

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie des
Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. med. R. E. Silber

Betreuer: PD Dr. med. C. Dietz

Prophylaktische präoperative Implantation einer
intraaortalen Ballonpumpe in herzchirurgische
Hochrisikopatienten
Ergebnisse einer randomisierten Studie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

Vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg

Von Dietrich Metz

Geboren am 12.02.1973 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. rer. nat. Andreas Simm

2. Prof. Dr. med. Karl Werdan

3. Prof. Dr. Michael Weyand

Eröffnungsdatum: 18.06.2013

Verteidigungsdatum: 16.06.2014

Referat

Der klinische Nutzen im Sinn einer verringerten Sterblichkeit einer elektiv präoperativ implantierten intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei kardiochirurgischen Hochrisikopatienten ist aktuell ungeklärt.

Es wurden in der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg zwischen August 2003 und April 2005 insgesamt 104 Patienten in zwei Gruppen randomisiert, die eine Indikation zu einer Bypass-, Klappen- oder Kombination aus Bypass- und Klappenoperation hatten. Patienten in der Kontrollgruppe (n=52) erhielten keine präoperative IABP, während Patienten in der Interventionsgruppe (n=52) prophylaktisch eine IABP implantiert wurde.

Alle eingeschlossenen Patienten zählten mit einem additiven EuroSCORE ≥ 8 zu herzchirurgischen Hochrisikopatienten. Geprüft wurde die Hypothese, dass eine prophylaktische IABP-Unterstützung in dieser Patientengruppe zu einer um 20% verringerten 30-Tagesterblichkeit als primärem Endpunkt führt. Sekundäre Endpunkte waren neben kardialen Leistungsindices, kumulativer Katecholaminverbrauch und der perioperative Verlauf bestimmter laborchemischer Parameter.

Hinsichtlich der präoperativen Daten unterschieden sich die Kontroll- und Interventionsgruppe nicht. Das mittlere Alter betrug $74 \pm 6,4$ Jahre. Die beobachtete absolute Differenz der 30-Tagesterblichkeiten betrug 3.9% (95% KI -10.8 bis 18) zugunsten der Interventionsgruppe, aber ohne statistische Signifikanz ($p=0,78$). Aufgrund hämodynamischer Instabilität wurde dreizehn Patienten (25%) in der Kontrollgruppe eine IABP intra- oder postoperativ implantiert.

Beide EuroSCORE-Varianten schnitten hinsichtlich der diskriminativen Leistung unbefriedigend ab. Die Rate der IABP-assoziierten Komplikationen betrug 10.7% (7/65). Die kumulative Adrenalindosis über 24h sowie die kardialen Leistungsindices zeigten keinen signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen betrug der mediane Klinikaufenthalt 14 Tage ($p=0,81$).

Zusammengefasst konnte die erwartete Reduktion der Sterblichkeit um 20 % nicht beobachtet werden (Kontrollgruppe: 17.3% versus Interventionsgruppe: 13.4%) und der Nutzen eines prophylaktischen IABP-Einsatzes bleibt weiterhin fraglich.

Metz, Dietrich: Prophylaktische präoperative Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe in herzchirurgische Hochrisikopatienten – Ergebnisse einer randomisierten Studie
Halle (Saale), Univ. Med. Fak., Diss., 83 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Demographischer Wandel in Deutschland	1
1.2. Kardiale Morbidität und Sterblichkeit	1
1.3. Herzinsuffizienz und aktuelle Therapiekonzepte	3
1.4. Konzept der intraaortalen Gegenpulsation	5
1.5. Prophylaktischer IABP-Einsatz bei Hochrisikopatienten	11
1.6. Risikostratifikation in der Herzchirurgie	13
2. Zielstellung der Arbeit	16
3. Material und Methodik	17
3.1. Studiendesign	17
3.2. Definition der Variablen	19
3.2.1. Endpunkte	19
3.2.2. Demographische und perioperative Daten	19
3.2.3. Operative Daten	20
3.2.4. Hämodynamische Daten	20
3.3. Risikoabschätzung mittels EuroSCORE	21
3.4. Implantation der IABP	23
3.5. Datenerfassung	24
3.6. Berechnung biologischer Kenngrößen	25
3.7. Statistische Analyse	26
3.7.1. Ermittlung der notwendigen Gruppengröße und Randomisierung	26
3.7.2. Analyse kontinuierlicher normalverteilter Daten	26
3.7.3. Analyse kontinuierlicher, nicht-normalverteilter Daten	27
3.7.4. Analyse kategorialer Daten	27
3.7.5. Weitere statistische Analysen	27
4. Ergebnisse	29
4.1. Demographische Daten	29

4.2.	Niereninsuffizienz als Risikofaktor	32
4.3.	Operative und perioperative Daten	34
4.4.	Postoperative Daten	35
4.5.	IABP-assoziierte Komplikationen	38
4.6.	Risiko-adjustierte Sterblichkeit	38
4.6.1.	Präoperative versus intra-/postoperative IABP-Implantation	41
4.6.2.	Unabhängige Risikofaktoren für 30-Tagesterblichkeit	44
4.7.	Hämodynamische Daten	45
4.8.	Laborchemische Daten	48
4.9.	Diskriminative Leistung des EuroSCORE	49
5.	<i>Diskussion</i>	51
5.1.	Der EuroSCORE als Risikomodell	51
5.2.	Intraaortale Gegenpulsation aus kardiologischer Sicht	53
5.3.	Prophylaktischer Einsatz der IABP in der Herzchirurgie	54
5.3.1.	Intra- und postoperative operative IABP-Unterstützung	55
5.4.	Unsere Studienergebnisse und klinischer Alltag	56
5.5.	Implikationen für zukünftige Studien	58
5.6.	Schlussfolgerung	59
6.	<i>Zusammenfassung</i>	60
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	62
	<i>Thesen</i>	69

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung/Symbol	Bedeutung
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACB	Aortokoronarer Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	<i>engl.</i> Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BMI	<i>engl.</i> Body Mass index
CI	<i>engl.</i> Cardiac index, Herzindex
CK	Kreatininkinase
cm	Centimeter
CONSORT	<i>engl.</i> Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DKE	Doppelklappenersatz
eGFR	Ästimierte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
F	French (1F = 0.33 mm)
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
FFP	Gefrorenes Frischplasma
GOLD	Globale Initiative für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
HI	Herzinsuffizienz
HLM	Herz-Lungen Maschine
HR	Herzrhythmusstörungen
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IHK	Ischämische Herzkrankheit
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation

Fortsetzung auf folgender Seite

KI	Konfidenzintervall
KLE	Klappenerkrankungen
KÖF	Körperoberfläche
LV	Linksventrikulär
MAP	<i>engl.</i> Mean arterial pressure, arterieller Mitteldruck
MDRD	<i>engl.</i> Modification of Diet in Renal Disease
min	Minute
MKE	Mitralklappenersatz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
NNT	<i>engl.</i> Number needed to treat, Anzahl notwendiger Behandlungen, um einen Todesfall zu verhindern
n	Anzahl
OL	Oberes Limit
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck ("Wedge")
RCT	<i>engl.</i> Randomized controlled trial, randomisiert kontrollierte Studie
ROC	<i>engl.</i> Receiver operating characteristic
SCr	Serumkreatinin
SD	Standardabweichung
SE	<i>engl.</i> Standard error, Standardfehler
SvO ₂	Gemischt-venöse Sättigung
SVR	Systemisch-vaskulärer Widerstand
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
UL	Unteres Limit
V.	Vena
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Demographischer Wandel in Deutschland

Die zukünftige demographische Entwicklung in Deutschland und den westlichen Industrieländern führt dazu, dass eine steigende Anzahl Patienten im höheren Lebensalter herzchirurgischen Operationen zugeführt wird. Aktuelle Daten zur demographischen Entwicklung in der Herzchirurgie in Deutschland sind aus dem Jahr 2009 im *Bruckenberg Herzbericht 2009* zusammengefasst (Bruckenberg, 2010). Aufgrund statistischer Vorhersagen wird sich im Zeitraum 2005 bis 2025 der Anteil der 65- bis 75-Jährigen von 11.8% auf 13.1% erhöhen und auch der Anteil der > 75-Jährigen steigt von 8.6% auf 12.3% (Abbildung 1).

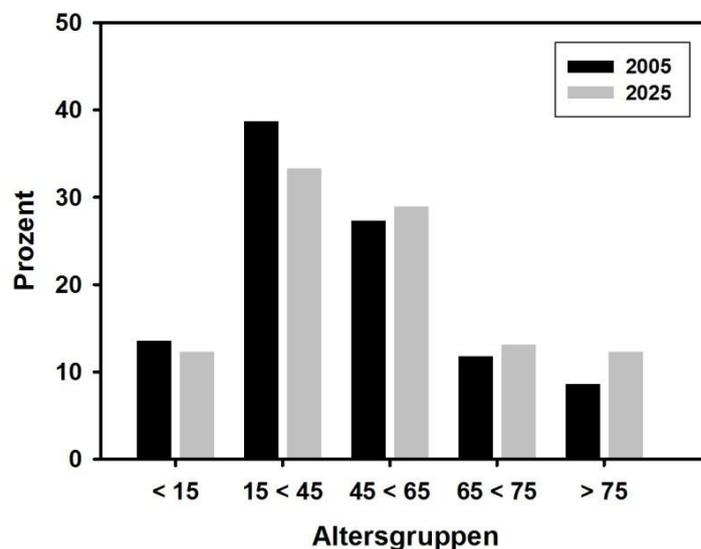


Abb. 1 – Entwicklung der deutschen Bevölkerung im Zeitraum von 2005 bis 2025 (aus Herzbericht 2010)

Im Jahr 2009 war in Sachsen-Anhalt (23.7%), in Sachsen (24.1%) und Thüringen (22.6%) mehr als jeder fünfte Einwohner älter als 65 Jahre. Im Bundesdurchschnitt betrug der Anteil 20.4%. Die Bundesländer mit dem geringsten Anteil der > 65-Jährigen waren Berlin (18.8%), Hamburg (18.8%) und Baden-Württemberg (19.3%).

1.2. Kardiale Morbidität und Sterblichkeit

Eine weitere statistische Kennziffer, die Auskunft über den Krankheitszustand einer Region gibt, ist die stationäre Morbiditätsziffer. Sie kennzeichnet die Anzahl vollstationärer Fälle pro

100.000 Einwohner. In Deutschland gab es im Jahr 2009 enorme regionale Unterschiede. So betrug die Differenz zwischen niedrigster und höchster stationärer Morbiditätsziffer für ischämische Herzkrankheiten 90.5%, beim akuten Myokardinfarkt 77.2%, bei den Klappenkrankheiten 79.9% und für Herzrhythmusstörungen 54.2%. Selbst bei der Herzinsuffizienz beträgt diese Differenz 96% (Bruckenberger, 2010). In der nachfolgenden Abbildung 2 ist exemplarisch die stationäre Morbiditätsziffer für vier ausgewählte Herzkrankheiten dargestellt.

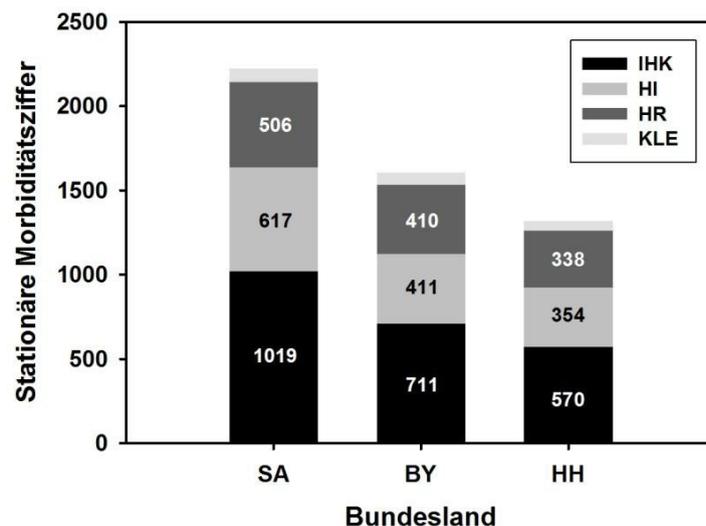


Abb. 2 – Stationäre Morbiditätsziffern 2009 für ausgewählte Herzkrankheiten. KLE – Klappenerkrankungen (I05 bis I09, I34 bis I39); HR – Herzrhythmusstörungen (I44 bis I49); HI – Herzinsuffizienz (I50); IHK – Ischämische Herzkrankheiten (I20 bis I25); SA – Sachsen-Anhalt; BY – Bayern; HH – Hansestadt Hamburg (aus Herzbericht 2010)

Für akute Myokardinfarkte waren die Regionen mit der höchsten Zahl die Hansestadt Bremen (347), Sachsen-Anhalt (339) und das Saarland (309), während Regionen mit der niedrigsten Morbiditätsziffer die Hansestadt Hamburg (196), der Freistaat Bayern (219) und Baden-Württemberg (219) waren (Bruckenberger, 2010).

Ob die Ursachen für die großen regionalen Unterschiede auf Überangebot oder Versorgungsdefizite, besondere Belastungen oder statistische Erhebungen zurückzuführen sind, ist aktuell nicht geklärt und bedarf weiterführender, ausführlicher Untersuchungen.

Ebenfalls erhebliche regionale Unterschiede existieren in den rohen Sterbeziffern. Diese geben die Anzahl Gestorbener pro 100.000 Einwohner an. In Abbildung 3 sind für vier Herzkrankheiten in drei Bundesländern die rohen Sterbeziffern dargestellt. Die Differenz

zwischen niedrigster und höchster roher Sterbeziffer für ischämische Herzkrankheiten betrug 105%, mit den niedrigsten Werten in Berlin (136), Hamburg (134) und Baden-Württemberg (135) und den höchsten Sterbeziffern in Sachsen (256), Sachsen-Anhalt (251) und dem Saarland (232).

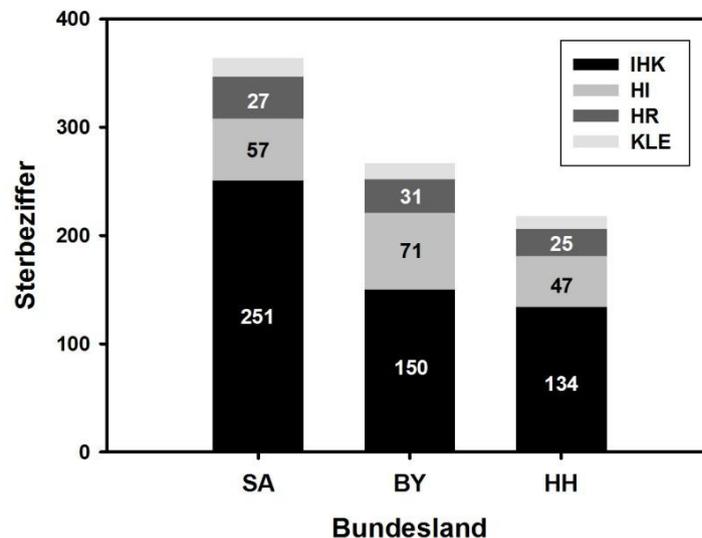


Abb. 3 – Rohe Sterbeziffern 2009 für ausgewählte Herzerkrankungen in drei Bundesländern. IHK – Ischämische Herzkrankheiten (I20 bis I25); HI – Herzinsuffizienz (I50); HR – Herzrhythmusstörungen (I44 bis I49); KLE – Klappenerkrankungen (I05 bis I09, I34 bis I39). SA – Sachsen-Anhalt; BY – Bayern; HH – Hansestadt Hamburg (aus Herzbericht 2010)

Vergleicht man die Sterbeziffern für den akuten Myokardinfarkt 2008, so zeigen sich die höchsten Sterbeziffern in Sachsen-Anhalt (109), Brandenburg (100) und Sachsen (95), während die niedrigsten Sterbeziffern in Schleswig-Holstein (41), Berlin (52) und Hessen (57) zu finden waren. Die Ursachen für die enormen regionalen Disparitäten sind ebenfalls ungeklärt.

1.3. Herzinsuffizienz und aktuelle Therapiekonzepte

Unter einer Herzinsuffizienz (HI) versteht man die verminderte Leistungsfähigkeit des Ventrikelmyokards (ventrikuläre Dysfunktion) und am häufigsten ist der linke Ventrikel betroffen (systolische HI). Die Patienten haben typische Symptome wie Müdigkeit, Luftnot, Tachykardien und Ödeme. Anfangs treten die Symptome unter Belastung, später auch in Ruhe auf. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz haben Symptome und Zeichen der HI bei einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion über 45% – 50%. Die Prävalenz in westlichen Ländern liegt bei 2% – 3% und steigt mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Daher ist bei

Patienten > 65 Jahren auch die HI der häufigste Grund für eine Klinikeinweisung und die Rate der stationären Wiederaufnahme in den ersten 12 Monaten nach primärer Behandlung liegt bei 25% – 50%. Bezüglich der Sterblichkeit werden Zahlen zwischen 7% für die Intra-hospitalmortalität und 50% für die 5-Jahres-Mortalität angegeben. Tritt die HI im Rahmen eines Myokardinfarktes auf, beträgt die Sterblichkeit 30% in den ersten 12 Monaten nach Infarkt und im Rahmen des kardiogenen Schocks als schwerste Form der HI 50% – 70%.

Zu den häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz zählen

- Koronare Herzerkrankung in vielfältiger Manifestation, z.B. Myokardinfarkt
- Arterielle Hypertonie
- Kardiomyopathien, z.B. nach Myokardentzündungen
- Medikamente, z.B. Chemotherapeutika und Toxine, z.B. Kokain oder Arsen
- Endokrinologische Krankheitsbilder, z.B. Diabetes mellitus, Hyper-/Hypothyreose
- Andere Ursachen, z.B. Sarkoidose

Im klinischen Alltag wird v.a. zwischen einer akuten und einer akut dekompensierten chronischen HI unterschieden. Bei letzterer zeigt sich fast immer eine deutlich eingeschränkte Pumpfunktion, häufig starke Gewichtszunahmen mit peripheren Ödemen und nur selten eine korrigierbare Ursache.

Folgende therapeutische Ansätze zur Behandlung einer HI stehen zur Verfügung und werden differenziert und individuell eingesetzt:

- Allgemeine Maßnahmen, z.B. Flüssigkeitsrestriktion, Gewichtsreduktion, Bewegungstraining, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Medikamentöse Therapie, z.B. mit Betablockern, ACE-Hemmern, Diuretika, Statine bei Vorliegen einer KHK, Antikoagulation bei zusätzlichem Vorliegen eines Vorhofflimmerns
- Operative Therapie, z.B. Koronarrevaskularisation und Korrektur von Klappenfehlern
 - Kardiale Resynchronisationstherapie zur Rekoordinierung des dyssynchronen Erregungsablaufs
 - Implantation eines kardialen Unterstützungssystems, z.B. als Kurzzeitsystem bis zur Erholung der Myokardfunktion (engl. *bridge to recovery*), als Langzeitsystem als Überbrückung bis zur Transplantation (engl. *bridge to transplant*) oder als Dauersystem bei terminaler HI (engl. *destination therapy*).
 - Herztransplantation

Die intraaortale Gegenpulsation zählt zu den Kurzzeitsystemen und wird nachfolgend genauer dargestellt.

1.4. Konzept der intraaortalen Gegenpulsation

Das Konzept der intraaortalen Gegenpulsation wurde Anfang der 1960-er Jahre von Birtwell und Harken (Claus, et al., 1961) vorgestellt und nach einem wegweisenden Bericht von Moulopoulos 1962 (Moulopoulos, et al., 1962) begann die weitverbreitete Verwendung im klinischen Alltag. Prinzipiell wird die intraaortale Gegenpulsation zur Verbesserung der diastolischen Myokarddurchblutung mit Hilfe eines Helium-gefüllten Ballons benutzt und kann dadurch die Kontraktilität der Ventrikel steigern.



Abb. 4 – Schematische Darstellung eines korrekt platzierten IABP-Ballons (aufgeblasen). Die Spitze befindet sich unterhalb des Abgangs der linken A. subclavia. *Entnommen von der MAQUET Webseite.*

Nach Einführung eines intraaortalen Ballons in Kombination mit der perkutanen Insertion über eine A. femoralis stand der breiten klinischen Anwendung wenig entgegen. Kantrowitz et al. berichteten über die ersten klinischen Ergebnisse 1968 (Kantrowitz, et al., 1968a, Kantrowitz, et al., 1968b).



Abb. 5 – Steuerkonsole CS100 (Fa. MAQUET, früher Datascope Corp.) des IABP-Systems. Auf dem Monitor werden EKG und arterielle Pulscurve dargestellt. Mit den Tasten können Modus und zeitlicher Ablauf eingestellt werden. *Entnommen aus dem Produktkatalog MAQUET.*

Ein IABP-System besteht aus dem flexiblen Katheter und einer Steuereinheit. Der Katheter besteht aus einer Polyethylen-Membran, die am Ende des flexiblen Katheters montiert ist. IABP-Katheter sind in verschiedenen Durchmessern und Ballonvolumina erhältlich. So können unterschiedliche Gefäßdurchmesser und Körpergrößen berücksichtigt werden. Eingeführt wird der Ballonkatheter in der Regel über eine Femoralarterie. Die korrekte Platzierung des Katheters wird mittels Durchleuchtung bzw. Röntgenbild des Thorax kontrolliert. Eine optimale Position ist erreicht, wenn sich die Spitze des Katheters kurz (d.h. 1cm – 2cm) unterhalb des Abgangs der linken A. subclavia, aber oberhalb des Abgangs der Nierenarterien projiziert. Eine zu hohe Katheterposition kann zur Obstruktion der linken A. subclavia und/oder der linken A. carotis führen. Eine zu tiefe Katheterposition kann zur Obstruktion der Nierenarterien mit entsprechender Verminderung der renalen Perfusion führen (Boehmer, et al., 2006, Papaioannou, et al., 2005, Trost, et al., 2006, Wahba, 2008).

Inflation und Deflation des Ballons geschieht mittels Helium, einem inerten Gas, welches im Fall einer Ballonruptur vom Blut problemlos absorbiert werden kann. Gesteuert wird der Ballonzyklus auf verschiedene Art und Weise. Einerseits dient das patienteneigene EKG (Abbildung 6) als Steuersignal, aber auch

- die patienteneigene arterielle Druckkurve
- ein implantierter Schrittmacher
- eine voreingestellte feste Frequenz

können als Steuersignale benutzt werden.

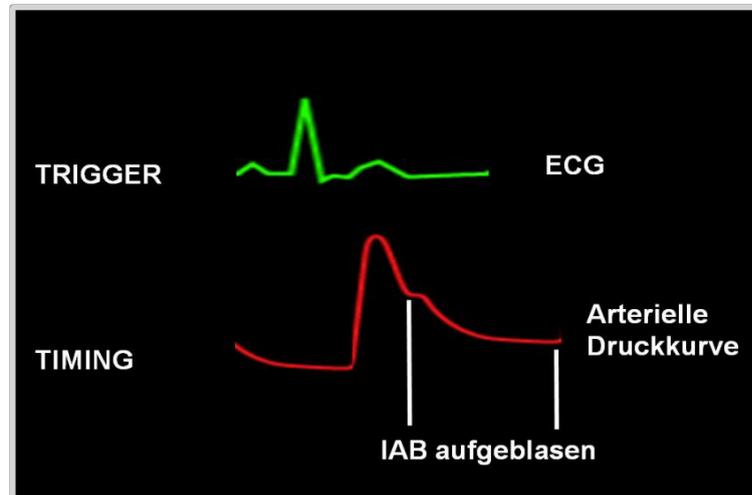


Abb. 6 – Zeitliche Abhängigkeit der IABP in Abhängigkeit des Elektrokardiogramms. Der Ballon wird ausschließlich in der Diastole aufgeblasen.

So kann eine schnelle Herzzyklus-synchrone Inflation (Diastole) und Deflation (Systole) erreicht werden. Die hämodynamischen Folgen der raschen Volumenverschiebungen infolge der Ballonfunktion sind prinzipiell mit Veränderungen der Vorlast, der Nachlast und des Aortendruckes verbunden. Durch eine Balloninflation während der Diastole wird der koronare Blutfluss infolge des erhöhten aortalen diastolischen Druckes konsekutiv erhöht und führt somit zu einer verbesserten myokardialen Sauerstoffversorgung. Zusätzlich wird der Sauerstoffbedarf und -verbrauch des Myokards durch eine verringerte linksventrikuläre Nachlast infolge eines reduzierten diastolischen und systolischen Aortendruckes reduziert. In der Summe der Wirkungen wird so die Energiebilanz des Myokards positiv verbessert (Santa-Cruz, et al., 2006).

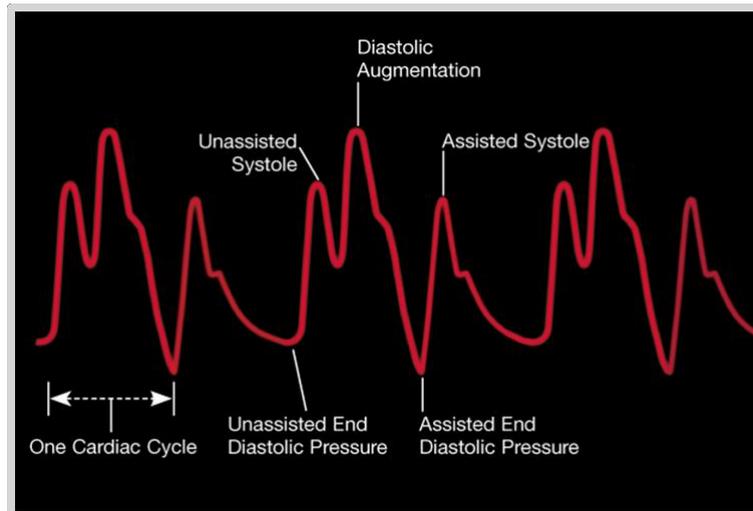


Abb. 7 – Aortale Druckkurve mit und ohne IABP-Unterstützung und die hämodynamischen Effekte auf systolischen und end-diastolischen Aortendruck. Im Vergleich zu einer unassierten Systole kommt es in der Diastole durch eine Balloninflation nicht zu einem Abfall des Druckes, sondern zu einer Erhöhung. Da diese Balloninflation während der Diastole des Herzzyklus stattfindet, wird dieser Druckanstieg auch als diastolische Augmentation bezeichnet. Auch der unassierte aortale enddiastolische Druck verringert sich nach Ballondeflation.

Moderne IABP-Konsolen, z.B. die CARDIOSAVE (Fa. MAQUET) verfügen über verbesserte Möglichkeiten, patienteneigenes EKG und IABP-Funktion miteinander zeitlich sinnvoll zu kombinieren. Exakte Zeitmarkierungen erlauben eine eindeutige Zuordnung der IABP zum EKG (Abbildung 8).

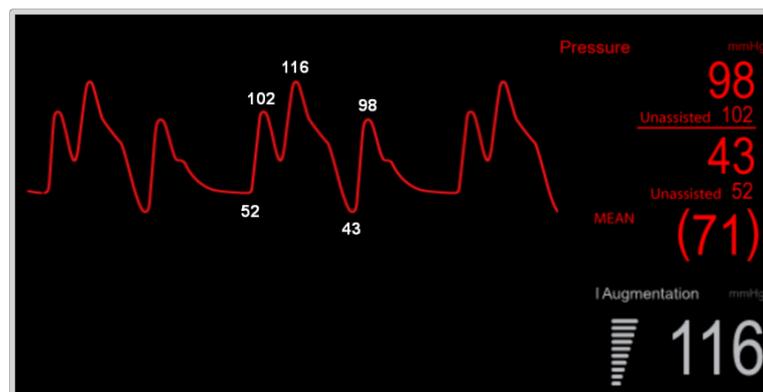


Abb. 8 – Darstellung einer arteriellen assistierten Pulscurve, auf der die genauen Zeitmarkierungen eingetragen sind. Damit lassen sich zeitliche Zusammenhänge sehr anschaulich darstellen und die zeitliche Steuerung sehr leicht einstellen.

Die Effekte einer IABP-Therapie können in drei Phasen unterteilt werden:

- akute hämodynamische Effekte

- mittelfristige Effekte und klinischer Status einige Stunden nach IABP-Implantation
- erfolgreiche Entwöhnung von der IABP

Die Verstärkung des diastolischen (bezogen auf den Herzzyklus) Aortendrucks wird durch die rasche Inflation des Ballonkatheters während der Diastole erreicht. In Abbildung 9 sind das EKG und die arterielle Druckkurve übereinander dargestellt. Darin eingezeichnet sind die Markierungen, ab wann der Ballonkatheter inflatiert wird.

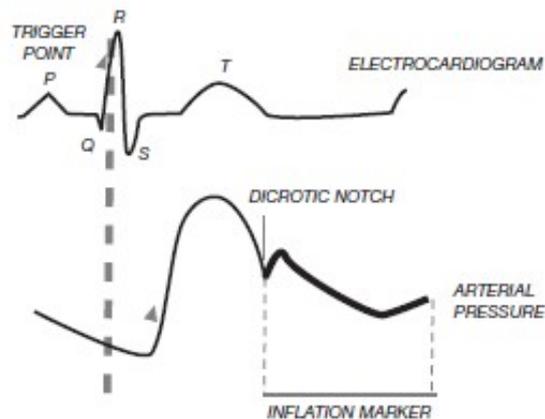


Abb. 9 – EKG und arterielle Pulscurve. Eingezeichnet sind der Trigger Punkt (R-Zacke im QRS-Komplex) und Inflationsmarker. Der Ballon entfaltet sich unmittelbar nach Auftreten des Dicrotischen Punktes (zeigt den Schluss der Aortenklappe nach Blutausswurf an). P – P-Welle; QRS – QRS-Komplex; T – T-Welle.

Daraus resultiert eine zweite Druckkurve in der Diastole und der mittlere diastolische Druck steigt. Es sind Augmentierungen des diastolischen Druckes von bis zu 70% im Vergleich zum unassistierten end-diastolischen Druck beschrieben worden (Nanas, et al., 1994, Scheidt, et al., 1973). Der systolische Aortendruck ist während der Ballondeflation als Resultat des verringerten end-diastolischen Aortendruckes reduziert (Nanas, et al., 1994). Der systolische Spitzendruck verringert sich um 5% bis 15% während der IABP-Unterstützung, genau wie der mittlere arterielle Druck. Das führt zu einer verringerten linksventrikulären systolischen Arbeit. Der enddiastolische Aortendruck fällt ebenfalls als Folge der Ballondeflation am Ende der Diastole deutlich ab (zwischen 5% und 30%). Herzzeitvolumen und Schlagvolumen können um bis zu 20% ansteigen (Dunkman, et al., 1972). Der Anstieg des Herzzeitvolumens ist entweder Folge einer verbesserten myokardialen Pumpleistung während der IABP-Unterstützung oder durch die Ballonpumpe selbst. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck und Volumen fallen um bis zu 15% (Weiss, et al., 1984). Das Ausmaß dieses Effekts hängt jedoch sehr stark von Kontraktilität und Ausmaß des Herzversagens ab. Unter einer IABP-Therapie kann die Herzfrequenz um bis zu 10% sinken.

Neben den (möglichen) positiven hämodynamischen Effekten einer IABP-Therapie, treten auch positive metabolische Wirkungen auf. Insgesamt wird die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert, gleichzeitig aber der Sauerstoffbedarf des Herzens verringert. Insgesamt hängt aber die Verbesserung des koronaren Blutflusses maßgeblich vom Ausmaß einer stenosierenden koronaren Makroangiopathie ab. Es erscheint logisch, dass hochgradige Stenosen, z.B. ostial lokalisiert, einem verbesserten Blutfluss konträr gegenüberstehen. Allerdings ist die wissenschaftliche Evidenz für die Wirkung der IABP auf den koronaren Blutfluss kontrovers. Es gibt Studien, die eine Zunahme um 100% berichteten (Kern, et al., 1993), während eine andere Studie keine Änderung (Ishihara, et al., 1992) oder sogar über eine Abnahme berichteten (Shaw, et al., 1974). Es gibt mehrere Studien, die auch über eine Zunahme des zerebralen, renalen, mesenterialen und pulmonalem Blutfluss berichteten (Bhayana, et al., 1979, Hilberman, et al., 1981, Sugita, et al., 1985). Wichtige beobachtete Effekte unter IABP-Therapie sind gesteigerte Urinmenge, Abfall des Serumlaktats und eine verbesserte gemischt-venöse Sättigung.

Welche technischen und biologischen Faktoren beeinflussen die Effektivität einer IABP-Therapie? Die wesentlichste technische Störgröße ist die korrekte zeitliche Einstellung der IABP Inflation und Deflation in zeitlichem Bezug zum Herzzyklus. Weiterhin spielt die Geschwindigkeit von Inflation und Deflation eine wichtige Rolle. Je schneller dieser Prozess realisiert wird, desto besser ist die hämodynamische Leistung des IABP-Systems (Niederer, et al., 1988). Ballonvolumen und korrekte Position sind weitere technische Einflussgrößen (Charitos, et al., 1998, Stamatelopoulos, et al., 1996).

Biologische Störgrößen sind die wesentlich wichtigeren Determinanten der IABP-Therapie (Moulopoulos, 1993). Es hat sich gezeigt, dass eine IABP bei einem systolischen Blutdruck kleiner als 60mmHg – 70mmHg ineffektiv ist (Weber, et al., 1972). Das scheint weniger am niedrigen Blutdruck selbst, sondern eher an der verminderten Compliance der arteriellen Gefäße zu liegen, die sich reziprok zum Blutdruck verhält (Papaioannou, et al., 2004). Das optimale Schlagvolumen sollte in etwa dem durch die Gegenpulsation verdrängten Blutvolumen entsprechen. Im schweren kardiogenem Schock oder schwerer Linksherzinsuffizienz beträgt das Schlagvolumen oft nicht mehr als 20ml – 30ml. Erreicht daher das Schlagvolumen fast normale Werte (60ml – 75ml) kann die Leistung der IABP reduziert werden (Feola, et al., 1971, Sun, 1991). Eine weitere biologische Einflussgröße ist die Herzfrequenz, wobei es sich gezeigt hat, dass sowohl Frequenzen größer 120/min als auch Frequenzen kleiner 80/min zu einem deutlichen Abfall der IABP-Leistung führen

(Papaioannou, et al., 2002). Als optimaler Bereich gelten Frequenzen zwischen 80/min und 110/min (Kao, et al., 1982).

Aktuell liegen leider keine validen Daten zum IABP-Einsatz in deutschen herzchirurgischen und kardiologischen Zentren vor. Es bleibt daher unklar, für welche Indikationen und in welcher Häufigkeit eine IABP in Deutschland eingesetzt wird. In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wird die Zahl von etwa 70.000 jährlich implantierten IABPs in den US-amerikanischen herzchirurgischen Kliniken erwähnt. Ein 2004 von Werner veröffentlichter Artikel (Werner, 2004) analysierte die Nutzung der IABP beim kardiogenen Schock in Deutschland. Er zeigte, dass es zwischen den USA und Westeuropa, insbesondere Deutschland, eine deutliche Diskrepanz zwischen der Akzeptanz und der Nutzung einer IABP für dieses Krankheitsbild gibt. Das könnte auch die zu diesem Zeitpunkt dokumentierten Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den beiden Regionen erklären. Unter günstigsten Annahmen erhielten demnach nur etwa 15% der Patienten im kardialen Schock in Deutschland eine IABP.

Für Aufsehen sorgte die kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten SHOCK-II Studie, die den Einsatz einer IABP bei Patienten mit kardiogenem Schock untersuchte (Thiele, et al., 2012). Es zeigte sich, dass eine prophylaktische IABP-Implantation bei Patienten mit kardiogenem Schock keinen Überlebensvorteil nach 30-Tagen bietet. Trotz methodischer Kritik an der Studie kann nicht mehr von einer Klasse I-Empfehlung für diese kardiologisch betreuten Patienten ausgegangen werden. Mehrere Übersichtsartikel sind aktuell erschienen, die den IABP-Einsatz bei Patienten mit kardiogenem Schock, teils kritisch, analysieren (Buerke, et al., 2012, de Waha, et al., 2012, Prondzinsky, et al., 2012a, Werdan, et al., 2012). Eine genaue Analyse der hämodynamischen Daten der SHOCK-II Daten wurde von Prondzinsky et al. durchgeführt und ebenfalls kürzlich veröffentlicht (Prondzinsky, et al., 2012b). Die Autoren schlussfolgerten aus der Analyse, dass eine zusätzliche IABP zu keiner Verbesserung der hämodynamischen Situation führt und ließen weiter offen, welche Rolle die IABP in der Behandlung des kardiogenen Schocks spielt.

1.5. Prophylaktischer IABP-Einsatz bei Hochrisikopatienten

Aktuell gibt es keine Leitlinien europäischer oder amerikanischer Fachgesellschaften, die eine prophylaktische IABP-Implantation in herzchirurgische Hochrisikopatienten empfehlen oder ablehnen. Es ist zudem noch nicht einmal geklärt, welche Patienten heutzutage als Hochrisikopatienten gelten können. Entsprechende Risikomodelle, wie z.B. der EuroSCORE,

sind aufgrund kürzlich erschienener Studien allerdings eher kritischer zu bewerten als bisher. Zwischen 1997 und 2003 sind fünf randomisierte Studien zu dieser Thematik veröffentlicht. Allerdings stammen alle Studien aus einer Arbeitsgruppe und aus einer einzigen Klinik (Christenson, et al., 1997a, Christenson, et al., 2003, Christenson, et al., 1997b, Christenson, et al., 1997c, Christenson, et al., 1999). In Tabelle 1 sind diese Studien aufgeführt.

Tabelle 1 – Randomisierte Studien über die prophylaktische IABP

Nr.	Titel, Autoren	Zeitschrift
1	The effect of preoperative intraaortic balloon pump support in patients with coronary artery disease, poor left ventricular function (LVEF < 40%) and hypertensive LV hypertrophy. Patienten: n = 19 (+ IABP); n = 14 (- IABP) <i>Christenson JT et al.</i>	Thoracic and Cardiovascular Surgeon 1997; 45 :60-64
2	Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome after redo CABG. Patienten: n = 24 (+ IABP); n = 24 (- IABP) <i>Christenson JT et al.</i>	Annals of Thoracic Surgery 1997; 64 :1237-1244
3	Evaluation of preoperative intraaortic balloon pump support in high risk coronary patients. Patienten: n = 32 (+ IABP); n = 20 (-IABP) <i>Christenson JT et al.</i>	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 1997; 11 :1097-1103
4	Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients Patienten: n = 30 (+ IABP); n = 30 (-IABP) <i>Christenson JT et al.</i>	Annals of Thoracic Surgery 1999; 68 :934-939
5	The role of intraaortic counterpulsation in high-risk OPCAB surgery: a prospective randomized study. Patienten: n = 15 (+ IABP); n = 15 (-IABP) <i>Christenson JT et al.</i>	Journal of Cardiac Surgery 2003; 18 :286-294

Insgesamt wurden in diesen fünf Studien 122 Patienten prophylaktisch mit einer IABP versorgt und 103 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Nach einer Meta-Analyse der Studien 1 – 4 kommen die Autoren eines systematischen Cochrane-Übersichtsartikels (Field, et al., 2007) zur Ansicht, dass ein prophylaktischer IABP-Einsatz die perioperative Sterblichkeit und die Häufigkeit eines perioperativen Low cardiac output Syndroms signifikant reduziert. Eine der o.g. Studien (4) zeigte, dass die Implantation einer IABP selbst eine Stunde vor Operation suffizient erscheint.

Hausmann et al. entwickelten ein Risikomodell, mit dem sich die Prognose des Patienten nach Implantation einer IABP im Rahmen eines Low cardiac output Syndroms abschätzen lässt (Hausmann, et al., 2002). Für den prophylaktischen Einsatz der IABP wurde dieser sog. Hausmann-Score bisher nicht evaluiert und validiert.

1.6. Risikostratifikation in der Herzchirurgie

Patienten anhand ihres Risikoprofils einzuschätzen und korrekte Indikationsstellungen zu treffen, liegen im ureigenen Interesse von herzchirurgisch tätigen Ärzten. Es ist auch leicht vorstellbar, dass geschlechtsspezifische, regionale oder ethnische Unterschiede zu völlig unterschiedlichen Risikoprofilen von Patienten führen können. Mithilfe sogenannter Risikomodelle kann das perioperative Risiko, nach herzchirurgischen Eingriffen zu versterben, grob kalkuliert werden und macht letztlich herzchirurgische Operationen an unterschiedlichen Orten ungefähr vergleichbar. Nur anhand von Morbiditäts- und Sterbeziffern ist das nicht möglich.

Aktuell existieren etwa 20 verschiedene Risikomodelle. Für den europäischen Raum hat der EuroSCORE die meiste Verbreitung gefunden. Er wurde in zwei Varianten entwickelt und zwar als sog. additiver und als logistischer Score (Nashef, et al., 1999). Neben dem EuroSCORE sind weitere Scores der Parsonnet und der modifizierte Parsonnet-Score, der Toronto Score, der UK National Score und der Northern New England Score. Allen diesen Modellen ist gemeinsam, dass sie versuchen, anhand bestimmte präoperativer Daten eine Aussage zum Sterberisiko zu machen. Die meisten der erwähnten Modelle basieren auf einer logistischen Regressionsanalyse und setzen *a priori* einen linearen Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Auftreten der Zielvariable (hier: Versterben) voraus. Das bedeutet praktisch, dass davon ausgegangen wird, dass beispielsweise hohes Alter stets mit einem höheren perioperativen Sterberisiko assoziiert ist.

In einer 2006 von Nilsson veröffentlichten Arbeit wurden 19 verschiedene Risiko-Scores bei mehr als 6.000 schwedischen Patienten hinsichtlich ihrer diskriminativen Leistung verglichen (Nilsson, et al., 2006).

Tabelle 2– ROC-Analyse einiger Risiko-Modelle für CABG, n=4.351 (aus Nilsson et al., 2006)

Nr.	Name	30-Tagesterblichkeit AUC (95% KI)	1-Jahressterblichkeit AUC (95% KI)
1	EuroSCORE (logistisch)	0.86 (0.82 bis 0.90)	0.75 (0.72 bis 0.79)
2	EuroSCORE (additiv)	0.85 (0.81 bis 0.89)	0.75 (0.71 bis 0.78)
3	New York Score ^A	0.84 (0.80 bis 0.88)	0.75 (0.72 bis 0.79)
4	Cleveland Clinic Score ^B	0.84 (0.80 bis 0.88)	0.75 (0.71 bis 0.78)
5	Parsonnet (modifiziert)	0.84 (0.80 bis 0.88)	0.73 (0.69 bis 0.77)

^A – nur für Bypass-Patienten entwickelt und validiert

^B – auch als Higgins-Score bekannt

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass für Bypass-Patienten die beiden in Europa entwickelten EuroSCORE-Varianten die beste Diskrimination für die 30-Tagesterblichkeit aufwiesen. Die übrigen drei Modelle schneiden aber nur unwesentliche schlechter ab. Im Hinblick auf die 1-Jahressterblichkeit unterschieden sich die fünf gezeigten Modelle nicht wesentlich, aber die AUCs sind deutlich geringer als für die 30-Tagesterblichkeit. Das reflektiert v.a. die größere Unsicherheit bei der Vorhersage der Sterblichkeit nach einem längeren Zeitraum nach der Operation.

Im Jahr 2012 wurde eine Weiterentwicklung des EuroSCORE vorgestellt (Nashef, et al., 2012a, Nashef, et al., 2012b), die die aktuelle Entwicklung in der Herzchirurgie besser reflektiert. Zudem hat die deutsche Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung eigene Risikomodelle für isolierte Koronareingriffe (KCH-Score), isolierte Aortenklappeneingriffe (AKL-Score) und für Kombinationseingriffe (KBA-Score) auf der Datenbasis des Jahres 2007 entwickelt und validiert. Diese Risikomodelle könnten für aktuell geplante Studien zur Abschätzung der perioperativen Sterblichkeit benutzt werden.

Betrachtet man neben Bypass- auch weitere Operationen, z.B. Klappen- oder Kombinationseingriffe, so zeigt sich ein ähnliches Bild. Im Gesamtbild schnitt der logistische EuroSCORE am besten ab, gefolgt vom additiven EuroSCORE, vom Cleveland Clinic Score sowie vom Mangovern Score. Ein weiterer Vorteil des logistischen EuroSCORE ist, dass als Ergebnis ein konkreter Zahlenwert zur erwarteten perioperativen Sterblichkeit angegeben wird, während der additive EuroSCORE lediglich die Einstufung in niedriges, mittleres und hohes Risiko erlaubt (s.a. Kapitel Material und Methoden).

Entwickelt wurde der EuroSCORE an 19.030 Patienten in 128 europäischen Herzzentren von September 1995 bis November 1995, die einem kardiochirurgischen Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass erhielten (Nashef, et al., 1999). Knapp zwei Drittel (63.6%) erhielten eine reine Bypassversorgung, während 29.6% Klappeneingriffe darstellten. Die Gesamtmortalität betrug 4.8%. Insgesamt sind achtzehn präoperative und operative Risikofaktoren signifikant mit einer gesteigerten Sterblichkeit assoziiert und wurden Teil des EuroSCORE. Die genauen Variablen sind im Kapitel „Material und Methoden“ detailliert aufgeführt.

Die Risikofaktoren werden mit einem bis vier Punkten gewichtet und anschließend addiert. Entsprechend der Summe werden Risikogruppen gebildet (s.a. Kapitel „Material und Methoden“). Der logistische EuroSCORE (Roques, et al., 2003) stellt eine Weiterentwicklung dar und soll sich besser für Hochrisikopatienten eignen. Ob ein Risikomodell brauchbar im klinischen Alltag einsetzbar ist, kann anhand einer ROC-Analyse getestet werden (s.a. Kapitel „Material und Methoden“). Aufgeschlüsselt auf die ausgewerteten Länder schnitt der EuroSCORE sehr gut in Deutschland mit einer AUC von 0.81, in Finnland mit einer AUC von 0.87, in Frankreich und in Italien mit einer AUC von 0.82 und gut in Großbritannien mit einer AUC von 0.79 und in Spanien mit einer AUC von 0.74 ab (Roques, et al., 2000).

Die Vorhersage eines Risikomodells ist generell in der originalen Studienpopulation präziser als für andere, nicht eingeschlossene Patientenkollektive. Der EuroSCORE wurde auch in den USA anhand der *Society of Surgeons Database* validiert und schnitt mit einer AUC von 0.77 in der ROC-Analyse gut ab (Nashef, et al., 2002).

Ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel untersuchte die sechs am häufigsten benutzten herzchirurgischen Risikomodelle (Granton, et al., 2008). Sie fanden, dass alle bisher entwickelten Risikomodelle stets mit Vorsicht auf das eigene Patientengut angewendet werden sollten. Modelle, die an einer anderen Institution mit unterschiedlichen Chirurgen, anderen anästhesiologischen Techniken, zu einer anderen Zeit und mit anderen Patienten entwickelt wurden, können nicht mit akzeptabler Konfidenz auf einen individuellen Patienten benutzt werden. Die chirurgischen Fähigkeiten und das gesamte Umfeld der Klinik müssen ebenso berücksichtigt werden.

2. Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der Arbeit war den Einfluss der prophylaktischen Implantation einer IABP in herzchirurgische Hochrisikopatienten auf die 30-Tagesterblichkeit als primären Endpunkt zu untersuchen.

Die Realisierung dieses Ziels bestand in der Durchführung einer randomisierten Studie, in der insgesamt 104 Patienten entweder keine präoperative IABP erhielten (Kontrollgruppe) oder eine IABP prophylaktisch vor Operation (Interventionsgruppe) implantiert wurde.

Zur Risikostratifizierung wurde der additive EuroSCORE verwendet. Er erlaubte die rasche Einstufung der Patienten mit einem „hohen“ perioperativen Risiko.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich die 30-Tagesterblichkeit signifikant zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe?
2. Ist der additive EuroSCORE für die Entscheidung über die prophylaktische IABP-Implantation ausreichend?
3. Wie hoch ist die Inzidenz an IABP-assoziierten Komplikationen und gibt es eine IABP-assoziierte Mortalität?
4. Gibt es unabhängige Risikofaktoren für die 30-Tagesterblichkeit?
5. Beeinflusst eine prophylaktische IABP den perioperativen Katecholaminverbrauch und laborchemische Marker für eine systemisch-inflammatorische Reaktion und myokardiale Schädigung?

3. Material und Methodik

3.1. Studiendesign

Zur Überprüfung der Studienhypothese wurde ein randomisiertes Studiendesign gewählt. Zwischen August 2003 und April 2005 wurden insgesamt 156 herzchirurgische Hochrisikopatienten für den Studieneinschluss untersucht. Es konnten nach Ausschluss von 52 Patienten 104 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden.

Nachfolgend ist eine Übersicht des Studienablaufs entsprechend der sog. CONSORT-Richtlinien (www.consort-statement.org) dargestellt.

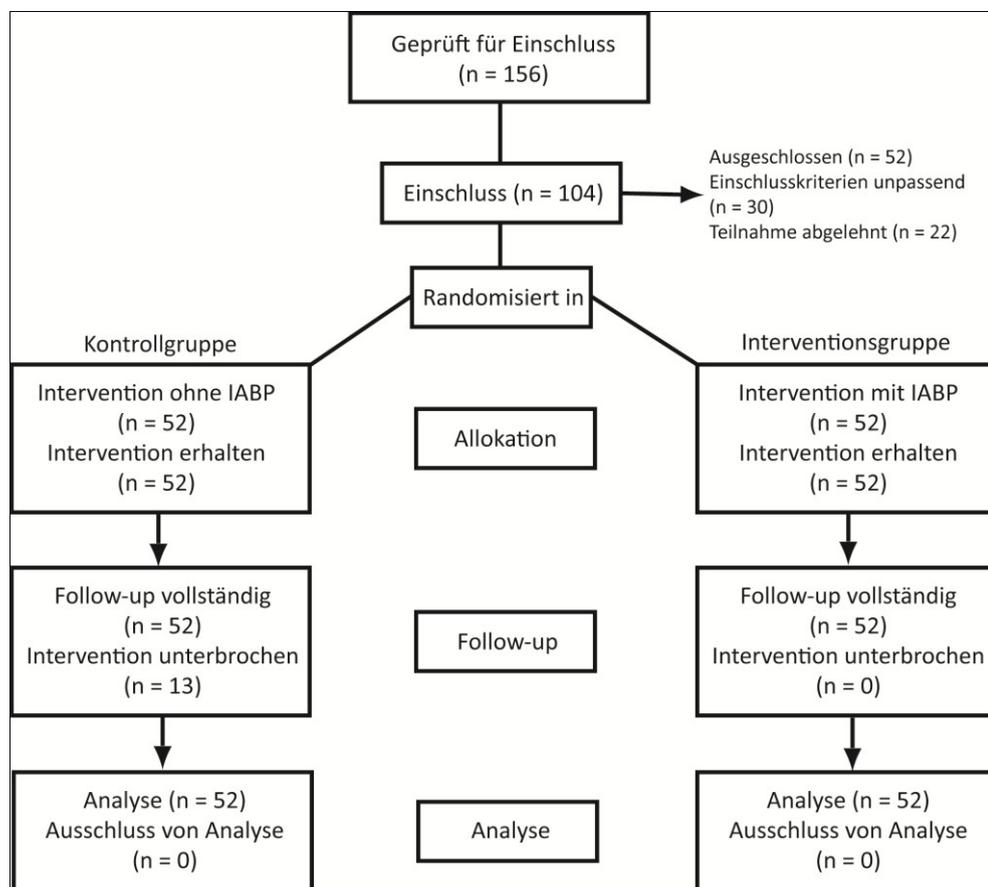


Abb. 10 – Flussdiagramm des Studienablaufs. Dreizehn Patienten in der Kontrollgruppe wurde eine IABP intra- oder postoperativ implantiert. Diese Patienten haben daher ihre Intervention unterbrochen. Für die Analyse sind diese Patienten jedoch weiterhin in der Kontrollgruppe geführt und wurden in eine Subgruppenanalyse detaillierter ausgewertet.

Wie in Abb. 10 ersichtlich, wurden je 52 Patienten pro Studienarm randomisiert. Die Kontrollgruppe enthielt Patienten, die keine prophylaktische IABP erhielten, während

Patienten in der Interventionsgruppe eine prophylaktische IABP-Implantation erhielten. Es konnten alle 104 Patienten im Rahmen der Studie nachuntersucht und die Daten auch ausgewertet werden (vollständiges Follow-up).

In die Studie eingeschlossene Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter > 18 Jahre
- Elektive oder dringliche Operationsindikation
- Additiver EuroSCORE ≥ 8
- Ausschließlich aortokoronare Bypassoperation, Klappeneingriff oder eine Kombination aus beiden geplant

Ausschlusskriterien waren wie folgt festgelegt:

- Alter < 18 Jahre
- Notfallmäßige Operationsindikation, d.h. sofortige Operation nach Klinikaufnahme
- Andere Eingriffe als die oben genannten, z.B. Ersatz der Aorta ascendens oder eine Herztransplantation
- Dokumentierte schwere arterielle Verschlusskrankheit beider Femoralarterien
- Dokumentierte höhergradige Aortenklappeninsuffizienz

Vor Studienbeginn wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der der Martin-Luther-Universität ein entsprechender Ethikantrag vom Projektleiter der Studie, Herrn Prof. Dr. Hofmann, gestellt und positiv bewertet. Die Studie folgte den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki. Auf die Berechnung der erforderlichen Patientenfallzahl wird auf den Abschnitt „Statistische Analyse“ verwiesen.

Im Rahmen der präoperativen Studienplanung wurde auf Vorschlag der Ethikkommission ebenfalls festgelegt, dass Patienten, die primär in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, als sog. Rescue-Maßnahme bei hämodynamischer Instabilität eine IABP intra- oder postoperativ erhalten konnten. Diese Patienten wurden im Rahmen der Studie als Kontroll+-Gruppe definiert. Diese Patienten verblieben aber für die Analyse zunächst in der Kontrollgruppe, wurden aber in einer Subgruppenanalyse separat ausgewertet.

3.2. Definition der Variablen

3.2.1. Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Sterblichkeit innerhalb von 30 postoperativen Tagen, im Text als sog. 30-Tagesterblichkeit aufgeführt.

Folgende sekundäre Endpunkte wurden definiert:

- Perioperative kardiale Indizes
 - Kardialer Index (CI)
 - systemisch-vaskulärer Widerstand (SVR)
 - Gemischt-venöse Sättigung (SvO₂)
 - Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- Perioperativer kumulativer Katecholaminbedarf von
 - Adrenalin
 - Dobutamin
 - Noradrenalin
 - Milrinon
- Verschiedene Laborparameter
 - Troponin I, C-reaktives Protein, Interleukin-6, Serumelektrolyte, Serumlaktat, Creatinkinase und Herzmuskel-spezifische Isoform MB

3.2.2. Demographische und perioperative Daten

Im Rahmen der Studie wurden auch demographische Daten der Patienten erfasst. Diese enthielten neben Alter, Geschlecht, Body Mass Index auch zusätzliche Angaben zum Vorhandensein von Komorbiditäten:

- arterielle Hypertonie
- chronische Niereninsuffizienz
- Vorhofflimmern
- Fettstoffwechselstörung
- Herzinsuffizienz (definiert mit der New York Heart Association Klassifikation NYHA).
- Diabetes mellitus inklusiv des entsprechenden Therapiemodus (diätisch, orale Antidiabetika, Insulintherapie)

Verschiedene Laborparameter wurden im Rahmen der Studie evaluiert und im Verlauf beobachtet. Dazu gehörten

- Serumkreatinin
- Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4)
- Entzündungsparameter (CRP, IL-6, PCT)

Zudem mussten alle sekundär definierten Endpunkte (s.o.) dokumentiert werden. Klinik- und Intensivaufenthalt wurden zusätzlich erfasst.

3.2.3. Operative Daten

Operative Variablen wurden einerseits aus dem Operationsbericht extrahiert oder durch sorgfältige Analyse der Krankenakte. Es wurden folgende Daten erfasst:

- Operationsdatum
- Zeitpunkt der IABP-Implantation
- Art der Operation
- Aortale Klemmzeit mit Herzstillstand
- Bypasszeit an der Herz-Lungen-Maschine
- Operationszeit, sog. Schnitt-Naht Zeit
- Zeitpunkt der IABP-Explantation
- IABP-Unterstützungsdauer

3.2.4. Hämodynamische Daten

Im Rahmen der Studiendurchführung war es notwendig, mehrfach hämodynamische Parameter der Patienten zu erheben. Zu diesem Zweck wurde jedem eingeschlossenen Patienten ein pulmonal-arterieller Katheter (Fa. Edwards Lifesciences, Irvine, USA; Model 131F7) über eine venöse Schleuse in der V. jugularis interna dextra sive sinistra (selten über die V. subclavia dextra) zwei Stunden präoperativ in die A. pulmonalis eingelegt. Folgende hämodynamische Werte wurden für Studienzwecke erhoben und dokumentiert:

- Herzzeitvolumen, HZV in l/min, definiert als $SV \times HF$, mit SV = Schlagvolumen und HF = Herzfrequenz; Normwert 4 – 8 l/min
- Kardialer Index, CI in $l \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$, definiert als HZV/KOF , mit KOF = Körperoberfläche; Normwert 2.5 – 4.0 $l \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$

- Systemisch-vaskulärer Widerstand, SVR in $\text{dyn} \times \text{s}^{-1} \times \text{m}^{-5}$, definiert als $(\text{MAP} - \text{ZVD})/\text{HZV} \times 80$, mit MAP = Arterieller Mitteldruck, ZVD = Zentralvenöser Druck; Normwert $800 - 1400 \text{ dyn} \times \text{s}^{-1} \times \text{m}^{-5}$

Der arterielle systolische und diastolische Druck wurde blutig mittels eines in die A. radialis eingelegten Katheters bestimmt. Daraus errechnete sich dann der arterielle Mitteldruck, während der zentralvenöse Druck über einen zentralvenösen Katheter (entspricht in dem rechtsatrialen Druck) bestimmt wurde.

3.3. Risikoabschätzung mittels EuroSCORE

Die primäre Zielvariable dieser Studie war die 30-Tagessterblichkeit. Die Einschätzung des individuellen Risikos für eine perioperative Sterblichkeit erfolgt bei herzchirurgischen Patienten anhand verschiedener Modelle. Das in Europa am weitesten verbreitete System zur Abschätzung der perioperativen Sterblichkeit ist der EuroSCORE; ein Risikomodell, das 1999 nach einer europaweiten multizentrischen Untersuchung von mehr als 19.000 Patienten veröffentlicht wurde. Im Rahmen der Entwicklung dieses Modells wurde zuerst der sog. additive und 2003 der logistische EuroSCORE in den klinischen Alltag eingeführt.

Die zur Abschätzung des perioperativen Risikos notwendigen Variablen, deren Definition und Wertung (Score) sind in nachfolgender Tabelle erfasst.

Tabelle 3 – Definition des additiven und logistischen EuroSCORE

Variable	Definition	Wert	
		Additiv	β Logistisch
Alter [Jahre]	Für je 5 weitere Jahre bei Alter > 60	1	0.0666354
Geschlecht	Weiblich	1	0.3304052
COPD	Langzeit-Anwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden	1	0.4931341
Extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio intermittens, Carotisstenose > 50%, Geplante oder durchgeführte Operationen an der Bauchaorta oder Arterien der Extremitäten oder der Aa. carotides	2	0.6558917
Neurologische Dysfunktion	Erkrankungen, die die tägliche Aktivität erheblich behindern	2	0.841626
Vorausgegangene Herzoperation	Operationen, bei denen das Perikard eröffnet wurde	3	1.002625
Serumkreatinin	> 200 μ mol/l präoperativ	2	0.6521653
Aktive Endokarditis	Patient mit aktiver antibiotischer Therapie bei Operation	3	1.101265
Kritischer präoperativer Zustand	Präoperatives Vorhandensein von Kammertachykardien oder –flimmern, überlebter plötzlicher Herztod oder Reanimation, maschinelle Beatmung, inotrope Unterstützung, IABP, akutes Nierenversagen (< 10 ml/h)	3	0.9058132
Instabile Angina pectoris	Ruheangina mit intravenöser Gabe von Nitraten	2	0.5677075
LV-Dysfunktion	EF 30 – 50%	1	0.4191643
		EF < 30%	3
Myokardinfarkt < 90 Tage		2	0.5460218
Pulmonale Hypertonie	Systolischer pulmonal-arterieller Druck > 60 mmHg	2	0.7676924
Notfall-Operation	Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2	0.7127953
Anderer Operation als Bypassoperation	Andere Operation als Bypass-Operation oder Operation zusätzlich zu Bypass-Operation	2	0.5420364
Operation an der thorakalen Aorta	Operationen an der Aorta ascendens, am Aortenbogen oder der Aorta descendens	3	1.159787
Ventrikelseptumdefekt nach Infarkt	Ruptur der Ventrikelseptums nach akutem Myokardinfarkt	4	1.462009

Entsprechend der Summe des additiven Modells werden Patienten in folgende Risikogruppen eingeteilt:

- Summe 0 – 2: geringes perioperatives Sterblichkeitsrisiko
- Summe 3 – 5: mittleres perioperatives Sterblichkeitsrisiko
- Summe 6 – 13: hohes perioperatives Sterblichkeitsrisiko
- Summe 14 – 24: höchstes perioperatives Sterblichkeitsrisiko

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden Hochrisikopatienten anhand eines additiven Scorewertes ≥ 8 identifiziert.

Eine Weiterentwicklung des additiven EuroSCORE stellt der logistische EuroSCORE dar, der als Ergebnis einen Prozentwert für das perioperative Sterblichkeitsrisiko liefert. Ermittelt wird er anhand einer logistischen Regressionsgleichung

$$\text{Logistischer EuroSCORE} = e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)} / (1 + e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)})$$

mit

$e = 2.718281828\dots$ (natürlicher Logarithmus)

β_i , dem Koeffizienten der Variable

X_i , entsprechend obiger Tabelle mit $X_i=1$, wenn die Variable entsprechend der Definition zutrifft, oder $X_i=0$, wenn sie nicht zutrifft

Für das Alter gilt

$X=1$ bei Patientenalter < 60 Jahre oder

$X_i=1 + 1$ je weiteres Patientenjahr

Die Rahmen der Studie erhobenen EuroSCORE-Werte konnten über eine Internet-basierte Variante (www.euroscore.org) durch Eingabe der entsprechenden Angaben einfach berechnet werden.

3.4. Implantation der IABP

Patienten, die prophylaktisch eine IABP präoperativ erhielten, wurden 2.5h vor Operationsbeginn auf die Intensivstation der Klinik verbracht. Es erfolgte die Einlage eines arteriellen und eines zentralvenösen sowie eines pulmonal-arteriellen Katheters. Entsprechend

erforderliche hämodynamische Werte (s.o.) wurden zunächst ohne IABP-Unterstützung erfasst.

Der intraaortale 8F Ballonkatheter (Fa. MAQUET AB, früher Fa. Datascope Corp., Oakland, USA; Model Linear 8F) wurde in allen Patienten schleusenlos in die A. femoralis in der vom Hersteller empfohlenen Seldinger-Technik in Lokalanästhesie eingebracht. In allen Patienten wurde zunächst beidseits der Leistenpuls palpirt. Bei 75% der Patienten der Interventionsgruppe (n=39) wurde der IABP-Katheter in die rechte A. femoralis - und bei den übrigen Patienten (n=13) in die linke Leistenarterie eingebracht.



Abb. 11 – Darstellung eines IABP-Katheters. Oben dargestellt im entfalteten Zustand, unten im nicht dilatierem Zustand.

Zur Überprüfung der korrekten Lage in Höhe des Aortenbogens des Katheters wurde auf der Intensivstation ein Röntgenbild des Thorax im anterior-posterioren Strahlengang angefertigt und ausgewertet. Bei einigen Patienten wurde dann eine Lagekorrektur vorgenommen. Die Steuerung der IABP erfolgte durch eine Datenkonsole (Datascope Inc., Oakland, USA, Model CS100), an die der Katheter angeschlossen wurde. Die zur Steuerung erforderlichen EKG-Signale wurden durch Aufkleben von EKG-Elektroden und deren Anschluss an die Steuerkonsole erhalten.

Bei korrekter Lage wurden dann die hämodynamischen Indices unter IABP-Unterstützung gemessen und dokumentiert.

3.5. Datenerfassung

Die im Rahmen der Studie erfassten Daten wurden aus den vorhandenen Patientenakten extrahiert und in eine Microsoft Access 2000 Datenbank eingegeben. Jeder Patient hatte in dieser Datenbank eine eigene Identitätsnummer, um eine Zuordnung der Daten zu gewährleisten.

Die benutzte Datenbank wurde gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (Direktor: Prof. Dr. Haerting) entwickelt. Verschiedene Module ermöglichten die unkomplizierte Erfassung der Daten. Implementierte automatisierte

Routinen erlaubten die Berechnung bestimmter Variablen, z.B. Body mass index und logistischer EuroSCORE.

3.6. Berechnung biologischer Kenngrößen

Im Rahmen der Studie war es erforderlich einige Kenngrößen zu berechnen.

Körperoberfläche (KÖF)

Die Körperoberfläche wurde aus Körpergewicht und Körpergröße anhand der Formel von Gehan und George berechnet (Gehan, et al., 1970). $KÖF (m^2) = 0.0235 \times Größe (cm)^{0.42246} \times Gewicht (kg)^{0.51456}$

Estimierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Die eGFR wurde anhand der vereinfachten MDRD-Formel berechnet (Levey, et al., 1999). MDRD bedeutet dabei Modification of Diet in Renal Disase.

$$eGFR (ml \times min^{-1} \times 1.73m^{-2}) = 186 \times SCr^{-1.154} \times Alter^{-0.203} \times 0.742 \text{ (falls weiblich)}$$

SCr = Serumkreatinin in mg/dl, Alter = Lebensalter in Jahren

Mit dieser Formel kann man eine chronische Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium erkennen. Dabei werden für den groben klinischen Gebrauch die Ergebnisse in Werte größer/gleich und kleiner $60 ml \times min^{-1} \times 1.73m^{-2}$ eingeteilt.

Die chronische Niereninsuffizienz wird anhand der eGFR und weiterer Kriterien (z.B. Proteinurie und zeitlicher Verlauf) entsprechend der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*-Leitline (KDOQI) wie folgt eingeteilt:

Tabelle 4– Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung

GFR in $ml \times min^{-1} \times 1.73m^{-2}$	Stadium	Beschreibung
≥ 90	1	Nierenerkrankung mit normaler oder gesteigerter GFR
60 – 89	2	Nierenerkrankung mit geringem Abfall der GFR
30 – 59	3	Moderater Abfall der GFR
15 – 29	4	Schwerer Abfall der GFR
< 15 oder Dialyse	5	Nierenversagen

Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion bei hospitalisierten Patienten kann mit dieser Formel jedoch nicht berechnet werden. Dafür sind andere Kriterien entwickelt worden, z.B. die RIFLE Kriterien (Bellomo, et al., 2004). RIFLE steht für Risk, Injury, Failure und End-Stage Nierenversagen und ist eine Klassifikation der akuten postoperativen Niereninsuffizienz. In der RIFLE-Klassifikation werden zeitliche Änderungen des Serumkreatinins bzw. der daraus resultierenden eGFR innerhalb der ersten 72h nach Operation erfasst und klassifiziert.

3.7. Statistische Analyse

3.7.1. Ermittlung der notwendigen Gruppengröße und Randomisierung

Die Berechnung der notwendigen Anzahl an Patienten pro Gruppe wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Kuss im Rahmen der Antragstellung des Ethikantrages (Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik) durchgeführt. Unter der Annahme, dass in der Kontrollgruppe 30% und in der Interventionsgruppe 10% der Patienten innerhalb von 30 postoperativen Tagen versterben werden (absolute Differenz der Sterblichkeit von 20%), sind 69 Patienten pro Gruppe einzuschließen. Bei einer weiterhin angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0.05$) und einer Teststärke von 80% (Power, $\beta=0.8$) ist diese Differenz signifikant.

Als Grundlage für obige Berechnung wurde Fisher's exakter Test benutzt.

Eine permutierte Blockrandomisierung (Blockgröße 2 und 4) wurde zur 1:1 Allokation der Patienten in Kontroll- oder Interventionsgruppe verwendet.

Die endgültige Gruppengröße kann abhängig von den Ergebnissen der Interimsanalyse jedoch von o.g. 138 Patienten abweichen, z.B. wenn diese Analyse zeigt, dass das Studienziel auch nach Einschluss der geplanten Patientenzahl nicht mit der angestrebten Teststärke erreicht werden kann.

3.7.2. Analyse kontinuierlicher normalverteilter Daten

Kontinuierliche Variablen wurden zunächst mittels Quantilenplot und formal mit dem Shapiro-Wilk Test auf eine Normalverteilung geprüft. War diese gegeben, wurden zwei Variablen mittels t-Test verglichen und deren Differenz, falls signifikant, mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Vergleiche von mehr als zwei normalverteilten Variablen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt von einem post-hoc Test (Bonferroni) durchgeführt. Beim Vergleich dieser Variablen innerhalb einer Gruppe, z.B. zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, wurde aufgrund der korrelierten Daten die Variante für Messwiederholungen gefolgt von einem paarweisen Vergleich gewählt.

Kontinuierliche normalverteilte Daten werden als Mittelwert \pm SD dargestellt.

3.7.3. Analyse kontinuierlicher, nicht-normalverteilter Daten

Waren die Voraussetzungen für eine Normalverteilung nicht gegeben, wurden zwei Variablen mittels Wilcoxon's Rangsummentest (*syn.* Mann-Whitney Test) verglichen. Die mediane Differenz zwischen zwei Variablen und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels eines Zusatzmoduls im Programm Stata 10.1 (*cen dif*) berechnet.

Vergleiche von mehr als zwei Variablen dieses Typs erfolgten mittels Kruskal-Wallis Test und im Fall von gepaarten Daten mittels Friedman-Test. Paarweise Vergleiche wurden mittels Wilcoxon's Rangsummentest durchgeführt.

Kontinuierliche, nicht-normalverteilte Daten werden als Median mit Interquartilsbereich (25-igstes und 75-igstes Perzentil) dargestellt.

3.7.4. Analyse kategorialer Daten

Kategoriale Daten sind Daten, die z.B. eine Gruppenzugehörigkeit oder eine Ja/Nein-Aussage kennzeichnen. Kategoriale Daten einer 2×2 Kontingenztafel wurden mittels zweiseitigem Fisher's exaktem Test analysiert. Daten in einer $n \times k$ Kontingenztafel wurden mittels zweiseitigem Chi-Quadrat Test ausgewertet.

Kategoriale Daten werden als Häufigkeiten (absolut und als Prozentwert) bzw. Proportionen dargestellt.

3.7.5. Weitere statistische Analysen

Zur Beurteilung der diskriminativen Leistung des EuroSCORE wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse eingesetzt. Die Fläche unter der berechneten Kurve (AUC) variiert zwischen 0.5 und 1.0. Ein Wert von 0.5 zeigt eine diskriminative Leistung vergleichbar eines Münzwurfs an, während der Wert von 1.0 eine perfekte Diskriminierung zwischen zwei

Zuständen (z.B. lebt/tot) aufzeigt. Folgende AUC-Bereiche wurden für die klinische Anwendung definiert:

- AUC 0.50 – 0.69: mäßige Diskrimination
- AUC 0.70 – 0.79: gute Diskrimination
- AUC \geq 0.80: sehr gute Diskrimination

Zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die 30-Tageserblichkeit wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In diese Analyse wurden alle klinisch wichtigen Variablen mit einem $p < 0.05$ eingeschlossen. Die Modellgüte wurde mittels Hosmer-Lemeshow Test beurteilt und die Fähigkeit der Diskrimination mittels ROC-Analyse.

Errechnete p-Werte < 0.05 wurden als signifikant betrachtet. Stata 10.1 (StataCorp., College Station, USA) wurde für die statistische Analyse und zur Erstellung statistischer Graphiken benutzt, während SigmaPlot 12.3 (SigmaPlot, SYSTAT Inc., San Jose, USA) teilweise für die Erstellung der Abbildungen benutzt wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Es wurde eine prospektive randomisierte Studie zwischen August 2003 und April 2005 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Halle/Saale durchgeführt. Der mediane additive EuroSCORE in der Kontrollgruppe betrug 10 (8; 12) und in der Interventionsgruppe 9 (8; 10) ohne statistisch signifikanten Unterschied ($z=1.42$; $p=0.15$).

Die nachfolgende Abbildung schlüsselt die durchgeführten Operationen im Studienkollektiv auf:

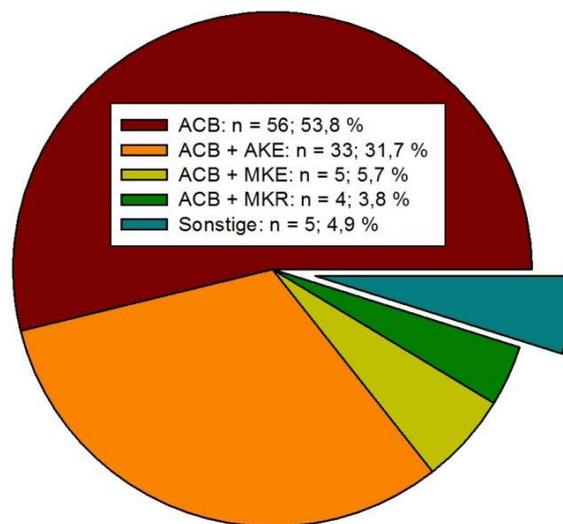


Abb. 12 – Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Operationen im Studienkollektiv ($n=104$) während des Studienzeitraumes. Der etwas hervorgehobene Teil des Kreisdiagramms stellt die sonstigen Eingriffe dar. ACB – Aortokoronarer Bypass; AKE – Aortenklappenersatz; MKE – Mitralklappenersatz; MKR - Mitralklappenrekonstruktion

Bei den in Abb. 12 aufgeführten sonstigen Operationen handelte es sich um folgende Eingriffe:

- ACB + Doppelklappenersatz ($n=1$; 0.96%)
- Aorten- und Mitralklappenersatz ($n=3$; 2.9%)
- Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion ($n=1$; 0.96%)

Bezüglich der Verteilung der Eingriffe gab es zwischen beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.1 enthält weitere demographische Daten beider Gruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung oder Häufigkeit). Eine vorausgegangene Koronarangioplastie wurde in 12% (n=6) der Patienten in der Kontroll- und in 10% (n=5) der Patienten in der Interventionsgruppe durchgeführt. Fast 40% der Patienten unseres Studienkollektivs hatten eine chronische Niereninsuffizienz bzw. eine arterielle Verschlusskrankheit.

Tabelle 5 – Demographische Daten

Variable	Kontrollgruppe N = 52	Interventionsgruppe N = 52	p-Wert
Alter [Jahre]	75.5 (68.5; 79.5) ^A	74.0 (68; 77)	0.24
Weibliches Geschlecht [%]	48	37	0.32
Body mass index [kg \times m ⁻²]	27 \pm 4.4	27 \pm 4.0	0.98
Myokardinfarkt < 90 Tage [%]	48	33	0.16
Kardiogener Schock [%]	16	8	0.35
Instabile Angina pectoris [%]	34	33	1.00
Vorhofflimmern [%]	25.5	31.4	0.66
Diabetes mellitus [%]	50	53	0.84
Fettstoffwechselstörung [%]	68	61	0.53
Nikotinanamnese [%]	38	47	0.42
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [%]	46	31	0.16
FEV ₁ [%]	81 \pm 26	77 \pm 23	0.48
Herzfrequenz, präoperativ [min ⁻¹] ^B	75 \pm 17	79 \pm 16	0.21
Mittlerer arterieller Blutdruck, präoperativ [mmHg] ^C	88 \pm 15	85 \pm 17	0.52
Zentraler Venenendruck, präoperativ [mmHg]	9 \pm 5	8 \pm 4	0.11
Herzindex, präoperativ [l \times min ⁻¹ \times m ⁻²] ^D	2.1 \pm 0.6	2.2 \pm 0.6	0.30
Gemischt-venöse Sättigung, präoperativ [%] ^E	64 \pm 13	67 \pm 9	0.18
Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, präoperativ [mmHg] ^E	16 \pm 6	14 \pm 5	0.11

^A – Median mit Interquartilsbereich

^B – falls Sinusrhythmus vorherrschender Rhythmus war

^C – bei Aufnahme auf Intensivstation mittels Katheter blutig gemessen

^D – bei Aufnahme auf Intensivstation über zentralen Venenkatheter gemessen

^E – bei Aufnahme auf Intensivstation über pulmonal-arteriellen Katheter bestimmt

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, dass beide Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer demographischen und basalen hämodynamischen Daten aufwiesen. Insgesamt repräsentierte das eingeschlossene Studienkollektiv Patienten, die aufgrund des Vorliegens multipler Komorbidität einem erheblich höheren Risiko für eine perioperative Sterblichkeit unterlagen. Nachfolgend ist die Altersverteilung des Studienkollektivs anhand einer Häufigkeitsverteilung dargestellt.

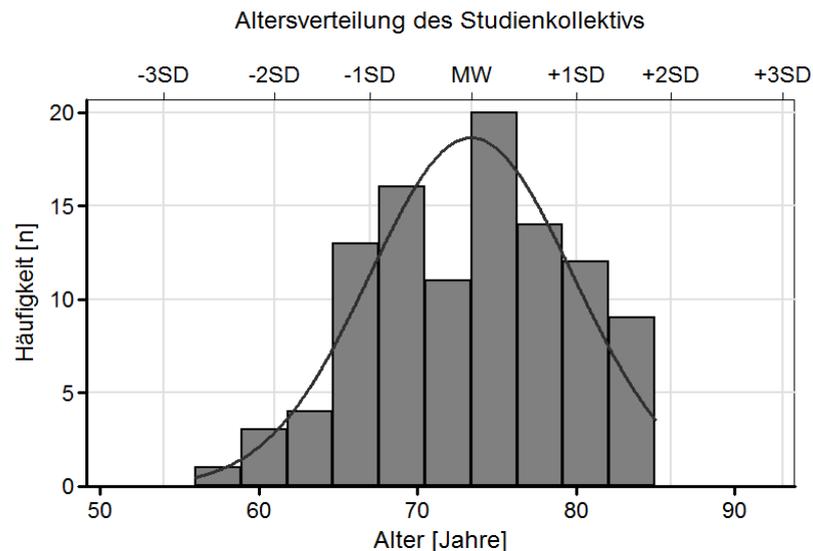


Abb. 13 – Häufigkeitsverteilung des Lebensalters im Studienkollektiv (n=104). Zusätzlich ist die entsprechende Normalverteilungskurve eingezeichnet. Im formalen Test (Shapiro-Wilk) ist das Alter jedoch nicht normalverteilt. MW – Mittelwert; SD – Standardabweichung

Das mittlere Lebensalter betrug $74 \pm 6,4$ Jahre. Bei 68% der Patienten lag das Lebensalter zwischen 67 und 80 Jahren ($MW \pm 1SD$). Formal handelte es sich nicht um eine normalverteilte Verteilung des Alters. Daher sind die Altersangaben in Tabelle 3.1 auch als Median mit jeweiligem Interquartilsbereich angegeben.

Aus Tabelle 5 ist auch ersichtlich, dass fast die Hälfte der eingeschlossenen Patienten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung anamnestisch dokumentiert aufwies. Dieser, häufig auf Nikotinmißbrauch, zurückzuführender Risikofaktor kann erheblich die perioperative Phase nach einer Herzoperation beeinflussen. Patienten mit COPD entwickeln häufiger eine postoperative Pneumonie und eine respiratorische Insuffizienz. Das Ausmaß der pulmonalen Obstruktion kann anhand der präoperativen forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) spirometrisch beurteilt werden.

Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen GOLD-Klassen in der untersuchten Studienpopulation anhand der präoperativ gemessenen FEV₁. Eine leichte Obstruktion (GOLD I, FEV₁ ≥ 80%) zeigte sich 68.3% der Patienten (n=71). Eine mittelschwere Obstruktion ist durch eine FEV₁ zwischen 50% und 80% des Sollwertes gekennzeichnet. Immerhin 25% aller Studienteilnehmer (n=26) wiesen ein solches GOLD II Stadium auf. Lediglich 5.8% der Patienten (n=6) wiesen eine schwere (GOLD III) und nur ein Patient (0.96%) eine sehr schwere pulmonales Obstruktion (GOLD IV) auf.

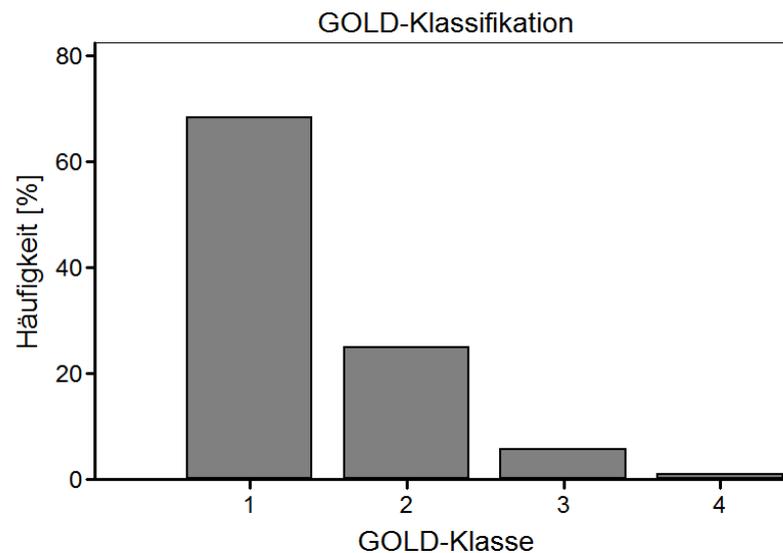


Abb. 14 – Klassifikation der COPD anhand der GOLD-Klassifikation.

4.2. Niereninsuffizienz als Risikofaktor

Die chronische Niereninsuffizienz stellt einen weiteren Risikofaktor für herzchirurgische Eingriffe dar. Insbesondere ist eine eingeschränkte präoperative Nierenfunktion, gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR), ein unabhängiger Risikofaktor für eine perioperative Morbidität und Mortalität. In unserem Studienkollektiv (n=104) wurde die präoperative Nierenfunktion anhand der verkürzten MDRD-Formel geschätzt (Tabelle 6):

Tabelle 6 – Präoperative Nierenfunktion anhand der geschätzten GFR (eGFR)

MDRD - eGFR [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73\text{m}^{-2}$]	Anteil [%]	Häufigkeit [n]
> 60	42	44
30 – 60	50	52
< 30	8	8

Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der drei eGFR-Klassen ($\chi^2 = 0.59$; $p = 0.74$). Aus Tabelle 3.2 ist ersichtlich, dass 58% der eingeschlossenen Patienten eine eingeschränkte präoperative Nierenfunktion mit einer $eGFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ aufwiesen. Praktisch bedeutet diese Zahl, dass mehr als die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses chronisch niereninsuffizient waren (Prävalenz = 58%).

Die mittlere GFR des Studienkollektivs betrug $55 \pm 19.3 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$, mit einer Streuung zwischen $7 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ und $118 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$. Dabei gab es signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während Männer eine eGFR von $61 \pm 20 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ hatten, wiesen Frauen eine mit $49 \pm 1.6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ signifikant geringere eGFR auf (mittlere Differenz $11.5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$; 95% KI 4.2 bis 18.8; $p = 0.002$). Stratifiziert nach den beiden Studiengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.63$). Der Kreatinin-Wert im Serum, ein früher häufig benutzter Laborwert zur Abschätzung der Nierenfunktion, unterschied sich sowohl zwischen beiden Geschlechtern ($z = 1.62$; $p = 0.10$) als auch zwischen den beiden Studiengruppen ($z = 0.57$; $p = 0.56$) nicht signifikant.

Zur Analyse der Niereninsuffizienz als Risikofaktor für Sterblichkeit und Klinikaufenthalt wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

- $eGFR \geq 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$, normale Nierenfunktion
- $eGFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$, eingeschränkte Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$) fand sich bei insgesamt 60 Patienten unseres Studienkollektivs. Insgesamt verstarben vier Patienten (4/44; 9%) aus der Gruppe mit einer normalen Nierenfunktion, während 12/60 (20%) der Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ verstarben ($p = 0.17$).

Die mediane Verweildauer von Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$ betrug 15 Tage (13; 23) ebenso wie in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion (15 Tage (12; 23); $p = 0.53$). Es zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied, d.h. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion blieben nicht länger in der Klinik. Signifikante Unterschiede des Aufenthaltes auf der Intensivstation zeigten sich ebenfalls nicht. Patienten mit normaler Nierenfunktion hatten einen medianen Intensivaufenthalt von 69 (43; 210) Stunden. Im Gegensatz dazu lagen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Median 90 (43; 144) Stunden auf der Intensivstation. Ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen ($z = -0.47$; $p = 0.63$).

Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73\text{m}^2$) entwickelten in 17% (n=7) der Fälle ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen, während 27% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein akutes Nierenversagen mit Dialysepflicht aufwiesen (p=0.23).

4.3. Operative und perioperative Daten

Nachfolgende Tabelle 3.3 schlüsselt wichtige operative und perioperative Daten auf.

Tabelle 7 – Operative und perioperative Daten

Variable	Kontrollgruppe n=52	Interventionsgruppe, n=52	p-Wert
Elektive Operation [n; %]	39; 75%	40; 77%	0.81
Reoperation [%]	23	18	0.62
Operationszeit [min] ^A	167 (134; 212)	160 (132; 198)	0.63
Aortale Klemmzeit [min] ^A	50 (41; 83)	50 (36; 72)	0.30
Anzahl der Bypässe [n] ^{A,B}	3 (2; 4)	3 (3; 4)	0.31
Totale Beatmungszeit [h] ^{A,C}	13 (10; 21)	14 (10; 18)	0.44
Urinvolumen 24h postoperativ [ml] ^A	3850 (2980; 4600)	3990 (2990; 4810)	0.48
Drainageverlust 24h postoperativ [ml] ^A	462 (330; 710)	400 (280; 690)	0.41
Vorhofflimmern postoperativ [%] ^D	50	37	0.22
Kumulative Adrenalindosis 24h postoperativ [μg] ^A	443 (138; 978)	454 (183; 688)	0.64
Kumulative Noradrenalindosis 24h postoperativ [μg] ^A	500 (151; 1258)	451 (451; 1106)	0.59
Herzindex 24h postoperativ [$\text{l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$]	2.7±0.6	2.6±0.5	0.87
Gemischt-venöse Sättigung 24h postoperativ [%] ^A	66 (63; 72)	66 (61; 70)	0.31
Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck 24 h postoperativ [mmHg]	16±4	17±5	0.32

^A - Median mit Interquartilsbereich

^B – bei Patienten, die auch eine Myokardrevaskularisation erhielten

^C – Zeit bis zur ersten Extubation inklusiv der Beatmungszeit während der Operation

^D – jede dokumentierte Episode von Vorhofflimmern peri- und postoperativ

Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der operativen und perioperativen Daten (Tabelle 7). Der arterielle Mitteldruck (MAP)

unterschied sich 24 Stunden postoperativ ebenfalls nicht signifikant (Kontrollgruppe: 84 ± 13 mmHg versus Interventionsgruppe: 81 ± 13 mmHg; $p=0.28$). Der zentrale Venendruck (ZVD) unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Kontrollgruppe: 13 (10; 16) mmHg versus Interventionsgruppe: 13 (9; 16) mmHg; $p=0.94$).

Insgesamt wurde dreizehn Patienten (25%) der Kontrollgruppe aufgrund hämodynamischer Instabilität oder eines Low output Syndroms eine IABP intra- und postoperativ implantiert. Elf Patienten (21%) erhielten die IABP intraoperativ und zwei Patienten erhielten sie postoperativ (4%).

Die Häufigkeit einer Erythrozytentransfusion (Kontrollgruppe: 38/52, 73% versus Interventionsgruppe: 34/52, 65%), einer Transfusion von Frischplasma (Kontrollgruppe: 24/52, 46% versus Interventionsgruppe: 29/52, 56%) und die Häufigkeit der Transfusion von Thrombozyten (Kontrollgruppe: 6/52, 11.5% versus Interventionsgruppe: 6/52, 11.5%) unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen beiden Studiengruppen. Aber in beiden Gruppen erhielt deutlich mehr als die Hälfte der Patienten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat.

4.4. Postoperative Daten

Abbildung 3.4 stellt graphisch den medianen Intensiv- und Klinikaufenthalt dar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Intensiv- und Klinikaufenthaltes zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. In beiden Gruppen betrug der mediane Klinikaufenthalt 14 Tage (Kontrollgruppe: 14 (10; 19) Tage versus Interventionsgruppe: 14 (11; 18) Tage; $p=0.81$), während Patienten in der Kontrollgruppe einen leicht verlängerten, aber nicht signifikant verlängerten, medianen Intensivaufenthalt aufwiesen (Kontrollgruppe: 90 (43; 191) Stunden versus Interventionsgruppe: 70 (43; 144) Stunden; $p=0.94$).

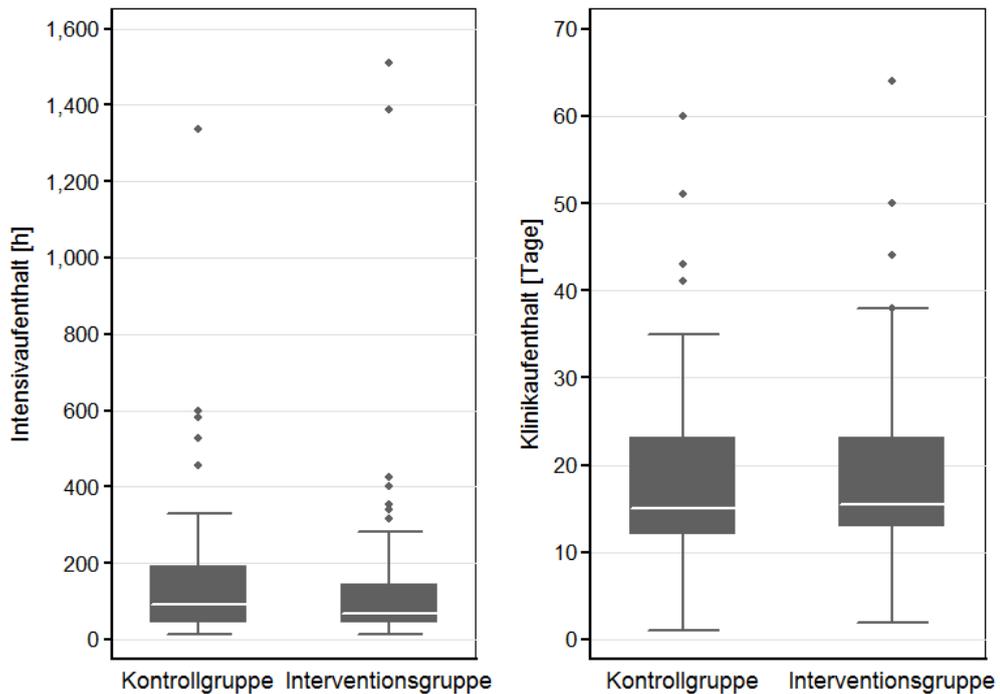


Abb. 15 – Box- und Whisker Graphiken des Intensiv- und Klinikaufenthalts der Studienpatienten (n = 104). Kontrollgruppe – Patienten ohne IABP; Interventionsgruppe – Patienten mit IABP (n=52 pro Gruppe). Die weißen Querstriche innerhalb der Box (25-igste bis 75-igste Perzentile) stellen den Median (50-igste Perzentile) dar. In beiden Gruppen sind Werte oberhalb der 95-igsten Perzentile (obere Extremwerte) mit einem \blacklozenge gekennzeichnet.

In Abbildung 15. ist auch ersichtlich, dass einige Patienten stark vom Durchschnitt abweichen und zum Beispiel einen Intensivaufenthalt von mehr als 1000 Stunden aufwiesen. Würde man diese Extremwerte aus der Analyse herausnehmen, ergäbe sich dennoch kein statistisch signifikanter Unterschied beiden Gruppen, sowohl in Bezug auf Intensiv- wie auch Klinikaufenthalt.

Weitere postoperative Daten sind in Tabelle 8 aufgelistet:

Tabelle 8 – Postoperative Daten

Variable	Kontrollgruppe n=52	Interventionsgruppe n=52	p-Wert
Therapierelevantes Delir [%]	26	31	0.5
Bronchopulmonale Infektion [%]	6	10	0.47
Re-Thorakotomie [%] ^A	7.7	9.6	1.00
Gründe für Versterben [%]			0.24
Kardial	56	43	
Extrakardial	44	57	
Reintubation [%]	19	11,5	0.41
Low cardiac output [%]	26	25	0.86
Akutes Nierenversagen [%] ^B	28	18	0.34
Medianer Transfusionsbedarf Erythrozytenkonzentrate [ml] ^C	600 (600; 1200)	600 (600; 1200)	0.84
Medianer Transfusionsbedarf Frischplasma [ml] ^D	800 (450; 800)	800 (600; 1200)	0.21

^A – Rethorakotomie aufgrund einer Nachblutung oder Perikardtampnade

^B – Nierenversagen mit intermittierender Dialysepflicht

^C – Bei Patienten, die EKs erhielten

^D – Bei Patienten, die FFP erhielten

Bezüglich der aufgeführten postoperativen Variablen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Immerhin ein Viertel aller Patienten in beiden Gruppen entwickelte postoperativ ein Low cardiac output Syndrom mit einem Herzindex $< 2.0 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$. Es musste jedoch nicht in allen Fällen mit einer IABP therapiert werden, sondern konnte bei der Mehrzahl der Patienten medikamentös behandelt werden. Mehr als ein Viertel aller Patienten in der Kontrollgruppe und fast ein Fünftel der Patienten in der Interventionsgruppe entwickelte ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen. Die mediane Dauer der Dialysetherapie betrug in der Kontrollgruppe 8 (5; 17) Tage und in der Interventionsgruppe 3 (3; 7) Tage und wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p=0.07$). Tendenziell wiesen aber Patienten mit präoperativer IABP eine geringere Dauer der Hämodialysetherapie auf.

4.5. IABP-assoziierte Komplikationen

Insgesamt betrug die Rate der IABP-assoziierten Komplikationen 10.7% (n=7) bei insgesamt 65 implantierten IABPs. Vier Patienten entwickelten eine nach Entfernung der IABP reversible Beinischämie (je n=2 in Kontroll- und Interventionsgruppe). Ein Patient hatte eine Leckage des IABP-Ballons und zwei Patienten (je n=1 in Kontroll- und Interventionsgruppe) hatten nach Entfernung des Ballons einen sonographisch nachweisbaren Thrombus. Es gab keine IABP-assoziierte Sterblichkeit.

4.6. Risiko-adjustierte Sterblichkeit

Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie war die Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage. Die Abbildung 16 zeigt die erwartete und beobachtete 30-Tagesterblichkeit innerhalb des Studienkollektivs. Anhand des logistischen EuroSCOREs wurde die erwartete perioperative 30-Tagesterblichkeit geschätzt, während mit dem additiven EuroSCORE lediglich eine Einstufung der Patienten mit „hohem“ Risiko erfolgte.

Der logistische EuroSCORE betrug für Patienten in der Kontrollgruppe 20.6% (95% KI 16.5 bis 23.8) und für Patienten in der Interventionsgruppe 20.1% (95% KI 16.5 bis 23.8). Diese Daten spiegelten das deutlich erhöhte präoperative Risikoprofil des Patientenkollektivs wider. Beobachtete und erwartete Sterblichkeit unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

Es zeigt sich auch, dass verstorbene Patienten im Vergleich zu überlebenden Patienten tendenziell häufiger eine präoperative instabile Angina pectoris in der Anamnese aufwiesen (56% versus 29%, p=0.05).

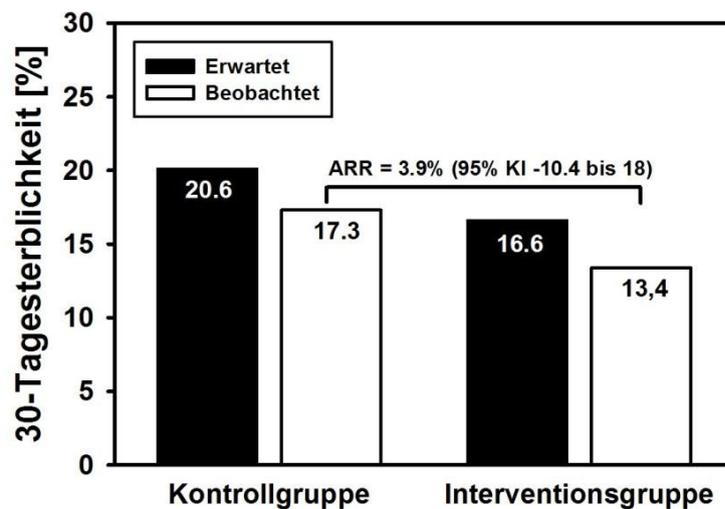


Abb. 16 – Erwartete und beobachtete 30-Tagesterblichkeit innerhalb des Studienkollektivs. Die Kontrollgruppe umfasst Patienten ohne präoperative IABP-Implantation, während die Interventionsgruppe diejenigen Patienten mit prophylaktischer IABP-Unterstützung enthält. ARR – absolute Risikoreduktion; KI – Konfidenzintervall

Insgesamt verstarben in der Kontrollgruppe neun Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage (9/52; 17.3%), während sieben Patienten in der Interventionsgruppe verstorben sind (7/52; 13.4%). Die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug damit -3.9% mit einem 95% Konfidenzintervall von -10.4% bis 18% ohne statistisch signifikanten Unterschied (p=0.78).

Die Anzahl der notwendigen Patienten, denen eine IABP prophylaktisch implantiert werden müsste, um durchschnittlich einen Todesfall innerhalb von 30 postoperativen Tagen zu verhindern, errechnet sich aus $1/0.0039$ und beträgt 26. Diese Zahl entspricht der epidemiologischen Maßzahl Number needed to treat (NNT, dt. Anzahl der notwendigen Behandlungen). Je höher die NNT ist, desto kleiner die Risikoreduktion. Die hier errechnete NNT von 26 Patienten gilt strenggenommen aber nur für das in der Studie eingeschlossene Patientenkollektiv und lässt keine Verallgemeinerungen zu. Die Odds Ratio von 0.74 ($(7/45)/(9/43)$) zeigt zwar einen Vorteil für Patienten mit prophylaktischer IABP, aber das zugehörige 95% Konfidenzintervall von 0.25 bis 2.17 ist recht weit und kreuzt zudem den Wert 1 und lässt daher keine statistisch signifikante Aussage zu.

In unserem Patientenkollektiv führte die prophylaktische IABP-Implantation in EuroSCORE-stratifizierten Patienten nicht zu einer Reduktion der 30-Tagesterblichkeit. Der mittlere logistische EuroSCORE der verstorbenen Patienten unterschied sich zwischen Kontroll- und

Interventionsgruppe nicht signifikant (Kontrollgruppe: 11.4% versus Interventionsgruppe: 25.6%, $p=0.15$). Gründe für das Versterben von Patienten sind in Tabelle 3.4 aufgelistet.

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes ergibt sich folgende Überlebensschätzung nach Kaplan-Meier (Abbildung 17):

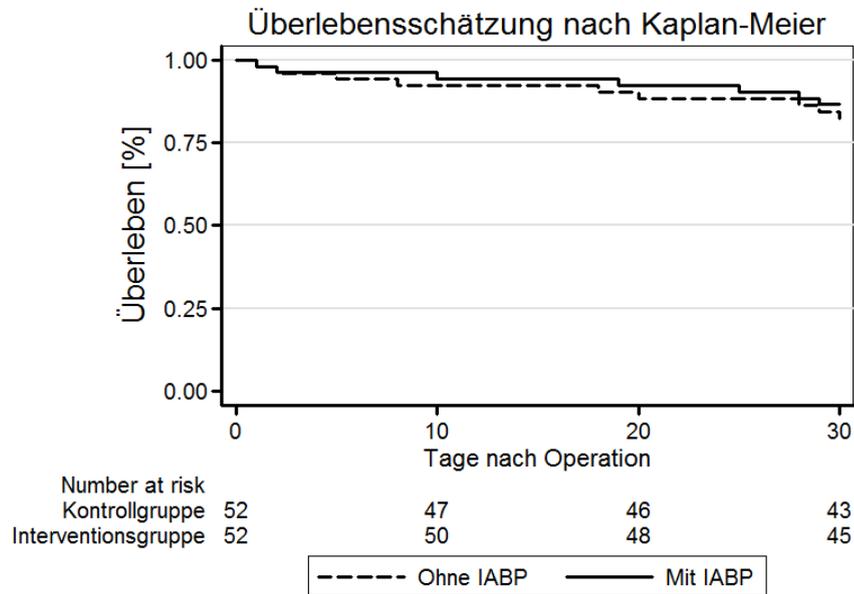


Abb. 17 – Überlebensschätzung nach Kaplan-Meier für die ersten 30 postoperativen Tage innerhalb des Studienkollektives. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (logrank Test, $p=0.79$). Kontrollgruppe – Patienten ohne prophylaktische IABP; Interventionsgruppe – Patienten mit prophylaktischer IABP

Nach Einschluss von 52 Patienten pro Gruppe (52/69; 75% der Sollzahl) wurde die Studie nach Auswertung einer ad-hoc Interims-Analyse vorzeitig beendet. Es erschien unwahrscheinlich, die vor Studienbeginn festgelegte absolute Risikoreduktion von mindestens 20% zwischen den beiden Studienarmen mit den noch einzuschließenden 17 Patienten zu erreichen. Um diese Risikoreduktion zu erreichen, hätten entweder

- (A) mindestens neun Patienten mehr in der Kontrollgruppe versterben müssen. Dann wäre die 30-Tagesterblichkeit 18/52 entsprechend 34% in der Kontrollgruppe und die Sterblichkeit in der Interventionsgruppe 13% (7/52).
- oder (B) bei Einschluss von den restlichen 17 Patienten pro Gruppe, insgesamt 24/69 Patienten (34%) in der Kontrollgruppe und insgesamt 9/69 (13%) in der Interventionsgruppe versterben müssen. Das entspräche ebenfalls der geforderten absoluten Risikoreduktion von 20%.

Aufgrund der Beobachtungen der ersten 52 eingeschlossenen Patienten pro Gruppe erschien Variante (B) unwahrscheinlich und die Studie wurde nach Einschluss von insgesamt 104 Patienten vorzeitig abgebrochen.

4.6.1. Präoperative versus intra-/postoperative IABP-Implantation

Aufgrund einer hämodynamischen Instabilität bzw. eines low cardiac output Syndroms musste dreizehn (25%) Patienten der Kontrollgruppe eine IABP intra- (n=11) bzw. postoperativ (n=2) implantiert werden (nachfolgend als **Kontroll+-Gruppe** definiert). Die Kriterien für eine hämodynamische Instabilität sind im Abschnitt „Material & Methoden“ detailliert aufgeführt.

Insgesamt verstarben 4/13 (30.7%) in der Gruppe Patienten mit intra- und postoperativer IABP-Implantation (Abbildung 18). Diese Zahl ist deutlich höher als in der Gruppe mit präoperativer IABP-Unterstützung (Interventionsgruppe, 7/52; 13.4%), unterschied sich aber nicht signifikant ($p=0.20$). Der logistische EuroSCORE in Interventions- und Kontroll+-Gruppe unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

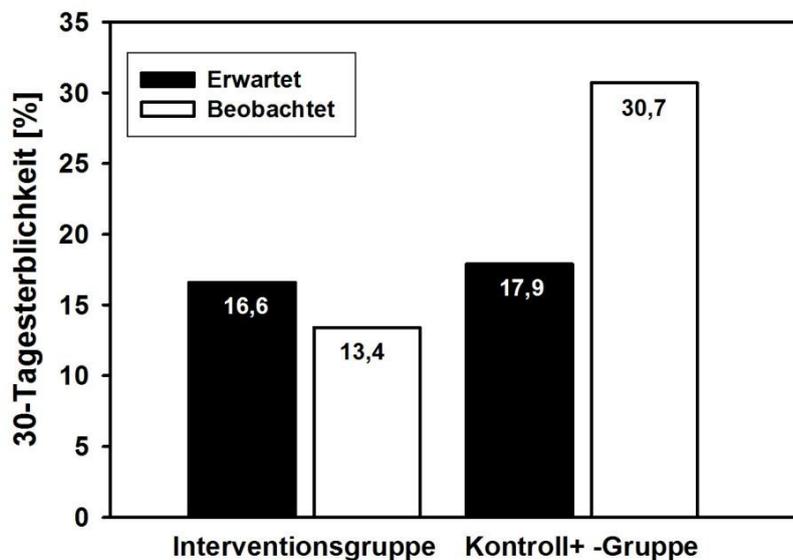


Abb. 18 – Erwartete und beobachtete 30-Tagesterblichkeit bei Patienten mit primärer präoperativer IABP-Unterstützung (Interventionsgruppe) und bei Patienten mit intra- und postoperativer IABP-Implantation (Kontroll+-Gruppe).

Die beobachtete und erwartete 30-Tagesterblichkeit in der Kontroll+-Gruppe unterschied sich ebenfalls nicht signifikant ($p=0.60$). Nachfolgend ist eine Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Sterblichkeit zwischen Patienten mit primärer IABP-Anlage (Interventionsgruppe) und Patienten mit intra- und postoperativer IABP-Anlage (Kontroll+-Gruppe) in zeitlicher

Abhängigkeit gezeigt. Im unstratifizierten Vergleich beider Kurven mittels Logrank Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.12$). Praktisch ausgedrückt hatte die intra- und postoperativ implantierte IABP keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tagesterblichkeit im zeitlichen Verlauf. Allerdings sollte aufgrund der geringen Fallzahl die Interpretation vorsichtig erfolgen.

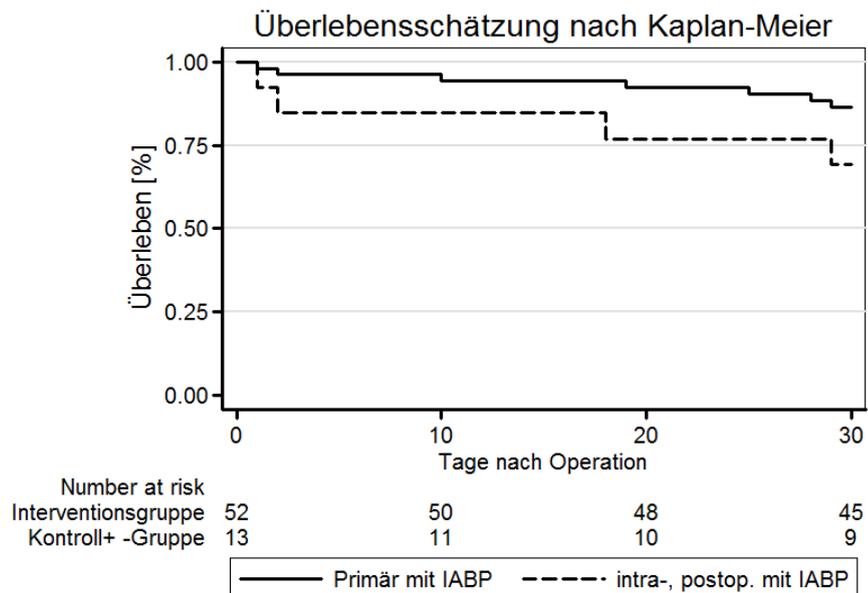


Abb. 19 – Schätzung des Überlebens nach Kaplan-Meier in der Interventionsgruppe ($n=52$) und Kontroll+-Gruppe ($n=13$).

Die in Abbildung 19 gezeigte Überlebensschätzung nach Kaplan-Meier wurde auch noch nach verschiedenen Variablen stratifiziert. Bezüglich des Geschlechts, der alleinigen Durchführung einer Bypassoperation und nach dem Alter (Alter < 75 Jahre und Alter \geq 75 Jahre) zeigten sich in den entsprechenden Logrank-Tests keine signifikanten Unterschiede ($p=0.17$; $p=0.16$; $p=0.12$).

In Tabelle 9 sind weitere perioperative Daten aufgeführt. Die Ejektionsfraktion zeigte sich in diesem Vergleich signifikant unterschiedlich. Ein Grund dafür ist, dass der absolute Wert der EF nicht als eigenständige Variable für die Randomisierung der Patienten mit herangezogen wurde (weitere Informationen siehe Abschnitt Diskussion).

Tabelle 9 – Vergleich präoperative versus intra- und postoperative IABP-Implantation

Variable	Interventionsgruppe (n=52)	Kontroll+-Gruppe (n=13)	p-Wert
Operationszeit [min] ^A	160 (130; 198)	225 (180; 305)	0.001
Klemmzeit [min] ^A	50 (36; 72)	67 (47; 97)	0.11
Herzindex, präoperativ [$l \times min^{-1} \times m^{-2}$] ^A	2.1 (1.8; 2.6)	2.3 (1.9; 2.5)	0.89
Herzindex, 24h postoperativ [$l \times min^{-1} \times m^{-2}$] ^B	2.67 ± 0.53	2.76 ± 0.67	0.59
Adrenalin, kumulativ in 24h [μg] ^A	454 (183; 688)	1333 (936; 2911)	0.003
Noradrenalin, kumulativ in 24h [μg] ^A	451 (115; 1106)	1352 (597; 3770)	0.003
Alter [Jahre] ^A	74 (69; 77)	74 (67; 81)	0.92
Weibliches Geschlecht [%]	37	53	0.34
COPD präoperativ [%]	32	32	1.00
Ejektionsfraktion, präoperativ [%] ^A	37 (26; 50)	51 (43; 58)	0.03
Laktat, 24h postoperativ [mmol/l] ^A	1.35 (1.3; 3.9)	1.95 (1.4; 2.6)	0.71
Urin, 24h postoperativ [ml] ^A	3990 (2990; 4810)	3270 (2630; 4420)	0.63
Drainageverlust, 24h postoperativ [ml] ^A	400 (280; 690)	400 (310; 500)	0.14
Beatmung, postoperativ [h] ^A	14 (10; 18)	13 (11; 52)	0.46
Reintubation [%]	12	31	0.19

^A – Median mit Interquartilsbereich

^B – MW ± SD

Die mediane Differenz der Operationszeit betrug 60 min (95% KI 20 bis 120) und war damit signifikant länger in der Kontroll+-Gruppe. Die mediane Dauer der IABP-Unterstützung betrug in der Interventionsgruppe 31 (27; 39) Stunden und in der Kontroll+-Gruppe 48 (35; 81) Stunden allerdings ohne signifikanten Unterschied ($p=0.07$). Die Häufigkeit eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den beiden Gruppen (Interventionsgruppe: 18% versus Kontroll+-Gruppe: 31%, $p=0.44$). Bezüglich der medianen postoperativen Verweildauer gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($z=0.82$; $p=0.41$).

Aufgrund des komplizierteren intra- bzw. postoperativen Verlaufs benötigten die Patienten in der Kontroll+-Gruppe signifikant mehr medikamentöse Unterstützung mittels Katecholaminen. Die Rate an IABP-assoziierten Komplikationen war zwischen Interventions- und Kontroll+-Gruppe nicht signifikant (Interventionsgruppe: 6% versus Kontroll+-Gruppe: 8%, p=1.00).

4.6.2. Unabhängige Risikofaktoren für 30-Tagesterblichkeit

Wir versuchten anhand eines multivariaten logistischen Regressionsmodells unabhängige Risikofaktoren für die 30-Tagesterblichkeit zu identifizieren. Dazu wurden klinisch relevante Variablen zur Modellerstellung einbezogen. Es zeigte sich jedoch, dass keine der in die Analyse eingeschlossenen klinisch wichtigen Variablen signifikant und damit als unabhängiger Prädiktor zu identifizieren war (Tabelle 9). Aufgrund der geringen Fallzahl sollte jedoch die Interpretation vorsichtig erfolgen und das Modell lässt keine definitiven Schlüsse zu.

Tabelle 10 – Multivariate logistische Regressionsanalyse

Variable	Odds Ratio	SE	p-Wert	95% KI – UL	95% KI – OL
Dringliche Operation	2.38	1.35	0.12	0.78	7.24
Operationszeit	0.99	0.007	0.77	0.98	1.01
Anzahl Bypässe	1.45	0.57	0.34	0.66	3.17
Präoperative IABP	0.45	0.34	0.30	1.02	2.02
Alter	0.95	0.05	0.41	0.85	1.06
Weibliches Geschlecht	1.11	0.90	0.89	0.22	5.51
Präoperative EF	0.99	0.02	0.83	0.95	1.04
Reoperation	1.34	1.61	0.80	0.12	14.3
Beatmungsdauer	0.99	0.01	0.44	0.96	1.01
Reintubation	2.28	2.4	0.43	0.29	17.8
Postoperatives VHF	1.70	1.25	0.46	0.40	7.22

SE – Standardfehler

95% KI – UL – Unteres Limit des 95 % Konfidenzintervall

95% KI – OL – Oberes Limit des 95 % Konfidenzintervall

Zur Einschätzung, ob das Modell gut zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten unterscheiden (diskriminieren) kann, wurde eine sog. Receiver Operator Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt. Sie zeigte einen Wert von 0.76 (95 % KI 0.63 bis 0.89) für die Fläche unter der Kurve an.

4.7. Hämodynamische Daten

Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren auch mehrere hämodynamische Parameter. Sie wurden zu verschiedenen Zeiten gemessen. Nachfolgende Abbildung stellt die wichtigsten erhobenen Werte vor:

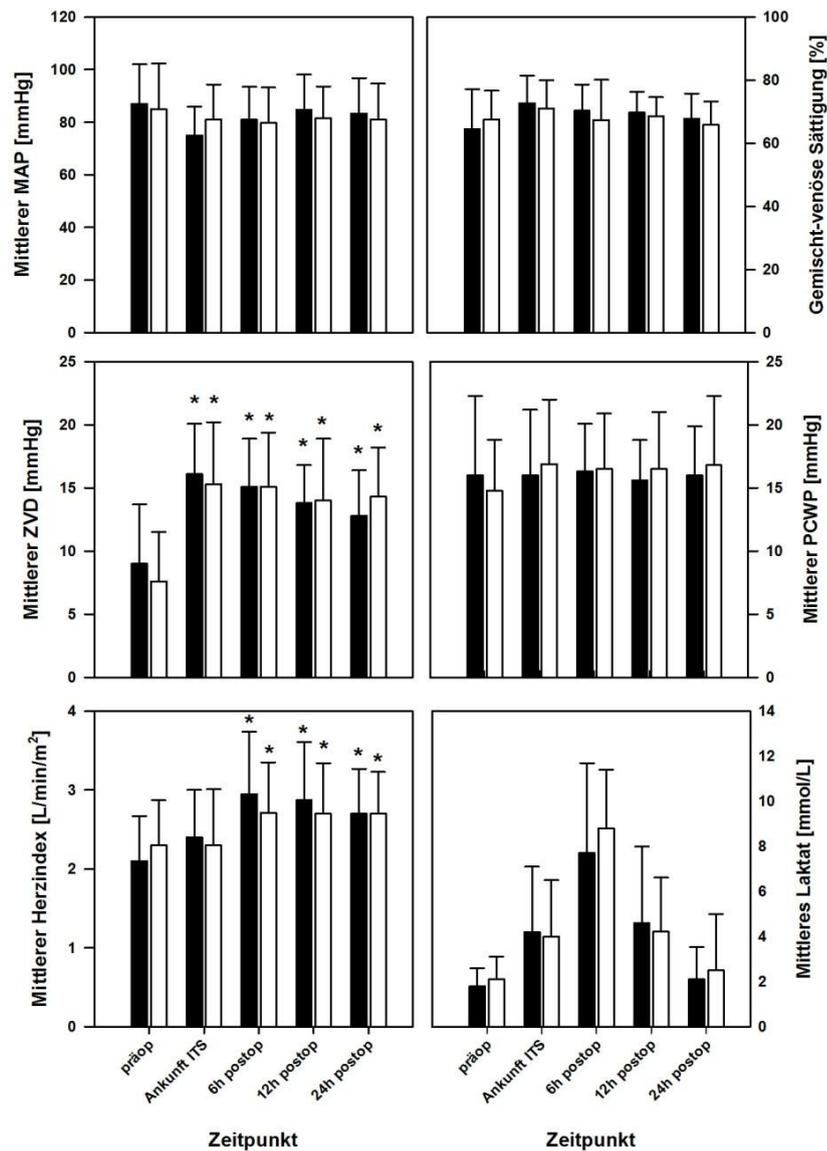


Abb. 20 – Hämodynamische Daten des untersuchten Studienkollektives zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden. *bedeuten p-Werte < 0.05 gegenüber dem präoperativen Wert. Die schwarzen Balken stellen die Kontrollgruppe dar, während die ungefüllten Balken die Interventionsgruppe repräsentieren.

Innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden ist der arterielle Mitteldruck zu allen Messzeitpunkten gegenüber dem präoperativen Wert nicht signifikant verändert. Es gibt auch

zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des arteriellen Mitteldrucks.

Aufgrund deutlicher Volumenverschiebungen mit konsekutivem Infusionsbedarf zeigt der zentralvenöse Druck signifikante Unterschiede. Die geringsten Werte wurden präoperativ gemessen. Ab dem Zeitpunkt „Ankunft auf ITS“ waren in beiden Gruppen die mittleren ZVD-Werte signifikant erhöht und blieben auch 24 Stunden postoperativ signifikant erhöht. Der mittlere Herzindex zeigte ebenfalls signifikante Veränderungen. Sechs Stunden postoperativ stieg der mittlere Herzindex signifikant in beiden Gruppen gegenüber den präoperativen Werten an und blieb auch 24 Stunden postoperativ erhöht. Zwischen beiden Gruppen gab es jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Mittlere gemischt-venöse Sättigung und mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck waren nicht signifikant gegenüber den Ausgangswerten verändert. Auch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht zu beobachten. Das im Serum gemessene Laktat zeigte den typischen perioperativen Verlauf mit den höchsten Werten sechs Stunden postoperativ, um anschließend auf fast präoperative Werte abzufallen.

Die Beziehung zwischen Katecholamindosis und Herzindex ist in Abbildung 21 dargestellt.

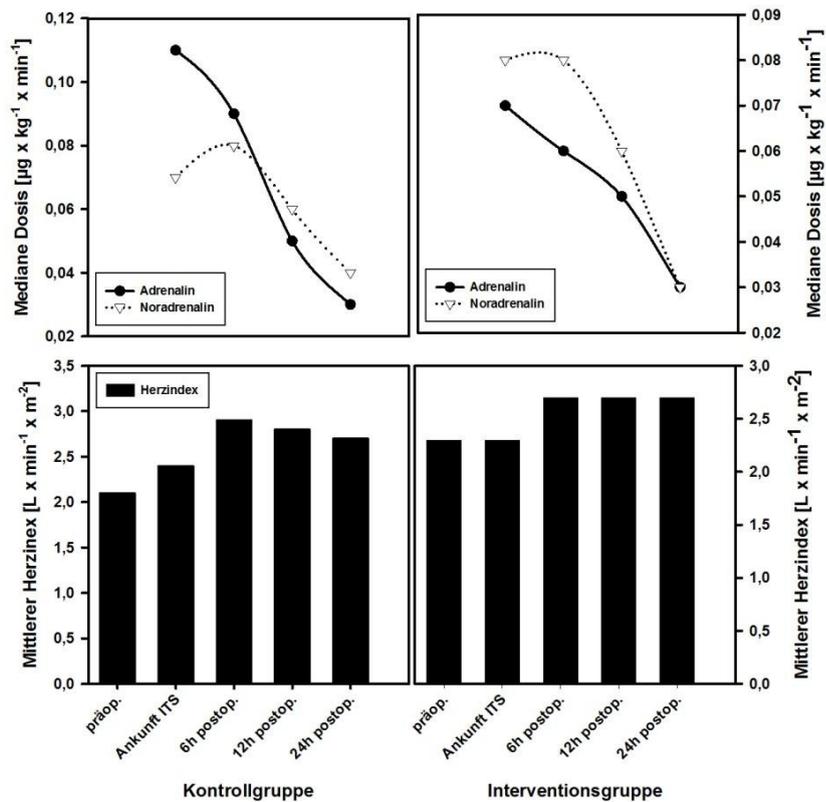


Abb. 21 – Beziehung zwischen medianer Katecholamindosis (Adrenalin, Noradrenalin) und mittlerem Herzindex zu verschiedenen Messzeitpunkten.

Sowohl in Kontroll- und Interventionsgruppe kommt es innerhalb der ersten sechs Stunden zunächst zu einem Anstieg der medianen Adrenalin- und Noradrenalinindosis, um danach bis auf eine minimale Dosis von 0.03 bzw. $0.04 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ abzufallen. Der gemessene mittlere Herzindex bleibt dabei mit Werten über $2.5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ im Vergleich zu den präoperativen Werten erhöht.

4.8. Laborchemische Daten

Im Rahmen der Studie wurden auch laborchemische Marker zur Erfassung einer systemischen Entzündungsreaktion und einer perioperativen myokardialen Schädigung bestimmt (Abbildung 22).

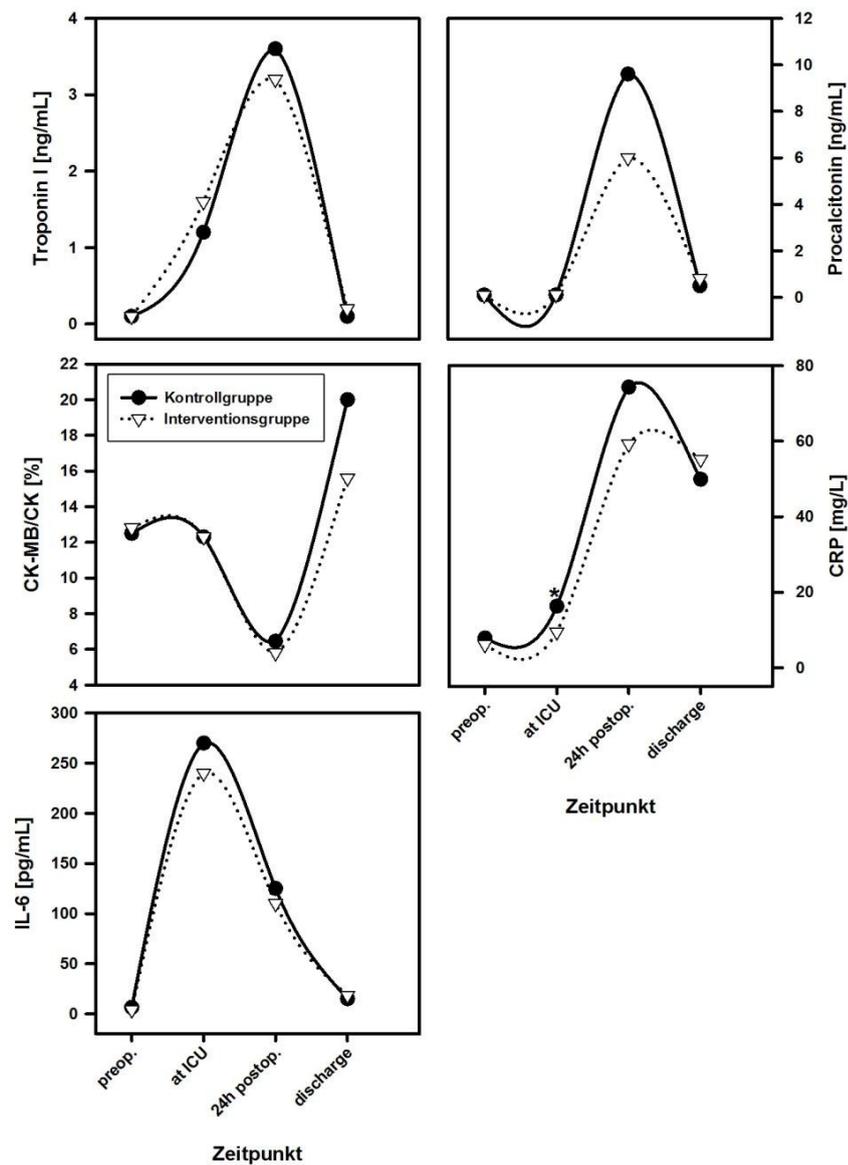


Abb. 22 – Mediane laborchemische Marker zur Evaluation einer systemisch-inflammatorischen Reaktion und einer perioperativen myokardialen Schädigung. Kontrollgruppe – keine IABP; Interventionsgruppe – präoperative IABP; IL – Interleukin; CRP – C-reaktives Protein. * $p < 0.05$ zu Interventionsgruppe zum Zeitpunkt „Ankunft ITS“

Gemessen wurden die Parameter präoperativ, bei Ankunft auf der Intensivstation, 24 Stunden postoperativ und bei Entlassung. Marker für eine myokardiale Schädigung waren Troponin I und der Quotient aus CK und CK-MB (gemessen als Aktivitäten). Troponin I erreichte in beiden Gruppen 24 Stunden postoperativ mit 4 ng/ml seinen Höchstwert und fiel bis zur Entlassung wieder auf die präoperativen Werte. Zwischen beiden Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Der CK/CK-MB Aktivitätsquotient hatte 24 Stunden postoperativ in beiden Gruppen, aber ohne Gruppenunterschiede, seinen niedrigsten Wert und stieg bis zur Entlassung wieder an.

Interleukin-6 und Procalcitonin als biochemische Marker einer systemisch-inflammatorischen Antwort auf die extrakorporale Zirkulation, zeigten ebenfalls deutliche Veränderungen. Interleukin-6 hatte seinen Höchstwert bei Ankunft auf der Intensivstation und fiel danach in Kontroll- und Interventionsgruppe bis auf die präoperativen Werte. Procalcitonin erreichte den Höchstwert 24 Stunden postoperativ und fiel ebenfalls auf die Ausgangswerte am Tag der Entlassung. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab es nicht. Das C-reaktive Protein stieg ebenfalls innerhalb der ersten 24 Stunden auf Werte über 50 mg/l an und blieb aber im Gegensatz zu den anderen Variablen bis zur Entlassung noch erhöht. Bei Ankunft auf der Intensivstation waren die CRP-Werte in der Kontrollgruppe signifikant im Vergleich zur Interventionsgruppe erhöht.

4.9. Diskriminative Leistung des EuroSCORE

Modelle zur Risikostratifizierung werden anhand ihrer Güte und Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen den zwei Zuständen (z.B. lebt versus tot) charakterisiert. Wir haben die bereits erwähnte ROC-Analyse zur Untersuchung der diskriminativen Leistung beider Varianten des EuroSCORE benutzt (Tabelle 11).

Tab. 11 – Diskriminative Leistung des EuroSCORE mittels ROC-Analyse

Name	AUC	SE	95% KI
Additiver EuroSCORE	0.55	0.08	0.45 bis 0.65
Logistischer EuroSCORE	0.52	0.09	0.42 bis 0.62

Die Flächen unter den Kurven (AUCs) der EuroSCORE-Varianten sind mit 0.55 bzw. 0.52 deutlich unter den bisher in der Literatur veröffentlichten Daten von mehr als 0.70 zurückbleibend. Praktisch bedeuten die beiden AUCs, dass beide EuroSCORE-Varianten im

untersuchten Studienkollektiv nicht besser als ein Münzwurf zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten diskriminieren. Erst AUC-Werte ab 0.70 zeigen eine befriedigende Diskrimination an.

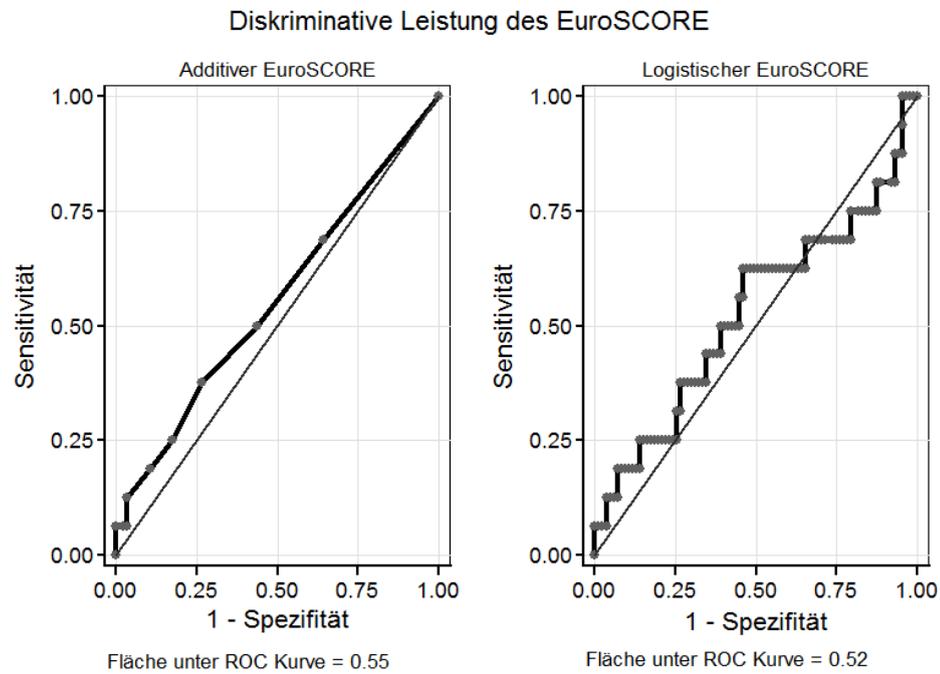


Abb. 23 – Ergebnisse der ROC-Analyse zur Beurteilung der diskriminativen Leistung der EuroSCORE-Varianten in der untersuchten Studienpopulation. Man beachte, dass die ROC-Kurve des logistischen EuroSCORE die 50%-Diagonale kreuzt.

5. Diskussion

5.1. Der EuroSCORE als Risikomodell

Steigendes Alter der Patienten und Zunahme der Häufigkeit an Komorbiditäten haben zu einer Zunahme der Hochrisikoperationen unter den 70- und 80-jährigen Patienten in Deutschland, allerdings mit deutlichen regionalen Unterschieden, geführt. So wurden 2009 beispielsweise 38.5% aller isolierten Koronaroperationen bei Septuagenariern und immerhin 8.1% bei Octogenariern durchgeführt. In der Hansestadt Hamburg betrug der Anteil der 80+ Patienten 15.5% am herzchirurgischen Patientengut, während die wenigsten Octogenarier in Sachsen-Anhalt operiert wurden (6.8%; Abbildung 24). Im Jahr 2009 betrug der Anteil der über 70-jährigen Patienten knapp 50% an allen herzoperierten Patienten in Deutschland (Gummert, et al., 2010).

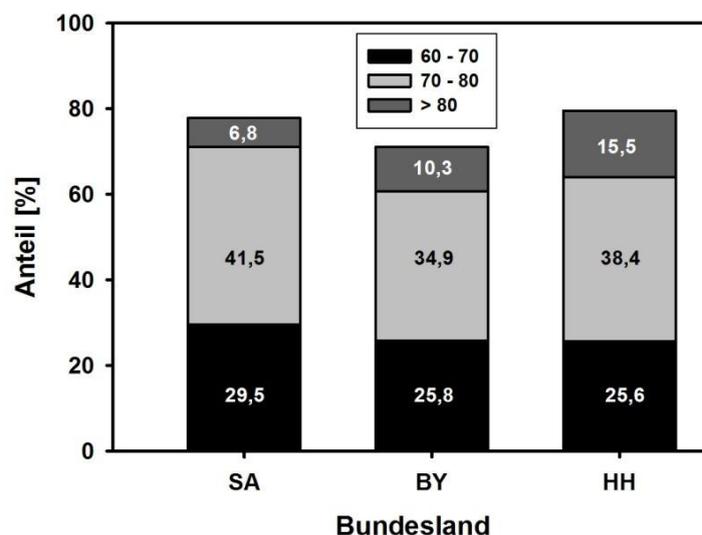


Abb. 24 – Anteil der Altersgruppen herzchirurgischer Patienten (≥ 60 Jahre) in drei Bundesländern (exemplarisch) im Jahr 2009. SA – Sachsen-Anhalt; BY – Bayern; HH – Hansestadt Hamburg. Erstellt auf der Grundlage des Jahresberichts der DGTHG.

Aktuell wird eine kontroverse Debatte unter Herzchirurgen geführt, welches präoperatives Risikomodell in der Herzchirurgie zu bevorzugen ist. Der EuroSCORE wird vor allem in Europa zur Einschätzung des perioperativen Risikos vor Koronaroperationen, aber auch vor Klappen- und Kombinationseingriffen benutzt. Er wurde in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts an mehrerer europäischen Zentren anhand von mehr als 19.000 Patienten entwickelt und stellte zum Zeitpunkt seiner Veröffentlichung ein aktuelles und verlässliches Instrument zur

Beurteilung des perioperativen Risikos dar. Mehrere Studien konnten diesen Score auch in anderen Populationen als dem initialen Studienkollektiv eine gute Diskrimination nachweisen, z.B. Zingone et al. 2004 in einer größeren italienischen Kohortenstudie (Zingone, et al., 2004) und Nishida et al. in einer japanischen Studie (Nishida, et al., 2006). Einige Autoren versuchten sogar die Dauer des Klinikaufenthaltes und spezifische postoperative Komplikationen mittels EuroSCORE vorherzusagen, obwohl dieses Modell für diesen Zweck weder entwickelt noch validiert wurde. Die Autoren zeigten, dass eine Sepsis und eine Endokarditis mittels EuroSCORE vorhergesagt werden konnte, andere Komplikationen jedoch nicht (Toumpoulis, et al., 2005).

Bei der initialen Erstellung des Modells waren aber Klappen- und Kombinationseingriffe deutlich unterrepräsentiert. Eine Untersuchung des Autorenteam, welches den EuroSCORE mitentwickelt hat, zeigte jedoch eine brauchbare Diskrimination des EuroSCORE auch in Klappenpatienten (Roques, et al., 2001).

Der additive EuroSCORE ist auch mit anderen Risikomodellen verglichen worden. Eine israelische Studie untersuchte den Vergleich zwischen dem additiven EuroSCORE und dem 2000 Bernstein-Parsonnet Score und zeigte, dass der Parsonnet-Score eine leicht höhere Kalibration und Diskrimination als der EuroSCORE aufwies (Berman, et al., 2006).

Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zeigte jedoch, dass die diskriminative Leistung des EuroSCOREs, d.h. seine Fähigkeit, zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten zu unterscheiden, für klappenchirurgische Eingriffe sehr gering ist und zudem das perioperative Risiko deutlich überschätzt wird (Parolari, et al., 2010). Manche Kliniker dividieren daher den logistischen EuroSCORE durch drei und nehmen diesen Wert, um das perioperative Risiko bei Klappeneingriffen grob abzuschätzen. Dieser Ansatz wurde jedoch bisher noch nicht wissenschaftlich evaluiert, um eine abschließende Beurteilung zu erlauben. In der eigenen Studie schneidet der EuroSCORE bezüglich seiner Diskrimination ebenfalls sehr schlecht ab. Die ermittelten Flächen unter der Kurve (AUCs) in der ROC-Analyse waren nahe bei 0,5 und damit nicht besser als ein Münzwurf. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass letztlich der EuroSCORE (beide Varianten) kein geeignetes Stratifizierungsmodell für unsere Studienpatienten darstellte.

Wir haben den EuroSCORE im Rahmen der Studienplanung trotzdem benutzt, weil zum Zeitpunkt der Studienplanung 2001/2002 keine überzeugende Evidenz vorlagen, die gegen die Benutzung dieses Risikomodells sprach bzw. einen anderen Risikoscore, z.B. den Parsonnet-Score, zur bevorzugteren Verwendung empfahl.

Es zeigt sich aber anhand unserer Studie auch, dass verbesserte und perfektionierte Modelle zur Risikostratifizierung entwickelt und eingesetzt werden müssen. Diese Meinung wurde ebenfalls erst kürzlich in einem Editorial des *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* bekräftigt (Antunes, 2010).

Kritisch anzumerken bleibt auch, dass aufgrund der verspäteten Studiauswertung ein starker Wissenszuwachs in Bezug auf Risikostratifizierung stattfand und daher unsere Ergebnisse nur verzerrt mit dem aktuellen Wissen interpretiert werden können. Die ebenfalls recht neuen Risikomodelle der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung in der Herzchirurgie basieren wesentlich auf klinischen Daten des Jahres 2007. Sie sind sicherlich für deutsche Kliniken nützlich, erlauben aber keine internationalen Vergleiche, da entsprechende Validierungen fehlen. Ein Vergleich zwischen dem logistischen EuroSCORE und dem KCH 3.0 Score wurde bisher nur einmal veröffentlicht (Badreldin, et al., 2011). In diesem zeigte sich der KCH 3.0 Score verlässlicher in seiner Prädiktion des perioperativen Risikos und geringeren Überschätzung des Risikos. Untersucht wurde eine Kohorte von 1.461 deutschen Patienten. Dieses Ergebnis überrascht aber nicht, denn der KCH-Score basiert ja auf deutschen Daten, während der wesentlich ältere EuroSCORE aus Daten vieler europäischer Zentren erstellt wurde.

Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser Arbeit ist die Benutzung des nunmehr veralteten EuroSCORE zur Abschätzung des perioperativen Risikos. Andererseits hat sich auch gezeigt, dass keine größeren randomisiert-kontrollierten Studien zum Thema prophylaktische IABP-Implantation seit 2005 mehr durchgeführt wurden und daher die Evidenz über den Nutzen eines solchen IABP-Einsatzes durch unsere Studie erweitert werden konnten.

5.2. Intraaortale Gegenpulsation aus kardiologischer Sicht

Die IABP ist das am meisten eingesetzte mechanische Unterstützungssystem weltweit. Neben dem Einsatz in der Herzchirurgie wird es v.a. im Rahmen eines kardiogenen Schocks aufgrund eines ST-Hebungsinfarktes eingesetzt. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat daher eine Klasse I (Grad B) Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz der IABP für diese klinische Indikation ausgesprochen (Van de Werf, et al., 2008). Allerdings zeigte ein kürzlich veröffentlichter systematischer Übersichtsartikel, dass nur eine ungenügende Evidenz anhand bisher veröffentlichter Literatur für diese Empfehlung vorhanden ist (Sjauw, et al., 2009). Im Rahmen der IABP-SHOCK Studie zeigten sich allenfalls moderate Effekte der IABP zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Standardtherapie auf den APACHE II Score und auf

hämodynamische Indices wie Herzindex. Eine Reduktion proinflammatorischer Marker wurde ebenfalls nur in geringem Umfang beobachtet (Prondzinsky, et al., 2010). Aufgrund der 2012 veröffentlichten Ergebnisse der SHOCK II-Studie von Thiele et al. (Thiele, et al., 2012) kann jedoch nicht mehr von einer Klasse I-Empfehlung zum IABP-Einsatz bei Patienten mit kardiogenem Schock ausgegangen werden.

Eine englische prospektive randomisierte Multicenterstudie untersuchte den Effekt einer elektiven IABP für risikoreiche PTCA's (Perera, et al., 2010). Es zeigte sich, dass eine elektive IABP die Inzidenz an sog. major adverse Events (definiert als Tod, akuter Myokardinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis, nochmalige Revaskularisation) innerhalb von 28 Tagen nicht reduziert. Aber immerhin 12% der Patienten ohne präinterventionelle IABP mussten eine IABP als „Rettungsmaßnahme“ während der PTCA erhalten. Statistisch betrachtet blieben diese Patienten jedoch in der Gruppe ohne geplante IABP und diese Arbeitsgruppe hat damit die gleiche Strategie in der Analyse der Daten angewandt wie wir.

Auch im Rahmen der 2010 erschienen neuen Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation wird der Einsatz einer IABP im Rahmen eines kardiogenen Schocks beim Fehlen einer hämodynamischen Kompromittierung eher zurückhaltend bewertet (Klasse III, Grad B) (Wijns, et al., 2010). Zudem sollte der Nutzen gegen IABP-assoziierte Komplikationen genau abgewogen werden. Insbesondere Frauen mit kleiner Statur und Patienten mit schwerer peripherer Verschlusskrankheit oder diabetischer Vaskulopathie sind häufig von Komplikationen betroffen (Wijns, et al., 2010).

5.3. Prophylaktischer Einsatz der IABP in der Herzchirurgie

Der prophylaktische Einsatz einer IABP bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten ist aktuell sehr umstritten. Bisher sind lediglich fünf randomisierte kontrollierte Studien zwischen 1997 und 2003 publiziert und umfassten insgesamt nur 225 Patienten (s.a. Abschnitt „Material und Methoden“). Alle fünf Studien wurden durch die gleiche Autorengruppe an einer einzigen Institution durchgeführt. Im Jahr 2007 (Field, et al., 2007) wurde ein ausführlicher Cochrane-Review dieser Studien veröffentlicht und insgesamt konnte ein Vorteil des prophylaktischen IABP-Einsatzes hinsichtlich Mortalität und Morbidität bei den untersuchten Patientenkollektiven festgestellt werden. Im Jahr 2011 erfolgte ein Update des Cochrane-Reviews und bestätigte im Wesentlichen die früheren Ergebnisse (Unverzagt, et al., 2011). Ein anderer Review und eine Meta-Analyse haben neben den RCTs auch größere Kohortenstudien

eingeschlossen und es zeigten sich ebenfalls Vorteile für einen IABP-Einsatz bei Hochrisikopatienten (Dyub, et al., 2008).

Einige Kohortenstudien konnten keinen Effekt der IABP hinsichtlich eines verbesserten Überlebens feststellen (Baskett, et al., 2002, Gutfinger, et al., 1999, Holman, et al., 2000). Eine 2010 veröffentlichte italienische retrospektive Studie an sechs Zentren mit insgesamt 6.121 Hochrisikopatienten nutzte die statistische Technik des sog. Propensity-Scores Matching, um eine fehlende Randomisierung zu kompensieren und verglich Patienten mit einem präoperativen EuroSCORE ≥ 8 mit und ohne IABP-Implantation. Sie zeigten ebenfalls einen Überlebensvorteil innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage (2.5% versus 5.4%; $p < 0.001$), eine verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion, einen etwas kürzeren Klinikaufenthalt und eine niedrigere Inzidenz eines low cardiac output Syndroms (Lorusso, et al., 2010). Die relative Risikoreduktion innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zu versterben, betrug 57%. Die absolute Risikoreduktion 2.9% und war damit geringer als die von uns in der durchgeführten Studie (3.9%).

Eine der Schlussfolgerungen der Autoren der Cochrane-Reviews war, eine randomisierte Studie durchzuführen, in der Patienten entsprechend des EuroSCORE nach ihrem perioperativen Risiko stratifiziert und anschließend in zwei Gruppen randomisiert werden. Entweder wird dann eine IABP oder keine IABP prophylaktisch implantiert. Eine solche Studie würde es erlauben, festzustellen, ob der Nutzen und die Effektivität einer IABP vom Patientenrisiko abhängig sind. Das Konzept der vorliegenden Studie entspricht damit genau der dort genannten Forderung.

Ein Problem dieser Forderung besteht aber darin, dass mit dem EuroSCORE nicht unbedingt eine kardiales Risiko abgebildet wird und es zu Verzerrungen kommen kann. Als Beispiel sei hier ein 92-jähriger Patient mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und stattgehabten Schlaganfall aufgeführt, der ebenfalls ein hohes perioperatives Risiko aufweist. Implantiert man diesem Patienten prophylaktisch eine IABP lediglich aufgrund des hohen EuroSCORE-Wertes, kann es zu Verzerrungen bezüglich des Therapieeffekts kommen.

5.3.1. Intra- und postoperative operative IABP-Unterstützung

Ein Viertel der Patienten in der Kontrollgruppe benötigte aufgrund hämodynamischer Instabilität eine IABP. Dieser Prozentsatz mag recht hoch erscheinen, aber es handelt sich bei unserem Studienkollektiv auch um Hochrisikopatienten. Fast alle IABP bei Patienten in Gruppe

A wurden intraoperativ implantiert und erleichterten diesen Patienten die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine. Letztlich handelte es sich auch nicht mehr um eine prophylaktische, elektive IABP-Insertion, sondern um eine notfallmäßige Prozedur. Eine im Vergleich zu Patienten der primären Interventionsgruppe verlängerte Operationszeit und ein deutlich erhöhter Katecholaminbedarf reflektieren die schwierigeren Operationsbedingungen und konservativen Bemühungen zur Stabilisierung der Patienten wider.

Tendenziell zeigen Patienten mit IABP in der Kontroll+-Gruppe eine erhöhte 30-Tagesterblichkeit gegenüber der primären Interventionsgruppe. Diese war jedoch nicht signifikant gegenüber Patienten der primären Interventionsgruppe erhöht. Welche Rolle der IABP in diesem Zusammenhang zugeschrieben werden muss, bleibt fraglich. Positiv betrachtet, ist am ehesten der frühzeitige Einsatz der IABP im Zusammenspiel mit optimaler medikamentöser Therapie für das akzeptable Abschneiden der Patienten verantwortlich ohne signifikant verlängerten Klinikaufenthalt, Intensivaufenthalt oder die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens zu beobachten.

5.4. Unsere Studienergebnisse und klinischer Alltag

Ein wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass der additive als auch der logistische EuroSCORE für eine Risikostratifizierung und zur Definition von Hochrisikopatienten ungeeignet erscheint. Eine Entscheidung, ob eine IABP prophylaktisch implantiert werden sollte, kann nicht anhand des EuroSCORE getroffen werden. Diese Information war vor Studienbeginn nicht bekannt. Darum müssen verlässlichere und modernere Stratifizierungssysteme für die Herzchirurgie entwickelt und eingeführt werden. Das kann am ehesten durch eine große, mit ausreichend Teststärke (Power) versehene, europäische multizentrische kontrollierte Studie erzielt werden. Regionale, chirurgische und technische Unterschiede als mögliche Störfaktoren der Studie könnten so gebührend berücksichtigt werden.

Warum schneidet der EuroSCORE in unserer Studie so unbefriedigend ab? Einerseits ist unser Patientenkollektiv mit 104 Patienten recht klein und stellt zudem ein hochselektioniertes Patientengut dar. In solchen Kollektiven ist eine gute Diskriminierung von Risikomodellen stets schwierig. In unserem Kollektiv wurden viele Patienten einem Kombinationseingriff oder einem Klappeneingriff unterzogen. In den letzten sechs Jahren erschienen mehrere Publikationen, die dem EuroSCORE für solche Eingriffe eine insuffiziente Diskriminierung nachwiesen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung waren diese Informationen aber nicht bekannt. Der entscheidende Faktor ist der kontrollierte chirurgische Eingriff in einer

Umgebung mit einem vordefinierten diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sowie die kontrollierte perioperative Versorgung. Es scheint, dass zwischen der initialen Entwicklung des EuroSCORE und der zwischenzeitlichen fortschreitenden technischen Entwicklung in der Herzchirurgie eine zunehmende Diskrepanz herrscht. Insgesamt scheint der EuroSCORE die perioperative Sterblichkeit deutlich zu überschätzen. Andererseits liegt die vorhergesagte Sterblichkeit in beiden untersuchten Studiengruppen A und B nur unwesentlich niedriger als die durch den EuroSCORE vorhergesagte.

Das eigentliche Problem beider EuroSCORE-Varianten scheint also nicht unbedingt die Höhe der vorhergesagten Sterblichkeit zu sein, sondern die aktuell unbefriedigende Diskrimination zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten.

Manche Institutionen haben daher den EuroSCORE an ihre eigene Umgebung ausgerichtet und mithilfe des dem EuroSCORE zugrunde liegenden logistischen Regressionsmodells neu berechnet.

Bedeutet die vorliegenden Ergebnisse, dass eine elektive prophylaktische IABP-Implantation in Risikopatienten keine kurzzeitigen Effekte zeigt? Ja, wenn der EuroSCORE als Stratifizierungssystem benutzt wird. Es zeigt sich aber auch, dass aktuell nicht klar ist, wer von einer prophylaktischen IABP tatsächlich profitiert und wir müssen daher erneut über Risikoeinschätzung nachdenken. Unsere Studie zeigt auch, dass „klassische“ Risikofaktoren wie Ejektionsfraktion, Alter oder eine präoperative Niereninsuffizienz nicht allein Risiko definieren, sondern nur einen Teil der Risikostratifizierung darstellen. Wird aber über den Einsatz eines primär kardial wirksamen Unterstützungssystems nachgedacht, müssen v.a. kardiale Faktoren berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen im deutlichen Kontrast zu den bisher veröffentlichten randomisierten Studien. Diese hatten unterschiedliche Studiendesigns und unterschiedliche Endpunkte. Als Nachteil müssen die fehlenden bzw. nicht-publizierten benötigten Studiengrößen gelten. Die Studien könnten daher mit einer zu geringen Teststärke versehen sein (underpowered). Zudem zeigte sich, dass nach der Neuberechnung der angegebenen Sterblichkeiten in einigen Arbeiten der Gruppe um Christenson durch eine andere Autorengruppe unterschiedliche, nicht mehr signifikante Sterblichkeiten zwischen den Gruppen berichtet worden sind (Dunning, et al., 2003). Das bedeutet, dass die präoperative IABP nach dieser Kalkulation zu keiner reduzierten Sterblichkeit führte.

Unsere Studie zeigte, dass sowohl gemessene hämodynamische als auch laborchemische Parameter zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe keine bedeutenden Unterschiede aufwiesen. Bis auf den zentralvenösen Druck waren Herzindex, gemischt-venöse Sättigung, mittlerer arterielle Druck und pulmonaler Verschlussdruck nicht signifikant unterschiedlich. Die Frage, ob überhaupt messbare Unterschiede zu erwarten gewesen wären, ist auch nicht klar zu beantworten. Allerdings scheinen die im Kapitel „Material und Methoden“ aufgelisteten Effekte in einer elektiven kontrollierten Umgebung nicht einzutreten. Die gemessenen Marker für eine systemisch-inflammatorische Antwort des Patienten auf die EKZ und das Ausmaß der perioperativen myokardialen Schädigung sind ebenfalls ohne Signifikanz zwischen den Studiengruppen. In beiden Gruppen zeigte sich ein zu erwartender Verlauf der gemessenen Variablen ohne dass die Gruppe mit IABP geringere Werte aufwies.

5.5. Implikationen für zukünftige Studien

Wir haben im Rahmen unserer Studienplanung eine absolute Risikoreduktion von 20% zugunsten der Patienten mit IABP-Einsatz angenommen. Diese Annahme basierte auf der Analyse der klinikeigenen IABP Implantationen zwischen 1997 und 2002 und auf einer Literaturrecherche der bis 2002 veröffentlichten Studien. Es zeigte sich jedoch, dass diese Annahme im Rahmen der kontrollierten Studiendurchführung sich als viel zu hoch gegriffen und unrealistisch erwies. Ein erfahrener Operateur operierte in einer kontrollierten Umgebung die Hochrisikopatienten mit einer akzeptablen, nicht signifikant unterschiedlichen Sterblichkeiten und unabhängig eines IABP-Einsatzes. Die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug 3.9% zugunsten der IABP-Gruppe.

Nimmt man diese 3.9% ARR als Grundlage für zukünftige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), so müssten ungefähr 1.270 Patienten pro Studiengruppe eingeschlossen werden (Teststärke 80%, $\alpha=0.05$). Würde man eine Teststärke von 90% fordern, müssten bereits 1.750 Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden. Angesichts solcher Zahlen wird auch klar, dass eine solche Studie nicht mehr unizentrisch, sondern nur noch multizentrisch durchzuführen ist. Weiterhin müssen bei solchen Studiengrößen auch immer die IABP-assoziierten Komplikationen gegenüber einem möglichen Nutzen abgewogen werden. Nimmt man die 10.7% IABP-assoziierte Komplikationen aus unserer Studie als Grundlage für zukünftige Berechnungen, so würden immerhin mindestens 120 Patienten in der o.g. Studie eine Komplikation erleben. Das ist eine nicht unerhebliche Zahl. Allerdings liegt die Zahl der wirklich schweren Komplikationen wie Gefäßverschluss mit konsekutiver Beinischämie, Verlegung der

mesenterialen und renalen Strombahn, Gefäßverletzung im Rahmen der Implantation und Entfernung deutlich darunter.

Für zukünftige Studien ist es ebenfalls notwendig zu überlegen, ob eine additive EuroSCORE-Summe ≥ 8 ausreichend ist, um ein hohes Risiko zu definieren. Dieser Wert wurde im Rahmen der initialen Bewertung des additiven Modells eingeführt. Er wird auch aktuell noch zur Angabe eines hohen perioperativen Risikos benutzt.

Miceli et al. stellten in einer kürzlich erschienenen Studie einen klinischen Score zur Beurteilung der Notwendigkeit einer IABP-Implantation bei Patienten mit aortokoronarer Bypassversorgung vor (Miceli, et al., 2010). In der multivariaten Analyse waren Alter > 70 Jahre, CCS-Klasse 3 – 4, vorausgegangene herzchirurgische Operation, moderate oder schlechte EF, Abstand zwischen Myokardinfarkt und Operation < 30 Tage, Hauptstammstenose und Notfalloperation signifikante Prädiktoren für eine IABP-Insertion. Entsprechend einer additiven Summe von 0 bis 20 wurden dabei die in der multivariaten Analyse gefundenen Odds Ratios aufsummiert. Eine Summe von 20 bedeutet eine mehr als 80%-ige Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer IABP-Implantation, eine Summe von 10 nur eine Wahrscheinlichkeit von 12%. Da es sich bei diesem Modell um die Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse handelt, verhalten sich Risikosumme und Wahrscheinlichkeit exponentiell zueinander.

5.6. Schlussfolgerung

Die Entscheidung über einen prophylaktischen IABP-Einsatz in herzchirurgischen Hochrisikopatienten kann nicht anhand des additiven EuroSCORE-Wertes ≥ 8 gefällt werden. In der hier vorgestellten randomisierten Studie konnte die geplante absolute Risikoreduktion von 20% zugunsten der IABP-Gruppe nicht erreicht werden. Es zeigte sich lediglich eine ARR von 3.9%, so dass diese Studie eine zu geringe Teststärke (Power) aufwies. Ein signifikanter Unterschied der 30-Tagesterblichkeit zeigte sich zwischen beiden Gruppen nicht.

Die aktuelle Studie lässt keinen definitiven Schluss über den Nutzen eines prophylaktischen IABP-Einsatzes zu, zeigt aber deutlich die Notwendigkeit einer europäischen multizentrischen kontrollierten Studie auf. In dieser Studie sollte der EuroSCORE jedoch durch ein anderes Risikomodell ersetzt werden. Erst mit einer solchen Studie wird man klären können, ob der effektive Einsatz einer IABP tatsächlich vom individuellen Patientenrisiko abhängt.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit 104 Patienten im Zeitraum von August 2003 bis April 2005 in der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg analysiert.

Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses einer prophylaktischen Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten vor geplanter Bypass-, Klappen- oder Kombinationseingriff. Zur Risikostratifizierung wurde ein additiver EuroSCORE ≥ 8 zur Definition von Hochrisikopatienten benutzt.

Initial geplant war die Studie mit je 69 Patienten pro Studienarm, um eine absolute Reduktion der Sterblichkeit von 20% in der Interventionsgruppe mit einer Teststärke von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu zeigen. Die Patienten wurden mittels Blockrandomisierung in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten keine präoperative IABP, während Patienten in der Interventionsgruppe präoperativ eine IABP erhielten.

Primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit war die 30-Tagesterblichkeit. Sekundäre Endpunkte waren der perioperative kumulative Katecholaminverbrauch, die perioperativ erhobenen kardialen Indices sowie der Verlauf einiger laborchemischer Parameter zur Erfassung einer systemisch-inflammatorischen Entzündungsreaktion und einer perioperativen myokardialen Schädigung.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 74 ± 6.4 Jahre. Der Anteil weiblicher Patienten war in der Kontrollgruppe 48% und in der Interventionsgruppe 37% ohne signifikanten Unterschied. Hinsichtlich der demographischen und der perioperativen Daten unterschieden sich die beiden Studiengruppen nicht. Der mediane Klinikaufenthalt betrug in beiden Gruppen 14 Tage ohne signifikanten Unterschied. Die Häufigkeit eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens betrug in der Kontrollgruppe 28% und in der Interventionsgruppe 18% ($p=0.34$).

Die 30-Tagesterblichkeit in der Kontrollgruppe betrug 17.3% ($n=9$) und in der Interventionsgruppe 13.4% ($n=7$) und die damit verbundene absolute Risikoreduktion 3.9% (95% KI -10.4 bis 18) ohne signifikanten Unterschied ($p=0.78$). Die Anzahl Patienten, denen prophylaktisch eine IABP implantiert werden müsste, um einen Todesfall durchschnittlich innerhalb von 30 Tagen zu verhindern, betrug 26 (NNT). Die Studie wurde nach Einschluss von

52 Patienten pro Studienarm vorzeitig abgebrochen, da anhand der Daten einer Interimsanalyse das primäre Studienziel nicht mehr erreicht werden konnte.

Es fanden sich in einer logistischen Regressionsanalyse keine signifikanten unabhängigen Prädiktoren für die 30-Tagesterblichkeit. In Bezug auf gemessene hämodynamische Werte ergaben sich lediglich für den zentralvenösen Druck signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen gegenüber dem präoperativen Wert. Der ermittelte Herzindex war sechs Stunden nach Operation ebenfalls in beiden Gruppen erhöht und blieb trotz reduzierter Katecholamindosis bis 24 Stunden nach Operation gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Die erhobenen laborchemischen Parameter zur Erfassung einer systemischen Entzündungsreaktion und perioperativen Myokardschädigung zeigten keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

Der EuroSCORE als Instrument zur Risikostratifikation schnitt bezüglich seiner Diskrimination im untersuchten Studienkollektiv inakzeptabel ab. Der EuroSCORE war für eine Entscheidung bezüglich der präoperativen IABP-Implantation in herzchirurgische Hochrisikopatienten in unserer Studie ungeeignet.

7. Literaturverzeichnis

Antunes MJ (2010) The EuroSCORE - 10 years later. Time to change? *Eur J Cardiothorac Surg* 37:253-4.

Badreldin AM, Kania A, Ismail MM, Lehmann T, Gummert J, Doenst T und Hekmat K (2011) KCH, the German preoperative score for isolated coronary artery bypass surgery: is it superior to the logistic EuroSCORE? *Thorac Cardiovasc Surg* 59:399-405.

Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A und Hirsch GM (2002) The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 74:1276-87.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL und Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-12.

Berman M, Stamler A, Sahar G, Georghiou GP, Sharoni E, Brauner R, Medalion B, Vidne BA und Kogan A (2006) Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet score versus the EuroSCORE as a prognostic tool in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 81:537-40.

Bhayana JN, Scott SM, Sethi GK und Takaro T (1979) Effects of intraaortic balloon pumping on organ perfusion in cardiogenic shock. *J Surg Res* 26:108-13.

Boehmer JP und Popjes E (2006) Cardiac failure: mechanical support strategies. *Crit Care Med* 34:S268-77.

Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebel H, Bushnaq H, Silber RE und Werdan K (2012) Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock--review of the current evidence. *Artif Organs* 36:505-11.

Charitos CE, Nanas JN, Kontoyiannis DA, Nanas SN, Stamatopoulos GZ, Rapti AC, Stamatelopoulos SF und Mouloupoulos SD (1998) The efficacy of the high volume counterpulsation technique at very low levels of aortic pressure. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 39:625-32.

Christenson JT, Badel P, Simonet F und Schmuziger M (1997a) Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG. *Ann Thorac Surg* 64:1237-44.

Christenson JT, Licker M und Kalangos A (2003) The role of intra-aortic counterpulsation in high-risk OPCAB surgery: a prospective randomized study. *J Card Surg* 18:286-94.

Christenson JT, Simonet F, Badel P und Schmuziger M (1997b) The effect of preoperative intra-aortic balloon pump support in patients with coronary artery disease, poor left-ventricular function (LVEF < 40%), and hypertensive LV hypertrophy. *Thorac Cardiovasc Surg* 45:60-4.

Christenson JT, Simonet F, Badel P und Schmuziger M (1997c) Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 11:1097-103; discussion 1104.

Christenson JT, Simonet F, Badel P und Schmuziger M (1999) Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Ann Thorac Surg* 68:934-9.

Clauss RH, Birtwell WC, Albertal G, Lunzer S, Taylor WJ, Fosberg AM und Harken DE (1961) Assisted circulation. I. The arterial counterpulsator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41:447-58.

de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Lurz P, de Waha A, Schuler G und Thiele H (2012) What is the evidence for IABP in STEMI with and without cardiogenic shock? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 6:123-32.

Dunkman WB, Leinbach RC, Buckley MJ, Mundth ED, Kantrowitz AR, Austen WG und Sanders CA (1972) Clinical and hemodynamic results of intraaortic balloon pumping and surgery for cardiogenic shock. *Circulation* 46:465-77.

Dunning J und Prendergast B (2003) Which patients would benefit from an intra-aortic balloon pump prior to cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2:416-9.

Dyub AM, Whitlock RP, Abouzahr LL und Cina CS (2008) Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 23:79-86.

Feola M, Haiderer O und Kennedy JH (1971) Intra-aortic balloon pumping (IABP) at different levels of experimental acute left ventricular failure. *Chest* 59:68-76.

Field ML, Rengarajan A, Khan O, Spyt T und Richens D (2007) Preoperative intra aortic balloon pumps in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cochrane Database Syst Rev* CD004472.

Gehan EA und George SL (1970) Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 54:225-35.

Granton J und Cheng D (2008) Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 12:167-74.

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M und Beyersdorf F (2010) Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 58:379-86.

Gutfinger DE, Ott RA, Miller M, Selvan A, Codini MA, Alimadadian H und Tanner TM (1999) Aggressive preoperative use of intraaortic balloon pump in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 67:610-3.

Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H und Hetzer R (2002) Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 106:1203-6.

Hilberman M, Derby GC, Spencer RJ und Stinson EB (1981) Effect of the intra-aortic balloon pump upon postoperative renal function in man. *Crit Care Med* 9:85-9.

Holman WL, Li Q, Kiefe CI, McGiffin DC, Peterson ED, Allman RM, Nielsen VG und Pacifico AD (2000) Prophylactic value of preincision intra-aortic balloon pump: analysis of a statewide experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:1112-9.

Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Muraoka Y und Yoshimura M (1992) Effects of intraaortic balloon pumping on coronary hemodynamics after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 124:1133-8.

Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN und Sherman JL, Jr. (1968a) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Jama* 203:113-8.

Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN und Sherman JL, Jr. (1968b) Intraaortic balloon pumping. *Jama* 203:988.

Kao C und Ohley WJ (1982) Influence of vascular parameters on the effectiveness of intra-aortic balloon pumping: a model study. *Med Biol Eng Comput* 20:529-38.

Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, Penick D, Serota H, Donohue T und Walter K (1993) Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 21:359-68.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N und Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-70.

Lorusso R, Gelsomino S, Carella R, Livi U, Mariscalco G, Onorati F, Russo C und Renzulli A (2010) Impact of prophylactic intra-aortic balloon counter-pulsation on postoperative outcome in high-risk cardiac surgery patients: a multicentre, propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*

Miceli A, Duggan SM, Capoun R, Romeo F, Caputo M und Angelini GD (2010) A clinical score to predict the need for intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 90:522-6.

Moulopoulos SD (1993) The limits of counterpulsation. *Int J Artif Organs* 16:803-5.

Moulopoulos SD, Topaz S und Kolff WJ (1962) Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta--a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 63:669-75.

Nanas JN und Mouloupoulos SD (1994) Counterpulsation: historical background, technical improvements, hemodynamic and metabolic effects. *Cardiology* 84:156-67.

Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK und Ferguson TB (2002) Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:101-5.

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S und Salamon R (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16:9-13.

Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR und Lockowandt U (2012a) EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:734-44; discussion 744-5.

Nashef SA, Sharples LD, Roques F und Lockowandt U (2012b) EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. *Eur J Cardiothorac Surg*

Niederer P und Schilt W (1988) Experimental and theoretical modelling of intra-aortic balloon pump operation. *Med Biol Eng Comput* 26:167-74.

Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C und Brandt J (2006) Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J* 27:867-74.

Nishida T, Masuda M, Tomita Y, Tokunaga S, Tanoue Y, Shiose A, Morita S und Tominaga R (2006) The logistic EuroSCORE predicts the hospital mortality of the thoracic aortic surgery in consecutive 327 Japanese patients better than the additive EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 30:578-82; discussion 582-3.

Papaioannou TG, Mathioulakis DS, Stamatelopoulos KS, Gialafos EJ, Lekakis JP, Nanas J, Stamatelopoulos SF und Tsangaris SG (2004) New aspects on the role of blood pressure and arterial stiffness in mechanical assistance by intra-aortic balloon pump: in-vitro data and their application in clinical practice. *Artif Organs* 28:717-27.

Papaioannou TG und Stefanadis C (2005) Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *Asaio J* 51:296-300.

Papaioannou TG, Terrovitis J, Kanakakis J, Stamatelopoulos KS, Protogerou AD, Lekakis JP, Nanas JN und Stamatelopoulos SF (2002) Heart rate effect on hemodynamics during mechanical assistance by the intra-aortic balloon pump. *Int J Artif Organs* 25:1160-5.

Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, Pacini D, Tremoli E und Alamanni F (2010) EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 89:787-93, 793 e1-2.

Perera D, Stables R, Thomas M, Booth J, Pitt M, Blackman D, de Belder A und Redwood S (2010) Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 304:867-74.

Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K und Buerke M (2010) Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 38:152-60.

Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener N, Heinroth K, Buerke U, Fiedler M, Thiery J, Haerting J, Werdan K und Buerke M (2012a) Acute myocardial infarction and cardiogenic shock: Prognostic impact of cytokines: INF-gamma, TNF-alpha, MIP-1beta, G-CSF, and MCP-1beta. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107:476-484.

Prondzinsky R, Unverzagt S, Russ M, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Buerke U, Raaz U, Ebelt H, Schlitt A, Heinroth K, Haerting J, Werdan K und Buerke M (2012b) Hemodynamic effects of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP shock trial. *Shock* 37:378-84.

Roques F, Michel P, Goldstone AR und Nashef SA (2003) The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24:881-2.

Roques F, Nashef SA und Michel P (2001) Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 10:572-7; discussion 577-8.

Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E und The Euro SSG (2000) Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 18:27-30.

Santa-Cruz RA, Cohen MG und Ohman EM (2006) Aortic counterpulsation: a review of the hemodynamic effects and indications for use. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:68-77.

Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T und Kantrowitz A (1973) Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. *N Engl J Med* 288:979-84.

Shaw J, Taylor DR und Pitt B (1974) Effects of intraaortic balloon counterpulsation on regional coronary blood flow in experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 34:552-6.

Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG und Henriques JP (2009) A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 30:459-68.

Stamatelopoulos SF, Nanas JN, Saridakis NS, Zakopoulos NA, Lyropoulos S, Makrakis G, Liberidis A und Mouloupoulos SD (1996) Treating severe cardiogenic shock by large counterpulsation volumes. *Ann Thorac Surg* 62:1110-7.

Sugita Y, Emoto H, Morita K, Suzuki K und Arai T (1985) The effect of intraaortic balloon pumping (IABP) on pulmonary circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:389-94.

Sun Y (1991) Modeling the dynamic interaction between left ventricle and intra-aortic balloon pump. *Am J Physiol* 261:H1300-11.

Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G und Werdan K (2012) Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 367:1287-96.

Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG und DeRose JJ, Jr. (2005) Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 27:128-33.

Trost JC und Hillis LD (2006) Intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 97:1391-8.

Unverzagt S, Machemer MT, Solms A, Thiele H, Burkhoff D, Seyfarth M, de Waha A, Ohman EM, Buerke M, Haerting J, Werdan K und Prondzinsky R (2011) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* CD007398.

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY und Rutten F (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909-45.

Wahba A (2008) Intraaortic balloon pump placement in various patient populations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:395-6; author reply 396.

Weber KT, Janicki JS und Walker AA (1972) Intra-aortic balloon pumping: an analysis of several variables affecting balloon performance. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18:486-92.

Weiss AT, Engel S, Gotsman CJ, Shefer A, Hasin Y, Bitran D und Gotsman MS (1984) Regional and global left ventricular function during intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction shock. *Am Heart J* 108:249-54.

Werdan K, Russ M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A und Schöndube FA (2012) Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 109:343-51.

Werner GS (2004) Einsatz der Intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) beim kardialen Schock in Deutschland: Erfordernis und Wirklichkeit. *Intensivmedizin* 41:517-523.

Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N,

Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S und Zembala M (2010) Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31:2501-55.

Zingone B, Pappalardo A und Dreas L (2004) Logistic versus additive EuroSCORE. A comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:1134-40.

Thesen

- 1) Es wurde eine randomisierte Studie mit 104 herzchirurgischen Hochrisikopatienten der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Die Patienten wurden zwischen August 2003 und April 2005 entweder einer Bypass-, einer Klappen- oder einem Kombinationseingriff aus beiden unterzogen. Zur Risikostratifizierung wurde der additive EuroSCORE benutzt. Es wurden nur Patienten mit einem Wert ≥ 8 eingeschlossen.
- 2) Untersucht wurde der Einfluss einer präoperativen prophylaktischen Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) auf die 30-Tagesterblichkeit als primären Endpunkt. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen mit je 52 Patienten mittels permutierter Blockrandomisierung aufgeteilt. Die Kontrollgruppe enthielt Patienten, denen keine IABP präoperativ implantiert wurde, während Patienten der Interventionsgruppe eine IABP zwei Stunden vor Operationsbeginn erhielten. Sekundäre Endpunkte waren der perioperative Katecholaminverbrauch (Adrenalin, Noradrenalin), der Verlauf der perioperativen kardialen Indices (z.B. Herzindex, systemisch-vaskulärer Widerstand, gemischt-venöse Sättigung, pulmonal-arterieller Verschlussdruck) sowie der Verlauf bestimmter laborchemischer Parameter zur Beurteilung einer systemischen Entzündungsreaktion nach Herz-Lungen Maschine (CRP, IL-6, Procalcitonin) und zur Beurteilung einer myokardialen Schädigung (CK/CK-MB Quotient, Troponin I).
- 3) Das mediane Alter in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (74,5 Jahre versus 74 Jahre, $p=0,24$) Hinsichtlich der demographischen Merkmale unterschieden sich die beiden Studiengruppen nicht. Eine mittelschwere pulmonale Obstruktion hatten 25% der Studienteilnehmer und 58% wiesen zudem eine präoperativ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73\text{m}^{-2}$ auf.
- 4) Hinsichtlich operativer und perioperativer Daten fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die kumulative Adrenalinosis in der Kontrollgruppe betrug $443\mu\text{g}$ (138; 978) und in der Interventionsgruppe $454\mu\text{g}$ (183; 688) ohne signifikanten Unterschied. Auch die kumulative Noradrenalinosis war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich ($500\mu\text{g}$ versus $451\mu\text{g}$; $p=0,64$). Medianer Intensivaufenthalt (Kontrollgruppe: 90h versus Interventionsgruppe: 70h, $p=0,94$) und Klinikaufenthalt von 14 Tagen unterschieden sich nicht signifikant.
- 5) Die kardialen Indices 24h postoperativ waren nicht unterschiedlich. So betrug der mittlere Herzindex in der Kontrollgruppe $2,7 \pm 0,6 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ und in der

Interventionsgruppe $2.6 \pm 0.5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$. Unterschiede in der medianen gemischt-venösen Sättigung (Kontrollgruppe: 66% versus Interventionsgruppe: 66%, $p=0.31$) und des mittleren systemisch-vaskulären Verschlussdruckes (Kontrollgruppe: $16 \pm 4 \text{ mmHg}$ versus Interventionsgruppe: $17 \pm 5 \text{ mmHg}$; $p=0.32$) zeigten sich nicht. Ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen trat in 28% der Patienten in der Kontrollgruppe und in 18% der Patienten in der Interventionsgruppe auf ($p=0.34$).

- 6) Unterschiede bezüglich weiterer untersuchter postoperativer Variablen, z.B. der Häufigkeit einer bronchopulmonalen Infektion fanden sich nicht.
- 7) IABP-assoziierte Komplikationen traten bei 7/65 (10.7%) der Patienten auf. Vier Patienten entwickelten eine nach Entfernung der IABP reversible Beinischämie, ein Patient hatte eine Leckage des Ballons und zwei Patienten hatten nach Entfernung des Ballonkatheters einen sonographisch nachweisbaren Thrombus. Es gab keine IABP-assoziierte Sterblichkeit.
- 8) Die 30-Tagesterblichkeit betrug in der Kontrollgruppe 17.3% ($n=9$) und in der Interventionsgruppe 13.4% ($n=7$) mit einer entsprechenden absoluten Risikoreduktion von 3.9% (-10,4 bis 18) und ohne statistische Signifikanz ($p=0.78$). Die Anzahl der notwendigen prophylaktischen IABP-Implantationen, um durchschnittlich einen Todesfall innerhalb von 30 Tagen zu verhindern, beträgt 26 (1/0.0039). Die prophylaktische IABP-Implantation führt nicht zu einer verringerten 30-Tagesterblichkeit.
- 9) Aufgrund der nicht zu erreichenden angestrebten Reduktion der 30-Tagesterblichkeit wurde die Studie nach Einschluss von 104 Patienten (75%) vorzeitig abgebrochen.
- 10) Aufgrund einer hämodynamischen Instabilität wurde dreizehn (25%) Patienten in der Kontrollgruppe eine IABP als Rescue-Maßnahme intra- und postoperativ implantiert (Kontroll+-Gruppe). Die 30-Tagesterblichkeit betrug in dieser Subgruppe 30.7% (4/13), unterschied sich aber nicht signifikant von der Sterblichkeit in der Kontrollgruppe (13.4%; $p=0.20$). Patienten der Kontroll+-Gruppe hatten eine signifikant längere mediane Operationszeit (225min versus 160min, $p=0.001$), einen höheren kumulativen medianen Adrenalinbedarf (1333 μg versus 454 μg ; $p=0.003$) und einen höheren Noradrenalinbedarf (1352 μg versus 451 μg ; $p=0.003$).
- 11) Die diskriminative Leistung des EuroSCORE wurde mittels Receiver-Operator-Characteristic Analyse beurteilt. Die Fläche unter der Kurve betrug für die additive Variante 0.55 (95% KI 0.45 bis 0.65) und für die logistische Variante 0.52 (95% KI 0.42 bis 0.62).

Curriculum Vitae

Name: Dietrich Metz

Anschrift, Telefon: Adolfstrasse 3, 06114 Halle/Saale, +493456846253, +49 1795956791

E-Mail: dmetz@genion.de ; dietrich.metz@uk-halle.de

Geburtstag, -ort: 12.02.1973 in Lutherstadt Wittenberg

Konfession: evangelisch

Vater: Dr. med. Ludwig Metz, Chirurg, Gefäßchirurg, Privatdozent

Mutter: Dr. med. Helga Metz, Zahnärztin

Schwester: Dr. med. Katharina Metz, Zahnärztin

Ehefrau: Sandy Metz, Krankenschwester, Fachschwester OP

Kinder: Johanna Luise Metz geb.: 18.10.1993,
Friederike Katharina Metz 13.07. 2004

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

09/1979 – 06/1991 Grundschule und Gymnasium in Berlin

06/1991 Abitur (Note 1,6)

06/1990- 09/1990 Summer School an der Stanford University (USA),
Schwerpunkte: Chemie, Englisch, Wirtschaftswissenschaften

06/1991-09/1991 Summer School an der Stanford University (USA),
Schwerpunkte: Chemie, Wirtschaftswissenschaften, English

10/1991-08/1992 Freiwilliges Soziales Jahr am Städtischen Krankenhaus im
Friedrichshain, Berlin

Medizinstudium:

09/1992-08/1994 Semmelweis Universität für Medizinische Wissenschaften Budapest

10/1994-09/1995 Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald

10/1995- 11/1998 Humboldt Universität zu Berlin

11/1998 Ärztliche Prüfung

Famulaturen: Chirurgische Rettungsstelle des Krankenhauses im Friedrichshain,

Klinik für Onkologie der Paul Gerhardt Stiftung Wittenberg

Radiologische Praxis Dr. G. Schwarz,

Chirurgische Klinik des Krankenhauses im Friedrichshain

Praktisches Jahr: Klinik für Chirurgie und Klinik für Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie im
Inselspital Bern

Klinik für Kardiologie und Pulmologie der Charité,

Klinik für Radiologie und Strahlentherapie Charité (UKRV)

Beruflicher Werdegang:

02/1999 – 02/1999 Arzt im Praktikum in der Klinik für vaskuläre und endovaskuläre
Chirurgie der DRK Kliniken Berlin Köpenick

03/1999 – 03/2000 Zivildienst und Arzt im Praktikum am Deutschen Herzzentrum Berlin

04/2000 – 08/2000 Arzt im Praktikum in der Klinik für vaskuläre und endovaskuläre
Chirurgie der DRK Kliniken Berlin Köpenick

08/2000 – 06/2002 Assistenzarzt der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am
Mediclin Herzzentrum Coswig

07/2002 – 12/2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universitätsklinik und Poliklinik für
Herz,- und Thoraxchirurgie, (ab 09/2004 in Nebentätigkeit)

- 09/2004 – 10/2008 Assistenzarzt der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am
Mediclin Herzzentrum Coswig
- Seit 09/2006 Qualitätsbeauftragter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des
Mediclin Herzzentrum Coswig
- 06/2007 – 07/2008 Leitung der interdisziplinären Intensivstation des Mediclin
Herzzentrum Coswig. Angestrebte Zusatzbezeichnung chirurgische
Intensivmedizin
- 10/2008 Facharzt für Herzchirurgie (WBO 2005) und Funktionsoberarzt der
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Mediclin Herzzentrum Coswig
- 1/2009 – 12/2010 Weiterbildung zum Facharzt für Gefäßchirurgie im Mediclin
Herzzentrum Coswig (PD Dr. med. A. Schiessler) und in der Paul
Gerhard Stiftung Wittenberg (Prof. H. Zühlke). Angestrebtes
Ausbildungsziel: Facharzt für Gefäßchirurgie
- 10/2009 – 03/2011 Oberarzt der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Mediclin
Herzzentrum Coswig
- Seit 04/2011 Oberarzt der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und
Thoraxchirurgie der MLU Halle / Wittenberg, Beauftragter für MDK und
BQS

Mitgliedschaften:

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Dietrich Metz, geboren am 12.02.1973 in Lutherstadt Wittenberg, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als den angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Diese Promotionsschrift hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner medizinischen Fakultät vorgelegen.

Halle/Saale, den 05.09.2013

Dietrich Metz

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Dietrich Metz, geboren am 12.02.1973 in Berlin, dass ich bisher keine Promotionsversuche an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg unternommen habe. Weiterhin erkläre ich, dass ich keine Promotionsversuche an einer anderen deutschen Medizinischen Fakultät unternommen habe oder ein laufendes Promotionsverfahren unterbrochen bzw. beendet habe.

Halle/Saale, den 05.09.2013

Dietrich Metz

Danksagung

An erster Stelle möchte Herrn Prof. Rolf-Edgar Silber für die Überlassung des Promotionsthemas und für seine sehr konstruktive und freundschaftliche Zusammenarbeit danken. Ich danke ebenfalls Herrn Prof. Hans-Stefan Hofmann, der mich im Rahmen dieser Arbeit thematisch betreut und mich mit seiner positiven Einstellung zu einer raschen Fertigstellung angespornt hat. Es war seine Idee, eine solche Studie in Halle zu planen und durchzuführen. Für die Erstellung und Beantragung des Ethikantrages danke ich ihm sehr herzlich.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums Halle, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren. Insbesondere Herr Markus Stiller aus der Abteilung Kardiotechnik, Herr Andreas Mahler als Dokumentationsmanager sowie die Sekretärinnen Frau Butterling, Frau Engelhardt und Frau Elschner haben mir bei der Datenbeschaffung und Datendokumentation hilfreich zur Seite gestanden. Mein Dank gebührt weiterhin den Kolleginnen, v.a. Frau Dr. Katharina Krohe, und Kollegen auf der Intensivstation, die die Implantation der IABP und die Erhebung der hämodynamischen Daten durchführten.

Zuletzt möchte ich Herrn PD Dr. Claudius Diez für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danken und natürlich meiner Familie, die mich tatkräftig bei der Erstellung des Manuskripts und auch in den notwendigen Erholungspausen unterstützt hat.