

## 5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Multicenterstudie mit insgesamt 522 Patienten gibt Antworten auf die in der Einleitung gestellten Fragen, die bisher nicht beantwortet werden konnten, da die zur Verfügung stehenden Patientenkollektive zu klein waren. Als natürliche Limitation ist der retrospektive Charakter dieser multizentrischen Studie zu sehen. Dennoch sind die Daten valide genug um Aussagen zu den genannten Problemfeldern von terminal niereninsuffizienten Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, treffen zu können. Bezüglich des Langzeitüberlebens werden die folgenden Einflussgrößen in Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur auch in dieser Untersuchung gefunden: **Alter, generalisierte Gefäßkrankung sowie ein verbessertes Outcome bei Anwendung von arteriellen Grafts**. Für das hier untersuchte Patientenkollektiv als neue Variable wurden erstmals das **Ausmaß der Transfusionen** bis zum Zeitpunkt der Entlassung wie auch **Notfalleingriff** statistisch signifikant in der Multivariatanalyse gefunden. Die genannten Variablen werden im weiteren Verlauf diskutiert.

Da die perioperative Letalität insgesamt für die Vergleichbarkeit von verschiedenen Verfahren zur Behandlung der zugrundeliegenden Herzerkrankungen wichtig ist, wird in der Diskussion die perioperative Letalität des deutschen Kollektivs mit den Daten aus der Literatur verglichen. Der wesentliche Stellenwert liegt bei der Diskussion auf den Determinanten der Langzeitüberlebensrate. Wie bereits eingangs gesagt, sind die zur Verfügung stehenden Literaturquellen aufgrund einer limitierten Patientenzahl begrenzt, so dass einige Variablen, die in dieser Studie gefunden worden sind, kaum zu diskutieren sind. Es handelt sich um erstmalig beschriebene Beobachtungen.

### I Koronar-Operation

#### I 2. Mortalität

Wie bereits in der Einleitung ausführlich dargestellt, ist das hohe perioperative Risiko wie auch das schlechte Langzeitüberleben ein ungelöstes Problem bei terminal niereninsuffizienten Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen. Die Daten der hier vorliegenden Untersuchung zeigen eine insgesamt geringe perioperative

Mortalität von 7,67 % (25/326). Diese Daten der vorliegenden Studie sind, was die perioperative Mortalität angeht, niedriger als der Vergleich mit der internationalen Literatur. Dennoch bleibt die Frage zu diskutieren, aus welchen Gründen die Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deutlich höher ist als bei nicht nierenerkrankten Vergleichskollektiven.

Liu et al. untersuchen in einer regionalen retrospektiven Kohortstudie von 15 500 konsekutiven Patienten, die sich einer Bypassoperation im Bereich New England von 1992 – 1997 unterziehen mussten die Determinanten der Mortalität und Morbidität {21}. Die von den Autoren identifizierten 279 dialyseabhängigen Patienten (1,8 %) erlitten eine Inhospitalmortalität, die 4,4 x größer war als die von anderen ACVB-Patienten (12,2 % vs. 3,0 %  $p < 0,001$ ). Aus dieser relativ großen Studie kann gefolgert werden, dass das Vorhandensein einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialyseabhängigkeit ein statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Inhospitalmortalität bei Bypassoperationen darstellt. Auch nach Adjustierung der Risikofaktoren (**Alter**, **Stadium der Herzinsuffizienz NYHA**) zeigt sich in der Multivariatanalyse eine unverändert hohe Sterblichkeit bei dialysepflichtigen Patienten.

Neben den klinischen Risikofaktoren für die Operation von terminal niereninsuffizienten Patienten ist die Koronarrevaskularisation bei solchen Patienten häufig technisch anspruchsvoll.

Schwarz und Mitarbeiter untersuchen die Morphologie von koronar-atherosklerotischen Plaques von Patienten mit terminaler Nierenerkrankung ( $n = 27$ ) {22}. Die Autoren vergleichen die koronar-atherosklerotische Plaques von Dialysepatienten mit Kontrollpatienten. Sie finden eindeutig eine ausgeprägte Mediaverdickung sowie eine signifikante Kalzifikation der Koronarplaques bei terminaler Niereninsuffizienz. Aus den durchgeführten Untersuchungen folgern sie, dass kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Durchmessers der Koronararterien vorliegt, sondern vornehmlich ein Unterschied in der Komposition des atherosklerotischen Plaque. Sie vermuten, dass die Ablagerung von Kalzium in den Plaques zu der hohen Komplikationsrate sowohl bei konservativ als auch bei operativ versorgten Patienten führen kann.

2004 publizieren Gupta und Mitarbeiter einen Übersichtsartikel über Problemfeld von terminal niereninsuffizienten Patienten und kardiovaskulären Erkrankungen {7}. Die Autoren stellten die wesentlichen Arbeiten bezüglich der perioperativen Mortalität wie

auch der Langzeitüberlebensrate zusammen. Die Zusammenstellung der o.g. Autoren ist in der folgenden Darstellung aufbereitet:

**Tabelle 16: Outcome nach ACVB-Operation in Dialyse-Patienten**

Autoren	N	Perioperative Mortalität (%)	Long term Mortalität (%)			
			1	2	3	5
Marshall et al. {1}	25	8	17	-	31	52
Opsahl et al. {14}	39	2,6	8	8	-	-
Batiuk et al. {18}	25	20	5	23	30	30
Owen et al. {16}	21	9	16	55	-	-
Rinehart et al. {23}	60	3	24	34	48	60
Nakayama et al. {24}	51	7,8	11	-	16	29
Franga et al. {19}	44	11,4	16	22	36	68
Nishida et al. {25}	105	4,8	-	-	-	40
Fujii et al. {26}	23	8,6	32	-	58	65
Gesamtkollektiv	738	9,6	16	28	36	48

Die Autoren beobachten im Durchschnitt eine perioperative Mortalität von 9,6 % bei einer Anzahl von 738 untersuchten Patienten.

Franga und Mitarbeiter beobachten, wie oben in der Tabelle angegeben, eine operative Mortalität von 11,4 % {19}. Die Autoren beobachten eine reduzierte **linksventrikuläre Funktion** sowie eine mehr distal gelegene **fortgeschrittene koronare Herzerkrankung** als Prädiktor für eine erhöhte operative Mortalität.

Agirbasli et al. untersuchen in einer retrospektiven Studie das Outcome nach koronarer Revaskularisation in Dialysepatienten durch PTCA oder ACVB. Die Autoren analysieren 252 Patienten, die entweder mit einer PTCA (n = 122) oder durch eine ACVB-Operation (n = 130) versorgt wurden. Bei der Inhospitalität findet sich eine signifikant höhere Sterblichkeit im Bereich der ACVB-Gruppe, vergleichen mit der PTCA-Gruppe (6,9 % vs. 1,6 % p = 0,01) {5}. Im weiteren Verlauf wird kein signifikanter Unterschied für die Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen festgestellt.

Fujii et al. untersuchen die Langzeitüberlebensrate von ACVB-operierten Patienten durch nur einen Chirurgen anhand von 23 konsekutiven Patienten {26}. Die Überlebensrate nach 1, 3, 5 und 7 Jahren nach Bypassoperationen betragen 68,6 %, 42,5 %, 35,4% und 35,4 %. Die Determinanten für die Langzeitüberlebensrate werden in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Die Autoren beobachten allerdings, daß der Gebrauch der **A. mammaria interna** die nachfolgenden kardiovaskulären Komplikationen signifikant erniedrigt ( $p = 0,02$ ), obwohl in dem beobachteten Kollektiv das Langzeitüberleben durch den Gebrauch der A. mammaria interna nicht beeinflusst wird.

In einer anderen Publikation von Gelsomino und Mitarbeitern werden retrospektiv von 19 Patienten das 10-Jahres follow-up untersucht {27}. Die Überlebensrate nach 1, 2, 5 und 10 Jahren waren 86 %, 78 %, 68 % und 54 %. Die Autoren ermitteln mittels einer ANOVA die Determinanten der Langzeitüberlebensrate. Die Autoren beobachten einen signifikanten Zusammenhang **zwischen Alter, CCS-Klassifikationen, Notfalloperationen, reduzierter Ejektionsfraktion, vorherigem Herzinfarkten als assoziiert mit der Langzeitüberlebensrate.**

Higashiue et al. berichten über eine retrospektive Analyse von 73 konsekutiven Patienten, die einer isolierten Bypassoperation unterzogen wurden {28}. In diesem Patientenkollektiv werden neun Operationen am schlagenden Herzen durchgeführt, dies aufgrund von schweren atherosklerotischen Veränderungen der Aorta ascendens. Die Autoren berichten über eine 30-Tage-Mortalität von nur 4,1 % mit einer engen Beziehung zu der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine. Weiterhin berichten die Autoren über eine deutlich reduzierte perioperative Mortalität, wenn die Herz-Lungen-Maschine nicht zum Einsatz kommt. In der hier vorliegenden multizentrischen deutschen Studie sind nur wenige Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine operiert worden. Die Anzahl der operierten Patienten ist allerdings zu gering, um Schlussfolgerungen bezüglich der Komplikationsrate bei diesem Verfahren zu ziehen. Unabhängig von dieser Datenlage sollte die Frage der Vermeidung der extrakorporalen Zirkulation bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels prospektiv randomisierter Studien untersucht werden.

Khaitan et al. berichten über 70 Patienten die dialyseabhängig waren und sich einer Bypassoperation unterziehen mussten {29}. Von den 70 genannten Patienten wurden

21 Patienten mit einem Kombinationseingriff (ACVB + Klappenoperation) versorgt. Die Autoren berichten über eine relativ hohe perioperative Mortalität (30 Tage) von 14,3 % (n = 10). Die Autoren berichten, dass die durchschnittliche Zeit bis zum Tode nach einer Bypassoperation nur 29 Monate betrug. Weiterhin wurde in dieser Untersuchung festgestellt, dass fortgeschrittene **Herzinsuffizienz** als Risikofaktor für das weitere Überleben anzusehen ist.

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage der perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Koronarbyässe untersucht. Hierbei findet sich perioperativ ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,002$  Mann-Whitney-test) zwischen einer steigenden Anzahl von koronaren Bypassgefäßen und dem perioperativen Tod der terminal niereninsuffizienten Patienten.

Dieser zu vermutenden Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Koronarpathologie und Outcome wird unterstützt durch die signifikant höhere Mortalität von Patienten, die sich einer Re-Operation unterziehen mussten. In dem untersuchten Gesamtkollektiv werden bei 44 Patienten eine Re-Operation nach bereits durchgeführter Herzbypass-Operation durchgeführt, die perioperative Mortalität beträgt 25 % in dieser Gruppe der Re-Operationen ( $p = 0,003$ ,  $X^2$  - Test). Es lässt sich allerdings in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Koronarpathologie und long-term follow-up finden.

## I Koronar-Operation

### I 2. follow-up

Die Überlebensrate von terminal niereninsuffizienten Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff ist in Relation zu dem Spontanverlauf nach einem durchgemachten Myokardinfarkt bei konservativer Therapie zu setzen. Herzog et al. untersuchen in der Zeitperiode von 1977 – 1995 aus der US Renal Data System database die Mortalität durch kardiale Ereignisse bei konservativ behandelten Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz {30}. Die Studie schloss 34 189 Patienten ein, die gesamte Mortalität betrug  $59,3 \pm 0,3$  % nach einem Jahr,  $73,0 \pm 0,3$  % nach zwei Jahren und  $89,9 \pm 0,2$  % nach 5 Jahren. Diese Daten, die nur begrenzt aussagekräftig sind aufgrund der fast historischen Zeitspanne, in der die Patienten beobachtet worden

sind, zeigt, wie schlecht die Spontanprognose dieser Patientengruppe ist. Die weiterführende Diskussion bezüglich der Überlebensrate sollte die hier genannten Daten in Relation zu dem Spontanverlauf sehen.

Dacey et al. untersuchen die Determinanten der Langzeitüberlebensrate von Dialysepatienten nach erfolgter Bypassoperation {6}. In einer prospektiven Kohort-Analyse von mehr als 15 000 konsekutiven Patienten in Neuengland in den Jahren 1992 – 1997 wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz identifiziert (1,8 %). Für die Analyse der Risikofaktoren wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit anderen Vergleichspopulationen verglichen. Allerdings sind in der weiterführenden Analyse Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Patienten mit kompensierter Retention vermischt, so dass die Resultate nur als Hinweise auf ein mögliches Risikoprofil betrachtet werden können. Die Autoren kommen aufgrund der vorliegenden Untersuchung zu dem Schluss, dass für Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, insbesondere die Kombination von Diabetes und peripherer arterieller Verschlusskrankung ein hohes Mortalitätsrisiko darstellt.

Herzog und Mitarbeiter untersuchen aus der US Renal Data System database die Determinanten der Sterblichkeit von Dialysepatienten, die im Zeitraum von 1995 – 1998 hospitalisiert wurden {31}. Die Autoren vergleichen die Überlebensrate von ACVB-Patienten mit PTCA-Patienten. Die Inhospitalmortalität betrug 8,6 % für 6 668 ACVB-Patienten, 6,4 % für 4 836 PTCA-Patienten und 4,1 % für 4 280 Patienten, die mittels eines Stents versorgt wurden. Die Zweijahresüberlebensrate betrug  $56,4 \pm 1,4$  % für ACVB-Patienten,  $48,2 \pm 1,5$  % für PTCA-Patienten und  $48,4 \pm 2,0$  % für Patienten, die mittels eines Stents versorgt worden sind ( $p < 0,0001$ , Cox-Regressionsmodell). Diese Daten von Herzog et al. zeigen eine deutliche Überlegenheit der operativen Therapie gegenüber interventionellen Verfahren.

Labrousse et al. untersuchen die Determinanten für das long term follow-up von Patienten ( $n = 82$ ), die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten {32}. In diesem retrospektiven Studiendesign zeigte sich nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 89,1 % in 24 nichtdiabetischen Patienten mit chronischem Nierenversagen im Gegensatz zu einer Überlebensrate von nur 22,9 % in **Diabetikern**. Die Autoren berichten weiter, dass der Gebrauch der **Arteria mammaria interna** direkt assoziiert ist mit einer geringeren Inhospitalmortalität ( $p = 0,02$ ).

Koyanagi et al. berichten über den Gebrauch von arteriellen Grafts bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit {17}. Die Autoren untersuchen angiographisch die Offenheit der arteriellen Bypässe und finden eine Offenheitsrate von 95,8 %, allerdings einen Monat postoperativ. Die Autoren folgern aus der guten perioperativen wie Mittelfristüberlebensrate eine Überlegenheit von arteriellen Grafts gegenüber der konventionellen Versorgung mit Venen. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch die Gruppe um Nakayama gekommen {33}. Diese Autoren vergleichen die Implantation einer singulären A. mammaria interna mit einer Gruppe, die mehrere arterielle Grafts implantiert bekam. Die Autoren finden keinen Unterschied bezüglich der peri-/postoperativen Komplikationen. Die Autoren beobachten allerdings eine verbesserte Langzeitüberlebensrate von Patienten, wenn mehrere arterielle Grafts implantiert wurden.

Franga et al. untersuchen bei einem kleinen Kollektiv von 44 dialysepflichtigen Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, die Determinanten der Fünfjahresüberlebensrate {19}. Die Autoren beobachten eine Überlebensrate von 32 % nach 5 Jahren. Die Autoren berichten über einen signifikanten Unterschied der Überlebensrate zwischen **Rauchern und Nichtrauchern**. Weiterhin ist die **diffuse, mehr periphere Verkalkung der Koronarien** mit einem schlechten long-term follow-up verbunden. Die Aussagen dieser vorliegenden Untersuchung sind jedoch eindeutig geschwächt durch die nur sehr geringe Anzahl von Patienten, die in der Auswertung reflektiert werden konnten.

Frenken und Krian untersuchen bei 45 konsekutiven Patienten mit Dialysepflichtigkeit die Todesursachen bis zu einer maximalen Nachverfolgungszeit von 5 Jahren {34}. Die Autoren sehen eine „späte“ Mortalitätsrate (definiert > 30 Tage, n = 43) aufgrund einer kardialen Ursache in 7 Patienten und aufgrund einer nicht kardialen Ursache in 6 Patienten. Das Intervall zwischen Operation und Tod betrug  $19 \pm 4$  Monate für kardial assoziierte Mortalität und  $23 \pm 8$  Monate für nicht kardiale Todesursachen. Die Autoren beobachten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Fünfjahresüberlebensrate zwischen koronar-operierten Patienten und klappen-operierten Patienten (Fünfjahres Überlebensrate: ACVB Überlebensrate 0,67; Klappenoperation 0,39 statistisch nicht signifikant). Aufgrund der nur geringen Anzahl von untersuchten Patienten in dieser Studie konnten statistisch signifikante Unterschiede nicht festgestellt werden. Die Autoren folgern dennoch, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem **Alter** (> 70 Jahre)

mit schweren kardialen Erkrankungen und einer eingeschränkter **Ventrikelfunktion** die Indikationsstellung zur Herzoperation kritisch gestellt werden sollte.

Gelsomino et al. untersuchen die Risikofaktoren der erhöhten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und herzchirurgischen Eingriffen {35}. Im Gegensatz zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv ist das von Gelsomino et al. untersuchte Patientenkollektiv ein gemischtes Kollektiv aus Patienten mit Dialyseabhängigkeit als auch mit noch kompensierter Retention. Die perioperative Mortalität (7,1 %) ist vergleichbar mit der internationalen Literatur, allerdings beobachten die Autoren für dieses gemischte Kollektiv eine nur ungünstige Zwölfjahresüberlebensrate (für ein gemischtes Kollektiv) von 54 %. Die Autoren folgern aus der von ihnen durchgeführten Untersuchung an 28 Patienten, dass die Prävention und Identifikation von kardialen Pathologien bei Patienten mit Nierenversagen jeglichen Ausmaßes zu verbessern sei. Die Autoren fordern eine aggressivere Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bezüglich des kardiovaskulären Systems.

Hemmelgarn et al. untersuchen in einer aktuellen Publikation aus dem Jahre 2004 die Achtjahresüberlebensrate von Patienten mit Dialysepflicht, die sich einer Bypassoperation (ACVB) oder einer PTCA unterziehen mussten (APPROACH Study) {36}. In dieser Untersuchung wurden 153 Patienten herzchirurgisch versorgt und 147 mit einer PTCA. Die Achtjahresüberlebensrate betrug nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren 44,8 % für die ACVB Gruppe versus 41,2 % für die PTCA-Gruppe. Eine Analyse der Determinanten für das follow-up wurde in von den Autoren nicht vorgenommen.

In einer weiteren Erhebung untersuchen Herzog und Mitarbeiter die Daten von koronarer Revaskularisation von 14 306 Patienten aus der US Renal Data System database {4}. 6 887 Patienten erhielten eine PTCA und 7 419 Patienten wurden herzchirurgisch versorgt. Die durchschnittliche follow-up Zeit betrug nach einer PTCA  $1,6 \pm 1,5$  Jahre (Spanne 0 – 8,7) und  $1,9 \pm 1,9$  Jahre (Spanne 0 – 14,9) nach Bypassoperation. Die Inhospitalität betrug 5,4 % in der PTCA-Gruppe und 12,5 % in der herzchirurgischen Gruppe. Die Zweijahresüberlebenszeit betrug 56,9 % für die ACVB-Gruppe und 52,9 % für die PTCA-Gruppe. Die Autoren beobachten das Vorliegen eines **Diabetes mellitus** als Risikofaktor für erneute kardiale Ereignisse nach der

Revaskularisation sowohl nach PTCA als nach ACVB-Operationen. Als Risiko weiterhin beobachten auch diese Autoren fortgeschrittenes **Alter** als signifikanten Praediktor für eine schlechtere Überlebensrate der Patienten.

Agirbasli et al. untersuchen in der bereits oben zitierten Studie die Einjahresmortalität bei den Gruppen, die mittels PTCA- oder ACVB-Operation revaskularisiert wurden. Hierbei findet sich nach einem Jahr, dass die Mortalitätsrate statistisch nicht signifikant unterschiedlich ist (23 % in der PTCA-Gruppe und 27 % in der ACVB-Gruppe) {5}.

Ashraf et al. untersuchen in einer retrospektiven Studie die Determinanten der Langzeitmortalität an 48 Patienten, die einer ACVB- oder einer Klappenoperation unterzogen worden sind {37}. Die Autoren berichten über eine Überlebensrate des gesamten Kollektivs nach 1,5 und 7 Jahren von 95 %, 60,4 % und 42,6 %. Mittels einer Univariatanalyse fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der späten Sterblichkeit und folgenden Risikofaktoren: **Alter, Rauchen, Diabetes und reduzierte linksventrikuläre Funktion.**

Kaul und Mitarbeiter untersuchen im Jahr 1994 die Einflussfaktoren von 35 Patienten, die sich Bypassoperationen wie auch Klappenoperationen unterziehen mussten {38}. Die Autoren beobachten eine Überlebensrate nach 1, 5 und 8 Jahren von 76 %, 55 % und 43 %. Mittels einer Univariatanalyse identifizieren die Autoren fortgeschrittene Zeichen einer **Herzinsuffizienz** (NYHA 4) sowie fortgeschrittenes **Alter** als Risikofaktoren für das Langzeitüberleben.

## **II Herzklappen Operation**

### **II 1. Mortalität /follow-up**

In der hier vorliegenden Untersuchung werden 89 isolierte Klappenoperationen durchgeführt. Die perioperative Mortalität beträgt 16,85 % (n = 15). Im Folgenden ist, wie die Diskussion zeigt, die Mortalität bei isolierten Klappeneingriffen vereinbar mit den Ergebnissen aus der vorhandenen Literatur oder geringer. Alle nachfolgend diskutierten Publikationen beziehen sich auf Dialysepatienten die herzchirurgisch versorgt werden

Obwohl sich die Lebenserwartung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stetig verbessert hat, zeigen Daten aus den Vereinigten Staaten, dass die Mortalität konstant 25 % pro Jahr beträgt {39}. Die Vierjahresüberlebensrate von Patienten mit Klappenitien und Hämodialyse oder Peritonealdialyse liegt bei ungefähr 40 %. Dieser Tatsache folgt, dass selbst ohne die Notwendigkeit einer Herzklappenoperation die antizipierte Vierjahresüberlebenszeit geringer als 40 % einzuschätzen ist. Diese geringe Überlebensrate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht ist zu berücksichtigen, wenn im weiteren Verlauf die perioperative Sterblichkeit, wie auch das Langzeitüberleben von Patienten diskutiert wird, die sich einer Klappenoperation unterziehen mussten.

Lucke et al. berichten eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 15,8 % in Patienten, die einer isolierten Klappenoperation unterzogen wurden {11}.

Kaplon und Mitarbeiter berichten über 42 Patienten, die in einem Zeitraum von 1986 – 1998 einer Herzklappenoperation unterzogen worden sind {40}. 17 dieser Patienten erhielten eine mechanische Klappe, 25 erhielten eine Bioprothese. Die Autoren berichten keinen Unterschied bezüglich des Überlebens nach 5 Jahren: mechanische Klappen nach 3 und 5 Jahren; 50 % und 33 %; bei Bioprothesen 36 % und 27 % (p = 0,3).

Horst et al. berichten im Rahmen einer retrospektiven Analyse eine Mortalität von 19,3 % für eine isolierte Klappenoperation und eine Mortalität von 39,5 % für einen Kombinationseingriff (Klappenoperation und koronare Bypassoperation) {13}.

Brinkmann et al. berichten über eine operative Mortalität von 12 % bei Patienten mit isolierten Klappenoperationen und 23 % bei einem Kombinationseingriff. Die genannten

Autoren untersuchten retrospektiv die Mortalität und Morbidität von 72 Patienten, die sich insgesamt 74 Herzklappenoperationen unterziehen mussten {41}. Die durchgeführten Operationen wie auch die epidemiologischen Daten des untersuchten Kollektivs sind mit dem hier vorliegenden vergleichbar. Bei 31 % wurde eine kombinierte Herzklappenoperation mit einer Herzbypassoperation durchgeführt. Die 30-Tage-Mortalität wird von der genannten Gruppe nicht untersucht, es wird allerdings die Überlebensrate nach 3 Monaten mit 72,8 % angegeben. Die weiteren Daten der Überlebensrate stellten sich wie folgt dar: 72,8 % nach 3 Monaten, 60,5 % nach 1 Jahr, 39,8 % nach 2 Jahren und nur 15,9 % der operierten Patienten nach 6 Jahren (Kaplan-Meier). Die Auswahl der Prothese hatte keinen Einfluss auf das frühe oder späte Überleben in dem untersuchten Patientenkollektiv. 66 % der Patienten erhielten einen mechanischen Klappentyp, 34 % wurden mit einer Bioprothese versorgt. In nur geringem Maße wurden rekonstruktive Maßnahmen an den Herzklappen durchgeführt.

Baglin et al. untersuchen die 5-Jahresüberlebensrate nach Herzklappenoperation in einer multizentrischen französischen Studie {10}. Bei einem mittleren follow-up von  $18 \pm 11,6$  Monaten waren 50 % der Patienten verstorben. Die Überlebensrate betrug 64 % nach einem Monat, 67 % nach 6 Monaten, 61 % nach einem Jahr und 54 % nach zwei Jahren. Genaue Angaben über die 5-Jahresüberlebensrate konnte aufgrund der hohen Sterberate nach dem 3. Jahr nicht mehr gemacht werden. Die Autoren fanden in einer Multivariatenanalyse nur den Schweregrad der Klappenläsion als signifikant abhängigen Parameter für das Überleben.

Die Daten der hier vorliegenden deutschen multizentrischen Studie zeigen keine Abhängigkeit der Langzeitüberlebensrate von dem praeoperativen kardialen Status. Einschränkend ist zu sagen, dass der Schweregrad der Klappenerkrankung in der vorliegenden deutschen Studie nicht dokumentiert ist, dementsprechend keine Aussage bezüglich des Überlebens und des Schweregrades der Klappenerkrankung aus den vorliegenden Daten getroffen werden kann.

## **II. 2 Prothesenauswahl**

1966 wurde die 1. Herzklappenoperation am Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vorgenommen {42}. In seltenen Fällen sind akzelerierte Kalzifikationen von

Bioprothesen bei Dialysepatienten berichtet worden {43}. Hahn und Maze berichten über eine komplette Degeneration einer Carpentier-Edwards porciner Prothese, etwa 20 Monate nach der Implantation mit einer hochgradigen kalzifizierten Stenose der Bioprothese. Die Ursachen dieser in Einzelfällen beschriebenen akzelerierten Kalzifikationen sind unklar.

Die momentan gültigen Guidelines für das Management von Patienten mit Herzklappenerkrankung empfehlen den Gebrauch von Bioprothesen im Patienten bei kontinuierlicher Hämodialyse. Der Gebrauch von Bioprothesen in hämodialyseabhängigen Patienten ist klassifiziert als Klasse III-Indikationen gemäß der American Heart Klassifizierung (Umstand, für welchen die Evidenz oder die generelle Meinung einer Prozedur sich als nicht sinnvoll und in einigen Fällen als gefährlich darstellt) {44}. In Hämodialysepatienten ist die Wahl der Prothese mit einer mechanischen Klappe als Klasse II oder II a-Klassifikation von der American Heart eingestellt worden. Diese Empfehlung basiert weitestgehend auf der Meinung, dass das Risiko eines Versagens von Bioprothesen so groß ist, dass der Gebrauch von mechanischen Prothesen in Hämodialysepatienten favorisiert werden sollte. Die 6. Auflage des Standardbuches Heart Disease formuliert dementsprechend: "the high incidence of bioprosthetic valve failure in children and adolescents and in patients on chronic hemodialyses virtually prohibits their use in these groups" {45}. Insgesamt gibt es keine systematische Aufarbeitung über das Problem der akzelerierten Kalzifikation und des Versagens von Bioprothesen in dialysepflichtigen Patienten.

Seit der Zeit der ersten Klappenoperation hält sich eine nicht entschiedene Debatte über die Frage der Technik/Prothesenauswahl und den ethischen Aspekten von Klappenersatz bei diesen chronisch erkrankten Hochrisikopatienten, die antizipiert eine relativ geringe Lebenserwartung auch nach einem herzchirurgischen Eingriff haben.

In der bereits zitierten Untersuchung von Brinkmann et al., die die Mortalität und Morbidität von 72 Patienten mit insgesamt 74 Herzklappenoperationen untersuchten {41}, fand sich bezüglich der Auswahl der Prothesen folgendes Ergebnis: Die Auswahl der Prothese hatte keinen Einfluss auf das frühe oder späte Überleben in dem untersuchten Patientenkollektiv. 66 % der Patienten erhielten einen mechanischen Klappentyp, 34 % wurden mit einer Bioprothese versorgt. In nur geringem Maße wurden rekonstruktive Maßnahmen an den Herzklappen durchgeführt.

Kaplon et al. untersuchen den Einfluss der Klappenprothese bei 42 vergleichbaren Patienten auf die Inzidenz der Schlaganfallhäufigkeit {40}. Diese Autoren berichten über 3 Schlaganfälle, 2 davon bei Patienten mit mechanischen Prothesen und 1 Schlaganfall bei einem Patienten mit einer Bioprothese. Die Autoren folgern, dass die prothesenassoziierten Komplikationen bei terminal niereninsuffizienten Patienten vergleichbar zwischen mechanischer und Bioprothese ist. Aufgrund der limitierten Lebenserwartung scheint aus ihrer Sicht die Degradation der Bioprothesen relativ unwesentlich. Die Autoren plädieren für einen mehr liberalen Gebrauch von Bioprothesen in diesem Patientenkollektiv.

Lucke et al. untersuchen in einer retrospektiven Studie 18 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bezüglich der Inzidenz von postoperativen Schlaganfällen. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen beobachteten diese Autoren 7 postoperative Schlaganfälle, die alle in dem Kollektiv von 18 Patienten mit mechanischen Klappenimplantaten zu beobachten waren {11}.

Brinkmann et al. beschreiben 14 „signifikante“ Blutungsepisoden in den 46 Patienten, welche im long term follow-up untersucht werden konnten, 13 von 34 Patienten mit einer mechanischen Klappenprothese (38,2 %) und 1 Patient von 12 Patienten mit einer Bioprothese (8,3 %,  $p = 0,07$ ). Aus der Untersuchung von Brinkmann et al. war kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der kumulierten Endpunkte Blutungshäufigkeit/neurologischer Komplikation zwischen der Klappenauswahl mechanisch versus Bioprothese zu beobachten für die Frage des long term follow-up zu finden. Allerdings folgern die Autoren, dass einer biologischen Prothese bei einer beobachteten sechsfach erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen oder signifikanter Blutung bei mechanischen Prothesen der Vorzug zu geben ist.

Herzog et al. untersuchen retrospektiv aus der US Renal Data System database das Langzeitüberleben von 5 858 Dialysepatienten, die sich einer Herzklappenoperation unterziehen mussten {12}. Die beobachtete Inhospitalmortalität betrug bei allen implantierten Prothesentypen 20,7 %. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Überlebensraten der Klappentypen separat dargestellt. In 881 Patienten wurden Bioprothesen implantiert. Die Autoren beobachten - wie auch die Ergebnisse der bundesdeutschen Studie - keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensrate in der Relation auf die Wahl des Prothesentyps. Die

Zweijahresüberlebensrate war  $39,7 \pm 3,5$  % bei Bioprothesen versus  $39,7 \pm 1,4$  % bei mechanischen Klappen. Die Autoren folgern aus der genannten retrospektiven Analyse, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensrate von dialysepflichtigen Patienten mit Herzklappenoperationen gibt. Sie fordern, dass die momentan geltenden Guidelines über den Gebrauch von Klappenimplantaten überdacht werden sollten.

Lewandowsky und Mitarbeiter untersuchen retrospektiv ihre Resultate von 10 Patienten mit einer Klappenrekonstruktion. Bei nur einem geringen follow-up von  $2,3 \pm 1,4$  Jahren nach erfolgtem Eingriff zeigte sich eine beginnende Kalzifikation der Mitralklappensegel mit einer Zunahme des postoperativen Mitralklappeninsuffizienz {46}. Obwohl die Idee einer Klappenrekonstruktion mit der Vermeidung von Antikoagulation auf den ersten Blick die operative Maßnahme der Wahl ist, sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert von Klappenrekonstruktionen bei diesen Patienten untersuchen zu können. Auch aus den Daten dieser Studie bleibt die Frage unbeantwortet, ob klappenrekonstruktive Maßnahmen dem Klappenersatz mittel- bis langfristig überlegen sind.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des Klappentyps auch nach der Vorlage der folgenden Untersuchungen Folgendes feststellen:

1. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität oder Morbidität der gewählten Prothese besteht nicht.
2. Die nicht signifikanten Morbiditätsunterschiede bezüglich Blutung oder neurologisches Defizit weisen auf eine geringe Überlegenheit von Bioprothesen hin. Die befürchtete Degeneration von Bioprothesen scheint aus den Erfahrungen der hier vorliegenden Studie wie auch in Kombination der diskutierten Literatur von nur geringer Relevanz unter dem Aspekt der geringen Lebenserwartung von dialysepflichtigen Patienten.
3. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nach der Analyse der vorliegenden Daten eher die Auswahl für eine Bioprothese zu favorisieren, sollten nicht andere Gründe für eine Antikoagulation, wie z.B. begleitende Herzrhythmusstörungen, vorliegen.

Für die Klärung der noch offenen Fragen ist eine prospektiv randomisierte Studie notwendig, um auch unter veränderter Gerinnungseinstellung die Mortalität und Morbidität der unterschiedlichen Klappentypen untersuchen zu können.

### **Zusammenfassende Diskussion der Determinanten des Langzeitüberlebens**

In der vorliegenden deutschen Multicenterstudie wurden fortgeschrittenes Alter, häufige Bluttransfusion, positive familiäre Anamnese für Nierenerkrankungen, arterielle Verschlusskrankung, Notfalleingriff sowie sich positiv auswirkender Gebrauch von arteriellen Grafts als Einflussgrößen für die postoperative Überlebensrate identifiziert.

Wie eingangs gesagt, ist die Diskussion dieser Variablen aufgrund der nur limitierten Erkenntnisse aus der Diskussion schwierig.

In Übereinstimmung mit den oben diskutierten Arbeiten konnte das Alter sowie fortgeschrittene arterielle Gefäßerkrankung als mögliche Ursache für eine renale Erkrankung in der vorliegenden Studie identifiziert werden {4}, {6}, {38}.

Der Befund, dass das Alter zum Zeitpunkt der Operation ein entscheidenden Einfluss für die Langzeitüberlebensquote hat, erstaunt nicht, da gemäß der epidemiologischen Entwicklung die Sterbehäufigkeit von älteren Menschen selbstverständlich höher ist als die von jüngeren Menschen.

Dennoch findet sich in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang, der unterstützt wird durch 2 vorliegende Publikationen: Kaul und Mitarbeiter konnten in einer kleinen Studie mit 35 konsekutiven Patienten den Zusammenhang einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten jünger als 60 Jahre feststellen {38}.

Die bereits im vorangegangenen Teil der Diskussion zitierte Arbeit von Herzog und Mitarbeiter aus dem Jahr 1999 zeigt ein ähnliches Ergebnis {4}. In dieser groß angelegten Studie findet sich ebenfalls fortgeschrittenes Alter als signifikanter Prädiktor für eine schlechte Überlebensrate von dialysepflichtigen Patienten, die koronarevaskularisiert werden mussten.

Die Assoziation zwischen häufiger Transfusion wie auch eine erhöhte Sterblichkeit bei Notfalleingriffen, ist in der allgemeinherzchirurgischen Literatur bekannt.

Bei Durchsicht der internationalen Literatur fällt eine Arbeit von Kuduvalli und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 auf {47}. Die Autoren untersuchten an 3 424 konsekutiven Patienten, die sich einer isolierten Bypass-Operation unterziehen mussten, den Effekt der perioperativen Erythrozytentransfusion auf die 30 Tage und 1 Jahr Mortalität nach erfolgter Operation. 31 % der untersuchten Patienten erhielten eine Bluttransfusion in den ersten 72 Stunden des chirurgischen Eingriffs. Die Prädiktoren für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen war ein niedriger präoperativer Hb-Wert, ein geringer Body-Mass-Index, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, weibliches Geschlecht, die Anzahl von Bypassgefäßen, renale Dysfunktion, erhöhtes Alter sowie die Ausdehnung der koronaren Herzerkrankung und eine Re-Operation. Die Autoren konnten in dieser multivariaten Analyse mit einem hohen Signifikanzgrad nachweisen, dass die perioperative Bluttransfusion mit einer erhöhten Mortalität sowohl im 1-Jahres-follow up wie auch im Zeitraum der ersten 30 Tage ereignet.

Leider haben die Autoren nicht den Zusammenhang der Anzahl von Bluttransfusionen und dem Outcome untersucht, was aus klinischer Sicht bedeutungsvoll wäre.

Die hier beschriebenen Einflussfaktoren sind auf die Situation von dialysepflichtigen Patienten zu übertragen, vor allem die Assoziation zwischen präoperativen niedrigem Hb wie auch die Assoziation zwischen renaler Dysfunktion erklären die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Assoziation zwischen Bluttransfusion und Langzeitüberleben von dialysepflichtigen Patienten. Engoren und Mitarbeiter demonstrierten ein verbessertes 5-Jahres-Überleben von Patienten, die einer Bypass-Operation unterzogen worden sind und die keine präoperative Bluttransfusion erhielten {48}.

Leider haben diese Autoren nicht den präoperativen Hämoglobinwert untersucht.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Arbeiten konnte der klinische Schweregrad determiniert durch CCS oder NYHA nicht als signifikante Variable für die Multivariatanalyse identifiziert werden. Hier zeigen sich Limitationen in der

vorliegenden retrospektiven Studie. Die Ejektionsfraktion konnte sowohl echokardiographisch als auch durch die Laevokardiographie bestimmt werden. Damit ist eine einheitliche Erfassung der linksventrikulären Funktion durch das Studiendesign nicht möglich gewesen. Weitere prospektive Studien sollten bei einem einheitlich geforderten Studiendesign der Frage der kardialen Funktion und der Langzeitüberlebensrate neu untersucht werden. Der Gebrauch von arteriellen Grafts weist in einigen diskutierten Arbeiten positive Ergebnisse bezüglich der Inhospitalität auf. Die Bedeutung der Verwendung der Arteria mammaria interna bezüglich der Langzeitüberlebensrate ist hier in dem vorgestellten Patientenkollektiv erstmals mit einem so hohen Signifikanzniveau belegt worden und entspricht der Annahme der Bedeutung dieses Bypassmaterials in der gängigen herzchirurgischen Literatur. Weiter Untersuchungen sind notwendig, um die Überlegenheit der arteriellen Revaskularisation für dieses spezielle Patientenkollektiv zu verifizieren.