

Thomas D. Szucs, Gieri Cathomas

European Center of Pharmaceutical Medicine,
Universitätskliniken Basel

Bedeutung und Epidemiologie der Endokarditis¹

Einleitung

Die Pathogenese der infektiösen Endokarditis wurde 1885 auf nahezu visionäre Weise von Sir Wiliam Osler ausführlich beschrieben. Trotzdem brauchte es fast ein Jahrhundert, um die Richtigkeit dieser Abläufe mit Studien zu belegen. Die epidemiologischen Merkmale der infektiösen Endokarditis, einer mikrobiologischen Infektion der inneren Herzoberfläche, verändern sich in den entwickelten Ländern als Folge steigender Lebenserwartung, neuer prädisponierender Faktoren und steigender Anzahl der nosokomialen Fälle. Trotz der Verbesserungen in Diagnostik und Therapie bleibt die infektiöse Endokarditis jedoch eine ernstzunehmende Erkrankung.

Globale Bedeutung der Endokarditis

Ein Vergleich der weltweiten Inzidenz- und Prävalenzzahlen der entzündlichen Herzkrankheiten zeigt deutlich, dass die Endokarditis sowohl bezüglich neu aufgetretener Fälle wie auch gemessen an der Anzahl der Erkrankten eine Vorreiterrolle einnimmt. So treten global bei der Myokarditis und Perikarditis weltweit 1 bzw. 16 neue Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr auf. Die Prävalenz dieser beiden Erkrankungen beträgt 3 (Myokarditis) bzw. 2 (Perikarditis) Fälle pro 100 000 Einwohner. Bei der Endokarditis sind diese Zah-

len mit einer Inzidenz von 30/100 000 und Prävalenz von 77/100 000 ungleich höher. Die weltweite altersbedingte Inzidenz und Prävalenz steigt kontinuierlich bis zum 60. Lebensjahr, wobei ein immenser Anstieg ab der Gruppe der 15–44jährigen beobachtet werden kann (Tab. 1). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Neuerkrankungen sind gering. Betrachtet man jedoch die Prävalenz, werden Unterschiede zwischen Männern und Frauen sichtbar: durchschnittlich 84 bzw. 69 Erkrankte pro 100 000 Einwohner [18]. Diese sind für den klinischen Alltag jedoch von geringer Bedeutung.

Zu der regionalen Verteilung kann folgendes festgestellt werden: bezüglich Prävalenz wie auch Inzidenz sind in den entwickelten Ländern, in den früheren sozialistischen Staaten und in Lateinamerika nur minimale Unterschiede festzustellen. Einzig in Indien ist eine um ca. 30% erhöhte Inzidenz (37,5/100 000) und eine um etwas mehr als 20% erhöhte Prävalenz (98/100 000) dokumentiert [18]. Hoen und Mitarbeiter haben jedoch kürzlich gezeigt, dass die jährliche Inzidenz der infektiösen Endokarditis in Frankreich nach Alter und Geschlecht standardisiert nur 3,1/100 000 Einwohner (95% Koinzidenzintervall 2,8–3,3) beträgt [19]. Für die Schweiz dürften sich die Zahlen in einem ähnlichen Rahmen halten. Genauere und aktuellere Zahlen liegen nicht vor. Laut Bundesamt für Statistik wurden im letzten Jahre hochgerechnet 56 Fälle gemeldet. Dies entspräche einer jährlichen Inzidenz von 0,8 Fällen pro 100 000 Einwohnern [6]. Dabei sollte jedoch erwähnt werden, dass die Erkrankung der infektiösen Endokarditis in der Schweiz nicht der Meldepflicht unterliegt.

¹ Vortrag gehalten anlässlich der Kardiologischen Fortbildung in der Karthause Ittingen am 19.9.2002

Tabelle 1

Weltweite Inzidenz der infektiösen Endokarditis nach Alter und Geschlecht pro Jahr und pro 100 000 Personen [18].

Alter	Inzidenz Männer	Inzidenz Frauen	Prävalenz Männer	Prävalenz Frauen
0–4 Jahre	7	5	11	7
5–14 Jahre	6	6	18	12
15–44 Jahre	43	40	117	96
45–59 Jahre	42	39	124	101
über 60 Jahre	28	37	113	93
Durchschnitt	31	29	84	69

Korrespondenz:

Thomas D. Szucs, MD MBA MPH
European Center of Pharmaceutical Medicine
Universitätskliniken
CH-4031 Basel
E-Mail: thomas.szucs@unibas.ch

Prädisponierende Faktoren und Prognose der infektiösen Endokarditis

Native Herzklappen besitzen eine Inzidenz von ca. 2–6 Fällen/100 000 Personenjahre in Westeuropa und in Nordamerika [5, 20]. Prädisponierende Faktoren wie die steigende Lebenserwartung und somit die steigende Wahrscheinlichkeit degenerativer Klappenerkrankungen, intravenöser Drogenmissbrauch, schlechte Zahnhygiene, Langzeit-Hämodialyse sowie Diabetes mellitus [31] und die Infektion mit dem HI-Virus lassen diese Rate jedoch ansteigen [25].

Endokarditis bei künstlichen Herzklappen machen 7–25% aller infektiösen Endokarditiden aus. Das Erkrankungsrisiko zwischen mechanischen und biologischen Herzklappen innerhalb der ersten fünf Jahre hält sich dabei die Waage, obwohl das Erkrankungsrisiko bei mechanischen Klappen in den ersten drei Monaten postoperativ höher ist [2, 21]. Das kumulative Risiko einer infektiösen Endokarditis bei künstlichen Herzklappen beträgt 3% nach 12 Monaten und bis zu 6% nach 60 Monaten [7]. Neuere Studien gehen jedoch von einem tieferen Erkrankungsrisiko aus (1% nach 1 Jahr bzw. bis zu 3% nach 5 Jahren) [1, 34].

Nosokomiale Infektionen

In früheren Arbeiten wird der Anteil der nosokomialen Infektionen mit bis zu 30% aller nativen infektiösen Endokarditiden in den tertiären Krankenhäusern beziffert [32]. Als tertiäre Krankenhäuser werden Universitäts-spitäler sowie andere Spitäler höchster Versorgung bezeichnet. Während des letzten Jahrzehntes wurde der Anteil der nosokomialen infektiösen Endokarditis von Watanakunakorn und Mitarbeitern [35] und Kazanjian [23] auf 14–25% beziffert. 10–15% aller noso-

komialen Fälle von infektiösen Endokarditiden sind auf künstliche Herzklappen zurückzuführen. Trotzdem wird erwartet, dass dieser Anteil in Zukunft zunehmen wird. Gründe dafür sind: (1.) Die Zunahme der Inzidenz der nosokomialen Bakteriämien. (2.) Die grossen Fortschritte der antineoplastischen Chemotherapien und Immunmodulationen, welche beide die Anzahl und die Überlebensrate immunsupprimierter Patienten erhöhen. (3.) Die stetige Zunahme der Anzahl an Intensivbetten und (4.) die erhöhete Lebenserwartung und die damit verbundene Zunahme an degenerativen Herzklappenerkrankungen und künstlichen Herzklappen [16].

Laut Terpenning und Mitarbeiter [32] sowie Fernandez und Mitarbeiter [13] liegen die Ursachen dafür in 45–56% der Fälle bei infizierten medizinischen Geräten. Die meisten Fälle verzeichnen dabei die zentralvenösen Katheter gefolgt von peripheren venösen und Swan-Ganz-Kathetern. Bei 20–30% der Fälle lagen die Ursachen bei chirurgischen Wundinfektionen sowie bei Eingriffen am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt [8, 13, 32].

Häufigkeit der Erreger

Bei der Literaturbetrachtung unterschiedlicher Aktualität und Regionen zeigt sich, dass das Erregerspektrum der infektiösen Endokarditis relativ konstant bleibt. Zudem unterscheidet sich das Erregerspektrum bei jungen und älteren Patienten nur gering. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, verursachen Streptokokken rund die Hälfte aller Infektionen, wobei die oralen und die Gruppe-D-Streptokokken darin die häufigste Erregerform darstellen. Staphylokokken und dabei insbesondere der *Staphylococcus aureus* sind für rund 30% aller Entzündungen der Herzklappen verantwortlich. 8% aller Infektionen werden durch Enterokokken verursacht [3, 19].

Mehrere Spezies anspruchsvoller gramnegativer Bakterien, die HACEK-Gruppe (*Haemophilus aphrophilus*, *paraphrophilus* und *parainfluenzae*; *Actinobacillus actinomycetem comitans*; *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*), welche zur Normalflora des Mundes gehören, sind für bis zu 3% aller Erkrankungen verantwortlich [10]. Sie zeichnen sich durch langsame Vermehrung auf Blutkultur-Medien aus. Ein neu auftretender Keim ist der *Aerococcus urinae*, welcher als Opportunist häufiger ältere Menschen mit prädisponierenden Erkrankungen kardialer oder urogenitaler Genese befällt.

Tabelle 2
Verteilung der Erreger.

	Gagliardi et al. 1998 [15]	Hoen et al. 2002 [19]
Streptokokken	43	38
Staphylokokken	36	29
<i>Staphylococcus aureus</i>		(23)
Enterokokken	8	8
HACEK	3	–
Andere Mikroorganismen	4	2
Multiple Organismen	1	3
Keine Mikroorganismen identifiziert	5	5

Meistens geht ein Harnwegsinfekt der infektiösen Endokarditis voraus [9]. Der Erreger wächst auf Standard-Medien, kann jedoch leicht mit den ebenfalls vergrünenden Enterokokken und Streptokokken verwechselt werden.

Pilzbedingte infektiöse Endokarditis

Die Häufigkeit der pilzbedingten infektiösen Endokarditis wird je nach Autor zwischen 1,3 und 6% aller infektiösen Endokarditiden beziffert [4, 22]. Diese sind, unabhängig von der Behandlungsart, von einer ausserordentlich hohen Mortalität und Morbidität gekennzeichnet. Dabei ist die Mortalität bei Patienten mit Schimmelpilzen mit 82,1% deutlich höher als bei den Infektionen mit Hefepilzen (40,3%) [30]. Haupterreger bilden die *Aspergillus*-Spezies bei den Schimmelpilzen bzw. die *Kandida*-Spezies bei den insgesamt häufiger auftretenden Infektionen mit Hefepilzen. Pierrotti und Mitarbeiter berichten, dass die Hälfte der Patienten starb, obwohl sie eine antimykotische Therapie erhielten. Dabei wurde vor allem auf Substanzen zurückgegriffen, welche Amphotericin-B-Komponenten enthielten [29]. Bei den Patienten, die keine Therapie erhielten, betrug die Mortalität sogar 100%. Daher muss die pilzbedingte infektiöse Endokarditis als eine ernstzunehmende infektiöse Krankheit betrachtet werden, von der vor allem jüngere Patienten betroffen sind. Das Durchschnittsalter liegt bei 44,3 Jahren. In der Vergangenheit galt der intravenöse Drogenmissbrauch dabei als einer der prominentesten Risikofaktoren. Neuere Arbeiten berichten jedoch von deren geringerem Anteil (13% bzw. 4,1%) an den pilzbedingten infektiösen Endokarditiden [12, 26].

Kultur-negative Endokarditis

Laut Barnes und Mitarbeiter liegt der Anteil der Kultur-negativen Endokarditis bei 2,5–31% aller Endokarditiden [3]. Mit rund zwei Dritteln aller Kultur-negativen Fälle stellt die Verabreichung von Antibiotika vor der Abnahme von Blutkulturen die wichtigste Ursache dar. Den zweithäufigsten Grund bilden Erreger mit verzögertem oder fehlendem Wachstum in konventionellen Nährmedien. Neben Blutkulturen ermöglichen serologische Tests und molekularbiologische Techniken die Identifizierung eines Erregers. In Tabelle 3

sind die Erreger mit fehlendem oder begrenztem Wachstum auf konventionellen Blutkulturen aufgeführt.

Letalität der infektiösen Endokarditis

Die Gesamtletalität der infektiösen Endokarditis beläuft sich je nach Studie und somit je nach Art der Erfassung auf 16% [19] bzw. bis zu 25% [27]. Dazu soll jedoch erwähnt sein, dass die Verwässerung zwischen Mortalität und Letalität ein allgemeines Problem der Datenerfassung im Gesundheitswesen darstellt. Dabei stellt die Letalität die Sterberate dar, also das Verhältnis der Todesfälle in bezug auf die Erkrankten. Die Mortalität indes ist das Verhältnis der Todesfälle bei Bezugnahme der Gesamtbevölkerung.

Werden junge (30–59 Jahre) und ältere (>65 Jahre) Patienten separat betrachtet, ergeben sich deutliche Unterschiede. Die Letalitätsraten betragen hierzu 16 bzw. 27% [15]. Wird die Letalität nach Erregern spezifisch betrachtet, ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede. Bei den durch *Streptococcus viridans* und *Streptococcus bovis* verursachten infektiösen Endokarditiden liegt die Letalität zwischen 4 und 16%. Bei den Enterokokken ist die

Tabelle 3

Ursächliche Mikroorganismen bei kulturnegativer Endokarditis und deren Nachweis (modifiziert nach [24]).

Mikroorganismen mit:
Verzögertem Wachstum in konventionellen Medien
Anaerobe Keime
<i>Corynebacterium species</i>
HACEK
<i>Nutritionally variant streptococci</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Nocardia species</i>
<i>Abiotrophia species</i>
Wachstum nur in speziellen Nährmedien
<i>Brucella species</i>
Pilze
<i>Legionella species</i>
Wachstum in Zellkulturen oder Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion oder mittels serologischer Tests
<i>Mycoplasma species</i>
<i>Bartonellae species</i>
<i>Chlamydia species</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Rickettsia</i>
<i>Tropherema whipelli</i>

Sterberate mit 15–25% leicht höher. Eine un-
gemein hohe Letalität findet sich mit 25–47%
beim sehr häufigen Erreger *Staphylococcus*
aureus, mit 5–37% bei Q-Fieber sowie mit
mehr als 50% bei *Pseudomonas aeruginosa*
und bei den Enterokokken [27].

Bei den in den letzten zwei Dekaden ver-
mehrt aufgetretenen, pilzbedingten infek-
tiösen Endokarditiden [4, 22] geht man wie
bereits erwähnt, unabhängig von der Art der
Behandlung, von einer exzessiv hohen durch-
schnittlichen Letalität (56,6%) aus [29].

Ökonomische Bedeutung der Endokarditis in der Schweiz

Wie bereits oben erwähnt, wurden im Jahre
1998 hochgerechnet 56 Fälle in der Schweiz
gemeldet. Da die infektiöse Endokarditis
jedoch keine meldepflichtige Erkrankung ist,
besitzen diese Zahlen kaum einen Aussage-
wert. Wenn trotzdem die Kosten der infektiö-
sen Endokarditis annähernd errechnet wer-
den, so ergeben sich bei einer durchschnitt-
lichen Liegedauer von 26 Tagen (95% Koin-
zidenzintervall: 17,1–34,9 Tage) 1,33 Mio.
Schweizer Franken direkte Kosten für die
Krankenhausaufenthalte [6]. Darin nicht ent-
halten sind jedoch die indirekten Kosten,
beispielsweise für die krankheitsbedingten
Arbeitsausfälle und die intangiblen Kosten.
Diese müssten in einer durch die infektiöse
Endokarditis bedingten Kosten-Studie eben-
falls modelliert und integriert werden. Womit
die Kosten unvergleichbar höher und genauer
ausfallen würden.

Literatur

- 1 Agnihotri AK, et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1708–20.
- 2 Arvay A, et al. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:340–6.
- 3 Barnes PD, Crook DWM. Culture negative endocarditis. *J Infect* 1997;35:209–13.
- 4 Bayer AS, Scheld M. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 857–902.
- 5 Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933–6.
- 6 Bundesamt für Statistik, Neuenburg 2002.
- 7 Calderwood SB, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31–7.
- 8 Chen SC, Dwyer DE, Sorrell TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1992;70:1449–52.
- 9 Christensen JJ, et al. Bacteremia/septicemia due to *Aerococcus*-like organisms: report of seventeen cases. *Clin Infect Dis* 1995;21:943–7.
- 10 Das M, et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33.
- 11 Dyson C, et al. Infective endocarditis: an epidemiological review of 128 episodes. *J Infect* 1999;38:87–93.
- 12 Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50–62.
- 13 Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:16–23.
- 14 Friedland G, von Reyn CF, Levy B, Arbeit R, Dasse P, Crum-packer C. Nosocomial endocarditis. *Infect Control* 1984;5:284–8.
- 15 Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis* 1998;26:1165–8.
- 16 Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002;50:91–105.
- 17 Gilleece A, Buckley A, Quickley P, Fenelon L. Infective endocarditis: evaluation of the Duke criteria and transoeso-phagial echocardiography for the diagnosis of endocarditis. *J Infect* 1998;36:A10.
- 18 Murray C, Lopez A. *Global Health Statistics*, Oxford University Press 1996.
- 19 Hoen, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a one-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81.
- 20 Hogevik H, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A five-year prospective study. *Medicine* 1995;74:324–39.
- 21 Ivert TS, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223–32.
- 22 Karchmer AW. Infections of prosthetic valves and intravas-cular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 903–13.
- 23 Kazanjian PH. Infective endocarditis: review of 60 cases treated in community hospitals. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:41–6.
- 24 Kupferwasser LI, et al. Kulturnegative Endokarditis: Ätiologie, Diagnostik, Management und Therapie. *Herz* 2001;26:398–408.
- 25 Manoff SB, et al. Human immunodeficiency virus infection and infective endocarditis among injecting drug users. *Epidemiology* 1996;7:566–70.
- 26 McLeod R, Remington JS. Fungal endocarditis. In: Rahim-toola SH, ed. *Infective Endocarditis*. New York: Green and Stratton; 1978.
- 27 Mylonakis E, et al. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318–30.
- 28 Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1982;142:263–8.
- 29 Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995–2000. *Chest* 2002;122:302–10.
- 30 Rubinstein E, et al. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16:84–9.
- 31 Strom BL, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000;102:2842–8.
- 32 Terpenning MS, Buggy B, Kaufmann CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988;148:1601–3.
- 33 Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures [Editorial]. *N Engl J Med* 1992;326:1215–7.
- 34 Vlessis AA, et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1217–22.
- 35 Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980–1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90–102.