Infektiöse Endokarditis: operieren oder nicht? Und wenn ja, wann?

Maja Weisser
Universitätsspital Basel

Die Infektiöse Endokarditis (IE) ist eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Bis zum ersten Aortenklappenersatz in den sechziger Jahren wurde sie allein medikamentös behandelt. Heutzutage erhalten ca. 50% der Patienten mit IE im Verlauf eine künstliche Herzklappe, obwohl wenig Evidenz vorhanden ist und noch viele Fragen wie beispielsweise der optimale Operationszeitpunkt offenstehen. Mitte dieses Jahres ist nun im *New England Journal of Medicine* die erste prospektive randomisierte Studie zum Stellenwert einer frühen Operation bei IE publiziert worden; die Resultate zeigen einen deutlichen Benefit [1]. Im Folgenden soll diese neue Arbeit im Kontext der bisherigen Literatur diskutiert werden.

Studien aus den letzten Jahren

Die meisten früheren Untersuchungen zum operativen Klappenersatz bei Endokarditis sind in ihrer Aussage limitiert durch retrospektive Studiendesigns. Mittels Propensity-matching-Modellen haben drei Arbeiten ihre Aussage optimiert und das operative Management der IE stark geprägt. In einer 2003 im *JAMA* publizierten, retrospektiven Studie betrug die 6-Monats-Mortalität von 282 allein antibiotisch behandelten Patienten mit Linksherz-Nativklappen-IE 33%, diejenige der 231 Patienten mit zusätzlicher Klappenoperation 16%. Der Benefit war am grössten bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz [2]. In einer Kohortenstudie mit 333 Patienten mit Linksherz-IE (75% Nativklappen) führte die Operation ebenfalls zu einer erniedrigten Sterberate (HR 0,27; 95% CI 0,31–0,55), wobei auch hier der Hauptunterschied bei Patienten mit moderater bis schwerer Herzinsuffizienz gesehen wurde sowie bei minimal 40 Tagen antibiotischer Vorbehandlung. Bei früher operierten Patienten machten die operativen Komplikationen den Mortalitäts-Benefit zunichte [3]. In einer dritten Kohorte (1552 Patienten mit Nativklappen-IE) führte ein früher Klappenersatz zu einer Mortalitätsreduktion um 6%, vor allem bei Patienten mit paravalvulären Komplikationen, systemischen Embolisierungen und *S. aureus*-Endokarditiden [4]. Dagegen hat eine retrospektive Analyse von 546 Patienten mit IE keinen Überlebensvorteil der Operation nach sechs Monaten zeigen können [5]. Diese Daten sind eingeflossen in die Konsensus-Guidelines der American Heart Association (AHA) 2006 [6] und der European Society of Cardiology (ESC) 2009 [7]. Letztere sind im Endokarditis-Update II des Schweizerischen Medizin-Forums zusammengefasst [8]. Eine der wichtigsten Diskrepanzen bei der Operationsindikation betrifft die Prävention von embolischen Geschehen: In den ESC-Guidelines reichen Vegetationen >15 mm für eine Klasse-IIb-Empfehlung als alleiniges Kriterium zum frühen Klappenersatz, während gemäss AHA-Guidelines rezidivierende Embolien und eine persistierende Vegetation vorliegen müssen, um als Indikation für einen frühen Klappenersatz zu qualifizieren (Klasse IIa). Für die frühe Operation spricht vor allem, dass damit weitere embolische und andere kardiale Komplikationen verhindert werden können. Gegen die Operation spricht die aktive Infektion, die möglicherweise eine erhöhte perioperative Mortalität mit sich bringt.

Maja Weisser

Lassen sich durch eine Operation Embolien verhindern?

Die Frage nach dem Benefit einer frühen Operation zur Verhinderung von Embolien haben Kang und Kollegen nun mit einer prospektiven randomisierten Studie zu beantworten versucht. Sie haben hierfür in zwei koreanischen Spitälern von September 2006 bis März 2011 insgesamt 134 Patienten >18 Jahre gescreent; die Patienten litten unter einer definitiven Linksherz-Nativklappen-Endokarditis gemäss modifizierten DUKE-Kriterien, einer schweren aortalen oder mitralen Valvulopathie und einer Vegetation >10 mm. Ausgeschlossen wurden 58 Patienten: 18 ohne schwere Klappeninsuffizienz oder mit Vegetationen <10 mm, 5 mit grossem zerebrovaskulärem Insult, 5 mit schwerer Komorbidität und 4 ohne Einverständniserklärung. 76 Patienten wurden 1:1 randomisiert und in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. 37 Patienten wurden innert 48 Stunden operiert, 39 erhielten eine antibiotische Therapie und wurden nur bei dringender oder elektiver Indikation gemäss AHA-Guidelines im Verlauf operiert.
Die beiden Gruppen waren bei Einschluss vergleichbar (medianes Alter 47 Jahre, 67% Männer). Bei 45 Patienten war die Mitral-, bei 22 die Aortenklappe betroffen, und 9 Patienten hatten eine Doppelklappen-IE. Die mediane Vegetationsgrösse war 12 mm (IQR 11–17). Die häufigsten Keime waren Streptokokken (60%) und *S. aureus* (11%). Alle Patienten erhielten Betalaktam-Antibiotika während median 35 Tagen (IQR 28–42), 30% zusätzlich ein Aminoglykosid. In der Gruppe der früh Operierten fand die Operation durchschnittlich 24 Stunden nach Randomisierung statt (IQR 7–45). Auch in der Gruppe mit konventioneller Therapie wurden 30 (77%) Patienten im Verlauf operiert: während der Hospitalisation 8 dringende und 19 elektive Operationen, nach der Hospitalisation 3 elektive Operationen.

Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus In-hospital-Mortalität oder einem neuen klinisch manifesten und mittels Bildgebung bestätigten embolischen Ereignis <6 Wochen nach Randomisierung – trat in der Gruppe der früh Operierten deutlich seltener auf (1 von 37 Patienten, 3%) verglichen mit der konventionellen Behandlungsgruppe (9 von 35 Patienten, 23%; HR 0,10; 95% CI 0,01–0,82; p = 0,003). Dieser Unterschied kam in erster Linie durch die Reduktion von embolischen Ereignissen in der Gruppe der früh Operierten zustande. Bis Woche 6 erlitten 8 Patienten (22%) in der konventionellen Therapiegruppe eine Embolie (5 zerebrale, 1 koronare, 1 popliteale und 1 Milz-Embolie) versus 0% in der Gruppe der früh Operierten (p = 0,005). In beiden Gruppen starb je ein Patient während der Hospitalisation, allerdings nicht in den ersten 30 Tagen nach Operation. Die sekundären Endpunkte (Tod, embolische Ereignisse, Endokarditis-Rezidiv sowie Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz nach 6 Monaten) waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Embolische Ereignisse oder Herzinsuffizienzen traten keine auf. In der Kumulation traten sekundäre Endpunkte allerdings in der Gruppe der früh Operierten mit 3% deutlich seltener auf als in der konventionell behandelten Gruppe mit 28% (p = 0,02).

Für die frühe Operation spricht vor allem, dass damit weitere embolische und andere kardiale Komplikationen verhindert werden können; gegen die Operation spricht die aktive Infektion, die möglicherweise eine erhöhte perioperative Mortalität mit sich bringt

Daten aus der Schweiz

Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass eine frühe Operation bei einem ausgewählten Patientenkollektiv embolische Komplikationen reduziert, ohne erhöhte perioperative Mortalität oder Rezidiv-IE. Die wichtigste Limitation dieser Studie sind die strengen Einschlusskriterien, die Extrapolationen auf andere Patienten schwierig machen. Insbesondere war der Anteil an *S. aureus*-Endokarditiden, der heute bis 50% aller IE ausmacht, mit 11% tief, und Patienten mit Komorbiditäten, die im Alltag häufig sind, wurden ausgeschlossen.
Die operationsassoziierte In-house-Mortalität lag in einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie aus Bern bei 11% (141 Patienten nach Operation für eine IE) [9]. Dabei handelte es sich in 27% um eine Notfall-Operation (innert 24 Std.), in 52% um eine dringliche Operation (innert 72 Std.) und bei 9% um eine elektive Operation. In dieser Studie war der auslösende Keim bei 35% aus der Gruppe der Streptokokken, bei 27% ein *S. aureus*. In einer multivariaten Analyse waren signifikante Prädiktoren für die Mortalität eine Mehrklappen-Endokarditis, eine präoperative neurologische Beteiligung und eine Risikoerhöhung im EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).
Zusammenfassend ist ein Klappenersatz resp. eine Rekonstruktion bei Linksherz-IE innert 48 Stunden zur Verhinderung von embolischen Ereignissen indiziert bei Patienten mit Vegetationen >10 mm ohne frischen zerebrovaskulären Insult oder relevante Komorbiditäten. Dies gilt insbesondere für IE, die durch Streptokokken verursacht sind. Die kardialen Operationsindikationen, wie sie in den AHA/ESC-Guidelines empfohlen sind, bleiben unverändert bestehen.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Maja Weisser
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
MWeisser[at]uhbs.ch

Literatur

1 Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. NEJM. 2012;366:2466–73.
2 Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6–month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. JAMA. 2003;290(24): 3207–14.
3 Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al: Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. Clin Infect Dis. 2007;44(3):364–72.
4 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al: Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. Circulation. 2010;121(8):1005–13.
5 Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al: The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. Circulation. 2007;115(13):1721–8.
6 Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with-valvular heart disease. A report of the American College ofCardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2006;114(5):e84–231.
7 Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention,diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). Eur Heart J. 2009;30(19):2369–413.
8 Sonderegger B, Führer U, Portmann S, Zimmerli S: Endocarditis Update II; Schweiz Med Forum. 2012;12(33):624–7.
9 Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, König T, Schönhoff F, et al: Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. Ann Thorac Surg. 2012;94(4): 1204–10.