

## **2. Einleitung und Stand der Forschung**

### ***2.1. Risikofaktorenanalyse bei kardiochirurgischen Patienten***

In den letzten 10 bis 15 Jahren kam es auf dem Gebiet der Intensivmedizin zu enormen medizinischen und technologischen Fortschritten: Komplexe Krankheitsbilder, schwerstkranke und ältere Patienten können erfolgreicher behandelt werden (1,2). Die Mehrheit der kardiochirurgischen Patienten bleibt postoperativ weniger als 24 Stunden auf der ITS. Allerdings entwickeln kardiochirurgische Patienten in 1-36% der Fälle ein postoperatives Ein- oder Mehrorganversagen, wodurch sich die Behandlung auf der ITS verlängert (3-7). Die Therapie dieser Patienten geht einher mit einem schlechteren Outcome sowie hohem Ressourcenverbrauch und konsekutiv höheren Kosten (1,6). Die Inzidenz von Organversagen ist bei kardiochirurgischen Patienten in der postoperativen Phase deutlich höher als bei allgemeinchirurgischen Patienten (8). Kardiochirurgische Patienten mit Organversagen entwickeln zu einem hohen Prozentsatz Komorbiditäten und weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine hohe Letalität von 11-94% auf (6,9-13). Ein respiratorisches Versagen, definiert durch eine prolongierte Beatmungsdauer von >2 bis >14 Tagen, wurde in 3-23% der Fälle, ein ANV-D in 1-15% der Fälle beobachtet (7,9-12,14-17). Postoperatives Herzversagen mit kardiogenem Schock tritt mit einer Inzidenz von 2-36% auf. In dieser Indikation wurden in 3-5% der Fälle eine IABP, in <1% der Fälle ein Assist-System implantiert (13,18-23). Diese einzelnen Organversagen sind mit einer hohen Letalität verbunden: 11-43% bei respiratorischem Versagen, 45-63% bei Nierenversagen, 40-60% bei der Notwendigkeit einer IABP und 48-94% bei einer Assist-System-Implantation (7,9-19). Tritt ein Mehrorganversagen auf, erhöht sich die Letalität mit der Anzahl der ausfallenden Organsysteme (7). So konnten Ostermann et al. (7) bei kardiochirurgischen Patienten mit Lungen- und Nierenversagen eine Letalität von 33,3% feststellen, bei zusätzlichem Herzversagen lag die Letalität bei 72,7%.

Die Verlängerung der ITS-Zeit ist nachweislich mit einer schlechteren Prognose der Patienten assoziiert (24). Je länger die ITS-Zeit, umso höher die Letalitätsrate der Patienten (6,25-27). Die beschriebenen Gründe für die Verlängerung der ITS-Zeit sind unmittelbares Organversagen oder Zustände, die im Zusammenhang mit einem Organversagen stehen, wie eine hämodynamische Instabilität, die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, neurologische Defizite und Infektionen (24). In verschiedenen Studien wurden prolongierte ITS-Zeiten bei Patienten mit Nierenversagen, respiratorischem Versagen und Herzversagen beschrieben (8,10,24,26,28). Das Eintreten eines Organversagens, eine prolongierte ITS-Zeit sowie die Prognose der Patienten stehen in unmittelbarem Zusammenhang.

Die möglichen Ursachen für Organversagen, eine verlängerte ITS-Zeit sowie für eine eingeschränkte Prognose sind bei kardiochirurgischen Patienten vielseitig. In mehreren Studien wurden unabhängige Risikofaktoren für das respiratorische Versagen, das Nierenversagen, die prolongierte ITS-Zeit und die Letalität untersucht. In Bezug auf die IABP, das Assist-System und ein Mehrorganversagen ließen sich trotz umfangreicher Recherche keine Studien zur unabhängigen Risikofaktoren-Analyse finden. Die beschriebenen Risikofaktoren betrafen den prä-, intra- und postoperativen Verlauf bei den Patienten (2,4,5,24,29-32). Die Erfassung präoperativer Risikofaktoren hat eine enorme Relevanz im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten, da diese dann optimierenden Therapien zugeführt werden können. Diese Maßnahmen bestehen zum Beispiel in der präoperativen Aufnahme von Patienten mit einer eingeschränkten EF auf die ITS zur hämodynamischen Optimierung oder in der präoperativen Anlage einer IABP (7,33,34). Diese und andere Maßnahmen, wie der frühzeitige, ggf. präoperative Beginn einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz, erbrachten Prognoseverbesserungen in einzelnen Studien (7,33-35). Bei kardiochirurgischen Patienten mit ANV-D und einem hohen Prozentsatz an Organinsuffizienzen führte der frühe Einsatz der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (im Mittelwert 2,38 (95% CI 1,62-3,15) Tage) postoperativ zu einer Letalität von 40,0%, bei einem berechneten Sterberisiko (risk of death) von 66,0% (35).

Nach weiterer Validierung könnten diese Maßnahmen für erkannte Risikopatienten in SOP und einem interdisziplinären klinischen Behandlungspfad festgelegt werden. Eine einheitliche Behandlung nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin könnte zu einer Prognose-Verbesserung führen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Standardisierung der Behandlungsverfahren eine Verminderung der Inzidenzen von Infektionen sowie eine Verkürzung der Beatmungszeit und der Krankenhausverweildauer erbrachte (36,37). Für eine adäquate präoperative Vorbereitung und perioperative Versorgung der Patienten ist vor allem die interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig, insbesondere wenn die ITS nicht von der operierenden Disziplin geführt wird. Weitere präoperativ festgestellte Risikofaktoren, die eine Assoziation mit jeweils einem Einorganversagen, einer prolongierten ITS-Zeit und/oder einem letalen Ausgang hatten, waren Alter, Geschlecht, eine Notfalloperation, eine Re-OP, ein akuter Myokardinfarkt, verschiedene Komorbiditäten wie ein Diabetes mellitus, eine chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sowie eine Niereninsuffizienz (2,5,8,24,38-40).

In der intraoperativen Phase wurden die HLM-Zeit, die durchgeführte Operation, die Katecholaminbedürftigkeit und die Notwendigkeit einer maschinellen Herzunterstützung als Risikofaktoren erkannt (4,23,38,41). Kardiochirurgische Eingriffe unter Einsatz der HLM können in 2-10% der Fälle ein SIRS auslösen, verursacht durch die Aktivierung des Gerinnungssystems, des Komplementsystems und inflammatorischer Kaskaden (8,42,43). Diese inflammatorische Reaktion kann postoperativ zu einem vasodilatatorischen Schocksyndrom führen mit Minderperfusion der Organe, konsekutivem Organversagen sowie möglichem letalen Ausgang (8,43,44). Die bisher versuchten prophylaktischen Maßnahmen, wie die Gabe von Steroiden oder Immunglobuline zur Verhinderung dieser Reaktionen und potenzieller postoperativer Organdysfunktionen wurden nicht abschließend als protektiv beurteilt (8,42,44).

In der postoperativen Phase sind es die Re-OP, das respiratorische Versagen, das Nierenversagen, die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie und/oder einer Herzunterstützung, die als Risikofaktoren erkannt wurden (7,9,10,15,24,45). Viele dieser Risikofaktoren wiederholen sich in den verschiedenen Studien zu Organversagen,

zur prolongierten ITS-Zeit oder Letalität. Organversagen spielt als Risikofaktor selber eine zentrale Rolle, da es, wie bereits erwähnt, im Zusammenhang mit weiteren Organversagen zu einer erheblichen Letalitätszunahme beiträgt.

Allerdings wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in den einzelnen Studien durch mehrere Faktoren erschwert. So sind die Patientenpopulationen aufgrund jeweils unterschiedliche Fallzusammensetzungen schwer vergleichbar. Hinzu kommt, dass die Ergebnisse durch insitutionspezifische Verfahren in den einzelnen Zentren individuell beeinflusst werden (12,29,31,46). Handelt es sich um retrospektive Beobachtungsstudien, so zeigt sich, dass die Verfahren oftmals nicht standardisiert sind und von individuellen Entscheidungen der behandelnden Ärzte abhängen (8). Diese Problematik findet sich auch in kontrollierten Studien, zum Beispiel im Hinblick auf Therapieverfahren, die nicht unmittelbar mit den Studien-Endpunkten assoziiert sind, aber durchaus einen Einfluss darauf haben könnten. Eine Standardisierung der Verfahren mittels Leitlinien und SOP im Rahmen klinischer Behandlungspfade würde dieser Problematik entgegenwirken. Ein weiterer wichtiger Punkt in Bezug auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien besteht in der unterschiedlichen Definition der zu untersuchenden Endpunkte (Zielgrößen) und Risikofaktoren (19). Das respiratorische Versagen wird als eine prolongierte Beatmungsdauer von >2 bis >14 Tage definiert, während das Nierenversagen durch ein notwendiges Nierenersatzverfahren oder unterschiedliche Erhöhungen von Kreatinin (1,0-3,5 mg/dl) sowie vereinzelt Harnstoff (Erhöhung um 100mg/dl) beschrieben wird (8-10,17,28,45,47). Auch die Letalität wird als ITS-, Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität definiert (4,12,30,32,38,41,46,48,49). In anderen Studien wiederum wird die Definition von Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität synonym verwandt (6,48). Bei den Risikofaktoren ergibt sich das gleiche Bild: Die präoperative Herzfunktion wurde zum Beispiel nach der in unterschiedlichen Stufen eingeteilten EF, nach der Einteilung der NYHA oder nach dem Cardiac Index definiert (20,23,34,50). Diese Faktoren erklären die oben dargestellte, weite Spannbreite der Inzidenzen und Letalitäten. Ein weiterer Aspekt ergibt sich dadurch, dass nicht bei allen Studien die gleichen Risikofaktoren in die Analyse inkludiert wurden. Untersucht man ein Patientenkollektiv mittels einer multivariaten Regression auf unabhängige Risikofaktoren für eine bestimmte Zielgröße, so sind die Ergebnisse sehr von den eingegebenen bzw. nicht eingegebenen Risikofaktoren abhängig. Die unterschiedliche Zusammensetzung von Risikofaktoren zeitigt verwirrende Effekte

(„confounding effects“), die die Ergebnisse beeinflussen können (29,31). Aus diesem Grund erscheint es wichtig, prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren zusammen zu erfassen (49). Die alleinige Erfassung von jeweils nur intensivmedizinischen, kardiochirurgischen oder demographischen Risikofaktoren würde bei der Suche unabhängiger Risikofaktoren nicht das Gesamtbild der beeinflussenden Faktoren berücksichtigen (49).

Um die gemeinsamen Risikofaktoren der einzelnen Zielgrößen beurteilen und eventuelle Zusammenhänge feststellen zu können, bedarf es einer weitergehenden Untersuchung. Studien, die zu mehreren Zielgrößen Risikoprofile mit Einbeziehung von mehr als einer Organdysfunktion erstellt und die Risikofaktoren vergleichend beschrieben haben, ließen sich trotz umfassender Recherche nicht ermitteln (5). Shroyer et al. (5) untersuchten dabei die Zielgrößen 30-Tage-Letalität und fünf weitere postoperative Komorbiditäten (eine postoperativ renale Insuffizienz mit oder ohne Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, respiratorisches Versagen mit prolongierter Beatmung >48 Stunden, eine cerebrale Ischämie, eine Re-OP sowie eine tiefe sternale Wundinfektion) auf unabhängige Risikofaktoren. Dabei konnten sie gemeinsame prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren für beide inkludierte Organversagen sowie für die 30-Tage-Letalität feststellen (5). Eine Studie, die das Dreiorganversagen (Lunge, Niere, Herz), eine prolongierte ITS-Zeit sowie die ITS- und Krankenhausletalität auf unabhängige Risikofaktoren untersucht hat, ließ sich ebenso wenig ermitteln wie eine Publikation, die das Mehrorganversagen als eine Zielgröße erfasst und auf unabhängige Risikofaktoren untersucht. Die Erfassung unabhängiger Risikofaktoren für die oben genannten Zielgrößen würde es ermöglichen, gemeinsame Risikofaktoren festzustellen. Weiterhin würde der Stellenwert der einzelnen Zielgrößen untereinander verdeutlicht werden. Diese Zusammenhänge zu eruieren, ist ein Teil dieser Arbeit.

## **2.2. Die Langzeitprognose bei kardiochirurgischen Patienten**

Die Angabe der Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität trifft keine Aussage über die Langzeitprognose der Patienten. Die Prognose der Patienten ist keineswegs mit der Entlassung aus dem Krankenhaus besiegelt. Einerseits leiden viele kardiochirurgische Patienten, die das Krankenhaus verlassen, unter Komorbiditäten, die die Lebensqualität erheblich beeinflussen (1,2). Andererseits konnte bewiesen werden, dass insbesondere bei Hochrisiko-Patienten der operativ kurative Eingriff eine deutlich bessere Langzeitprognose aufwies als bei medizinischen Patienten (2,51). In einer Studie mit kardiochirurgischen und medizinischen Patienten mit prolongierter Beatmung zeigten die getrennten Überlebenskurven dieser beiden Patientengruppen eine signifikant höhere Überlebenschance bei den kardiochirurgischen Patienten (3).

Bei schwerkranken Patienten mit einer prolongierten ITS-Zeit ist die Prognose für die Entscheidung zur Durchführung weiterer therapeutischer Maßnahmen wichtig. Diese Entscheidungsfindung erweist sich aus verschiedenen Gründen oft als schwierig. Im Laufe der Behandlungsdauer kann sich eine enge Bindung an die Familienangehörigen entwickeln. Kulturelle, ethische und rechtliche Aspekte können zusätzlich eine Entscheidung erschweren. Nicht zuletzt fehlt es an endgültig validierten klinischen Instrumenten, die die behandelnden Ärzte und Angehörige frühzeitig in der Entscheidungsfindung unterstützen (52). Ein wichtiger Schritt ist die Eruiierung von Langzeitprognosen bei solchen Patienten, die durch unterschiedliche Komplikationen eine prolongierte ITS-Zeit haben, im Vergleich zu Patienten, bei denen keine weiteren Komplikationen aufgetreten sind. Dieses ist ein weiteres Ziel dieser Studie. In verschiedenen Studien wurden Überlebensanalysen von Patientenkollektiven mit einzelnen Organversagen und einer prolongierten ITS-Zeit durchgeführt, allerdings nie im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne Eintreten der Komplikation. Für die Notwendigkeit eines Assist-Systems, für Patienten mit einem Mehrorganversagen, aber auch bei allgemeinen kardiochirurgischen Patienten ist keine Überlebensanalyse bekannt.

### **3. Fragestellung und Zielsetzungen**

In verschiedenen Studien wurden bei kardiochirurgischen Patienten unabhängige Risikofaktoren für Organversagen, eine prolongierte ITS-Zeit und Letalität erfasst (2,4,5,24,29-32,53,54). Für ein Mehrorganversagen sind nach meinem Wissen noch keine unabhängigen Risikofaktoren erfasst worden. In verschiedenen Studien konnte festgestellt werden, dass sich Risikofaktoren in den einzelnen Zielgrößen mit unterschiedlicher Gewichtung wiederholen. Eine Analyse der oben genannten Zielgrößen an einer einzigen Patientenpopulation ließ sich nicht ausfindig machen. In dieser Studie soll an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv eine Analyse im Hinblick auf unabhängige Risikofaktoren erfolgen. Der Vergleich der erfassten unabhängigen Risikofaktoren soll Übereinstimmungen darstellen, die Assoziation der einzelnen Zielgrößen untereinander verdeutlichen sowie Gemeinsamkeiten hinsichtlich des Risikoprofils abbilden. So könnten Risikopatienten identifiziert und einem individuellen organprotektiven Behandlungsstandard zugeführt werden.

Die Langzeitprognose bei Patienten mit Organversagen und prolongierter ITS-Zeit wurde im Vergleich zu Patienten, die diese Komplikationen nicht erlitten, nach umfangreicher Recherche noch nicht beschrieben. Dieser Vergleich könnte allerdings eine relevante Größe für die weiterführende therapeutische Entscheidungsfindung bei schwerstkranken Patienten sein. Für die Notwendigkeit eines Assist-Systems bei Patienten mit einem Mehrorganversagen, aber auch bei allgemeinen kardiochirurgischen Patienten, ist mir keine Überlebensanalyse bekannt.

In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie wurden für ein Ein- und Mehrorganversagen, eine verlängerte ITS-Zeit sowie für Prognosemarker Zielgrößen definiert, Inzidenzen und Letalitäten für die Zielgrößen ermittelt und auf unabhängige Risikofaktoren untersucht. Anhand der ermittelten Inzidenzen, Letalitäten und Risikoprofile wurden die Zielgrößen miteinander verglichen. In einem weiteren Schritt zur Erfassung der Langzeitprognose der Patienten wurde eine Überlebensanalyse der einzelnen Zielgrößen und der Gesamtpatientenpopulation durchgeführt.

Ziele der Studie waren:

### **3.1. Organversagen**

#### **3.1.1. Einorganversagen (respiratorisches Versagen, Nierenversagen oder Herzversagen)**

Wie hoch ist die Inzidenz und Letalität eines Einorganversagens, definiert als Einsatz einer organunterstützenden Therapie? Welche unabhängigen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren erhöhen das Risiko eines Einorganversagens? Welche Risikofaktoren bilden sich in den anderen Zielgrößen ab?

#### **3.1.2. Zwei- oder Dreorganversagen**

Wie hoch ist die Inzidenz und Letalität eines MOV? Welche unabhängigen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren erhöhen das Risiko eines MOV? Welche Risikofaktoren bilden sich in den anderen Zielgrößen ab?

### **3.2. Intensivstationäre Behandlungszeit**

Wie hoch ist die Inzidenz und Letalität einer verlängerten ITS-Zeit, gemessen anhand einer Dauer von >3 und >14 Tagen? Welche unabhängigen Risikofaktoren führen zu einer verlängerten ITS-Zeit? Welche Risikofaktoren bilden sich in den anderen Zielgrößen ab?

### **3.3. Prognose**

#### **3.3.1. Wie hoch ist die ITS- und die Krankenhausletalität?**

Welche unabhängigen Risikofaktoren erhöhen das Risiko, einen letalen Ausgang auf der ITS und im Krankenhaus zu erleiden? Welche Risikofaktoren bilden sich in den anderen Zielgrößen ab?

#### **3.3.2. Langzeitprognose der Patienten**

Wie ist die Langzeitprognose in den einzelnen Zielgrößen und in der Gesamtpatientenpopulation (6-Monate-, 1-Jahr- und 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum)?