

Tobias Borst

Dr. sc. hum.

Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der antibiotischen Therapie bei Patienten mit Nachweis einer Klappenendokarditis

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Weymann

Die Heidelberger Tripeltherapie (HTT), bestehend aus den Antibiotika Vancomycin, Meropenem und Rifampicin, ist eine in der Literatur bisher nicht beschriebene Therapie der infektiösen Endokarditis. Diese Therapie hat sich in den letzten Jahren zum Therapiestandard der Behandlung der infektiösen Endokarditis in der Herzchirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg entwickelt.

Die vorliegende Arbeit bietet eine erstmalige Beschreibung und Bewertung dieser Tripeltherapie. Hierfür wurden an einem Patientenkollektiv von insgesamt 360 Endokarditis-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie im Vergleich zu anderen verwendeten Therapieschemata und zur Literatur untersucht. Für die retrospektive Datenauswertung wurden sämtliche Patienten der Heidelberger Herzchirurgie mit Endokarditis im Zeitraum von 1993 bis 2012 ausgewertet. Zur Datengewinnung wurden die Patientenakten aus Heidelberg und aus weiterbehandelnden Fremdhäusern herangezogen.

Bei der Streptokokken-Endokarditis ergaben sich bei der Heidelberger Tripeltherapie, im Verhältnis zur Vergleichsgruppe, vergleichbare Mortalitätsraten, kürzere Liegezeiten auf der Intensivstation und bessere Infektparameter-Verläufe. Weiterhin trat bei der HTT keine erneute Endokarditis im Nachbeobachtungszeitraum auf. Im Literaturvergleich zeigte die HTT gleiche bis leicht bessere Mortalitätsraten und eine deutlich geringere Rate an Apoplexien.

Beim Einsatz der HTT zur Behandlung der Staphylokokken-Endokarditis offenbarte sich eine deutlich niedrigere Krankenhausmortalität mit signifikanten Überlebenszeit-Unterschieden nach einem Jahr ($p=0,027$) bzw. nach zwei Jahren ($p=0,005$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe. Weiterhin war die Verweildauer auf der Intensivstation bei der HTT-Gruppe kürzer. Allerdings trat bei der HTT-Gruppe eine signifikant höhere postoperative Schrittmacher-Notwendigkeit auf ($p=0,008$). Die Literaturrecherche ergab vergleichbare Mortalitätsraten der HTT bei einer erneut deutlich besseren Apoplex-Rate.

Die Ergebnisse der Enterokokken-Endokarditis zeigten bei der HTT-Gruppe wiederum eine deutlich kürzere Intensivstation-Liegedauer und einen leicht besseren Leukozyten-Verlauf bei einer vergleichbaren Komplikationsrate, verglichen mit den Resultaten der Vergleichsgruppe. Dahingegen zeichnete sich ein nicht signifikanter Trend hin zu schlechteren Mortalitätsraten bei der HTT-Gruppe ab. Dieser Trend war auch im Literaturvergleich zu erkennen. Die Apoplex-Rate lag allerdings erneut unter den Literaturwerten.

Bei der Endokarditis ohne Keimnachweis war erstmals ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation bei Anwendung der HTT im Verhältnis zur Vergleichsgruppe zu beobachten. Auch beim CRP-Verlauf zeigte die Vergleichsgruppe ein besseres Ergebnis. Bei gleichen Komplikationsraten und exakt gleicher Krankenhausmortalität hatte die HTT-Gruppe bessere Langzeitüberlebensraten. In der Literatur fanden sich vergleichbare Mortalitätsraten.

Bezüglich der Wirksamkeit kann die Heidelberger Tripeltherapie folglich als den Vergleichsgruppen überlegen eingestuft werden, auch wenn nur selten signifikante Unterschiede auftraten. Unter Beachtung der Tatsache, dass die Patienten dieser Studie eine höhere Morbidität als die Literatur-Patienten hatten, sind gleiche Mortalitätsraten im Literaturvergleich als Erfolg der HTT einzustufen. Außerdem hatten die Patienten dieser Studie eine deutlich geringere Rate an Apoplexien im Vergleich zur Literatur.

Bei der Auswertung des Sicherheitsparameters Nephrotoxizität zeigte sich, dass im Vergleich zu Patienten, deren Therapie aus zwei nephrotoxischen Antibiotika (Glykopeptid und Aminoglykosid) bestand, bei der HTT-Gruppe eine signifikant geringere Anzahl an abnormalen Kreatinin-Endwerten zu finden war und auch die Rate an Vancomycin-assoziierten Nephrotoxizitäten deutlich geringer ausfiel. Weiterhin traten in der Vergleichsgruppe mehr Retentionsstörungen auf und es ergab sich ein höherer Kreatinin-Endwert. Außerdem lag die Krankenhausmortalität bei der HTT-Gruppe deutlich unter dem Wert der Vergleichsgruppe. Somit bietet die Heidelberger Tripeltherapie ein besseres Sicherheitsprofil bezüglich der Nephrotoxizität im Vergleich zu Therapien mit leitliniengerechten Antibiotika-Schemata, welche sich aus Vancomycin und Gentamicin zusammensetzen. Im Vergleich zur Literatur zeigten sich ähnliche Nephrotoxizitätsraten, welche vor dem Hintergrund der höheren Nierenbelastung durch die Herzklappenoperation ebenfalls für die HTT sprechen.

Zuletzt wurde untersucht, ob die routinemäßige Hinzunahme von Rifampicin zur antibiotischen Therapie einen hepatotoxischen Einfluss hat. Hier zeigten sich im Vergleich zur Patientengruppe, deren Endokarditis ohne die Verwendung von Rifampicin behandelt wurde, keine klinisch relevanten Effekte. Ein hepatotoxischer Einfluss von Rifampicin im Rahmen der Heidelberger Tripeltherapie war somit nicht nachweisbar.

Neben einer insgesamt besseren Wirksamkeit zeigte sich bei Verwendung der HTT auch ein positiveres Sicherheitsprofil. Folglich kann die Heidelberger Tripeltherapie als initiale Therapie der infektiösen Endokarditis empfohlen werden. Diese Arbeit stellt aufgrund der detaillierten Ergebnisse einen ersten Schritt dar, um interdisziplinär einen Therapiealgorithmus für die Behandlung der Klappenendokarditis zu entwickeln, von welchem nicht nur die Patienten der Heidelberger Herzchirurgie, sondern auch Patienten aus anderen herzchirurgischen Zentren profitieren könnten.