

## **6. Diskussion**

### **6.1. Wichtigste Ergebnisse**

In diesem Kapitel werden die bedeutendsten Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst.

Ein respiratorisches Versagen während der gesamten ITS-Zeit hatte die hohe Krankenhausletalität von 37,9% zur Folge. Respiratorisches Versagen war mit anderen Organversagen, insbesondere dem ANV-D, eng assoziiert. Den gewichtigsten Risikofaktor bildete dabei die Re-OP.

Bei ANV-D zeigte sich eine noch höhere Krankenhausletalität (41,7%). Der gewichtigste Risikofaktor war der präoperative Kreatininwert. Außerdem war das respiratorische Versagen ein unabhängiger Risikofaktor für diese Zielgröße, wie auch umgekehrt.

Die Notwendigkeit einer IABP hatte eine Krankenhausletalität von 38,6% zur Folge. Bei der Notwendigkeit einer IABP und/oder eines Assist-Systems erhöhte sich die Krankenhausletalität auf 41,2%. Gewichtigster Risikofaktor war dabei der Einsatz einer hochdosierten Katecholamintherapie. Beide Zielgrößen waren mit einer präoperativ eingeschränkten EF sowie einer Notfalloperation assoziiert. Das respiratorische Versagen zählt zu den unabhängigen Risikofaktoren für die Zielgrößen IABP und IABP und/oder Assist-System. Musste ein Assist-System eingesetzt werden, stieg die Krankenhausletalität auf den höchsten Wert von 70,9%. Die IABP war der gewichtigste Risikofaktor für diese Zielgröße, gefolgt von der präoperativen EF.

Das MOV war nach dem Assist-System der Grund für die zweithöchste Krankenhausletalität von 52,1%. Die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie, eine Re-OP sowie eine Notfall-Indikation waren die größten Risikofaktoren für die Zielgröße MOV. Der präoperative Kreatininwert ergab außerdem eine unabhängige Assoziation mit dem MOV.

Die Verlängerung der ITS-Zeit von >3 Tage auf >14 Tage führte zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Krankenhausletalität. Für die ITS-Zeit >3 Tage waren die drei Organ-

versagen (respiratorisches Versagen, Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie Herzversagen, definiert als Notwendigkeit einer hochdosierten Katecholamintherapie und einer IABP) unabhängige Risikofaktoren. Diese Zielgröße war darüber hinaus mit dem Alter und mit einer Re-OP assoziiert. Bei einer ITS-Zeit >14 Tage waren die Organversagen, das respiratorische Versagen und das ANV-D die einzigen unabhängigen Risikofaktoren.

Als maßgebliche unabhängige Risikofaktoren für die ITS-Letalität erwiesen sich das respiratorische Versagen, ANV-D und die Notwendigkeit eines Assist-Systems. Wichtigster Risikofaktor für die Krankenhausletalität war ein ANV-D, weitere wichtige Risikofaktoren waren die Re-OP, das Alter und die Notwendigkeit einer IABP.

Die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie war in jeder Zielgröße ein unabhängiger Risikofaktor, mit Ausnahme einer ITS-Zeit >14 Tage und der Notwendigkeit eines Assist-Systems.

Die Überlebensanalyse für den Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigte die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit in der Zielgruppe MOV, gefolgt von der ITS-Zeit >14 Tage, dem ANV-D, dem respiratorischen Versagen, der Notwendigkeit einer IABP und/oder eines Assist-Systems, der Notwendigkeit einer IABP, der ITS-Zeit >3 Tage und letztlich der Gesamtpatientenpopulation. Das Assist-System bildet dabei eine Ausnahme. Von den 9 Patienten, die die ITS überlebten, verstarb nur ein Patient in den ersten 4 Monaten nach der Operation. Die Überlebensanalyse aller Zielgruppen zeigte eine deutliche Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 6 Monaten nach der Operation. Für den Zeitraum von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte sich eine signifikante Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Zielgrößen ANV-D, respiratorisches Versagen, Zwei- oder Dreiorganversagen und ITS-Behandlungszeit >3 und >14 Tage im Vergleich zu den Patienten ohne diese Ereignisse. Für die Zielgrößen Herzversagen war die Überlebenswahrscheinlichkeit in diesem Zeitraum nicht signifikant unterschiedlich.

## **6.2. Organversagen**

### **6.2.1. Einorganversagen**

#### **6.2.1.1. Lunge: respiratorisches Versagen**

Die Inzidenz eines respiratorischen Versagens lag bei 11,5% und damit im mittleren Bereich der in der Literatur beschriebenen Inzidenzen von 3-23% bei prolongierten Beatmungen von 2-14 Tagen (3,9,10,14,15). Die Krankenhausletalität betrug 37,9%. In der Literatur werden sowohl die Krankenhaus- als auch die 30-Tage-Letalitäten mit 11-57% bei einer prolongierten Beatmung von 2-14 Tagen angegeben (3,9,10,14,15). Bei einer prolongierten Beatmung >48 Stunden bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten wurden von Kern et al. (14) eine Krankenhausletalität von 11,3% und von Kollef et al. (8) eine von 19,6% ermittelt. Allerdings handelte es sich in beiden Studien um eine prolongierte Beatmung nach der Operation und nicht während der gesamten ITS-Zeit, wie in dieser Studie definiert. Dadurch beinhaltet die hier dargestellte Studie auch die Patienten, die nach einem zunächst unauffälligen postoperativ intensivstationären Verlauf mit frühzeitiger Extubation erneut intubiert werden mussten und dann ein respiratorisches Versagen (Beatmung >48 Stunden) erlitten.

In dieser Studie war in der Patientengruppe mit respiratorischem Versagen die Krankenhausletalität bei Auftreten eines MOV deutlich höher. Bei 43,0% der Verstorbenen und 5,5% der Überlebenden mit respiratorischem Versagen trat ein Dreiorganversagen ein. Canver et al. (15) untersuchten Patienten mit einer prolongierten Beatmung  $\geq 72$  Stunden während der gesamten ITS-Zeit. Dabei stellten sie eine 30-Tage-Letalität von 24,3% fest, die in dieser Studie 31,2% betrug. Allerdings handelte es sich in der Studie von Canver et al. (15) um Patienten mit einer arteriokoronaren Revaskularisation und nicht um alle konsekutiven kardiochirurgischen Patienten einer definierten Zeit wie in dieser Studie. Die Letalitätsinzidenzen liegen bei Patienten mit kombinierten Eingriffen (Klappenoperation und Revaskularisation) höher (6-13%) als bei Patienten mit alleiniger Klappenchirurgie oder Revaskularisationsoperation (1-6%) (11,30,38,49,73). In unserer Patientenpopulation mit einem Klappeneingriff oder einem kombinierten Eingriff war die Anzahl mit respiratorischer Insuffizienz höher als ohne respiratorische Insuffizienz. Entsprechend war bei Patienten mit

Revaskularisationsoperation die Anzahl der Patienten ohne respiratorische Insuffizienz höher als die Anzahl der Patienten mit respiratorischer Insuffizienz.

Unabhängige Risikofaktoren, die ein respiratorisches Versagen herbeiführten, waren das ANV-D, die ITS-Zeit, eine differenzierte Katecholamintherapie, eine Notfall-Indikation sowie die Notwendigkeit einer Re-OP.

Die Ergebnisse deuten auf einen engen Zusammenhang zwischen einem ANV-D und einer prolongierten Beatmung hin, da das respiratorische Versagen auch ein unabhängiger Risikofaktor für ein ANV-D war. Die Inzidenz des ANV-D in der Gruppe mit respiratorischem Versagen lag bei 51,9%, während das respiratorische Versagen bei 62,9% der Patienten in der Gruppe mit ANV-D auftrat. Diesen Zusammenhang belegen auch andere Studien (10,15,74). Ein Zweiorganversagen geht darüber hinaus mit einem erhöhten Letalitätsrisiko einher. So zeigten Engoren et al. (10), dass 52,6% der verstorbenen prolongiert beatmeten Patienten postoperativ dialysiert wurden, während bei den überlebenden prolongiert beatmeten Patienten lediglich 10,6% postoperativ dialysiert werden mussten. In dieser Studie verstarben 57,0% der Patienten, die einen ANV-D erlitten hatten und prolongiert beatmet wurden. Bisherige Publikationen dazu belegen eine Erhöhung der Letalitäts-Inzidenz mit Zunahme der notwendigen Beatmungstage (Beatmung >2 Tage, Letalität 11-20%; Beatmung ≥7 Tage, Letalität 45,3%; Beatmung ≥14 Tage, Letalität 44,0%) (3,8,9,14).

Neben einer respiratorischen Insuffizienz können weitere Komplikationen nach einem kardiochirurgischen Eingriff (hämodynamische Instabilität, Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, neurologische Defizite, Infektionen) zu einer prolongierten ITS-Zeit führen (9,14,75). Diese Ursachen, die zu einer verlängerten ITS-Zeit führen, können ebenfalls eine respiratorische Insuffizienz auslösen (24). Dadurch ist die ITS-Zeit in dieser Zielgruppe sowohl ein indirekter als auch ein direkter Risikofaktor für ein respiratorisches Versagen.

Die differenzierte Katecholamintherapie als unabhängiger Risikofaktor für eine prolongierte Beatmung wurde - wie in dieser Studie dargestellt - bisher nur in einer weiteren Studie über verspätete Extubation (>10 Stunden) nach Fast-Track-Anästhesie bei kardiochirurgischen Patienten nachgewiesen (24). Ein univariater

Zusammenhang einer kardiovaskulären Insuffizienz (unterschiedlich definiert als Low-Output-Failure, als Einsatz einer IABP oder als Katecholaminpflichtigkeit) mit einer prolongierten Beatmung wurde bereits mehrfach beschrieben (9,15,24). Die hohe Inzidenz (81,8%) differenzierter Katecholaminpflichtigkeit bei Patienten mit respiratorischem Versagen in dieser Studie könnte wiederum damit zusammenhängen, dass die respiratorische Insuffizienz kausal oder als Folge mit anderen Organinsuffizienzen verbunden war, die selbst eine Katecholaminpflicht verursachen. Auch die Notwendigkeit einer Sedierung zur Adaption des Patienten an den gewählten Beatmungsmodus kann bei kardialen Risikopatienten eine hämodynamische Insuffizienz bewirken (76).

Die deletären Umstände einer Notfalloperation bedeuten für alle Patienten ein zusätzliches Risiko (14,77). Neben der akut bestehenden kardialen Problematik mit möglicher kardialer Instabilität und respiratorischer Insuffizienz bleiben therapiebedürftige Komorbiditäten unbehandelt oder unentdeckt. Univariat wurde eine Notfalloperation mehrfach mit einer prolongierten Beatmung assoziiert. (9,24,48). In einer einzigen Studie über Patienten  $\geq 65$  Jahre nach arteriokoronarer Revaskularisation konnten die Autoren einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einer prolongierten Ventilation  $> 5$  Stunden nach Operationsende und einer Notfall-Indikation aufzeigen (77).

Die Notwendigkeit einer Re-OP als Risikofaktor für eine prolongierte Beatmung wurde bisher selten untersucht. Die Re-OP war in dieser Studie einer der stärksten Risikofaktoren für diese Zielgröße, und es konnte nachgewiesen werden, dass diese Patienten eine verlängerte Beatmungsdauer benötigten. In einer anderen Studie zu einer Beatmung  $> 7$  Tage sowie in einer Fast-Track-Studie (Extubation  $\leq 6$  Stunden postoperativ) erwies sich die Re-OP als ein unabhängiges Risiko sowohl für die prolongierte Beatmung als auch für die Re-Intubationsgruppe mit folgender verlängerter Beatmung  $> 12$  Stunden (9,24). Durch die Entwicklung in der Kardioanästhesie wird eine frühzeitige Extubation favorisiert. Eine kurze, adäquate Beatmungszeit kann den Patienten vor den Risiken beatmungsassoziierter Komplikationen, wie z. B. die beatmungsinduzierte Pneumonie, bewahren (24). Jedoch ist eine frühzeitige Extubation nicht immer erfolgreich. In einer Studie, die eine frühe Extubation ( $< 11$  Stunden) mit einer Extubation zu einem späteren Zeitpunkt verglich,

lag die Re-Intubationsrate in der früh extubierten Gruppe um ein 4,5-faches höher (24,78). Demzufolge erscheint es wichtig, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine verlängerte Beatmung rechtzeitig zu erkennen. Diese Patienten bedürfen einer besonderen Evaluation, die den richtigen Zeitpunkt der Extubation festlegt (24). Eine solche Evaluation könnte in einem durch SOP festgelegten Weaning-Protokoll erfolgen (37).

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (44,3%) bei Patienten mit respiratorischem Versagen im Vergleich zu denen, die keines erlitten hatten (89,7%). Die Überlebensanalyse für die Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit respiratorischem Versagen im Vergleich zu der Gruppe ohne respiratorisches Versagen.

Engoren et al. (10) untersuchten 124 Patienten mit einer prolongierten Beatmung von >7 Tagen und stellten eine Krankenhausletalität von 15,0% fest. Von den Überlebenden starben nach 6 Monaten 21,2% der Patienten und nach 5 Jahren 41,0% (10). Nach der Studie von Papallardo et al. (9) über eine prolongierte Beatmung >7 Tage bei kardiochirurgischen Patienten wurden 54,7% der Patienten aus dem Krankenhaus entlassen, von denen nach einem Jahr noch 88,9% lebten. In einer weiteren Studie mit kardiochirurgischen und medizinischen Patienten, die eine Beatmung >14 Tage erfuhren und von der ITS entlassen wurden, starben nach 6 Monaten 20,0%, nach 1 Jahr 25,0% und nach 36 Monaten 33,0% (3). Die Letalitätsrate nahm in dieser Studie nach 6 Monaten deutlich ab (3). Die getrennten Überlebenskurven für kardiochirurgische bzw. medizinische Patienten zeigten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei den kardiochirurgischen Patienten (3). Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt ist die erfolgte operative Versorgung der kardialen Erkrankung im Vergleich zu chronisch kranken medizinischen Patienten (1,3,6).

**Zusammenfassend** kann gesagt werden, dass die Letalität bei Patienten mit respiratorischem Versagen während der gesamten ITS-Zeit höher ist als bei direkt postoperativem respiratorischen Versagen. Auch das Langzeitüberleben eines

Patienten mit respiratorischem Versagen ist signifikant niedriger als bei Patienten ohne respiratorisches Versagen. Die Ursache dafür scheint in der Assoziation des respiratorischen Versagens mit anderen Organfunktionsstörungen zu liegen. Eine Evaluierung der Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren für Organfunktionsstörungen mit dem Ziel, prophylaktische Maßnahmen zu ergreifen, könnte einen Einfluss auf das respiratorische Versagen haben. Die Diskussion dieser möglichen Maßnahmen zur Vermeidung von Organfunktionsstörungen wird in den folgenden Kapiteln geführt.

#### **6.2.1.2. Niere: Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie**

Die Inzidenz eines ANV-D lag mit 9,5% in dieser Studie im Bereich der in der Literatur beschriebenen Inzidenzen von 1-15% (7,11,12,16,17,79-81). Die Krankenhausletalität war mit 41,7% erheblich höher als bei Patienten ohne ANV-D, befand sich allerdings im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Letalitäten von 40-80% bei ANV-D (7,12,16,35,62,79-82). Eine Erklärung hierfür könnten die nach SOP therapierten Patienten mit akutem Nierenversagen (ANV) sein (58). Ostermann et al. (7) konnten in zwei Studien bei Patienten mit ANV-D in aufeinander folgenden Zeitabschnitten bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten eine Reduktion der Letalität von 82,9% auf 53,8% zeigen. Die Autoren gaben als mögliche Erklärung die Standardisierung optimierender Strategien an, wie zum Beispiel den frühzeitigen Beginn der Nierenersatztherapie und/oder die präoperative Aufnahme von kritisch kranken Patienten auf die ITS zur Optimierung der hämodynamischen Unterstützung (7). Auch in unserer Klinik erfolgte ein durch SOP festgelegter frühzeitiger Beginn der Nierenersatztherapie bei kardiochirurgischen Patienten mit ANV (58).

In dieser Studie wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV-D die ITS-Zeit, der APACHE II, der Einsatz einer differenzierten Katecholamintherapie, respiratorisches Versagen und das präoperative Kreatinin gefunden.

Die ITS-Zeit von 7 (4-20) Tagen war im Vergleich zu Patienten ohne ANV-D 2 (2-3) deutlich länger. Fischer et al. (82) konnten ebenfalls eine verlängerte ITS-Zeit bei Patienten mit ANV-D beobachten (18,9±20,3 Tage) im Vergleich zu Patienten ohne

ANV-D ( $2,6 \pm 1,9$  Tage). Brivet et al. (28) ermittelten auf einer interdisziplinären ITS eine ITS-Zeit von 11 (1-14) Tagen bei Patienten mit ANV. In der Studie von Mangano et al. (61) blieben die Patienten mit ANV-D im Durchschnitt 15 Tage auf der ITS, im Vergleich zu 3 Tagen bei Patienten ohne ANV-D. Die Patienten dieser Studie blieben im Vergleich zur Literatur etwas kürzer auf der ITS. Ein dieses Ergebnis beeinflussender Faktor könnte die Tatsache sein, dass ein intermittierendes Nierenersatzverfahren auch von der Intermediate Care-Station bei hämodynamischer Stabilität durchgeführt wird. Das ANV-D tritt protrahiert zwischen dem 1. und 33. Tag postoperativ auf (35,45). Sehr oft ist es dann Teil eines Mehrorganversagens mit deletärer Prognose (7,35). In dieser Studie erlitten 63,0% der Patienten mit ANV-D auch ein respiratorisches Versagen. Das respiratorische Versagen war dabei ein unabhängiger Risikofaktor für diese Zielgruppe. Provenchere et al. (45) konnten bei ANV, definiert als Anstieg von Kreatinin, denselben Zusammenhang univariat feststellen, allerdings nicht multivariat. Ostermann et al. (7) haben ebenfalls eine deutliche Zunahme der Patienten mit respiratorischer Insuffizienz beobachtet, wenn gleichzeitig ein ANV-D auftrat. Der Zusammenhang zwischen ITS-Zeit und Mehrorganversagen wurde im vorherigen Kapitel bereits erläutert. Ebenso war in dieser Studie die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie als Anhalt für eine kardiovaskuläre Insuffizienz ein unabhängiges Risiko für ein ANV-D. In verschiedenen anderen Studien konnte eine kardiovaskuläre Insuffizienz - unterschiedlich definiert als Low-Output-Failure, Einsatz einer IABP, eine Katecholaminpflichtigkeit – auch mit einem ANV-D assoziiert werden (17,46,82,83). Eine kardiovaskuläre Instabilität kann „low-flow“-Phasen mit konsekutiver renaler Minderperfusion und als mögliche Folge ein ANV verursachen. Allerdings stellt das ANV selbst einen unabhängigen Risikofaktor für eine signifikant erhöhte ITS- und Krankenhausletalität dar, wie sowohl ich in dieser Studie als auch Chertow et al. (12) über die 30-Tage-Letalität zeigen konnten.

Der APACHE II erwies sich als weiterer unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines ANV-D. Ein APACHE II  $\geq 24$  konnte von Kuhn et al. (44) zur Risikostratifizierung von Hochrisiko-Patienten in Bezug auf die Entwicklung eines SIRS und Letalität validiert werden. Kern et al. (14) konnten in der multivariaten Analyse zeigen, dass der APACHE II ein unabhängiger Risikofaktor für eine prolongierte Beatmung bei kardiochirurgischen Patienten war. In dieser Studie hatten



67,7% der Patienten mit ANV-D einen APACHE II >15. Weitere Studien zu APACHE II und ANV-D liegen meines Wissens nach nicht vor. Allerdings wurde der APACHE II als Prognosemarker bei kardiochirurgischen Patienten als problematisch beschrieben (14,38,41). Die intensivmedizinische Therapie ermöglicht es beispielsweise durch Organersatzverfahren, die physiologischen Daten der Scores zu normalisieren und die Verlässlichkeit hoher Scorewerte hinsichtlich einer Prognoseaussage in Frage zu stellen (14,38,41).

Der präoperative Kreatininwert erwies sich als höchstes Risiko für ein ANV-D. Viele Studien bestätigten dieses Ergebnis (17,46,61,79,83-85). Unterschiedlich bewertet wurde der prädiktive Charakter von Kreatinin im Vergleich zur Kreatininclearance. Kreatinin kann durch Faktoren wie Geschlecht, Alter und Muskelmasse unabhängig von der renalen Funktion beeinflusst werden (86). Die Kreatininclearance zeigte einen höheren prädiktiven Wert bei Patienten mit normalem präoperativen Kreatininwert (46). Bei präoperativ bestehenden pathologischen Werten wurden in verschiedenen Studien keine Unterschiede zur Kreatininclearance festgestellt (46,86). Präoperativ relevante Risikofaktoren sind zur Erfassung von Risikopatienten von enormer Bedeutung. Solche Patienten könnten im intraoperativen und unmittelbar postoperativen Verlauf nephroprotektiven Maßnahmen im besonderen Maße zugeführt werden, wie zum Beispiel die Erzielung eines adäquaten Volumenstatus und Perfusionsdruckes sowie die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen. In der von Shilliday et al. (87) untersuchten Gruppe von Patienten mit ANV konnte bei 25,0% der Patienten durch eine alleinige adäquate Volumensubstitution die Nierenfunktion restituiert werden. Allerdings konnte weder in dieser noch in einer anderen Studie eine Verbesserung des Outcome erzielt werden (87). Die Erzielung eines adäquaten Volumenstatus und Perfusionsdruckes sind in den SOP unserer Klinik festgelegt (58). Der frühzeitige Einsatz einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie in der postoperativen Phase könnte eine weitere prophylaktische und gleichzeitig therapeutische Maßnahme bedeuten, um die Prognose bei Patienten mit ANV-D, insbesondere bei Vorhandensein anderer Organversagen, zu verbessern. Die durchgeführten Studien zeigen, dass der Einsatz einer Nierenersatztherapie zu einer Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und einer hämodynamischen Instabilität, zu einer effizienteren Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, zur Behandlung der Hyperhydratation und zu einer ausgewogenen Ernährung beitragen könnte (88,89). Allerdings fehlt der endgültige

Beweis für eine verbesserte Prognose (35,88-90). Bei kardiochirurgischen Patienten führte der frühe Einsatz der kontinuierlichen Nierenersatztherapie 2,38 (95% CI 1,62-3,15) Tage im Mittelwert postoperativ, bei Patienten mit ANV-D und mit einem hohen Prozentsatz von Organinsuffizienzen zu einer Letalität von 40,0%, bei einem berechneten „risk of death“ von 66,0% (35). In dieser Studie zeigte sich für Patienten mit ANV-D eine vergleichbare Letalität von 42%. Vergleichbar mit dem Vorgehen von Bent et al. (58) wurde in unseren SOP festgelegt, gerade bei kardiochirurgischen Patienten sehr frühzeitig mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zu beginnen.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (39,2%) bei Patienten mit ANV-D im Vergleich zu denen, die keines erlitten hatten (89,2%). Die Überlebensanalyse für die Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit ANV-D im Vergleich zur Gruppe ohne ANV-D.

In der Studie von Leacche et al. (91) wiesen Patienten mit ANV und ANV-D (42,0% der ANV-Patienten) eine Krankenhausletalität von 72,0% und eine 1-Jahres-Überlebenszeit von 17,5% auf. Patienten mit Assist-System, einer einmalig gemessenen Acidose und/oder einer gastrointestinalen Komplikation vor Behandlung mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie überlebten nicht (91). Tsang et al. (92) untersuchten Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff mit ANV-D und stellten dabei eine Krankenhausletalität von 52,0% fest. Von den entlassenen Patienten lebten nach 14 Monate noch 57,0% (92). Luckraz et al. (81) beobachteten eine postoperative 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenszeit von 53,6% und 52,6% bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten mit ANV-D. Bahar et al. (79) konnten bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten mit ANV-D eine 10-Jahres-Überlebenszeit von 58,6% bei den entlassenen Patienten feststellen. Ein weiterer Vergleich mit der Literatur ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

**Zusammenfassend** zeigte sich in unserem Patientenkollektiv mit ANV-D eine niedrigere Letalität im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen. Dieses Ergebnis könnte mit der Behandlung nach SOP zusammenhängen. Die enge, im vorherigen Kapitel bereits erläuterte Assoziation zwischen respiratorischem

Versagen und ANV-D konnte durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Die Darstellung des präoperativen Kreatininwertes als unabhängigen Risikofaktor für ein postoperatives Nierenversagen konnte mit unseren Ergebnissen ebenfalls bestätigt werden. Die Überlebensanalyse zeigte eine signifikante Überlebensabnahme bei Patienten mit ANV-D im Vergleich zu denen, die kein ANV-D erlitten hatten.

### **6.2.1.3. Herz**

#### **6.2.1.3.1. Intraaortale Ballonpumpe**

Die Inzidenz für eine postoperative IABP zur Herzunterstützung lag in dieser Studie bei 5,1%. Die Krankenhausletalität betrug 38,7%. Die häufigste Indikation für eine IABP ist das postoperative akute Herzversagen mit kardiogenem Schock mit einer Inzidenz von 2-36% (13,18,22,23). Die Notwendigkeit der IABP für diese Indikation wird in der Literatur mit 3-5% angegeben, bei einer Letalität von 40-60% (20-23,68). Eine perioperative IABP-Implantation wurde in 8-12% bei kardiochirurgischen Fällen beschrieben, mit einer Letalität bei diesen Patienten von 21-73% (20,34,63,64). Torchiana et al. (63) konnten für den Zeitraum 1968 bis 1995 eine Zunahme der IABP-Implantationsrate in der Indikation akutes Koronarsyndrom von 28,4% auf 65,4% beobachten. Für die Indikation hämodynamische Dekompensation sank die IABP-Implantationsrate im gleichen Zeitraum allerdings von 58,4 % auf 23,2%. Gleichzeitig sank die perioperative IABP-Implantationsrate von 84,0% auf 54,0% (63). Die Erklärung hierfür wurde in der Zunahme der interventionellen Verfahren bei Patienten mit akutem Koronar-Syndrom gesehen (63). Die Letalität betrug bei der Indikation Ischämie 38,2% (63).

Trotz umfangreicher Recherche ließen sich keine Studien zur Feststellung unabhängiger Risikofaktoren für die Indikation einer IABP bei kardiochirurgischen Patienten ermitteln. In dieser Studie erwiesen sich die Notfall-Indikation und die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie als stärkste Risikofaktoren, gefolgt von der Re-OP, respiratorischem Versagen, APACHE II-Score bei der Aufnahme von der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit und der präoperativen EF.

In dieser Studie war die Zahl der Patienten mit IABP und einer Notfalloperation (28,5%) deutlich höher als die Anzahl der Patienten ohne IABP und einer Notfall-

operation (7,1%). Diese erhöhte Inzidenz wird auch in anderen Studien bestätigt (50,68). Die Ergebnisse sind erklärbar durch die sich deckenden Indikationen bei Notfalloperationen und Anlage einer IABP, wie zum Beispiel akutes Koronarsyndrom, kardiogener Schock, ischämisch bedingte akute Septum-Defekte und akute Mitralklappeninsuffizienz (34). Torchiana et al. (63) konnten bei Patienten mit einer Notfalloperation, die perioperativ eine IABP erhalten hatten, die IABP als unabhängigen Risikofaktor für einen letalen Ausgang verifizieren. In dieser Studie war in der Zielgröße IABP die Krankenhausletalität (53,8%) bei den notfallmäßig operierten Patienten höher als im Vergleich zu Patienten ohne Notfallindikation (32,7%). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Hausmann et al. (22), die eine Krankenhausletalität von 45,0% bei notfallmäßig operierten Patienten mit IABP - im Vergleich zu Patienten, die elektiv operiert wurden (27,0%) - beobachteten. Es wurde bereits erwähnt, dass die deletären Umstände einer Notfalloperation für jeden Patienten zusätzliche Risiken bergen, die über die kardiale Problematik hinausgehen (14,77).

Die präoperative EF wurde bereits als ein möglicher Parameter beschrieben, um Patienten mit dem Risiko, eine IABP erhalten zu müssen, zu erfassen (33,34). Es konnte gezeigt werden, dass eine elektive präoperative IABP-Anlage zu einer Prognoseverbesserung bei kardiochirurgischen Patienten mit einer EF  $\leq 25\%$  führte (33,34). Im Umkehrschluss bedeutete eine niedrige EF ein Risiko hinsichtlich eines letalen Ausgangs (20,34,50). Die EF ist einer der Standard-Parameter zur Wiedergabe der kardialen Leistung (93). In dieser Studie lag in der Patientengruppe mit IABP die präoperative EF  $>30-55\%$  bei 45,3% der Patienten und die EF  $\leq 30\%$  bei 22,6%. Bei Patienten ohne IABP hatten 38,8% eine EF  $>30-55\%$  und nur 8,9% der Patienten eine EF  $\leq 30\%$ . Diese Zahlen und das Ergebnis der multivariaten Regression bestätigen die Aussagen von Dietl et al. (33) und Baskett et al. (34) zur Risikostratifizierung von Patienten mittels EF, um präoperative Maßnahmen zu ergreifen, wie zum Beispiel die rechtzeitige Anlage einer IABP.

Die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie als Risikofaktor für eine IABP ist selbsterklärend. Bei akutem Herzversagen mit kardiogenem Schock wird zunächst eine Stabilisierung durch die Gabe von Katecholaminen versucht und in der weiteren Abfolge bei bestehender Instabilität eine IABP eingesetzt (22,23,34).

Hausmann et al. (23) konnten eine unabhängige Assoziation zwischen einer Adrenalin-Dosis  $>0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und einem letalen Ausgang bei Patienten mit IABP in der Indikation postoperatives Herzversagen zeigen. Bei unter Katecholamintherapie kardial instabilen Patienten erscheint es wichtig, den richtigen Zeitpunkt für die Anlage einer IABP zu wählen (23).

Eine prolongierte Beatmung, eine oder mehrere Re-OP und der APACHE II-Score bei Aufnahme waren unabhängige Risikofaktoren für diese Zielgröße. Diese drei Parameter deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer IABP bei Herzversagen und weiterer Organversagen mit verlängerter ITS-Zeit und erhöhter Letalität hin. Die Inzidenzen in dieser Studie für respiratorisches Versagen (54,7%), ANV-D (46,7%), die Notwendigkeit eines Assist-Systems (14,6%) in der Gruppe mit IABP im Vergleich zu den niedrigen Inzidenzen der Gruppe ohne IABP bestätigen diese Annahme. Hausmann et al. (23) konnten bei einem Patientenkollektiv mit IABP nach postoperativen akuten Herzversagen eine Diurese  $<100 \text{ ml}$  multivariat als Risikofaktor für einen letalen Ausgang feststellen. Arafa et al. (50) fanden den präoperativen Kreatininwert als unabhängigen Risikofaktor für einen letalen Ausgang bei Patienten mit IABP. Diese Studien und die Ergebnisse der hier dargestellten Studie deuten auf einen engen Zusammenhang zwischen einem Mehrorganversagen und dem Einsatz einer IABP hin. Allerdings konnten wir multivariat nur das respiratorische Versagen als Risikofaktor für die Zielgruppe IABP beobachten. Mit der Einführung perkutaner Verfahren ist die IABP einfach in der Insertion und mit weniger Komplikationen verbunden, so dass die persistierend hohe Letalität eher mit dem Schweregrad der Erkrankung der Patienten zusammenhängt (21,34,63).

Die HLM-Zeit war in der Zielgröße IABP deutlich verlängert:  $>106$  Minuten (4. kategoriale Einteilung) bei 43,8% der Patienten mit IABP und 22,2% bei Patienten ohne IABP. Torchiana et al. (63) konnten bei Patienten mit IABP die HLM-Zeit als Risikofaktor für eine letale Prognose festlegen. Die HLM-Zeit und konsekutiv die OP-Zeit sind diejenigen Zeiten, die sich bei auftretenden Komplikationen (zum Beispiel der Unmöglichkeit des Abgangs von der HLM) verlängern (63). Bei diesen Patienten ist der Einsatz einer IABP zur Herzunterstützung nach erfolglos medikamentös unterstütztem Abgang von der HLM indiziert und die häufigste (so auch in unserer Klinik) beschriebene Indikation der perioperativen IABP-Anlage (22,23). Der

Zeitpunkt der IABP-Implantation könnte auch im Hinblick auf die Verkürzung der OP-Zeiten eine deutliche Relevanz für die Prognose der Patienten haben.

Die Verlängerung der AOX-Zeit zeigte in dieser Studie eine signifikante Risikominderung [Odds Ratio 0,97 (CI 95%: 0,955-0,979)]. Dies ist auf den ersten Blick ein verwirrendes Ergebnis, denn in der univariaten Analyse der AOX-Zeit als Risikofaktor für die Zielgruppe IABP erwies sich diese als ein signifikanter Risikofaktor [( $p \leq 0.001$ , Odds Ratio 1.011 (1.006-1.017)]. In der multivariaten Analyse jedoch war die AOX-Zeit, wie bereits erwähnt, risikomindernd. Aus klinischen Überlegungen ist die AOX-Zeit im Vergleich zur HLM-Zeit immer kürzer. Bei Verlängerung der HLM-Zeit verlängert sich nur in seltenen Fällen auch die AOX-Zeit. Die Patienten werden bis zum nächsten Maschinenabgang an der HLM belassen. In dieser Zeit werden Maßnahmen ergriffen, bei denen die Aorta nicht abgeklemmt werden muss, wie zum Beispiel die Anlage einer IABP oder eines Assist-Systems. Somit ist die AOX-Zeit in Relation zur HLM-Zeit verkürzt. Aus dieser Sicht ist eine Risikominderung der AOX-Zeit aus der Wechselwirkung mit den anderen Variablen erklärbar.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (48,9%) bei Patienten mit einer IABP im Vergleich zu denen, die keine IABP benötigten (86,5%). Die Differenz bezüglich des Überlebens stellte sich in den ersten 6 Monaten ein. In der Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum war die Überlebensabnahme in der Gruppe mit einer IABP von der Überlebensabnahme in der Gruppe ohne eine IABP nicht signifikant unterschiedlich.

Patienten mit einer perioperativ implantierten IABP zeigten in einer Studie von Arafa et al. (50) nach 1, 5 und 10 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,0%, 32,3% und 22,0%. Arafa et al. (50) konnten feststellen, dass Patienten, die das Krankenhaus überlebten, eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Langzeitüberleben hatten im Vergleich zu Patienten mit ähnlichem Risikoprofil, aber ohne IABP. Dieses Ergebnis bestätigte sich in meiner Überlebensanalyse.

**Zusammenfassend** zeigten die Ergebnisse dieser Studie in dieser Zielgröße, dass Patienten mit einer zuvor bestehenden, eingeschränkten linksventrikulären Funktion und einer akut hohen Katecholaminpflichtigkeit sowie Patienten mit einer Notfall-

operation zu den Risikopatienten gehören, bei denen frühzeitig der Einsatz einer IABP überdacht werden sollte. Die Überlebensanalyse spiegelt die Ergebnisse der bereits besprochenen Organversagen wider, allerdings mit einer guten Überlebensprognose nach dem sechsten postoperativen Monat.

#### **6.2.1.3.2. Assist-System**

1,2% der Patienten in dieser Studie benötigten postoperativ ein Assist-System. Davon verstarben 71,0% auf der ITS und im Krankenhaus. Die beschriebenen Inzidenzen für den Einsatz eines Assist-Systems bei Patienten mit einem postoperativen akuten Herzversagen mit kardiogenem Schock liegen bei 0,88-0,89% bei einer Krankenhausletalität von 48-94 % (13,18,19). Die Indikation, so auch bei unseren Patienten, beinhaltet in den allermeisten Studien die Unmöglichkeit des Weanings von der HLM und das postoperative akute Herzversagen mit kardiogenem Schock (19,75,94). Curtis et al. (19,94) beschrieben die Schwierigkeit des Vergleichs der klinischen Prognose dieser Patientengruppe durch die unterschiedlich angewandten Systeme und Ausschlusskriterien für die Indikation. In manchen Zentren werden die Patienten, die nicht von der HLM entwöhnbar sind, mit einem Assist-System versorgt, während andere Zentren ältere Patienten von der Implantation eines Assist-Systems ausschließen (19,94). In unserer Klinik werden alle Patienten mit einer Indikation zum Assist-System versorgt, wobei prä- und intraoperative Faktoren individuell in der Indikationsabwägung zum Tragen kommen.

Eine Recherche nach einer weiteren multivariaten Analyse zu Risikofaktoren für die Implantation eines Assist-Systems verlief ergebnislos. Der Einsatz der IABP zeigte den stärksten unabhängigen Risikofaktor, gefolgt vom APACHE II-Score und der präoperativen EF.

Die unabhängige Assoziation von IABP und Assist-System ist unweigerlich. Patienten, die trotz medikamentöser Therapie und IABP-Unterstützung im kardiogenen Versagen verbleiben, sind die Patienten mit einer Indikation zum Assist-System-Einbau (13,19,22,23,94). 64,5% unserer mit einem Assist-System unterstützten Patienten hatten eine IABP im Vergleich zu 59,0% und 68,8% in zwei anderen Studien bei gleicher Indikation (13,18). Das heißt, dass bei Patienten mit

IABP ein besonderes Augenmerk auf die Indikationsstellung für ein Assist-System und vor allem auf den Zeitpunkt der Indikation gerichtet werden sollte (22,23). Wird zu lange gewartet, sind die Patienten bereits im irreversiblen Mehrorganversagen (22,95). 80,6% der Patienten dieser Zielgröße in dieser Studie hatten einen APACHE II-Score  $>15$  im Vergleich zu 22,4% bei Patienten ohne Assist-System. Ein erhöhter APACHE II-Score könnte zur Erkennung der Patienten, die in der intensivstationären Phase eines Assist-Systems bedürfen, von Bedeutung sein, da der APACHE II-Score bei Aufnahme natürlich auch den Schweregrad der Erkrankung dieser Patientengruppe widerspiegelt. Die EF erwies sich als unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit eines Assist-Systems. Die EF bei unseren Assist-System-Patienten lag bei 43 (15-65)%. 25,8% der Patienten mit Assist-System hatten eine  $EF \leq 30\%$ , während 9,7% der Patienten ohne Assist-System eine  $EF \leq 30\%$  aufwiesen. In einer anderen Studie wurde für diese Patientengruppe eine ähnliche präoperative EF von 45 (26-72)% beschrieben. (19). Die Notwendigkeit eines Assist-Systems scheint deutlich mit einer eingeschränkten präoperativen EF assoziiert zu sein. Allerdings könnten andere Faktoren, wie zum Beispiel eine Notfalloperation, eine verlängerte HLM- und OP-Zeit, eine mögliche Rolle spielen. Diese Faktoren hatten in dieser Studie eine mindestens zweifach erhöhte Inzidenz in der Gruppe mit Assist-System im Vergleich zu Patienten ohne Assist-System. Allerdings fehlen Daten zur Untermauerung dieser Annahme.

Acht von 9 Patienten, die ein Assist-System benötigten und aus dem Krankenhaus und ITS entlassen wurden, haben den Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren überlebt. Ein Patient verstarb 14 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. In dieser kleinen Gruppe zeigte sich eine gute Langzeitüberlebensprognose. In der Studie von Curtis et al. (19) überlebten 52,4% (n=11) der Patienten das Krankenhaus. Bei diesen Patienten lag die Überlebensdauer nach 1, 5 und 10 Jahren bei 100%, 78,0% und 39,0% (19). Joyce et al. (96) veröffentlichten Überlebenszeiten von 18 Patienten (42,0% der Gesamtpatientenzahl) nach Einsatz eines Assist-Systems für alle Indikationen (postoperatives, akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock, akuter Herzinfarkt, Fehlen eines Donors und andere Indikationen). 14 der Patienten lebten noch nach der Gesamtbeobachtungszeit von 67 Monaten (96). Diese Zahlen entsprechen, im Umfang der möglichen Vergleichbarkeit der Studien, meinen Ergebnissen.



**Zusammenfassend** scheint die Notwendigkeit eines Assist-Systems mit der präoperativen EF assoziiert zu sein. Das Langzeitüberleben der Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, war in dieser Gruppe sehr gut. Dies unterstreicht die bereits angesprochene Wichtigkeit dieser Ergebnisse hinsichtlich der Entscheidungen zum Ausweiten oder Beenden der Therapie.

#### **6.2.1.3.3. Intraaortale Ballonpumpe und/oder Assist-System**

Eine Herzunterstützung im Sinne einer IABP und/oder eines Assist-Systems benötigten 5,5% der Patienten, von denen 35,8% auf der ITS und 41,2% im Krankenhaus verstarben. In der Indikation zum postoperativen akuten Herzversagen mit kardiogenem Schock wurde die Stufentherapie (Katecholamine-IABP-Assist-System), wie oben schon erwähnt, mehrfach beschrieben (13,19,22,23). Allerdings wurden in verschiedenen Studien 30-40% der Patienten gleich mit einem Assist-System ohne IABP versorgt (13,22,23). Die Gründe hierfür ließen sich in der Literatur nicht eruieren. In dieser Studie hatten 35,5% (n=11) der Assist-Patienten keine IABP. Es gibt Patienten, bei denen eine IABP aus anatomischen Gründen nicht implantiert werden kann (bei ausgeprägter Arteriosklerose oder gefäßchirurgischen Operationen). Eine nicht geklärte Frage ist die nach dem Nutzen einer IABP bei Rechtsherzversagen (97). Bekanntlich ist der positive Effekt der IABP im hohen Maße durch die diastolische Perfusion der Koronarien bedingt und nicht nur durch die Wirkung auf die linksventrikuläre Nachlast (97). Diese Faktoren könnten einen Einfluss auf die Entscheidung der Implantation eines Assist-Systems ohne IABP haben.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse dieser Studie zeigten die gleichen unabhängigen Risikofaktoren wie beim Einsatz der IABP. Auch die Reihenfolge der Risikofaktoren-Gewichtung blieb unverändert. Diese Ergebnisse sind auf die hohe Anzahl Patienten mit IABP (n=137) im Vergleich zu Patienten mit Assist-System (n=31) zurückzuführen. Aus diesem Grund ergibt die Diskussion der Risikofaktoren in Bezug auf den Einsatz einer IABP und/oder eines Assist-Systems keine neuen Erkenntnisse. Des Weiteren war trotz intensivster Recherche eine Risikofaktorenanalyse für eine solche Patientengruppe in der Literatur nicht zu ermitteln. Allerdings

wurde die Zielgröße als solche zur Beschreibung des Herzversagens wiederum als sinnvoll erachtet und in die Analyse des MOV eingebunden.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (47,2%) bei Patienten mit einer IABP und/oder einem Assist-System im Vergleich zu denen, die kein System benötigten (86,7%). In der Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum war die Überlebensabnahme in der Gruppe mit einer IABP von der Überlebensabnahme in der Gruppe ohne eine IABP nicht signifikant unterschiedlich. Vergleichbare Studien sind mir nicht bekannt.

**Zusammenfassung:** Diese Zielgröße reflektiert anhand der Ergebnisse der Überlebensanalyse die Entscheidungsfindung zur Indikationsstellung einer IABP und insbesondere eines Assist-Systems sowie zur Weiterführung der Therapie bei Patienten mit einem Assist-System und Mehrorganversagen.

### **6.2.2. Zwei- oder Dreiorganversagen**

7,2% der Patienten hatten ein MOV. Die Letalität betrug dabei 52,1%. Bei einem Dreiorganversagen stieg sie auf 72,1%. Ostermann et al. (7) konnten bei einem konsekutiven kardiochirurgischen Patientenkollektiv mit einem Lungen- und Nierenversagen eine Letalität von 33%, bei zusätzlichem Herzversagen eine Letalität von 73% feststellen. Nielsen et al. (6) untersuchten ein konsekutives kardiochirurgisches Patientenkollektiv, das länger als 5 Tage auf der ITS aufgenommen wurde. Die Autoren stellten einen mittleren Organversagensscore (adaptiert nach Marshall und Fox) von 5,4 bei Überlebenden und von 6,6 bei Verstorbenen mit steigender Letalitätsrate bei Zunahme der Organversagen fest (75% Letalität bei Patienten mit mindestens Dreiorganversagen) (6). Kollef et al. (8) untersuchten ein konsekutives kardiochirurgisches Patientenkollektiv mit einer prolongierten Beatmung >48 Stunden und beobachteten, dass alle Verstorbenen mindestens ein Dreiorganversagen hatten, von den Überlebenden erlitten im Vergleich dazu nur 36,1% ein Dreiorganversagen. In einer Studie mit dem zusammengefassten Endpunkt letaler Ausgang innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und mindestens einer Komplikation (nicht nur Organversagen, sondern auch Infektionen, Herz-Kreislauf-Stillstand und

Re-OP) bei Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisation ergab sich eine Inzidenz des zusammengefassten Endpunkts von 14,9% (4). In 14,1% der Fälle zeigte sich mindestens eine Komplikation ohne den Endpunkt Letalität (4). In gleich definierten Studien beobachteten Shroyer et al. (5) bei Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisation und Wang et al. (46) an einem konsekutiven kardiochirurgischen Patientenkollektiv eine Inzidenz des zusammengefassten Endpunkts von 13,4% und 22,9% respektive.

Als stärkster Risikofaktor für ein MOV erwies sich die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie, gefolgt von einer Re-OP und einer Notfalloperation, eng gefolgt vom präoperativ erhöhten Kreatinin, von der ITS-Zeit, dem APACHE II-Score bei Aufnahme, der HLM-Zeit und OP-Zeit.

Eine Notfalloperation und/oder die Re-OP stellten in den oben genannten Studien von Wang et al. (46) und Kollef et al. (8) ebenfalls unabhängige Risikofaktoren dar. In der Studie von O'Brien et al. (4) mit dem zusammengefassten Endpunkt letaler Ausgang innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und mindestens eine Komplikation zeigten sich die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie sowie einer Notfalloperation als unabhängige Risikofaktoren. O'Brien et al. (4) konnten eine Zunahme des Risikos bei höherer Anzahl an eingesetzten Katecholaminen feststellen. Obwohl die Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes nach adäquater Volumensubstitution in vielen Fällen unabdingbar ist, wurden die möglichen Negativfolgen dieser Therapie durch regionale Minderperfusionseffekte in Folge von Organdysfunktionen mehrfach beschrieben (4). Eine unerklärliche plötzliche Katecholaminpflichtigkeit eines Patienten auf der ITS sollte Anlass dazu geben, eine diagnostische Abklärung der Ursache durchzuführen. Die Ursache kann zum Beispiel ein beginnendes Organversagen, ein Herzversagen oder respiratorisches Versagen aufgrund einer Infektion sein.

Ein präoperativ erhöhter Kreatininwert als Risikofaktor für ein Mehrorganversagen wurde bereits beschrieben (8). 51,6% der Patienten dieser Studie mit MOV hatten einen präoperativ pathologischen Kreatininwert. Die Bedeutsamkeit der präoperativen Erfassung von Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wurde bereits in dem Kapitel über ANV-D beschrieben.

In dieser Studie war bei 55,7% der Patienten mit MOV die OP-Zeit >240 Minuten (4. kategoriale Einteilung) und bei 52,6% die HLM-Zeit >106 Minuten (4. kategoriale Einteilung). Bei den Patienten ohne Organversagen waren es weniger als 25% mit einer OP-Zeit >240 Minuten und einer HLM-Zeit >106 Minuten. Die HLM-Zeit konnte ebenfalls in der Studie von O'Brien et al. (4) mit dem zusammengefassten Endpunkt letaler Ausgang innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und mindestens einer Komplikation als Risikofaktor festgestellt werden. In der Studie von O'Brien et al. (4) hatten 19,7% der Patienten mit dem zusammengefassten Endpunkt eine HLM-Zeit  $\geq 108$  Minuten (Median 108 Minuten). Der Vergleich zwischen dieser Studie und den Ergebnissen der Studie von O'Brien et al.(4) ist allerdings durch die unterschiedlichen Definitionen der Zielgrößen erschwert. Die HLM-Zeit kann durch die Aktivierung des Komplementsystems und des inflammatorischen Systems sowie durch eine mögliche Minderperfusion zu erheblichen pathophysiologischen Veränderungen führen, die ein Mehrorganversagen verursachen können (8,42). Die bisher versuchten prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung dieser Reaktionen und postoperativer Organdysfunktionen, wie die Gabe von Steroiden oder Immunglobuline, wurden nicht abschließend als protektiv beurteilt (8,42,44).

Die Verlängerung der AOX-Zeit zeigte in dieser Studie für die Zielgruppe MOV eine signifikante Risikominderung [Odds Ratio 0.97 (CI 95%: 0,960-0,98)]. Dies ist auf den ersten Blick ein verwirrendes Ergebnis. In der univariaten Analyse der AOX-Zeit als Risikofaktor für die Zielgruppe MOV war die AOX-Zeit ein signifikanter Risikofaktor [ $p \leq 0.001$ , Odds Ratio 1.018 (1.013-1.022)]. In der multivariaten Analyse jedoch kippte das Ergebnis wie oben beschrieben. Aus klinischen Überlegungen ist die AOX-Zeit im Vergleich zur HLM-Zeit und der OP-Zeit immer kürzer, wie im Kapitel IABP (S. 125) bereits erläutert. Aus dieser Sicht ist eine Risikominderung der AOX-Zeit in der Wechselwirkung mit den anderen Variablen erklärbar.

Die Verlängerung der ITS-Zeit kann, wie bereits im Kapitel über respiratorisches Versagen (S. 117) erläutert wurde, aus verschiedenen Gründen erfolgen (respiratorisches Versagen, hämodynamische Instabilität, Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, neurologische Defizite, Infektionen) (24). Diese einzelnen Faktoren können beim Patienten in ein Mehrorganversagen münden

und somit die ITS-Zeit weiter verlängern (8). Die ITS-Zeit ist dadurch auch in dieser Zielgruppe indirekt und direkt ein Risikofaktor für ein MOV.

In dieser Studie hatten 67,7% der Patienten mit MOV einen APACHE II-Score >15. Der postoperative APACHE II-Score wurde als verlässlicher Parameter beschrieben, um Hochrisikopatienten mit hoher Sterbewahrscheinlichkeit zu identifizieren (Kuhn), insbesondere bei Patienten mit dem Risiko einer Sepsis und der Entwicklung anderer Komplikationen (44). Kollef et al. (8) ermittelten in ihrer Studie bei kardiochirurgischen Patienten mit einer Beatmung >48 Stunden den APACHE III-Score  $\geq 30$  als unabhängigen Risikofaktor für mindestens ein Dreiorganversagen. Das Auftreten eines Organversagens birgt für jeden Patienten das Risiko, eine weitere Organinsuffizienz zu erleiden. Das spiegelt sich in den gleichen Risikofaktoren für mehrere Zielgrößen wider. Die APACHE II- und III-Scores beinhalten verschiedene Faktoren, die sowohl als Risikofaktoren aufgeführt sind als auch Organversagen definieren (49). Becker et al. (49) konnten zeigen, dass die postoperative Bestimmung des APACHE III-Scores zusammen mit demographischen und operativen Patientendaten die Krankenhausletalität und die ITS-Zeit bei Patienten nach Revaskularisation voraussagen kann. Jedoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass jede Organinsuffizienz ein eigenes Krankheitsbild darstellt und dass die Risikofaktoren je nach Stärke einen Einfluss sowohl auf das Auftreten einer Organinsuffizienz als auch auf die Prognose der Patienten nehmen (5,12). Allerdings wurde, wie bereits im Kapitel ANV-D erwähnt (S. 121), der APACHE II-Score zur Prädiktion bei kardiochirurgischen Patienten als problematisch beschrieben (14,38,41). Die intensivmedizinische Therapie macht es z. B. durch Organersatzverfahren möglich, die physiologischen Daten der Scores zu normalisieren und die Verlässlichkeit der hohen Scorewerte hinsichtlich einer Prognoseaussage in Frage zu stellen (14,38,41). Somit ist die Wertigkeit des APACHE-Scores als unabhängiger Risikofaktor kritisch zu bewerten.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (39,6%) bei Patienten mit einem MOV im Vergleich zu denen, die kein MOV erlitten (88,8%). Die Überlebensanalyse für die Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeit-

raum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit MOV im Vergleich zu der Gruppe ohne MOV.

Obwohl in der Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum die Überlebensabnahme in der Gruppe mit MOV (6,1%) und in der Gruppe ohne MOV (4,9%) numerisch vergleichbar war, bestand ein signifikanter Unterschied.

Eine Überlebensanalyse bei Patienten mit Mehrorganversagen wurde meinem Wissen nach bislang nicht veröffentlicht. Die Überlebensanalyse bei MOV zeigt die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit der beschriebenen Zielgrößen. Sie beinhaltet mindestens zwei der beschriebenen Einorganversagen. Die Zunahme der Letalität mit Zunahme der Anzahl versagender Organsysteme trifft nicht nur für die Krankenhausletalität, sondern auch für den Lebensabschnitt nach der Krankenhausentlassung zu.

**Zusammenfassend** lassen sich die Risikofaktoren für ein MOV aus den Risikofaktoren der einzelnen Organversagen resümieren. Allerdings ist die präoperative EF kein unabhängiger Risikofaktor für MOV im Vergleich zum präoperativen Kreatinin, welches unabhängige Signifikanz erreicht hatte. In Anbetracht der hohen Letalität des Ein- und vor allem des Mehrorganversagens sollten die für die einzelnen Organversagen festgestellten unabhängigen präoperativen Risikofaktoren besondere Berücksichtigung finden, um gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen und entsprechende Präventionsmaßnahmen einleiten zu können.

### ***6.3. Intensivstationäre Behandlungszeit***

#### **6.3.1. Intensivstationäre Behandlung**

##### **>3 Tage und intensivstationäre Behandlung >14 Tage**

In der Literatur werden Definitionen für eine prolongierte ITS-Zeit von >2 bis >14 Tage beschrieben und im Hinblick auf verursachende Risikofaktoren untersucht. Um eine zusammenhängende Diskussion durchzuführen, wurde entschieden, die in dieser Studie definierten ITS-Zeiten gemeinsam zu besprechen.

685 (25,5%) Patienten in dieser Studie wurden länger als 3 Tage auf der ITS behandelt. 16,0% davon verstarben auf der ITS und 19,4% im Krankenhaus. 141 (5,3%) Patienten dieser Studie wurden länger als 14 Tage auf der ITS behandelt. Von diesen Patienten verstarben 39,0% auf der ITS und 44,7% im Krankenhaus.

Treasure et al. (65) sowie Holmes et al. (98) berichteten über eine ITS-Zeit >48 Stunden bei 7,2% (beide Autoren) der konsekutiv postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einer Krankenhausletalität von 29,0% bzw. 33,3%. Christakis et al. (70) konnten eine Inzidenz von 6,8% für eine ITS-Zeit >3 Tage bei Patienten nach arterio-koronarer Revaskularisation feststellen. Nielsen et al. (6) berichteten bei konsekutiv postoperativen kardiochirurgischen Patienten über eine ITS-Zeit  $\geq 5$  Tage bei 4,8% der Patienten mit einer 29-Tage-Letalität von 35,0%. Wahl et al. (26) beobachteten bei Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisation eine verlängerte ITS-Zeit von >7 Tage bei 2,5% der Patienten mit einer Krankenhausletalität von 36,0%. Wahl et al. (26) konnten keinen signifikanten Unterschied in der Letalität bei Patienten mit einer ITS-Zeit von 7-13 Tagen (68,0%) und einer ITS-Zeit >14 Tage (59,0%) feststellen. Bashour et al. (27) beobachteten bei konsekutiv postoperativen kardiochirurgischen Patienten eine ITS-Zeit  $\geq 10$  Tage bei 5,8% der Patienten mit einer Krankenhausletalität von 33,1%. Ryan et al. (54) beobachteten bei konsekutiv postoperativen kardiochirurgischen Patienten eine Inzidenz von 3,8% für eine ITS-Zeit  $\geq 14$  Tage mit einer Krankenhausletalität von 43,5%. Vergleicht man die Inzidenz und Letalität der ITS-Zeit >3 Tage dieser Studie mit der in der Literatur, so wurden in dieser Studie mehr Patienten bei niedrigerer Letalität prolongiert auf der ITS behandelt. Die Gründe für diesen Unterschied könnten in unterschiedlichen Entlassungskriterien liegen. Ein Vergleich mit der Literatur ist aufgrund mangelnder Daten in den genannten Studien nicht möglich. Die Patienten der ITS der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, werden nach folgenden Hauptkriterien von der ITS auf die Intermediate Care-Station entlassen: Atemfunktion ohne Notwendigkeit einer apparativen non-invasiven Atemtherapie, stabile Kreislauffunktion, ggf. gestützt durch eine niedrigdosierte Dopamin- oder Dobutamin-Therapie  $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , adäquate Nierenfunktion ohne kontinuierliche Dialysepflichtigkeit, eventuell gestützt durch eine niedrigdosierte (max. 120mg Furosemid/Tag) Diuretikatherapie. Einen weiteren

Unterschied zu anderen Studien könnte der Schweregrad der Erkrankung verursachen. Auch in diesem Punkt ist ein Vergleich mit der vorliegenden Literatur wegen mangelnder Angaben erschwert. In dieser Studie zeigte sich bei Patienten dieser Zielgröße ein APACHE-Score >15 bei 42,8% im Vergleich zu 16% bei Patienten mit einer ITS-Zeit  $\leq 3$  Tage. Nielsen et al. (6) beschrieben für ihre Patientengruppe mit einer ITS-Zeit  $\geq 5$  Tage zum Zeitpunkt des 5. Tages, dass alle Patienten beatmet wurden, 95,0% Katecholamine, 55,2% eine Herzunterstützung erhielten und 59,3% ein Nierenersatzverfahren bekamen. In unserer Patientenpopulation mit einer ITS-Zeit >3 Tage erhielten 92,4% Katecholamine, 44,2% der Patienten erlitten ein respiratorisches Versagen, 32,0% hatten ein ANV-D und 16,1% erhielten eine Herzunterstützung. Dieser Vergleich könnte auf einen niedrigeren Erkrankungsschweregrad in dieser Studie hinweisen. Allerdings besteht zwischen den Studien ein Unterschied in der Definition der verlängerten ITS-Zeit (>3 versus  $\geq 5$  Tage), welche die Differenz in den Ergebnissen erklären könnte.

Die oben beschriebenen Organversagen (respiratorisches Versagen, ANV-D, IABP und Assist-System) dieser Studie waren in der multivariaten Regression als unabhängige Risikofaktoren für eine ITS-Zeit >3 Tage statistisch signifikant, mit Ausnahme des Assist-Systems. Dies wird im Weiteren gesondert erläutert. Prolongierte ITS-Zeiten wurden bei Patienten mit der Notwendigkeit einer Reintubation, einer primär prolongierten Beatmungszeit, bei ANV und ANV-D sowie bei Herzversagen beschrieben (8,10,24,26,28). In weiteren Studien konnten eine postoperative Niereninsuffizienz, ein ANV-D und die Notwendigkeit einer IABP als unabhängige Risikofaktoren für eine verlängerte ITS-Zeit benannt werden (41,48,99). Als stärkster Risikofaktor für eine prolongierte ITS-Zeit >14 Tage erwies sich das respiratorische Versagen, gefolgt von einem ANV-D. Ryan et al. (100) konnten in der gleichen Zielgröße den ANV-D als unabhängigen Risikofaktor für die Krankenhausletalität ermitteln. Vergleicht man die Risikofaktoren der ITS-Zeit >3 und >14 Tage, so stellen die Organversagen den stärksten Faktor für eine extrem verlängerte ITS-Zeit dar, dabei insbesondere das Lungenversagen. Vergleicht man die oben genannten Inzidenzen der Organversagen dieser Studie bei Patienten mit einer ITS-Zeit >3 Tage, so sind die Inzidenzen bei Patienten mit einer ITS-Zeit >14 Tage deutlich höher (respiratorisches Versagen 90,2%, ANV-D 64,3%). Die Faktoren, die zu diesen Organversagen führen, scheinen nicht mehr unmittelbar OP-



assoziiert zu sein, wie z. B. die beatmungsassoziierte Pneumonie (27). Das Herzversagen tritt in den Hintergrund und scheint nur für die ersten postoperativen Tage relevant zu sein. Nachdem die Erholung vom Operationstrauma eingetreten ist, könnte der kurative Erfolg der Operation eine Rolle spielen. Ist der Verlauf allerdings protrahiert, bewirken möglicherweise die pathologischen Änderungen im Sinne eines protrahierten SIRS, dass andere Organsysteme Dysfunktionen entwickeln (8,42,43).

Die Implantation eines Assist-Systems verminderte das Risiko einer verlängerten ITS-Zeit  $>3$  und  $>14$  Tage. Aus klinischer Sicht scheint dieses Ergebnis zunächst unlogisch, denn die Patienten, die ein Assist-System implantiert bekamen, haben per se eine längere ITS-Zeit durch die erforderliche Entwöhnungsphase nicht nur vom Assist-System, sondern auch vom Respirator sowie von der laufenden hochdosierten Katecholamintherapie, bevor sie verlegt werden können. Allerdings lässt sich eine relativ kurze ITS-Zeit durch die erhöhten frühen Letalitätsraten bei Patienten mit Assist-System erklären. Die Patienten mit Assist-System und einer ITS-Zeit  $\leq 3$  Tage ( $n=5$ ) verstarben alle, während bei der verlängerten ITS-Zeit  $>3$  Tage ( $n=26$ ) 65,3% der Patienten mit einem Assist-System verstarben. Die Letalitätsrate bei Patienten mit Assist-System und einer ITS-Zeit  $\leq 14$  Tage ( $n=23$ ) lag bei 78,2%, während 50,0% der Patienten mit Assist-System und einer ITS-Zeit  $>14$  Tage ( $n=8$ ) verstarben. Somit ergibt sich bei den Patienten mit Assist-System durch das frühe Versterben eine relativ kürzere ITS-Zeit. Dadurch erscheint das Assist-System risikomindernd für eine prolongierte ITS-Zeit.

Weiterhin stellten sich als unabhängige Risikofaktoren für eine ITS-Zeit  $>3$  Tage eine Re-OP, die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie, das Alter und der APACHE II-Score dar. Studien zu Re-OP und APACHE II-Score als Risikofaktoren für die ITS-Zeit ließen sich nicht ermitteln. Die Inzidenz bei einer ReOP war in der Zielgröße mit 22,0% deutlich erhöht im Vergleich zu Patienten mit einer ITS-Zeit  $\leq 3$  Tage, bei denen die Inzidenz 2,1% betrug. Die Re-OP stellte, wie bereits in anderen Kapiteln beschrieben, einen unabhängigen Risikofaktor für die Krankheitsumstände dar, die eine Verlängerung der ITS-Zeit bewirkten.

Die Inzidenz eines hochdosierten Katecholaminbedarfs ergab sich bei 62,9% der Patienten in dieser Studie in der Zielgröße ITS-Zeit  $>3$  Tage und bei 84,6% mit einer

ITS-Zeit >14 Tage. Turner et al. (41) konnten gleichfalls die Notwendigkeit von Katecholaminen als Risikofaktor für eine verlängerte ITS-Zeit >24 Stunden feststellen. Die Notwendigkeit einer hochdosierten Katecholamintherapie konnten Ryan et al. (54) in der Patientengruppe mit einer ITS-Zeit >14 Tage als unabhängigen Risikofaktor für die Krankenhausletalität feststellen.

Patienten höheren Alters (>75 Jahre) haben eine verlängerte Krankenhausverweildauer (51% >14 Tage) mit längeren ITS-Zeiten (3-7 Tage im Mittelwert) (39,40,54). Ein Zusammenhang wurde mit der erhöhten Morbiditätsrate im Alter beschrieben (39,40). Wong et al. (32) konnten in ihrem Patientenkollektiv nach Fast-Track-Kardioanästhesie zur arteriokoronaren Revaskularisation das Alter als unabhängigen Risikofaktor für eine prolongierte ITS-Zeit >48 Stunden feststellen (48). In einer weiteren Studie zur prolongierten ITS-Zeit  $\geq 5$  Tage war das Alter ebenfalls ein Risikofaktor für eine verlängerte ITS-Zeit.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (65,9%) bei Patienten mit einer prolongierten ITS-Zeit >3 Tage im Vergleich zu denen, die eine ITS-Zeit  $\leq 3$  Tage hatten (90,9%). Diese Differenz stellte sich in den ersten 6 Monaten ein.

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit (36,8%) bei Patienten mit einer prolongierten ITS-Zeit >14 Tage im Vergleich zu denen, die eine ITS-Zeit  $\leq 3$  Tage hatten (87,1%). Die Überlebensanalyse für die Zeit von 6 Monaten postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Zielgruppen mit einer prolongierten ITS-Zeit im Vergleich zu den beiden Gruppen ohne prolongierte ITS-Zeit.

Holmes et al. (98) untersuchten Patienten mit einer ITS-Zeit >48 Stunden und stellten nach 1 Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 60,4% fest. Nielsen et al. (6) konnten bei 96 Patienten mit einer prolongierten ITS-Zeit  $\geq 5$  Tage eine 6-Monats- und eine 1-Jahres-Letalität von 44,0% bzw. 45,0% beobachten. Eine Überlebensanalyse von Wahl et al. (26) stellten bei Patienten mit einer ITS-Zeit  $\geq 7$  Tage nach einer follow-up Zeit von  $22 \pm 9$  Monate bei 43 entlassenen Patienten eine Über-

lebenswahrscheinlichkeit von 80,9% fest. Bapat et al. (99) beobachteten bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten mit einer IST-Zeit > 5 Tage eine 1-Jahres-Letalität von 34%. Bashour et al. (27) untersuchten Patienten mit einer ITS-Zeit  $\geq 10$  Tage und konnten nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 45,0%, nach 2 Jahren von 38,0% feststellen. Sowohl die Literatur als auch meine Ergebnisse zeigen eine Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verlängerung der ITS-Zeit. Dieses Ergebnis steht im engen Zusammenhang mit der hohen Inzidenz von Organversagen als Hauptverursacher einer ITS-Zeit >14 Tage.

**Zusammenfassend** geht die Verlängerung der ITS-Zeit mit einer Erhöhung der Krankenhausletalität einher. Die Organversagen beeinflussen maßgeblich die Verlängerung der ITS-Zeit und die damit verbundene eingeschränkte Prognose.

## **6.4. Prognose**

### **6.4.1. Intensivstationsletalität**

129 (4,8%) der Patienten dieser Studie verstarben auf der ITS.

Turner et al. (41) beschrieben eine ITS-Letalität von 6,7%. Andere Studien, die die ITS-Letalität bei einem konsekutiven kardiochirurgischen Patientenkollektiv ohne Einteilung in Risikogruppen beschreiben, existieren meines Wissens nicht.

Als stärkste unabhängige Risikofaktoren für die ITS-Letalität stellte sich das ANV-D dar, gefolgt von der Implantation eines Assist-Systems, der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, dem prolongierten respiratorischen Versagen, der Re-OP, dem Alter und dem APACHE II-Score.

Die bereits in anderen Kapiteln beschriebene Studie von Kollef et al. (8) bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten mit prolongierter Beatmung >48 Stunden zeigte als einzigen prädiktiven Risikofaktor für die ITS-Letalität ein Drei- oder Mehrorganversagen. Combes et al. (3) konnten als unabhängigen Risikofaktor für die ITS-Letalität bei kardiochirurgischen und internistischen ITS-Patienten mit einer prolongierten Beatmung von >14 Tagen den ANV-D aufweisen. Ergänzend dazu konnten Chertow et al. (12) bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten die prolongierte Beatmung als unabhängigen Risikofaktor für eine letale Prognose bei

Auftreten eines ANV-D ermitteln. Diese Zusammenhänge zwischen Organversagen und erhöhter Letalitätsrate sind bereits mehrfach besprochen worden. Dementsprechend stellten sich die in dieser Studie beschriebenen Organversagen als unabhängige Risikofaktoren für diese Zielgröße dar. Die ITS-Letalität scheint im Vergleich zur Krankenhausletalität weitaus deutlicher mit auftretenden Organversagen assoziiert zu sein. In dieser Studie war das respiratorische Versagen nur für die ITS-Letalität und nicht für die Krankenhausletalität univariat und multivariat als Risikofaktor signifikant. Das ANV-D, in beiden Letalitätszielgruppen als Risikofaktor signifikant, trat bei der Gruppe, die auf der ITS verstarben, in 76,7% der Fälle auf. Die Inzidenz bei der Gruppe, die während der Gesamtkrankensdauer verstarb, lag bei 62,0%. Alle Patienten mit einem Assist-System, die die ITS überlebten, wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Eine differenzierte Katecholamintherapie, die einen unabhängigen Risikofaktor für die ITS-Letalität darstellt, benötigten 91,4% der Patienten dieser Zielgröße. Die hohe Anzahl spiegelt den Schweregrad der Erkrankung dieser Patienten wider. Organversagen kann isoliert ein Herzversagen bedeuten, aber auch Kreislaufversagen bei Mehrorganversagen.

Bezüglich der Re-OP, dem APACHE II-Score und dem Alter konnten trotz umfassendster Recherche keine weiteren Angaben für diese Zielgröße gefunden werden. Von den 168 Patienten in dieser Studie, die älter als 80 Jahre waren, verstarben 6,5% auf der ITS, d.h. 1,7% mehr als innerhalb der Gesamtpatientenpopulation. Combes et al. (3) beobachteten auch das Alter bei der Patientengruppe mit prolongierter Beatmung >14 Tagen als Risikofaktor für die ITS-Letalität.

**Zusammenfassend** war die ITS-Letalität vornehmlich durch respiratorisches Versagen, ANV-D und Herzversagen beeinflusst. Das MOV stellte sich als vordergründig für die Prognose auf der ITS dar.

#### **6.4.2. Krankenhausletalität**

171 (6,4%) Patienten dieser Studie verstarben während der Gesamtkrankensdauer. In dieser Gruppe befanden sich auch Patienten, die auf der ITS verstarben oder die nach extern verlegt wurden. Fasst man die in der Literatur

angegebenen Inzidenzen für die Krankenhausletalität zusammen, so ergibt sich eine Spannbreite von 1-6% (2,4-6,12,30-32,38,41,46,48,49). Allerdings wurde Letalität in der Literatur unterschiedlich definiert. Die Krankenhausletalität und die 30-Tage-Letalität wurden beispielweise kombiniert verwendet. Weiterhin bezieht sich die oben genannte Letalitätsspannbreite auf kardiochirurgische Patienten mit unterschiedlichem Operationsspektrum, das von der einzelnen Beschreibung arteriokoronarer Revaskularisation bis zu allen Eingriffen reicht, die von einer kardiochirurgischen Abteilung vorgenommen werden. Ein Teil dieser Eingriffe, die nicht explizit an Herzklappen und Koronarien durchgeführt wurden, fällt unter die sonstigen Operationen unserer Patientenpopulation. Sonstige Operationen wurden nicht in allen Studien näher erläutert. Keine der mir bekannten Studien beschreibt, ob die auf der ITS verstorbenen Patienten in die Krankenhausletalität inkludiert wurden und ob bei externen Verlegungen die Krankenhausletalität externer Häuser miterfasst wurde. Meiner Ansicht nach erfasst die Gesamtkrankenhausletalität die tatsächliche Prognose der Patienten. Betrachtet man die von mir durchgesehenen veröffentlichten Studien genau, so ist hinsichtlich der Krankenhausletalität keine mit unserer Patientenpopulation vergleichbar. Roques et al. (2) beschrieben in ihrer Studie eine 30-Tage-Letalität von 4,8% bei Patienten, die hinsichtlich der durchgeführten Operationen dieser Studie vergleichbar waren. Die 30-Tage-Letalität betrug in dieser Studie 4,9%. Weitere Gründe für die im Vergleich zur Literatur erhöhte Krankenhausletalität in dieser Studie ist das Ausschlusskriterium <24 Stunden auf der ITS.

Als stärkster unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausletalität stellte sich das ANV-D dar, gefolgt von einer Re-OP, der Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie, dem Einsatz der IABP, dem Alter, dem APACHE II-Score, der ITS-Zeit und der EF. Die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, das Alter und die Re-OP gehören zu den Risikofaktoren, die beständig als Letalitätsrisiko erkannt wurden (5,32,41). Das ANV-D konnte in keiner mir bekannten Studie als unabhängiger Risikofaktor für Krankenhausletalität festgelegt werden. Allerdings war das postoperative ANV mehrfach mit einer hohen Letalität assoziiert, so auch in dieser Studie (4,5,26). 62,0% der verstorbenen Patienten hatten ein ANV-D im Vergleich zu 5,9% der Patienten, die das Krankenhaus überlebten. Ein pathologisch erhöhter Kreatininwert war zwar in verschiedenen anderen Studien ein unabhängiger

Risikofaktor für die Krankenhausletalität, jedoch nicht in dieser Studie (2,4,30,31). Allerdings hatten 44,4% der verstorbenen Patienten einen Kreatininwert  $>1,14$  mg/dl im Vergleich zu 24,0% bei den Überlebenden. In dieser Studie erwies sich der Kreatininwert als ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für das ANV-D als auch für das MOV. So würde bei präoperativ pathologischer Nierenfunktion erst das Auftreten eines Nierenversagens die Prognose des Patienten maßgeblich beeinflussen.

Die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie konnte in weiteren Studien als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden (4,26,38,41). Die negativen Folgen einer Katecholamintherapie mit möglichem deletärem Einfluss auf die Prognose wurden bereits erläutert, ebenso die enge Beziehung zwischen vorhandenen Organdysfunktionen und der Notwendigkeit einer Katecholamingabe (4). Die als unabhängiger Risikofaktor erkannte präoperative EF wird auch in anderen Studien als Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausletalität genannt. Die notwendige differenzierte Katecholamintherapie zusammen mit der EF – beide waren für die Zielgrößen IABP, Assist-System und IABP und/oder Assist-System auch unabhängige Risikofaktoren – deuten auf den engen Zusammenhang zwischen bestehender Herzinsuffizienz und postoperativem Herzversagen mit möglichem letalen Ausgang hin. Diese Ergebnisse stellen die enorme Wichtigkeit der Erfassung der präoperativen EF dar, um ggf. Maßnahmen wie die präoperative Aufnahme solcher Patienten auf die ITS zur hämodynamischen Optimierung zu diskutieren. Zu dieser Optimierungsstrategie gehört die mögliche Anlage einer IABP. Die postoperative IABP-Anlage war in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor mit der Letalität assoziiert. Die höheren Morbiditäts- und Letalitätsinzidenzen bei der Gruppe von Patienten mit IABP wurden bereits in anderen Kapiteln besprochen (22,23,63,64).

Beobachtet man die Altersentwicklung und -erwartung, so ist es nicht verwunderlich, dass vermehrt ältere Patienten einer kardiochirurgischen Operation unterzogen werden. Im Alter von 80 Jahren betrug die Lebenserwartung weitere 8,5 Jahre, im Alter von 85 Jahren und mehr 6,3 Jahre (39). Sichere kardiochirurgische Eingriffe können heutzutage auch an älteren Patienten durchgeführt werden (39). Allerdings wurden erhöhte Letalitätsraten für Patienten  $>70$  Jahre (3-29%),  $>80$  Jahre (13,0%) und  $>90$  Jahre (7-18%) beschrieben, insbesondere im Zusammenhang mit einer

erhöhten Morbiditätsrate (39,40,53,67,101). Die Letalität bei älteren kardiochirurgischen Patienten ist aber in jüngeren Studien regressiv (102). In dieser Studie starben 10,7% der Patienten >80 Jahre im Krankenhaus, 4,6% mehr als bei der Gesamtpatientenpopulation. Das Alter ist mehrfach als unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität beschrieben worden (2,4,5,29-32,53,67).

Der bei mir als unabhängiger Risikofaktor dargestellte APACHE II-Score konnte in weiteren Studien univariat als Risikofaktor identifiziert werden, allerdings nicht multivariat (41). Becker et al. (49) konnten in einer Studie bei Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisation zeigen, dass ein Modell aus den akut physiologischen Daten des APACHE III-Scores in den ersten 24 postoperativen Stunden, demographischen Patientendaten und operativen Daten eine enge Assoziation mit der Krankenhausletalität hatten. Becker et al. (49) beschrieben dieses Modell als besonders effektiv, weil der Zusammenhang zwischen präoperativen Risikofaktoren, wie zum Beispiel der EF, durch die postoperative Erfassung der physiologischen Parameter, wie z. B. die Hämodynamik, in deren Bedeutung besser gewichtet werden könnte. Somit würde der Verlauf und damit die Prognose des Patienten durch die gemeinsame Erfassung eines präoperativen Risikoprofils, des intraoperativen Verlaufes (Erfassung der HLM-Zeit) und dem unmittelbar postoperativen akuten Zustand besser vorhersagbar sein (49). Der erste Schritt in Richtung einer Modellbildung ist die Erfassung der unabhängigen Risikofaktoren für die jeweils zu untersuchende Zielgröße.

Zur Prognose des Outcomes sind für kardiochirurgische Patienten zwei Scores entwickelt worden, der Bernstein-Parsonett-Score und der European System for Cardiac Risk Evaluation-Score (103-105). Hierbei handelt es sich um präoperative Risiko-Stratifizierungs-Scores auf der Basis von präoperativ erhobenen Risikofaktoren zur Abschätzung des chirurgischen Letalitätsrisikos. Die hier dargestellte Studie umfasst in den verschiedenen Zielgruppen prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren in einem Regressionsmodell, um die Prognose der Patienten für den gesamten Krankenhausverlauf darstellen zu können.

**Zusammenfassend** entsprach die Krankenhausletalität der in der Literatur beschriebenen Letalität. Das ANV-D und das Herzversagen beeinflussten die Prognose der Patienten maßgeblich. Die präoperativ eingeschränkte EF erlaubt die Erkennung von Risikopatienten zur bereits erwähnten Durchführung von protektiven Maßnahmen.

#### **6.4.3. Kaplan-Meier Überlebensanalyse der Gesamtpatientenpopulation**

Die Überlebensanalyse für den 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,5% in der Gesamtpatientenpopulation. In den ersten 6 Monaten nach der Operation verstarben 10,4% der Patienten. Koch et al. (29) konnten in einem Kollektiv von Patienten mit Zustand nach arteriokoronarer Revaskularisation eine 6-Monats-Letalität von 4,9% aufweisen. Nach 5 Jahren verstarben 16,0% der entlassenen Patienten. Koch et al. (29) konnten die bereits in dieser Studie in den anderen Zielgrößen und in der Literatur beschriebene hohe Letalität in den ersten Monaten bestätigen. Gardner et al. (31) konnten ebenfalls bei entlassenen Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisation eine 6-Monatsletalität von 6,2% aufweisen. Yusuf et al. (51) konnten bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nach arteriokoronarer Revaskularisation eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 89,8% feststellen. Eine Überlebensanalyse bei konsekutiv kardiochirurgischen Patienten ist nach umfangreicher Recherche nicht gefunden worden.

#### **6.5. Deskriptive Analyse der Gesamtpatientenpopulation**

Die Gesamtpatientenpopulation dieser Studie ist mit einem Median von 67 Jahren grenzwertig älter als die in der Literatur beschriebenen Mediane von 61-66 Jahren (2,4,5,12,29-32,38,45,48). Männliche Patienten machten 68,3% der Patienten aus, vergleichbar mit Werten anderer Studien, die bei 64-99% lagen (2,5,12,32,38,45,48,106). Der APACHE II-Score war mit 11 Punkten im Median in dieser Studie bei Aufnahme auf der ITS im unteren Grenzbereich im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Werten von 12-16 im Median (41,44). Die ITS-Zeit, im Median 2 Tage, war mit den Angaben in der Literatur (1-4 Tage im Median) vergleichbar (32,41,48,49). Die Krankenhausverweildauer dieser Studie inkludiert die gesamte Krankenhausverweildauer der Patienten, auch nach einer Verlegung in



externe Häuser. In den mir bekannten Publikationen wurde dieser Punkt nicht explizit beschrieben. Die Krankenhausverweildauer lag mit 20 Tagen im Median im Bereich der in der Literatur meistens als Mittelwert angegebenen Krankenhausverweildauer von 9-43 Tagen (30,46). Die in dieser Studie analysierten Zielgrößen (Organversagen, ITS-Zeit und Prognose) wurden in den entsprechenden Kapiteln deskriptiv im Vergleich zur Literatur diskutiert. Die Inzidenzen der Diagnosen, der Notfalloperationen und der durchgeführten Operationen zeigten in der Literatur eine Spannweite, in die sich auch die Patienten dieser Studie subsumieren ließen (12,32,41,45). Allerdings war die Definition der durchgeführten Operationen sehr unterschiedlich. Während die Notfalloperation für fast alle Organversagen in den mir bekannten Publikationen als Risikofaktor untersucht wurde, wurden in vielen Studien die Operationen und in fast allen Studien die Diagnosen bei der Analyse nach unabhängigen Risikofaktoren nicht berücksichtigt (2,4,5,8,12,30-32,41,45,46). In dieser Studie waren die Risikofaktoren Diagnose und Operation in keiner untersuchten Zielgröße als unabhängige Risikofaktoren signifikant, während die Notfalloperation, wie bereits beschrieben, für die respiratorische Insuffizienz, die Notwendigkeit einer IABP und einer IABP und/oder Assist-System und für das MOV Signifikanz erlangte. Die präoperative Niereninsuffizienz wurde sehr unterschiedlich definiert. Ein Kreatinin  $>1,4$  mg/dl wurde in 17-27% der Fälle beschrieben (4,29,31). Mit 25,3% der Patienten in dieser Studie mit einem Kreatinin  $>1,14$  mg/dl sind die Inzidenzen vergleichbar mit denen der Literatur. Die beschriebenen EF-Verteilungen  $\leq 30-35\%$  in 7-11% der Fälle und  $\leq 50-55\%$  in 39-79% der Fälle ähneln den Inzidenzen in dieser Studie von 9,9% der Fälle bei einer EF bis 30%, 39,7% der Fälle bei einer EF  $>30-55\%$  und 50,4% der Fälle mit einer EF  $>55\%$  (2,30,31). Die von Turner et al. (41) beschriebene HLM-Zeit von 88 Minuten im Median und AOX-Zeit von 51 Minuten im Median sind mit den Werten dieser Studie vergleichbar: HLM-Zeit im Median von 82 Minuten sowie einer AOX-Zeit im Median von 52 Minuten.

## **6.6 Methodenkritik**

Eine retrospektive Beobachtungsstudie ist nur so gut, wie die unter klinischen Bedingungen erhobenen Daten und die daraus resultierenden Informationen es zulassen. Wenngleich die durchgeführten anästhesiologischen und intensivmedizinischen Maßnahmen in den SOP festgehalten sind, gibt es im klinischen Alltag

andere zu berücksichtigende Faktoren und individuelle Entscheidungsfindungen, die zu einer Abweichung des Verfahrens führen können.

Die Datenerfassung in nur einem Zentrum birgt immer die Gefahr der Einseitigkeit der Ergebnisse durch eingefahrene Verfahren und durch die Fallzusammensetzung. Somit ist, wie bereits in der Einleitung erwähnt, die Vergleichbarkeit der Studien miteinander beschränkt. Ganz besonders sind die Zielgrößeninzidenzen sowie die Zielgrößen- und Risikofaktorendefinitionen durch diese Faktoren beeinflusst.

In dieser Studie wurde ein breites Spektrum an prä-, intra- und postoperativen Variablen in die multivariate Regression eingegeben, um ein umfassendes, unabhängiges Risikoprofil für die jeweiligen Zielgrößen zu erhalten. Allerdings gab es eine Anzahl von Faktoren, wie zum Beispiel weitere Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Exposition zu nephrotoxischen Medikamenten, den perioperativen Myokardinfarkt und Blutungskomplikationen), die nicht erfasst wurden. Andererseits muss für die akkurate Stabilität des Regressionsmodells die Variablenanzahl in einem angemessenen Rahmen gehalten werden. Deshalb wurde nach der univariaten Analyse unter Einbeziehung klinischer Überlegungen und den Ergebnissen der Literatur die Risikofaktorenzusammensetzung für die multivariate Regression neu überdacht. Allerdings erschweren die in den Studien unterschiedlich eingesetzten Variablenzusammensetzungen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Die Ergebnisse des Risikofaktorenmodells könnten dadurch beeinflusst worden sein, dass die Analyse an nur einer Patientenpopulation durchgeführt worden ist. Durch diesen potentiellen Einfluss ist die Ergebnisvalidität auf das hier dargestellte Patientenkollektiv beschränkt.

In der Überlebensanalyse wurden keine Angaben zur „Quality of Life“ des Patienten eruiert. Die Beschreibung der Lebensqualität ist aber ein wichtiger Faktor, um ein abschließendes Urteil über die langfristige Prognose abgeben zu können.

## **6.7. Ausblick**

Die Ergebnisse dieser sowie anderer Studien zu Organversagen und ihrer Prognose demonstrierten einerseits beeindruckend die Verschlechterung des Outcomes beim Eintreten von Ein- und Mehrorganversagen mit einer prolongierten ITS-Zeit. Andererseits kann die Langzeitprognose eines Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus mit einem postoperativ erlittenen Ein- oder Mehrorganversagen einen vergleichbaren Verlauf nehmen wie bei Patienten ohne diese Komplikationen. In dieser Studie konnten wir unabhängige prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren für Organversagen, eine prolongierte ITS-Zeit und erhöhte Letalität nachweisen. Die erste Maßnahme zur Verringerung der hohen Morbiditäts- und Letalitätsinzidenzen ist die Identifizierung der Risikofaktoren und damit die Erfassung der gefährdeten Patienten. Insbesondere bei präoperativen Risikofaktoren könnte die Durchführung präventiver Maßnahmen (wie zum Beispiel die präoperative Anlage einer IABP) zu einer Senkung der Morbiditäts- und Letalitätsinzidenzen führen. In einer Studie mit 163 Patienten nach arteriokoronarer Revaskularisierung und einer EF  $\leq 25\%$  führte die präoperative Implantation einer IABP zu einer signifikant niedrigeren 30-Tage-Letalität von 2,7% im Vergleich zu Patienten, die keine präoperative IABP erhielten, mit einer 30-Tage-Letalität von 11,9% (33). Allerdings zeigten weitere Studien kontroverse Ergebnisse (20,107). Die Festlegung des adäquaten Zeitpunktes und der adäquaten Patientenpopulation für diese Maßnahme bedarf weiterer Studien mit hohem Evidenzgrad. Eine weitere Maßnahme ist die frühzeitige Anwendung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung. Allerdings fehlen auch hier evidenzstarke Studien, die den positiven Einfluss auf die Morbiditäts- und Letalitätsinzidenzen an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv belegen sowie den richtigen Zeitpunkt und die geeignete Zielgruppe definieren (7,35). Die identifizierten Risikofaktoren und konsekutiven Risikopatienten dieser und anderer Studien könnten dabei zur Festlegung des zu untersuchenden Risikokollektivs eingesetzt werden. Studien mit hohem Evidenzgrad, die diese Maßnahmen validieren, könnten zu ihrer Implementierung in Leitlinien bzw. SOP führen. So könnten Risikopatienten identifiziert und einem Behandlungsstandard zugeführt werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Implementierung von inhaltlichen und organisatorischen Standards auf einer kardiochirurgischen ITS zu einer Senkung der Letalität von 6,6% auf 4,3% sowie zu einer signifikanten Verringerung der effektiven Kosten für die Überlebenden von

14494 € auf 9500 € in einen definierten Zeitraum von 6 Monaten führte (108). Weiterhin konnte bereits gezeigt werden, dass die Beatmungsentwöhnung nach einem standardisierten Protokoll eine tendenziell signifikante Verminderung der Inzidenzen von Infektionen (5,9% bei Benutzung eines Entwöhnungsprotokolls versus 14,8% ohne Benutzung eines Entwöhnungsprotokolls) sowie eine signifikant kürzere Beatmungszeit (35 Stunden bei Benutzung eines Entwöhnungsprotokolls im Vergleich zu 44 Stunden ohne Benutzung eines Entwöhnungsprotokolls) erbrachten (36,37).

In dieser Studie konnte die Relevanz von Organversagen als Risikofaktor für weitere Organversagen, für eine prolongierte ITS-Zeit und Letalität belegt werden. Dabei besteht ein enger Zusammenhang zwischen den einzelnen auftretenden Organversagen. Die Identifizierung von Risikopatienten muss während des gesamten Krankenhausaufenthaltes durchgeführt werden. Die Implantation einer IABP zu einem frühen Zeitpunkt der Herzfunktionsstörung könnte eventuell durch eine Perfusionsverbesserung zum Vermeiden weiterer Organversagen wie der Lunge und der Niere führen. Dies ist jedoch eine Annahme, die in weiteren Studien zu beweisen wäre. Die durch die HLM induzierte Zytokinkaskade mit SIRS wurde in vielen Studien mit den hohen Morbiditäts- und Letalitätsinzidenzen in Zusammenhang gebracht (7,109,110). Die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie ergab in mehreren Studien diskrepante Ergebnisse hinsichtlich einer Mediatorelimination und Verbesserung der Hämodynamik (111-113). Ein weiteres Verfahren zur möglichen Mediatorelimination ist die Albumin-Dialyse mittels des MARS (75,114). Die durchgeführte MARS-Therapie konnte in einzelnen Studien mit niedrigen Fallzahlen bei Patienten mit Mehrorganversagen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, vor allem hinsichtlich der Hämodynamik (75,114). Allerdings fehlt der endgültige Beweis, dass die Besserung auf einer Mediatorelimination beruht. Auch dieses Verfahren bedarf einer Validierung des perioperativen Einsatzes bei kardiochirurgischen Risikopatienten.

Die Erfassung von Risikopatienten zur Vermeidung verlängerter ITS-Zeiten durch aufwendige therapeutische Verfahren ist nicht nur aus prognostischer, sondern auch aus ökonomischer Sicht relevant. Therapeutische Verfahren wie eine prolongierte Beatmungszeit bestimmen die Eingruppierung der Patienten in eine DRG-Kategorie.

Innerhalb dieser Kategorie erfährt der Fall durch erschwerende Komplikationen eine weitere Schweregradeinstufung. Für den Einsatz von Organersatzverfahren wie kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT), IABP und das Assist-System wurden im Jahr 2005 Zusatzentgelte geschaffen. Allerdings besteht trotz dieser Fallkostenkalkulation ein Erlösrisiko. Der Erlös für den kodierten Fall ist für einen kritisch kranken Patienten mit prolongierter ITS-Zeit fraglich kostendeckend. Kommt es zum Beispiel zu einer beatmungsassoziierten Pneumonie mit Sepsis, so bleibt der Einsatz der kostenintensiven Antibiotikatherapien im DRG-System ohne Berücksichtigung. Auch im Sinne einer neuen ökonomischen Kalkulation ist es existentiell wichtig, Risikofaktoren zu erfassen und unter Anwendung optimierender Strategien Komplikationen zu vermeiden.

Die durchgeführte Überlebensanalyse zeigte ein deutlich vermindertes Langzeitüberleben in den Zielgruppen, vor allem bei Patienten mit Mehrorganversagen. Allerdings ergab sich für den Zeitraum von 6 Monaten nach der Operation ein ähnlicher Verlauf der Überlebenskurven sowohl für das Ereignis als auch für das Nicht-Ereignis. Auch wenn dieser Kurvenverlauf eine gute Langzeitprognose bedeuten könnte, bleibt die Frage nach der „Quality of Life“ offen. Eine wahrhaftig abschließende Abschätzung der langfristigen Prognose kann jedoch nur mit der Beurteilung der „Quality of Life“ abgegeben werden und sollte Ziel weiterer Studien an einem großen konsekutiven Patientenkollektiv wie in dieser Studie sein.