen (Bumm & Folwaczny, 2021). Aber auch alltägliche Maßnahmen wie Kauen, Zähneputzen oder die Reinigung der Zahnzwischenräume können Bakteriämien durch Mundhöhlenkeime auslösen. Ein Zusammenhang zwischen Zahnbelagsmenge und/oder Ausprägungsgrad der Gingivitis/Parodontitis und Ausprägungsgrad und Frequenz der Bakteriämien scheint daher plausibel (Deppe et al., 2012).

Die Studienlage zeigt sich jedoch uneindeutig. Lockhart et al. (2009) stellten fest, dass die mit infektiöser Endokarditis zusammenhängenden Bakteriämien nach dem Zähneputzen signifikant mit oraler Hygiene und gingivalen Erkrankungsindizes assoziiert sind. Dies bedeutet, dass Patienten mit erhöhten Plaque- und Zahnsteinbefall auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Bakteriämie tragen. Darüber hinaus konnten die Autoren feststellen, dass ein generalisiertes Zahnfleischbluten nach dem Zähneputzen mit einem fast achtfach vergrößerten Bakteriämierisiko in Verbindung gebracht werden. Eine weitere Studie zeigte, dass die parodontale Sondierung bei Parodontitispatienten häufiger zu Bakteriämien führt als bei Gingivitispatienten (Daly et al., 2001).

Demgegenüber konnte eine Meta-Analyse von Tomás et al. (2012) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Bakteriämie und Anwendung von Zahnseide oder Zähneputzen feststellen. Auch der Zusammenhang zwischen Bakteriämie und Mundhygiene, sowie gingivalem oder parodontalem Status, zeigte keine statistische Signifikanz. Auch wenn in der Literatur Uneinigkeit herrscht, verweisen die relevanten Leitlinien zur Endokarditis-Prophylaxe auf die Bedeutsamkeit einer guten Mundhygiene und regelmäßigen zahnärztlichen Kontrollen für die Prävention der infektiösen Endokarditis (Habib et al., 2015; Nishimura et al., 2017).

1.4.4 Endokarditisprophylaxe durch lokal angewendete Substanzen

Als eine weitere Möglichkeit der Endokarditisprophylaxe bei zahnmedizinischen Eingriffen könnten lokale Antiseptika und topische Antibiotika dienen. Die vorliegenden Studien beschränken sich auf Bakteriämieinzidenzen nach gewissen zahnärztlichen Eingriffen und sind damit nicht allgemein auf alle zahnärztlichen Behandlungen zu übertragen. Ob die genannten Mittel effizient genug sind, um die Entstehung einer Endokarditis zu verhindern, konnte nach Kenntnisstand der Autorin bisher keine Studie beweisen.

1.4.4.1 Prophylaxe durch Chlorhexidin-Mundspüllösungen und Povidon-Iod

Chlorhexidin (CHX) gehört zu den am häufigsten angewendeten Antiseptika im zahnmedizinischen Bereich. Bei hoher Konzentration wirkt es bakterizid durch Zytolyse, bei geringer Konzentration bakteriostatisch (Karpiński & Szkaradkiewicz, 2015). Povidon-Iod, ein wasserlöslicher Komplex aus Iod und Polyvinylpyrrolidon (Povidon, PVP), wird durch seine bakterizide, fungizide, sporozide und viruzide Wirkung als ein sehr breit wirksames orales Antiseptikum angesehen (da Silveira Teixeira et al., 2019).

Eine Meta-Analyse untersuchte die Effektivität von Chlorhexidin vor dentalen Extraktionen. Es wurde festgestellt, dass circa 12 % der Bakteriämiefälle verhindert werden können, wenn vor dem operativen Eingriff Chlorhexidin angewendet wird (Arteagoitia et al., 2018).

Auch eine Studie von Managutti et al. (2017) zeigte, dass die präoperative Mundspülung mit Chlorhexidin die Bakteriämieinzidenz nach Zahnextraktionen verringern kann. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit einer CHX-Spülung einer präoperativen Spülung mit Povidon-Iod unterlegen ist. Die Inzidenz einer Bakteriämie betrug bei Spülung mit sterilem Wasser 60 %, bei Gabe von CHX 40 % und bei Anwendung von Povidon-Iod 20 %.

Die Wirksamkeit von Povidon-Iod wurde auch durch eine Studie bestätigt, in der die Effekte eines intensiven 10%-Povidon-Iod-Spülprotokolls bei Patienten mit chronischer Parodontitis untersucht wurden. Nach einer Mundspülung, einer subgingivalen Spülung und einer subgingivalen Instrumentierung wurde unter Anwendung von Povidon-Iod in 11 % der Fälle eine Bakteriämie mit oralen Organismen festgestellt. Mit diesem Ergebnis wurde die Bakteriämieinzidenz um 42 % gegenüber der Kontrollgruppe reduziert (Sahrmann et al., 2015).

Zuletzt sei anzumerken, dass Chlorhexidin Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann, die von leichten lokalen Reaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, wie schweren anaphylaktischen Reaktionen, reichen können (Opstrup et al., 2019). Die Studienlage hinsichtlich des Allergierisikos von Chlorhexidin zeigt sich jedoch widersprüchlich. In einer dänischen Studie konnten 9,6 % der Patienten, bei denen der Verdacht auf eine

perioperative allergische Reaktionen bestand mit einer Allergie gegen Chlorhexidin diagnostiziert werden (Opstrup et al., 2014).

Demgegenüber steht ein Umbrella Review, das das allergene Potenzial von Chlorhexidin Mundspüllösungen untersuchte und zu dem Ergebnis kam, dass wahre Allergien gegen Chlorhexidin in der Zahnmedizin sehr selten bis nonexistent sind (Solderer & Schmidlin, 2022). Eine groß angelegte Studie aus dem Vereinigten Königreich schätzte die Inzidenz einer Anaphylaxie gegenüber Chlorhexidin auf 0,78 pro 100.000 Expositionen (Cook & Harper, 2018).

1.4.4.2 Prophylaxe durch topisch verabreichte Antibiotika

Die Therapie mit topischen Antibiotika bringt theoretisch mehrere Vorteile mit sich. Neben einer hohen Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort können auch systemische Nebenwirkungen meist geringgehalten werden. Doch führte die häufige, extensive Anwendung von örtlichen Antibiotika in der Vergangenheit zu einem Anstieg von resistenten Erregern (Williamson et al., 2017). Heutzutage kommen sie nur noch restriktiv zum Einsatz.

Lokal verabreichte Antibiotika spielen im zahnmedizinischen Bereich vor allem bei endodontischen Behandlungen und Zahnavulsionen eine Rolle (Segura-Egea et al., 2017). Jedoch können sie auch als Bakteriämie-Prophylaxe bei dentalen Extraktionen dienen. Die Studienlage zur Wirksamkeit topischer Antibiotika zur Vermeidung zahnärztlich induzierter Bakteriämien ist dünn. Vergis et al. (2001) verglichen verschiedene Prophylaxemaßnahmen, die eine Bakteriämie nach Entfernung eines Zahnes verhindern sollten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Prophylaxe erhielt, konnte die Bakteriämieinzidenz in der Patientengruppe, die vor dem Eingriff eine Amoxicillin-Mundspüllösung anwendete, um 29 % gesenkt werden. Die Effektivität dieser Maßnahme unterlag jedoch der Standardprophylaxe mit oral eingenommenen, systemischen Amoxicillin deutlich. Die Bakteriämie-Inzidenz nach Zahnentfernung lag bei topischer Anwendung von Amoxicillin bei 60 %, verglichen mit 10 % bei systemischer Anwendung.

1.4.5 Zahnsanierung vor Herzklappenersatz

Die Zahnsanierung vor Herzklappenersatz beschreibt verschiedene zahnärztliche Maßnahmen, die akute und chronische Entzündungsereignisse ausräumen sollen. Hierbei wird das Prinzip der Zahnerhaltung oft medizinischen Aspekten untergeordnet (Ritschl et al., 2019). Ziel der angewendeten Maßnahmen ist eine behandlungsfreie Phase für mindestens 6 Monate nach Klappenoperation, da in diesem Zeitraum, aufgrund fehlender

Endothelialisierung des Fremdmaterials, das Risiko für die Entstehung einer Endokarditis am höchsten ist (Naber et al., 2007).

Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) veröffentlichten 2017 die S2k-Leitlinie „Zahnsanierung vor Herzklappenersatz“. Die Leitlinie umfasst Behandlungsrichtlinien zur Endokarditis-Prophylaxe, die Zahnärzten als Orientierung dienen sollen. Dabei werden verschiedene Indikationen für zahnerhaltende, aber auch operative Maßnahmen beschrieben, um den Kliniker bei seiner Therapieentscheidung zu unterstützen. Auf diese Weise soll das Risiko einer infektiösen Endokarditis für Patienten, die einen Herzklappenersatz erhalten, möglichst gering gehalten werden (Deppe et al., 2017).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die infektiöse Endokarditis stellt trotz therapeutischer Fortschritte weiterhin eine Erkrankung mit hoher Letalität dar (Lechner, 2020). Zudem lässt sich ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz der Erkrankung erkennen (Keller et al., 2017).

Als mögliche Ursachen gelten auch Bakteriämien, die durch zahnärztliche Eingriffe ausgelöst werden (Lockhart et al., 2009). Deshalb empfehlen die amerikanischen und europäischen Leitlinien seit Jahrzehnten eine Endokarditisprophylaxe für Risikopatienten vor bestimmten zahnmedizinischen Behandlungen (Habib et al., 2015; Otto et al., 2021). Die Inzidenz der infektiösen Endokarditiden, die durch zahnmedizinische Eingriffe, aber auch durch Mundhöhlenkeime allgemein, ausgelöst werden, ist nicht ausreichend belegt, was die Thematik bis heute umstritten macht. Aus diesem Grund wurde die Gruppe der Risikopatienten und Eingriffsarten, für die eine Prophylaxe empfohlen wurde, über die Jahre immer mehr reduziert (Embil & Chan, 2008). In manchen Ländern, wie dem Vereinigten Königreich, wurde die Empfehlung einer Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen sogar grundsätzlich abgeschafft (NICE, 2008).

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand somit darin, das Erregerspektrum infektiöser Endokarditiden hinsichtlich einer Beteiligung von Mundhöhlenkeimen zu eruieren. Infolgedessen sollte evaluiert werden, wie häufig Bakterien der Mundflora eine Endokarditis auslösen. Zudem sollte untersucht werden, ob sich das bakterielle Spektrum bei Endokarditiden an nativen und künstlichen Klappen, sowie anhand der Klappenposition unterscheidet, und ob eine bestimmte Klappenart und Klappenposition prädestiniert für eine Infektion mit Mundhöhlenkeimen ist.

Primäre Fragestellungen:

- In welchem Maße werden Endokarditiden durch Infektionen mit Mundhöhlenkeimen ausgelöst?
- Gibt es in der Gruppe der Mundhöhlenkeime einen Erreger, der für besonders viele Endokarditiden verantwortlich ist?
- Ist eine bestimmte Klappenart (nativ, biologisch, mechanisch) häufiger von Infektionen mit Oralkeimen betroffen?
- Hat die Klappenposition (Aortenklappe, Mitralklappe, Trikuspidalklappe) einen Einfluss darauf, ob eine Herzklappe von einer Infektion mit Mundhöhlenkeimen betroffen ist?
- Spielt das Patientenalter und Patientengeschlecht bei oral-assoziierten Endokarditiden eine Rolle?
- Sind nachgewiesene Oralkeime typisch parodontalpathogene, kariogene oder endodontisch relevante Keime?

Sekundäre Fragestellungen:

- Welche Erregerart ist besonders häufig für Endokarditiden verantwortlich?
- Erreger welcher Herkunft sind am häufigsten an Endokarditiden beteiligt?
- Wird eine bestimmte Klappenart oder Klappenposition besonders häufig von einem bestimmten Erreger oder einer bestimmten Erregergruppe infiziert?
- Welche Rolle spielen Patientenalter und -geschlecht bei infektiösen Endokarditiden?

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie bestand aus Patienten, die im Zeitraum von 20.05.2009 bis 28.05.2022 im Deutschen Herzzentrum München aufgrund einer infektiösen Endokarditis operiert wurden. Dabei wurden ausschließlich Patienten miteinbezogen, bei denen die bei der Operation entnommenen Biopsien der Herzklappen einen positiven Befund aufwiesen. Dies bedeutet, dass Keime an den entnommenen Proben der Herzklappen nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus wurden die Patienten

lediglich in die Studie inkludiert, wenn ausreichend Information über die Art und Position der infizierten Herzklappe vorlag. Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der institutionellen Ethikkommission der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar genehmigt (Genehmigungsnummer 232/16S).

2.2 Datenerhebung

Die Patientendaten, die für diese Studie verwendet wurden, ergaben sich hauptsächlich aus einer vom Deutschen Herzzentrum München zur Verfügung gestellten Excelliste, die Informationen über Patienten enthielt, die sich zwischen dem 08.01.2009 und 28.05.2020 im Deutschen Herzzentrum München in Behandlung befanden. Neben der Patienten-ID den Angaben zu Geschlecht und Geburtsdatum, den Nebendiagnosen, aktuellen Diagnosen und Vorbehandlungen, erhielt die Liste auch Angaben über das Operationsdatum, die durchgeführte Operation, sowie die eingesetzten und ausgetauschten Herzklappen (-prothesen).

Die zweite elementare Informationsquelle bestand aus mehreren Exceltabellen des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikum rechts der Isar, die neben den grundlegenden Patientendaten wie Patienten-ID und Geburtsdatum auch Angaben hinsichtlich des Datums des Eingangs der Biopsie, des zu untersuchenden Materials (Biopsie vs. Blutkultur) und des Befundes (kein Erregernachweis vs. Erregernachweis) enthielten.

Da diese Quellen bei einigen Patienten hinsichtlich wichtiger Angaben nicht vollständig waren, oder noch Unklarheiten bestanden, wurde das Patientenverwaltungsprogramm des Deutschen Herzzentrums MEDICO KIS, sowie das Laborinformationssystem des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikum rechts der Isar MIPS Vianova Labor v9.5 zur Hilfe genommen, um die Angaben zu vervollständigen und nachzuprüfen. Die Daten aus dem Zeitraum Mai 2020 bis Mai 2022 entstammen allein den Exceltabellen und des Laborinformationssystems des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikum rechts der Isar, sowie des Patientenverwaltungsprogrammes des Deutschen Herzzentrum München.

Die Informationen der oben genannten Listen und des Patientenverwaltungsprogrammes wurden im Rahmen einer eigens erstellten Exceltabelle zusammengeführt. Diese selbsterstellte Datei diente anschließend als Datenquelle für diese retrospektive Studie.

Folgende Patientendaten wurden erfasst:

Diagnose

Die zur Operation führende Diagnose, ob bereits gesichert oder noch als Verdachtsdiagnose eingestuft, musste eine Endokarditis sein.

Alter

Das Patientenalter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs/der Biopsieentnahme wurde in Jahren erfasst.

Geschlecht

Darüber hinaus wurde das Patientengeschlecht festgestellt: männlich oder weiblich.

Klappenart und Klappenposition

Bei Patienten, die aufgrund der (Verdachts-)Diagnose Endokarditis operiert wurden, wurde die Art der entzündeten Klappen in folgende Gruppen eingeteilt:

- Native Klappe
- Biologische Prothese
- Mechanische Prothese
- Rekonstruierte Klappe

Zudem wurde die Position der betroffenen Klappe verzeichnet. Dabei wurden folgende Klappenpositionen unterschieden:

- Aortenklappe
- Mitralklappe
- Trikuspidalklappe
- Pulmonalklappe

Monoinfektion oder Polyinfektion

Lag bei Patienten ein positiver Befund vor, wurde erfasst, ob es sich dabei um eine Monoinfektion, sprich eine Infektion durch nur einen bestimmten Erreger, handelte, oder um eine polymikrobielle Infektion. Letzteres ist eine Infektion, die durch mehr als einen Erreger verursacht wird.

Erregereinteilung nach Erregerart

Die biopsierten Keime wurden nach ihrer Art in bestimmte Gruppen eingeteilt. Anschließend wurde festgehalten, welche Erregerart für den jeweiligen Endokarditisfall verantwortlich war.

Erregereinteilung in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft

Da diese Dissertation vor allem die Rolle der Mundhöhlenkeime bei Endokarditiden untersuchen sollte, war die Einteilung der Erreger nach ihrer höchstwahrscheinlichen Herkunft von wesentlicher Bedeutung. Die Herkunft der auslösenden Erreger wurde für jeden einzelnen Patientenfall dokumentiert.

Die Methodik zur Einteilung der Erreger in Gruppen nach ihrer Art und ihrer Herkunft wird in Kapitel 2.4 genauer erörtert.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Folgende Patienten wurden in die Studie miteinbezogen: Patienten, die im oben beschriebenen Zeitraum aufgrund der Verdachtsdiagnose oder gesicherten Diagnose „Endokarditis“ im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden, und bei denen ausreichend Angaben zur Position und Art der betroffenen Klappe zur Verfügung standen. Gleichzeitig musste im Rahmen des operativen Eingriffes eine Biopsie der betroffenen Herzklappe entnommen worden sein und die darauffolgenden Untersuchungen einen positiven Befund ergeben haben.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht aufgrund einer Endokarditis im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden. Auch Endokarditisfälle mit unzureichenden Angaben zu Klappenposition und Klappenart wurden exkludiert, sowie Fälle mit negativen Biopsien.

2.4 Einteilung der Erreger in Gruppen

2.4.1 Erregereinteilung nach Erregerart

Die nachgewiesenen Organismen wurden entsprechend einer Arbeit von Corvec et al. (2012) in sieben verschiedene Gruppen eingeteilt, die in Tabelle 3 dargestellt werden. Die Einteilung erfolgte dabei nach Eigenschaften wie Anaerobie/Aerobie, Gramfärbung, typische Erregerformen (beispielsweise Kokken und Stäbchen), Koagulase-Eigenschaften oder Spezies. Daraufhin wurde für jeden Patienten die entsprechende Herkunft des

Endokarditisserregers erfasst. Da auch polymikrobielle Infektionen auftraten, konnte ein Patient auch Erreger aus mehreren Gruppen aufweisen.

Tabelle 3

Einteilung der detektierten Erreger in Gruppen nach Erregerarten

Erregergruppe	Zugeordnete Erreger
Koagulase negative Staphylokokken	Koagulase negative Staphylokokken Staphylococcus capitis Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus hominis Staphylococcus lugdunensis
Koagulase positive Staphylokokken	Staphylococcus aureus MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus)
Enterokokken	Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Enterococcus hirae
Gramnegative Stäbchen	Acinetobacter lwofii Escheria coli Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas oryzihabitans Serratia marcescens
Anaerobier	Cutibacterium acnes Cutibacterium granulosum Cutibacterium spezie
Streptokokken	Abiotrophia defectiva Granulicatella adiacens Streptococcus anginosus Streptococcus agalactiae (Gruppe B) Streptococcus gallolyticus Streptococcus gordonii Streptococcus mitis Streptococcus mutans Streptococcus oralis Streptococcus parasanguis Streptococcus salivarius Streptococcus sanguinis
Sonstige	Aerobe Sporenbildner Candida albicans Candida dubliensis Candida glabrata Corynebacterium mucifaciens Dermacoccus nishinomiyaensis Micrococcus luteus

2.4.2 Erregereinteilung nach höchstwahrscheinlicher Herkunft

Da diese Arbeit in erster Linie die Rolle oraler Keime bei infektiösen Endokarditiden untersuchen sollte, mussten die nachgewiesenen Mikroorganismen in Gruppen nach ihrer höchstwahrscheinlichen Herkunft, ihrem höchstwahrscheinlichen natürlichen Lebensraum eingeteilt werden. Diese Einteilung ist in Tabelle 4 dargelegt. War ein Erreger mehreren Lebensräumen und damit mehreren Gruppen zuzuordnen, erfolgte die Zuweisung in die wahrscheinlichere Gruppe.

Folgende Gruppen wurden definiert:

Umwelt

Bakterien, deren Lebensraum die Umgebung des menschlichen Körpers darstellt.

Haut

Bakterien, die Teil der physiologischen, menschlichen Hautflora sind.

Darm

Bakterien, die im gesunden menschlichen Magen-Darm-Trakt vorkommen.

Urogenitaltrakt/Vagina

Bakterien, die die Schleimhaut des menschlichen Harn- und Geschlechtsapparates oder der Vagina besiedeln.

Respirationstrakt

Bakterien, deren Lebensraum die Organe des respiratorischen Systems darstellen, dazu gehören beispielsweise auch Nase und Nasennebenhöhlen.

Mundhöhle

Bakterien, deren natürliches Habitat die menschliche Mundhöhle darstellt.

Pilze

Da Pilze in verschiedenen Lebensräumen vorkommen können, nahmen sie eine Ausnahmestellung ein. Sie wurden infolgedessen in eine eigene Gruppe eingeteilt.

Tabelle 4*Einteilung der detektierten Erreger in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft*

Erregergruppe	Zugeordnete Erreger
Haut	Corynebacterium mucifaciens Cutibacterium acnes Cutibacterium granulosum Cutibacterium spezie Dermacoccus nishinomiyaensis Koagulase negative Staphylokokken Micrococcus luteus MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus) Staphylococcus aureus Staphylococcus capitis Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus hominis Staphylococcus lugdunensis
Darm	Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Escheria coli Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Streptococcus gallolyticus
Umwelt	Acinetobacter iwoffii Aerobe Sporenbildner Enterococcus hirae Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas oryzihabitans Serratia marcescens
Urogenitaltrakt/Vagina	Streptococcus agalactiae (Streptokokken Gruppe B)
Pilze	Candida albicans Candida dubliensis Candida glabrata
Mundhöhle	Abiotrophia defectiva Granulicatella adiacens Streptococcus anginosus Streptococcus gordonii Streptococcus mitis Streptococcus mutans Streptococcus oralis Streptococcus parasanguis Streptococcus salivarius Streptococcus sanguinis

Für die Einteilung in Gruppen nach Erregerherkunft und nach Erregerart wurden zuerst mikrobiologische und infektiologische Lehrbücher als Hilfsmittel verwendet (Bennett et al., 2015; Parija, 2023; Suerbaum et al., 2020). Daraufhin erfolgte eine Kontrolle durch eine Literaturrecherche in Pubmed. Eine abschließende Kontrolle erfolgte durch Mikrobiologin Dr. Nina Wantia (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikums rechts der Isar). Die Einteilung in oben genannte Gruppen orientierte sich an einer Publikation von Deppe et al. (2019).

2.5 Mikrobiologische Methodik

Im Rahmen der Herzklappenoperationen entnahmen Chirurgen des Deutschen Herzzentrum München Gewebeprobe der infizierten Herzklappen. Für den Transport zum Labor wurden die Biopsien in Röhrchen des e-swab Systems (Copan) oder des BD Port-A-Cul[™] Transport Systems (BD Diagnostics; Heidelberg, Germany) eingebracht. Für die Verarbeitung und Untersuchung der Gewebeprobe im Labor des Institutes für Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München wurde folgendes, standardisiertes Protokoll angewendet:

1. Zerkleinerung der Proben mit sterilisiertem Skalpell und sterilisiertem Mörser bei großen Proben
2. Anreicherung der Proben in folgenden Anreicherungsbouillons:
 - Thioglykokolat mit Supplementierung von Vitamin K und Hämin plus 1 % Agar zur Schaffung eines Sauerstoffgradienten (36 +/- 1°C)
 - Brain Heart Infusion
3. Beimpfung verschiedener Agarplatten und Inkubation, Bebrütung
 - unselektive Agarplatten:
 - Kochblut-Agar (36 +/- 1°C mit 5 % CO₂-Gehalt der Luft)
 - Schädler-Agar mit Schafblut und Gentamicin-Plättchen (36 +/- 1°C anaerob)
 - Columbia-Agar mit Schafblut (36 +/- 1°C aerob)
 - selektive Agarplatten:
 - MacConkey-Agar (36 +/- 1°C aerob)
 - Primärtest (36 +/- 1°C aerob) mit verschiedenen Antibiotikablättchen
 - Schädler-Kanamycin-Vancomycin-Agar mit Schafblut (36 +/- 1°C anaerob)

4. Gramfärbung

Vorbehandlung und Anlage von künstlichen Herzklappen und anderem intrakardialem Fremdmaterial (Sonderfall): Weist der Herzklappenersatz eine weiche Beschaffenheit auf, kann er wie ein Biopsat der natürlichen Herzklappe behandelt werden. Hartes Fremdmaterial wird mit einer abgeflammt Pinzette zuerst über eine Blutplatte gerollt, anschließend über eine Schädlerplatte. Danach wird das Fremdmaterial den Anreicherungsbouillons zugeführt. Zudem kann der Biofilm auf Fremdmaterialoberflächen mittels Sonikation abgelöst werden und anschließend die Sonikationsflüssigkeit mikrobiologisch untersucht werden. Dafür wird der Behälter mit Fremdmaterial und Flüssigkeit zuerst 30 Sekunden von Hand geschüttelt und anschließend im Ultraschallbad bei 100 % Intensität beschallt. Danach wird der Behälter erneut 30 Sekunden geschüttelt. Je 100 µl der Sonikationsflüssigkeit wird auf die Agarplatten aufgebracht und ausgespatelt. 3-4 Milliliter der Sonikationsflüssigkeit werden in die Flüssigkeitsmedien inokuliert.

Zur Isolierung einzelner Bakterienkolonien werden die Mikroorganismen mittels 3-Ösenausstrich auf den Agarboden aufgebracht. Bei Fremdmaterialien wird ausschließlich Blutagar und Schädler-Agar mit Gentamicin-Blättchen als Nährmedien verwendet. Die Nährböden zur Kultivierung von Aerobiern werden erstmals nach 24h und nach 48h abgelesen. Die Nährböden zur Kultivierung von Anaerobiern werden erstmals nach 48h abgelesen. Kann nach 48h kein Erregerwachstum nachgewiesen werden, werden die Platten für 3 weitere Tage bebrütet, sodass die gesamte Bebrütung 5 Tage beträgt. Die Brain Heart Infusion und das Thioglykolat werden bei Herzklappen weitere 14 Tage bebrütet. War die Materialmenge der ausgewachsenen Kultur zu gering, erfolgt eine Abimpfung und Anreicherung auf einem frischen Nährmedium.

Die Gramfärbung der hitzefixierten Präparate wird anhand des folgenden Protokolls durchgeführt:

1. Färbung mit Kristallviolett
2. Komplexierung mit Lugolscher Lösung
3. Entfärbung mit 96%igem Alkohol
4. Abspülen mit Leitungswasser
5. Gegenfärbung mit Safranin
6. Abspülen mit Leitungswasser und Trocknen

Im Anschluss erfolgt die Mikroskopie. Bei Fremdmaterial wie künstlichem Herzklappenersatz fällt die Gramfärbung weg.

Zur biochemischen Identifizierung der Mikroorganismen wurden positive Proben mit Hilfe von MALDI-TOF (Bruker Daltonics GmbH; Bremen, Deutschland) untersucht. Das Verfahren kombiniert die Matrix-Assistierte-Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (engl. *time of flight*, TOF) (Singhal et al., 2015). Die Keime werden auf einem Edelstahlträger aufgebracht und mit einer Matrix beschichtet. Im Hochvakuum mobilisiert ein Laserstrahl einzelne Proteinbruchstücke, die in die Richtung eines Detektors geschleudert werden. Hier wird anhand des Musters eine Art „Fingerprint“ der Bakterien erstellt und mit der Datenbank verglichen (Schubert & Wieser, 2010). Falls die Identifizierung nicht erfolgreich war, wurde eine Bestimmung mit Hilfe von Vitek 2 (bioMérieux; Nürtingen, Deutschland) durchgeführt. Vitek 2 stellt ein vollautomatisches Mikrobiologie-Identifikationssystem dar, das ein optisches Signal auswertet, das durch verschiedene metabolische biochemische Reaktionen erzeugt wird, die in einer Reihe von sogenannten Bakterien-Identifikationskarten ablaufen. Die Ergebnisse werden anschließend mit bekannten artspezifischen Reaktionen in der Vitek 2 Datenbank verglichen (Hata et al., 2007).

2.6 Statistische Auswertung

Die klinischen Daten wurden in einer Exceltabelle zusammengeführt (Excel 16.65) und binär oder numerisch verschlüsselt. Die statistische Auswertung mit Hilfe von Excel, sowie der Statistik-Software Stata (Version 17), erfolgte nach Beratung durch Herrn Maximilian Bernstetter (Master of Science Sportwissenschaft). Der Datensatz wurde deskriptiv beschrieben und die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgte mit absoluten und relativen Häufigkeiten. Für stetige Variablen wurden als Lageparameter der Mittelwert gebildet, als Verteilungsparameter die Standardabweichung berechnet, sowie Maximum und Minimum angegeben.

Um mögliche statistische Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen zu analysieren, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Als Alternative zum Chi-Quadrat-Test, wurde bei zu kleinen Zellenzahlen der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Um Mittelwerte zu vergleichen (im Rahmen dieser Studie das Durchschnittsalter verschiedener Gruppen), wurde zunächst mit Hilfe des Levene-Tests die Varianzhomogenität überprüft. Da es sich um homogene Varianzen handelte, konnte der zweiseitige *t*-Test angewendet werden.

Als Konfidenzintervall wurde 95% verwendet, als Signifikanzniveau $p=0.05$ gewählt. Als statistisch signifikant galten p -Werte ≤ 0.05 , p -Werte > 0.05 als statistisch nicht signifikant.

3. Ergebnisse

Vom 20.05.2009 bis 28.05.2022 wurden 496 Patienten im Deutschen Herzzentrum München aufgrund der Diagnose Endokarditis an den Herzklappen operiert. 332 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da mit Hilfe der entnommenen Biopsie kein Keimnachweis erbracht werden konnte, oder die Herzklappendaten Klappenart und Klappenposition nicht ausreichend dokumentiert waren. Somit wurden insgesamt 164 Patienten in die Studie eingeschlossen. 11,6 % ($n=19$) der Endokarditisfälle konnten dabei auf Oralkeime zurückgeführt werden, 88,4 % ($n=145$) auf nichtorale Erreger. Die Patienten mit nichtoral-assoziierten Endokarditiden dienten als Kontrollgruppe.

3.1 Epidemiologische Daten

Hinweis: In einigen Patientenfällen war mehr als eine Klappenposition und mehr als eine Klappenart von der Infektion betroffen. Diese Fälle wurden hinsichtlich Klappenart und Klappenposition in mehr als eine Gruppe eingeteilt. Hatte ein Patient verschiedene betroffene Klappenarten oder Klappenpositionen, flossen seine Daten mehrfach in die jeweiligen Gruppenberechnungen ein.

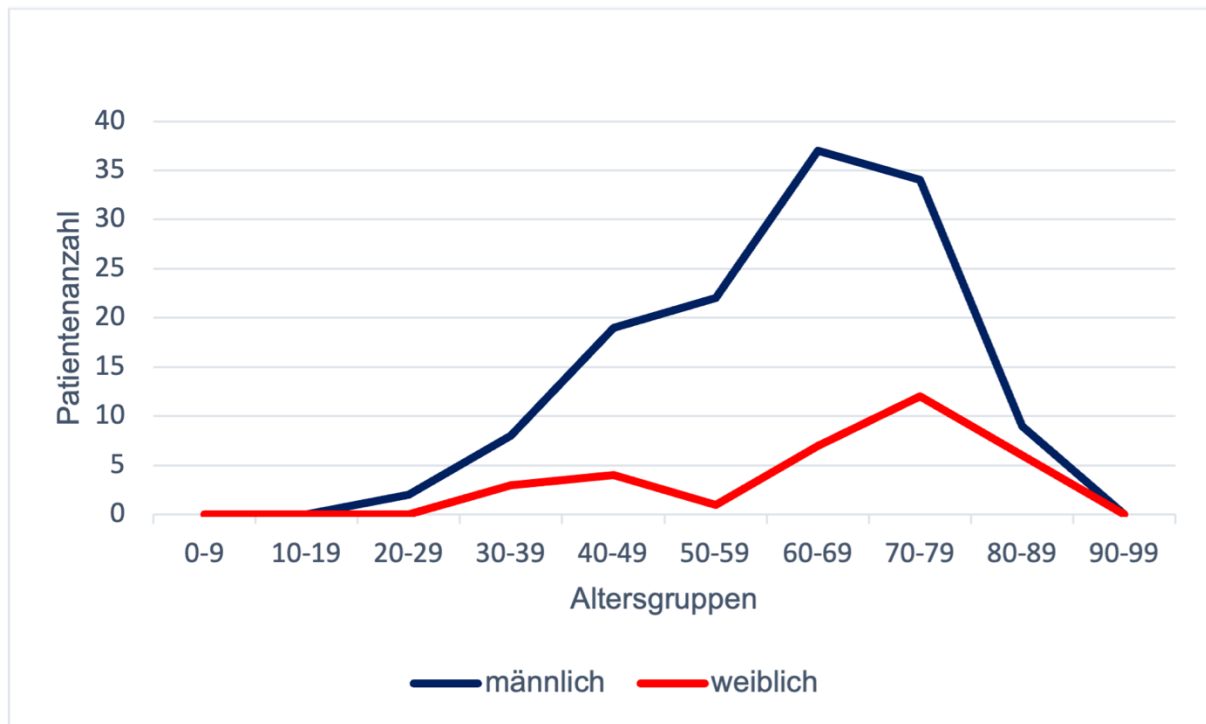
3.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der 164 Patienten lag bei 62,12 Jahren ($SD=14,01$). Der jüngste Patient war 28 Jahre alt und der älteste Patient 86 Jahre alt. Bei den weiblichen Patienten betrug das durchschnittliche Alter 65,58 Jahre ($SD=14,53$) und bei den männlichen Patienten 61,25 Jahren ($SD=13,85$).

Darüber hinaus wurden die Patienten in verschiedene Alterskategorien eingeteilt. Männer waren mit 28,2 % am häufigsten zwischen 60 und 69 Jahren alt, darauf folgte die Altersgruppe der 70-79-jährigen mit 26 %. Bei den Frauen war die am stärksten vertretene Gruppe (36,4 %) zwischen 70 und 79 Jahren alt. Die Altersverteilung nach Geschlecht ist in Abbildung 4 genauer veranschaulicht.

Abbildung 4

Altersverteilung in Gruppen nach Geschlecht in absoluten Patientenzahlen



Darüber hinaus wurde das durchschnittliche Alter der Patienten, sowie die Standardabweichung in Bezug auf Klappenart und Klappenposition berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Durchschnittliches Patientenalter und Standardabweichung nach betroffener Klappenart und Klappenposition

	<i>M</i> (in Jahren)	<i>SD</i> (in Jahren)
Klappenart		
Nativklappe	61,90	14,06
Biologische Klappe	69,14	9,37
Mechanische Klappe	46,57	11,79
Rekonstruierte Klappe	49,50	12,33
Klappenposition		
Aortenklappe	64,30	12,65
Mitralklappe	61,84	13,41
Trikuspidalklappe	48,80	17,01

3.1.2 Geschlecht

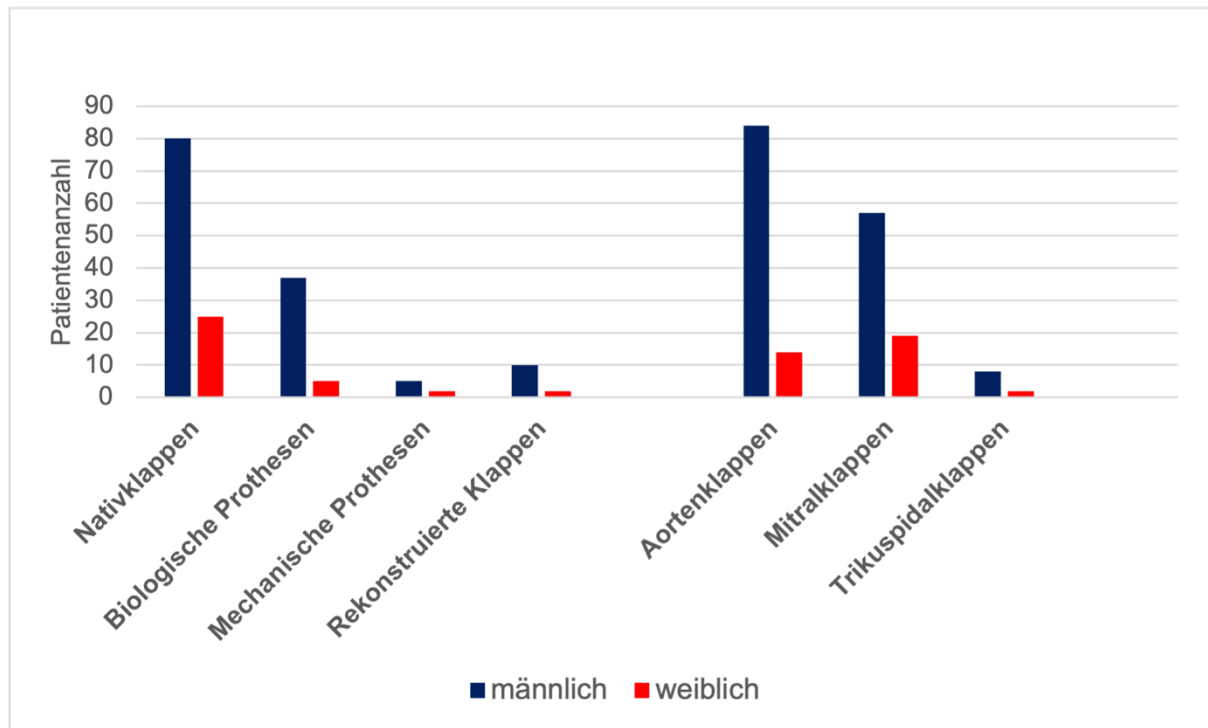
Von den insgesamt 164 Patienten mit Endokarditis waren 79,88 % ($n=131$) männlich und 20,12 % ($n=33$) weiblich. Bei den Männern waren in 61,07 % ($n=80$) der Fälle Nativklappen betroffen, in 28,24 % ($n=37$) biologische Kunstklappen und in 3,82 % ($n=5$) der Fälle mechanische Kunstklappen, in 7,63 % ($n=10$) rekonstruierte Klappen. Die beim männlichen Patientenstamm am häufigsten entzündete Klappe war mit 64,12 % ($n=84$) der Fälle die Aortenklappe, gefolgt von der Mitralklappe mit 43,51 % ($n=57$) und der Trikuspidalklappe mit 6,11 % ($n=8$).

Auch bei den Patientinnen war mit einem Anteil von 75,76 % ($n=25$) am häufigsten eine Infektion der natürlichen Klappen festzustellen. Die biologischen Klappen reichten sich bei 15,15 % ($n=5$) ein und die mechanische Klappe war nur in 6,06 % ($n=2$) der Fälle betroffen, genau wie die rekonstruierte Klappe. Hinsichtlich der Klappenposition ergab sich bei den Frauen ein anderes Bild. Hier war mit 57,58 % ($n=19$) die Mitralklappe am häufigsten infiziert. Für die Aortenklappe ergab sich beim weiblichen Patientenstamm ein Wert von 42,42 % ($n=14$). Den kleinsten Anteil machte die Trikuspidalklappe mit 6,06 % ($n=2$) aus.

Die Verteilung der infizierten Klappenarten und Klappenpositionen nach Geschlecht wird in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5

Verteilung der infizierten Klappenarten und Klappenpositionen nach Geschlecht in absoluten Patientenzahlen



3.1.3 Herzklappencharakteristika

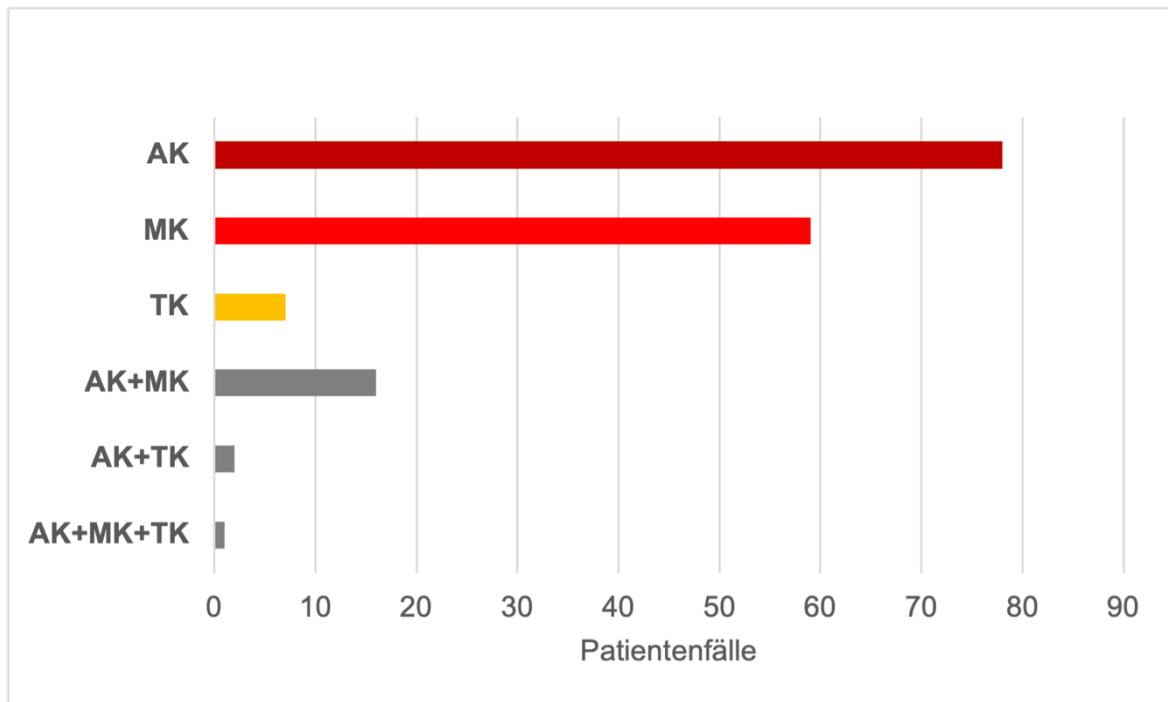
3.1.3.1 Klappenposition

Im ersten Abschnitt dieses Unterpunktes werden betroffene Klappenpositionen auf Patientenfälle bezogen, um den statistischen Vergleich mit anderen Studien in der Diskussion zu erleichtern. Der zweite Abschnitt bezieht sich auf infizierte Klappen.

Dabei war in 88,41 % ($n=145$) der Patientenfälle nur eine Klappenposition von der Endokarditis betroffen, in 10,98 % ($n=18$) der Fälle waren zwei Klappenpositionen betroffen und in einem Fall (0,61 %) sogar alle drei Klappenpositionen. Abbildung 6 schlüsselt die Ergebnisse auf.

Abbildung 6

Verteilung der infizierten Klappenpositionen in absoluten Patientenfällen



Anmerkung. (AK=Aortenklappe; MK=Mitralklappe; TK=Trikuspidalklappe)

Somit war bei 59,76 % ($n=98$) der Patienten die Aortenklappe an der Infektion beteiligt, eine Entzündung der Mitralklappe wiesen 46,34 % ($n=76$) der Erkrankten auf. Eine Beteiligung der Trikuspidalklappe zeigten lediglich 6,10 % ($n=10$) der Patienten.

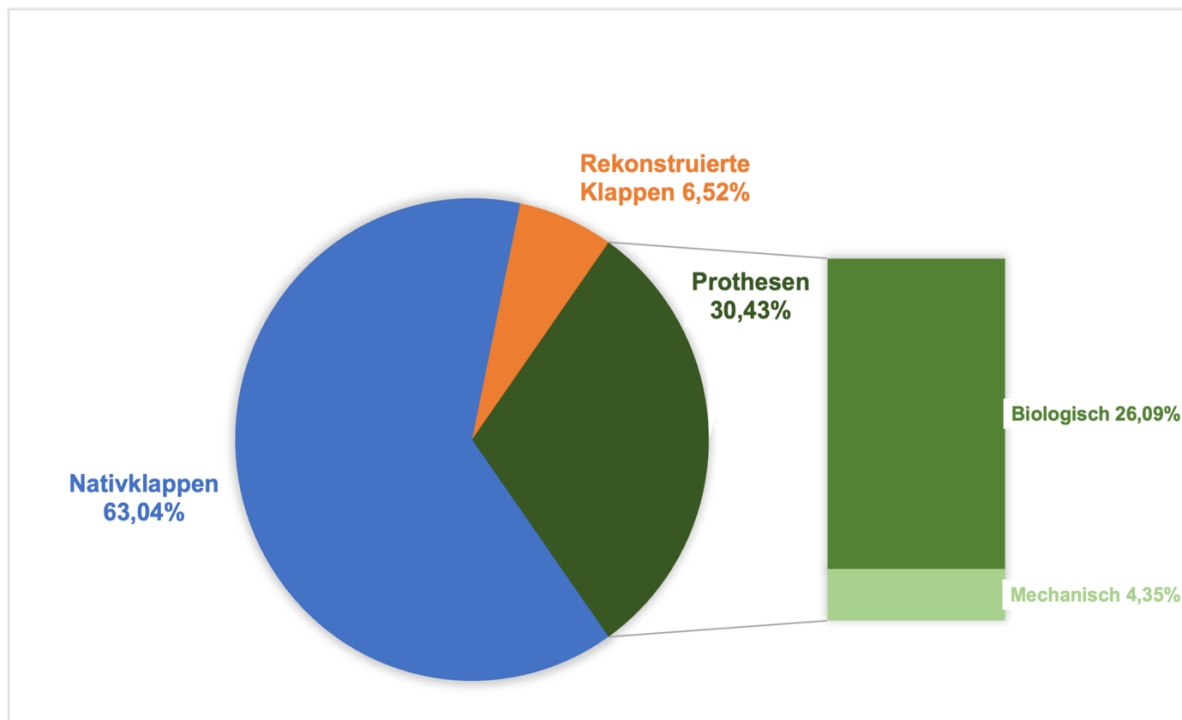
Insgesamt zeigten sich bei den 164 Patienten 184 Klappen infiziert. 53,26 % ($n=98$) der 184 infizierten Klappen waren Aortenklappen, auf die Mitralklappen fiel ein Anteil von 41,30 % ($n=76$) und auf die Trikuspidalklappen ein Anteil von 5,43 % ($n=10$).

3.1.3.2 Klappenart

63,04 % ($n=116$) der 184 betroffenen Klappen waren Nativklappen, 30,43 % ($n=56$) der infizierten Klappen waren Prothesen. 6,52 % ($n=12$) der infizierten Klappen konnten den rekonstruierten Klappen zugeordnet werden. Die Anteile der verschiedenen Klappenarten an infizierten Herzklappen finden sich in Abbildung 7 graphisch ausgearbeitet.

Abbildung 5

Anteile der verschiedenen Klappenarten an infizierten Klappen in gerundeten Prozentzahlen



3.1.3.3 Klappenposition und Klappenart

Betroffene Aortenklappen waren zu 52,04 % ($n=51$) native Klappen und zu 39,80 % ($n=39$) biologisch. 6,12 % ($n=6$) der Aortenklappen waren mechanisch, 2,04 % ($n=2$) rekonstruiert.

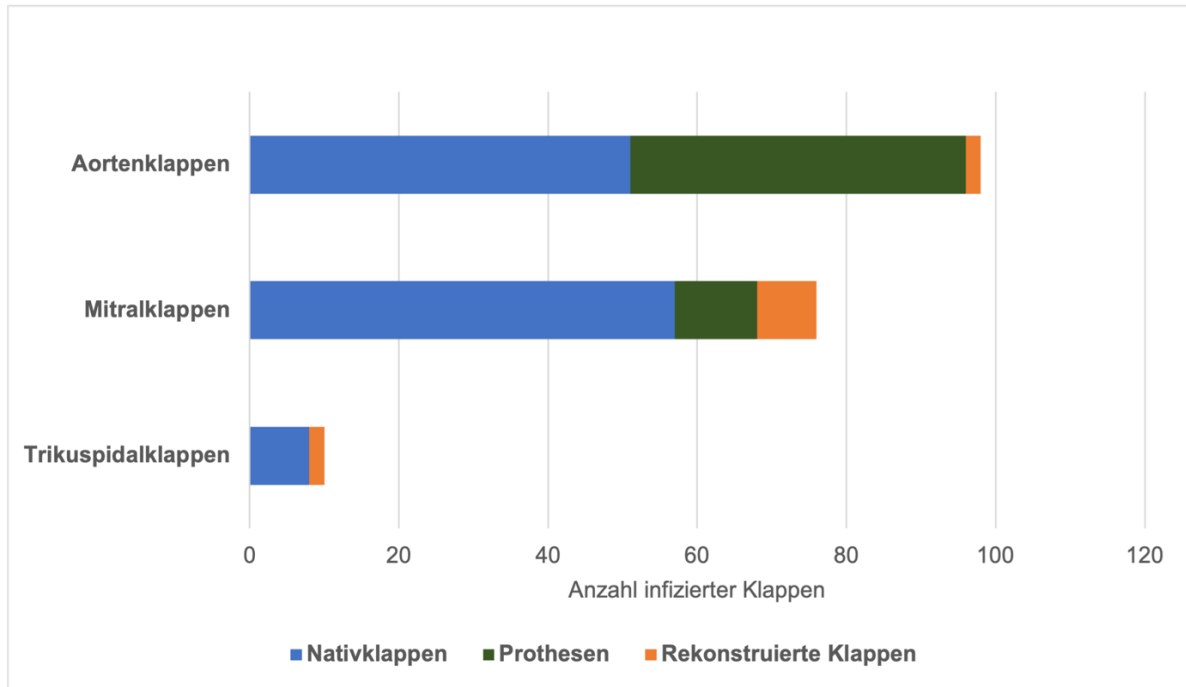
Bei Mitralklappen machten natürliche Klappen 75,00 % ($n=57$) aus und biologische Prothesen 11,84 % ($n=9$). 2,63 % ($n=2$) der Mitralklappen waren mechanisch, 10,53 % ($n=8$) waren rekonstruiert.

Bei den Trikuspidalklappen war mit 80,00 % ($n=8$) am häufigsten eine native Klappe betroffen, darauf folgten die rekonstruierten Klappen mit 20,00 % ($n=2$). Keine der betroffenen Trikuspidalklappen war biologisch oder mechanisch.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der infizierten Herzklappen nach Klappenposition und Klappenart.

Abbildung 8

Einteilung der Infizierten Herzklappen nach Klappenposition und Klappenart in absoluten infizierten Klappen



3.1.4 Monoinfektionen und Polyinfektionen

Konnte man bei der biopsierten Klappe nur eine Erregerart nachweisen, wird von einer Monoinfektion gesprochen. Stellte sich bei der Untersuchung eine Infektion mit mehr als einem Erreger heraus, wird dies als Mischinfektion oder Polyinfektion bezeichnet. Bei 93,90 % ($n=154$) der Patientenfälle wurde eine Monoinfektion festgestellt.

Polyinfektionen wurden bei 6,10 % ($n=10$) der 164 Patienten nachgewiesen. 79,87 % ($n=123$) der 154 Patienten mit Monoinfektion waren männlich und 20,13 % ($n=31$) weiblich. Bei den Polyinfektionen waren 80,00 % ($n=8$) der Patienten männlichen Geschlechts und 20,00 % ($n=2$) der Patienten weiblichen Geschlechts.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Monoinfektion war 62,12 Jahre, beim Patientenstamm mit einer Mischinfektion betrug es 62,10 Jahre.

3.2 Erregerspektren

3.2.1 Erregerspektrum in Bezug auf unterschiedliche Erregerarten

Die bei Endokarditiden festgestellten Keime wurden anhand verschiedener Erregerarten in Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung ist in Kapitel 2.4.1 dargestellt.

Hinweis: Polyinfektionen, welche durch verschiedene Erregerarten ausgelöst wurden gingen in die Berechnungen aller betroffenen Erregerartgruppen mit ein.

Die Erregerart der koagulase-positiven Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*+ MRSA) konnten in 26,22 % ($n=43$) der 164 Patientenfälle und damit am häufigsten nachgewiesen werden. Darauf folgten Enterokokken mit 22,56 % ($n=37$) der Patientenfälle und koagulase-negative Staphylokokken mit 18,29 % ($n=30$). Die Gruppe der Streptokokken reihte sich bei 14,02 % ($n=23$) ein. Abbildung 9 liefert einen Überblick über die nachgewiesenen Erregerarten und Tabelle 6 zeigt die Beteiligung der Erregerarten hinsichtlich Klappenposition und Klappenart.

Abbildung 9

Beteiligung verschiedener Erregerarten bei Endokarditiden in absoluten Patientenfällen

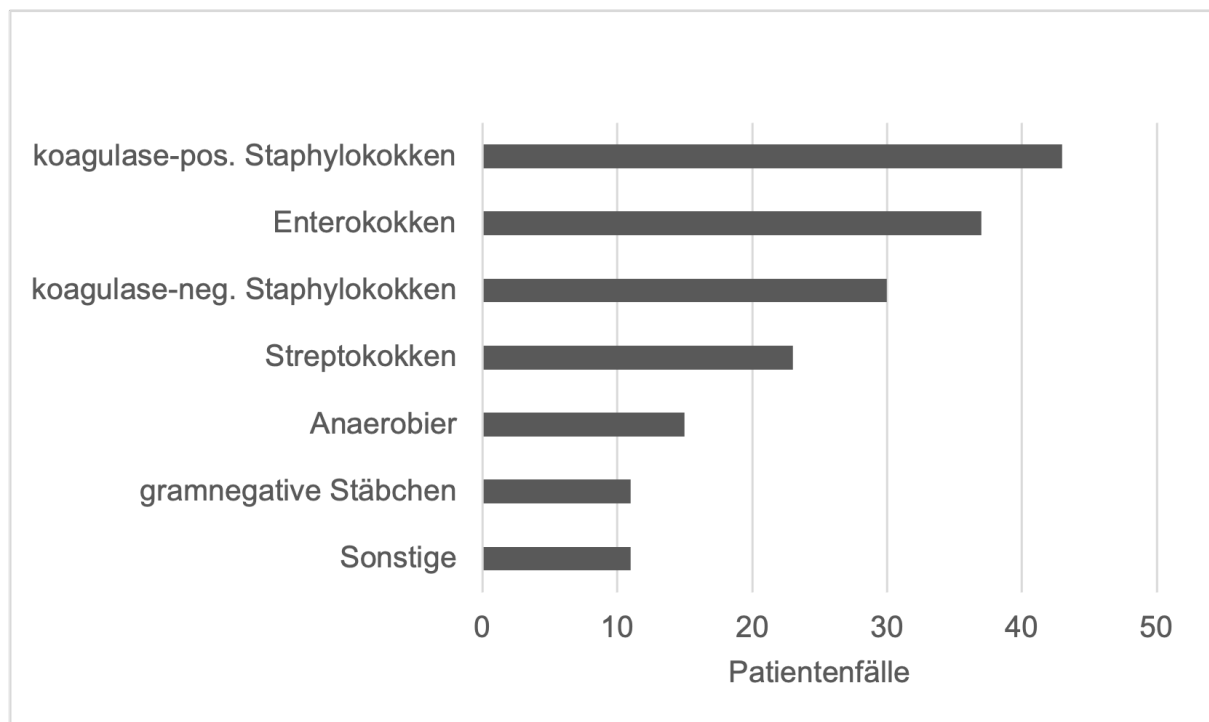


Tabelle 6

Beteiligung der Erregerarten nach infizierter Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n)

Gruppe nach Erregerarten	Betroffene Klappenart in % (n)	Betroffene Klappenposition in % (n)
Koagulase-positive Staphylokokken	Nativklappen: 86,05 % (n=37)	Aortenklappen: 37,21 % (n=16)
	Prothesen: 9,30 % (n=4)	Mitralklappen: 58,14 % (n=25)
	Rekonstr. Klappen: 4,65 % (n=2)	Trikuspidalklappen: 16,28 % (n=7)
Enterokokken	Nativklappen: 56,76 % (n=21)	Aortenklappen: 81,08 % (n=30)
	Prothesen: 37,84 % (n=14)	Mitralklappen: 32,43 % (n=12)
	Rekonstr. Klappen: 5,41 % (n=2)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Koagulase-negative Staphylokokken	Nativklappen: 43,33 % (n=13)	Aortenklappen: 66,67 % (n=20)
	Prothesen: 53,33 % (n=16)	Mitralklappen: 46,67 % (n=14)
	Rekonstr. Klappen: 10,00 % (n=3)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Streptokokken	Nativklappen: 82,61 % (n=19)	Aortenklappen: 69,57 % (n=16)
	Prothesen: 13,04 % (n=3)	Mitralklappen: 52,17 % (n=12)
	Rekonstr. Klappen: 4,35 % (n=1)	Trikuspidalklappen: 4,35 % (n=1)
Anaerobier	Nativklappen: 20,00 % (n=3)	Aortenklappen: 73,33 % (n=11)
	Prothesen: 60,00 % (n=9)	Mitralklappen: 46,67 % (n=7)
	Rekonstr. Klappen: 20,00 % (n=3)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Gramnegative Stäbchen	Nativklappen: 63,64 % (n=7)	Aortenklappen: 45,45 % (n=5)
	Prothesen: 36,36 % (n=4)	Mitralklappen: 45,45 % (n=5)
	Rekonstr. Klappen: 0,00 % (n=0)	Trikuspidalklappen: 9,09 % (n=1)
Sonstige	Nativklappen: 81,82 % (n=9)	Aortenklappen: 27,27 % (n=3)
	Prothesen: 9,09 % (n=1)	Mitralklappen: 54,55 % (n=6)
	Rekonstr. Klappen: 9,09 % (n=1)	Trikuspidalklappen: 18,18 % (n=2)

3.2.2 Erregerspektrum in Bezug auf höchstwahrscheinliche Erregerherkunft

Da die Frage nach dem Auslöser beziehungsweise Ursprung der Herzklappeninfektion in dieser Dissertation eine entscheidende Rolle spielen soll, wurden die nachgewiesenen Erreger zusätzlich ihrem natürlichen Habitat, folglich ihrer höchstwahrscheinlichen Herkunft zugeordnet. Diese Einteilung ist in Kapitel 2.4.2 dargestellt.

Hinweis: Polyinfektionen, welche durch verschiedene Erregerherkunftsgruppen ausgelöst wurden gingen in die Berechnungen aller betroffenen Erregerherkunftsgruppen mit ein.

Betrachtet man die Einteilung nach höchstwahrscheinlicher Herkunft, wurden in 54,27 % ($n=89$) der Patientenfälle am häufigsten Erreger nachgewiesen, deren natürlicher Lebensraum die menschliche Haut ist. Darmkeime konnten mit 26,22 % ($n=43$) am zweithäufigsten für eine Endokarditis verantwortlich gemacht werden. Auf die Darmbakterien folgten Mundhöhlenkeime mit 11,59 % ($n=19$). Abbildung 10 liefert eine Übersicht über die Anteile der verschiedenen Erregergruppen und Tabelle 7 zeigt eine detaillierte Übersicht zur Beteiligung der Erregerherkünfte hinsichtlich Klappenart und Klappenposition.

Abbildung 10

Beteiligung verschiedener Erregerherkünfte bei Endokarditiden in absoluten Patientenfällen

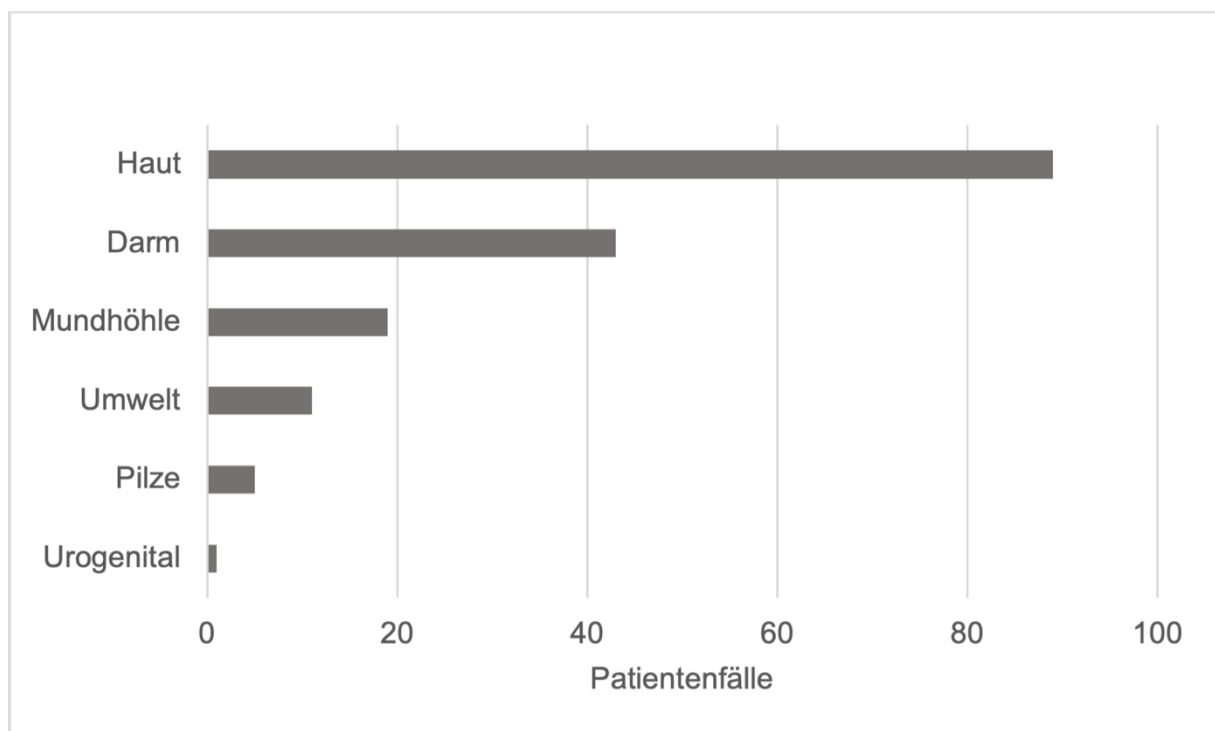


Tabelle 7

Beteiligung der Erregerherkünfte nach infizierter Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n)

Gruppe nach Erregerherkunft	Betroffene Klappenart in % (n)	Betroffene Klappenposition in % (n)
Hautkeime	Nativklappen: 61,80 % (n=55) Prothesen: 31,46 % (n=28) Rekonstr. Klappen: 8,99 % (n=8)	Aortenklappen: 52,81 % (n=47) Mitralklappen: 51,66 % (n=46) Trikuspidalklappen: 7,87 % (n=7)
Darmkeime	Nativklappen: 60,47 % (n=26) Prothesen: 34,88 % (n=15) Rekonstr. Klappen: 4,65 % (n=2)	Aortenklappen: 74,42 % (n=32) Mitralklappen: 37,21 % (n=16) Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Umweltkeime	Nativklappen: 72,73 % (n=8) Prothesen: 27,27 % (n=3) Rekonstr. Klappen: 0,00 % (n=0)	Aortenklappen: 54,55 % (n=6) Mitralklappen: 36,36 % (n=4) Trikuspidalklappen: 9,09 % (n=1)
Urogenitaltrakt- /Vaginalkeime	Nativklappen: 100,00 % (n=1) Prothesen: 0,00 % (n=0) Rekonstr. Klappen: 0,00 % (n=0)	Aortenklappen: 100,00 % (n=1) Mitralklappen: 100,00 % (n=1) Trikuspidalklappen: 100,00 % (n=1)
Pilze	Nativklappen: 60,00 % (n=3) Prothesen: 20,00 % (n=1) Rekonstr. Klappen: 20,00 % (n=1)	Aortenklappen: 20,00 % (n=1) Mitralklappen: 40,00 % (n=2) Trikuspidalklappen: 40,00 % (n=2)
Mundhöhlenkeime	Nativklappen: 78,95 % (n=15) Prothesen: 15,79 % (n=3) Rekonstr. Klappen: 5,26 % (n=1)	Aortenklappen: 68,42 % (n=13) Mitralklappen: 52,63 % (n=10) Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)

3.2.3 Erregerspektrum in Bezug auf einzelne Erreger

Staphylococcus aureus war in 25,61 % (n=42) der Patientenfälle beteiligt, und damit der am häufigsten detektierte Keim. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe lag bei 61,1 Jahren.

Eine Enterococcus faecalis-Infektion konnte bei 20,12 % (n=33) der Patienten nachgewiesen werden. Das Durchschnittsalter fiel mit 67,76 Jahren über 6 Jahre höher aus als bei einer Staphylococcus aureus Infektion.

Staphylococcus epidermidis war bei 14,02 % ($n=23$) der Erkrankten an der Infektion beteiligt und stand damit der Häufigkeit nach an dritter Stelle. Darauf folgte Cutibacterium acnes mit 7,93 % ($n=13$).

Abbildung 11 liefert einen Überblick über die am häufigsten nachgewiesenen Erreger und Tabelle 8 zeigt eine detaillierte Übersicht zur Beteiligung einzelner Erreger hinsichtlich betroffener Klappenart und Klappenposition.

Abbildung 11

Beteiligung verschiedener einzelner Erreger an Endokarditiden in absoluten Patientenfällen

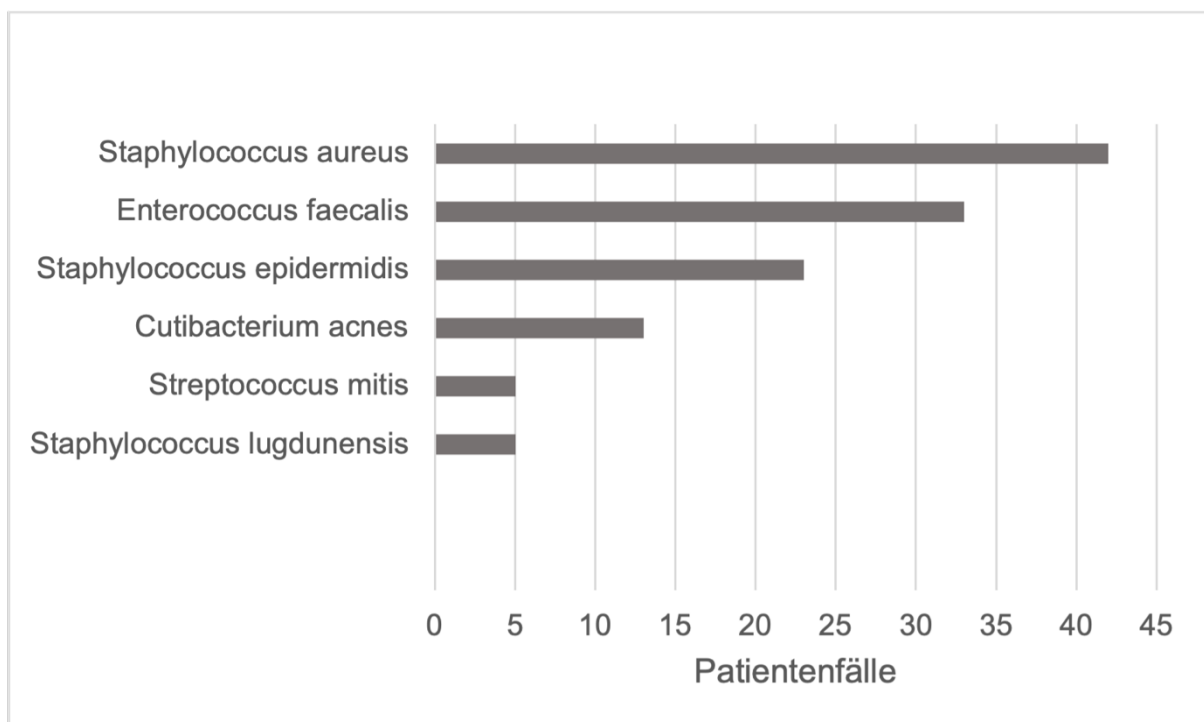


Tabelle 8

Beteiligung der am häufigsten nachgewiesenen Erreger nach Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n)

Erreger	Betroffene Klappenart in % (n)	Betroffene Klappenposition in % (n)
Staphylococcus aureus	Nativklappen: 85,71 % (n=36)	Aortenklappen: 38,10 % (n=16)
	Prothesen: 9,52 % (n=5)	Mitralklappen: 59,52 % (n=25)
	Rekonstr. Klappen: 4,76 % (n=2)	Trikuspidalklappen: 14,29 % (n=6)
Enterococcus faecalis	Nativklappen: 51,52 % (n=17)	Aortenklappen: 81,82 % (n=27)
	Prothesen: 42,42 % (n=14)	Mitralklappen: 33,33 % (n=11)
	Rekonstr. Klappen: 6,06 % (n=2)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Staphylococcus epidermidis	Nativklappen: 39,13 % (n=9)	Aortenklappen: 73,91 % (n=17)
	Prothesen: 60,87 % (n=14)	Mitralklappen: 39,13 % (n=9)
	Rekonstr. Klappen: 0,00 % (n=1)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Cutibacterium acnes	Nativklappen: 15,38 % (n=2)	Aortenklappen: 69,23 % (n=9)
	Prothesen: 61,54 % (n=8)	Mitralklappen: 53,85 % (n=7)
	Rekonstr. Klappen: 23,08 % (n=3)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Staphylococcus lugdunensis	Nativklappen: 80,00 % (n=4)	Aortenklappen: 40,00 % (n=2)
	Prothesen: 20,00 % (n=1)	Mitralklappen: 80,00 % (n=4)
	Rekonstr. Klappen: 20,00 % (n=1)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)
Streptococcus mitis	Nativklappen: 100,00 % (n=5)	Aortenklappen: 60,00 % (n=3)
	Prothesen: 0,00 % (n=0)	Mitralklappen: 40,00 % (n=2)
	Rekonstr. Klappen: 0,00 % (n=0)	Trikuspidalklappen: 0,00 % (n=0)

3.3 Oralkeim-assoziierte Endokarditiden

3.3.1 Anteil an Infektionen durch Oralkeime

Die Beteiligung der oralen Keime lag insgesamt bei 11,59 % (n=19) der Patientenfälle, somit stammte mehr als jeder zehnte nachgewiesene Keim höchstwahrscheinlich aus der Mundhöhle.

3.3.2 Oralkeiminfektionen: Alter und Geschlecht

Wurde ein orales Bakterium identifiziert, war der Patient in 94,74 % (n=18) der Fälle männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten bei einer durch orale Erreger verursachten Herzklappenentzündung betrug 57,89 Jahre.

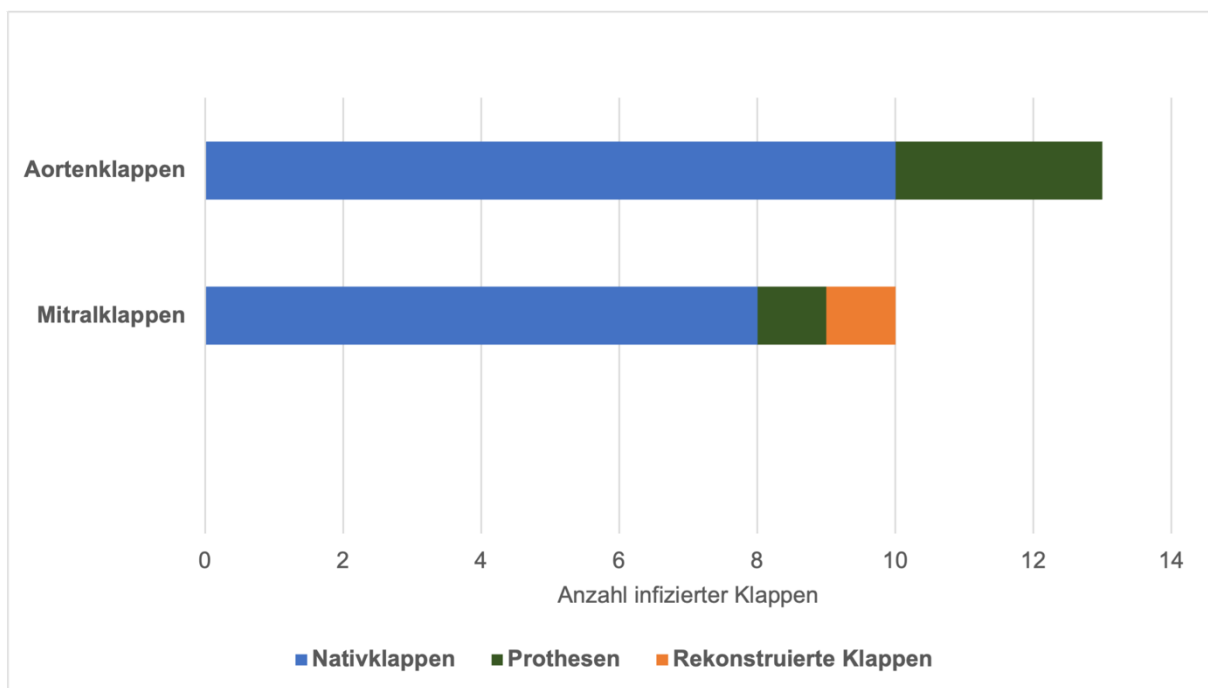
3.3.3 Oralkeiminfektionen: Klappenposition und Klappenart

Oralkeiminfektionen betrafen in 15 von 19 Fällen nur eine Klappe. Bei 4 Patienten lag eine simultane Infektion der Aorten- und Mitralklappe vor.

Wurde eine Endokarditis durch orale Keime ausgelöst, war in 68,42 % ($n=13$) der Patientenfälle die Aortenklappe infiziert, die Mitralklappe in 52,63 % ($n=10$). Die Trikuspidalklappe war bei keinem Patienten betroffen. Bei 78,95 % ($n=15$) der Patienten waren native Klappen betroffen, 15,79 % ($n=3$) der Erkrankten hatten eine Protheseninfektion, dabei waren ausschließlich biologische Prothesen betroffen. Eine Infektion an einer rekonstruierten Klappe wiesen 5,26 % ($n=1$) auf. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Oralkeiminfektionen hinsichtlich Klappenart und Klappenposition.

Abbildung 12

Oralkeiminfektionen nach Klappenposition und Klappenart in absoluten infizierten Klappen



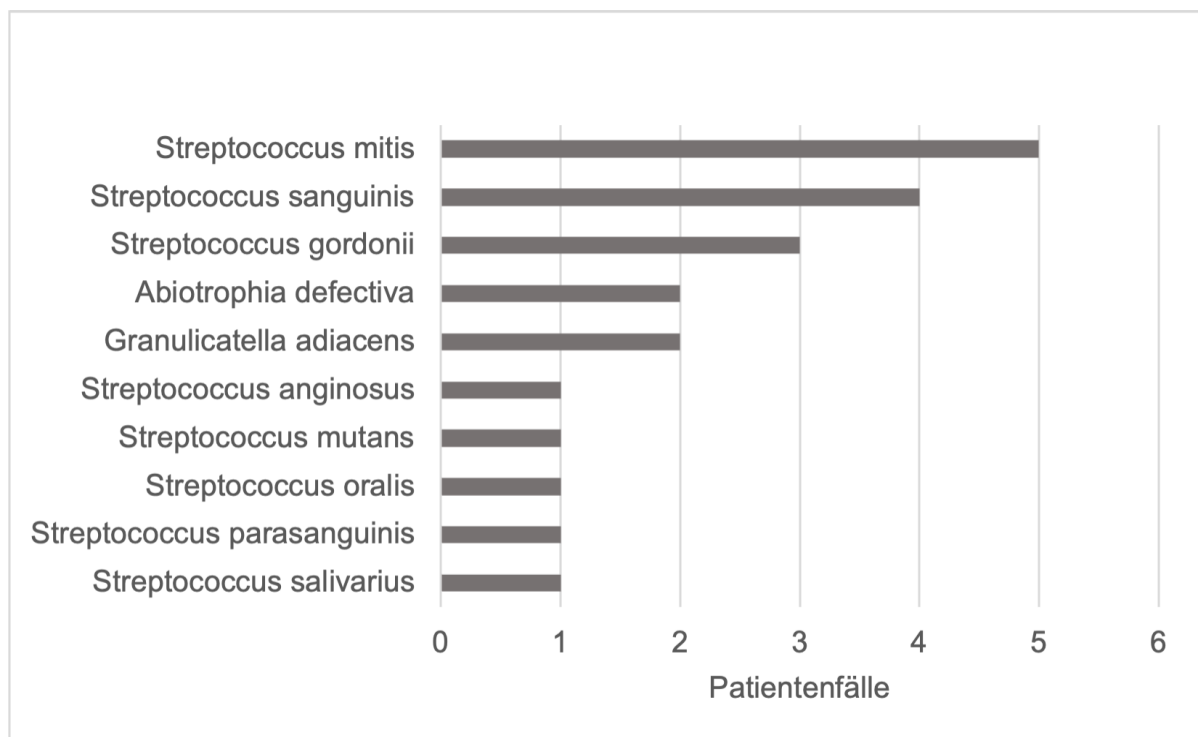
3.3.4 Oralkeiminfektionen: nachgewiesene Erreger

Im untersuchten Patientengut konnten zehn verschiedene Oralkeime detektiert werden. 94,74 % ($n=18$) der Endokarditiden durch Mundhöhlenkeime waren Monoinfektionen, nur ein Patient (5,26 %) hatte eine Polyinfektion durch orale Keime. An dieser Polyinfektion waren drei verschiedene orale Keime beteiligt.

Herzklappenentzündungen durch Oralkeime waren bei 26,32 % ($n=5$) der Patienten auf eine Infektion mit *Streptococcus mitis* zurückzuführen und in 21,05 % ($n=4$) der Fälle auf *Streptococcus sanguinis*. Darauf folgten *Streptococcus gordonii* mit 15,79 % ($n=3$) und *Abiotrophia defectiva*, sowie *Granulicatella adiacens* mit jeweils 10,53 % ($n=2$) der Fälle. *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius* und *Streptococcus mutans* waren jeweils in einem Fall an der Infektion beteiligt. Abbildung 13 liefert einen Überblick über die Oralkeiminfectionen nach einzelnen Erregern.

Abbildung 13

Oralkeim-assoziierte Endokarditiden: Beteiligung einzelner Mundhöhlenkeimen in absoluten Patientenzahlen



3.3.4.1 Das Spektrum an nachgewiesenen Parodontalkeimen

Socransky et al. (1998) teilten parodontalpathogene Organismen in sechs unterschiedliche mikrobiologische Komplexe ein. Die in dieser Studie detektierten Keimarten *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis* und *Streptococcus oralis* werden dem sogenannten „gelben Komplex“ zugeordnet. 68,42 % ($n=13$) der Patienten mit Oralkeiminfectionen wiesen Infektionen auf, die durch Erreger des „gelben Komplex“ ausgelöst wurden. Kein detektierter Keim konnte dem als besonders pathogen geltenden roten Komplex zugeordnet werden.

3.3.4.2 Das Spektrum an nachgewiesenen Karieserregern

Der Leitkeim der Karies, *Streptococcus mutans*, konnte bei einem Oralkeim-Patienten (5,26 %) nachgewiesen werden. Laktobazillen konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

3.3.4.3 Das Spektrum an nachgewiesenen endodontal-relevanten Erregern

Bei endodontischen Infektionen handelt es sich um Mischinfektionen, zahlreiche verschiedene Erreger wie *Prevotella* Spezies, *Porphyromonas* Spezies, *Tannerella* spezies, *Fusobacterium*, *Treponema* spezies und grampositive anaerobe Stäbchen können beteiligt sein (Narayanan & Vaishnavi, 2010). Darüber hinaus werden bei endodontischen Infektionen keine Leitkeime beschrieben, deswegen wurden hierzu keine Berechnungen durchgeführt.

Der endodontale Problemkeim *Enterococcus faecalis* konnte bei 20,12 % ($n=33$) der Endokarditispatienten nachgewiesen werden. Da er jedoch einen Teil der physiologischen Darmflora bildet, ist es jedoch wahrscheinlich, dass er auch von dort entstammte.

3.3.5 Oralkeiminfektionen: Teststatistik

19 der 164 Patienten wiesen eine Infektion mit oralen Keimen auf. Innerhalb dieser Gruppe waren Zusammenhänge mit weiteren Patientenfaktoren wie Alter, Geschlecht und Klappenbeschaffenheit von besonderem Interesse. Die 145 Endokarditispatienten ohne Beteiligung von Mundhöhlenkeimen dienten als Kontrollgruppe. Zur Vereinfachung werden im Folgenden die Patienten mit einer Oralkeiminfektion als Patienten mit oraler IE bezeichnet, die Kontrollgruppe wird als Patienten mit nicht-oraler IE beschrieben.

3.3.5.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit nicht-oraler IE betrug 62,68 Jahre ($SD=13,97$). Sie waren damit im Schnitt fast fünf Jahre älter als Patienten mit oraler IE ($M=57,89$ Jahre; $SD=14,35$). Um herauszufinden, ob ein signifikanter Unterschied in der Streuung zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters besteht, wurde zunächst mit Hilfe des Levene-Tests die Varianzhomogenität überprüft. Da es sich um homogene Varianzen handelte, wurde der zweiseitige t -Test angewendet. Es zeigte sich, dass die Patienten mit oraler IE nicht signifikant jünger waren als die Patienten der Kontrollgruppe $t(162)=1,399$, $p=.164$.

3.3.5.2 Geschlecht

13,74 % der Männer ($n=18$) und 3,03 % ($n=1$) der Frauen waren von einer oralen IE betroffen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurde der exakte Test nach Fisher

angewendet. Der zweiseitige exakte Test nach Fisher ($p=.126$) indizierte keine signifikante Assoziation zwischen Geschlecht und Infektion mit einem Mundhöhlenkeim.

3.3.5.3 Klappenposition

Auffällig war auch, dass die Aortenklappe bei 68,42 % ($n=13$) der Patienten mit oraler IE betroffen war, bei Patienten mit nicht-oraler IE waren es mit 58,62 % ($n=85$) fast 10 % weniger. Statistisch war dies jedoch nicht signifikant $\chi^2(1, N=164) = .671, p=.413$.

Darüber hinaus war die Mitralklappe bei Patienten mit oraler IE zu 52,63 % ($n=10$) betroffen, bei Patienten mit nonoraler IE waren es nur 45,52 % ($n=66$). Der Unterschied war jedoch auch in diesem Fall statistisch nicht signifikant $\chi^2(1, N=164) = .342, p=.559$.

3.3.5.4 Klappenart

In der Gruppe der Patienten mit oraler IE war in 78,95 % ($n=15$) der Fälle eine native Klappe betroffen, in 15,79 % ($n=3$) der Fälle eine prothetische Klappe und in 5,26 % ($n=1$) der Fälle eine rekonstruierte Klappe.

In der Kontrollgruppe waren mit 60,69 % ($n=88$) der Fälle deutlich weniger Nativklappen betroffen. Hier zeigte sich mit 30,34 % ($n=44$) ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit Protheseninfektionen. Der Anteil an Patienten mit rekonstruierten Klappen lag in der Kontrollgruppe bei 7,59 % ($n=11$). Bei 1,38 % ($n=2$) der Kontrollgruppe lag eine simultane Infektion an prothetischen wie nativen Klappen vor.

Da die Zellbesetzung zu klein war, wurde anstelle des Chi-Quadrat Tests der exakte Test nach Fisher angewendet. In dem hier vorgestellten Patientengut gab es also keine Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen Oralkeiminfektionen und betroffener Klappenart besteht (exakter Test nach Fisher: $p=.383$).

4. Diskussion

Trotz des medizinischen Fortschritts stellt die infektiöse Endokarditis weiterhin eine Erkrankung mit hoher Letalität dar (Lechner, 2020). Sie kann, neben nativen und prothetischen Herzklappen, auch die endokardiale Oberfläche und implantierte kardiale Vorrichtungen betreffen. Abgesehen von kardialen Faktoren wie degenerative Klappenerkrankung, angeborene Herzklappenfehler und Herzklappenersatz, erhöhen auch fortgeschrittenes Alter und ein schlechter Zahnstatus das Risiko, an einer infektiösen Endokarditis zu erkranken (Kouijzer et al., 2022).

Die Literatur belegt zweifelsfrei, dass Mundhöhlenkeime durch Einschwemmung in den Blutkreislauf infektiöse Endokarditiden auslösen können (Wisniewska-Spychala et al., 2012). Doch stellt sich weiterhin die Frage, in welchem Maße orale Keime Herzklappenentzündungen auslösen und infolgedessen, wie hoch das Risiko des einzelnen Patienten für eine solche Infektion ist. Die Frage, ob man Risikopatienten mit Hilfe einer Antibiotikaphylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen schützen sollte, wird in Fachkreisen bis heute kontrovers diskutiert.

Das Ziel dieser Studie bestand dementsprechend darin, die Häufigkeit von Endokarditiden durch orale Keime im eigenen Patientengut festzustellen und verschiedene Risikofaktoren für diese bestimmte Form der Endokarditis zu eruieren.

Darüber hinaus sollte ermittelt werden, ob es sich dabei um Keime der physiologischen Mundflora handelt oder ob Erreger, die im Zusammenhang mit Karies, Parodontitis und endodontischen Infektionen stehen, eine besondere Rolle einnehmen.

Dafür wurde das Datenmaterial von 164 Patienten untersucht, bei denen zwischen dem 20.05.2009 und dem 28.05.2022, aufgrund einer Endokarditis, ein oder mehrere Herzklappen operativ entfernt wurden. Der Schwerpunkt lag auf den mikrobiologischen Befunden, da nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen ein positiver Keimnachweis erbracht werden konnte.

Ein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Prothesenart und -lokalisation und Oralkeim-assoziierten Endokarditiden konnte nicht hergestellt werden. Bei den nachgewiesenen oralen Keimen handelte es sich mehrheitlich um Keime, die zum physiologischen oralen Mikrobiom gehören, also Keime, die auch bei Menschen ohne parodontale und endodontische Erkrankung, sowie ohne kariöse Läsionen, vorzufinden sind.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Einteilung der Erreger in Gruppen

Vorausgegangene Studien teilen Endokarditiserreger meist nach Spezies und Gram-Eigenschaften, sowie Zugehörigkeit zu bestimmten Bakteriengruppen (z.B. HACEK-Gruppe und Viridans-Streptokokken) ein. Da sich nicht alle Keime des in dieser Studie beobachteten Erregerspektrums in die von der Literatur vorgegeben Erregerartgruppen einteilen ließen, wurden weitere Artengruppen hinzugefügt.

Um Aufschluss über die Eintrittspforte des Erregers und somit den Auslöser der Infektion zu erhalten, erfolgte eine Einteilung in Erregerherkunft. Viele Erreger können jedoch auch in anderen Habitaten nachgewiesen werden als denen, die ihnen zugeteilt wurden, wenn auch

meist seltener und in kleinerer Menge. Dadurch kann nur eine Einteilung in höchstwahrscheinliche Herkunft erfolgen und die Eintrittspforte nicht sicher belegt werden.

Deppe et al. veröffentlichten im Jahr 2019 eine retrospektive Analyse zu Gelenkprotheseninfektionen im Zusammenhang mit parodontopathogenen Bakterien. Dabei teilte die Arbeitsgruppe die bei Gelenkprotheseninfektionen detektierten Keime in verschiedene Gruppen nach Erregerart und Erregerherkunft ein. Die in Kapitel 2.4 erläuterte Einteilung der vorliegenden Studie orientierte sich an dieser Publikation.

4.1.2 Limitationen der Studie

Das Patientengut war mit nur 164 Personen in seinem Umfang begrenzt. Gleichzeitig handelte es sich bei der Studie um eine Single-Center-Studie, die Ergebnisse müssen also vor dem Hintergrund der Besonderheit des Deutschen Herzzentrum München als Herzchirurgisches Fachzentrum bewertet werden. Damit können die hier ermittelten Resultate eventuell nicht auf die allgemeine Population übertragen werden.

Darüber hinaus handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Folglich konnten wichtige Fakten wie Liegedauer der Klappenprothese, kongenitale Klappenerkrankungen, vorausgehende Klappenoperationen, Zahnstatus sowie weitere Begleiterkrankungen nicht für alle Patienten ermittelt werden und wurden daher nicht in diese Studie eingeschlossen. Aufgrund fehlender Dokumentation über den letzten Zahnarztbesuch, konnte der Teilaspekt zahnärztliche Behandlungen als Auslöser für Endokarditiden durch orale Keime nicht untersucht werden.

Ferner wurden nur operative Endokarditisfälle in die Studie aufgenommen. Zusätzlich musste der Keimnachweis mit Hilfe von operativ gewonnenem Klappenmaterial (Biopsie) erfolgen. Endokarditispatienten, bei denen ausschließlich das andere Standardverfahren, die Blutkultur, zu einem positiven Erregernachweis führte, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Eine weitere Einschränkung liegt in der Tatsache, dass die Patienten größtenteils mit Antibiotika vorbehandelt wurden, bevor operativ Klappenmaterial entwendet und mikrobiologisch untersucht werden konnte. Dies könnte dazu geführt haben, dass in manchen Fällen keine oder bei Polyinfektionen weniger Keime nachweisbar waren.

Auch das Nachvollziehen des Infektionsweges führte zu einer weiteren Limitation, da es nicht möglich war, abschließend zu klären, ob es sich um eine endogene Infektion, eine Infektion durch die körpereigene Flora, oder exogene Infektion, eine Erregeraufnahme aus der

Umwelt des Patienten, handelte. Die Eintrittspforte des Erregers konnte somit nicht sicher festgestellt werden.

Ein weiteres Problem besteht in einer möglichen Verunreinigung der Proben. Die Biopsie sollte idealerweise unter sterilen Bedingungen erfolgen, jedoch sind vor allem Hautkeime dafür bekannt, Gewebeproben zu verunreinigen und damit zu einem verfälschten Ergebnis zu führen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Alter und Geschlecht der Patienten

4.2.1.1 Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter der in dieser Studie vorgestellten Patientenkohorte lag mit 62,1 Jahren etwas unter dem Schnitt vergleichbarer Studien, deren Altersschnitt sich meist in einem Bereich zwischen 62,3 und 68,2 Jahren befand (Ahtela et al., 2019; El Kadi et al., 2020; Garg et al., 2019; Toyoda, Chikwe, et al., 2017; van den Brink et al., 2017).

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 65,6 Jahre, das der männlichen Patienten 61,3 Jahre. An Endokarditis erkrankte Männer waren auch in der Literatur durchschnittlich jünger als erkrankte Frauen (Ahtela et al., 2019).

4.2.1.2 Altersverteilung

In der hier vorgestellten Analyse waren Frauen mit 36,4 % am häufigsten zwischen 70 und 79 Jahren alt. Demgegenüber steht ein Datensatz des statistischen Bundesamtes, der Fallzahlen von aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patienten beinhaltet. Demzufolge waren die meisten Frauen (29,6 %) mit der ICD-10 Diagnose I330 „akute und subakute Endokarditis“ zwischen 80 und 89 Jahren alt und damit älter (Statistisches Bundesamt, 2022b).

Männliche Patienten dieser Studie waren mit 28,2 % am häufigsten zwischen 60 und 69 Jahren alt, darauf folgten Männer zwischen 70 und 79 Jahren mit 26,0 %. Für Männer ergab der Datensatz des statistischen Bundesamts ein Maximum von 27,8 % in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2022b).

Diese Abweichungen könnten auf verschiedenen Faktoren beruhen. Mit 164 eingeschlossenen Patienten ist die Fallzahl der hier vorgestellten Studie klein. Auch bilden die Daten des statistischen Bundesamtes nur das Jahr 2021 ab, die Daten der vorliegenden

Analyse wurden zwischen Mai 2009 und Mai 2022 gesammelt und bilden damit eine Zeitspanne von 13 Jahren ab. Gleichzeitig wurden für diese Studie nur Patienten berücksichtigt, bei denen die Endokarditis operativ behandelt wurde. Patienten, die aufgrund einer Endokarditis operiert werden müssen, sind normalerweise jünger (Forestier et al., 2019).

4.2.1.3 Geschlechterverteilung

Mit 79,9 % der Kohorte überwog der Anteil an männlichen Patienten in dieser Studie deutlich. Auch in anderen Studien waren Männer häufiger von einer Endokarditis betroffen, wenn auch nicht in diesem Ausmaß. Die Anteile an männlichen Patienten lagen hierbei zwischen 59,1 %-74,6 % (Dayer et al., 2015; Friedrich et al., 2022; Garg et al., 2019; Habib et al., 2019; Toyoda, Chikwe, et al., 2017; van den Brink et al., 2017).

Ein Datensatz des statistischen Bundesamts zeigt ähnliche Resultate. Deutschlandweit waren 70% der Patienten, die die Diagnose I33 (Akute und subakute Endokarditis) des ICD-10 Codes erhielten, männlich, bayernweit waren es sogar 73,3 %. (Statistisches Bundesamt, 2022b)

Diese Verteilung könnte dem Umstand geschuldet sein, dass Männer häufiger von Risikofaktoren einer Endokarditis betroffen sind. Patienten haben ein besonders hohes Risiko für eine Endokarditis, wenn sie in der Vergangenheit bereits an der Herzklappe operiert worden sind (Borger, 2022). Dies inkludiert also beispielsweise einen vorausgehenden Herzklappenersatz. Daten des statistischen Bundesamtes zufolge waren 68 % der Patienten, die 2021 einen Herzklappenersatz erhielten, männlich (Statistisches Bundesamt, 2022b). Zudem gehören auch kongenitale Herzerkrankungen zu den vorherrschenden kardialen Vorerkrankungen bei Endokarditis Patienten (Mulder, 2013). Wu et al. (2020) zufolge lag die weltweite Inzidenzrate von kongenitalen Herzerkrankungen im Jahr 2017 für Männer bei 19.1/1000 und für Frauen bei 16.6/1000.

Hinzu kommt, dass Studien zufolge Frauen seltener aufgrund einer Endokarditis operiert werden (Bansal et al., 2021; Barca et al., 2021). Die hier vorliegende Studie inkludiert jedoch nur operative Endokarditisfälle.

Ein besonders hohes Risiko für eine Rechtsherzendokarditis tragen unter anderem Menschen, die intravenös Drogen konsumieren (Borger, 2022). Degenhardt et al. (2017) schätzten, dass in Westeuropa nur etwa 28,6 % der Menschen, die intravenös Drogen konsumieren, weiblich sind.

4.2.2 Verteilung der unterschiedlichen Klappenarten

Nachfolgend wird zuerst das Auftreten einer Infektion nach Art der Klappe und darauf aufbauend jeweils im Zusammenhang mit Alter und Geschlecht der Patienten diskutiert.

4.2.2.1 Nativklappen vs. prothetische Klappen: allgemeine Betrachtung

Mit 63,0 % infizierten nativen Klappen und 30,4 % infizierten Prothesen bestätigte die Verteilung dieser Studie die bereits bestehende Studienlage, in der eine Verteilung zwischen 61-67 % für native Klappen und 25-32 % für prothetische Klappen festgestellt werden konnte (El Kadi et al., 2020; O'Connor et al., 2019; van den Brink et al., 2017).

Eine detailliertere Klassifizierung der prothetischen Klappenarten in biologische und mechanische Modelle zeigte einen geringeren prozentualen Anteil mechanischer Klappen. In dieser Studie waren 87,7 % der betroffenen Prothesen biologischer und 14,3 % mechanischer Bauweise. In der Literatur ist der prozentuale Anteil mechanischer Klappen mit 27–31 % deutlich ausgeprägter (Berisha et al., 2022; Østergaard et al., 2018).

Da es sich bei der Vergleichsliteratur nicht um deutsche Studien handelt, könnte der Unterschied auf deutschlandweite Entwicklungen in der Herzklappenchirurgie zurückzuführen sein. Hinsichtlich des Aortenklappenersatzes wurden 2011 noch mehr als doppelt so viele mechanische Klappen eingesetzt als im Jahre 2020. Der Trend geht seit Jahren klar in Richtung Verwendung biologischer Klappen (Fleck & Heinemann, 2022).

4.2.2.2 Nativklappen vs. prothetische Klappen: Betrachtung des Geschlechts

Die Geschlechterverteilung zeigte unabhängig von der Klappenart eine deutliche Dominanz männlicher Patienten. In der vorliegenden Studie betrafen 76,2 % der Nativklappeninfektionen Männer. Im European Infective Endocarditis Registry waren 69 % der Nativklappeninfektionen Männern zuzuordnen (Habib et al., 2019).

Einen noch größeren Männeranteil zeigten infizierte Klappenprothesen. 85,7 % der Ersatzklappeninfektionen konnten in der vorliegenden Kohorte Männern zugeordnet werden. Auch in anderen Studien waren Protheseninfektionen öfter Männern zuzurechnen, wenn auch nicht in dieser Größenordnung. Die Anteile an männlichen Patienten bei Ersatzklappeninfektionen lagen in der Literatur zwischen 61 %-75 % (Della Corte et al., 2017; Berisha et al., 2022).

4.2.2.3 Nativklappen vs. prothetische Klappen: Betrachtung des Alters

Die Altersverteilung zeigte ein jüngeres Durchschnittsalter der Endokarditispatienten mit Nativklappeninfektion ($M=61,9$ Jahre) im Vergleich mit Patienten mit Protheseninfektion ($M=65,9$ Jahre). Auch eine Studie von Weber et al. (2021) bestätigte diese Verteilung mit einer Differenz von 6 Jahren zwischen Patienten mit prothetischer Klappe (69 Jahre) und nativer Klappe (63 Jahre).

Auch die Unterscheidung zwischen biologischen und mechanischen Ersatzklappen zeigte Unterschiede in der Altersverteilung. Patienten mit Infektion einer mechanischen Klappe waren in der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt 46,6 Jahre, Patienten mit Infektion einer biologischen Klappe 69,1 Jahre alt. Auch eine schwedische Studie stellte einen deutlichen, wenn auch kleineren Altersunterschied mit Blick auf die verschiedenen Ersatzklappen fest. Mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren waren Patienten mit einer Infektion einer mechanischen Klappe ersichtlich jünger als Patienten mit biologischer Prothese, die ein durchschnittliches Alter von 69 Jahren aufwiesen (Berisha et al., 2022).

4.2.3 Verteilung der unterschiedlichen Klappenpositionen

Nachfolgend wird zunächst das Auftreten einer Infektion nach Klappenlokalisation erörtert. Darauf aufbauend wird anschließend der Zusammenhang zwischen Klappenlokalisation und Alter, sowie Geschlecht der Patienten diskutiert.

4.2.3.1 Klappenpositionen: allgemeine Betrachtung

Die am häufigsten betroffene Klappenposition war die Aortenklappe, gefolgt von der Mitralklappe und Trikuspidalklappe. Die Pulmonalklappe war in der vorliegenden Studie nicht betroffen. Eine Infektion mehrerer Klappen wurde in dieser Studie in 12 % der Fälle und damit seltener als im European Infective Endocarditis Registry (18%) diagnostiziert (Habib et al., 2019). Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Endokarditis-Lokalisationen dieser Studie im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Tabelle 9

Endokarditiden nach infizierten Klappenpositionen in %: Vergleich mit Ergebnissen der Literatur

	Vorliegende Studie	Habib et al. (2019)	El Kadi et al. (2020)
Aortenklappe	59,8 %	49,5 % (-10,3)	62,6 % (+2,8)
Mitralklappe	46,3 %	42,0 % (-4,3)	29,5 % (-16,8)
Trikuspidalklappe	6,1 %	11,4 % (+5,3)	2,2 % (-3,9)
Pulmonalklappe	-	2,4 % (+2,4)	4,3 % (+4,3)

Anmerkung. Die genannten Prozentzahlen beziehen sich auf Patientenfälle. Patientenfälle mit mehreren betroffenen Klappenpositionen werden in dieser Studie in allen betroffenen Positionen gewertet.

Der höhere Anteil von Infektionen an Klappen der linken Herzhälfte (Aorten- und Mitralklappen), sowohl in dieser Studie als auch in der Literatur, scheint im Zusammenhang mit verschiedenen Faktoren zu stehen. Der in der linken Herzhälfte bestehende höhere Druck und höhere Blutströmungsgeschwindigkeiten prädisponieren die Aorten- und Mitralklappe für endotheliale Schäden (Shmueli et al., 2020). Zusätzlich treten kongenitale oder erworbene Herzklappenläsionen häufiger an Linksherzklappen auf (Frontera & Gradon, 2000).

4.2.3.2 Klappenpositionen: Betrachtung des Geschlechts

Bei den Männern war mit 64,1 % der Fälle am häufigsten die Aortenklappe betroffen, bei den Frauen mit 57,6 % der Fälle überwiegend die Mitralklappe. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Literatur. In der männlichen Patientengruppe von Weber, Gassa, Rokohl et al. (2019) war mit 46,3 % vorwiegend die Aortenklappe betroffen und die Frauen wiesen mit 52,6 % meist Mitralklappeninfektionen auf.

Der Grund für diese geschlechtsspezifische Verteilung der betroffenen Klappenposition bleibt auch in der Literatur oft unklar (Van Vlasselaer et al., 2019). Der erhöhte Anteil weiblicher Patienten mit Infektion an der Mitralklappe könnte sich durch die Tatsache erklären, dass Frauen häufiger von degenerativen Veränderungen an der Mitralklappe betroffen sind als Männer (Coffey et al., 2021). Diese stellen im Allgemeinen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Endokarditis dar (Yallowitz & Decker, 2024).

Gleichzeitig werden weibliche Patienten mit Endokarditis an der Aortenklappe seltener operiert als männliche (4 % vs. 10 %). Handelt es sich jedoch um eine Infektion an der

Mitralklappe, werden Frauen ebenso häufig wie Männer operiert (6 %) (Bansal et al., 2021). Da die vorliegende Studie nur Operationsfälle beinhaltet, ist dieser Gesichtspunkt als relevant einzustufen.

4.2.3.3 Klappenpositionen: Betrachtung des Alters

Tabelle 10 vergleicht das errechnete Durchschnittsalter der an IE erkrankten in Abhängigkeit von der Klappenlokalisation anhand verschiedener Studien.

Tabelle 10

Durchschnittsalter nach Klappenposition in Jahren: Vergleich mit Ergebnissen der Literatur

	Vorliegende Studie	Østergaard et al. (2020)	Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al. (2019)
Isolierte Aortenklappen IE	63,9 Jahre	62,9 Jahre (-0,9)	Keine Angabe
Isolierte Mitralklappen IE	60,6 Jahre	63,1 Jahre (+2,5)	Keine Angabe
Kombinierte Aorten- und Mitralklappen IE	66,5 Jahre	64,7 Jahre (-1,8)	Keine Angabe
Isolierte Rechtsherz IE	44,4 Jahre	Keine Angabe	47,5 Jahre (+3,1)

Patienten mit einer isolierten Rechtsherzendokarditis waren in der vorliegenden Studie, wie auch in der Literatur, deutlich jünger als Patienten mit einer Linksherzendokarditis. Intravenöser Drogenmissbrauch stellt den führenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Rechtsherzendokarditis dar und Patienten, die intravenös Drogen konsumieren, sind tendenziell jünger (Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al., 2019).

4.2.4 Verteilung der unterschiedlichen Erregerarten und Erregerherkünfte

4.2.4.1 Erregerart und Erregerherkunft: allgemeine Betrachtung

In der vorliegenden Studie wurden die Erreger anhand ihrer Art und höchstwahrscheinlichen Herkunft verschiedenen Gruppen zugewiesen und dahingehend weiterführend untersucht. Die in vorangehenden Abschnitten detailliert beschriebene

Einteilung nach Art und Herkunft der vorliegenden Arbeit war jedoch nicht kongruent mit den Einteilungen anderer Studien. In der Literatur war oft keine deutliche Abgrenzung zwischen Art und Herkunft festzustellen, nicht selten wurden sie miteinander vermischt. Somit wurden für die Diskussion der Ergebnisse die am häufigsten in der Literatur vorkommenden Untergruppen ausgewählt und in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11

Beteiligung unterschiedlicher Erregergruppen an Endokarditiden in %: Vergleich mit Literatur

	Vorliegende Studie	Habib et al. (2019)	Joffre et al. (2019)	Serra et al. (2020)	Muñoz et al. (2015)	Toyoda, Chikwe et al. (2017)
Staphylokokken	43,9 %	44,1 %	32 %	46,8 %	40,3 %	39,5 %
Staph aureus	26,2 %	31,4 %		38,3 %	23,6 %	33,4 %
Coagulase-negative Staphylokokken	18,3 %			8,5 %	16,7 %	
Streptokokken	14 %		20 %	14,9 %	24,4 %	27,9 %
Orale Streptokokken	10,4 %					9,1 %
Streptococcus gallolyticus	1,8 %	6,6 %				
Viridans Streptokokken	9,1 %	12,4 %			12,3 %	
Enterokokken	22,6 %	15,8 %	4%	14,9 %	12,7 %	
Pilze	3 %				2,4 %	1,5 %
Candida	3 %		3%	2,1 % (Candida albicans)		

Anmerkung. In der Literatur ist die Klassifikation der Viridans Streptokokken inhomogen. In der eigenen Studie erfolgte die Einteilung in Viridans Streptokokken nach Doern und Burnham (2010).

Die von einer infektiösen Endokarditis potenziell gefährdete Bevölkerungsgruppe hat sich in den letzten Jahren verändert, dementsprechend wurde auch die Mikrobiologie der Endokarditis beeinflusst. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts waren noch Streptokokken für die allermeisten Endokarditisfälle verantwortlich (Ostovar et al., 2023). Aktuelle Untersuchungen aus Industrieländern beschreiben jedoch meist Staphylokokken als vorherrschende Endokarditiserreger (Habib et al., 2019; Toyoda, Chikwe, et al., 2017). Mögliche Gründe für eine Zunahme der Staphylokokken-Infektionen in Ländern mit hohem Einkommen könnten Fortschritte in der interventionellen Kardiologie darstellen, die zu einem Anstieg der Endokarditiden im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten führten (Mutagaywa et al., 2022). Auch eine Zunahme an Prothesenendokarditiden ist zu verzeichnen, was auf eine vermehrte Insertion von Klappenprothesen zurückzuführen sein könnte (Ahtela et al., 2019). Endokarditiden im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten werden überwiegend durch Staphylokokken ausgelöst (Mateos Gaitán et al., 2020; Nagpal et al., 2012). Das Gleiche gilt für Prothesenendokarditiden (Ivanovic et al., 2019). Eine spanische Studie stellte eine steigende Zahl an nosokomialen Endokarditiden fest, was unter anderem in Verbindung mit einer immer älter werdenden Gesellschaft gebracht wurde. Nosokomiale Infektionen wurden meist durch Staphylokokken ausgelöst (Ortega-Loubon et al., 2019).

Auch die erhöhte Frequenz an Transkatheter-Aortenklappenimplantationen scheint einen Einfluss auf die Mikrobiologie zu nehmen. TAVI-Endokarditiden sind mit einem höheren Anteil an Enterokokken als Infektionsauslöser verbunden (Conen et al., 2021).

4.2.4.2 Erregerart und Erregerherkunft: Betrachtung der Klappenposition

In der vorliegenden Studie wurden die Infektionen auch anhand der betroffenen Klappenpositionen (Aortenklappe, Mitralklappe, Trikuspidalklappe, Pulmonalklappe) klassifiziert und Zusammenhänge mit auslösenden Erregerarten untersucht. Da in der Literatur die Einteilung hinsichtlich dieser Thematik vorwiegend in Linksherz- und Rechtsherzendokarditis erfolgte, wurden für die Diskussion Aorten- und Mitralklappeninfektionen zu Linksherzendokarditiden, sowie Trikuspidalklappen- und Pulmonalklappeninfektionen zu Rechtsherzendokarditiden zusammengefasst. Tabelle 12 vergleicht die eigene Studie mit Ergebnissen der Literatur.

Tabelle 12

Beteiligung verschiedener Erregerarten an Endokarditiden nach betroffenen Herzklappenpositionen in %: Vergleich mit der Literatur

	Vorliegende Studie		Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al. (2019)	
	LSIE	RSIE	LSIE	RSIE
Staphylokokken	40,8 %	70,0 %	31,0 %	44,8 %
Staphylococcus aureus	22,3 %	70,0 %	21,1 %	37,9 %
Koagulase negative Staphylokokken	18,5 %	-	9,9 %	6,9 %
Enterokokken	23,6 %	-	14,4 %	10,3 %
Streptokokken allgemein	14,0 %	10,0 %	23,4 %	17,2 %
Viridans Streptokokken	9,6 %	-	14,4 %	6,9 %
Pilze	1,9 %	20,0 %	1 %	3,4 %

Anmerkung. LSIE: Linksherzendokarditis; RSIE: Rechtsherzendokarditis. Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al. (2019) verwendeten für die Erregeridentifikation Blutkulturen

Zunächst ist festzuhalten, dass die Studienlage zu dieser Thematik sehr dünn ist. Sowohl in der eigenen Untersuchung als auch bei Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al. (2019) ist der Anteil an Staphylokokken- und Pilz-Infektionen bei Rechtsherzendokarditiden größer als bei Linksherzendokarditiden.

Eine Erklärung dafür könnte der Drogenmissbrauch mit kontaminierten Injektionsnadeln sein, der einen Risikofaktor für eine Staphylokokken-Infektion darstellt (Bassetti & Battegay, 2004). In einer Studie von Weber, Gassa, Eghbalzadeh et al. (2019) konsumierten mehr als siebenmal so viele Patienten mit Rechtsherzendokarditis Drogen intravenös als Patienten mit Linksherzendokarditis (34,5 % vs. 4,5 %). Darüber hinaus bringen dieselben Autoren Rechtsherzendokarditiden mit intrakardialen Geräten, sowie zentralen Venenkathetern in Verbindung. Wie bereits im vorherigen Absatz angesprochen, werden Endokarditiden im Zusammenhang mit intrakardialen Geräten meist durch Staphylokokken verursacht (Mateos Gaitán et al., 2020). In einer weiteren Studie waren Staphylokokken mit 48 % die am häufigsten detektierte Erregerart von katheterassoziierten Blutbahninfektionen (Gahlot et al., 2014). Shmueli et al. (2020) zufolge könnte eine Zunahme an Rechtsherzendokarditiden durch Pilze auf eine steigende Zahl immunkomprimierter Patienten, sowie einer vermehrten Insertion

intravaskulärer und intrakardialer Geräte zurückzuführen sein. In Bezug auf Zusammenhänge zwischen betroffener Klappenposition und Erregerherkunft wurden keine Studien gefunden.

4.2.4.3 Erregerart und Erregerherkunft: Betrachtung der Klappenart

Nachfolgend soll der Zusammenhang zwischen auslösender Erregerart und betroffener Klappenart diskutiert werden. Tabelle 13 zeigt eine Auflistung der verursachenden Erregerarten in Zusammenhang mit der betroffenen Herzklappenart. Verglichen werden die Werte der eigenen Untersuchung mit Ergebnissen der Literatur.

Tabelle 13

Beteiligung verschiedener Erregerarten an Endokarditiden nach betroffenen Klappenarten in %: Vergleich mit der Literatur

	Vorliegende Studie		El Kadi et al. (2020)		Weber et al. (2021)	
	NKE	PE	NKE	PE	NKE	PE
Staphylokokken	46,7 %	40,8 %	25,5 %	34,1 %	36,6 %	39,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	35,2 %	8,2 %	23,5 %	19,5 %	-	-
<i>Koagulase negative Staphylokokken</i>	12,4 %	32,7 %	2,0 %	14,6 %	-	-
Enterokokken	20,0 %	28,6 %	8,2 %	19,5 %	14,5 %	22,7 %
Streptokokken allgemein	18,1 %	6,1 %	48,0 %	31,7 %	28,6 %	12,3 %

Anmerkung. NKE: Nativklappenendokarditis; PE: Prothesenendokarditis

Zunächst ist anzumerken, dass sich die miteinander verglichen Studien in Bezug auf die Größe der Studienkohorte unterscheiden, was zu Abweichungen der Studienergebnisse geführt haben könnte. Darüber hinaus nutzten die in Tabelle 13 genannten Autorengruppen um Weber et al. (2021) und El Kadi et al. (2020) Blutkulturen zur Erregeridentifikation.

Da es sich bei Weber et al. (2021) um eine deutsche Studie handelt, die gleichzeitig nur chirurgische Fälle inkludierte, erscheint der Vergleich mit dieser Untersuchung am sinnvollsten. Sowohl in der eigenen Untersuchung als auch bei Weber et al. (2021) lagen die Anteile der Staphylokokken-Infektionen bei Nativklappen- und Prothesenendokarditiden nah

beieinander. Prothetische Klappen waren nicht nur in der eigenen Untersuchung häufiger von einer Enterokokken-Infektion betroffen als Nativklappen, auch die Untersuchungen von El Kadi et al. (2020) und Weber et al. (2021) kamen zu diesem Ergebnis. Dies könnte an einer Zunahme an katheterbasiertem Klappenersatz liegen. Der transfemorale Zugang beim TAVI-Eingriff und die Nähe der Leistengegend zum Urogenital-, sowie Intestinaltrakt könnten einen prädisponierenden Faktor für Enterokokken-Infektionen darstellen (Chourdakis et al., 2018). Darüber hinaus zeigten alle Studien, dass Nativklappen häufiger von einer Streptokokkeninfektion betroffen waren als Ersatzklappen.

Studien, die Zusammenhänge zwischen Erregerherkunft und infizierten Klappenarten untersuchen, konnten bei der Literaturrecherche nicht gefunden werden. Dementsprechend kann diese Thematik nicht in der Diskussion behandelt werden.

4.2.5 Oralkeim-assoziierte Endokarditiden

Im Rahmen der vorliegenden Studien sollten Daten erhoben werden, mit deren Hilfe infektiöse Endokarditiden durch orale Keime genauer beleuchtet werden können. Dabei sollten Zusammenhänge mit Geschlecht und Alter der Patienten, sowie Klappenart und -position eruiert werden. Die Literaturrecherche zeigt diesbezüglich eine Forschungslücke, denn in vorhergehenden Studien wird meist lediglich der quantitative Anteil der Oralkeim-Endokarditiden an der Gesamtzahl der Endokarditisfälle behandelt, wohingegen Relationen mit weiteren Faktoren meist nicht hergestellt werden. Diese Zusammenhänge könnten sich jedoch im Hinblick auf die Erstellung eines Risikoprofils für die Entwicklung einer Oralkeim-Endokarditis als äußerst nützlich erweisen.

Es wurden nur zwei Veröffentlichungen gefunden, die einzelne, oben genannte Faktoren genauer beleuchten. Bevor ein Blick auf die Daten weiterer Veröffentlichungen stattfinden kann, sei angemerkt, dass sich gewisse Modalitäten der beiden gefundenen Studien gegenüber der eigenen Studie unterscheiden. Damit ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich. Der erste Unterschied liegt in der Klassifizierung der oral-assoziierten Endokarditiden. Duval et al. (2017) beschränken sich dabei auf orale Streptokokken, Habib et al. (2019) auf die Gruppe der Viridans-Streptokokken. Bei bereits operierten Klappen konzentrieren sich Duval et al. (2017) auf prothetische Klappen, reparierte Klappen bleiben unberücksichtigt. Habib et al. (2019) führen beide Entitäten zu einer Gruppe zusammen.

Darüber hinaus differieren die vorliegende Studie und die beiden vorausgehenden Veröffentlichungen hinsichtlich der Einschlusskriterien, da in der eigenen Studie ausnahmslos operative Fälle erfasst wurden. Mit nur 19 Patientenfällen ist die Studiengruppe in der

vorliegenden Arbeit darüber hinaus sehr klein, weshalb sich die Ergebnisse nicht direkt auf die Grundgesamtheit übertragen lassen.

4.2.5.1 Oralkeiminfektionen: Betrachtung des Geschlechts

In der vorliegenden Studie waren Patienten, die eine Endokarditis durch orale Keime erleiden, mit 94,7 % überwiegend männlich. Der Anteil war damit im Vergleich zu nonoralen Endokarditiden, die einen Männeranteil von 77,9 % aufweisen, deutlich höher.

Auch in der französischen Studie dominierte mit 72,6 % der Anteil an männlichen Patienten bei Endokarditiden durch Mundhöhlenkeime. In dieser Untersuchung gestaltete sich der Männeranteil bei nonoralen Infektionen mit 82,8 % jedoch größer als bei oralen Infektionen (Duval et al., 2017).

Ein Grund für den überwiegenden Männeranteil bei oralen Endokarditiden könnte der Einfluss des Geschlechts auf die Mundgesundheit darstellen. Ein Review kam zu dem Ergebnis, dass Männer eher dazu neigen, ihre Mundgesundheit zu ignorieren und seltener zahnärztliche Untersuchungen in Anspruch zu nehmen. Darüber hinaus stellten die Autoren fest, dass Männer häufiger eine schlechte Mundhygiene aufweisen und öfter an einer Parodontitis leiden (Lipsky et al., 2021). Zudem sind Männer aufgrund verschiedener bereits diskutierter Faktoren häufiger von Endokarditiden betroffen als Frauen, was sich auch auf die Geschlechterverteilung in Bezug auf oral-assoziierte Endokarditiden auswirkt (siehe Absatz 4.2.1.3 Geschlechterverteilung).

4.2.5.2 Oralkeiminfektionen: Betrachtung des Alters

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Endokarditis durch orale Erreger betrug in der vorliegenden Studie 57,9 Jahre und lag damit fast fünf Jahre unter dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit nonoralen Endokarditiden (62,7 Jahre). Das Durchschnittsalter bei oral-assoziierten Infektionen lag bei der hier vorgestellten Patientenkohorte 2,4 Jahre über dem Durchschnitt der Patientenkohorte von Duval et al. (2017) (57,9 vs. 55,5 Jahre). Auch bei Duval et al. (2017) lag das Durchschnittsalter der Patienten mit einer nonoralen Endokarditis mit 62,8 Jahren deutlich über dem Durchschnittsalter der Patienten mit oralen Endokarditiden.

Vor allem in der Subgruppe der Patienten über 65 Jahre ließ sich ein deutlicher Unterschied erkennen. 36,8 % der Patienten mit einer oralen Endokarditis sind in der vorliegenden Studie 65 Jahre oder älter, wohingegen bei nonoralen Endokarditiden mit 51,7 % deutlich mehr Patienten 65 Jahre oder älter sind. In der Untersuchung von Duval et al. (2017) waren Patienten mit oralen Endokarditiden zu 28,8 % 65 Jahre oder älter, bei nonoralen Endokarditiden waren es 53,1 %.

Dies könnte daran liegen, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für eine Endokarditis durch nonorale Erreger aufweisen als jüngere Patienten. Beispielsweise erkrankten ältere Patienten häufiger an nosokomialen Endokarditiden, die meist durch Staphylokokken verursacht werden (Ortega-Loubon et al., 2019).

4.2.5.3 Oralkeiminfektionen: Betrachtung der Klappenposition

Ein weiterer Aspekt, der bei den oral-assoziierten Endokarditiden thematisiert werden muss, ist die Frage nach der Rolle der Klappenlokalisation.

Eine isolierte Aortenklappeninfektion trat in der eigenen Untersuchung bei oral- und nonoral-assoziierten Endokarditiden etwa gleichermaßen häufig auf (47,4 % vs. 47,6 %).

Ähnliches zeigte sich bei den isolierten Mitralklappeninfektionen. Bei Patienten mit oral-assoziierten Endokarditis machten die isolierten Mitralklappeninfektionen mit 31,6 % etwas weniger als ein Drittel aus, bei den nonoralen Endokarditiden waren es mit 36,6 % etwas mehr.

Bei den synchronen Aorten- und Mitralklappeninfektionen zeigten sich größere Differenzen. Stellten sie bei den oralen Endokarditiden mit 21,1 % eine größere Relevanz dar, fielen sie bei den nonoralen Endokarditiden mit 8,3 % weniger ins Gewicht.

Um daraus Rückschlüsse auf die Anfälligkeit verschiedener Klappenlokalisationen hinsichtlich Infektionen durch Oralkeime zu ziehen, war die Patientengruppe der oral-assoziierten Endokarditiden mit 19 Fällen in der eigenen Studie jedoch zu klein.

Trotz gründlicher Literaturrecherche konnte keine Veröffentlichung zum Thema Einfluss der Klappenlokalisation im Zusammenhang mit oral-assoziierten Endokarditiden ermittelt werden. Somit konnten die eigenen Resultate nicht in Relation gesetzt werden.

4.2.5.4 Oralkeiminfektionen: Betrachtung der Klappenart

Ergänzend zu den oben genannten Ergebnissen gilt es zu untersuchen, ob bestimmte Klappenarten besonders anfällig für eine oral-assoziierte Endokarditis sind. Habib et al. (2019) beleuchten in ihrer Untersuchung das gleiche Thema. Jedoch sei angemerkt, dass sich die Autorengruppe hinsichtlich oraler Erreger auf Viridans-Streptokokken beschränkte, sowie reparierte und prothetische Klappen in einer gemeinsamen Kategorie zusammenführten. Darüber hinaus beschränkte sich die Autorengruppe nicht auf operativ behandelte Endokarditisfälle.

In der vorliegenden Studie war bei 15,8 % der Patienten mit oraler IE eine prothetische Klappe betroffen, dabei handelte es sich ausschließlich um biologische Klappen. Der Anteil an

Protheseninfektionen bei nonoral-assoziierten Endokarditiden war mit 31,7 % der Patienten mehr als doppelt so hoch. 5,3 % der oral-assoziierten Herzklappenentzündungen betrafen bereits reparierte Klappen, bei den nonoralen Endokarditiden waren es 7,6 %.

In der Studie von Habib et al. (2019) zeigte sich bei Patienten mit *Streptococcus viridans* assoziierten Endokarditiden ein Anteil von 25,0 % an bereits reparierten oder prothetischen Klappen. Zählt man in der eigenen Studie orale IE an Prothesen und reparierten Klappen zusammen, kommt man auf einen Patientenanteil von 21,1 %.

Zum Vergleich ermittelten Habib et al. (2019), dass 31,1% der nicht durch Viridans-Streptokokken ausgelösten Endokarditiden eine bereits reparierte oder prothetische Klappe betrafen, in der eigenen Studie waren bei 39,3 % der nonoralen Endokarditiden prothetische oder reparierte Klappen infiziert.

Da in der eigenen Untersuchung nur 3 Patienten mit oral-assoziiierter Endokarditis eine Klappeninfektion aufwiesen und alle davon biologischer Art waren, wurde keine weiteren Berechnungen hinsichtlich unterschiedlicher Anfälligkeit der verschiedenen Prothesenarten durchgeführt. Auch wurden hinsichtlich dieser Thematik bisher keine Daten publiziert.

Einen möglichen Einfluss auf den geringeren Anteil an Protheseninfektionen bei oral-assoziierten Endokarditiden könnte das in dieser Gruppe gleichzeitig geringere Durchschnittsalter haben. Schließlich haben jüngere Patienten seltener Klappenprothesen (Hadji-Turdeghal et al., 2023).

Gleichzeitig stellen die oralen Endokarditiden mit nur 19 Fällen in der vorliegenden Untersuchung eine sehr kleine Gruppe dar. Die geringe Patientenzahl stellt dementsprechend auch eine mögliche Ursache für die gegenüber der Literatur differierenden Ergebnisse dar.

4.3 Therapeutische Konsequenz und deren kritische Betrachtung

Verschiedene Faktoren sind bei der Prävention einer oral-assoziierten Endokarditis von Bedeutung. Hervorzuheben sind der Patient und seine Mitarbeit, denn eine gute Mundhygiene spielt für verschiedene Autoren eine entscheidende Rolle (Duval & Leport, 2008; Lockhart et al., 2009; Wilson et al., 2007). Schließlich können odontogene Infektionskrankheiten wie Karies und Parodontitis zu transienten Bakteriämien führen (Bumm & Folwaczny, 2021). Wahrscheinlich sind sogar schlechte Mundhygiene, Erkrankungen des Zahnhalteapparates und nicht zahnärztlich invasive Behandlungen für den Großteil der oral-assoziierten Endokarditisfälle verantwortlich (Lockhart, 2012).

Darüber hinaus sind regelmäßige zahnmedizinische Kontrolluntersuchungen erforderlich (Habib et al., 2015). Dentale Erkrankungen können somit möglichst frühzeitig erkannt und behandelt werden. Für Risikopatienten, wie Patienten mit Herzklappenersatz, ist eine vierteljährliche zahnmedizinische Kontrolle mit professioneller Zahnreinigung empfehlenswert (Ritschl et al., 2019). Schließlich kann eine optimierte Plaquekontrolle durch Scaling das Endokarditis-Risiko vermutlich verringern (Chen et al., 2013). Wenn nötig, kann gleichzeitig eine Remotivation zur adäquaten Mundhygiene erfolgen.

Zur Endokarditisprophylaxe ist somit eine adäquate Aufklärung des Patienten im Hinblick auf den Einfluss der oralen Gesundheit und die Relevanz seiner Mitarbeit von großer Bedeutung. Zudem sollte der Patient professionelle Unterstützung im Sinne einer individuellen Mundhygieneinstruktion mit praktischer Anleitung erhalten.

4.3.1 Therapeutische Konsequenz: Zahnsanierung vor Herzklappenersatz

Handelt es sich bei dem Herzklappenersatz nicht um eine Notfallindikation, so muss der dentale Sanierungsbedarf präoperativ abgeklärt werden. Zur Unterstützung des Klinikers veröffentlichten Deppe et al. (2017) die S2k-Leitlinie „Zahnsanierung vor Herzklappenersatz“. Unter diesem Begriff versteht die Autorengruppe Behandlungen zur Beseitigung akuter und/oder chronischer Entzündungsgeschehen. Das dabei verfolgte Ziel ist eine zahnmedizinische Behandlungsfreiheit für mindestens sechs Monate, da in dieser Zeitspanne das höchste Risiko für eine schwere oder letale infektiöse Endokarditis ermittelt werden konnte (Naber et al., 2007). Medizinische Gesichtspunkte werden bei der Behandlungsplanung generell gegenüber Zahnerhalt priorisiert. Im Rahmen einer Basisuntersuchung sollte neben klinischer Inspektion, Überprüfung der Sondierungstiefen und Sensibilitätstest der Zähne, auch eine röntgenologische Kontrolle der Zähne, inklusive vollständiger Abbildung der periapikalen Region, durchgeführt werden. Neben konservativer Therapie der Entzündungsgeschehen, stellt die operative Therapie der Entzündungsgeschehen eine weitere Behandlungsoption dar. D3 Läsionen ohne Kavitation sollten häufig aufgrund zeitlicher Begrenztheit vor Herzklappenersatz zurückgestellt werden. Auch impaktierte Zähne können belassen werden (Ritschl et al., 2019).

Ritschl et al. (2019) geben für die folgenden Diagnosen eine operative oder zahnerhaltende Behandlungsempfehlung. Folgende Indikationen sollten den Autoren zufolge zahnerhaltend behandelt werden:

- D3/D4 Läsionen an pulpavitalen Zähnen
- Pulpitiden, sowie Nekrosen der Pulpa an erhaltungswürdigen Zähnen
- erhaltungswürdige Zähne, die eine parodontale Destruktion aufweisen

- endodontisch ausgelöste, periapikale Osteolysen
- wurzelkanalbehandelte Zähne ohne weitere Beeinträchtigung

Dahingegen sind die Autoren der Meinung, dass folgende Indikationen operativ, also durch das Entfernen der Zähne / des Implantats behandelt werden sollten:

- Wurzelreste mit umgebender Osteolyse
- kariöse und/oder parodontal geschädigte Zähne ohne adäquate Sanierungsmöglichkeit
- teilretinierte Zähne
- endodontisch behandelte Zähne mit periapikalen Osteolysen und zusätzlicher Schädigung
- (infizierte) Kieferzysten
- Implantate mit Periimplantitis und fraglicher Prognose (Behandlungsfreiheit nach Sanierung der Periimplantitis für mindestens sechs Monate erscheint unmöglich)

Die konventionelle Herangehensweise, die Patienten mindestens 24 Stunden vor Herzklappenersatz zahnärztlich-chirurgisch unter Vollnarkose zu behandeln, wurde in Frage gestellt. Nach aktuellen Erkenntnissen kann die chirurgische Zahnsanierung simultan mit der Herzklappenoperation durchgeführt werden, ohne dass negative Konsequenzen für das kardiale Behandlungsergebnis befürchtet werden müssen (Lam et al., 2013).

4.3.2 Therapeutische Konsequenz: Antibiotikaphylaxe

2015 erfolgte eine Aktualisierung der Leitlinien der ESC und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zur Thematik der infektiösen Endokarditis (Frantz et al., 2016; Habib et al. 2015). Analog zu den aktualisierten Leitlinien, sollte die Indikation für eine antibiotische Absicherung im zahnärztlichen Bereich auf Hochrisikopatienten mit zahnärztlichen Hochrisikoeingriffen beschränkt werden.

Als Hochrisikopatienten gelten Menschen, die einen wahrscheinlich schweren oder sogar tödlichen Verlauf der Herzklappeninfektion erleiden würden. Diese Patientengruppe profitiert am ehesten von einer Antibiotikaphylaxe (Staedt et al., 2021). Hierzu zählen nach Habib et al (2015):

- Patienten mit Herzklappenprothesen inklusive Transkatheterklappen
- Patienten mit rekonstruierten Herzklappen unter Verwendung von Fremdmaterial
- Patienten mit bereits überstandener Endokarditis
- Patienten mit angeborenen Herzvitien

Zu der Gruppe mit angeborenen Herzvitien zählen die Autoren zyanotischen Vitien und Patienten bis zu sechs Monate nach Korrektur der Vitien unter Verwendung von prothetischem Material oder lebenslang bei residualem Shunt oder Herzklappeninsuffizienz. Darüber hinaus muss das Risikoprofil der geplanten Behandlung eingeschätzt werden. Habib et al. (2015) empfehlen eine Antibiotikaphylaxe nur bei Eingriffen zu erwägen, bei denen es zu einer Manipulation der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion kommt, oder die orale Mukosa perforiert wird. Schriber et al. (2021) veröffentlichten eine detailliertere Aufzählung von dentalen Eingriffen, bei denen eine antibiotische Prophylaxe empfohlen wird:

- Sondierung im gingivalen Sulcus
- Intraligamentäre Lokalanästhesie im gesunden Gebiet
- Jegliche Lokalanästhesie im entzündeten Gebiet
- Plaque- und Zahnsteinentfernung (subgingival)
- Zahnreinigung (supragingival) bei generalisierter Gingivitis
- Parodontale Behandlungen
- Einfache und operative Zahnentfernungen
- Implantation mit/ohne Knochenaufbau
- Kieferhöhlenelevation
- Abszessinzision
- Biopsie
- Wurzelkanalbehandlung
- Konservierende Behandlung mit Matrizentechnik
- Fadenlegen im gingivalen Sulcus
- Arbeiten unter Kofferdam mit Kofferdamklammer
- Anpassung/Zementierung und Entfernung kieferorthopädischer Bänder
- Zementierung von epi- und subgingivalen Rekonstruktionen
- Jegliche Manipulation am gingivalen Sulcus
- Jegliche Behandlung im akut und chronisch entzündeten Gebiet

Für folgende Behandlungen halten die Autoren eine Antibiotikaphylaxe für nicht erforderlich:

- Sensibilitätstest, Perkussion, Sondieren von Zahnhartsubstanz
- Extraorales und intraorales Röntgenbild
- Lokalanästhesie im gesunden Gebiet (vorher aber desinfizierende Mundspülung empfohlen)

- Zahnreinigung (supragingival) bei gesunder Gingiva
- Politur von supragingivalen Füllungen
- Eingliederung fixer und abnehmbarer KFO-Apparaturen und Attachments, exklusive Zementieren der Bänder
- Aktivierung und Anpassung fixer und herausnehmbarer KFO-Apparaturen
- Anpassung und Insertion supragingivaler prothetischer Verankerungselemente
- Abszessspülung
- Physiologischer Milchzahnverlust
- Externes Zahnbleaching in der Zahnarztpraxis oder «Home Bleaching»
- Jegliche Behandlung ohne zu erwartende Blutung im nicht entzündeten Gebiet
- Entfernung von Nähten und Drainagen, wobei hier vorher eine desinfizierende Mundspülung empfohlen wird.

Die antibiotische Prophylaxe soll vor allem orale Streptokokken abdecken (Habib et al., 2015). Die von der ESC empfohlenen Arzneimittel und Dosen wurden bereits in Kapitel 1.4.2.3 aufgeführt. Die Antibiotika sollten als Einzeldosis 30 - 60 Minuten vor dem Eingriff verabreicht werden. Hat ein Hochrisikopatient die Antibiotikaprophylaxe nicht vor dem Eingriff erhalten, so erscheint eine Antibiotikagabe bis zu zwei Stunden nach der Behandlung zweckmäßig (Naber et al., 2007). Abschließend sei anzumerken, dass auch die Herausgeber der ESC-Leitlinie eine adäquate Mundhygiene, sowie regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen für die Vorbeugung einer oral-assoziierten Endokarditis essenzieller erachten als die prophylaktische Gabe von Antibiotika (Habib et al., 2015). Auch wenn die vorliegende Studie überwiegend Bakterien der physiologischen Mundflora, anstatt Keime des als besonders parodontopathogen eingestuften roten Komplex detektieren konnte, muss die Signifikanz einer guten oralen Hygiene betont werden. Denn eine adäquate Mundhygiene führt vorrangig zu einer Reduktion der Gesamtmenge an Keimen in der Mundhöhle.

4.3.3 Therapeutische Konsequenz: antiseptische Mundspülungen

Auch antibakterielle Mundspülungen vor zahnärztlichen Behandlungen könnten eine weitere Möglichkeit darstellen, der Entstehung einer Bakteriämie und damit einer oral-assoziierten Endokarditis entgegenzuwirken (Elshibly et al., 2014). In einer Studie von Veksler et al. (1991) konnte eine antiseptische Chlorhexidin-Mundspülung unmittelbar nach Anwendung die Bakterienlast in der Mundflüssigkeit um 97 % reduzieren und diese Reduktion während einer Stunde Parodontitis-Behandlung beibehalten. Eine Meta-Analyse von Arteagoitia et al. (2018) kam zu dem Ergebnis, dass präoperativ angewendete Chlorhexidin-Mundspüllösungen das Bakteriämie-Risiko nach Zahnextraktionen um 12 % senken konnten.

Doch liefert die Literatur auch widersprüchliche Ergebnisse. In einer Untersuchung von Maharaj et al. (2012) konnte eine präoperative Anwendung einer Chlorhexidin-Mundspüllösung die Bakteriämieinzidenz nach Zahnextraktionen nicht senken. Auch eine placebokontrollierte Studie von Lockhart (1996) kam zu dem Ergebnis, dass eine Mundspülung mit Chlorhexidin die Bakteriämieinzidenz nach Zahnextraktion nicht signifikant reduzieren kann.

Diese Umstände könnten dazu geführt haben, dass präoperative Chlorhexidin-Mundspüllösungen bei Risikopatienten in den Leitlinien nicht mehr explizit angeraten werden. Nichtsdestotrotz kann nach Auffassung der Autorin bei Hochrisikopatienten eine 1-minütige Mundspülung mit einer 0,2 % Chlorhexidin-Lösung vor zahnärztlichen Behandlungen empfohlen werden. Vor allem vor dem Hintergrund, dass dies eine ökonomische und leicht anzuwendende Methode ist. Da Chlorhexidin, wie in Kapitel 1.4.4.1 beschrieben, allergische Reaktionen auslösen kann, sollte vor jeder Anwendung eine Risikoabwägung stattfinden.

4.3.4 Kritische Betrachtung der empfohlenen Antibiotikaphylaxe und weltweiter Vergleich

Die Antibiotikaphylaxe stellt weiterhin eine bedeutende Maßnahme zur Vorbeugung einer Endokarditis durch zahnmedizinische Eingriffe dar, doch steht sie seit Jahren im Fokus der Kritik. Neben der Entwicklung von arzneimittelresistenten Bakterienstämmen sind auch mögliche anaphylaktischen Reaktionen ein Argument, das gegen eine prophylaktische Antibiotikagabe spricht (Pippi, 2011). Darüber hinaus zählen unerwünschte Arzneimittelreaktionen, wie Störungen des Magen-Darm-Trakts, sowie die signifikanten Kosten für das Gesundheitssystem, die durch eine regelmäßige Antibiotikaphylaxe entstehen, zu den Kritikpunkten (Cloitre et al., 2019).

Im Gegensatz zu den Richtlinien der ESC und American Heart Association (AHA) veröffentlichte das NICE (2008), eine Einrichtung des Department of Health in Großbritannien, eine Richtlinie, die zur vollständigen Einstellung jeglicher Antibiotikaphylaxe-Empfehlungen im Zusammenhang mit zahnmedizinischen Eingriffen führte. Dadurch kam es anfangs zu einem reduzierten Einsatz von Amoxicillin und Clindamycin um mehr als 75%. In den ersten zwei Jahren nach Vorstellung der Leitlinie konnte kein signifikanter Anstieg an Endokarditisfällen beobachtet werden (Thornhill et al., 2011). Im Gegensatz dazu stellte eine Studie von Dayer et al. (2015) fest, dass sich die Inzidenz von infektiösen Endokarditiden in Großbritannien mit der leitliniengerechten Reduktion der Antibiotikaaanwendung vor zahnmedizinischen Behandlungen, gegenüber dem vorhergesagten Trend, signifikant erhöhte. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Auch eine aktuellere Studie beobachtete einen Anstieg der IE-Inzidenz in England, jedoch konnte die Trendwende weder bei den Gesamtfällen noch bei den oral-assoziierten Endokarditiden mit den geänderten Richtlinien in Zusammenhang gebracht werden. Der Anteil an oral-assoziierten Infektionen schien nach 2008 schrittweise anzusteigen, verringerte sich dann aber in den folgenden Jahren sogar unter das Niveau vor Einführung der NICE Leitlinien. Um die Effektivität der Antibiotikaphylaxe zu untermauern, hätte es jedoch vor allem zu einer erhöhten Inzidenz von Herzklappeninfektionen durch orale Streptokokken kommen müssen (Quan et al., 2020). Allerdings muss bedacht werden, dass Staphylokokkenspezies, wie *Staphylococcus aureus*, auch intraoral vorkommen können und damit auch die Mundhöhle eine potenzielle Quelle für Bakteriämien mit Staphylokokken darstellt (McCormack et al., 2015). Folglich könnte eine größere Anzahl an hämatogenen Infektionen nach zahnärztlichen Behandlungen fälschlicherweise als eine Infektion nonoralen Ursprungs klassifiziert werden. Zudem bleibt schwierig zu unterscheiden, ob die Bakteriämie mit oralen Keimen durch einen zahnärztlichen Eingriff ausgelöst wurde, oder durch Alltagspraktiken wie Zähneputzen, Verwendung von Zahnseide entstand.

5. Ausblick

Dass Infektionen der Herzklappen durch orale Keime ausgelöst werden können, ist unumstritten. Die Höhe des Risikos einer oral-assoziierten Endokarditis im Allgemeinen und für Patientengruppen, die als stark Endokarditis-gefährdet gelten, bleibt jedoch weiterhin unbestimmt. Insbesondere die Frage, wie hoch das Risiko einer Endokarditis durch Einschwemmung von oralen Keimen während zahnärztlichen Behandlungen ist, gilt weiterhin als umstritten.

Abschließend bleibt hervorzuheben, dass weitere klinische Studien zwingend erforderlich sind, um die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer antibiotischen Endokarditis-Prophylaxe hinreichend beantworten zu können. Da sich die Ätiologie der oral-induzierten Endokarditis sehr komplex gestaltet, ist die Realisierung einer idealen Studie, die alle Faktoren miteinbezieht, unwahrscheinlich. Dies soll im Folgenden weiterführend erläutert werden.

Für eine höhere statistische Aussagekraft sollten die Studien mit einer ausreichend großen Patientenzahl durchgeführt werden, dafür könnten Multi-Center-Studien erforderlich sein. Neben den bereits in dieser Studie verwendeten Kriterien Geschlecht, Patientenalter, Klappenart und Klappenlokalisierung könnten noch weitere Aspekte wie Liegedauer der Klappenprothese, kongenitale Klappenerkrankungen, sowie weitere vorausgehende Klappenoperationen und Begleiterkrankungen der Patienten eingeschlossen werden.

Um die Aussagekraft der klinischen Studien zu erhöhen, sollte zudem der Zahnstatus der Patienten erhoben werden. Für eine höhere statistische Vergleichbarkeit sollte dies im Sinne eines Index geschehen, dieser sollte eine Kombination aus Mundhygieneindex, Parodontalindex, Kariesschwereindex und endodontischen Index darstellen.

Darüber hinaus sollten der Endokarditis vorangehende zahnärztliche Behandlungen dokumentiert und klassifiziert werden und auch die Regelmäßigkeit zahnärztlicher Kontrollen und professioneller Zahnreinigungen berücksichtigt werden. Die Frage, ob eine antibiotische Abschirmung vor dem zahnärztlichen Eingriff erfolgte, sollte beantwortet werden können. Gesichtspunkte wie verwendete Antibiotikaart, Dosis und Zeitpunkt der Gabe sollten erfasst werden. Um die Wirksamkeit der zahnärztlichen Endokarditis-Prophylaxe zu eruieren, sollten die bei der mikrobiologischen Diagnostik detektieren Keime auf Resistenzen gegenüber den empfohlenen Antibiotika Amoxicillin, Ampicillin, Clindamycin, Cefalexin, Cefazolin und Ceftriaxon getestet werden.

Wenn möglichst viele der oben erwähnten Gesichtspunkte in den zukünftigen Studien miteingeschlossen werden und Zusammenhänge geprüft werden, könnte das Risiko einer oral-induzierten Endokarditis für jeden Patienten individuell besser eingeschätzt werden. Die im zahnärztlichen Bereich möglichen, vorbeugenden Maßnahmen könnten dementsprechend individuell auf den Patienten angepasst werden. Zudem könnte leichter evaluiert werden, ob prophylaktisch verabreichte Antibiotika oral-assoziierte Endokarditiden durch zahnärztliche Behandlungen verhindern können. Die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer antibiotischen Endokarditis-Prophylaxe vor dentalen Eingriffen könnte somit womöglich beantwortet werden.

6. Literaturverzeichnis

- Abranches, J., Zeng, L., Kajfasz, J. K., Palmer, S. R., Chakraborty, B., Wen, Z. T., Richards, V. P., Brady, L. J., & Lemos, J. A. (2018). Biology of Oral Streptococci. *Microbiology spectrum*, 6(5), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018>
- Ahtela, E., Oksi, J., Porela, P., Ekström, T., Rautava, P., & Kytö, V. (2019). Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open*, 9(4), e026811. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026811>
- Antunes, M. J. (2018). Mitral valve repair versus replacement for infective endocarditis. What is better in the "real world"? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156(4), 1471-1472. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.05.010>
- Argemi, X., Hansmann, Y., Prola, K., & Prévost, G. (2019). Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. *International journal of molecular sciences*, 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051215>

- Arif, S., Baddour, L. M., & Sohail, M. R. (2016). Cardiac Device Related Endocarditis. In G. Habib (Ed.), *Infective Endocarditis: Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention* (pp. 187-205). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32432-6_14
- Armstrong, C., Kuhn, T. C., Dufner, M., Ehlermann, P., Zimmermann, S., Lichtenstern, C., Soethoff, J., Katus, H. A., Leuschner, F., & Heininger, A. (2021). The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*, 110(3), 332-342. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01678-x>
- Arteagoitia, I., Rodriguez Andrés, C., & Ramos, E. (2018). Does chlorhexidine reduce bacteremia following tooth extraction? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(4), e0195592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195592>
- Avila, M., Ojcius, D., & Özlem, Y. (2009). The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA and Cell Biology*, 28(8), 405-411. <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0874>
- Bansal, A., Cremer, P. C., Jaber, W. A., Rampersad, P., & Menon, V. (2021). Sex Differences in the Utilization and Outcomes of Cardiac Valve Replacement Surgery for Infective Endocarditis: Insights From the National Inpatient Sample. *Journal of the American Heart Association*, 10(20), e020095. <https://doi.org/doi:10.1161/JAHA.120.020095>
- Barca, L. V., Vidal-Bonnet, L., Fariñas, M., Muñoz, P., Minero, M. V., Alarcón, A. d., Carretero, E. G., Cuadra, M. G., Camacho, A. M., Urkola, X. K., Agirre, J. G., Burgos, G. O., López-Cortés, L. E., Azpiroz, J. P., & Lopez-Menendez, J. (2021). Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart*, 107(21), 1717-1724. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319254>
- Bassetti, S., & Battagay, M. (2004). Staphylococcus aureus Infections in Injection Drug Users: Risk Factors and Prevention Strategies. *Infection*, 32(3), 163-169. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-3106-0>
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Munoz, D., Rosenhek, R., Sjogren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., & Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739-2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Bayliss, R., Clarke, C., Oakley, C. M., Somerville, W., Whitfield, A. G., & Young, S. E. (1983). The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J*, 50(6), 513-519. <https://doi.org/10.1136/hrt.50.6.513>
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2015). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition*. W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00325-8>
- Berisha, B., Ragnarsson, S., Olaison, L., & Rasmussen, M. (2022). Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis: A nationwide registry study. *J Intern Med*, 292(3), 428-437. <https://doi.org/10.1111/joim.13491>
- Bikdeli, B., Wang, Y., Kim, N., Desai, M. M., Quagliarello, V., & Krumholz, H. M. (2013). Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*, 62(23), 2217-2226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.071>
- Bölükbaşı, N., Özdemir, T., Öksüz, L., & Gürler, N. (2012). Bacteremia following dental implant surgery: preliminary results. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17(1), e69-75. <https://doi.org/10.4317/medoral.17263>
- Borger, M. A. (2022). *Endokarditis: Entzündung der Herzinnenhaut*. Helios Magazin. Retrieved 12.11 from <https://www.helios-gesundheit.de/magazin/kardiologie/news/endokarditis/>
- Brandt, R. R., & Pibarot, P. (2021). Prosthetic heart valves: Part 1-Selection. *e-Journal of Cardiology Practice*, 20. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-20/prosthetic-heart-valves-part-1-selection>

- Bumm, C. V., & Folwaczny, M. (2021). Infective endocarditis and oral health-a Narrative Review. *Cardiovasc Diagn Ther*, 11(6), 1403-1415. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-908>
- Butt, J. H., Ihlemann, N., De Backer, O., Søndergaard, L., Havers-Borgersen, E., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., Køber, L., & Fosbøl, E. L. (2019). Long-Term Risk of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(13), 1646-1655. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.078>
- Cahill, T. J., & Prendergast, B. D. (2016). Infective endocarditis. *The Lancet*, 387(10021), 882-893. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
- Chamat-Hedemand, S., Dahl, A., Østergaard, L., Arpi, M., Fosbøl, E., Boel, J., Oestergaard, L. B., Lauridsen, T. K., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., & Bruun, N. E. (2020). Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. *Circulation*, 142(8), 720-730. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046723>
- Chen, P. C., Tung, Y. C., Wu, P. W., Wu, L. S., Lin, Y. S., Chang, C. J., Kung, S., & Chu, P. H. (2015). Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)*, 94(43), e1826. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001826>
- Chen, S. J., Liu, C. J., Chao, T. F., Wang, K. L., Wang, F. D., Chen, T. J., & Chiang, C. E. (2013). Dental scaling and risk reduction in infective endocarditis: a nationwide population-based case-control study. *Can J Cardiol*, 29(4), 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.04.018>
- Chourdakis, E., Koniari, I., Hahalis, G., Kounis, N. G., & Hauptmann, K. E. (2018). Endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a current assessment. *J Geriatr Cardiol*, 15(1), 61-65. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.003>
- Cloitre, A., Duval, X., Tubiana, S., Giraud, P., Veyrac, G., Nosbaum, A., Gouraud, A., Mahé, J., & Lesclous, P. (2019). Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24(3), e296-e304. <https://doi.org/10.4317/medoral.22818>
- Coffey, S., Roberts-Thomson, R., Brown, A., Carapetis, J., Chen, M., Enriquez-Sarano, M., Zühlke, L., & Prendergast, B. D. (2021). Global epidemiology of valvular heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, 18(12), 853-864. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00570-z>
- Conen, A., Stortecky, S., Moreillon, P., Hannan, M. M., Franzeck, F. C., Jeger, R., & Widmer, A. F. (2021). A review of recommendations for infective endocarditis prevention in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 16(14), 1135-1140. <https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00993>
- Conrads, G., & About, I. (2018). Pathophysiology of Dental Caries. *Monogr Oral Sci*, 27, 1-10. <https://doi.org/10.1159/000487826>
- Cook, T., & Harper, N. (2018). Anaesthesia, Surgery and Life Threatening Allergic Reactions. *Report and findings of the Royal College of Anaesthetists 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis*.
- Corvec, S., Portillo, M. E., Pasticci, B. M., Borens, O., & Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*, 35(10), 923-934. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- Crasta, K., Daly, C. G., Mitchell, D., Curtis, B., Stewart, D., & Heitz-Mayfield, L. J. (2009). Bacteraemia due to dental flossing. *J Clin Periodontol*, 36(4), 323-332. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01372.x>
- da Silveira Teixeira, D., de Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., de Oliveira, S. D., & Salum, F. G. (2019). The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. *Stomatologija*, 21(2), 35-41.

- Dahl, A., Iversen, K., Tonder, N., Hoest, N., Arpi, M., Dalsgaard, M., Chehri, M., Soerensen, L. L., Fanoe, S., Junge, S., Hoest, U., Valeur, N., Lauridsen, T. K., Fosbol, E., Hoi-Hansen, T., & Bruun, N. E. (2019). Prevalence of Infective Endocarditis in *Enterococcus faecalis* Bacteremia. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(2), 193-201. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.059>
- Dajani, A. S., Taubert, K. A., Wilson, W., Bolger, A. F., Bayer, A., Ferrieri, P., Gewitz, M. H., Shulman, S. T., Nouri, S., Newburger, J. W., Hutto, C., Pallasch, T. J., Gage, T. W., Levison, M. E., Peter, G., & Zuccaro, G., Jr. (1997). Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*, 96(1), 358-366. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.358>
- Daly, C. G., Mitchell, D. H., Highfield, J. E., Grossberg, D. E., & Stewart, D. (2001). Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*, 72(2), 210-214. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.2.210>
- Damle, S., Loomba, A., Dhindsa, A., Loomba, A., & Beniwal, V. (2016). Correlation between dental caries experience and mutans streptococci counts by microbial and molecular (polymerase chain reaction) assay using saliva as microbial risk indicator [Original Article]. *Dental Research Journal*, 13(6), 552-559. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.197035>
- Daye, M. J., Jones, S., Prendergast, B., Baddour, L. M., Lockhart, P. B., & Thornhill, M. H. (2015). Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*, 385(9974), 1219-1228. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62007-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62007-9)
- de Kerchove, L., Vanoverschelde, J. L., Poncelet, A., Glineur, D., Rubay, J., Zech, F., Noirhomme, P., & El Khoury, G. (2007). Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31(4), 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.002>
- Defauw, R. J., Tomsic, A., van Brakel, T. J., Marsan, N. A., Klautz, R. J. M., & Palmen, M. (2020). A structured approach to native mitral valve infective endocarditis: Is repair better than replacement? *Eur J Cardiothorac Surg*, 58(3), 544-550. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa079>
- Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P., Stone, J., Cunningham, E. B., Trickey, A., Dumchev, K., Lynskey, M., Griffiths, P., Mattick, R. P., Hickman, M., & Larney, S. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global Health*, 5(12), e1192-e1207. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3)
- Delahaye, F., M'Hammedi, A., Guerpillon, B., de Gevigney, G., Boibieux, A., Dauwalder, O., Bouchiat, C., & Vandenesch, F. (2016). Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 67(2), 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.065>
- Della Corte, A., Di Mauro, M., Actis Dato, G., Barili, F., Cugola, D., Gelsomino, S., Santè, P., Carozza, A., Della Ratta, E., Galletti, L., Devotini, R., Casabona, R., Santini, F., Salsano, A., Scrofani, R., Antona, C., De Vincentiis, C., Biondi, A., Beghi, C., . . . Nappi, G. (2017). Surgery for prosthetic valve endocarditis: a retrospective study of a national registry†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(1), 105-111. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx045>
- Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 23(1), 122-128. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
- Deppe, H., Ritschl, L. M., Vacha, E., Rechl, H., Wantia, N., Wagenpfeil, S., & Sculean, A. (2019). Periodontopathogenic bacteria in prosthetic joint infection: a retrospective analysis of 1,673 patients. *Quintessence Int*, 50(9), 694-703. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a43045>

- Deppe, H., Wolff, K.-D., & Pistner, H. (2012). *Zahnsanierung vor Herzklappenersatz*. https://www.dgzmk.de/uploads/tx_sdzgmkdocuments/herzklappelang.pdf
- Deppe, H., Wolff, K.-D., & Pistner, H. (2017). *Zahnsanierung vor Herzklappenersatz. Langversion 2.0*. <http://www.dgzmk.de>
- DeSimone, D. C., Tleyjeh, I. M., Correa de Sa, D. D., Anavekar, N. S., Lahr, B. D., Sohail, M. R., Steckelberg, J. M., Wilson, W. R., & Baddour, L. M. (2015). Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*, 170(4), 830-836. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.007>
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *J Bacteriol*, 192(19), 5002-5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Doern, C. D., & Burnham, C. A. (2010). It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol*, 48(11), 3829-3835. <https://doi.org/10.1128/JCM.01563-10>
- Durack, D. T., Lukes, A. S., & Bright, D. K. (1994). New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*, 96(3), 200-209. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90143-0)
- Duval, X. (2016). *Infective Endocarditis Prophylaxis and Prevention*. Springer.
- Duval, X., Alla, F., Hoen, B., Danielou, F., Larrieu, S., Delahaye, F., Leport, C., & Briançon, S. (2006). Estimated Risk of Endocarditis in Adults with Predisposing Cardiac Conditions Undergoing Dental Procedures With or Without Antibiotic Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*, 42(12), e102-e107. <https://doi.org/10.1086/504385>
- Duval, X., Delahaye, F., Alla, F., Tattevin, P., Obadia, J. F., Le Moing, V., Doco-Lecompte, T., Celard, M., Poyart, C., Strady, C., Chirouze, C., Bes, M., Cambau, E., Iung, B., Selton-Suty, C., Hoen, B., & Group, A. S. (2012). Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 59(22), 1968-1976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.029>
- Duval, X., & Leport, C. (2008). Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*, 8(4), 225-232. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(08\)70064-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(08)70064-1)
- Duval, X., Millot, S., Chirouze, C., Selton-Suty, C., Moby, V., Tattevin, P., Strady, C., Euvsard, E., Agrinier, N., Thomas, D., Hoen, B., & Alla, F. (2017). Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*, 64(12), 1678-1685. <https://doi.org/10.1093/cid/cix237>
- Dvir, D., Bourguignon, T., Otto, C. M., Hahn, R. T., Rosenhek, R., Webb, J. G., Treede, H., Sarano, M. E., Feldman, T., Wijeyesundera, H. C., Topilsky, Y., Aupart, M., Reardon, M. J., Mackensen, G. B., Szeto, W. Y., Kornowski, R., Gammie, J. S., Yoganathan, A. P., Arbel, Y., . . . Leon, M. B. (2018). Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*, 137(4), 388-399. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729>
- Edelstein, S., & Yahalom, M. (2009). Cardiac device-related endocarditis: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment - a review. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 18(4), 167-172. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278347>
- El Kadi, S., van den Buijs, D. M. F., Meijers, T., Gilbers, M. D., Bekkers, S. C. A. M., van Melle, J. P., Riezebos, R. K., Blok, W. L., Tanis, W., Wahadat, A. R., Roos-Hesselink, J. W., van der Spoel, T. I. G., Chamuleau, S. A. J., Kamp, O., & group, E. E. I. (2020). Infective endocarditis in the Netherlands: current epidemiological profile and mortality. *Netherlands Heart Journal*, 28(10), 526-536. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01431-z>
- Elshibly, A., Coulter, W. A., Millar, B. C., Prendergast, B. D., Thornhill, M., Irwin, C., Goldsmith, C. E., & Moore, J. E. (2014). Effective oral health in infective endocarditis: efficacy of

- high-street mouthwashes against the viridans group streptococci. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 5(2), 151-153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jicd.12088>
- Embil, J. M., & Chan, K. L. (2008). The American Heart Association 2007 endocarditis prophylaxis guidelines: a compromise between science and common sense. *Can J Cardiol*, 24(9), 673-675. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)70664-0](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)70664-0)
- Fariñas, M. C., Pérez-Vázquez, A., Fariñas-Alvarez, C., García-Palomo, J. D., Bernal, J. M., Revuelta, J. M., & González-Macías, J. (2006). Risk factors of prosthetic valve endocarditis: a case-control study. *Ann Thorac Surg*, 81(4), 1284-1290. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.08.007>
- Fleck, E., & Heinemann, M. (2022). *Deutscher Herzbericht 2021*. D. Herzstiftung.
- Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*, 14(9), 563-575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
- Forestier, E., Roubaud-Baudron, C., Fraisse, T., Patry, C., Gavazzi, G., Hoen, B., Carauz-Paz, P., Moheb-Khosravi, B., Delahaye, F., Sost, G., Paccalin, M., Nazeyrollas, P., Strady, C., Alla, F., Selton-Suty, C., Schambach, S., Vallette, d. O., Khosravi, B. M., Patry, C., . . . Petitgenêt, I. (2019). Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(10), 1246-1252. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.021>
- Foster, T. (1996). Staphylococcus. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston
- Copyright © 1996, The University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Franklin, M., Wailoo, A., Dayer, M. J., Jones, S., Prendergast, B., Baddour, L. M., Lockhart, P. B., & Thornhill, M. H. (2016). The Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Infective Endocarditis. *Circulation*, 134(20), 1568-1578. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022047>
- Frantz, S., Buerke, M., Horstkotte, D., Levenson, B., Mellert, F., Naber, C. K., & Thalhammer, F. (2016). Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe*, 10(3), 142-148. <https://doi.org/10.1007/s12181-016-0058-4>
- Friedrich, C., Salem, M., Puehler, T., Panholzer, B., Herbers, L., Reimers, J., Hummitzsch, L., Cremer, J., & Haneya, A. (2022). Sex-Specific Risk Factors for Short- and Long-Term Outcomes after Surgery in Patients with Infective Endocarditis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7), 1875. <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/1875>
- Frontera, J. A., & Gradon, J. D. (2000). Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of Proposed Mechanisms of Pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, 30(2), 374-379. <https://doi.org/10.1086/313664>
- Gahlot, R., Nigam, C., Kumar, V., Yadav, G., & Anupurba, S. (2014). Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 4(2), 162-167. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.134184>
- Garg, P., Ko, D. T., Bray Jenkyn, K. M., Li, L., & Shariff, S. Z. (2019). Infective Endocarditis Hospitalizations and Antibiotic Prophylaxis Rates Before and After the 2007 American Heart Association Guideline Revision. *Circulation*, 140(3), 170-180. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657>
- Georges, H., Leroy, O., Airapetian, N., Lamblin, N., Zogheib, E., Devos, P., Preau, S., & Hauts de France endocarditis study, g. (2018). Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis*, 18(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2989-9>
- Ghannoum, M. A., Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A., & Gillevet, P. M. (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy

- individuals. *PLoS pathogens*, 6(1), e1000713-e1000713. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713>
- Glaser, N., Jackson, V., Holzmann, M. J., Franco-Cereceda, A., & Sartipy, U. (2017). Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 136(3), 329-331. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783>
- Glück, T., & Salzberger, B. (2019). Endokarditis. Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. Update 2019. *consilium Themenheft 01*, 4-28.
- Gomes, B. P., Pinheiro, E. T., Jacinto, R. C., Zaia, A. A., Ferraz, C. C., & Souza-Filho, F. J. (2008). Microbial analysis of canals of root-filled teeth with periapical lesions using polymerase chain reaction. *J Endod*, 34(5), 537-540. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.01.016>
- Granath, L., Cleaton-Jones, P., Fatti, L. P., & Grossman, E. S. (1993). Prevalence of dental caries in 4- to 5-year-old children partly explained by presence of salivary mutans streptococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(1), 66-70. <https://doi.org/doi:10.1128/jcm.31.1.66-70.1993>
- Haas, I. (2023). *Querschnitt des Herzens (Frontalebene)*. DocCheck. <https://www.doccheck.com/de/detail/photos/42643-querschnitt-des-herzens-frontalebene>
- Habib, G., Erba, P. A., Iung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C., Popescu, B. A., Prendergast, B., Tornos, P., Sadeghpour, A., Oliver, L., Vaskelyte, J. J., Sow, R., Axler, O., Maggioni, A. P., Lancellotti, P., & Investigators, E.-E. (2019). Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*, 40(39), 3222-3232. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Miro, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., . . . Group, E. S. C. S. D. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 36(44), 3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Hadji-Turdeghal, K., Jensen, A. D., Bruun, N. E., Iversen, K. K., Bundgaard, H., Smerup, M., Kober, L., Østergaard, L., & Fosbøl, E. L. (2023). Temporal trends in the incidence of infective endocarditis in patients with a prosthetic heart valve. *Open Heart*, 10(1), e002269. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002269>
- Hamill, R. J., Vann, J. M., & Proctor, R. A. (1986). Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. *Infection and immunity*, 54(3), 833-836. <https://doi.org/10.1128/iai.54.3.833-836.1986>
- Han, S. M., Sorabella, R. A., Vasan, S., Grbic, M., Lambert, D., Prasad, R., Wang, C., Kurlansky, P., Borger, M. A., Gordon, R., & George, I. (2017). Influence of *Staphylococcus aureus* on Outcomes after Valvular Surgery for Infective Endocarditis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 12(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0623-3>
- Harris, C., Croce, B., & Cao, C. (2015). Tissue and mechanical heart valves. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 4(4), 399. <https://www.annalscts.com/article/view/6884>
- Hata, D. J., Hall, L., Fothergill, A. W., Larone, D. H., & Wengenack, N. L. (2007). Multicenter evaluation of the new VITEK 2 advanced colorimetric yeast identification card. *J Clin Microbiol*, 45(4), 1087-1092. <https://doi.org/10.1128/jcm.01754-06>
- Havers-Borgersen, E., Butt, J. H., Østergaard, L., Bundgaard, H., Smerup, M., Bruun, N. E., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., Køber, L., & Fosbøl, E. L. (2020). Recurrent infective endocarditis versus first-time infective endocarditis after heart valve surgery.

- Clinical Research in Cardiology*, 109(11), 1342-1351. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01628-7>
- Hecker, F., Arsalan, M., Kim, W. K., & Walther, T. (2018). Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in 2018: recent advances and future development. *Minerva Cardioangiol*, 66(3), 314-328. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.17.04532-7>
- Hellwig, E., Klimek, J., & Attin, T. (2013a). Ätiologie entzündlicher Parodontopathien. In *Einführung in die Zahnerhaltung* (pp. 469-494). Deutscher Zahnärzte Verlag.
- Hellwig, E., Klimek, J., & Attin, T. (2013b). Erkrankungen der Pulpa und des Periapex. In *Einführung in die Zahnerhaltung* (pp. 331-350). Deutscher Zahnärzte Verlag.
- Hellwig, E., Klimek, J., & Attin, T. (2013c). Karies. In *Einführung in die Zahnerhaltung* (pp. 15). Deutscher Zahnärzte Verlag.
- Hof, H. (2022). Streptokokken. In H. Hof & D. Schlüter (Eds.), *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie* (8., unveränderte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b000000575>
- Holland, T. L., Baddour, L. M., Bayer, A. S., Hoen, B., Miro, J. M., & Fowler, V. G. (2016). Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16059. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.59>
- Horgan, S. J., Mediratta, A., & Gillam, L. D. (2020). Cardiovascular Imaging in Infective Endocarditis: A Multimodality Approach. *Circ Cardiovasc Imaging*, 13(7), e008956. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.008956>
- Hu, W., Wang, X., & Su, G. (2021). Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol*, 44(3), 307-315. <https://doi.org/10.1002/clc.23554>
- Hufnagel, C. A., Harvey, W. P., Rabil, P. J., & Mc, D. T. (1954). Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery*, 35(5), 673-683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13156880>
- Ivanovic, B., Trifunovic, D., Matic, S., Petrovic, J., Sacic, D., & Tadic, M. (2019). Prosthetic valve endocarditis - A trouble or a challenge? *J Cardiol*, 73(2), 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.007>
- Jamil, M., Sultan, I., Gleason, T. G., Navid, F., Fallert, M. A., Suffoletto, M. S., & Kilic, A. (2019). Infective endocarditis: trends, surgical outcomes, and controversies. *J Thorac Dis*, 11(11), 4875-4885. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.45>
- Jhajharia, K., Parolia, A., Shetty, K. V., & Mehta, L. K. (2015). Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*, 5(1), 1-12. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.151956>
- Joffre, J., Dumas, G., Aegerter, P., Dubee, V., Bige, N., Preda, G., Baudel, J. L., Maury, E., Guidet, B., Ait-Oufella, H., & Network, C. U.-R. (2019). Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997-2014 period-from CUB-Rea Network. *Crit Care*, 23(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2387-8>
- Kapitel 15 - Das Herz. (2022). In C. Zalpour (Ed.), *Anatomie Physiologie Für die Physiotherapie (Fünfte Ausgabe)* (pp. 456-474). Urban & Fischer. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-3-437-45305-2.00015-3>
- Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2015). Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(7), 1321-1326.
- Kay, J. H., Bernstein, S., Feinstein, D., & Biddle, M. (1961). Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med*, 264, 907-910. <https://doi.org/10.1056/NEJM196105042641804>
- Keller, K., von Bardeleben, R. S., Ostad, M. A., Hobohm, L., Munzel, T., Konstantinides, S., & Lankeit, M. (2017). Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*, 119(2), 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.035>
- Khalil, H., & Soufi, S. (2024). Prosthetic Valve Endocarditis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

- Kostyunin, A. E., Yuzhalin, A. E., Rezvova, M. A., Ovcharenko, E. A., Glushkova, T. V., & Kutikhin, A. G. (2020). Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*, 9(19), e018506. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018506>
- Kouijzer, J. J. P., Noordermeer, D. J., van Leeuwen, W. J., Verkaik, N. J., & Lattwein, K. R. (2022). Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: A review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol*, 10, 995508. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.995508>
- Kueri, S., Kari, F. A., Fuentes, R. A., Sievers, H. H., Beyersdorf, F., & Bothe, W. (2019). The Use of Biological Heart Valves. *Dtsch Arztebl Int*, 116(25), 423-430. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0423>
- Lafaurie, G. I., Noriega, L. A., Torres, C. C., Castillo, Y., Moscoso, S. B., Mosquera, S., Díaz-Báez, D., & Chambrone, L. (2019). Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc*, 150(11), 948-959.e944. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.06.017>
- Lam, D., Wright, K., & Archer, B. (2013). Is it safe to perform dental and cardiac valve surgeries concomitantly? *J Oral Maxillofac Surg*, 71(6), 1000-1004. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.01.003>
- Lechner, A. (2020). Endokarditis. In O. Stanger (Ed.), *Kompandium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen: Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen* (pp. 151-159). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0451-4_10
- Lee, P., & Shanson, D. (2007). Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*, 60(5), 1172-1173. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm315>
- Lehmann, K. M., Hellwig, E., & Wenz, H.-J. (2015). Zahnkaries. In *Zahnärztliche Propädeutik-Einführung in Die Zahnheilkunde* (pp. 107-113). Deutscher Zahnärzte Verlag.
- Li, J. S., Sexton, D. J., Mick, N., Nettles, R., Fowler, V. G., Jr., Ryan, T., Bashore, T., & Corey, G. R. (2000). Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 30(4), 633-638. <https://doi.org/10.1086/313753>
- Liebold, A., Fraund, S., Böhle, A. S., & Cremer, J. (2012). Herzklappenoperation. In D. Henne-Bruns (Ed.), *Duale Reihe Chirurgie* (4., aktualisierte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-89583>
- Liesman, R. M., Pritt, B. S., Maleszewski, J. J., Patel, R., & Kraft, C. S. (2017). Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(9), 2599-2608. <https://doi.org/doi:10.1128/JCM.00635-17>
- Lipsky, M. S., Su, S., Crespo, C. J., & Hung, M. (2021). Men and Oral Health: A Review of Sex and Gender Differences. *Am J Mens Health*, 15(3), 15579883211016361. <https://doi.org/10.1177/15579883211016361>
- Lisy, M., Kalender, G., Schenke-Layland, K., Brockbank, K. G., Biermann, A., & Stock, U. A. (2017). Allograft Heart Valves: Current Aspects and Future Applications. *Biopreserv Biobank*, 15(2), 148-157. <https://doi.org/10.1089/bio.2016.0070>
- Lockhart, P. B. (1996). An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med*, 156(5), 513-520.
- Lockhart, P. B. (2012). Antibiotic Prophylaxis for Dental Procedures. *Circulation*, 126(1), 11-12. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115204>
- Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Sasser, H. C., Fox, P. C., Paster, B. J., & Bahrani-Mougeot, F. K. (2008). Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, 117(24), 3118-3125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>
- Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Thornhill, M., Michalowicz, B. S., Noll, J., Bahrani-Mougeot, F. K., & Sasser, H. C. (2009). Poor oral hygiene as a risk factor for infective

- endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*, 140(10), 1238-1244. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>
- Lomas, J. M., Martínez-Marcos, F. J., Plata, A., Ivanova, R., Gálvez, J., Ruiz, J., Reguera, J. M., Nouredine, M., de la Torre, J., & de Alarcón, A. (2010). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*, 16(11), 1683-1690. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03043.x>
- Lowrance, J. H., Baddour, L. M., & Simpson, W. A. (1990). The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest*, 86(1), 7-13. <https://doi.org/10.1172/jci114717>
- Luciani, N., Mossuto, E., Ricci, D., Luciani, M., Russo, M., Salsano, A., Pozzoli, A., Pierri, M. D., D'Onofrio, A., Chiariello, G. A., Glieca, F., Canziani, A., Rinaldi, M., Nardi, P., Milazzo, V., Trecarichi, E. M., Santini, F., De Bonis, M., Torracca, L., . . . Tumbarello, M. (2017). Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(4), 768-774. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx169>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). Herz. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Eds.), *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Maharaj, B., Coovadia, Y., & Vayej, A. C. (2012). A comparative study of amoxicillin, clindamycin and chlorhexidine in the prevention of post-extraction bacteraemia. *Cardiovasc J Afr*, 23(9), 491-494. <https://doi.org/10.5830/cvja-2012-049>
- Managutti, A., Managutti, S. A., Patel, J., & Puthanakar, N. Y. (2017). Evaluation of Post-surgical Bacteremia with Use of Povidone-Iodine and Chlorhexidine During Mandibular Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg*, 16(4), 485-490. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0976-5>
- Marechaux, S., & Tribouilloy, C. (2016). Prosthetic Valve Endocarditis. In G. Habib (Ed.), *Infective Endocarditis: Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention*. Springer International Publishing.
- Marin, M. J., Figuero, E., Gonzalez, I., O'Connor, A., Diz, P., Alvarez, M., Herrera, D., & Sanz, M. (2016). Comparison of the detection of periodontal pathogens in bacteraemia after tooth brushing by culture and molecular techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 21(3), e276-284. <https://doi.org/10.4317/medoral.20842>
- Marsh, P. D. (2000). Role of the Oral Microflora in Health. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 12(3), 130-137. <https://doi.org/10.1080/089106000750051800>
- Marsh, P. D., & Zaura, E. (2017). Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S12-S22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpe.12679>
- Martins, C. C., Lockhart, P. B., Firmino, R. T., Kilmartin, C., Cahill, T. J., Dayer, M., Occhi-Alexandre, I. G. P., Lai, H., Ge, L., & Thornhill, M. H. (2023). Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/odi.14531>
- Mateos Gaitán, R., Boix-Palop, L., Muñoz García, P., Mestres, C. A., Marín Arriaza, M., Pedraz Prieto, Á., de Alarcón Gonzalez, A., Gutiérrez Carretero, E., Hernández Meneses, M., Goenaga Sánchez, M. Á., Cobo Belaustegui, M., Oteo Revuelta, J. A., Gainzarain Arana, J. C., García Vázquez, E., Martínez-Sellés, M., & España, o. b. o. t. S. C. o. E. G. d. A. a. M. d. I. E. i. e. (2020). Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *EP Europace*, 22(7), 1062-1070. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa076>
- Matsumoto-Nakano, M. (2018). Role of *Streptococcus mutans* surface proteins for biofilm formation. *Japanese Dental Science Review*, 54(1), 22-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.08.002>
- Mazine, A., El-Hamamsy, I., Verma, S., Peterson, M. D., Bonow, R. O., Yacoub, M. H., David, T. E., & Bhatt, D. L. (2018). Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac

- Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(22), 2761-2777. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2200>
- McCormack, M. G., Smith, A. J., Akram, A. N., Jackson, M., Robertson, D., & Edwards, G. (2015). Staphylococcus aureus and the oral cavity: an overlooked source of carriage and infection? *Am J Infect Control*, 43(1), 35-37. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.09.015>
- Milhorn, H. T. (1992). Tricuspid Valve Endocarditis. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 5(1), 81-83. <https://doi.org/10.3122/jabfm.5.1.81>
- Mougeot, F. K., Saunders, S. E., Brennan, M. T., & Lockhart, P. B. (2015). Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 119(4), 430-435. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.01.009>
- Mulder, B. J. M. (2013). Endocarditis in Congenital Heart Disease. *Circulation*, 128(13), 1396-1397. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005220>
- Muñoz, A., & Vargas, D. (2019). Right-Sided Infective Endocarditis. In P. Magnusson & R. Razmi (Eds.), *Infective Endocarditis*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85019>
- Muñoz, P., Kestler, M., De Alarcon, A., Miro, J. M., Bermejo, J., Rodríguez-Abella, H., Fariñas, M. C., Cobo Belaustegui, M., Mestres, C., Llinares, P., Goenaga, M., Navas, E., Oteo, J. A., Tarabini, P., & Bouza, E. (2015). Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 94(43), e1816. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001816>
- Murad, C. F., Sassone, L. M., Faveri, M., Hirata, R., Jr., Figueiredo, L., & Feres, M. (2014). Microbial diversity in persistent root canal infections investigated by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Endod*, 40(7), 899-906. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.02.010>
- Mutagaywa, R. K., Vroon, J. C., Fundikira, L., Wind, A. M., Kunambi, P., Manyahi, J., Kamuhabwa, A., Kwesigabo, G., Chamuleau, S. A. J., Cramer, M. J., & Chillo, P. (2022). Infective endocarditis in developing countries: An update. *Front Cardiovasc Med*, 9, 1007118. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1007118>
- Naber, C., Al-Nawas, B., & H, B. (2007). Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe*, 4, 243-250.
- Nagpal, A., Baddour, L. M., & Sohail, M. R. (2012). Microbiology and Pathogenesis of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(2), 433-441. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCEP.111.962753>
- Nappi, F., Martuscelli, G., Bellomo, F., Avtaar Singh, S. S., & Moon, M. R. (2022). Infective Endocarditis in High-Income Countries. *Metabolites*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/metabo12080682>
- Nappi, F., Spadaccio, C., Dreyfus, J., Attias, D., Acar, C., & Bando, K. (2018). Mitral endocarditis: A new management framework. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156(4), 1486-1495 e1484. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.159>
- Narayanan, L. L., & Vaishnavi, C. (2010). Endodontic microbiology. *J Conserv Dent*, 13(4), 233-239. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.73386>
- NICE. (2008). *Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures*. Retrieved from www.nice.org.uk/guidance/cg64
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., McLeod, C. J., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, & Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(25), e1159-e1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>

- O'Connor, C. T., O'Rourke, S., Buckley, A., Murphy, R., Crean, P., Foley, B., Maree, A., Ryan, R., Tolan, M., Young, V., O'Connell, B., & Daly, C. (2019). Infective endocarditis: a retrospective cohort study. *QJM*, 112(9), 663-667. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz134>
- Olmos, C., Vilacosta, I., Fernández-Pérez, C., Bernal, J. L., Ferrera, C., García-Arribas, D., Pérez-García, C. N., San Román, J. A., Maroto, L., Macaya, C., & Elola, F. J. (2017). The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *Journal of the American College of Cardiology*, 70(22), 2795-2804. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.005>
- Opstrup, M. S., Jemec, G. B. E., & Garvey, L. H. (2019). Chlorhexidine Allergy: On the Rise and Often Overlooked. *Curr Allergy Asthma Rep*, 19(5), 23. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0858-2>
- Opstrup, M. S., Malling, H.-J., Krøigaard, M., Mosbech, H., Skov, P. S., Poulsen, L. K., & Garvey, L. H. (2014). Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy – a large single-centre evaluation. *Allergy*, 69(10), 1390-1396. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/all.12466>
- Ortega-Loubon, C., Muñoz-Moreno, M. F., García, I. A., Álvarez, F. J., Gómez-Sánchez, E., Bustamante-Munguira, J., Lorenzo-López, M., Tamayo-Velasco, Á., Jorge-Monjas, P., Resino, S., Tamayo, E., & Heredia-Rodríguez, M. (2019). Nosocomial Vs. Community-Acquired Infective Endocarditis in Spain: Location, Trends, Clinical Presentation, Etiology, and Survival in the 21st Century. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1755. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1755>
- Osmonov, D., Ozcan, K. S., Erdinler, I., Altay, S., Yildirim, E., Turkkan, C., Ekmekci, A., Gungor, B., & Gurkan, K. (2013). Cardiac device-related endocarditis: 31-Years' experience. *Journal of Cardiology*, 61(2), 175-180. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.08.019>
- Østergaard, L., Smerup, M. H., Iversen, K., Jensen, A. D., Dahl, A., Chamat-Hedemand, S., Bruun, N. E., Butt, J. H., Bundgaard, H., Torp-Pedersen, C., Køber, L., & Fosbøl, E. (2020). Differences in mortality in patients undergoing surgery for infective endocarditis according to age and valvular surgery. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 705. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05422-8>
- Østergaard, L., Valeur, N., Ihlemann, N., Smerup, M. H., Bundgaard, H., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., Bruun, N. E., Køber, L., & Fosbøl, E. L. (2018). Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *European Heart Journal*, 39(28), 2668-2675. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy153>
- Ostovar, R., Schroeter, F., Erb, M., Kuehnle, R. U., Hartrumpf, M., & Albes, J. M. (2023). Endocarditis: Who Is Particularly at Risk and Why? Ten Years Analysis of Risk Factors for In-hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 71(1), 12-21. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748950>
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e72-e227. <https://doi.org/doi:10.1161/CIR.0000000000000923>
- Özok, A. R., Persoon, I. F., Huse, S. M., Keijser, B. J. F., Wesselink, P. R., Crielaard, W., & Zaura, E. (2012). Ecology of the microbiome of the infected root canal system: a comparison between apical and coronal root segments. *International Endodontic Journal*, 45(6), 530-541. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.02006.x>
- Palraj, R., Knoll, B. M., Baddour, L. M., & Wilson, W. R. (2015). 83 - Prosthetic Valve Endocarditis. In J. E. Bennett, R. Dolin, & M. J. Blaser (Eds.), *Mandell, Douglas, and*

- Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1029-1040.e1024). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00083-7>
- Pannu, P., Gambhir, R., & Sujana, A. (2013). Correlation between the salivary Streptococcus mutans levels and dental caries experience in adult population of Chandigarh, India. *Eur J Dent*, 7(2), 191-195. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.110169>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Parija, S. C. (2023). *Textbook of Microbiology and Immunology*. Springer Singapore.
- Pepi, M., & Muratori, M. (2023). Challenges in cardiology: diagnosis of native and prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J Suppl*, 25(Suppl B), B131-b135. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad092>
- Persoon, I. F., & Özok, A. R. (2017). Definitions and Epidemiology of Endodontic Infections. *Current Oral Health Reports*, 4(4), 278-285. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0161-z>
- Pettersson, G. B., Coselli, J. S., Pettersson, G. B., Coselli, J. S., Hussain, S. T., Griffin, B., Blackstone, E. H., Gordon, S. M., LeMaire, S. A., & Woc-Colburn, L. E. (2017). 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.e1229. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.093>
- Pettersson, G. B., & Hussain, S. T. (2019). Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg*, 8(6), 630-644. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.05>
- Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2009). Prosthetic Heart Valves. *Circulation*, 119(7), 1034-1048. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>
- Pietrocola, G., Campoccia, D., Motta, C., Montanaro, L., Arciola, C. R., & Speziale, P. (2022). Colonization and Infection of Indwelling Medical Devices by Staphylococcus aureus with an Emphasis on Orthopedic Implants. *International journal of molecular sciences*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/ijms23115958>
- Piper, C., Korfer, R., & Horstkotte, D. (2001). Prosthetic valve endocarditis. *Heart*, 85(5), 590-593. <https://doi.org/10.1136/heart.85.5.590>
- Pippi, R. (2011). Antibiotic prophylaxis: reasoned choice and not casual use. *Ann Stomatol (Roma)*, 2(3-4), 1-2.
- Prattes, J., & Zollner-Schwetz, I. (2015). Infektiöse Endokarditis – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 10(1), 45-59. <https://doi.org/10.1007/s11812-015-0071-8>
- Prendergast, B. D., & Tornos, P. (2010). Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*, 121(9), 1141-1152. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598>
- Quan, T. P., Muller-Pebody, B., Fawcett, N., Young, B. C., Minaji, M., Sandoe, J., Hopkins, S., Crook, D., Peto, T., Johnson, A. P., & Walker, A. S. (2020). Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med*, 18(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01531-y>
- Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomstrom-Lundqvist, C., Cifkova, R., De Bonis, M., Iung, B., Johnson, M. R., Kintscher, U., Kranke, P., Lang, I. M., Morais, J., Pieper, P. G., Presbitero, P., Price, S., Rosano, G. M. C., Seeland, U., Simoncini, T., Swan, L., . . . Group, E. S. C. S. D. (2018). 2018 ESC Guidelines for the

- management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 39(34), 3165-3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- Reis, L. C., Rocas, I. N., Siqueira, J. F., Jr., de Uzeda, M., Lacerda, V. S., Domingues, R., Miranda, K. R., & Saraiva, R. M. (2018). Bacteremia after supragingival scaling and dental extraction: Culture and molecular analyses. *Oral Dis*, 24(4), 657-663. <https://doi.org/10.1111/odi.12792>
- Reis, L. C., Rôças, I. N., Siqueira, J. F., Jr., de Uzeda, M., Lacerda, V. S., Domingues, R. M., Moraes, S. R., & Saraiva, R. M. (2016). Bacteremia after Endodontic Procedures in Patients with Heart Disease: Culture and Molecular Analyses. *J Endod*, 42(8), 1181-1185. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.05.013>
- Richards, V. P., Palmer, S. R., Pavinski Bitar, P. D., Qin, X., Weinstock, G. M., Highlander, S. K., Town, C. D., Burne, R. A., & Stanhope, M. J. (2014). Phylogenomics and the dynamic genome evolution of the genus *Streptococcus*. *Genome Biol Evol*, 6(4), 741-753. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu048>
- Ritschl, L. M., Wolff, K.-D., & Deppe, H. (2019). Zahnsanierung vor Herzklappenersatz – ein CME-Artikel der S2k-Leitlinie. *Zahnmedizin up2date*, 13(03), 235-249. <https://doi.org/10.1055/a-0643-1432>
- Rodriguez-Gabella, T., Voisine, P., Puri, R., Pibarot, P., & Rodés-Cabau, J. (2017). Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol*, 70(8), 1013-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.715>
- Sahrman, P., Manz, A., Attin, T., Zbinden, R., & Schmidlin, P. R. (2015). Effect of application of a PVP-iodine solution before and during subgingival ultrasonic instrumentation on post-treatment bacteraemia: a randomized single-centre placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 42(7), 632-639. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12416>
- Scheld, W. M., Strunk, R. W., Balian, G., & Calderone, R. A. (1985). Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med*, 180(3), 474-482. <https://doi.org/10.3181/00379727-180-42205>
- Schmitz, F. (2020). Herz (Cor). In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spaniel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, & L. J. Wurzinger (Eds.), *Duale Reihe Anatomie* (5., korrigierte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Schriber, M., Sendi, P., Greutmann, M., & Bornstein, M. M. (2021). Zahnmedizin und Endokarditis Aktuelle Richtlinien zur Endokarditisprophylaxe und zu klinischen Fragestellungen im Alltag. *Swiss Dental Journal*, 131(3), 245-251.
- Schubert, S., & Wieser, A. (2010). MALDI-TOF-MS in der mikrobiologischen Diagnostik. *BIOspektrum*, 07/2010, 760-762.
- Segura-Egea, J. J., Gould, K., Şen, B. H., Jonasson, P., Cotti, E., Mazzoni, A., Sunay, H., Tjäderhane, L., & Dummer, P. M. H. (2017). Antibiotics in Endodontics: a review. *International Endodontic Journal*, 50(12), 1169-1184. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/iej.12741>
- Serra, N., Colomba, C., Di Carlo, P., Palermo, G., Fasciana, T., Giammanco, A., Novo, G., Jr., Rea, T., Marino, M. M., Argano, V., & Sergi, C. (2020). Infective Endocarditis: Preliminary Results of a Cohort Study in the Southern Italian Population. *Cureus*, 12(5), e8338. <https://doi.org/10.7759/cureus.8338>
- Shapira, Y., Weisenberg, D. E., Vaturi, M., Sharoni, E., Raanani, E., Sahar, G., Vidne, B. A., Battler, A., & Sagie, A. (2007). The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*, 9(4), 299-302.
- Sharma, D., Misba, L., & Khan, A. U. (2019). Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3>

- Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S., & Batra, N. (2018). Oral microbiome and health. *AIMS microbiology*, 4(1), 42-66. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.42>
- Shmueli, H., Thomas, F., Flint, N., Setia, G., Janjic, A., & Siegel, R. J. (2020). Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc*, 9(15), e017293. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017293>
- Shrestha, N., Shakya, S., Hussain, S., Pettersson, G., Griffin, B., & Gordon, S. (2017). Sensitivity and Specificity of Duke Criteria for Diagnosis of Definite Infective Endocarditis: A Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(suppl_1), S550-S551. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1431>
- Shrestha, N. K., Ledtke, C. S., Wang, H., Fraser, T. G., Rehm, S. J., Hussain, S. T., Pettersson, G. B., Blackstone, E. H., & Gordon, S. M. (2015). Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. *Ann Thorac Surg*, 99(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.028>
- Siciliano, R. F., Randi, B. A., Gualandro, D. M., Sampaio, R. O., Bittencourt, M. S., da Silva Pelaes, C. E., Mansur, A. J., Pomerantzeff, P. M. A., Tarasoutchi, F., & Strabelli, T. M. V. (2018). Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*, 67, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.09.004>
- Singh Gill, A., Morrissey, H., & Rahman, A. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. *Medicina (Kaunas)*, 54(6). <https://doi.org/10.3390/medicina54060095>
- Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P. K., & Viridi, J. S. (2015). MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*, 6, 791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
- Siqueira Jr., J. F., & Rôças, I. N. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *International Endodontic Journal*, 55(S3), 512-530. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/iej.13677>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2), 134-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
- Solari, S., Mastrobuoni, S., De Kerchove, L., Navarra, E., Astarci, P., Noirhomme, P., Poncelet, A., Jashari, R., Rubay, J., & El Khoury, G. (2016). Over 20 years experience with aortic homograft in aortic valve replacement during acute infective endocarditis†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50(6), 1158-1164. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw175>
- Solderer, A., & Schmidlin, P. R. (2022). Literature review of aggregated evidence (umbrella review) on the allergy potential of chlorhexidine mouthrinse solutions. *Quintessence Int*, 53(9), 808-814. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b2841913>
- Staedt, H., Heimes, D., & Kämmerer, P. W. (2021). Antibiotika im Rahmen der Endokarditisprophylaxe – Risiko und Nutzen. *wissen kompakt*, 15(3), 113-122. <https://doi.org/10.1007/s11838-021-00134-4>
- Statistisches Bundesamt, D. (2004). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2000. In AF_Geschlecht_Anzahl_00 (Ed.). Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis).
- Statistisches Bundesamt, D. (2022a). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. In F. d. B. Deutschland (Ed.): Statistisches Bundesamt (Destatis).
- Statistisches Bundesamt, D. (2022b). *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2021* Statistisches Bundesamt (Destatis).
- Stavi, V., Brandstaetter, E., Sagy, I., Sapunar, S., Nevzorov, R., Bartal, C., & Barski, L. (2019). Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. *Rambam Maimonides medical journal*, 10(1), e0003. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10338>

- Stortecky, S., Heg, D., Tueller, D., Pilgrim, T., Muller, O., Noble, S., Jeger, R., Toggweiler, S., Ferrari, E., Taramasso, M., Maisano, F., Hoeller, R., Wenaweser, P., Nietlispach, F., Widmer, A., Huber, C., Roffi, M., Carrel, T., Windecker, S., & Conen, A. (2020). Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 75(24), 3020-3030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.044>
- Suerbaum, S., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E., & Schulz, T. F. (2020). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9 ed.). Springer Berlin, Heidelberg. (23 October 2020)
- Tackling, G., & Lala, V. (2021). Endocarditis Antibiotic Regimens. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194319>
- Takenaka, S., Edanami, N., Komatsu, Y., Nagata, R., Naksagoon, T., Sotozono, M., Ida, T., & Noiri, Y. (2021). Periodontal Pathogens Inhabit Root Caries Lesions Extending beyond the Gingival Margin: A Next-Generation Sequencing Analysis. *Microorganisms*, 9(11), 2349. <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/11/2349>
- Tao, E., Wan, L., Wang, W., Luo, Y., Zeng, J., & Wu, X. (2017). The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis. *PLoS One*, 12(4), e0174519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174519>
- Taylor, T. A., & Unakal, C. G. (2023). Staphylococcus Aureus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
- Thalhammer, F., Apfalter, P., Frick, M., Gabriel, H., Gattringer, R., & Grisold A, e. a. (2016). Consensus Statement: Die infektiöse Endokarditis. *Österreichische Ärzte Zeitung*(August 2016).
- Thornhill, M. H., Dayer, M. J., Forde, J. M., Corey, G. R., Chu, V. H., Couper, D. J., & Lockhart, P. B. (2011). Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*, 342, d2392. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2392>
- Thornhill, M. H., Dayer, M. J., Prendergast, B., Baddour, L. M., Jones, S., & Lockhart, P. B. (2015). Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*, 70(8), 2382-2388. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv115>
- Thuny, F. (2016). Pathophysiology of Infective Endocarditis. In G. Habib (Ed.), *Infective Endocarditis: Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention* (pp. 17-20). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32432-6_2
- Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., Scully, C., & Donos, N. (2012). Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 39(3), 213-228. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x>
- Tornos, P. (2016). Clinical Features of Infective Endocarditis. In G. Habib (Ed.), *Infective Endocarditis: Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention* (pp. 23-29). Springer International Publishing.
- Toyoda, N., Chikwe, J., Itagaki, S., Gelijns, A. C., Adams, D. H., & Egorova, N. N. (2017). Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*, 317(16), 1652-1660. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4287>
- Toyoda, N., Itagaki, S., Egorova, N. N., Tannous, H., Anyanwu, A. C., El-Eshmawi, A., Adams, D. H., & Chikwe, J. (2017). Real-world outcomes of surgery for native mitral valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154(6), 1906-1912 e1909. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.077>
- Tubiana, S., Blotiere, P. O., Hoen, B., Lesclous, P., Millot, S., Rudant, J., Weill, A., Coste, J., Alla, F., & Duval, X. (2017). Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ*, 358, j3776. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3776>
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M.,

- Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., . . . Societies, E. N. C. (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 43(7), 561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- van den Brink, F. S., Swaans, M. J., Hoogendijk, M. G., Alipour, A., Kelder, J. C., Jaarsma, W., Eefting, F. D., Groenmeijer, B., Kupper, A. J. F., & Ten Berg, J. M. (2017). Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 3(2), 141-147. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw039>
- Van Tyne, D., Martin, M. J., & Gilmore, M. S. (2013). Structure, function, and biology of the *Enterococcus faecalis* cytolysin. *Toxins (Basel)*, 5(5), 895-911. <https://doi.org/10.3390/toxins5050895>
- Van Vlasselaer, A., Rasmussen, M., Nilsson, J., Olaison, L., & Ragnarsson, S. (2019). Native aortic versus mitral valve infective endocarditis: a nationwide registry study. *Open Heart*, 6(1), e000926. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000926>
- Veksler, A. E., Kayrouz, G. A., & Newman, M. G. (1991). Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *J Periodontol*, 62(11), 649-651. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.11.649>
- Vergis, E. N., Demas, P. N., Vaccarello, S. J., & Yu, V. L. (2001). Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91(2), 162-165. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.112544>
- Voorhis, A., Miranda-Sanchez, F., Dewhirst, F. E., Welch, J., K., K., Viala, S., Yost, S., Chen, T., & Wade, W. G. (2022). *expanded Human Oral Microbiome Database V3.1*. Retrieved 05/07 from <https://www.homd.org>
- Weber, C., Gassa, A., Eghbalzadeh, K., Merkle, J., Djordjevic, I., Maier, J., Sabashnikov, A., Deppe, A.-C., Kuhn, E. W., Rahmanian, P. B., Liakopoulos, O. J., & Wahlers, T. (2019). Characteristics and outcomes of patients with right-sided endocarditis undergoing cardiac surgery. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 8(6), 645-653. <https://www.annalscts.com/article/view/16646>
- Weber, C., Gassa, A., Rokohl, A., Sabashnikov, A., Deppe, A. C., Eghbalzadeh, K., Merkle, J., Hamacher, S., Liakopoulos, O. J., & Wahlers, T. (2019). Severity of Presentation, Not Sex, Increases Risk of Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 107(4), 1111-1117. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.033>
- Weber, C., Petrov, G., Luehr, M., Aubin, H., Tugtekin, S. M., Borger, M. A., Akhyari, P., Wahlers, T., Hagl, C., Matschke, K., & Misfeld, M. (2021). Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 161(2), 609-619.e610. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.186>
- Williamson, D. A., Carter, G. P., & Howden, B. P. (2017). Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 827-860. <https://doi.org/doi:10.1128/CMR.00112-16>
- Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Baddour, L. M., Levison, M., Bolger, A., Cabell, C. H., Takahashi, M., Baltimore, R. S., Newburger, J. W., Strom, B. L., Tani, L. Y., Gerber, M., Bonow, R. O., Pallasch, T., Shulman, S. T., Rowley, A. H., Burns, J. C., . . . Durack, D. T. (2007). Prevention of Infective Endocarditis. *Circulation*, 116(15), 1736-1754. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>
- Wilson, W. R., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Bolger, A. F., DeSimone, D. C., Kazi, D. S., Couper, D. J., Beaton, A., Kilmartin, C., Miro, J. M., Sable, C., Jackson, M. A., & Baddour, L. M. (2021). Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(20), e963-e978. <https://doi.org/doi:10.1161/CIR.0000000000000969>
- Winkelmann, A. (2017). Herz und große Gefäße. In J. Kirsch, C. A. May, D. Lorke, A. Winkelmann, W. Schwab, G. Herrmann, & R. Funk (Eds.), *Taschenlehrbuch Anatomie*

- (2., überarbeitete Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-135641>
- Wisniewska-Spychala, B., Sokalski, J., Grajek, S., Jemielity, M., Trojnaraska, O., Choroszy-Krol, I., Sójka, A., & Maksymiuk, T. (2012). Dentigenous infectious foci - a risk factor of infective endocarditis. *Med Sci Monit*, 18(2), Cr93-104. <https://doi.org/10.12659/msm.882464>
- Wu, W., He, J., & Shao, X. (2020). Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990-2017. *Medicine (Baltimore)*, 99(23), e20593. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020593>
- Yallowitz, A. W., & Decker, L. C. (2024). Infectious Endocarditis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557641/>
- Yanagawa, B., Elbatarny, M., Verma, S., Hill, S., Mazine, A., Puskas, J. D., & Friedrich, J. O. (2018). Surgical Management of Tricuspid Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*, 106(3), 708-714. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.012>
- Yanagawa, B., Mazine, A., Tam, D. Y., Jüni, P., Bhatt, D. L., Spindel, S., Puskas, J. D., Verma, S., & Friedrich, J. O. (2018). Homograft Versus Conventional Prosthesis for Surgical Management of Aortic Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Innovations (Phila)*, 13(3), 163-170. <https://doi.org/10.1097/imi.0000000000000510>
- Yuan, S.-M. (2014). Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(1), 199-218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482708>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902260/>
- Yuan, S. M. (2016). Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*, 31(3), 252-255. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20160026>
- Yumoto, H., Hirota, K., Hirao, K., Ninomiya, M., Murakami, K., Fujii, H., & Miyake, Y. (2019). The Pathogenic Factors from Oral Streptococci for Systemic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4571. <https://doi.org/10.3390/ijms20184571>
- Zauner, F., Glück, T., Salzberger, B., Ehrenstein, B., Beutel, G., Robl, F., Hanses, F., Birnbaum, D., Linde, H. J., & Audebert, F. (2013). Are histopathological findings of diagnostic value in native valve endocarditis? *Infection*, 41(3), 637-643. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0404-4>
- Zbinden, A., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2015). The novel species *Streptococcus tigurinus* and its association with oral infection. *Virulence*, 6(3), 177-182. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.970472>
- Zhang, W., Daly, C. G., Mitchell, D., & Curtis, B. (2013). Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 40(1), 41-52. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12029>

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau des Herzens mit Herzklappen.....	3
Abbildung 2 Pathogenese der infektiösen Endokarditis	5
Abbildung 3 Die 8 Streptokokken-Hauptgruppen	26
Abbildung 4 Altersverteilung in Gruppen nach Geschlecht in absoluten Patientenzahlen	49
Abbildung 5 Verteilung der infizierten Klappenarten und Klappenpositionen nach Geschlecht in absoluten Patientenzahlen	51
Abbildung 6 Verteilung der infizierten Klappenpositionen in absoluten Patientenfällen	52
Abbildung 7 Anteile der verschiedenen Klappenarten an infizierten Klappen in gerundeten Prozentzahlen	53
Abbildung 8 Einteilung der Infizierten Herzklappen nach Klappenposition und Klappenart in absoluten infizierten Klappen.....	54
Abbildung 9 Beteiligung verschiedener Erregerarten bei Endokarditiden in absoluten Patientenfällen.....	55
Abbildung 10 Beteiligung verschiedener Erregerherkünfte bei Endokarditiden in absoluten Patientenfällen.....	57
Abbildung 11 Beteiligung verschiedener einzelner Erreger an Endokarditiden in absoluten Patientenfällen.....	59
Abbildung 12 Oralkeiminfektionen nach Klappenposition und Klappenart in absoluten infizierten Klappen	61
Abbildung 13 Oralkeim-assoziierte Endokarditiden: Beteiligung einzelner Mundhöhlenkeimen in absoluten Patientenzahlen.....	62

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die modifizierten Duke-Kriterien	15
Tabelle 2 Bakteriengattungen der menschlichen Mundhöhle.....	24
Tabelle 3 Einteilung der detektierten Erreger in Gruppen nach Erregerarten	42
Tabelle 4 Einteilung der detektierten Erreger in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft	44
Tabelle 5 Durchschnittliches Patientenalter und Standardabweichung nach betroffener Klappenart und Klappenposition.....	49
Tabelle 6 Beteiligung der Erregerarten nach infizierter Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n).....	56
Tabelle 7 Beteiligung der Erregerherkünfte nach infizierter Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n).....	58
Tabelle 8 Beteiligung der am häufigsten nachgewiesenen Erreger nach Klappenart und Klappenposition in % und absoluten Zahlen (n).....	60
Tabelle 9 Endokarditiden nach infizierten Klappenpositionen in %: Vergleich mit Ergebnissen der Literatur.....	71
Tabelle 10 Durchschnittsalter nach Klappenposition in Jahren: Vergleich mit Ergebnissen der Literatur.....	72
Tabelle 11 Beteiligung unterschiedlicher Erregergruppen an Endokarditiden in %: Vergleich mit Literatur	73
Tabelle 12 Beteiligung verschiedener Erregerarten an Endokarditiden nach betroffenen Herzklappenpositionen in %: Vergleich mit der Literatur	75
Tabelle 13 Beteiligung verschiedener Erregerarten an Endokarditiden nach betroffenen Klappenarten in %: Vergleich mit der Literatur	76

7.3 Abkürzungsverzeichnis

CHX Chlorhexidin

EACTS European Association for Cardio-Thoracic Surgery

EORP EURObservational Research Programme

ESC European Society of Cardiology

EURO-ENDO European Endocarditis

i.v. intravenös

IE infektiöse Endokarditis

MALDI Matrix-Assistierte-Laser-Desorption-Ionisierung

MHK minimale Hemmkonzentration

NBTE nichtbakterielle thrombotische Endokarditis

NICE National Institute for Health and Care Excellence

PCR-Tests Polymerasekettenreaktion-Tests

rRNA ribosomale Ribonukleinsäure

TAVI Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TOE transösophageale Echokardiographie

TOF time of flight

TTE transthorakale Echokardiographie

7.4 Endokarditisinzidenz in Deutschland: Berechnung

Die folgenden Berechnungen erfolgten mit veröffentlichten Daten des statistischen Bundesamtes (Destatis). Werte, die in die Berechnungen miteinfließen, waren die Einwohnerzahl Deutschlands in den Jahren 2000 und 2021 (Stichtag 31.12 des jeweiligen Jahres), sowie die in diesen beiden Jahren gelistete Anzahl an Endokarditispatienten. Als Endokarditispatienten galten Patienten, die in den Publikationen „Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ der Jahre 2000 und 2021, die ICD-Codes I33.0 (akute und subakute infektiöse Endokarditis) und I33.9 (akute Endokarditis, nicht näher bezeichnet) zugewiesen bekamen.

7.4.1 Endokarditisinzidenz in Deutschland im Jahre 2000

Einwohnerzahl Deutschland 2000: 82259540 (Statistisches Bundesamt, 2022a)

Anzahl Endokarditispatienten 2000: 3528 (Statistisches Bundesamt, 2004)

Berechnung: $3528 / 82259540 * 100000 = 4,29$

->Endokarditisinzidenz im Jahre 2000= 4,29 pro 100.000 Einwohner

7.4.2 Endokarditisinzidenz in Deutschland im Jahre 2021

Einwohnerzahl Deutschland 2021: 83237124 (Statistisches Bundesamt, 2022a)

Anzahl Endokarditispatienten 2021: 9546 (Statistisches Bundesamt, 2022b)

Berechnung: $9546 / 83237124 * 100000 = 11,47$

->Endokarditisinzidenz im Jahre 2021= 11,47 pro 100.000 Einwohner

7.5 Veröffentlichung

Deppe, H., Reitberger, J., Behr, A. V., Vitanova, K., Lange, R., Wantia, N., Wagenpfeil, S., Sculean, A., & Ritschl, L. M. (2022). Oral bacteria in infective endocarditis requiring surgery: a retrospective analysis of 134 patients. *Clinical oral investigations*, 26(7), 4977–4985. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04465-2>

8. Danksagung

Mit dieser Seite möchte ich mich noch gerne bei einigen Menschen bedanken, die auf unterschiedliche Art und Weise zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. dent. Herbert Deppe danke ich sehr herzlich für die freundliche Übertragung dieses interessanten Dissertationsthemas. Sein entgegengebrachtes Vertrauen und seine kritischen und hilfreichen Anregungen waren eine große Hilfe bei der Erstellung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meiner Mentorin Dr. Nina Wantia für ihre ausgezeichnete Betreuung und ihr Engagement bei der Durchführung der gesamten Arbeit, besonders für die Unterstützung bei der Datenakquise und ihr stets offenes Ohr.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern für den emotionalen und finanziellen Beistand während des ganzen Studiums und Promotionsvorhabens. Zu guter Letzt meinen engen Freunden Maximilian Bernstetter, Laura Schächtele, Julia Dörrer und meiner Schwester Laura Reitberger für die unendliche Geduld, die Motivation zum Durchhalten und die fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

9. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Alle sinngemäß und wörtlich übernommenen Textstellen aus fremden Quellen wurden kenntlich gemacht.

07.07.2024,

(Datum, Unterschrift)