

Christina Armstrong  
Dr. med.

## **Diagnosis of infectious endocarditis using polymerase chain reaction and culture-based methods**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Leuschner

Diese Dissertation basiert auf einer Veröffentlichung zur Diagnose der infektiösen Endokarditis mittels 16S rDNA PCR und DNA-Sequenzierung (Armstrong *et al.*, 2020). Das Ziel ist es, den Mehrwert der Klappen-PCR in der Diagnose der Endokarditis anhand einer großen Gruppe von Patienten aus dem klinischen Alltag darzulegen, und die Aufnahme der Klappen-PCR in die Leitlinien zu fördern.

Die infektiöse Endokarditis stellt eine klinische Herausforderung dar, die verbunden ist mit vielen Komplikationen und einer hohen Mortalität. Die Prognose beruht auf der Identifizierung des ursächlichen Keims und dessen Antibiotikaresistenzen, um eine gezielte Antibiose einzuleiten.

Derzeit sind die Blut- und Klappenkulturen die Eckpfeiler der Diagnosestellung. Kulturen bleiben jedoch häufig negativ, weil viele Endokarditis Patienten vor der Probenentnahme bereits Antibiotika erhalten haben, oder schlecht kultivierbare Mikroorganismen ursächlich sind. Die 16S rDNA PCR bietet eine etablierte und wachstumsunabhängige Methode, die kulturbasierte Methoden zur Überwindung dieser Einschränkungen ergänzen kann.

Im Jahr 2014 führte das Universitätsklinikum Heidelberg die PCR-Analyse explantierter Herzklappen ein, um die Nachweisrate von Endokarditis Erregern zu erhöhen. Das hier beschriebene Projekt berücksichtigt alle Patienten aus dem Universitätsklinikum Heidelberg die zwischen 2015 und 2018 einen chirurgischen Ersatz einer Herzklappe hatten. Darunter hatten 146 Patienten eine histopathologisch bestätigte Endokarditis und Klappen-PCR-Analyse, so dass ihre PCR-Ergebnisse mit den Ergebnissen von Blut- und Klappenkulturen verglichen werden konnten.

Die Klappen-PCR bestätigte mehr als 60% der Blutkulturergebnisse und war signifikant öfter positiv und von diagnostischem Mehrwert als die Klappenkultur, obwohl die Leitlinien die Klappenkultur als Methode der Wahl empfehlen. Die PCR ermöglichte eine Diagnose in 23% der Patienten, in denen vorherige Blutkulturen nicht eindeutig, negativ oder nicht verfügbar waren. Dadurch wurde eine neue Gruppe an Patienten beschrieben, nämlich die mit Hautkeimen in Blutkulturen, die von einem zweiten Nachweis durch die Klappen-PCR profitierten. Bei 20% der Patienten änderte die PCR das Antibiotika-Regime.

Die 16S rDNA PCR detektierte auch seltene Mikroorganismen wie *Coxiella burnetti* und *Tropheryma whippelii*, die sonst nicht nachgewiesen worden wären. Patienten mit diesen Mikroorganismen werden oft übersehen und haben komplizierte Verläufe, weswegen ihr Nachweis besonders wichtig ist.

Auch die beschriebene Mikroorganismenverteilung stimmt mit epidemiologischen Daten überein und zeigt, dass alle Hauptkeime der Endokarditis resistent gegen übliche Antibiotika sind. Durch eine Verbesserung des Keimnachweises, kann eine wirksamere und auf den

Erreger gezielte Therapie eingeleitet werden, die weniger Nebenwirkungen hervorruft und der Entwicklung multiresistenter Mikroorganismen entgegenwirkt.

Die Klappen-PCR erwies sich als wertvolle diagnostische Methode für chirurgische Endokarditiden mit nicht eindeutigen, negativen oder nicht verfügbaren Blutkulturergebnissen. Darüber hinaus wurden eine heterogene Patientenkohorte und eine Vielzahl von Krankheitserregern beschrieben, welche die Komplexität des Endokarditis-Managements veranschaulichen.