

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Lenard Conradi

Einfluss eines Zytokin-Adsorbers bei Klappenchirurgie aufgrund infektiöser Endokarditis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Joel Mikolon

promoviert am 26. Mai 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.
(2026)

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Gereon R.Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. C. Weber

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. F. S. Grundmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolyn Weber,

Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Frau Priv. Doz. Dr. med. Antje-Christin Deppe,

Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Dr. M. Sc. Till Baar

IMSB (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Köln)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten, aus dem Endokarditis-Register, wurden von mir in den Kalenderjahren 2017 und 2018 erfasst. Es erfolgte ein retrospektives Sichten und Überprüfen der Fallakten, von den sich auf der Intensivstation befindenden Patienten in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität zu Köln.

Im Falle des Vorliegens der Diagnose einer infektiösen Endokarditis erfolgte die Datenerhebung und das Einpflegen dieser in die bestehende REDCap-Datenbank sowie ergänzend das Durchführen von telefonischen Follow-Ups bei Patienten vorheriger Kalenderjahre.

Daten der vorherigen und folgenden Jahre wurden nach der gleichen Struktur unter der Supervision von Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolyn Weber durch weitere Doktoranden erfasst.

Die Register-Daten wurden durch Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolyn Weber als SPSS-Export zur Verfügung gestellt.

Die Datenauswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS.

Unterstützungsleistungen habe ich hierbei von Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolyn Weber insbesondere bei der Durchführung des Propensity Score Matchings erhalten.

Durch Dr. M. Sc. Till Baar erfolgte in zwei Terminen eine Beratung hinsichtlich korrekter Methodik der durchgeführten Statistik.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.01.2026

Unterschrift:

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau PD Dr. Deppe für die Initiierung und Betreuung dieser Arbeit in der Anfangsphase. Für die Übernahme der weiteren Betreuung, die engagierte Unterstützung und die zahlreichen wissenschaftlichen Ratschläge beim Abschluss dieser Dissertation danke ich Frau PD Dr. Weber sehr herzlich.

Für die technische Unterstützung im Umgang mit den Patientenverwaltungssystemen und die wertvolle Supervision zu Beginn meiner beruflichen Laufbahn möchte ich Frau Dr. Gassa herzlich danken.

Meiner Familie danke ich für ihre Geduld, ihren Rückhalt und ihre unerschütterliche Zuversicht.

Besonders danke ich meiner Partnerin Viola für ihre Liebe, ihr Verständnis in allen Phasen dieses Projekts und ihre geduldige Unterstützung bei der sprachlichen Überarbeitung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt meinem besten Freund Dr. Moritz Beck, der mir mit seinem kritischen Blick und wertvollen Hinweisen beim Korrekturlesen zur Seite stand.

Für alle, die mich begleitet, ertragen und bestärkt haben – ohne euch wäre dieser Weg nie möglich gewesen

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. Infektiöse Endokarditis	11
2.1.1. Pathophysiologie	12
2.1.2. Erregerspektrum	13
2.1.3. Diagnostik	13
2.1.4. Therapie	15
2.1.5. Antiinfektive Therapie	15
2.1.6. Operative Sanierung	16
2.2. Zytokin Freisetzung in der Herzchirurgie	18
2.2.1. Proinflammatorische Zytokine	18
2.2.2. Zytokinsturm	18
2.2.3. Inflammatorische Reaktion bei Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine	19
2.3. Zytokin-Adsorber	20
2.3.1. Aufbau und Funktionsweise eines Zytokin-Adsorbers	20
2.3.2. Einsatz von Zytokinadsorbern in der Herzchirurgie	22
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1. Patientenkollektiv	24
3.2. Erhebung der Daten	24
3.2.1. Studiendesign	25
3.2.2. Statistische Analyse	25
3.3. Definition der Parameter	27
3.3.1. Demografie	27
3.3.2. Risikofaktoren	29
3.3.3. Klinischer Verlauf	29

(1)	Klinische Manifestation	29
(2)	Betroffene Klappe	29
3.3.4.	Operation	30
3.3.5.	Postoperativer Verlauf	30
4.	ERGEBNISSE	31
4.1.	Patientenkollektiv	31
4.1.1.	Demographie	31
4.1.2.	Nebenerkrankungen	34
4.1.3.	Risikofaktoren	36
4.2.	Klinische Manifestation	38
4.2.1.	Manifestation an der betroffenen Klappe	40
4.3.	Operation	42
4.4.	Postoperativer Verlauf	44
4.4.1.	Postoperativer stationärer Verlauf	44
4.4.2.	Postoperativer Verlauf von Leukozyten und CRP	48
4.4.3.	Überlebensanalyse	50
5.	DISKUSSION	52
5.1.	Patientencharakteristika	52
5.1.1.	Demografische Daten	52
5.1.2.	Risikofaktoren und Nebenerkrankungen	54
5.2.	Klinische Manifestation	55
5.2.1.	Klappenbefallsmuster	58
5.3.	Perioperativer Verlauf	60
5.3.1.	Postoperativ	61
5.3.2.	Laborchemie	63
5.3.3.	Überlebensanalyse	65
5.4.	Einfluss des Zytokin-Adsorbers	65

5.4.1.	Einsatz in anderen kardiochirurgischen Patienten	65
5.4.2.	Warum der Zytokin-Adsorber zu keinem Unterschied geführt haben könnte	66
5.5.	Studienlimitation	67
5.6.	Ausblick	69
6.	LITERATURVERZEICHNIS	71
7.	ANHANG	78
7.1.	Abbildungsverzeichnis	78
7.2.	Tabellenverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

- ACB-OP: Aortocoronare Bypass Operation
- ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrom
- BMI: Body-Mass-Index
- CAR-T -Zell: Chimeric Antigen Receptor-T-cell
- COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- COVID19: Corona-Virus-Krankheit 2019
- CRP: C-reaktives Protein
- DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen
- ECS: European Society of Cardiology
- eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
- EURO-ENDO: European infective Endocarditis Registry
- EuroSCORE II: European system for cardiac operative risk evaluation
- HIV: Humanes- Immundefizienz-Virus
- HLM: Herz-Lungen-Maschine
- ICU: Intensiv-Care-unit/ Intensivstation
- IE: infektiöse Endokarditis
- IL: Interleukin
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- kDa: Kilo-Dalton
- LDL: Low Density Lipoprotein
- LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
- n: Größe der Stichprobe
- oGTT: Oraler Glukose Toleranz Test
- ORBIS: Patienteninformationssystem
- pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
- PCI: Perkutane Koronarintervention
- PCR: Polymerase-Chain-Reaction
- POD: postoperativer Tag
- präOP: präoperative

- PSM: Propensity Score Matching
- PVE: Prosthetic Valve Endocarditis/ Kunstklappenendokarditis
- QIMS: Software für Kardiologie und Herzchirurgie
- REDCap: Research Electronic Data Capture
- SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
- SM: Schrittmacher
- SOFA-Score: Sepsis-related organ failure assessment score
- SOP: Standard Operating Procedure
- Std: Stunden
- UKK: Uniklinik Köln
- WHO: Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis ist eine Erkrankung mit hoher Mortalität und ist häufig mit komplexeren Krankheitsverläufen assoziiert. Studien deuten auf einen negativen Einfluss von erhöhten Zytokinspiegeln auf das postoperative Outcome hin. Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss eines perioperativen Zytokin-Adsorber-Einsatzes bei Endokarditis Patienten, die einen herzchirurgischen Klappenersatz benötigten, auf das postoperative Outcome zu überprüfen. Hierbei wurde der Einfluss auf Mortalität, inflammatorische Marker wie CRP und Leukozyten, die Beatmungsdauer und den intensivstationären Aufenthalt untersucht.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde zwischen 2018 und 2020 bei 78 Patienten perioperativ ein Zytokin-Adsorber als Standard-of-Care eingesetzt und mit einem historischen Patientenkollektiv bestehend aus 490 Patienten verglichen. Zur Vergleichbarkeit der Gruppen wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt, um präoperative Unterschiede wie Alter Geschlecht und Nebenerkrankungsprofil auszugleichen.

Vor dem Propensity Matching, benötigten Patienten, die aufgrund einer Endokarditis unter Verwendung eines Zytokin-Adsorbers operiert wurden, präoperativ häufiger eine Dialyse, wurden häufiger einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen und häufiger dringlich operiert. Die Operationen gingen mit längeren Ischämie- und Operationszeiten einher. Zudem wiesen diese Patienten häufiger eine präoperativ eingeschränkte LVEF auf. In der Kontrollgruppe hingegen hatten die Patienten häufiger eine präoperative Niereninsuffizienz und zeigten eine ausgeprägtere klinische Manifestation in Form von Fieber und Sepsis.

Postoperativ benötigten die Patienten in der Zytokin-Adsorbergruppe einen längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt, während in der Kontrollgruppe ein postoperatives Nierenversagen häufiger auftrat.

Nach Angleichung der Gruppen mittels Propensity Score Matching ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der prä- und intraoperativen Merkmale. Abgesehen von einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der Zytokin-Adsorbergruppe, waren auch die postoperativen Parameter zwischen den

beiden Gruppen vergleichbar und ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Morbidität und Mortalität konnte nicht gezeigt werden. Ein positiver Effekt der Zytokin-Adsorption mit Verminderung der Zytokin Last konnte bereits in Tiermodellen gezeigt werden, die Studienlage zum humanen Einsatz zeigt sich inkonsistent und ein eindeutig mortalitätssenkender Effekt konnte bisher nicht gezeigt werden, es verbleibt das Problem der unspezifischen Adsorption.

Limitationen der Studie umfassen unter anderem die retrospektive Natur der Daten, die begrenzte Patientenzahl, die Heterogenität der Endokarditis Patienten und die Follow-up Quote.

Zusammenfassend bleibt der klinische Nutzen des Zytokin-Adsorbers bei Endokarditis-Patienten unklar, wobei spezifische Subgruppen möglicherweise von seinem Einsatz profitieren könnten. Zukünftige prospektive randomisierte Studien mit größeren Kollektiven und gezielterer Patientenselektion sind erforderlich, um den potenziellen Wert des Adsorbers besser beurteilen zu können.

2. Einleitung

2.1. Infektiöse Endokarditis

Als infektiöse Endokarditis (IE) wird eine durch Bakterien oder Pilze induzierte Entzündung des Endokards der Herzklappen bezeichnet.¹

Eine infektiöse Endokarditis lässt sich systematisch in Links- oder Rechtsherzendokarditiden einteilen. Dabei zählen zu den Linksherzendokarditiden Infektionen der Aorten- sowie der Mitralklappe. Im Gegensatz dazu zählen Infektionen der Trikuspidal- oder Pulmonalklappe zu Rechtsherzendokarditiden.

In Betrachtung der Epidemiologie tritt die IE mit einer jährlichen Inzidenz von drei bis zehn Erkrankten pro 100.000 Einwohnern auf.² Die 30-Tages-Mortalität beträgt bis zu 30 %.² Für Westeuropa wird eine Inzidenz von 3 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern angegeben.¹ Im Vergleich der biologischen Geschlechter fällt auf, dass Männer mit 2:1 häufiger betroffen sind als Frauen.¹

Zu Risikofaktoren zählen neben Diabetes mellitus³, eine verminderte Immunabwehr bei beispielsweise HIV-Infektion⁴ oder einer malignen Erkrankung, sowie das

Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe oder kongenitaler Vitien sowie ein intravenöser Drogenabusus.² Des weiteren gelten einliegende Fremdmaterialien, als avitales Gewebe, als großer Risikofaktor. Daher sind 25 bis 30 % der Infektionen als Gesundheitssystem-assoziiert zu betrachten.² Die Anzahl dieser Infektionen stieg in den letzten Jahrzehnten mit den häufigeren Implantationen von Fremdmaterialien wie beispielsweise Herzschrittmachern stetig an, sodass sich das Erregerspektrum der IE verändert hat.⁵

Die Symptome der IE, können vielfältig und sehr unspezifisch sein. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Schwächegefühl und Abgeschlagenheit sowie Gewichtsverlust und Gelenkschmerzen.⁶ Veränderte oder neu aufgetretene Herzgeräusche können in der Auskultation auffallen.¹ Weitere mögliche Symptome sind Schüttelfrost, Nachtschweiß, Hautveränderungen und Dyspnoe.¹ Da die Hauptsymptome unspezifisch sein können, ist eine sorgfältige ärztliche Untersuchung und eine gezielte Diagnostik entscheidend, um eine Endokarditis frühzeitig zu erkennen und angemessen zu behandeln. Eine mögliche Manifestation an der Klappe ist eine Vegetation. Diese kann entweder echokardiographisch oder intraoperativ festgestellt werden.

2.1.1. Pathophysiologie

Es kommt täglich zu transienten Bakteriämien. Als Klassiker ist hier das Zähneputzen zu erwähnen. Hierbei kommt es durch die mechanische Manipulation im Bereich des Zahnfleisches zum Eintreten von Bakterien der Mundflora in die Blutbahn. Natürliche Bakterizide im Serum neutralisieren diese im Normalfall.¹

Um eine IE zu erleiden, bedarf es einer Endothelschädigung, welche häufig auf dem Grunde eines vorbestehenden Klappenvitiums entsteht. Im Bereich dieser Endothelschädigung kommt es zu thrombotischen Auflagerungen, welche einen optimalen Absiedelungsort für Erreger darstellen. In Folge kann es zu septischen Embolisationen und rezidivierender Bakteriämie kommen.^{1,7}

2.1.2. Erregerspektrum

In den Industrieländern dieser Welt prädominieren Infektionen mit Staphylokokken mit 45 bis 65 %. Kurz danach folgen Streptokokken mit 30 % und Enterokokken mit <10 %. ¹ Hinzu kommen seltenere Erreger wie *Coxiella burnetii*, Mykoplasmen, Legionellen und die Erreger der HACEK-Gruppe: *Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. ¹ Bei 10 bis 30 % der Patienten gelingt es nicht, den Erreger in der Blutkultur zu isolieren und zu identifizieren. ¹

Die Häufigkeit, der durch nachweislich Streptokokken assoziierten IE, nahm aufgrund der sinkenden Inzidenz des rheumatischen Fiebers (*Streptococcus viridans* species) in den Industrieländern ab. ⁸ Währenddessen nahmen *Staphylococcus aureus* species und *Staphylococcus epidermidis* species Fälle zu. ⁶

Bei Nativklappenendokarditis sind vor allem methicillinsensible *Staphylococcus aureus* Stämme, verschiedene Streptococcen-Spezies und *Enterococcus faecalis*, zu erwarten. ¹

Nach Herzklappenersatz finden sich indes häufiger methicillinresistente *Staphylococcus aureus* Stämme, koagulase-negative Staphylokokken und gram-negative Erreger. ¹

2.1.3. Diagnostik

Duke-Kriterien

Zur Diagnosestellung bei Verdacht auf eine IE werden die Duke-Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie herangezogen. Diese wurden im Jahr 2023 mit der neuen Leitlinie für IE modifiziert publiziert. ⁹

Die Duke-Kriterien lassen sich in Major- und Minor-Kriterien unterscheiden.

Zu den Major-Kriterien zählen:

1) Positive Blutkulturen

- a) Mit typischen Erregern in zwei separaten Blutkulturen (Streptokokken der Mundflora, *Streptococcus gallolyticus*, HACEK-Gruppe, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*). ¹⁰

- b) Mit passenden Mikroorganismen für IE in kontinuierlich positiven Blutkulturen. Entweder mehr als zwei positive Blutkulturen asserviert in einem Abstand größer zwölf Stunden oder drei von vier innerhalb eines Asservationszeitraums größer als eine Stunde. ¹⁰
- c) Eine positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder ein IgG-Antikörper-Titer größer als 1:800. ¹⁰
- 2) Bildmorphologischer Nachweis einer IE mit charakteristischen Läsionen in der Echokardiographie, Kardio-CT oder PET-CT. ¹⁰

Zu den Minor-Kriterien zählen:

- 1) Risikofaktoren wie beispielweise das Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe. ¹⁰
- 2) Fieber, definiert als Temperatur > 38 Grad Celsius. ¹⁰
- 3) Septische Embolisationen, wie folgt: ¹⁰
 - a) Systemische und pulmonale Embolisationen / Infarkte und Abszesse
 - b) Hämatogene osteale Streuung, beispielsweise Spondylodiszitis
 - c) Mykotische Aneurysmata
 - d) Intrakranielle ischämische oder hämorrhagische Läsionen
 - e) Konjunktivale Hämorrhagien
 - f) Janeway- Läsionen
- 4) Immunologische Phänomene, wie folgt: ¹⁰
 - a) Glomerulonephritis
 - b) Osler-Knötchen
 - c) Roth- Flecken
 - d) Erhöhte Rheumafaktoren
- 5) Mikrobiologischer Nachweis, welcher nicht die Major-Kriterien erfüllt oder der serologische Nachweis einer aktiven Infektion mit einem typischen Erreger der IE. ¹⁰

Eine Endokarditis ist laut aktueller Leitlinie als gesichert zu erachten, wenn entweder zwei Major-, ein Major- und mindestens drei Minor- oder fünf Minor-Kriterien positiv sind. ¹⁰

Eine Endokarditis ist als möglich zu erachten, wenn ein Major- und weniger als drei Minor-Kriterien oder drei bis vier Minor-Kriterien positiv ausfallen. ¹⁰

2.1.4. Therapie

Die Bedeutung eines interdisziplinären Endokarditis-Teams konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Beispielsweise zeigten Elad et al., dass nach Einführung eines Endokarditis-Teams, die Mortalitätsrate durch eine schnellere und intensivere Evaluation der Patienten im Vergleich zur Zeit vor der Einführung eines Endokarditis-Teams reduziert werden konnte. ¹¹ Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien für die IE von 2023 wider. Hier gibt es eine Klasse 1B Empfehlung zum Einsatz eines Endokarditis-Teams. ¹⁰ Dieses sollte im Kern-Team mit Kollegen aus der Kardiologie, Experten für kardiale Bildgebung, Herzchirurgie, Infektiologie und Mikrobiologie besetzt sein. ¹⁰ Je nach Fokus der Erkrankung sollte das Team noch durch Mitglieder anderer Disziplinen erweitert werden. ¹⁰ Gemeinsam soll interdisziplinär das Behandlungsregime festgelegt werden.

2.1.5. Antiinfektive Therapie

Wichtiger Baustein der IE-Therapie ist die antibiotische Behandlung. Diese sollte bereits empirisch bei Verdacht, nach Asservierung von drei Blutkulturpaaren, ¹² innerhalb von 30 Minuten begonnen werden und nach Erregernachweis resistogramm-gerecht umgestellt werden. ¹⁰

Hier ist zunächst zwischen Nativklappenendokarditis und Kunstklappenendokarditis zu unterscheiden. Bei letzterem ist zwischen einer Early- und einer Late-Onset Prothesenendokarditis zu unterscheiden. Der Cut-Off liegt bei zwölf Monaten postoperativ. ¹⁰ Als nächstes sollte evaluiert werden, ob die Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, da sich auch hier das zu erwartende und dementsprechend abzudeckende Erregerspektrum ändert.

Die empfohlene Dauer der Antibiotikagabe bei einer Nativklappenendokarditis beträgt zwei bis sechs Wochen ab dem Abnahme-Zeitpunkt einer erstmalig negativ verbliebenden Blutkultur. Die Therapiedauer bei Prothesenklappenendokarditis

sollte mindestens sechs Wochen betragen. Die antibiotische Therapie bei Nativklappenendokarditis und Late-Onset Prothesenendokarditis sollte Staphylokokken, Streptokokken sowie Enterokokken abdecken. Die initial empirische antibiotische Therapie sollte nach aktueller IIa Empfehlung aus der Kombination von Ampicillin und Ceftriaxon oder Flucloxacillin und Gentamicin in intravenöser Applikation bestehen.¹⁰

Bei Early-Onset Prothesenendokarditis sollten empirisch Koagulase-negative Staphylokokken, Methicillin-resistente Staphylokokken, Enterokokken sowie nicht der HACEK-Gruppe zugehörige Gram-negative Erreger abgedeckt werden. Hierzu wird eine Kombination aus Vancomycin oder Daptomycin mit Gentamicin und Rifampicin intravenös empfohlen (IIb).¹³

Die Therapiedauer sollte sich immer nach dem Zeitpunkt einer erstmalig negativ-verbliebenden Blutkultur und nicht nach dem Operationszeitpunkt richten.¹⁰ Falls jedoch aus dem intraoperativ entnommenen Klappenmaterial ein Erregernachweis gelingt und der Patient vorher bereits Blutkultur negativ war, sollte ein neuer Behandlungszyklus ab dem Tag der Operation erfolgen.¹⁰

Es gibt eine initiale Phase von zwei Wochen, in denen die antibiotische Therapie zwingend intravenös erfolgen sollte und falls notwendig, die kardiochirurgische Sanierung erfolgen sollte. Im Anschluss kann die antibiotische Therapie in der folgenden Konsolidierungsphase in einem selektierten Patientenkontext bei passendem Resistogramm sequenziell oralisiert werden und dann bis zum Abschluss der Therapiedauer von sechs Wochen fortgesetzt werden.¹⁴

2.1.6. Operative Sanierung

Wenn die IE antibiotisch nicht ausreichend kontrolliert werden kann, muss die Indikation zur Operation gestellt werden. Bei einer IE gibt es drei Hauptindikationen für eine Operation: Herzinsuffizienz, eine nicht kontrollierte Infektion und die Prävention einer septischen Embolisation.^{10,15} Die Operationsindikation wird in der Regel dringlich oder notfallmäßig bei akuter Dekompensation gestellt.

Die Herzinsuffizienz stellt die häufigste Operationsindikation dar. Die Prävalenz für eine Herzinsuffizienz bei einer Linksherz-Endokarditis liegt, je nach Studie, zwischen bei 34 % - 56 %. ^{16,17} Klinisch können die Patienten mit leichter Dyspnoe bis hin zum kardiogenen Schock auffällig werden. Die Symptome werden in der Regel durch den Rückstau des Blutes verursacht. Die akute Symptomatik wird hierbei in der Regel durch Perforation, Ruptur oder den Abriss von Sehnenfäden verursacht und führt zu einer führenden Insuffizienz oder kann eine vorbestehende Klappeninsuffizienz verschlimmern. ¹⁰ Eine Herzinsuffizienz ist bei IE-Patienten in der Regel mit höherem Alter, mehr Komorbiditäten und fortgeschrittenen Läsionen im Rahmen des endokarditischen Geschehens vergesellschaftet, kovariierend besteht bei diesem Patientenkollektiv eine erhöhte 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität. ¹⁸

Unter unkontrollierter Infektion versteht man eine persistierende Infektion oder Sepsis unter laufender antibiotischer Therapie, sowie Zeichen einer lokalen Infektion ohne antibiotisches Ansprechen oder den Nachweis einer Infektion mit einem hoch virulenten Erreger. ¹⁰ Die unkontrollierte Infektion ist die zweithäufigste Operationsindikation bei einer IE. ¹⁹ Als persistierende Infektion werden ein bestehendes Fieber nach sieben Tagen einer adäquaten antibiotischen Therapie und weiterhin positive Blutkulturen verstanden ²⁰. Als lokal nicht kontrollierte Infektion wird ein Wachstum der Vegetation, die Bildung einer Fistel, das Neuauftreten einer AV-Blockierung oder eines Abszesses unter antibiotischer Therapie verstanden. ²¹

Bei großen Vegetationen sollte präventiv vor septischen Embolisationen eine Operation stattfinden. Das generelle Risiko, eine septische Embolisation zu erleiden, liegt für IE-Patienten bei 20 bis 50 %. Jedoch verlaufen bis zu 50 % dieser Embolisationen asymptomatisch. ¹⁰ Ziel der Operation ist das Entfernen des gesamten infizierten Gewebes.

Bei einer Aortenklappen-Endokarditis stellt der Aortenklappenersatz die Therapie der ersten Wahl dar, während bei Mitral- und Trikuspidalklappen-Endokarditis eine Klappenrekonstruktion zu erwogen werden kann. ¹⁰ Eine Klappenrekonstruktion sollte jedoch nur durchgeführt werden, wenn das gesamte infizierte Gewebe sicher entfernt werden kann und Aussicht auf eine langfristig funktionale Rekonstruktion

besteht.¹⁰ Bei einer Klappenprothesenendokarditis ist der erneute Ersatz die Therapie der Wahl. Die Operationsindikation sollte in jedem Fall interdisziplinär gestellt werden.

2.2. Zytokin Freisetzung in der Herzchirurgie

Bereits 1997 wurde durch Boyle et al. berichtet, dass es im Rahmen einer Herzoperation zu Herz-Lungen-Maschinen induzierten Endothel-Schäden kommt, welche eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen bedingen.²² Des Weiteren kann durch chirurgischen Stress, Ischämie und Reperfusion eine Akute-Phase-Reaktion begünstigt werden.²³

2.2.1. Proinflammatorische Zytokine

Zytokine sind kleine Proteine mit einer Größe von 5-25 kDa, welche als Botenstoffe auf Zellebene funktionieren.^{24,25} Zytokine wirken auto-, para- oder endokrin und können in pro- und anti-inflammatorische Moleküle eingeteilt werden.²⁴ Insbesondere bei IL-1 β , IL-6 und TNF- α konnten proinflammatorische Wirkungen gezeigt werden.²⁵ Die proinflammatorischen Zytokine bewirken eine Aktivierung von frei zirkulierenden neutrophilen Leukozyten, welche nach Bindung an das geschädigte Endothel zytotoxische Proteasen und freie Radikale bilden. Diese können möglicherweise zu Endorganschäden führen.²² Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer infektiösen Endokarditis, verglichen mit gesunden und mit demografisch gematchten nicht-IE Patienten mit einer aktiven Infektion anderer Genese, signifikant höhere Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen aufweisen.²⁶

2.2.2. Zytokinsturm

Der Begriff Zytokinsturm wurde erstmalig 1993 von Ferrara et al. verwendet, um eine Graft-Versus-Host-Disease zu beschreiben.²⁷ Es gibt keine einheitliche Definition. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist hierunter eine überreaktive Immunantwort mit unkontrollierter Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und

Chemokinen durch das Immunsystem zu verstehen.^{28,29} Diese dysregulierte Immunreaktion kann zu schwerer Schädigung des Wirtsgewebes führen.²⁹ Nahezu alle Patienten weisen Fieber auf. Nebst unspezifischer Symptomatik wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie und Arthralgie, kann es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Hypoxämie, Hypotension, Hämorrhagie, Schock und Entwicklung eines ARDS bis hin zum Tod kommen.²⁸ Laborchemisch zeigen sich unspezifische Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein, als indirekter Indikator für IL-6-Aktivität erhöht.³⁰ Als Auslöser eines Zytokinsturm werden Virus-Infektionen wie beispielsweise SARS-COV-2, Immuntherapien wie CAR-T -Zell Therapien, bakterielle Infektionen mit Freisetzung von Endotoxinen oder Endothelschäden in Betracht gezogen.³¹⁻³³

2.2.3. Inflammatorische Reaktion bei Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine

Die Exposition von Blut gegenüber den nicht-endothelialisierten Fremdoberflächen des extrakorporalen Kreislaufs initiiert eine umfassende Aktivierung des angeborenen Immunsystems, primär über den alternativen Komplementweg.³⁴

Diese Fremdkörperreaktion manifestiert sich in einer signifikanten Komplementaktivierung, erkennbar an erhöhten Plasmakonzentrationen der Anaphylatoxine C3a und C5a sowie des terminalen Komplexes C5b-9 (Membranangriffskomplex).^{35,36}

Die folgende Neutrophilen Aktivierung durch Komplementfaktoren führt zur Degranulation und Freisetzung proteolytischer Enzyme.³⁵ Parallel induziert die Aorten Abklemmung lokale Ischämien in abhängigen Organen. Während der anschließenden Reperfusion kommt es zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und zur Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren.

Die myokardiale Ischämie-Reperfusion stellt einen zentralen Auslöser der Zytokin Freisetzung dar: Die Spiegel von TNF- α , IL-6 und IL-8 korrelieren direkt mit der Dauer der kardialen Ischämie, wobei das Myokard als primäre Quelle dieser Zytokine unter Bypass-Bedingungen identifiziert wurde³⁷

Während frühere Studien das Myokard als Hauptproduktionsstätte von IL-6 bestätigten, konnte Alter et al. (2023) in einem Nagetiermodell nachweisen, dass kardi-ale Fibroblasten die dominante Quelle der Ischämie induzierten IL-6-Freisetzung darstellen.³⁸⁻⁴⁰

Neben diesen Effekten spielen mechanische Trigger eine Rolle, die Rollerpumpen die zum Betrieb einer Herz-Lungen-Maschine benötigt werden, produzieren Scherkräfte die auf die Blutbestandteile einwirken und zur mechanischen Hämolyse führen.⁴¹

Post- und perioperativ induziert die Protamin-Gabe zur Heparin-Neutralisation über die Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen eine weitere Aktivierung des Komplementsystems, diesmal über den klassischen Weg.⁴²

2.3. Zytokin-Adsorber

2.3.1. Aufbau und Funktionsweise eines Zytokin-Adsorbers

Bei der Hämoadsorption werden hydrophobe Moleküle, mit einer Größe von bis zu circa 60 kDA, konzentrationsabhängig entfernt, eine vollständige Entfernung physiologischer Mediatoren soll so laut einem der Hersteller verhindert werden.⁴³

Im nachfolgenden Abschnitt wird die Funktionsweise des CytoSorb-Adsorbers erläutert, zu dem derzeit die umfangreichste Studiendatenlage vorliegt.

Die CytoSorb-Kartusche besteht aus hochporösen High-Tech-Polymer-Beads, die aus vernetztem Divinylbenzol bestehen und durch eine Polyvinylpyrrolidon-Beschichtung funktionalisiert sind.⁴⁴ Die gesamte Adsorptionsoberfläche umfasst > 45.000 Quadratmeter. Aufgrund ihrer spezifischen Struktur sind die Polymer-Beads in der Lage, hydrophobe Stoffe zu binden.⁴³ Der CytoSorb-Adsorber kann Moleküle in einem Größenbereich von 5 bis 55 kDA adsorbieren. Dabei liegt der maximale Blutfluss bei 700ml/min.^{45 44}

Die CytoSorb-Kartusche kann standardmäßig in die Hämodialyse, Hämofiltration, ECMO sowie Herz-Lungen-Maschine integriert werden.

Im Fall der Integration in die Herz-Lungen-Maschine erfolgt dies, wie in der nachfolgenden Abbildung von CytoSorb Europe GmbH illustriert, über einen parallelen Kreislauf zwischen dem venösen Schenkel des Oxygenators und dem Reservoir der Herz-Lungen-Maschine.

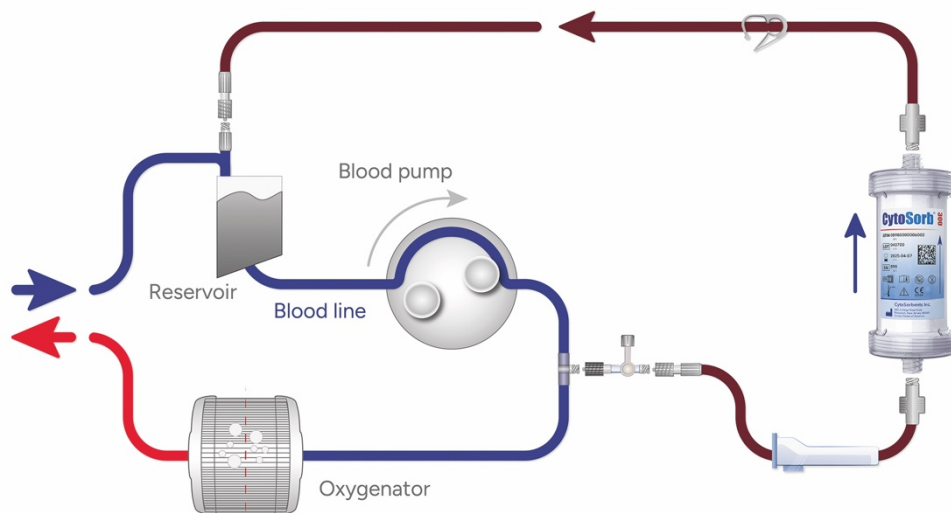


Abbildung 1: schematischer Aufbau Hämoadsorption mit Genehmigung von CytoSorb Europe GmbH

Der in unserer Studie standardmäßig eingesetzte Jafron HA330-Adsorber zeichnet sich durch den Einsatz eines neutralen, makroporösen Polymerharzes mit Kolloidumbeschichtung sowie durch ein komplexeres Priming-Verfahren im Vergleich zum CytoSorb-Adsorber aus.⁴⁴ Das Adsorptionsspektrum differiert mit 10-60 kDA und einem maximal zugelassenen Blutfluss über die Kartusche von 250ml/min.^{44,46}

2.3.2. Einsatz von Zytokinadsorbern in der Herzchirurgie

Der kardiopulmonale Bypass ist unweigerlich mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Zytokin-bedingten Aktivierung des Immunsystems verbunden.⁴⁷ Patienten mit akuter Nierenschädigung nach kardiopulmonalem Bypass wiesen in einer Studie aus 2015 signifikant höhere postoperative IL-6-Konzentrationen auf als diejenigen Patienten ohne akute Nierenschädigung. Auch zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei höheren postoperativen IL-10-Spiegeln.⁴⁸ Die extrakorporale Zytokin Entfernung hätte demnach das Potenzial, durch Herabsetzen der Zytokin Spiegel, die postoperative Komplikationsrate und Mortalität zu reduzieren.⁴⁷

In der Literatur werden verschiedene Blutreinigungstechniken zur Aufrechterhaltung einer immunologischen Homöostase erwähnt. Hierzu zählen unter anderem der Einsatz von Hämofiltration, die Hämo-perfusion, die Plasmapherese, der Einsatz von hochmolekularen Membranen sowie die Hämoabsorption.⁴⁷

Die theoretische Grundlage zur Hämoabsorption scheint solide und Studien konnten zudem vielversprechende Ergebnisse zum Einsatz in septischen Patienten zeigen. Die Kardiochirurgie betreffend gab es auch widersprüchliche Studien.⁴⁷

Träger et al. zeigten 2016 in einer retrospektiven Fallstudie mit 16 kardiochirurgischen Patienten mit prolongiertem kardiopulmonalem Bypass und postoperativem SIRS, dass ein Zytokin-Adsorber in einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zu einer verbesserten Hämodynamik, einer Zytokin-Reduktion sowie einer verbesserten Organfunktion führte.⁴⁹ Gleichzeitig stellten Asch et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie einen signifikant erhöhten Bedarf an Vasopressoren in der Zytokin-Adsorber-Gruppe fest, die Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis behandelte.⁵⁰ Im Rahmen des REMOVE-Trial, einer umfangreichen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie zur perioperativen Hämoabsorption bei Patienten mit infektiöser Endokarditis, wurde festgestellt, dass obwohl eine signifikante Reduktion der Zytokin-Spiegel im Blut nachgewiesen werden konnte, kein statistisch oder klinisch signifikanter Unterschied im postoperativen Outcomes gezeigt werden konnte.⁵¹ Demgegenüber haben Diab et al. nachgewiesen, dass infektiöse Endokarditiden während des kardiopulmonalen Bypasses signifikant höhere Plasma Zytokin-Level aufweisen als Patienten, die sich einer Herzklappenprozedur ohne vorliegende infektiöse Endokarditis unterzogen.⁵²

Welches Patientenkollektiv vom Einsatz einer perioperativen Hämoabsorption profitiert, ist letztendlich Gegenstand aktueller Forschung.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die infektiöse Endokarditis stellt ein gefürchtetes Krankheitsbild mit hoher Mortalität dar und ist häufig mit einem postoperativen komplexen Verlauf assoziiert. Studien haben aufgezeigt, dass Patienten mit infektiöser Endokarditis perioperativ höhere Zytokin-Plasma-Level aufweisen als Patienten ohne diese Erkrankung.⁵² Erhöhte Zytokinspiegel werden verdächtigt, die postoperative Morbidität zu beeinflussen und insbesondere das Risiko für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung signifikant zu steigern.⁴⁸

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Charakteristika von herzchirurgischen Endokarditis-Patienten, die mit einem Zytokin-Adsorber behandelt wurden, mit denen von Patienten ohne Zytokin-Adsorber zu vergleichen. Zudem wurde untersucht, ob der Einsatz eines Zytokin-Adsorbers einen Einfluss auf das postoperative Outcome ausübt.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 568 weiblichen und männlichen Patienten, welche im Zeitraum vom 20.09.2009 bis zum 29.12.2020 aufgrund einer infektiösen Endokarditis kardiochirurgisch einen Klappenersatz in der Klinik für Herzchirurgie der Uniklinik Köln (UKK) erhalten haben. Zwischen dem 01.04.2018 und dem 28.09.2020 wurde bei allen präoperativ als infektiöse Endokarditis diagnostizierten Patienten der Einsatz eines Zytokin-Adsorbers als „standard of care“ durchgeführt. Hierbei wurde im Wesentlichen der Adsorber von Jafron Biomedical verwendet, bei jeweils zwei Patientinnen kamen Absorber von CytoSorb und Poli Medikal zum Einsatz.

3.2. Erhebung der Daten

Für die Datenerhebung der Patienten erforderte ein tägliches Sichten in der kardiologischen Intensivstation der UKK auf die Verdachtsdiagnose Endokarditis. Um die Patienten endgültig in die Datenbank einschließen zu können, wurden mikrobiologische, histologische und kardiologische Befunde sowie Arztbriefe und Operationsprotokolle im klinikinternen Patientenverwaltungssystem ORBIS analysiert und durch das eigens kardiochirurgisch genutzte Dokumentationssystem QIMS ergänzt. Anschließend erfolgte die Aufnahme des Patienten in das webbasierte Endokarditis-Register auf der REDCap Datenbank. Der Autor führte die Datenerhebung der Endokarditis-Patienten der Uniklinik Köln im Zeitraum 2017 und 2018 durch.

Um den postoperativen Langzeitverlauf und das Outcome beurteilen zu können, erfolgte ein telefonisches Follow-Up in einem mindestens einjährigen Abstand nach Primäroperation. Das Follow-Up wurde von weiteren an der Datenbank beteiligten Doktoranden durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Befragung des Patienten direkt oder fremdanamnestisch durch Angehörigen oder den Hausarzt erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte nach den Richtlinien des positiven Votums der Ethikkommission mit dem Aktenzeichen 17-407.

3.2.1. Studiendesign

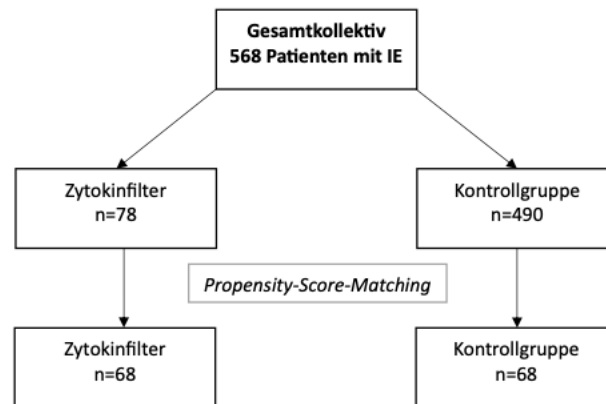


Abbildung 2: Flowchart Studiendesign

Aus dem Gesamtkollektiv generieren sich die Subgruppen „Zytokin-Adsorber“ und „Kontrollgruppe“. Zwischen diesen beiden Gruppen wird eine erste Analyse durchgeführt, um die Homogenität und Vergleichbarkeit zu überprüfen.

Signifikante Unterschiede der Patienten werden durch ein Propensity-Score-Matching ausgeglichen und die Daten im Anschluss erneut analysiert.

3.2.2. Statistische Analyse

Die Auswertung wurde mit der Statistik-Software SPSS Statistics von IBM in der Version 28.0.0 durchgeführt. Nominalskalierte Daten wurden mithilfe von Kreuztabellen ausgewertet und mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft.

Stetige Merkmale wurden auf Normalverteilung untersucht. Da alle stetigen Merkmale nicht normalverteilt waren, wurde der Median sowie die Interquartilsabstände angegeben und Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied durch den perioperativen Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Sanierung einer infektiösen Endokarditis“, wird bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (zweiseitig) abgelehnt. Die Alternativhypothese „Es gibt einen Unterschied durch den perioperativen Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Sanierung einer infektiösen Endokarditis“, angenommen.

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel in Tabellen dargestellt. Es erfolgte die Aufteilung in die Subgruppen Zytokin-Adsorber und Kontrollgruppe.

Nach der ersten Analyse wurden die Patienten aus der Zytokin-Adsorber Kohorte, mittels Propensity-Score-Matching, mit ähnlichen Patienten aus der Kontrollgruppe gematcht, um vorher bestehende signifikante präinterventionelle Merkmalsunterschiede anzugleichen. Es wurde ein 1:1 Propensity Matching durchgeführt mit den Matching Variablen Alter, Geschlecht, LVEF, präoperative Niereninsuffizienz, Dialyse, PCI, Fieber, OP-Zeitpunkt. Die genannten Merkmale konnten mittels Propensity-Score-Matching ausgeglichen werden, sodass die Gruppen bezüglich der genannten Merkmale gleich waren.

Anschließend erfolgte eine erneute Analyse der gematchten Daten mittels Kreuztabellen, Pearson-Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U-Test unter Voraussetzung der Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied durch den perioperativen Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Sanierung einer infektiösen Endokarditis“, und der Annahme der Alternativhypothese „Es gibt einen Unterschied durch den perioperativen Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Sanierung einer infektiösen Endokarditis“, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Zur Veranschaulichung des Matching werden im Folgenden erst die Rohdaten und anschließend die gematchten Daten, im Vergleich, in Tabellen dargestellt.

Die Tabellen stellen jeweils die absoluten und relativen Daten im Gesamtkollektiv und innerhalb der Subgruppen dar sowie das Signifikanzniveau zwischen den Kohorten.

Einzelne Laborparameter wurden mittels Liniendiagrammen dargestellt. Als Grundlage dienten die medianen Laborwerte präoperativ bis zum 7. postoperativen Tag.

Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurden die Überlebenszeiten überprüft und in einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Es wurde die Überlebenszeit von Endokarditis-Patienten in Tagen im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraums dargestellt.

Zensierte Fälle sind hier als vertikale Striche präsentiert.

Es erfolgte eine Überprüfung des Überlebens auf statistische Signifikanz mittels Log-Rank-Test.

3.3. Definition der Parameter

Zur Auswertung herangezogen wurden die folgenden kurz erläuterten Parameter.

3.3.1. Demografie

- *Alter* in Jahren
- *Geschlecht* als männlich oder weiblich gelesene Personen
- *BMI*: Body-Mass-Index ($\text{Körpergewicht}/\text{Körpergröße}^2$ in kg/m^2), Übergewicht als Risikofaktor ⁵³
- *EuroSCORE II*: Prädiktor zur Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen ⁵⁴
- *LVEF*: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion: Auswurfleistung des linken Ventrikels wird als Quotient endsystolischen zum enddiastolischen Ventrikelvolumen berechnet.

Nebenerkrankungen

- *Arterieller Hypertonus*: Ab WHO-Grad 1 systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg. ¹
- *Hyperlipidämie*: Allgemeiner Begriff für erhöhte Lipoproteine im Blut (Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide und Apolipoprotein). ¹ LDL-Grenzwerte richten sich nach dem individuellen kardiovaskulären Risikofaktor. ¹
- *COPD*: Chronic obstructive pulmonary disease, charakterisiert durch eine nicht vollständig reversible Atemflussbehinderung. Bedingt durch eine Noxen-assoziierte progrediente Entzündung der Bronchiolen. ¹
- *Diabetes mellitus*: Chronische Hyperglykämie durch Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder einer Kombination dieser beiden verursacht. ¹ Ab einem gemessenen Blutzuckerspiegel ≥ 126 mg/dl im Nüchtern-glukosetest, einem Gelegenheitsblutzucker ≥ 200 mg/dl Glukose und Symptome eines Diabetes mellitus oder einem Blutglukosespiegel ≥ 200 mg/dl nach 2h im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) lässt sich die Diagnose „Diabetes mellitus“ stellen. ¹
- *pAVK*: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Stenosierende oder okkludierende Veränderungen der Aorta und Extremitätenarterien, zu $>90\%$ ist die untere Extremität betroffen, zu $>95\%$ durch Arteriosklerose verursacht. ¹ Diagnosestellung durch einen Ankle-Brachial-Index $<0,9$. ¹
- *Niereninsuffizienz*: Ab einer altersabhängigen GFR <90 ml/min/1,72m² besteht nach KDIGO eine Nierenschädigung. ^{1,55} Im Endokarditis-Register der Uniklinik Köln wurde die Nierenschädigung anhand eines erhöhten präoperativen Serum-Kreatinin von $\geq 1,1$ mg/dl oder die Notwendigkeit einer präoperativen Dialyse als Niereninsuffizienz gewertet.
- *KHK*: Unter der koronaren Herzkrankheit versteht man die Manifestation der Arteriosklerose in der Herzkranzarterien. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz mit resultierendem Sauerstoffmismatch des Myokards. ¹

3.3.2. Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren wurden in im REDCap-Endokarditis-Register noch folgende Merkmale erfasst:

- Notwendigkeit einer *präoperativen Dialyse*
- Stattgehabte *perkutane koronare Intervention* im Sinne einer KHK
- Das Vorhandensein einer *künstlichen Herzklappe*
- Das Bestehen von *kongenitalen Herzfehlern*
- *Stattgehabte Endokarditis*
- *Immunsuppression*
- *Positiver HIV-Status*
- *Alkoholabusus*
- *Intravenöser Drogenabusus*
- Ein *aktives malignes Geschehen*
- Eine *aktive Hepatitis* (A; B; C)

3.3.3. Klinischer Verlauf

(1) Klinische Manifestation

Unter die klinische Manifestation fallen die folgenden Symptome und Komplikationen, die bei stationärer Aufnahme des Patienten auffällig waren, hierzu gehören:

- Symptome wie: *Fieber, Myokardinfarkt, neurologische Symptome, septische Embolien* und deren Folgen
- *Bakteriämie* und *Sepsis*
- Präoperative Notwendigkeit einer *endotrachealen Intubation*, den Einsatz von *Katecholaminen* bis hin zur Einlage einer *intraaortalen Ballonpumpe* als Assist-Device

(2) Betroffene Klappe

Der Klappenbefall lässt sich nebst der Unterscheidung *Nativ-* oder *Kunstklappe*, noch zwischen *Aorten-*, *Mitral-* und in *Trikuspidalklappen-Endokarditis* unterscheiden. Zusätzlich wurde erfasst, ob sich eine *Vegetation* nachweisen ließ.

3.3.4. Operation

Bezüglich der Operation wurden folgende Daten erhoben:

- *OP-Zeit*: Dauer Hautschnitt bis zur Beendigung der Hautnaht
- *HLM-Zeit*: Dauer der Herz-Lungen-Maschinen Nutzung
- *Ischämie-Zeit*: Zeit zwischen Abklemmen und Eröffnen der Aortenklemme – das Herz befindet sich in einem Kardioplegie induziertem Herzstillstand.
- *Dringlichkeitsstufe*: Unterschieden zwischen elektiver, dringlicher und Notfallindikation
- *Kombinationseingriff*: Zusätzlicher Eingriff neben Ersatz/Rekonstruktion der endokarditisch betroffenen Klappe, beispielsweise ACB-OP

3.3.5. Postoperativer Verlauf

Um den postoperativen Verlauf zu untersuchen wurden die folgenden Daten erhoben und analysiert:

- *30-Tage-Sterblichkeit*: Inhospitaler Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff
- *1-Jahres Sterblichkeit*: Versterben innerhalb eines Jahres nach dem Eingriff
- *Verstorben >365d postoperativ*: Versterben nach einem Jahr nach der Operation
- *Rethorakotomie*
- *Tracheotomie*
- *SM-Implantation*: Implantation eines Herzschrittmachers
- *Myokardinfarkt postoperativ*
- *PCI postoperativ*
- *Cerebrovascular Accident*: transitorisch ischämische Attacke, Ischämie oder Blutung
- *Postoperatives Nierenversagen*: Diagnosestellung nach AKIN-Kriterien
- *Beatmungsdauer (h)*: Maschinelle Beatmungsdauer in Stunden auf herzchirurgische Intensivstation

- *Dauer der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung (d)*: Zeitraum zwischen Aufnahme auf der herzchirurgischen Intensivstation und Verlegung auf die periphere Station

4. Ergebnisse

Unter ‚Patienten‘ werden die Geschlechter männlich oder weiblich verstanden. Die Bezeichnung ‚Alle Patienten‘ bezieht sich auf das Gesamtkollektiv. Unter der Zytokin-Adsorber-Gruppe werden Patienten mit perioperativem Einsatz eines Zytokin-Adsorbers an der Herz-Lungen-Maschine verstanden. Dabei werden in der Kontrollgruppe Patienten ohne Einsatz eines Zytokin-Adsorbers eingeschlossen.

4.1. Patientenkollektiv

In dieser Arbeit werden die Daten von insgesamt 568 Patienten verwendet, welche im Zeitraum 20.01.2009 bis 29.12.2020 einen operative Klappenersatz im Rahmen einer infektiösen Endokarditis in der Klinik für Herzchirurgie der Uniklinik Köln erhalten haben. 78 Patienten haben zwischen dem 01.04.2018 und dem 28.09.2020, während der operativen Sanierung, einen Zytokin-Adsorber perioperativ in die HLM eingesetzt bekommen, dies galt als Standard of Care. Mittels Propensity Score Matching wurden 68 Patienten aus der Zytokin-Adsorbergruppe entsprechende Patienten aus der Kontrollgruppe zugeordnet, welche sich hinsichtlich der präoperativen Daten nicht signifikant zum Studienkollektiv unterscheiden. Es werden außerdem die ungematchten Rohdaten vorgestellt.

4.1.1. Demographie

Das Gesamtkollektiv war zum Operationszeitpunkt 62,11 [51,8-73,8] Jahre alt. Die Zytokin-Adsorber-Patienten (n=78) waren mit 61,48 [54,33-71,62] Jahren, in einem vergleichbaren Alter wie die Kontrollgruppe (n=490) mit 62,21 [51,06-74,06] Jahren ($p=0,58$).

Bezüglich der Geschlechterverteilung lässt sich feststellen, dass der Männeranteil mit 82,1% (n=64) in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe mit 74,2% (n=362) ist (p= 0,135). Der Body-Mass-Index ist mit 26,39 [23,04-28,37] kg/m² in der Zytokin-Adsorber-Gruppe (n=78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=490) mit 26,58 [23,54-28,79] kg/m² annähernd gleich (p= 0,977). Der präoperative EuroSCORE II zeigte sich mit 8,86 [6,0-12,0] in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vergleichbar mit der Kontrollgruppe (8,18 [5,0-12,0]), der p-Wert liegt bei 0,1.

Die präoperative Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde in unserer Studie in drei Kategorien eingeteilt. Wie in der folgenden Tabelle zu sehen, gab es in der Zytokin-Adsorber-Gruppe keinen Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF von <30%, während es in der Kontrollgruppe 11 Patienten (2,3%) mit eben dieser gab (p=0,189).

Im Hinblick auf die mittel- bis leichtgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion von 30 % bis 50 %, wies die Zytokin-Adsorbergruppe mit 41,1 % im Vergleich zu 22,5 % in der Kontrollgruppe einen signifikant höheren Anteil auf (p = < 0,001).

Entsprechend war der Anteil der Patienten mit einer normalen LVEF > 50 % in der Kontrollgruppe mit 75,2 % signifikant höher als in der Zytokin-Adsorbergruppe, mit nur 58,9 % (p = < 0,004).

Tabelle 1 / Demografie ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Alter	62,11	[51,8-73,8]	61,48	[54,33-71,62]	62,21	[51,06-74,06]	0,58
Geschlecht							0,135
Männlich	426/ 566	75,3 %	64/ 78	82,1 %	362/ 488	74,2 %	
Weiblich	140/ 566	24,7 %	14/ 78	17,9 %	126/ 488	25,8 %	
BMI	26,56	[23,44-28,69]	26,39	[23,04-28,37]	26,58	[23,54-28,79]	0,977
EuroSCORE II	8,27	[6,0-11,0]	8,86	[6,0-12,0]	8,18	[5,0-12,0]	0,1
LVEF <30%	11 / 548	2,0 %	0 / 73		11 / 475	2,3 %	0,189
LVEF 30-50%	137/ 548	25,0 %	30/ 73	41,1 %	107/ 475	22,5 %	<0,001
LVEF >50%	400/ 548	72,9 %	43/ 73	58,9 %	357/ 475	75,2 %	<0,004

Nach Propensity Matching war das Alter in der Zytokin-Adsorber-Gruppe (n=68) mit einem Median von 63,4 Jahren [53,6-70,9] vergleichbar mit dem in der Kontrollgruppe (62,21 [51,06-74,06]; p=0,432).

Auch hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich nach dem Matching kein signifikanter Unterschied. Mit 82,4 % (n=56) Männern in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und 83,8 % (n=57) in der Kontrollgruppe sowie einem Frauenanteil von 17,6 % (n=12) in der Studien- und 16,2 % (n=11) in der Kontrollgruppe ist die Geschlechterverteilung vergleichbar (p=0,819).

Der BMI betrug zum Zeitpunkt der Operation in der Zytokin-Adsorber-Gruppe Zytokin-Adsorber-Gruppe im Median 26,0 kg/m² [23,0-28,0] und war in der Kontrollgruppe mit 26,58 kg/m² [23,54-28,79] vergleichbar (p=0,753). Beide Gruppen lagen im präadipösen Bereich.

Zudem betrug der EuroSCORE II im Median in der Zytokin-Adsorber-Gruppe 9 [6,0-12,0] und in der Kontrollgruppe 7 [6,0-11,0] und zeigt keine signifikanten präoperativen Risikounterschiede (p=0,555).

In der Zytokin-Adsorber-Gruppe weist kein Patient eine hochgradig eingeschränkte LVEF von < 30 % auf, während in der Kontrollgruppe zwei Patienten (2,9 %) mit einer derartigen Einschränkung vertreten sind (p = 0,154). Gleichzeitig zeigen 41,2% der Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe im Vergleich zu 33,8 % in der Kontrollgruppe eine mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion von 30-50% (p = 0,376).

Auch der Anteil der Patienten mit normaler LVEF war nach dem Matching vergleichbar mit 63,2% in der Kontroll- und 58,8% in der Zytokin-Adsorbergruppe (p = 0,598).

Eine Übersicht der gematchten demografischen Werte ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 / Demografie gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Alter	63,9 [51,6-72,7]		63,4 [53,6-70,9]		62,21 [51,06-74,06]		0,432
Geschlecht							0,819
Männlich	113/ 136	83,1 %	56/ 68	82,4 %	57/ 68	83,8 %	
Weiblich	23 / 116	16,9 %	12/ 68	17,6 %	11/ 68	16,2 %	
BMI	25,4 [23,0-28,0]		26,0 [23,0-28,0]		26,58 [23,54-28,79]		0,753
EuroSCORE II	8 [6,0-11,0]		9 [6,0-12,0]		7 [6,0-11,0]		0,555
LVEF <30%	2/ 136	1,5 %	0		2/ 68	2,9 %	0,154
LVEF 30-50%	51/ 136	37,5 %	28/ 68	41,2 %	23/ 68	33,8 %	0,376
LVEF >50%	83/ 136	61,0 %	40/ 68	58,8 %	43/ 68	63,2 %	0,598

4.1.2. Nebenerkrankungen

Es zeigt sich, dass 62,8 % (n = 64) der mit Zytokin-Adsorber operierten Patienten und 64,5 % (n = 316) der Kontrollgruppe unter einer bereits präoperativ beschriebenen arteriellen Hypertonie litten (p = 0,775).

Bei 33,3 % (n = 26) der Patienten mit Zytokin-Adsorber und bei 29,2 % (n = 143) der Kontrollgruppe lag eine Hyperlipidämie vor (p = 0,457).

Sowohl ein präoperativer Nikotinabusus (17,9 % (n=14) Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 21,8% (n=107); p=0,435) als auch eine präoperative COPD (9% (n=7) vs. 10.6% (n=52); p=0,66) wurde in beiden Gruppen vergleichbar häufig detektiert.

Diabetes mellitus bestand bei 23,1 % (n=18) der Zytokin-Adsorber-Gruppe. Im Vergleich litten 26 % (n=130) der Kontrollgruppe an Diabetes mellitus, wobei kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen bestand (p=0,519). Unter einer pAVK litten 7,7 % (n = 6) der Patienten in der Zytokin-Adsorber -Gruppe. Dies war bei 9,4 % (n = 46) der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall (p = 0,63).

Eine präoperative Niereninsuffizienz bestand bei über der Hälfte der Patienten in der Kontrollgruppe (55% (n=34)) und trat somit signifikant häufiger auf als in der Zytokin-Adsorbergruppe (43,6% (n=34)) (p=0,05).

Des Weiteren litten 23,1 % (n = 18) der Zytokin-Adsorber -Patienten nebst der Endokarditis unter einer KHK. Diese Konstellation trat in der Kontrollgruppe mit 29,4 % (n = 144) statistisch vergleichbar häufig auf (p = 0,252).

Alle obigen Aussagen lassen sich aus der Tabelle 3 (Nebenerkrankungen ungematcht) entnehmen.

Tabelle 3 / Nebenerkrankungen ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Hypertonie	365/ 568	64,3%	49/ 78	62,8%	316/ 490	64,5%	0,775
Hyperlipidämie	169/ 568	29,8%	26/ 78	33,3%	143/ 490	29,2%	0,457
Rauchen	121/ 568	21,3%	14/ 78	17,9%	107/ 490	21,8%	0,436
COPD	59/ 568	10,4%	7 / 78	9%	52 / 490	10,6%	0,66
Diabetes	148/ 568	26,1%	18/ 78	23,1%	130/ 490	26,5%	0,519
pAVK	52/ 568	9,2%	6 / 78	7,7%	46 / 490	9,4%	0,63
Niereninsuffizienz präOP	306/ 568	53,9%	34/ 78	43,6%	272/ 490	55,5%	0,05
KHK	162/ 568	28,5%	18/ 78	23,1%	144/ 490	29,4%	0,252

In Tabelle 4 werden die präoperativ bekannten Nebenerkrankungen nach Propensity Score Matching aufgelistet. Hier zeigt sich ein insgesamt gleiches Erkrankungsmuster. Hinsichtlich einer präoperativ bestehenden Niereninsuffizienz und einer bestehenden Diabetes-Erkrankung sind die Gruppen nach dem stattgehabtem Propensity Score Matching gleich (p = 1,000).

Tabelle 4 / Nebenerkrankungen gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Hypertonie	90/ 136	66,20%	42/ 68	61,80%	48/ 68	70,60%	0,277
Hyperlipidämie	46/ 136	33,80%	21/ 68	30,90%	25/ 68	36,80%	0,468
Rauchen	28/ 136	20,60%	13/ 68	19,10%	15/ 68	22,10%	0,671
COPD	14/ 136	10,30%	6 / 68	9,00%	8 / 68	11,80%	0,573
Diabetes	32/ 136	23,50%	16/ 68	23,50%	16/ 68	23,50%	1,000
pAVK	15/ 136	11,00%	5/ 68	7,4%	10/ 68	14,70%	0,167
Niereninsuffizienz präOP	60/ 136	44,10%	30/ 68	44,10%	30/ 68	44,10%	1,000
KHK	32/ 136	23,50%	13/ 68	19,10%	19/ 68	27,90%	0,225

4.1.3. Risikofaktoren

Bei der Analyse der präoperativen Risikofaktoren zeigen sich zwei Faktoren mit signifikantem Unterschied innerhalb der Subgruppen.

Bei 15,4 % (n=12) der Zytokin-Adsorber-Patienten bestand bereits präoperativ eine Dialysepflichtigkeit. Dies war signifikant seltener mit 9,2 % (n=45) in der Kontrollgruppe der Fall (p=0,031). Als weiterer signifikanter Risikofaktor stellte sich eine präoperativ stattgehabte perkutane Koronarintervention (PCI) heraus. Diese wurde in 9 % (n=7) häufiger bei den Zytokin-Adsorber-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe (8,2 % (n=40)) präoperativ durchgeführt (p=0,005).

Wie in der folgenden Tabelle 5 (Risikofaktoren ungematcht) zu sehen, existieren bezüglich künstlicher Herzklappe, kongenitalem Herzfehler, vorheriger Endokarditis, Immunsuppression, HIV-Erkrankung, Alkoholabusus, intravenöser Drogenabusus, Malignom und dem Bestehen einer aktiven Hepatitis keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (vgl. Tabelle 5)

Tabelle 5 / Risikofaktoren ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
präOP Dialysepflichtig	57/ 568	10%	12/ 78	15,40%	45/ 490	9,20%	0,031
Vorherige PCI	47/ 568	8,27%	7 / 78	9%	40/ 490	8,2%	0,005
Künstliche Herzklappe	125/ 568	22%	16/ 78	20,50%	109/ 490	22,20%	0,732
Kongenitaler Herzfehler	17/ 568	2,99%	1 / 78	1,30%	16/ 490	3,30%	0,42
Vorherige Endokarditis	33/ 568	5,81%	3 / 78	3,80%	30/ 490	6,10%	0,425
Immunsuppression	11/ 568	1,94%	2 / 78	2,60%	9 / 490	1,80%	0,665
HIV	12 / 568	2,1%	1 / 78	1,30%	11/ 490	2,20%	0,583
Alkoholabusus	51/ 568	8,98%	8 / 78	10,30%	43/ 490	8,80%	0,671
i.v. Drogenabusus	35/ 568	6,16%	7 / 78	9%	28/ 490	5,70%	0,266
Malignom	52/ 568	9,15%	5 / 78	6,40%	47/ 490	9,60%	0,365
Aktive Hepatitis	35/ 568	6,16%	4 / 78	5,10%	31/ 490	6,30%	0,683

Nach dem Propensity Score Matching zeigten sich im Vergleich der Kohorten, hinsichtlich der Risikofaktoren, keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich einer präoperativen Dialysepflicht (beide 14,7 %; n=10) und dem Vorhandensein eines kongenitalen Herzfehlers (beide 1,5 %; n=1) sind die Gruppen gleich (p=1,000). In der Kontrollgruppe hatten vergleichbar viele Patienten präoperativ eine PCI (13,0 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe; 16,2 % in der Kontrollgruppe; p=0,628). Nur 5,1 % des Gesamtkollektivs hatten in der Vorgeschichte bereits eine Endokarditis.

Bei näherer Betrachtung der Gruppe der Zytokin-Adsorber-Patienten, standen 2 Patienten (2,9 %) präoperativ unter Immunsuppression, dies war vergleichbar mit der Kontrolle (p=0,154). Auch eine HIV-Erkrankung trat in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (p=0,158).

Weiterhin bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich des anamnestischen Alkoholabusus (Zytokin-Adsorber-Gruppe: 10,3 % vs. Kontrollgruppe: 7,4 %, p=0,545) und/oder i.v. Drogenabusus in der Vorgeschichte (Zytokin-Adsorber-Gruppe: 10,3% vs. Kontrollgruppe: 5,9%; p=0,345). (vgl. Tabelle 3)

Tabelle 6 / Risikofaktoren gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
präOP Dialysepflichtig	20/ 136	14,70%	10/ 68	14,70%	10/ 68	14,70%	1,000
Vorherige PCI	20/ 136	14,70%	9/ 68	13,00%	11/ 68	16,20%	0,628
Künstliche Herzklappe	31/ 136	23,00%	15/ 68	22,10%	16/ 68	23,50%	0,838
Kongenitaler Herzfehler	2/ 136	1,50%	1/ 68	1,50%	1 / 68	1,50%	1,000
Vorherige Endokarditis	7/ 136	5,10%	3/ 68	4,40%	4/ 68	5,90%	0,697
Immunsuppression	2/ 136	1,50%	2/ 68	2,90%	0/ 68		0,154
HIV	5/ 136	3,70%	1/ 68	1,50%	4/ 68	5,90%	0,158
Alkoholabusus	12/ 136	8,80%	7/ 68	10,30%	5/ 68	7,40%	0,545
i.v. Drogenabusus	11/ 136	8,10%	7/ 68	10,30%	4 / 68	5,90%	0,345
Malignom	9/ 136	6,90%	4/ 68	5,90%	5 / 68	7,40%	0,730
Aktive Hepatitis	10/ 136	7,40%	4/ 68	5,90%	6 / 68	8,80%	0,511

4.2. Klinische Manifestation

Die klinische Manifestation der Endokarditis zeigte sich in den Subgruppen signifikant unterschiedlich. Zum einen wurden die Patienten, bei denen später perioperativ ein Zytokin-Adsorber eingesetzt wurde, signifikant seltener mit Fieber auffällig als Patienten in der Kontrollgruppe (26,9 % n=21 vs. 65,3 % n=320; $p < 0,001$). Zum anderen fielen die Patienten in der Zytokin-Adsorbergruppe mit 23,1 % (n=18) signifikant seltener mit einer Sepsis auf als die Kontrollpatienten mit 45,3 % (n=222; $p < 0,001$).

Hinsichtlich einer präoperativen Bakteriämie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch bezüglich neurologischer Symptomatik, dem präoperativen Einsatz von Katecholaminen, dem präoperativen Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe, der Notwendigkeit einer präoperativen invasiven Beatmung, dem Auftreten eines Myokardinfarkts und dem Nachweis von septischen Embolien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen. In Tabelle 7 (Klinische Manifestation ungematcht) sind die obigen Aussagen nachzuvollziehen.

Tabelle 7 / Klinische Manifestation ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Fieber	341/ 568	60,04%	21/ 78	26,90%	320/ 490	65,30%	<0.001
Bakteriämie	387/ 568	68,13%	48/ 78	61,50%	339/ 490	69,20%	0,178
Sepsis	240/ 568	42,25%	18/ 78	23,10%	222/ 490	45,30%	<0.001
Neurologische Symptomatik	155/ 568	27,29%	17/ 78	21,80%	138/ 490	28,20%	0,241
präOP Katecholamine	70/ 568	12,32%	10/ 78	12,80%	60/ 490	12,2%	0,886
präOP IABP	3/ 568	0,53%	0/ 78		3/ 490	0,60%	0,488
präOP Intubation	83/ 568	14,61%	12/ 78	15,40%	71/ 490	14,50%	0,835
Myokardinfarkt	13/ 568	2,29%	1 / 78	1,30%	12/ 490	2,40%	0,522
Septische Embolie	186/ 568	32,75%	26/ 78	33,30%	160/ 490	32,70%	0,605

Die klinische Manifestation der Endokarditis unterschied sich in den Kohorten nach Propensity Score Matching in keinem weiteren Parameter signifikant.

Insbesondere in Bezug auf Sepsis und Fieber bestand nach dem Matching kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dies kann in der folgenden Tabelle 8 (Klinische Manifestation) nachvollzogen werden.

Tabelle 8 / Klinische Manifestation gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Fieber	37/ 136	27,20%	19/ 68	27,90%	18/ 68	26,50%	0,847
Bakteriämie	74/ 136	54,40%	42/ 68	61,80%	32/ 68	47,10%	0,085
Sepsis	40/ 136	29,40%	15/ 68	22,10%	25/ 68	36,80%	0,060
Neurologische Symptomatik	35/ 136	25,70%	16/ 68	23,50%	19/ 68	27,90%	0,556
präOP Katecholamine	19/136	14,00%	7 / 68	10,30%	12/ 68	17,60%	0,216
präOP IABP	1 / 136	0,70%	0 / 68		1 / 68	1,50%	0,238
präOP Intubation	20/ 136	14,70%	9 / 68	13,20%	11/ 68	16,20%	0,628
Myokardinfarkt	1 / 136	0,70%	1 / 68	1,50%	0 / 68		0,238
Septische Embolie	44/ 136	32,40%	23/ 68	33,80%	21/ 68	30,90%	0,931

4.2.1. Manifestation an der betroffenen Klappe

Wie in Tabelle 9 (Klappenbefallsmuster ungematcht) zu sehen, gab es hinsichtlich des Klappenbefallsmusters vor dem Matching keine signifikanten Unterschiede. Am häufigsten, mit ca. 40% lag eine Aorten- bzw. Mitralklappenendokarditis vor, gefolgt von einer Trikuspidalklappenendokarditis.

Tabelle 9 / Klappenbefallsmuster ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Vegetationsnachweis	454/ 559	81,21%	61/ 75	81,30%	391/ 484	81,20%	0,978
Aortenklappe	235/ 568	41,37%	31/ 78	39,70%	204/ 490	41,60%	0,753
Mitralklappe	221/ 568	38,90%	33/ 78	42,30%	188/ 490	38,40%	0,507
Trikuspidalklappe	30/ 568	5,28%	3 / 78	3,80%	27/ 490	5,50%	0,542
Davon Prothesenbefall	124/ 555	22,34%	16/ 76	21,05%	108/ 479	22,55%	0,771
Aortenklappenprothese	96/ 568	16,90%	12/ 78	15,40%	84 / 490	17,10%	0,7
Mitralklappenprothese	26/ 568	4,58%	4 / 78	5,10%	22 /490	4,50%	0,802

Das Klappenbefallsmuster der gematchten Subgruppen wird im Folgenden charakterisiert.

Eine Vegetationsnachweis gelang bei 80,3 % der Zytokin-Adsorber-Patienten und bei 70,6 % der Kontrollgruppe (p=0,192).

In 39,7 % der Fälle der Zytokin-Adsorber-Gruppe war die Aortenklappe befallen. Dies war bei 35,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall (p= 0,595).

Die Mitralklappe war mit 41,2 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und mit 39,7 % in der Kontrollgruppe ähnlich häufig befallen (p=0,861) und stellt im Gesamtkollektiv den häufigsten Manifestationsort einer Linksherzendokarditis dar. Im Vergleich dazu trat die Rechtsherzendokarditis in Form eines Trikuspidalklappen-Befalls nur bei 3 Patienten pro Gruppe auf und ist damit insgesamt eher seltener (jeweils 4,4 %; p=1,000).

In 23,3 % aller Fälle war eine Klappenprothese endokarditisch betroffen. Auch bei 22,7 % der Patienten aus der Zytokin-Adsorber-Gruppe und bei 23,9 % der Patienten aus der Kontrollgruppe war dies der Fall ($p=0,875$). Die Aortenklappenprothese war mit 17,6 % im Gesamtkollektiv deutlich häufiger betroffen als eine Mitralklappenprothese (5,1 %). Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die Daten sind in Tabelle 10 (Klappenbefallsmuster gematcht) zusammengefasst.

Tabelle 10 / Klappenbefallsmuster gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Vegetationsnachweis	101/ 134	75,37%	53/ 66	80,30%	48/ 68	70,60%	0,192
Aortenklappe	51/ 136	37,50%	27/ 68	39,70%	24/ 68	35,30%	0,595
Mitralklappe	55/ 136	40,40%	28/ 68	41,20%	27/ 68	39,70%	0,861
Trikuspidalklappe	6 / 136	4,40%	3 / 68	4,40%	3 / 68	4,40%	1,000
Prothesenbefall	31/ 136	23,30%	15/ 68	22,70%	16/ 68	23,90%	0,875
Aortenklappenprothese	24/ 136	17,60%	11/ 68	16,20%	13/ 68	19,10%	0,653
Mitralklappenprothese	7/ 136	5,10%	4/ 68	5,90%	3/ 68	4,40%	0,697

4.3. Operation

Bei der Analyse der ungematchten Operationsdaten zeigt sich, dass, die Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe, wie in Tabelle 12 dargestellt, signifikant häufiger einer dringlichen Operation unterzogen werden mussten als die Patienten der Kontrollgruppe. Zwar war der Anteil an Notfallindikationen in beiden Gruppen vergleichbar (6,67 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 6,97 % in der Kontrollgruppe, $p = 0,924$), jedoch wurde in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit 24,00 % ein signifikant höherer Anteil der Patienten dringlich operiert als in der Kontrollgruppe (13,73 %, $p = 0,021$). Darüber hinaus wurde in der Zytokin-Adsorber-Gruppe ein signifikant höherer Anteil der Patienten elektiv innerhalb von zwei Wochen operiert (61,33 % vs. 47,95 %, $p = 0,031$). In der Kontrollgruppe hingegen wurden mehr Patienten elektiv innerhalb von zwei bis vier Wochen und später als vier Wochen operiert. Der Chi-Quadrat-Test ergab, wie in Tabelle 11 gezeigt, für beide Merkmale signifikante Ergebnisse.

In etwa gleich vielen Fällen wurde nebst der endokarditisch betroffenen Klappe, eine Kombinationsoperation im Sinne einer begleitenden Bypassoperation oder der Rekonstruktion/ Ersatz einer nicht endokarditisch betroffenen Klappe durchgeführt. (vgl. Tabelle 11) Bei der Analyse der Operationszeit, definiert als Zeitraum zwischen Hautschnitt und Hautnaht, fällt auf, dass die Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit 236 Minuten [179,5 - 298,5] im Median signifikant länger operiert wurden als die Kontrollpopulation mit 201 Minuten [159 - 259] ($p = 0,04$). Passend zur längeren Operationszeit verbrachten die Zytokin-Adsorber-Patienten mit im Median 135,5 Minuten [91 - 191] auch eine signifikant längere Zeit an der Herz-Lungen-Maschine als die Kontrollgruppe mit 115 Minuten [86,5 - 150] ($p=0,019$). Auch die Klemmzeit, definiert als Zeitpunkt zwischen Abklemmen der Aorta ascendens und Öffnen der Aortenklammer, zeigt sich in der Zytokin-Adsorber-Kohorte mit 86 [59 - 120,75] Minuten signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 76 Minuten [57 - 98,5] ($p = 0,036$).

Tabelle 11 / Operationsdaten ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Operative Dringlichkeitsstufe							
Elektiv > 4 W	62 / 563	11,01%	1/ 75	1,33%	61/ 488	12,50%	0,004
Elektiv 2-4 W	97/ 563	17,23%	5/ 75	6,67%	92/ 488	18,85%	0,009
Elektiv < 2 W	280/ 563	49,73%	46/ 75	61,33%	234/ 488	47,95%	0,031
Dringlich 24-72h	85/ 563	15,09%	18/ 75	24,00%	67/ 488	13,73%	0,021
Notfall <24 h	39/ 563	6,93%	5 / 75	6,67%	34/ 488	6,97%	0,924
Kombinationseingriff	231/ 559	41,32%	31/ 75	41,33%	200/ 486	41,15%	0,976
OP-Zeit in Minuten	205	[160-265]	236	[179,5-298,5]	201	[159-259]	0,04
HLM-Zeit in Minuten	116	[87-156]	135,5	[91-191]	115	[86,5-150]	0,019
Klemm-Zeit in Minuten	77	[58-100]	86	[59-120,75]	76	[57-98,5]	0,036

Bei der Analyse der Operationsdaten im gematchten Kollektiv zeigte sich, dass 61,8 % Patienten des Gesamtkollektivs (63,2 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 60,3 % in der Kontrollgruppe) elektiv innerhalb von zwei Wochen nach Diagnosestellung operiert wurden ($p = 0,724$). Darüber hinaus wurden bei 23,5 % der Zytokin-Adsorber-Gruppe die Operation als dringlich eingestuft, dies war vergleichbar mit 17,6 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,396$). Auch die Häufigkeit einer notfallmäßigen Operation war nach dem Matching vergleichbar (4,4 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 7,0 % in der Kontrollgruppe) ($p = 0,466$). Bei 37,31 % aller Patienten wurde ein Kombinationseingriff durchgeführt, der die Revision einer weiteren Klappe oder der Installation von Bypässen umfasste. Hier bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,892$).

Die mediane Operationsdauer, definiert ab Zeitpunkt des Hautschnittes bis zur Hautnaht, betrug im Gesamtkollektiv 220,5 Minuten [167,0 - 274,5]. In der Zytokin-Adsorber-Gruppe betrug sie median 234,5 Minuten [169,5 - 299,5] und war damit vergleichbar mit der medianen Dauer in der Kontrollgruppe mit 202,5 Minuten [63,3 - 266,8] es besteht keine statische Signifikanz ($p = 0,102$).

Auch die Bypasszeit an der Herz-Lungen-Maschine war mit 135,5 Minuten [91,3 - 189,3] in der Filtergruppe vergleichbar mit der Kontrollgruppe [92,0 - 165,5]. Auch hier liegt der p-Wert mit 0,331 oberhalb des Signifikanzniveaus. Die Ischämiezeit,

definiert als Zeitraum zwischen Schließen und Öffnen der Aortenklemme, war mit medianen 86 Minuten [59,0 - 117,8] im Studienkollektiv vergleichbar mit der Kontrollgruppe mit 80 Minuten [60,0 - 110,0] ($p = 0,0456$).

Alle Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 12 (Operation gematcht) dargestellt.

Tabelle 12 / Operation gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Operative Dringlichkeitsstufe							
Elektiv > 4 W	5	4,00%	1	1,50%	4	5,90%	0,172
Elektiv 2-4 W	11	8,10%	5	7,40%	6	8,80%	0,753
Elektiv < 2 W	84	61,80%	43	63,20%	41	60,30%	0,724
Dringlich 24-72h	28	20,60%	16	23,50%	12	17,60%	0,396
Notfall <24 h	8	5,90%	3	4,40%	5	7,00%	0,466
Kombinationseingriff	50/ 134	37,31%	25/ 65	38,46%	25/ 67	37,31%	0,892
OP-Zeit in Minuten	220,5	[167,0-274,5]	234,5	[169,5-299,5]	202,5	[163,3-266,8]	0,102
HLM-Zeit in Minuten	130,5	[92,0-170,0]	135,5	[91,3-189,3]	119,5	[92,0-165,5]	0,331
Klemm-Zeit in Minuten	82	[60,0-111,0]	86	[59,0-117,8]	80	[60,0-110,0]	0,456

4.4. Postoperativer Verlauf

4.4.1. Postoperativer stationärer Verlauf

Wie in Tabelle 13 (postoperativer Verlauf ungematcht) dargestellt, verstarben insgesamt 162 Patienten im Verlauf des Follow-ups, was 28,52 % der gesamten Patientenkohorte entspricht. Davon entfallen 15 Verstorbene auf die Zytokin-Adsorber-Kohorte (19,23% der Zytokin-Adsorber-Kohorte) und 147 auf die Kontrollgruppe (30% der Kontrollgruppe). Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben 83 Patienten. Davon 10 Patienten aus der Zytokin-Adsorber-Gruppe (23,26 %) und 73 (24,58 %) aus der Kontrollgruppe ($p=0,850$).

Im Zeitraum vom 31. bis 365. postoperativem Tag verstarben 52 (24,88 %) aller bis dahin nachverfolgten Patienten. In der Zytokin-Adsorber-Kohorte verstarben 4 Patienten (19,05 %), während in der Kontrollgruppe 48 Patienten verstarben (25,53 %). Dieser numerische Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,514$).

Bei 15 (19,23 %) Patienten in der Zytokin-Adsorber-Kohorte und 77 (15,78 %) Patienten in der Kontrollgruppe wurde im Verlauf eine Rethorakotomie durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,443$). In der Zytokin-Adsorber-Kohorte war bei 16 (20,51 %) der Patienten eine Punktionsdilations-Tracheotomie im intensivstationären Verlauf notwendig, verglichen mit 74 in der Kontrollgruppe (15,16 %) ($p = 0,23$). Im postoperativen Verlauf wurde bei 9 (11,54 %) der Zytokin-Adsorber-Patienten und bei 48 (9,82%) Patienten der Kontrollgruppe eine Herzschrittmacher-Implantation durchgeführt ($p = 0,638$). Auch im Hinblick auf das Auftreten eines postoperativen Myokardinfarktes sowie neurologischen Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Während bei 174 (35,58 %) der Patienten in der Kontrollgruppe ein postoperatives Nierenversagen auftrat, war dies in der Zytokin-Adsorber-Gruppe signifikant seltener mit 14 Patienten (18,18 %) der Fall ($p=0,003$).

Die ungematchten Patienten der Zytokin-Adsorber-Kohorte wurden im Median für 47,7 Stunden beatmet, vergleichbar mit der Kontrollgruppe, die 21,13 Stunden beatmet war ($p = 0,113$). Zudem verblieben die Patienten aus der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem Median von 6,5 Tage signifikant länger auf der Intensivstation im Vergleich zu den Patienten aus der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 13 / postoperativer Verlauf ungematcht

	Alle Patienten (n=568)		Zytokin-Adsorber (n=78)		Kontrollgruppe (n=490)		p-Wert
Verstorben in-hospital (1-30d)	83/ 340	24,41%	10/ 43	23,26%	73/ 297	24,58%	0,850
Verstorben 31-365d postop	52/ 209	24,88%	4 / 21	19,05%	48/ 188	25,53%	0,514
Verstorben >365d	27/ 155	17,42%	1 / 17	5,88%	26 / 138	18,84%	0,184
Rethorakotomie	92/ 566	16,25%	15/ 78	19,23%	77/ 488	15,78%	0,443
Tracheotomie	90/ 566	15,90%	16/ 78	20,51%	74/ 488	15,16%	0,23
SM-Implantation	57/ 567	10,05%	9/ 78	11,54%	48/ 489	9,82%	0,638
Myokardinfarkt	3 / 565	0,53%	1 / 78	1,28%	2 / 487	0,41%	0,326
Cerebrovascular Accident	32 / 565	5,66%	4 / 78	5,12%	28/ 487	5,75%	0,826
Postoperatives Nierenversagen	188/ 566	33,22%	14/ 77	18,18%	174/ 489	35,58%	0,003
Beatmungsstunden	22	[12-117,3]	47,7	[10,25-189,91]	21,13	[12-107,37]	0,113
Dauer der Intensivmedizinischen Behandlung (d)	5	[2-10]	6,5	[3-17,5]	4,5	[2-9]	<0,001

Von den 136 gematchten Patienten verstarben insgesamt 35 (25,73%) - davon 13 (19,18%) in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und 22 (32,35%) in der Kontrollgruppe. Wie in der nachfolgenden Tabelle 14 ersichtlich, verstarben hiervon 19 Patienten (19,38 %) innerhalb der ersten 30 Tage. (vgl. Tabelle 14) Ein genauerer Vergleich der Gruppen zeigt, dass mit einem Anteil von 19,51 % nahezu ebenso viele Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe innerhalb der ersten 30 Tage verstarben wie in der Kontrollgruppe (19,29 %; $p = 0,979$). Im Zeitraum vom 31. bis 365. Postoperativen Tag verstarben 19,05 % der 13 Verstorbenen aus der Zytokin-Adsorber-Gruppe. In der Kontrollgruppe war der Anteil mit 32,00 % vergleichbar ($p = 0,319$). Nach dem 366. postoperativen Tag verstarben nur noch vier weitere Patienten aus dem gematchten Kollektiv. Davon entfallen drei auf die Kontrollgruppe (17,65 %) und einer auf die Zytokin-Adsorber-Kohorte (5,88 %). Der p-Wert betrug 0,287.

Bei 24 (17,60 %) der Patienten war eine Rethorakotomie im stationären Verlauf notwendig. Hierbei waren mit 14 (21,21 %) mehr Patienten der Zytokin-Adsorber-Kohorte betroffen als in der Kontrollgruppe mit 10 (14,70 %), jedoch ohne statistische Relevanz ($p=0,368$).

Insgesamt wurde zum Beatmungs-Weaning bei 29 (21,30 %) der Patienten eine Tracheotomie durchgeführt. Verglichen mit 16 Patienten (23,50 %) in der Zytokin-Adsorber-Gruppe war dies vergleichbar mit den 13 Patienten in der Kontrollgruppe (19,10 %) ($p=0,530$).

Eine SM-Implantation war bei 8 (11,80 %) der Patienten in der Zytokin-Adsorber und bei 5 (7,40 %) der Patienten in der Kontrollgruppe notwendig ($p=0,382$).

Des weiteren trat bei zwei Patienten im postoperativen stationären Verlauf ein Myokardinfarkt auf. Hiervon sind mit jeweils 1 Patient beide Kohorten gleichermaßen betroffen.

Im stationären Verlauf kam es bei 4 Patienten (5,90 %) der Zytokin-Adsorber-Gruppe zu einem cerebrovaskulärem Ereignis. Dies war ähnlich häufig in der Kontrollgruppe. Hier war dies bei 3 Patienten (4,40 %) der Fall. Der p-Wert beträgt 0,697. Nach dem Matching glich sich die Häufigkeit eines postoperativen Nierenversagens in beiden Gruppen an 20,60 % ($n = 14$) in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 22,10 % ($n = 15$) in der Kontrollgruppe ($p=0,869$).

Die postoperative Beatmungsdauer betrug im gematchten Gesamtkollektiv im Median 32,1 Stunden [10,6-151,0]. Die Zytokin-Adsorber-Patienten wurden mit 45,9 Stunden [9,7-191,9] statistisch nicht signifikant länger nachbeatmet als die Patienten in der Kontrollgruppe mit medianen 20,6 Stunden [11-111,2] ($p=0,315$), unabhängig von einer möglichen klinischen Relevanz.

Die Dauer der intensivmedizinischen Komplex-Behandlung war in der Zytokin-Adsorber-Gruppe im Median 8 Tage [4-19] und somit signifikant länger als mit 4 Tagen [2-9] in der Kontrollgruppe ($p=0,003$).

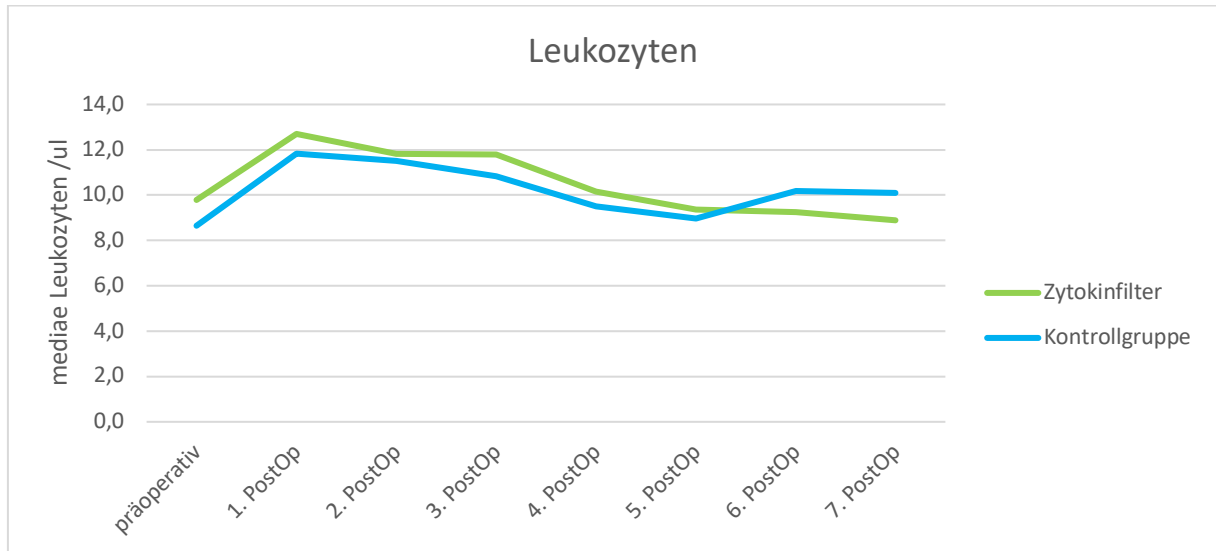
Tabelle 14 / postoperativer Verlauf gematcht

	Alle Patienten (n=136)		Zytokin-Adsorber (n=68)		Kontrollgruppe (n=68)		p-Wert
Verstorben in-hospital (1-30d)	19/ 98	19,38%	8 / 41	19,51%	11/ 57	19,29%	0,979
Verstorben 31-365d postop	12/ 46	26,09%	4 / 21	19,05%	8 / 25	32,00%	0,319
Verstorben >365d postop	4 / 34	11,76%	1 / 17	5,88%	3 / 17	17,65%	0,287
Rethorakotomie	24/ 134	17,60%	14/ 66	21,21%	10/ 68	14,70%	0,368
Tracheotomie	29/ 136	21,30%	16/ 68	23,50%	13 / 68	19,10%	0,530
SM-Implantation	13/ 136	9,60%	8 / 68	11,80%	5 / 68	7,40%	0,382
Myokardinfarkt	2 / 136	1,50%	1 / 68	1,50%	1 / 68	1,50%	1,000
Cerebrovascular Accident	7 / 136	5,10%	4 / 68	5,90%	3 / 68	4,40%	0,697
Postoperatives Nierenversagen	29/ 136	21,50%	14/ 68	20,90%	15/ 68	22,10%	0,869
Beatmungsstunden (h)	32,1 [10,6-151,0]		45,9 [9,7-191,9]		20,6 [11-111,2]		0,315
Dauer der Intensivmedizinischen Behandlung (d)	6 [3-13]		8 [4-19]		4 [2-9]		0,003

4.4.2. Postoperativer Verlauf von Leukozyten und CRP

In Grafik 1 lässt sich erkennen, dass es am ersten postoperativen Tag zu einem deutlichen Anstieg der medianen Leukozytenanzahl kommt. Es bildet sich ein Plateau, welches ab nach dem dritten postoperativen Tag abfällt. Zwischen den Kohorten besteht kein signifikanter Unterschied.

Grafik 1/ Leukozytenverlauf



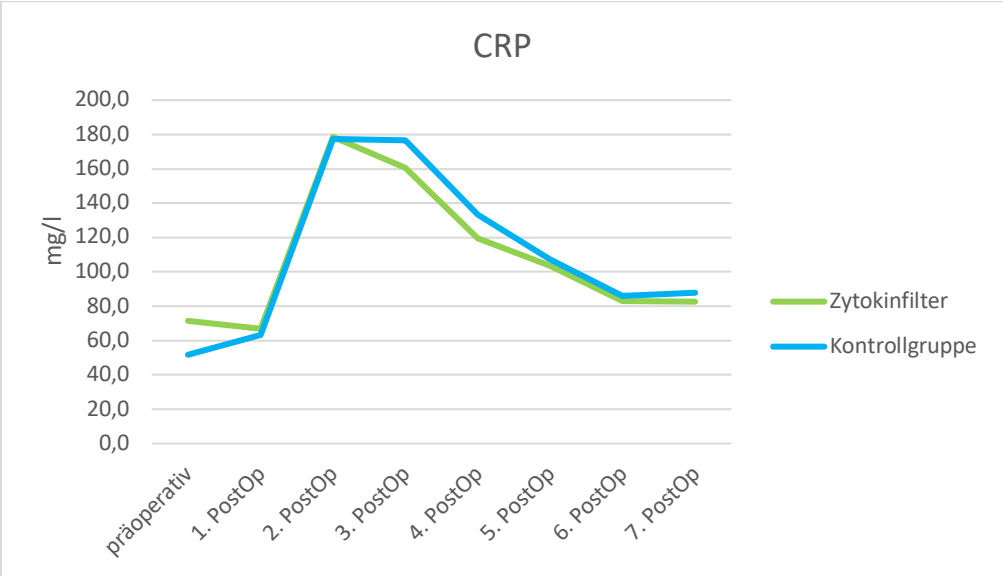
Anzahl Blutproben n

	präoperativ	1. PostOp	2. PostOp	3. PostOp	4. PostOp	5. PostOp	6. PostOp	7. PostOp
Zytokin-Adsorber	68	68	67	64	60	51	54	49
Kontrollgruppe	68	65	64	59	55	50	46	44

p-Wert	0,511	0,414	0,342	0,280	0,532	0,620	0,498	0,749
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Das mediane CRP verhält sich in beiden Kohorten sehr ähnlich. Es kommt postoperativ an Tag zwei zu einem sprunghaften Anstieg. In der Zytokin-Adsorber-Kohorte fällt der CRP-Wert schon am dritten Tag ab, während das CRP in der Kontrollgruppe erst am vierten postoperativen Tag fällt. Das CRP in der Zytokin-Adsorber-Gruppe zeigt sich an Tag vier etwas niedriger, während sich beide Gruppen an Tag fünf annähern. Als Zeichen der vorbestehenden Entzündungsreaktion im Rahmen der infektiösen Endokarditis zeigt sich das CRP bereits präoperativ stark erhöht. Im Mann-Whitney-U-Test werden für keinen der Tage signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen angegeben.

Grafik 2/ CRP-Verlauf



Anzahl Blutproben n

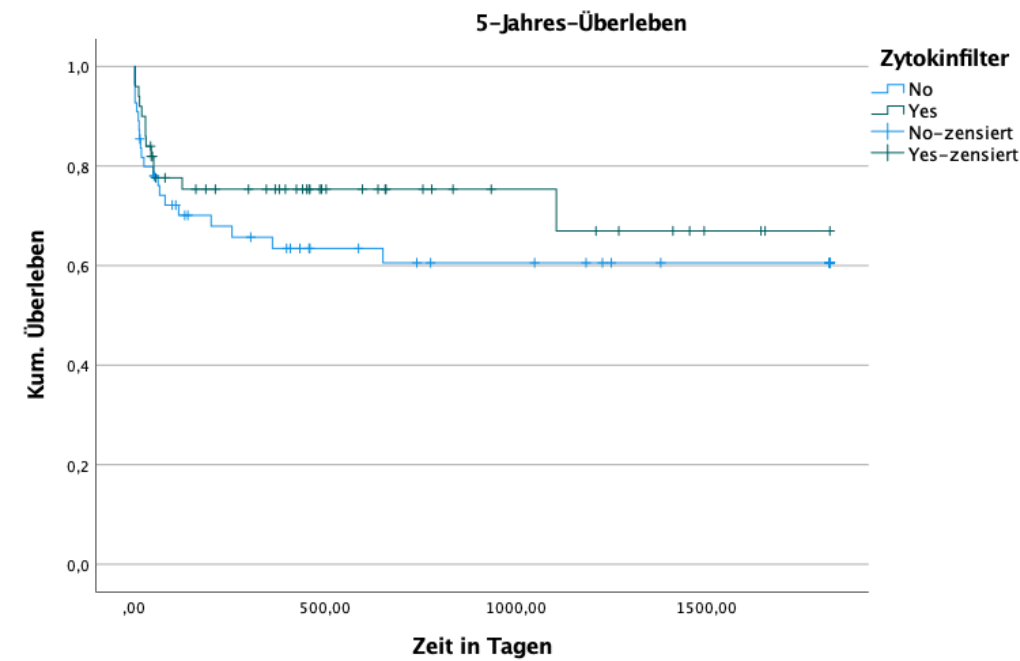
	präoperativ	1. PostOp	2. PostOp	3. PostOp	4. PostOp	5. PostOp	6. PostOp	7. PostOp
Zytokin-Adsorber	68	66	67	60	60	50	54	49
Kontrollgruppe	65	63	64	57	54	48	46	42
p-Wert	0,149	0,722	0,907	0,337	0,529	0,974	0,882	0,845

4.4.3. Überlebensanalyse

Zu der Analyse der Überlebensdauer wurde eine Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier erstellt. Es erfolgte die Unterscheidung zwischen Zytokin-Adsorber-Patienten und Kontrollgruppe. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Zytokin-Adsorber-Patienten 1324 Tage, mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1088-1559] Tagen,

während die mittlere Überlebenszeit in der Kontrollgruppe bei 1153 Tagen und einem 95 %-Konfidenzintervall von [918-1385] Tagen liegt. Aus der Kaplan-Meier Kurve lässt sich mittels Log-Rank-Test kein relevanter Unterschied im Langzeitüberleben ableiten ($p=0,304$).

Grafik 3/ 5-Jahres-Überleben



	Mittlere Überlebenszeit in Tagen		<i>p- Wert</i>
Zytokin-Adsorber	1324	KI [1088-1559]	0,304
Kontrollgruppe	1152	KI [918-1385]	

5. Diskussion

Die Daten unserer Beobachtungsstudie, in der der intraoperative Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei herzchirurgischen Patienten als „standard of care“ mit einem historischen Kollektiv ohne Zytokin-Adsorber verglichen wurde, zeigen, dass, Patienten, die aufgrund einer Endokarditis unter Verwendung eines Zytokin-Adsorbers operiert wurden, postoperativ in der Zytokin-Adsorber-Gruppe einen längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt aufwiesen, während in der Kontrollgruppe ein postoperatives Nierenversagen häufiger auftrat. Nach Angleichung der Gruppen mittels Propensity Score Matchings hinsichtlich der bereits präoperativ bestehenden Unterschiede ergaben sich, abgesehen von einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der Zytokin-Adsorber-Gruppe, keine weiteren relevanten Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Merkmale, wenn ein Zytokin-Adsorber verwendet wurde.

Bei Vergleich der präoperativen Merkmale zeigte sich, dass Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe verglichen zum Gesamtkollektiv präoperativ häufiger eine Dialyse benötigten, häufiger einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen worden sind und häufiger dringlich operiert werden mussten. Die Operationen gingen mit längeren Ischämie- und Operationszeiten einher. Zudem wiesen diese Patienten häufiger eine präoperativ eingeschränkte LVEF auf. In der Kontrollgruppe hingegen hatten die Patienten häufiger eine präoperative Niereninsuffizienz und zeigten eine ausgeprägtere klinische Manifestation in Form von Fieber und Sepsis. Nach Propensity Score Matching anhand dieser präoperativen Unterschiede zeigten sich die Gruppen auch hier vergleichbar.

5.1. Patientencharakteristika

5.1.1. Demografische Daten

Zur Einordnung unserer Daten bietet sich eine vergleichbaren Single-Center Studie aus Nürnberg an. In dieser Studie wurde bei 202 Patienten die intraoperative Hämoabsorption bei akuten, infektiösen Endokarditiden des linken Ventrikels untersucht.⁵⁶

In Nürnberg wurde ebenfalls ein 1:1 Propensity-Score Matching durchgeführt.⁵⁶ Ein Vergleich unserer 136 Patienten mit den verbliebenen 198 aus Nürnberg zeigt, dass das durchschnittliche Alter der Hämoabsorptions-Kohorte mit 63,4 Jahren und in der Kontrollgruppe mit 62,2 Jahre in der Kontrollgruppe jünger war als das Alter in der Kontroll- und Zytokin-Adsorber-Gruppe in Nürnberg, das 68 Jahre betrug.⁵⁶ Die Geschlechterverteilung in unserer gematchten Zytokin-Adsorber-Gruppe (82,4 %) und unserer und Kontrollgruppe (83,8 %) war im Vergleich zur Nürnberger Studie (79,8 %) in der Kontrollgruppe und 81,8 % in der Hämoabsorptionsgruppe) ebenfalls vergleichbar.⁵⁶ Der präoperative EuroSCORE II lag in unserer Zytokin-Adsorber-Gruppe im Median bei 9, während er in der Zytokin-Adsorber-Gruppe aus Nürnberg 9,89 lag.⁵⁶ In unserer Kontrollgruppe wurde ein Median von 7 ermittelt, während in Nürnberg ein Wert von 8,9 ermittelt wurde.⁵⁶ Die risiko-adjustierte, patientenindividuelle Mortalität bei herzchirurgischen Eingriffen war in den Zytokin-Adsorber-Gruppen statistisch nicht signifikant erhöht.⁵⁶

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wies in unserer Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem Wert von 41,2 % (LVEF < 50 %) eine signifikant höhere Einschränkung auf als in der Zytokin-Adsorber-Gruppe aus Nürnberg, in der lediglich 23,2 % der Fälle betroffen waren.⁵⁶

Im Vergleich zur REMOVE Studie, einer multizentrischen, randomisierten und nicht verblindeten prospektiven unabhängigen Studie, die an 14 kardiochirurgischen Kliniken in Deutschland durchgeführt wurde, ergeben sich leichte Unterschiede zu dem ungematchten Studienkollektiv unserer Studie. Auch hier wies die Patientengruppe ein durchschnittliches Alter von circa 69 Jahren auf.⁵¹ Allerdings war der Anteil an weiblichen Patienten mit 25,9 % in der REMOVE Studie höher als in unserem Kollektiv (16,9 %) sowie in dem Nürnberger Studienkollektiv.^{51,56} Hinsichtlich der präoperativen linksventrikulären Pumpfunktion wurden in der REMOVE-Studie keine Angaben gemacht. Der präoperative EuroSCORE II, der in der Hämoabsorptionsgruppe einen Median von 19,1 und in der Kontrollgruppe einen Median von 20,2 aufwies, war jedoch mehr als doppelt so hoch wie in unserer Studie.⁵¹ Dies deutet auf ein insgesamt morbideres Patientenkollektiv in der REMOVE-Studie hin.

Die höhere Prävalenz der infektiösen Endokarditis beim männlichen Geschlecht in Westeuropa entspricht den aktuellen Ergebnissen der wissenschaftlichen Studienlage.^{19,57} Ein möglicher Erklärungsansatz für die erhöhte Erkrankungsrate bei Männern könnte in immunologischen Faktoren liegen. Androgene besitzen einen suppressiven Effekt auf sowohl die humorale als auch die zellvermittelte Immunantwort.⁵⁸ Dies führt zu einer besseren Immunabwehr bei Frauen, was jedoch auch mit einer höheren Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern assoziiert wird.⁵⁹

In einer umfassenden retrospektiven dänischen Studie wurden 6259 Patienten mit infektiöser Endokarditis aus dem dänischen Zentralregister hinsichtlich des Geschlechterunterschieds untersucht.⁶⁰ Dabei zeigte sich eine geringer Operationsrate bei Patientinnen mit IE im Vergleich zu ihren männlichen Pendants was auf das höheren Durchschnittsalter sowie eine stärkere Frailty der weiblichen Kohorte zurückzuführen ist.⁶⁰ Diese Gründe könnten zusätzlich zu der insgesamt niedrigen Frauenquote in der Studie eine Rolle gespielt haben.

5.1.2. Risikofaktoren und Nebenerkrankungen

Bezüglich des Nebenerkrankungsprofils ergaben sich innerhalb unserer Subgruppen – mit Ausnahme einer erhöhten Anzahl von Patienten mit präoperativen Niereninsuffizienz in der Kontrollgruppe (55,5 % gegenüber 43,6% in der Zytokin-Adsorber-Gruppe) – keine signifikanten Unterschiede. Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings wiesen die Subgruppen eine vergleichbare Verteilung der Risikofaktoren auf.

In unserer Studie war auffällig, dass in der Zytokin-Adsorptions-Gruppe 15,4 % der Patienten bereits präoperativ dialysepflichtig waren, während dies in der Kontrollgruppe nur mit 9,2 % der Fall war. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant. Diese Beobachtung könnte möglicherweise mit einer Veränderung der Infektionswege in den letzten Jahren in Verbindung stehen. Es ist bekannt, dass nosokomiale infektiöse Endokarditiden in jüngerer Zeit zugenommen haben, wobei Shunts in der Hämodialyse als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis gelten.²

In der Single-Center-Studie von Kalisnik et al. aus Nürnberg zeigt sich, dass die Patienten in der Kontrollgruppe mit einer präoperativen medianen eGFR von 62 ml/min und in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einer medianen eGFR von 52 ml/min bereits präoperativ unterschiedliche Nierenfunktionen aufwiesen.⁵⁶ Diese Beobachtung entspricht dem Risikoprofil eines klassischen Endokarditis-Patienten.^{2,56}

Im Hinblick auf eine Diabetes mellitus Erkrankung zeigten unsere Daten (Zytokin-Adsorber, gematcht 23,5 %) eine vergleichbare Tendenz zu denen von Kalisnik et al. (Zytokin-Adsorber, gematcht 23,2 %), jedoch waren die Werte etwas als in der REMOVE-Studie (Zytokin-Adsorber, 20,3 %).^{51,56} Eine Diabetes mellitus Erkrankung, insbesondere bei unzureichend eingestelltem Blutzucker, gilt aufgrund der daraus resultierenden dysfunktionalen Immunantwort als ein gesicherter Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Endokarditis.^{2,61,62}

5.2. Klinische Manifestation

Bei der Betrachtung der ungematchten Daten in unserer Studie fällt auf, dass die Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe präoperativ signifikant seltener Fieber und Sepsis aufwiesen als die Patienten in der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zum EURO-ENDO Register der ECS fällt auf, dass in der vorliegenden Studie mit 26,90 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und 65,30 % in der Kontrollgruppe, deutlich weniger Patienten Fieber aufwiesen als in der EURO-ENDO Auswertung 2019 (77,7 %).¹⁹ Denkbar wäre, dass die Patienten aufgrund der oftmals schon in den peripheren Zuweiser-Kliniken initiierten antibiotischen Therapie fieberfrei verlegt wurden. Zudem ist ein Informationsverlust anzunehmen, da in der Studie lediglich das Fieber erfasst wurde, welches in Patientenkurven oder in externen Arztbriefen dokumentiert war.

Bezüglich des Risikofaktors „Sepsis“ ist zu beachten, dass sich die Definition von Sepsis während der Erhebung des Registers verändert hat.⁶³ Dieser Risikofaktor wurde in der Regel aus den Arztbriefen der Zuweiser Klinik erfasst, wobei es sich zumeist um internistische Abteilungen handelte. Im Jahr 2016 erfolgte eine Neubewertung des Sepsis Begriffs, der seit 2001 bestand.⁶⁴ Dabei wurde zwischen

„schwere Sepsis“ mit Organversagen und „septischem Schock“ bei Kreislauf Kompromittierung unterschieden.⁶⁴ Diese alte Definition basierte im Wesentlichen auf dem Vorliegen der SIRS-Kriterien.⁶⁴ Es wurde jedoch festgestellt, dass die SIRS-Kriterien nicht nur bei infektiöser Genese, sondern auch bei nicht-infektiösen Triggern, wie etwa nach Trauma, akuter kardialer Dekompensation, myokardialer Ischämie oder Lungenarterienembolie positiv ausfallen konnten, diese Kriterien galten zwar als sensitiv, jedoch nur als wenig spezifisch.⁶⁵

Seit 2016 wurde Sepsis als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Immunantwort auf eine Infektion“ definiert.⁶³ In diesem Kontext wurden die SIRS-Kriterien obsolet, während der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) in das Zentrum der diagnostischen Kriterien rückte.⁶³ Die geänderte Sepsis-Definitionen könnte daher ursächlich für den signifikanten Unterschied sein, da das historische Kontrollgruppen Kollektiv noch anhand der alten Sepsis-Definition erfasst wurde. Nach Matching zeigte sich dieser Aspekt zwischen den Kohorten als nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Für diese Hypothese spricht auch die vergleichbare und statistisch nicht unterschiedliche Notwendigkeit einer präoperativen Katecholamin-Therapie. In der vorliegenden Studie war eine präoperative Katecholamin-Therapie bei 10,30 % der Patienten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und bei 17,60 % der Patienten in der Kontrollgruppe erforderlich (gematchte Daten). In der vergleichbaren Nürnberger Studie war dies bei 35,40 % der Kontrollgruppe und 40,80 % der Zytokin-Adsorber der Fall.⁵⁶ Hinsichtlich dieses Aspektes scheinen die Patienten in der vorliegenden Studie präoperativ hämodynamisch stabiler gewesen zu sein. Die Notwendigkeit einer präoperativen invasiven Beatmung war jedoch insgesamt vergleichbar.⁵⁶ In der REMOVE-Studien wurde anstelle der präoperativen invasiven Beatmung und der Notwendigkeit einer präoperativen Katecholamin-Therapie der SOFA-Score als Marker für die Kreislaufstabilität herangezogen, sodass sich die Kollektive in Bezug auf diese Aspekte nicht miteinander vergleichen lassen.⁵¹

Bei der Betrachtung der Bakteriämie im ungematchten Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings gelang der Erregernachweis in der Gesamtheit aller Fälle nur bei 68,13 % der Fälle. Im Vergleich zu dem im Jahr 2022 publizierten Zahlen aus dem EURO-ENDO Register, in dem 83,2 % der Patienten Blutkultur-positiv waren, stellt dies zwar eine niedrigere Quote dar, jedoch war in der Gruppe der chirurgisch versorgten infektiösen Endokarditiden im EURO-ENDO-Register der Erregernachweis zu Beginn nur in 48,8 % der Fälle möglich.⁶⁶ In einem Teil der Blutkultur-negativen Endokarditiden kann mittels PCR und kultureller Anzucht des Operationsmaterials sekundär noch ein Erreger nachgewiesen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass laut den Autoren des EURO-Endo-Registers eine Limitation vorliegt, da nicht in allen Zentren molekulare PCR-Testungen des Klappenmaterials vorgenommen werden konnten.⁶⁶ In der hier vorliegenden Studie wurde diese Testung jedoch standardisiert durchgeführt. In einigen Fällen konnte jedoch auch im Operationsmaterial kein Erregernachweis erbracht werden. Eine Blutkultur-negative IE war im EURO-Endo Register mit einer erhöhten 30-Tage--Mortalität assoziiert.⁶⁶ In der spanischem GAMES-Studie konnte das Fehlen eines mikrobiologischen Nachweises als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte inhospitale Mortalität identifiziert werden, als mögliche Begründung wurde hier die erschwerte, nicht Erreger-spezifische und Resistogramm-gerechte antibiotische Therapie benannt.⁶⁷ Ebenfalls wurde in der Games Studie als häufige Ursache für eine Blutkultur-negative IE das Etablieren einer antibiotischen Therapie vor Blutkulturasservation benannt.⁶⁷ In dem vorliegenden gematchten Kollektiv war der Anteil an Blutkultur-positiven IE in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit 61,9 % zwar numerisch, jedoch statistisch nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 47,1 %. Die verspätete Abnahme von Blutkulturen könnte auch in der vorliegenden Studie eine Ursache für die höhere Zahl an Blutkultur-negativer IE darstellen, da die Patienten in der Regel sekundär ins Uniklinikum verlegt wurden und die antibiotische Therapie häufig extern initiiert worden war. Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich die Nachweismöglichkeiten im Verlauf des langen Erhebungszeitraums verbessert haben könnten.

Septische Embolisationen stellen eine häufige Komplikation der infektiösen Endokarditis dar, deren Inzidenz in der Literatur mit bis zu 20 bis 40 % angegeben wird.^{19,68} Im EURO-ENDO Register wurde eine Embolisationsrate von 25,3 % festgestellt, während in der vorliegenden Studie mit 32,75 % ein höherer Anteil der Patienten betroffen zu sein scheint. Es ist jedoch zu beachten, dass im EURO-ENDO-Register auch Patienten mit konservativ behandelter Endokarditis erfasst wurden.¹⁹ Nur 51,2 % der Patienten aus diesem Register wurden einem chirurgischen Behandlungspfad zugeführt, weshalb diese im Vergleich zu Patienten mit operationspflichtigem Befund möglicherweise weniger schwer erkrankt sind.¹⁹ In der Studie von Kalisnik et al. lag die Embolisationsrate nach Matching bei 20,2 % und war somit sowohl geringer als im EURO-ENDO-Register als auch in der vorliegenden Untersuchung. Ein möglicher Grund für die deutlich niedrigeren Zahlen könnte die Beschränkung auf Embolie-Ereignisse im Zeitraum von maximal drei Wochen präoperativ gewesen sein.⁵⁶

In dem vorliegenden untersuchten gematchten Patientenkollektiv kam es präoperativ bei 25,7 % der Patienten (23,5 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 27,9 % in der Kontrollgruppe) zu einer cerebrovaskulären Komplikation (Ischämie, Hämorrhagie, Mikroembolisation oder Abszedierung). Zwischen den untersuchten Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (23,5 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe vs. 27,9 % in der Kontrollgruppe ($p=0,556$)). Auch im Vergleich zur Nürnberger Studie von Kalisnik et al. war das vorliegend untersuchte Patientenkollektiv mit einer Rate von 25,7 % an präoperativen cerebrovaskulären Zwischenfällen vergleichbar.⁵⁶

5.2.1. Klappenbefallsmuster

Im Vergleich zur vorliegenden Studie, in der ein präoperativer Vegetationsnachweis bei 81,21 % aller Patienten im Gesamtkollektiv und bei 75,37 % der gematchten Patienten gelang, konnten Kalisnik et al. diesen bei 94,9 % der Patienten nachweisen.⁵⁶ Im Vergleich zur REMOVE-Studie war dort der Nachweis nur bei 56,7 % der Patienten möglich, was deutlich seltener war als in der vorliegenden oder der Nürnberger Studie.⁵¹ Es gilt hierbei jedoch zu beachten, dass in der REMOVE-Studie nur Vegetationen größer als 10 mm berücksichtigt wurden, weshalb die

Vergleichbarkeit in dieser Hinsicht nur eingeschränkt möglich ist.⁵¹ Der Unterschied zwischen den analysierten Daten und denen der Nürnberger Studie könnte möglicherweise auf den Ausschluss von Rechtsherzendokarditiden in der Nürnberg Studie sowie auf die unterschiedlichen Erhebungszeiträume (2009 bis 2020 im Vergleich zu 2015-2021 in Nürnberg) zurückzuführen sein.⁵⁶ Zudem könnten der technische Fortschritt in der Bildqualität und -auflösung der Echokardiographie sowie eine unterschiedliche Untersuchungsqualität mögliche Erklärungsansätze darstellen.

Das Klappenbefallsmuster unterscheidet sich im Vergleich zur REMOVE-Studie dahingehend, dass in der hier vorliegenden Kölner Studie vergleichsweise weniger Aortenklappenendokarditiden (41,37 % aller Kölner Patienten vs. 65,60 % REMOVE) auftraten, während der Anteil an Mitralklappenendokarditiden ähnlich hoch war (38,90 % Köln vs. 40,07 % REMOVE).⁵¹ Zudem zeigte sich ein geringfügig niedrigerer Anteil an Trikuspidalklappenendokarditiden (5,28 % Köln vs. 7,44 % REMOVE).⁵¹ Der Anteil an Patienten mit einer Kunstklappenendokarditis in der vorliegenden Erhebung war mit 22,34 % deutlich geringer als in der REMOVE Studie, wo er bei 42,19 % lag.⁵¹

Im Vergleich zum Nürnberger Patientenkollektiv, in welches vornehmlich Links-herz-Endokarditiden eingeschlossen wurden, zeigt sich ebenfalls, dass der Anteil an Kunstklappenendokarditiden mit 33,83 % größer war als im vorliegendem Patientenkollektiv.⁵⁶ Der Anteil an Kunstklappenendokarditiden in der durchgeführten Studie deckt sich mit der in Fachliteratur angegebenen Prävalenz.⁶⁹ Für Patienten mit Kunstklappenendokarditis wird eine erhöhte in-hospitale Mortalität beschrieben.⁷⁰ Weber et al. konnten in einer großen multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie mittels einer multivariaten Analyse zeigen, dass eine Kunstklappenendokarditis allein weder eine erhöhte Mortalität noch ein reduziertes Langzeitüberleben bedingte.⁷¹ Vielmehr wiesen Patienten mit PVE in der Regel mehr Komorbiditäten, wie beispielsweise Hypertension, Diabetes, KHK und eine präoperativ bestehende Nierenschädigung auf.⁷¹

5.3. Perioperativer Verlauf

Betrachtet man die operativen Daten, fällt auf, dass unsere Zytokin-Adsorber-Kohorte vor dem Propensity Score Matching signifikant dringlicher operiert werden musste, nach dem Matching zeigte sich in diesem Punkt hierbei kein signifikanter Unterschied mehr. Im Vergleich zur REMOVE Studie fällt auf, dass das hier vorliegende gematchte Patienten-Kollektiv weniger häufig innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung notfallmäßig operiert werden musste (5,90 % in vorliegender Studie vs. 9,57 % REMOVE) und deutlich seltener dringlich operiert wurde (20,60 % in vorliegender Studie vs. 61,70 % REMOVE).⁵¹

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass Diab et al. eine dringliche Operation von zwei bis sieben Tagen als „dringlich“ definiert haben, während in der hier durchgeführten Studie unter „dringlich“ eine Operation innerhalb von > 24 bis 72 Stunden nach Diagnosestellung definiert wurde.⁵¹ Mit einem Anteil von 61,80 % wurde die Mehrheit der Patienten frühelektiv nach 72 Stunden, jedoch innerhalb der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung, operiert. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit zwischen den Studien und könnte ein Bias darstellen. Dennoch lässt sich feststellen, dass die Patienten in der REMOVE-Studie auch in diesem Punkt möglicherweise schwerer erkrankt waren als die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten.

Kalisnik et al. geben für ihre Studie eine mediane Zeitspanne von vier Tagen zwischen Diagnosestellung und Operation⁵⁶, was in der vorliegenden Studie einer dringlichen oder frühelektiven Operation entsprechen würde. Auch hier scheint eine Ähnlichkeit zwischen den Patientenkollektiven zu bestehen.

In der REMOVE Studie kam es bei 35,81 % der Patienten zu einem Kombinationseingriff, wobei in der Mehrzahl der Fälle (14,89 %) eine simultane Bypasschirurgie durchgeführt wurde.⁵¹ In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der gematchten Kohorte mit 37,31 % ebenfalls eine vergleichbare Häufigkeit an Kombinationseingriffen. Bei solchen Kombinationseingriffen ist in der Regel mit einer längeren HLM-Zeit zu rechnen als bei einer singulären Klappenchirurgie. In den ungematchten Rohdaten der vorliegenden Studie wiesen die Patienten der Zytokin-Adsorber-Kohorte eine signifikant längere Operationsdauer auf. Die HLM-Zeit sowie die Klemmzeit waren tendenziell verlängert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die

längere Operationsdauer, ohne relevante Veränderung an der Ischämie und HLM-Zeit, könnte möglicherweise durch den Lehrbetrieb und historische strukturelle Veränderungen im Ausbildungskonzept an der Uniklinik Köln erklärbar sein. Nach Propensity Score Matching zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Operationsdaten.

Im Vergleich zur Nürnberger Single-Center-Studie zeigten sich die Operationszeiten in der vorliegenden Kohorte mit Zytokin-Adsorption mit einem Median von 135,3 Minuten HLM-Zeit und in der Nürnberger Hämoabsorptionsgruppe von 134 Minuten sowie in der vorliegenden Kontrollgruppe und 119,5 Minuten und 126 Minuten in der Nürnberger Kontrollgruppe vergleichbare Werte.⁵⁶ Auch die Klemmzeiten wiesen in beiden Studien keine nennenswerten Unterschiede auf. Der Einsatz eines Zytokin-Adsorbers scheint demnach die operativen Zeiten nicht zu beeinflussen.

In einer Metaanalyse konnten Nadeem et al. zeigen, dass die Dauer der kardiopulmonalen Bypass Zeit einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Outcome hat, wobei eine lange Bypass Zeit mit einer längeren postoperativen Nachbeatmung auf der Intensivstation assoziiert war.⁷²

5.3.1. Postoperativ

Im Hinblick auf den postoperativen Verlauf zeigte sich vor Durchführung des Propensity-Score-Matchings (PSM) eine vergleichbare Einjahresmortalität zwischen den beiden Kohorten. In der Kontrollgruppe trat postoperatives Nierenversagen signifikant häufiger auf. Allerdings wiesen die Patientinnen und Patienten der ungematchten Kontrollgruppe auch signifikant häufiger bereits präoperativ eine Niereninsuffizienz auf, sodass hier ein gutes Matching-Koeffizient gesetzt wurde.

In der REMOVE-Studie ließ sich trotz einer signifikanten Reduktion zirkulierender Zytokine keine Verbesserung der Organfunktion nachweisen.⁵¹ In einer in der Türkei durchgeführten Studie wurden 40 Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz (Stadium KDIGO G2/A2, eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) mittels Hämoabsorption während einer aortokoronaren Bypass-Operation behandelt und mit einem gematchten Kollektiv 40 chronisch niereninsuffizienter Personen verglichen, bei denen der Eingriff ohne Hämoabsorption durchgeführt wurde. In der von

Simsek et al. im Jahr 2025 publizierte Studie wurde in der Kontrollgruppe signifikant häufiger eine Verschlechterung des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung beobachtet.⁷³ Im Gegensatz dazu verblieben die Patienten in der Hämoabsorptionsgruppe signifikant kürzer auf der Intensivstation und benötigten seltener postoperative Nierenersatzverfahren.⁷³ Im Gegensatz zur Nürnberger Studie erfolgte in dieser Untersuchung keine Erfassung der eGFR. In der vergleichbaren Studie aus Nürnberg wiesen die Patienten mit Endokarditis in der Hämoabsorptionsgruppe bereits präoperativ eine mediane eGFR von 52 ml/min/1,73 m² und in der Kontrollgruppe von 62 ml/min/1,73 m² auf. Somit zeigte sich im direkten Vergleich bereits vor der Operation eine deutlich schlechtere Nierenfunktion als bei den Bypass-Patienten der türkischen Pilotstudie.⁵⁶ Es ist jedoch zu beachten, dass in sowohl dieser als auch der Nürnberger Studie Patienten ohne chronische Nierenerkrankung inkludiert waren. Dies könnte zu einer größeren Heterogenität der Studienpopulation geführt haben und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Die Beatmungsdauer und die Dauer der intensivmedizinischen Komplexbehandlung waren in der Zytokin-Adsorber-Kohorte zwar nicht signifikant verlängert, zeigten jedoch Tendenzen zur Zunahme.

Auch nach der Durchführung eines Propensity-Score-Matchings zeigte sich, dass die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem Median von acht Tagen im Vergleich zu vier Tagen, als einziger perioperativer Parameter in dieser Studie, signifikant verlängert war. In der Hämoabsorptionsgruppe der REMOVE Studie betrug die mediane intensivstationäre Verweildauer sieben Tage, während sie in der Kontrollgruppe sechs Tage betrug, ohne dass ein signifikanter feststellbar war, somit bestand zwischen den Zytokin-Adsorber-Gruppen kein Unterschied hinsichtlich der intensivstationären Verweildauer.⁵¹ Auch in der Nürnberger Studie gab es mit einer medianen Verweildauer von vier Tagen in der Hämoabsorptionsgruppe und drei Tagen in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied.⁵⁶ Im Vergleich zu der vorliegenden Studie und der REMOVE Studie erscheint der intensivstationäre Aufenthalt jedoch kürzer.

Die Beatmungsdauer zeigt sich nach Matching in der Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem Median von 45,9 Stunden mit einem p-Wert von 0,315 nicht signifikant verändert im Vergleich zur Kontrollgruppe, deren Median bei 20,6 Stunden liegt. Im Gegensatz dazu ist die Beatmungsdauer in der Nürnberger Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem Median von 19 Stunden deutlich kürzer, während sie in der Kontrollgruppe mit 22 Stunden vergleichbar ist.⁵⁶

Die Beatmungsdauer in der REMOVE Studie war mit einem Tag in beiden Gruppen vergleichbar, zeigte jedoch einen deutlich breiteren Interquartilsabstand in der Zytokin-Adsorber-Gruppe.⁵¹ Der numerische Unterschied könnte jedoch mit dem numerischen Unterschied der Operationsdauer korrelieren oder durch Komorbiditäten beeinflusst worden sein. Hinsichtlich weiterer postoperativen Komplikationen wie Tracheotomie, Schrittmacher-Implantation, Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Komplikationen und dem postoperativen Nierenversagen ergaben sich nach Matching keine Unterschiede zwischen den erhobenen Daten, den Ergebnissen der REMOVE Studie sowie der Daten aus Nürnberg.^{51,56} Auffällig ist, dass die Rethorakotomie-Raten mit 21,21 % in der Hämoabsorptionsgruppe numerisch höher liegt als in der Kontrollgruppe mit 14,70 %. Zwar besteht keine statistische Signifikanz, jedoch könnte die höhere Rethorakotomie-Rate die numerisch längere Nachbeatmung sowie einen längeren Intensivstationären Verlauf begünstigt haben. Die Rethorakotomie Rate ist im Vergleich zur Nürnberger Studie, die 17,3 % in der Zytokin-Adsorber-Gruppe und 10,2 % in der Kontrollgruppe berichtet, in beiden Gruppen um etwa 4 % höher.⁵⁶ Poli et al konnten in einer randomisierten Single-Center Studie mit 30 Patienten einen signifikanten Abfall des Antithrombin und Faktor 2 in der unter CytoSorb Adsorber operierten Interventionsgruppe feststellen.⁷⁴ Weitere Studien zeigten positive Ergebnisse für den Einsatz eines Zytokinadsorbers im Rahmen von Notfalleingriffen bei vorbestehender Antikoagulation mit DOAK.⁷⁵ Insgesamt ist die Studienlage hinsichtlich des Einflusses auf Blutgerinnung dürftig.

5.3.2. Laborchemie

Wie aus Grafik 1 zu entnehmen, zeigt sich postoperativ ein deutlicher Anstieg der Leukozytenzahlen in beiden Gruppen. Es bildet sich ein Plateau, dass ab dem dritten postoperativen Tag abfällt. Der Einsatz des Zytokin-Adsorbers zeigt hier

keinen signifikanten Einfluss auf die Leukozytenzahl. Kalisnik et al. konnten hingegen in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der Leukozyten am zweiten POD in der Hämoabsorptionsgruppe nachweise, darüber hinaus wurden dort am ersten POD signifikant niedrigere CRP-Spiegel gemessen.⁵⁶

In dieser Studie zeigt das CRP, bereits präoperativ als Ausdruck der schweren inflammatorischen Belastung durch die IE erhöht, in beiden Gruppen postoperativ einen sprunghaften Anstieg, der am zweiten POD sein punctum maximum erreicht. In der Zytokin-Adsorber-Gruppe scheint das CRP früher abzufallen. Der schnellere Abfall des CRP in der Hämoabsorptionsgruppe könnte auf eine entzündungsmodulierende Wirkung des Zytokin-Adsorbers hinweisen. Dennoch konnte in der vorliegenden Untersuchung keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Als möglicher Bias gilt zu berücksichtigen, dass nicht bei jedem Patienten an jedem Tag Blutproben entnommen worden. Allerdings weisen beide Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg eine ähnliche Anzahl an täglichen Proben auf, was eine gewisse Vergleichbarkeit ermöglicht. Auch in der REMOVE Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung des CRP.⁵¹ Zwar konnten in der Zytokin-Adsorber-Gruppe einige perioperative signifikante Reduktionen von Zytokinen wie IL-1b und IL-18 beobachtet werden, indes waren bis auf IL-6 waren am ersten postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede festzustellen und es gab keine signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome.⁵¹

Große chirurgische Eingriffe sowie der Kontakt zur Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine provozieren eine Akute-Phase-Reaktion als Stressantwort des Immunsystems, des weiteren kann die Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch die Manipulation an infiziertem Gewebe oder die Resektion von Vegetationen verstärkt werden.^{22,23} Diese Faktoren könnten den postoperativen Anstieg der Leukozyten und des CRP begünstigen. Zudem konnten Araújo et al. nachweisen, dass Patienten mit infektiöser Endokarditis per se von einer signifikant höheren Zytokin Last betroffen sind.²⁶

5.3.3. Überlebensanalyse

In der vorliegenden Studie ergaben sich für die 30-Tages-Mortalität keine Unterschiede zwischen den Gruppen. – etwa jeder fünfte Patient verstarb innerhalb dieses Zeitraums. Hinsichtlich der 31- bis 365-Tages-Mortalität konnte trotz numerischen Unterschieds kein signifikanter Vorteil zu Gunsten der Zytokin-Adsorber-Gruppe festgestellt werden. Auch im langfristigen Überleben über das erste postoperative Jahr hinaus scheint sich ein Trend zu Gunsten der Zytokin-Adsorber-Gruppe abzuzeichnen. Weder die Unterschiede in der Mortalität noch die mittlere Überlebenszeit erreichen trotz der beobachteten Trends eine statistische Signifikanz. Dies könnte unter anderem auf die geringe Follow-Up-Quote und eine begrenzte Stichprobengröße zurückzuführen sein.

Ähnliche Erkenntnisse konnten in der REMOVE Studie festgestellt werden. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen festgestellt werden, auch dort zeigte sich im Kaplan-Meier Diagramm ein leichter visueller Vorteil im Langzeitüberleben zugunsten der Hämoadsorptionsgruppe.⁵¹ Allerdings erreichte auch hier die Untersuchungen keine statistische Signifikanz, was möglicherweise auf Unterschiede in der Patientenselektion und auf Komorbiditäten zurückzuführen ist, die 30-Tages-Mortalität ist nahezu identisch und betrug in beiden Studien etwa 20 %.⁵¹

5.4. Einfluss des Zytokin-Adsorbers

5.4.1. Einsatz in anderen kardiochirurgischen Patienten

Neben dem Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Endokarditis-Patienten wurde der Adsorber auch bei anderen herzchirurgischen Eingriffen untersucht. In einer umfassenden Metaanalyse untersuchten Naruka et al. den Einfluss von Zytokin-Adsorbern bei koronarchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Die Metaanalyse zeigte 2022 keine Vorteile bei Zytokinadsorption in Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer oder eine signifikante Reduktion der Entzündungsparameter, mit Ausnahme des CRP.⁷⁶ Es konnte damals jedoch, anders als in der vorliegenden Studie, eine signifikante Reduktion der Dauer der intensivstationären Behandlung sowie eine reduzierte 30-Tages-Mortalität bei nicht-

elektiven Patienten mit hoher inflammatorischer Last, wie beispielsweise Endokarditis-Patienten, gezeigt werden.⁷⁶

Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte die Hämoadsorption bei Notfallpatienten mit erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund der Einnahme von Antikoagulanzen sein: Hassan et al. konnten in einer retrospektiven Studie eine signifikant geringere Rate an postoperativen Blutungskomplikationen, die fehlenden Notwendigkeit von Rethorakotomien und damit einhergehend eine signifikant kürzere ICU-Verweildauer aufzeigen.⁷⁷ Hassan et al. empfehlen den Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Notfallpatienten unter Therapie mit Ticagrelor oder Rivaroxaban.⁷⁷

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung führte der perioperative Einsatz einer Hämoadsorption während einer aortakoronaren Bypass-Operation (ACB-OP) zu einer signifikant geringeren Rate an postoperativer Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe..⁷³

5.4.2. Warum der Zytokin-Adsorber zu keinem Unterschied geführt haben könnte

Die Effizienz hinsichtlich der Reduktion der Zytokin Last konnte bereits in einigen wenigen Studien und hierbei insbesondere in Tiermodellen nachgewiesen werden.^{52,78,79} Der klinische Nutzen zeigt sich in den Studien jedoch uneinheitlich und die Studienlage, beispielsweise bei der Indikation Sepsis, ist inkonsistent.^{80,81} Auch die Autoren der REMOVE Studie sowie Kalisnik et al., in der thematisierten Single-Center-Studie, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Zwar kann die Adsorption nachgewiesen werden, ein klinisch relevanter Effekt lässt sich jedoch nicht in allen Studien eindeutig darstellen.^{51,56}

Die Adsorber adsorbieren zudem unselektiv sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine. Eine selektive Adsorption von inflammatorisch wirkenden Interleukinen, wie beispielweise IL-6, ohne Eingriff in die Spiegel der antiinflammatorischen Zytokine, wie IL-10, könnte möglicherweise einen stärkeren Effekt erzielen, da dies die Balance verändern würde.

Die Zytokinadsorption verläuft konzentrationsabhängig⁸², sodass die Wirkung des Filters bei Patienten mit höherer Last an Zytokinen größer sein könnte.²⁶

Die Freisetzung von Zytokinen erfolgt dynamisch und erreicht ihre Spitzenwerte möglicherweise erst nach der Operation. Infolgedessen könnte der ausschließlich intraoperative Einsatz des Filters zu früh erfolgen, um die anfallenden Zytokine effektiv zu entfernen. Daher sollte auch eine längere Therapiedauer in Betracht gezogen werden. Allerdings konnte in einer randomisierten single-center Studie von Supady et al. bei COVID19-Patienten, die eine veno-venösen-ECMO-Therapie benötigten, gezeigt werden, dass die IL-6 Serumspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant reduziert werden konnten und die 30-Tages-Mortalität in der Zytokin-Adsorber-Gruppe signifikant höher war.⁸³

5.5. Studienlimitation

In Bezug auf die Limitation der Studie ist zunächst festzuhalten, dass diese auf einer retrospektiven Datenerhebung basiert, bei der eine Zytokin-Adsorber-Gruppe mit einem historischen Endokarditis-Patientenkollektiv verglichen wird. Endokarditis-Patienten stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, weshalb das Kollektiv nur schwer vergleichbar ist. In dieser retrospektiven Studie können keine Ursachen-Wirkungs-Beziehungen über etwaige Risikofaktoren und Nebenerkrankungen, welche eine Endokarditis begünstigen, erfasst werden. Des weiteren kann die statistische Aussagekraft durch Drop-Outs beeinträchtigt werden. Zudem ist die bereits bestehende Datenbank nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung.

Es wurden bereits bestehende Daten aus der digitalisierten Patientenakte im Hydmedia sowie aus dem Patientenverwaltungsprogrammen ORBIS und QIMS erhoben und in das REDCap-Register übertragen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere relevante Daten zum Krankheitsverlauf sowie womöglich bereits präoperativ durchgeführte Diagnostik und durchgeführte Therapien nicht vollständig eingelesen und erfasst wurden. Aufgrund des Single-Center-Design kann es durch interne SOPs zu Verzerrungen in der stationären Therapie, dem postoperativen Management, insbesondere hinsichtlich des Zeitpunkts der Entlassung gekommen sein. Die Qualität der Daten kann durch unvollständige und ungenaue Dokumentation variieren, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Die Diagnosestellung einer IE erfolgt in der Regel außerhalb der herzchirurgischen Abteilung, wodurch es zu einer Selektionsbias kommen kann. Insbesondere zeigten die Zeitpunkte der Diagnosestellung sowie die Daten der diagnosesichernden echokardiografischen Untersuchung, eine qualitative Variation.

Im Hinblick auf die chirurgische Versorgung kann es aufgrund des langen Untersuchungszeitraums bei unterschiedlichen Chirurgen und der daraus resultierenden unterschiedlichen Operationstechniken und Operationserfahrungen zu Variationen kommen, die insbesondere die Operationsdauer, die Aortenklammzeit und der Ischämiezeit an der Herz-Lungen-Maschine betreffen. Zudem ist davon auszugehen, dass an Wochenenden und Feiertagen aufgrund der reduzierten Klinikbesetzung weniger Patienten entlassen und oder inner- sowie außerklinisch verlegt werden, was einen zusätzlichen Störfaktor darstellt und möglicherweise zu einer verlängerten ICU-Verweildauer führen kann. Die Beatmungsdauer könnte aufgrund subjektiver Einschätzungen seitens der behandelnden Ärzte verlängert worden sein, ebenso wie die Dauer des Intensivaufenthaltes. Bei Patienten, die nach extern verlegt wurden, konnte weder die Nachbeatmungszeit noch die Dauer des Gesamtstationären Aufenthaltes sowie weitere relevante Komplikationen lückenlos erfasst werden. Endokarditis-Patienten werden aufgrund der postoperativ notwendigen häufig langen intravenösen Antibiotika-Applikation in externe Abteilungen verlegt.

In den peripheren Häusern aufgetretene postoperativ Komplikationen konnten in der Regel nur über die gestellten Fragen im Follow-up seitens der Patienten oder Angehörigen erfasst werden. Die Qualität des Follow-ups war dabei möglicherweise durch die Fremdanamnese sowie der telefonischen Erhebung beeinträchtigt. Zusätzlich könnte der Verlauf aufgrund Verständnis- und Verständigungsproblematik nicht ausreichend abgebildet worden sein. Die Qualität der gesammelten Informationen unterlag einer gewissen Streuung, sodass spezifische Informationen, wie etwa die Gründe für eine Rehospitalisierung, dem erneuten Auftreten einer Endokarditis oder der Todesursache im Falle eines verstorbenen Patienten, nicht im ausreichenden Maße erhoben werden konnten. Zudem zeigte sich in der

Häufigkeit der postoperativ durchgeführten laborchemischen Bestimmung der Entzündungsparameter eine Streuung und die medianen Werte könnten durch den Einfluss verstorbener Patienten verzerrt worden sein.

Zudem liegt eine weitere Schwäche dieser Studie in der begrenzten Anzahl an Follow-Up-Daten. Diese Einschränkung ist vermutlich dem Studienaufbau geschuldet, der den Vergleich zwischen einem historischen Patientenkollektiv und einer „Standard of Care“-Behandlung umfasst. Aus diesem Grund ist die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier nach einem Jahr post interventionem aufgrund der geringen Follow-Up-Quote nur eingeschränkt aussagekräftig.

Während in der REMOVE-Studie ausschließlich der CytoSorb Filter zum Einsatz kam, wurde in der vorliegenden Studie, neben zwei CytoSorb-Filtern und zwei BioSky Filtern, maßgeblich der Jafron-Filter eingesetzt. Die Studienlage zum Jafron-Filter fällt insgesamt geringer aus.

5.6. Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse des Zytokin-Adsorbers zeigen, dass in der vorliegenden Studie kein signifikanter Nutzen in Bezug auf die Beatmungsdauer und das postoperative Überleben bei perioperativem Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei Endokarditis Patienten festgestellt werden konnte. Einzig die Intensivstationäre Verweildauer zeigte sich in der vorliegenden Studie in der Zytokin-Filter-Kohorte signifikant anders als in zwei großen deutschen Vergleichsstudien verlängert.

Weitere prospektive Studien mit größerer Stichprobe und längeren Nachbeobachtungszeiträumen sind erforderlich, um den potenziellen Nutzen der Hämoadsorption bei infektiöser Endokarditis umfassender zu untersuchen. Insbesondere sollten mögliche Langzeiteffekte näher untersucht werden. Darüber hinaus wären objektivere Parameter, wie beispielsweise der Vasopressor-Bedarf, von Vorteil. Die Wirkung von Zytokin-Adsorbern könnte möglicherweise auf einige Subgruppen beschränkt sein, möglicherweise bei Patienten mit bestimmten Keimspektren oder

Vorerkrankungen zum Beispiel einer vorbestehenden Niereninsuffizienz wie in einer türkischen Pilotstudie vielversprechend untersucht. Daher sollte eine noch präzisere Patientenselektion erfolgen, um den Nutzen der Hämoadsorption zukünftig zu maximieren und gleichzeitig überflüssige Kosten für das Gesundheitssystem zu vermeiden. Zukünftige Studien könnten zudem in identifizierten Subgruppen eine prolongierte Zytokin-Adsorption in der Postaggressionsphase auf positive Effekte untersuchen.

Noch ausstehende Metaanalysen der derzeit vorhandenen Studien könnten hier möglicherweise erste Hinweise liefern. Ferner ist eine intensivere Grundlagenforschung im Bereich der Wechselwirkungen von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen erforderlich, um die Balance der Entzündungsreaktion besser zu verstehen und potenzielle Zielstrukturen zur Entzündungsmodulation gezielter zu identifizieren. Die Endokarditis bleibt eine Erkrankung mit weiterhin hoher Mortalität. Modulationen auf Zytokinebene stellen daher einen vielversprechenden Ansatz dar, um die Mortalität dieser Erkrankung zukünftig zu senken.

Die Weiterentwicklung der Adsorptions-Materialien sollte darauf abzielen, eine noch gezieltere Adsorption von mehr proinflammatorischen Zytokinen oder Endotoxinen zu ermöglichen, um die Balance zugunsten der Entzündungshemmung zu verschieben. Jedoch sollten zusätzlich ebenfalls spezifischere Therapieansätze zur Entzündungsmodulation vorangetrieben werden. So konnte beispielsweise in einem Rattenmodell eine positive Entzündungsmodulation von DNase I bei Verringerung der zirkulierenden zell-freien-DNA während eines cardiopulmonalen-Bypasses nachgewiesen werden.⁸⁴ Zukünftige Studien könnten den humanen Einsatz näher beleuchten.

Des weiteren sollte der Einsatz von spezifischen Anti-Zytokin-Antikörper in der Herzchirurgie untersucht werden. Aus technologischer Sicht sollte die Kontaktfläche in der Herz-Lungen-Maschine biokompatibler gestaltet werden, um eine geringere Inflammation zu verursachen. Auch eine Verringerung der Fremdoberfläche könnte zusätzlich positive Effekte hervorrufen. Zudem sollten, wo immer möglich, Off-Pump-Operationstechniken zum Einsatz kommen, um Fremdkörperoberflächen-Expositionen zu verringern.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der perioperative Einsatz eines Zytokin-Adsorbers bei infektiöser Endokarditis in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf Beatmungsdauer oder postoperatives Überleben zeigte. Zukünftig sind prospektive, randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen, längeren Nachbeobachtungszeiträumen und präziser Patientenselektion erforderlich, um das Potenzial der Hämodadsorption weiter zu evaluieren und hierdurch begünstigte Subgruppen zu identifizieren. Darüber hinaus sollten auch alternative Verfahren zur Modulation der inflammatorischen Antwort in der Herzchirurgie gezielt erforscht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin / 2020: →G. Herold; 2020.
2. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)* 2020; **20**(1): 31-5.
3. Østergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2019; **278**: 280-4.
4. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, et al. [Cardiac complications in HIV infections]. *G Ital Cardiol* 1997; **27**(9): 917-24.
5. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; **47**(10): 1287-97.
6. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2018; **20**(10): 86.
7. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015; **28**(3): 603-61.
8. de Loizaga SR, Beaton AZ. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in the United States. *Pediatr Ann* 2021; **50**(3): e98-e104.
9. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023; **77**(4): 518-26.

10. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal* 2023; **44**(39): 3948-4042.
11. Elad B, Perl L, Hamdan A, et al. The clinical value of the endocarditis team: insights from before and after guidelines implementation strategy. *Infection* 2022; **50**(1): 57-64.
12. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; **45**(11): 3546-8.
13. VanEperen AS, Segreti J. Empirical therapy in Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infections: An Up-To-Date approach. *J Infect Chemother* 2016; **22**(6): 351-9.
14. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, et al. Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. *N Engl J Med* 2022; **386**(6): 601-2.
15. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **153**(6): 1241-58.e29.
16. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, et al. Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Infective Endocarditis: Focus on Cardiogenic Shock. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(5): 765-74.
17. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; **66**(5): 384-90.
18. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail* 2022; **24**(7): 1253-65.
19. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. 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* 2019; **40**(39): 3222-32.
20. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; **34**(23): 1749-54.

21. Ramanathan A, Witten JC, Gordon SM, Griffin BP, Pettersson GB, Shrestha NK. Factors associated with local invasion in infective endocarditis: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2021; **27**(7): 1011-4.
22. Boyle MDEM, Pohlman MDTH, Johnson MDMC, Verrier MDED. Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: The Systemic Inflammatory Response¹¹Recent discoveries in the field of vascular biology have led to an expanded understanding of the pathogenesis of many of the immediate and long-term complications of patients undergoing cardiovascular operations and interventional cardiology procedures. In particular, the vascular endothelium has emerged as the central focus of many of the biologic events that affect the preoperative, operative, and postoperative course of nearly all heart surgery patients. A recurring theme in the study of endothelial cell biology is the crucial role that endothelial cell injury plays in the difficulties that our patients encounter. The deleterious effects of endothelial cell injury are most evident in the acute syndromes of vasospasm, coagulopathy, ischemia/reperfusion injury, and the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In addition, chronic endothelial cell injury contributes to the development of anastomotic narrowing and the progression of atherosclerosis, both of which limit the long-term success of coronary artery bypass grafting. Because of the increasingly recognized role of the endothelium in cardiovascular function there is a tremendous amount of basic science information detailing the response of the endothelium to injury. This is the fifth in a series of seven reviews intended as an introduction to the major topics of endothelial cell biology that are of importance to the practicing cardiothoracic surgeon. In particular, the authors have focused on the role that the endothelium has on the development of vasomotor dysfunction, bleeding and thrombosis, neutrophil-endothelial cell interaction, and obstructive arteriopathy. The aim of these reviews is to provide a concise reference point for cardiothoracic surgeons as they evaluate the ever-accumulating research findings and new therapies that stem from the study of the endothelium in response to the insults encountered in cardiothoracic surgery. Edward D. Verrier, MD. *The Annals of Thoracic Surgery* 1997; **63**(1): 277-84.
23. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **21**(2): 232-44.
24. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; **45**(2): 27-37.

25. Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects. *Cytokine* 2023; **169**: 156287.
26. Araújo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, et al. Cytokine Signature in Infective Endocarditis. *PLoS One* 2015; **10**(7): e0133631.
27. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc* 1993; **25**(1 Pt 2): 1216-7.
28. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**(23): 2255-73.
29. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; **76**(1): 16-32.
30. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; **124**(2): 188-95.
31. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021; **93**(1): 250-6.
32. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018; **24**(6): 731-8.
33. Jarczак D, Nierhaus A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci* 2022; **23**(19).
34. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care* 2016; **20**(1): 387.
35. Chello M, Mastroberto P, Romano R, Ascione R, Pantaleo D, De Amicis V. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; **11**(1): 162-8.
36. Loubser PG. Complement activation during cardiac and thoracic vascular operations. *Tex Heart Inst J* 1987; **14**(4): 369-72; discussion 72-3.
37. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; **63**(1): 269-76.
38. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**(3): 806-11.

39. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass¹. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; **15**(3): 340-5.
40. Alter C, Henseler AS, Owenier C, et al. IL-6 in the infarcted heart is preferentially formed by fibroblasts and modulated by purinergic signaling. *J Clin Invest* 2023; **133**(11).
41. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 1972; **12**(3): 257-73.
42. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Schnell WA, Jr., Pluth JR. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; **98**(3): 525-31.
43. Cytosorbents Inc P, NJ. Cytosorbents GmbH - Der Adsorber. 2024. <https://cytosorb-therapy.com/de/der-adsorber/> (accessed 05.06.2024).
44. Krenn CG, Steltzer H. Hämoabsorption zur Blutreinigung – Unvergleichbarkeit der klinisch angebotenen Verfahren. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2021; **116**(5): 449-53.
45. Lesbekov T, Nurmykhametova Z, Kaliyev R, et al. Hemadsorption in patients requiring V-A ECMO support: Comparison of Cytosorb versus Jafron HA330. *Artif Organs* 2023; **47**(4): 721-30.
46. Bellomo R, Ronco C. Clinical Applications of Adsorption: The New Era of Jafron Sorbents. *Contrib Nephrol* 2023; **200**: 25-31.
47. Magoon R, Loona M, Kohli JK, Kashav R. Cytokine Adsorption in Cardiac Surgery: where do we stand? *Braz J Cardiovasc Surg* 2020; **35**(3): Xv-xvi.
48. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(12): 3123-32.
49. Träger K, Fritzler D, Fischer G, et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs* 2016; **39**(3): 141-6.
50. Asch S, Kaufmann TP, Walter M, et al. The effect of perioperative hemadsorption in patients operated for acute infective endocarditis-A randomized controlled study. *Artif Organs* 2021; **45**(11): 1328-37.
51. Diab M, Lehmann T, Bothe W, et al. Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022; **145**(13): 959-68.

52. Diab M, Tasar R, Sponholz C, et al. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One* 2020; **15**(2): e0228286.
53. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; **373**(9669): 1083-96.
54. Wang L, Han QQ, Qiao F, et al. Performance of EuroSCORE II in patients who have undergone heart valve surgery: a multicentre study in a Chinese population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **45**(2): 359-64.
55. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; **120**(4): c179-84.
56. Kalisnik JM, Leiler S, Mamdooh H, et al. Single-Centre Retrospective Evaluation of Intraoperative Hemoadsorption in Left-Sided Acute Infective Endocarditis. *J Clin Med* 2022; **11**(14).
57. Friedrich C, Salem M, Puehler T, et al. Sex-Specific Risk Factors for Short- and Long-Term Outcomes after Surgery in Patients with Infective Endocarditis. *J Clin Med* 2022; **11**(7).
58. Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cellular Immunology* 2015; **294**(2): 87-94.
59. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* 2001; **2**(9): 777-80.
60. Stahl A, Østergaard L, Havers-Borgersen E, et al. Sex differences in infective endocarditis: a Danish nationwide study. *Infection* 2024; **52**(2): 503-11.
61. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocco A, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis* 2010; **19**(3): 312-20.
62. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev* 2020; **16**(5): 442-9.
63. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016; **315**(8): 801-10.
64. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Critical care medicine* 2003; **31**(4): 1250-6.
65. Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical Care Medicine* 1997; **25**(2): 372-4.
66. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-

- EORP EURO-ENDO registry. *European Heart Journal* 2022; **43**(29): 2770-80.
67. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *International Journal of Cardiology* 2016; **220**: 162-5.
68. Kildahl HA, Brenne EL, Dalen H, Wahba A. Systemic embolization in infective endocarditis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2024; **40**(Suppl 1): 40-6.
69. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017; **136**(3): 329-31.
70. Romano G, Carozza A, Della Corte A, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* 2004; **13**(2): 200-8; discussion 8-9.
71. Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021; **161**(2): 609-19.e10.
72. Nadeem R, Agarwal S, Jawed S, Yasser A, Altahmody K. Impact of Cardiopulmonary Bypass Time on Postoperative Duration of Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgeries: A Systemic Review and Regression of Metadata. *Cureus* 2019; **11**(11): e6088.
73. Simsek E, Gunaydin S. The impact of hemoadsorption in patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Clin Kidney J* 2025; **18**(9): sfaf241.
74. Poli EC, Alberio L, Bauer-Doerries A, et al. Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; **23**(1): 108.
75. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, Budde U, Schmoeckel M, Geidel S. Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding. *Ann Thorac Surg* 2019; **108**(1): 45-51.
76. Naruka V, Salmasi MY, Arjomandi Rad A, et al. Use of Cytokine Filters During Cardiopulmonary Bypass: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ* 2022; **31**(11): 1493-503.
77. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, Budde U, Schmoeckel M, Geidel S. Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding. *The Annals of Thoracic Surgery* 2019; **108**(1): 45-51.

78. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med* 2008; **36**(5): 1573-7.
79. Kalenka A, Arens P, Müllenbach RM, Weigand MA, Brune M, Fiedler-Kalenka MO. Effects of Oxiris® Therapy on Cytokine Elimination after a LPS Infusion—An Experimental Animal Study. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; **25**(17): 9283.
80. Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care* 2019; **49**: 172-8.
81. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; **12**(10): e0187015.
82. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One* 2018; **13**(1): e0191676.
83. Supady A, Weber E, Rieder M, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(7): 755-62.
84. Weber C, Jenke A, Chobanova V, et al. Targeting of cell-free DNA by DNase I diminishes endothelial dysfunction and inflammation in a rat model of cardiopulmonary bypass. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 19249.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: schematischer Aufbau Hämoadsorption mit Genehmigung von CytoSorb Europe GmbH</i>	<i>Seite 21</i>
<i>Abbildung 2: Flowchart Studiendesign</i>	<i>Seite 25</i>
<i>Grafik 1 / Leukozytenverlauf</i>	<i>Seite 49</i>
<i>Grafik 2 / CRP-Verlauf</i>	<i>Seite 50</i>
<i>Grafik 3 / 5-Jahres-Überleben</i>	<i>Seite 51</i>

7.2. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 / Demografie ungematcht</i>	<i>Seite 32</i>
<i>Tabelle 2 / Demografie gematcht</i>	<i>Seite 34</i>
<i>Tabelle 3 / Nebenerkrankungen ungematcht</i>	<i>Seite 35</i>
<i>Tabelle 4 / Nebenerkrankungen gematcht</i>	<i>Seite 36</i>
<i>Tabelle 5 / Risikofaktoren ungematcht</i>	<i>Seite 37</i>
<i>Tabelle 6 / Risikofaktoren gematcht</i>	<i>Seite 38</i>
<i>Tabelle 7 / Klinische Manifestation ungematcht</i>	<i>Seite 39</i>
<i>Tabelle 8 / Klinische Manifestation gematcht</i>	<i>Seite 39</i>
<i>Tabelle 9 / Klappenbefallsmuster ungematcht</i>	<i>Seite 40</i>
<i>Tabelle 10 / Klappenbefallsmuster gematcht</i>	<i>Seite 41</i>
<i>Tabelle 11 / Operationsdaten ungematcht</i>	<i>Seite 43</i>
<i>Tabelle 12 / Operation gematcht</i>	<i>Seite 44</i>
<i>Tabelle 13 / postoperativer Verlauf ungematcht</i>	<i>Seite 46</i>
<i>Tabelle 14 / postoperativer Verlauf gematcht</i>	<i>Seite 48</i>