

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

MET: REevaluation for Perioperative cArdiac Risk (MET-Repair)  
am Uniklinikum Düsseldorf

– Assoziation zwischen Fragebogen-basierten metabolischen  
Äquivalenten und kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität nach  
nicht kardiochirurgischen Eingriffen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Lena Kohaupt

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Giovanna Lurati Buse

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Feride Kröpil

Für meinen Großvater

## Zusammenfassung

Studien zeigen einen großen und wachsenden Bedarf an operativen Interventionen. Noch immer sind nicht kardiochirurgische, elektive Operationen mit einer hohen kardiovaskulären Ereignisrate und Mortalität verbunden. Insbesondere Myokardinfarkte stellen eine häufige Komplikation dar. Das perioperative kardiovaskuläre Risiko ist abhängig von Eingriff und patientenbezogenen Faktoren. Die individuelle präoperative kardiovaskuläre Risikoevaluierung ist daher unerlässlich, um perioperative kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zu senken. Die aktuelle europäische Leitlinie der Gesellschaft für Anästhesiologie empfiehlt die präoperative Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit durch anamnestisches Erfragen von Alltagsaktivitäten und weitere Diagnostik bei einer geringen Belastbarkeit.

Ziel der Doktorarbeit war es zu prüfen, inwieweit die anamnestisch – anhand eines standardisierten Fragebogens mit Alltagsaktivitäten als Vergleichsaktivitäten – erhobene körperliche Belastbarkeit mit perioperativen kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität sowie allgemeinen schweren Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen, elektiven Eingriffen assoziiert ist.

Für die Doktorarbeit wurden die Daten aus Düsseldorf analysiert, die im Rahmen der internationalen Multi-Center-Kohortenstudie MET-Repair erhoben wurden. Patienten einer Mittel- bis Hoch-Risiko-Kohorte die sich einem elektiven, stationären, nicht kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, wurden präoperativ gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Dieser enthielt eine Auflistung verschiedener alltäglicher, körperlich belastender Tätigkeiten der Intensität von 1-10 METs in ungeordneter Reihenfolge. Der primäre Endpunkt setzte sich aus 30-Tages-Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, intensivpflichtige Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Herzstillstand) zusammen.

5,7% der 636 Patienten (im Mittel 71,9 Jahre alt, 60,2% männlich, 73,2% mind. ASA III) erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis oder verstarben in den ersten 30 postoperativen Tagen. Die ermittelte Belastbarkeit konnte signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert werden (OR: 0,83, 95%-Konfidenzintervall [0,723; 0,954], p-Wert = 0,008), die Trennschärfe der METs war allerdings limitiert (AUC 0,629 (95%-KI [0,529; 0,729])). Nach Dichotomisierung anhand des von der europäischen Gesellschaft für Anästhesie empfohlenen *Cut-Off*-Wertes von mehr als 4 METs, zeigte sich eine univariate Assoziation (OR: 0,307; 95%-KI [0,145; 0,649]). Auch nach Adjustierung mit den prädefinierten Variablen Alter (kontinuierlich) und ASA-Klassifikation (ASA  $\geq$  III) waren die ermittelten METs mit dem Endpunkt assoziiert (OR: 0,395; 95%-KI [0,183; 0,849]). In keiner der durchgeführten Analysen konnte die Belastbarkeit mit allgemeinen, schweren Komplikationen assoziiert werden.

Zusammenfassend trug die anamnestisch erhobene körperliche Belastbarkeit in dieser prospektiven Kohorte zur präoperativen Risikostratifizierung bei. Die Resultate sind durch die geringe Anzahl an Ereignissen limitiert.

## **Abstract**

Studies show a large and growing need for surgical intervention. Non-cardiac elective surgery is still associated with a high cardiovascular event rate and mortality. In particular, myocardial infarction is a common complication. Perioperative cardiovascular risk depends on the procedure performed and patient-related factors. Individual preoperative cardiovascular risk evaluation is therefore essential to reduce perioperative cardiovascular events and mortality. The current European guideline of the Society of Anesthesiology recommends preoperative assessment of exercise capacity by anamnestic questioning of daily activities. Further diagnostics is recommended in case of low exercise capacity.

The aim of this dissertation was to examine the extent to which functional capacity assessed anamnesticly - using a standardized questionnaire with activities of daily living as comparative activities - is associated with perioperative cardiovascular events and mortality as well as general serious complications after non-cardiac elective surgery.

Data from Düsseldorf, Germany, collected as part of the international multi-center cohort study MET-Repair were analyzed for this dissertation. Patients of an intermediate- to high-risk cohort who underwent elective, inpatient, noncardiac surgery were asked to complete a questionnaire preoperatively. This questionnaire contained a list of various daily physically demanding activities. The activities corresponded to an intensity of 1-10 METs and were presented unsorted. The primary endpoint consisted of 30-day mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, heart failure requiring intensive care, stroke, and cardiac arrest).

5.7% of the 636 patients (mean 71.9 years old, 60.2% male, 73.2% min ASA III) suffered a cardiovascular event or died in the first 30 postoperative days. The assessed functional capacity was significantly associated with the primary endpoint (OR: 0.83, 95% confidence interval [0.723; 0.954], p-value = 0.008), but the discriminatory power of METs was limited (AUC 0.629 (95% CI [0.529; 0.729])). After dichotomization using the cut-off recommended by the European Society of Anesthesiology of more than 4 METs, a univariate association was seen (OR: 0.307; 95% CI [0.145; 0.649]). Even after adjustment with the predefined variables age (continuous) and ASA classification (ASA  $\geq$  III), METs were associated with 30-day mortality and cardiovascular events (OR: 0.395; 95% CI [0.183; 0.849]). In none of the analyses performed, functional capacity was associated with common, severe complications.

In conclusion, functional capacity – assessed using a standardized questionnaire with activities of daily living – contributed to preoperative risk stratification in this prospective cohort. Results are limited by the small number of events.

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>
<b>ACTH</b>	Adrenocortikotropes Hormon
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>AUC</b>	<i>Area Under Curve</i>
<b>BNP</b>	<i>B-type natriuretic peptide</i>
<b>CPR</b>	Kardiopulmonale Reanimation
<b>CRF</b>	<i>Case Report Form</i>
<b>DASI</b>	<i>Duke Activity Scale Index</i>
<b>eCRF</b>	Elektronische <i>Case Report Form</i>
<b>ESA</b>	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>MACE</b>	<i>Major cardiovascular event</i>
<b>MET</b>	metabolisches Äquivalent
<b>MET-Repair</b>	<i>Reevaluation for Perioperative Cardiac Risk</i>
<b>MICA</b>	<i>Myocardial Infarction and Cardiac Arrest</i>
<b>MINS</b>	<i>Myocardial injury after noncardiac surgery</i>
<b>NSQIP</b>	<i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PMI/POMI</b>	perioperativer Myokardinfarkt
<b>POISE</b>	<i>Perioperative Ischemic Evaluation Study</i>
<b>RCRI</b>	<i>Revised Cardiac Risk Index</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristics, Grenzwertoptimierungskurve</i>
<b>TIMI</b>	<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>
<b>VISION</b>	<i>Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients</i>
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Maximale Sauerstoffaufnahme oder auch maximale Sauerstoffkapazität

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1	Nicht kardiochirurgische Operationen und Mortalität	- 1 -
1.2	Kardiale Komplikationen bei Nichtkardiochirurgischen Eingriffen	- 3 -
1.2.1	Myokardiale Ischämie (Myokardinfarkt und <i>myocardial injury after non-cardiac surgery</i> )	- 4 -
1.2.2	Herzstillstand.....	- 12 -
1.2.3	Herzinsuffizienz .....	- 12 -
1.3	Einschätzung des präoperativen Risikos	- 13 -
1.3.1	Einführung.....	- 13 -
1.3.2	Risiko Indices für kardiovaskuläre Ereignisse .....	- 14 -
1.3.3	Kardiale Biomarker .....	- 18 -
1.3.4	Körperliche Belastbarkeit.....	- 20 -
1.4	Kardiovaskuläre Belastbarkeit und kardiovaskuläre Ereignisse in einem nicht-operativen Setting	- 21 -
1.5	Spiroergometrisch gemessene kardiovaskuläre Belastbarkeit in einem operativen Setting	- 21 -
1.6	Eigenanamnese der körperlichen Belastbarkeit	- 23 -
1.6.1	Nicht-operatives Setting .....	- 23 -
1.6.2	Operatives Setting .....	- 24 -
1.7	Fragestellung und Zielsetzung	- 28 -
<b>2</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>- 29 -</b>
2.1	Allgemeiner Studienaufbau	- 29 -
2.2	Patientenkollektiv	- 29 -
2.2.1	Einschlusskriterien.....	- 29 -
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	- 30 -
2.2.3	Screening und Rekrutierung .....	- 30 -
2.3	Variablen und Datenerhebung	- 31 -
2.3.1	Unabhängige Variable und Durchführung der Befragung .....	- 31 -
2.3.2	Baseline characteristics und Covariablen als mögliche Confounder .....	- 31 -
2.4	Endpunkte und Follow Up	- 32 -
2.5	Strategien zur <i>Bias</i> -Minimierung	- 34 -

<b>2.6</b>	<b>Datenverarbeitung</b>	<b>- 35 -</b>
2.6.1	Datenspeicherung und -sicherheit .....	- 35 -
2.6.2	Datenauswertung .....	- 35 -
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>- 37 -</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Daten</b>	<b>- 37 -</b>
3.1.1	Grundeigenschaften der Gesamtkohorte und Prävalenz der Ereignisse .....	- 37 -
3.1.2	Körperliche Belastbarkeit als METs .....	- 39 -
<b>3.2</b>	<b>Assoziation zwischen METs und primärem sowie sekundärem Endpunkt</b>	<b>- 40 -</b>
3.2.1	Univariate kontinuierliche Analyse für den primären Endpunkt .....	- 40 -
3.2.2	Anwendung und Prüfung der Cut-Off Werte der Leitlinien .....	- 41 -
<b>3.3</b>	<b>Multivariate Analyse</b>	<b>- 42 -</b>
3.3.1	Sensitivitätsanalyse .....	- 43 -
3.3.2	Sekundärer Endpunkt .....	- 43 -
<b>3.4</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>- 43 -</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>4.1</b>	<b>Das metabolische Äquivalent und kardiovaskuläre Ereignisse</b>	<b>- 45 -</b>
<b>4.2</b>	<b>Fragebogen zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit</b>	<b>- 48 -</b>
4.2.1	Allgemeiner Aufbau des Fragebogens und Vergleich mit dem DAS1 .....	- 48 -
4.2.2	Unstimmigkeiten der Frage zu 6 METs .....	- 49 -
<b>4.3</b>	<b>Stärken und Limitationen</b>	<b>- 50 -</b>
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>- 51 -</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 53 -</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>- 58 -</b>

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität von Myokardischämie in Abhängigkeit der Sensitivität des Troponin Assays .....	- 8 -
Tabelle 2: Übersicht von Studien zur Genese des perioperativen Myokardinfarktes .....	- 11 -
Tabelle 3: Baseline Characteristics .....	- 32 -
Tabelle 4: Clavien Dindo Klassifikation .....	- 33 -
Tabelle 5: Eigenschaften der Kohorten .....	- 37 -
Tabelle 6: Eingriffsrisiko.....	- 38 -
Tabelle 7: Eingriffslokalisierung .....	- 38 -
Tabelle 8: Kreuztabelle minimale/maximale körperliche Belastbarkeit .....	- 40 -
Tabelle 9: Multivariate logistische Regression .....	- 42 -
Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse .....	- 43 -

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abb. 1: Prävalenz körperlicher Belastbarkeit als METs.....	- 39 -
Abb. 2: ROC-Kurve primärer Endpunkt.....	- 41 -
Abb. 3: Fragebogenausschnitt.....	- 49 -

# 1 Einleitung

## 1.1 Nicht kardiochirurgische Operationen und Mortalität

Aktuelle Studien zeigen die große und steigende Anzahl chirurgischer Interventionen. Weiser *et al.* schätzten für das Jahr 2012 einen weltweiten Umfang von 312,9 Millionen Operationen. Dies entspricht einem Zuwachs von 33,6% innerhalb von 8 Jahren.[4, 5] Basierend auf der weltweit steigenden Krankheitslast schätzten Rose *et al.* ebenfalls eine wachsende Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe von 321,5 Millionen für das Jahr 2010[4]. In Deutschland zeigt sich ebenso ein steigender Trend an jährlich durchgeführten Operationen. Waren es im Jahre 2008 noch 13,6 Millionen Eingriffe, wurden 2019 schon mehr als 17 Millionen stationäre Operationen durchgeführt.[6, 7] Erklärbar ist dieser Anstieg zumindest teilweise durch den, sich in Europa schon seit einigen Jahrzehnten abzeichnenden, demografischen Wandel. Bis 2060 soll der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung auf das mehr als Sechsfache ansteigen. Die Generation der sogenannten *Baby Boom* Jahre (von Mitte der 50er bis Ende der 60er) wird im kommenden Jahrzehnt ein Alter von 65 Jahren überschreiten.[8] 43% der 2019 in Deutschland operierten Patienten waren mindestens 65 Jahre alt.[6]

Neben dem demographischen Wandel zeichnet sich eine Erweiterung der Indikationsstellung von Elektiveingriffen bis ins höhere Alter ab. Betrachtet man die Patienten, die sich einer größeren elektiven Operation unterziehen, zeigt sich ein deutlicher Anstieg von Alter und Komorbiditäten. Siddiqui *et al.* untersuchten 2012 u.a. diesen Zusammenhang, indem sie die Daten aller Patienten der Health Care Datenbank Ontarios untersuchten, die sich in den Jahren 1995 bis 2009 einer größeren chirurgischen Intervention unterzogen. Insgesamt wurden so die Daten von 552.672 Patienten aus insgesamt 118 Krankenhäusern in die Studie miteinbezogen. Die Autoren arbeiteten heraus, dass der Anteil der über 64-jährigen Patienten, die sich einer größeren, elektiven Operation unterzogen, innerhalb von 15 Jahren von 39,5% (1995-1997) auf 50,6% (2006-2009) anstieg. Parallel wuchs auch der Anteil der Patienten, die an Diabetes (11,1 auf 21,4%), Hypertension (28,9 auf 44,8%) und Koronarer Herzkrankheit (32,9 auf 44,1%) litten.[9] Sowohl steigendes Alter, als auch Komorbiditäten sind mit einem erhöhten perioperativen kardiovaskulären Risiko assoziiert.[10, 11]

### Operationsassoziierte Mortalität in unselektierten Patienten

Noch immer sind Operationen mit einer erhöhten Mortalität und Komplikationen verbunden. 2019 beschrieben Nepogodiev *et al.* den postoperativen Tod mit 7,7% als weltweit dritt-häufigste Todesursache.[12]

Pearse *et al.* untersuchten die postoperative Mortalität 2011 in einer internationalen Querschnittsstudie (EUSOS). Dazu sammelten sie Daten von insgesamt 46.539 Patienten, welche in einem Zeitraum von sieben Tagen in 28 europäischen Ländern (498 Krankenhäuser) elektiv operiert wurden. Alle Patienten waren mindestens 16 Jahre alt und unterzogen sich einem stationären, nicht kardiochirurgischen Eingriff. Es zeigte sich eine postoperative Krankenhausmortalität von 4% in Europa und 2,5% in Deutschland.[13] Die *International Surgical Outcomes Study Groupe* (ISOS) untersuchte 2014 (2016 publiziert) den Outcome von 44.814 erwachsenen, unselektierten Patienten (mittleres Alter 55,3 Jahre, 45,7% männlich) nach elektivem, stationärem operativem Eingriff. Im Zuge dieser internationalen 7-Tages-Kohortenstudie zeigte sich eine Krankenhaus-Mortalität von 0,5%.[14]

Auch die Investigatoren der prospektiven, internationalen VISION (*Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation*) Kohortenstudie 2012 und 2017, an der 23 Zentren aus 13 Ländern beteiligt waren, untersuchten die Mortalität – allerdings für einen postoperativen Zeitraum von 30 Tagen. Alle Patienten (2012: 15.133 / 2017: 21.842) waren 45 Jahre oder älter und unterzogen sich einer stationären, nicht kardiochirurgischen Operation. Es ergab sich 2012 eine 30-Tages-Mortalität von 1,9% und 2017 von 1,2%. 45% der perioperativen Todesfälle (der VISION Teilnehmer 2012) wurden einer vaskulären Ursache zugeschrieben.[15, 16]

Somit stirbt, trotz chirurgischen und anästhesiologischen Fortschrittes, noch immer mindestens einer von 100 unselektierten Patienten über 45 Jahren während oder deutlich häufiger nach einem stationären nicht kardiochirurgischen Eingriff.[16]

### Operationsassoziierte Mortalität bei kardiovaskulären Risikopatienten

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Risiko-Konstellation sind nicht kardiochirurgische Elektiveingriffe mit einer noch höheren Mortalität assoziiert. Devereaux *et al.* beschrieben 2011 eine 30-Tages-Mortalität von 2,7% (POISE Studie, 190 Zentren, 23 Länder, rund 8000 Patienten, Follow Up zu 99,8% vollständig) bei Patienten, die ein Alter von mindestens 45 Jahren und eine atherosklerotische Erkrankung bzw. ein Risiko für jene aufwiesen.[17] Wenige Jahre später im Rahmen der

POISE-2 Studie, welche als randomisierte Studie die protektive Wirksamkeit von Aspirin bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen untersuchte, zeigte sich eine Mortalitätsrate von 1,3% ohne signifikanten Unterschied in den beiden Subgruppen Aspirin und Placebo. Die 10.000 hier untersuchten Patienten stellen ebenfalls eine kardiovaskuläre Risikokohorte dar (mittleres Alter 68,6 Jahre, 52,8% männlich). Jeder Patient erfüllte eines der folgenden Kriterien: Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall in der Vorgeschichte, größerer gefäßchirurgischer Eingriff oder erfüllten drei von neun weiteren definierten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz.[18]

Ebenfalls nur Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren postoperativ betrachtend, beschrieben auch Pearse *et al.* eine erhöhte Krankenhausmortalität von 6,2% für Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung und 7,7% für an Herzinsuffizienz leidenden Patienten.[13]

Eine mit Herzinsuffizienz assoziierte erhöhte Mortalität nach elektiven, nicht kardiochirurgischen Eingriffen, konnte 2019 von Lerman *et al.* bestätigt werden. Sie verglichen in einer retrospektiven Kohortenstudie den postoperativen Outcome von 47.997 an Herzinsuffizienz leidenden Patienten mit 561.738 Patienten ohne Herzinsuffizienz. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte 90-Tages-Mortalität (adj. OR 1,67, 95%-KI [1,57-1,76]). Dieser Zusammenhang bestand sowohl für symptomatische (adj. OR 2,37, 95%-KI [2,14-2,63]) als auch asymptomatische (adj. OR 1,53, 95%-KI [1,44-1,63]) Herzinsuffizienz-Patienten. Die Signifikanz stieg außerdem mit sinkender linksventrikulärer Ejektionsfraktion. [19]

## **1.2 Kardiale Komplikationen bei Nichtkardiochirurgischen Eingriffen**

Eine der führenden Ursachen postoperativer Mortalität, nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen, sind kardiovaskuläre Komplikationen.[20]

Die VISION Investigatoren zeigten 2017 eine kardiovaskuläre Komplikationsrate (nicht fataler Herzstillstand, Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Revaskularisation und Mortalität als Hauptkomplikationen zusammenfassend) von 2,05% in ihrer unselektierten Kohorte.[16]

Smilowitz *et al.* fassten in ihrer Analyse von 10,5 Millionen Patienten einer amerikanischen Datenbank Krankenhausmortalität, akuten Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall als *major adverse cardiovascular and cerebrovascular events* (MACCE) zusammen. Alle Patienten waren mindestens 45 Jahre alt und machten zusammen etwa 20% aller größeren, nicht kardiochirurgischen Eingriffe in Amerika, im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2013, aus. 60,6 % der Eingriffe wurden elektiv durchgeführt. Es zeigte sich eine kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationsrate von 3,0%. [21]

Die schon zuvor erwähnte POISE-2 Studie führte eine standardisierte Troponinbestimmung 6-12 Stunden nach dem Eingriff, sowie an den folgenden drei Tagen durch. In dieser kardiovaskulären Risikokohorte zeigte sich eine deutlich höhere gemeinsame Inzidenz von 7,3% für Mortalität, nichtfatalen Myokardinfarkt und Schlaganfall nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen. [18] Einen perioperativen Myokardinfarkt alleine erlitten 6,2% [18], damit stellt dieser eine wichtige perioperative Komplikation dar.

### **1.2.1 Myokardiale Ischämie (Myokardinfarkt und *myocardial injury after non-cardiac surgery*)**

Als einen Akuten Myokardinfarkt bezeichnet man eine myokardiale Nekrose im Rahmen einer akuten Myokardischämie. Gemäß der vierten Universaldefinition von Thygesen *et al.* [22] wird der Infarkt durch folgende Kriterien definiert: Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls des kardialen Biomarkers (kardiales Troponin) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze, begleitet von

- klinischen Symptomen einer Ischämie,
- neuen ischämischen EKG Veränderungen, wie eine signifikante ST-Strecken oder T-Wellen Veränderung bzw. einem Linksschenkelblock,
- pathologischen Q-Wellen,
- bildgebende Hinweise auf abnormale Wandbewegungen des Myokards
- oder der Identifikation eines intrakoronaren Thrombus in Angiographie oder Autopsie. [22]

Perioperative Myokardinfarkte sind schwer zu detektieren, da sie im Vergleich zu spontanen Myokardinfarkten meist asymptomatisch verlaufen. So werden im klinischen Alltag ohne systematisches Troponin Monitoring deutlich mehr als die Hälfte der Myokardinfarkte übersehen. [15-17, 23] Diese Tatsache ist am ehesten im

Zusammenhang mit der perioperativen Analgesie zu erklären.[24] Hinzukommt, dass perioperative Myokardinfarkte bisher noch deutlich weniger klinisch erforscht sind und im öffentlichen und medizinischen Bewusstsein, trotz der starken Assoziation mit einer erhöhten Mortalität, dem spontanen Myokardinfarkt nachstehen.

#### Inzidenz perioperativer Myokardinfarkte und assoziierte Mortalität

Die *International Surgical Outcomes Study Group* (ISOS) zeigte 2014 eine postoperative Myokardinfarkt Rate von 0,3% für eine unselektierte Patientengruppe nach elektivem stationärem Eingriff. Die damit assoziierte Mortalität betrug 18,7%.[14] Die breite amerikanische Normalbevölkerung über 45 Jahre untersuchend, zeigten Smilowitz *et al.* eine 0,76 prozentige Rate an nicht-fatalen perioperativen Myokardinfarkten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes.[21] Beide Studien führten kein standardisiertes Myokardinfarkt Screening mittels Troponin Bestimmung durch, sodass die tatsächliche Inzidenz wahrscheinlich deutlich unterschätzt wurde.

In der VISION Studie 2017 hingegen wurde ein systematisches Troponin Screening durchgeführt, sodass auch asymptotische Myokardinfarkte detektiert wurden. Es erlitten 3,9% der 21.842 unselektierten Patienten einen perioperativen Myokardinfarkt innerhalb eines 30-tägigen Zeitraumes. 68,0% davon verliefen asymptomatisch.[16]

Im Gegensatz zu den unselektierten Patientengruppen der bisher angeführten Studien, beobachteten Devereaux *et al.* im Zuge der POISE Studie Patienten mit arteriosklerotischer Erkrankung oder Risikofaktoren für jene und führten ebenfalls ein standardisiertes Myokardinfarkt-Screening durch. In den ersten 30 postoperativen Tagen erlitten 5,0% der Patienten einen Myokardinfarkt, ebenfalls deutlich mehr als die Hälfte (65,3%) asymptomatisch. Die Mortalitätsrate zeigte sich sowohl bei Patienten mit symptomatischem (9,7%), als auch mit asymptomatischem Myokardinfarkt deutlich erhöht (12,5 statt 2,2% bei Patienten, die keinen Myokardinfarkt erlitten).[17] Was sich in POISE bereits herauskristallisierte, wurde von POISE-2 bestätigt. Von den 10.010 untersuchten, kardiovaskulären Risikopatienten erlitten 6,2% einen perioperativen Myokardinfarkt in einem Zeitraum von 30 Tagen nach einem stationären, nicht kardiochirurgischen Eingriff.[18]

So lässt sich schlussfolgern, dass aufgrund der Tatsache, dass die meisten perioperativen Myokardinfarkte asymptomatisch verlaufen[15-17, 23] und folglich nicht zuverlässig detektiert werden, die tatsächliche Inzidenz am besten mit einem postoperativen Troponinmonitoring abzuschätzen ist.

### Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) Non-high sensitivity assay

2014 wurde durch Botto *et al.*[23] in einer internationalen Studie (mit 12 beteiligten Zentren in 8 Ländern) bei 15.065 Patienten (45 Jahre oder älter) nach nicht kardiochirurgischem Eingriff postoperativ das Troponin T bestimmt. Bei 8% der Patienten wurde ein Troponin T von  $\geq 0,03$  ng/ml gemessen, welches, nach Ausschluss anderer Ursachen, auf eine Myokardischämie zurückzuführen war. Dieser postoperative Troponinanstieg zeigte eine erhöhte 30-Tages-Mortalität von 9,6% (im Vergleich zu 1,1%) – unabhängig davon, ob eine Symptomatik vorlag.[23] Es zeigte sich, dass die Entität eines Troponin Anstieges nach nicht kardiochirurgischen Operationen häufig und aufgrund einer stark erhöhten Mortalität prognostisch und somit klinisch relevant ist. Auch wenn es neben Myokardischämien eine Reihe anderer Ursachen für einen Troponin-Anstieg gibt[25], zeigte sich die Notwendigkeit zur Definition einer Myokardschädigung nach nicht kardiochirurgischen Operationen. So kam es 2014 durch Botto *et al.*[23] zum Konzept einer *Myocardial injury after noncardiac surgery* (Myokardschädigung nach nicht kardiochirurgischer Operation, abgekürzt MINS). Eine MINS wurde definiert als das Vorliegen einer Troponin T Konzentration von mindestens 0,03ng/ml, welches einer Myokardischämie zugeschrieben wird. Dies bedeutet ferner, dass kein Hinweis auf eine nicht ischämische Ursache einer Troponin T Erhöhung (wie eine Sepsis, Lungenembolie oder Kardioversion) vorliegt. [23]

Die vierte universelle Definition des Myokardinfarktes[22] durch Thygesen *et al.* aus dem Jahr 2018 greift das Konzept der *myocardial injury* erstmalig auf und definiert sie als eine mindestens einmalige Troponin Erhöhung über die 99. Perzentile. Eine durch eine myokardiale Ischämie hervorgerufene, akute *myocardial injury*, die mit einer Troponin-Dynamik einhergeht, wird seit 2018 ebenfalls als Akuter Myokardinfarkt bezeichnet. Dabei kann sich die ischämische Genese als klinische Symptomatik oder EKG-Veränderung zeigen.[22]

### Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) high sensitivity assays

Troponin T kann seit einigen Jahren mit einer *high-sensitivity* Analyse nachgewiesen werden. Von den 21.842 mit dieser Methode untersuchten Patienten der VISION Studie 2017, zeigten 19,7% eine Erhöhung im postoperativen Troponin-Monitoring. Diese Erhöhung wurde definiert als einmalige *high-sensitivity* Messung von über 65ng/l oder eine Messung zwischen 20 und 65ng/l, die mit einer absoluten Veränderung von mindestens 5ng/l einherging. Nach der Definition von Botto *et al.*, ergänzt durch die Anpassung des obigen Cut Offs einer Troponin Erhöhung, erlitten 17,9% der Patienten

eine MINS. Davon erfüllten 21,7% die damals gültigen Kriterien eines Myokardinfarktes (Dritte universelle Definition von 2012[26]). Die 30-Tages-Mortalität der MINS Patienten betrug 4.1% (95%-KI [3.5-4.84]).[16]

Es zeigte sich, bei der durch den *high-sensitivity* assay erhöhten Prävalenz an postoperativen Troponin Erhöhungen, die Notwendigkeit zwischen einer durch eine Myokardischämie verursachten Troponin Erhöhung und einer schon präoperativ bestehenden, chronischen Troponinämie zu unterscheiden. Bei 4,4% der VISION Patienten wurde auch präoperativ das Troponin bestimmt. Hier zeigten 24,8% schon präoperativ erhöhte Troponin Werte. Bei 13,8% dieser Patienten erwies sich das präoperative Troponin als gleichwertig oder sogar höher als der postoperativ gemessene Wert.[16] Andere Studien zeigten eine 21 bis 51 prozentige Prävalenz präoperativer (chronischer) Troponinämie.[27-30] Bei einer Troponin Bestimmung mittels *high-sensitivity assay* scheint also eine zusätzliche präoperative Troponin-Testung ratsam, um eine Troponin Dynamik erfassen zu können.[11]

Puelacher *et al.* untersuchten 2014 2.018 Patienten einer kardiovaskulären Risikokohorte ( $\geq 65$  Jahre oder  $\geq 45$  Jahre mit kardiovaskulärer Vorerkrankung) nach nicht kardiochirurgischem, stationärem Eingriff. Bei allen Patienten wurde routinemäßig ein *high-sensitivity* Troponin-Screening durchgeführt. 16% der Patienten (95%-KI [14-17]) zeigten postoperativ einen *hs*-Troponin Anstieg von mindestens 14ng/l (der 99.Perzentile entsprechend) verglichen mit dem präoperativen Wert oder zwischen zwei postoperativen Werten. Davon erfüllten 29% ein weiteres Kriterium für einen Myokardinfarkt. Nur Patienten betrachtend, die dies nicht taten, zeigte sich eine 30-Tages Mortalität von 10,4% (95%-KI [6,7-15,7]), sowie eine 1-Jahres-Mortalität von 22,1% (95%-KI [17,6-27,5]).[27]

Der Vergleich von Studien mit *non-high* und *high sensitivity assays* zeigt, dass letzterer zwar eine deutlich höhere Inzidenz an MINS detektiert, diese allerdings auch mit einer geringeren Mortalität assoziiert sind (siehe Tabelle 1).

	<b>Non-high sense Troponin assay</b>		<b>High sense Troponin assay</b>	
<b>Studie</b>	VISION 2012[15]	Botto <i>et al.</i> 2014[23]	VISION 2017[16]	Puelacher <i>et al.</i> 2018[27]
<b>Population</b>	15.133, (≥45 Jahre)	15.065, (≥45 Jahre)	21.842, (≥45 Jahre)	2.018, <u>kardiovaskuläre Risikokohorte</u>
<b>Troponin Cut Off</b>	≥0.03 ng/ml	≥0,03ng/ml	≥65ng/l oder 20-65ng/l + Δ5ng/l	+Δ14ng/l
<b>MINS Inzidenz</b>	8.0% (95% CI 7.5–8.4)	8%	17.9% (95%CI 17.4%-18.4%)	16.9%
<b>assozierte 30-Tages Mortalität</b>	9.6 (95% CI 8.0–11.4)	9,6%	4.1 (95%CI 3.5-4.8)	10.4%

Tabelle 1: **Inzidenz und Mortalität von Myokardischämie in Abhängigkeit der Sensitivität des Troponin Assays**

Vergleich der von unterschiedlichen Studien publizierten Inzidenzen und assoziierten 30-Tages-Mortalitäten von Myokardischämien nach nicht-kardiochirurgischen Operationen. Dabei sind Studien die eine hoch-sensitive Messung (*High sense Troponin assay*) durchführten denen gegenübergestellt, die eine nicht-hoch-sensitive Messung verwendeten. Bei der hoch-sensitiven Messung zeigt sich zwar eine höhere Inzidenz, aber auch eine geringere assoziierte Mortalität. Die untersuchte Kohorte von Puelacher *et al.* stellt eine Risikokohorte dar und kann daher nicht ohne Weiteres mit den anderen drei Studien (unselektierte Kohorte) verglichen werden.

### Pathophysiologie der perioperativen Myokardischämie

Für die Prävention von perioperativen Myokardinfarkten, sowie eine effektive Therapie ist das Verständnis ihrer Pathophysiologie von zentraler Bedeutung.

Jede Operation ruft, durch Gewebeverletzung und damit verbundener Mediatoren Freisetzung, eine Stressantwort des Organismus hervor. Diese wird durch Signale von afferenten Neuronen in und um das, durch den Eingriff verletzte, Gewebe ausgelöst.[31] Insbesondere die Hypothalamus-Hypophysen-Achse wird so stimuliert und es kommt zur Mehrsekretion von ACTH (Adrenocortikotropes Hormon), welches die Freisetzung von Cortisol initiiert. Die Hauptfunktionen sind Flüssigkeits- und Salzretention zur Volumenzunahme sowie Steigerung der Glukosevorräte und konsekutive Hyperglykämie. Die andere Achse der hormonellen Stressantwort ist die Katecholaminfreisetzung, hinzukommt die exogene Katecholamingabe intra- und postoperativ, welche zu einer erhöhten Druckbelastung des Herzens führen kann.[31] Des Weiteren kommt es gehäuft zu Flüssigkeitsverschiebungen, welche auf intraoperative Blutverluste und den Übertritt von intravasaler Flüssigkeit ins Bindegewebe (Extrazellulärraum) zurückzuführen sind. In den postoperativen Tagen bewegt sich diese Flüssigkeit zurück in den Intravasalraum und es kommt zu einer erhöhten Volumenbelastung. Durch verstärkte Volumen- und Druckbelastung des

Herzens sowie tachykarde Perioden (durch Volumenmangel oder Schmerzen) kann ein erhöhter Sauerstoffbedarf entstehen, welcher unter Umständen vom kardiovaskulären System nicht zur Verfügung gestellt werden kann. Anämien durch perioperative Blutverluste können zusätzlich zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffangebot führen. Nach einer Operation werden alle Phasen der Gerinnungsaktivierung durchlaufen und es kommt zu einem Wechselspiel von prothrombotischen und fibrinolytischen Faktoren, was thrombotische Ereignisse begünstigen kann. Auch Schwankungen der Körpertemperatur haben einen Anteil an der multifaktoriellen Genese perioperativer kardialer Ereignisse.[31]

Es werden im Wesentlichen zwei Typen der Infarkt Ätiologie unterschieden. Als Typ 1 wird ein, durch ein thrombotisches Ereignis verursachter, Myokardinfarkt bezeichnet.[22] An atherosklerotischen Plaques der Koronararterien kommt es durch Thrombozytenaggregation zu einem wandadhärenten Koronarthrombus und so zu einem dortig verminderten Blutfluss oder durch Ablösen des Thrombus zu einer Embolisation. Ein Typ-2-Myokardinfarkt wird hingegen durch ein Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und -versorgung verursacht.[22] Häufig wird eine zuvor asymptotische Stenose durch erhöhte Anforderung an den Herzmuskel flusslimitierend. Daran beteiligt sind auch perioperative Anämie, Hypovolämie bzw. Hypotension und Tachykardien mit verkürzter Diastolendauer und konsekutiv verringerter Koronardurchblutungszeit. Andere Ursachen für das Ungleichgewicht sind ein koronarer Spasmus oder eine endotheliale Dysfunktion. Darüber hinaus kommen auch nicht ischämische kardiale Pathogenesen wie z.B. Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) vor.[24]

Über die jeweiligen Prävalenzen der beiden Genesen im perioperativen Rahmen liegen unterschiedliche Daten vor: Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Retrospektive histopathologische Studien (Dawood *et al.*[32] und Cohen *et al.*[33]) der neunziger Jahre ordneten etwa der Hälfte der untersuchten perioperativen Myokardinfarkte eine Typ 1 Genese zu. Beide Studien zeigen sich limitiert durch eine nur geringe Anzahl an untersuchten Fällen. Des Weiteren untersuchten die Autoren nur fatale Fälle, welche nur einen geringen Anteil der perioperativen Myokardinfarkte ausmachen. So können die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf nicht-fatale Infarkte übertragen werden. Hinzukommt außerdem, dass koronare Thromben zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits lysiert sein könnten und so der Anteil der Typ 1 Infarkte unterschätzt würde. Viele andere Studien[34-38] wählten eine angiographische Herangehensweise. Auch angiographische Studien haben einige Limitationen gemein: Thromben könnten zum Zeitpunkt der Angiographie schon lysiert

sein und es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche eine Koronarangiographie bekamen – rein medikamentös behandelte Infarkte wurden nicht betrachtet. Die Studien unterschieden sich sowohl formal (prospektiv/retrospektiv, Größe der untersuchten Kohorten) als auch inhaltlich in der jeweiligen Definition der Untersuchungsergebnisse, die zur Zuordnung einer Typ 1 bzw. Typ 2 Genese führten. Während einige Studien nur Myokardinfarkte untersuchten, schlossen anderen auch Patienten mit instabiler Angina pectoris mit ein. So schwankten die geschlussfolgerten anteiligen Genesen für perioperative Typ 1 Infarkte zwischen 25 und 60%. [34-38]

Auch die Studie von Devereaux *et al.* [18] liefert pathophysiologische Erklärungsansätze. Die (im Vergleich zum nicht operativen Setting) deutlich geringere präventive Auswirkung einer Aspirin Einnahme auf perioperative Myokardinfarkte kann laut Autoren zwei mögliche Gründe haben: Zum einen, sei es möglich, dass Aspirin perioperative Infarkte durch das Hemmen von Thrombenbildung (Typ 1) zwar verhindert, dagegen durch das Verursachen von Blutungen und das dadurch entstehende Sauerstoffungleichgewicht einen Typ 2 Infarkt begünstigt. Der andere Erklärungsansatz beruht auf der Annahme, dass Koronarthromben (Typ 1) nicht der dominierende Mechanismus eines POMI sind. [18] Gegen ein Sauerstoffungleichgewicht (Typ 2) spricht, dass eine präoperative PTCA im Hinblick auf die perioperative Myokardinfarktinzidenz keinen Vorteil birgt. [39]

Es liegt nahe, dass sowohl Typ 1 als auch Typ 2 einen relevanten Anteil an der Pathophysiologie des perioperativen Myokardinfarktes haben. Es zeigt sich allerdings noch kein allgemeiner Konsens bezüglich der jeweiligen Anteile der beiden unterschiedlichen Genesen. Helwani *et al.* konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich 30-Tages- oder 1-Jahres-Mortalität zwischen den beiden Genesen feststellen. [38]

	Dawood[32] 1996	Cohen[33] 1999	Gualandro[34] 2012	Duvall[35] 2012	Hanson[36] 2013	Parashar[37] 2016	Helwani[38] 2018
<b>Art der Studie und Methodik</b>	retrospektiv histopathologisch		prospektiv angiographisch	retrospektiv Koronarangiographie u. Lävokardiographie (innerhalb von 30 Tagen)	retrospektiv angiographisch (innerhalb von 30 Tagen)	angiographisch (innerhalb von 7 Tagen)	retrospektiv, angiographisch (innerhalb von 30 Tagen)
<b>Anzahl und Charakteristik der Patienten</b>	42 Patienten, 78% männlich, mittleres Alter 66 Jahre	26 Patienten, 65% männlich, mittleres Alter 68 Jahre	120 Patienten, 71,7% männlich, mittleres Alter 68 Jahre	66 Patienten, 44% männlich, mittleres Alter 71 Jahre	54 Patienten, mittleres Alter 71 Jahre	1093 Patienten, 64% männlich, mittleres Alter 67 Jahre	146 Patienten, 81 % männlich, mittleres Alter 67 Jahre
<b>Typ 1</b>	Plaqueruptur und Blutung in Plauehöhle oder Lumen: <b>55%</b>	Vorhandensein von rissiger Plaue-Kappe, Plaue Blutung oder Plaue Anteile enthaltener luminaler Thromben: <b>46%</b>	Zeichen einer Plaqueruptur (Ambrose Typ 2 Läsionen) bei <b>45%</b> der Patienten	Intraluminale Thrombose basierend auf TIMI-Klassifikation, ACC Thrombose Grad, Kalzifikationsindex und Läsionsmorphologie, <b>26%</b>	Patienten mit komplexen Läsionen: <b>59%</b>		mind. komplexe Läsion: <b>25,3%</b>
<b>Typ 2</b>				<b>74%</b> (54% „demand“ und 20% „non-obstructive“)	<b>41%</b>	<b>60%</b> keine verdächtige Läsion nachweisbar	<b>72,6%</b>
<b>Intrakoronarer Thrombus</b>	28%		7,5%				
<b>Vergleich zu spontanen Myokardinfarkten</b>	Nur 40% - Typ 1		56,7% - Typ 1				
<b>Besonderheiten</b>	Nur fatale Myokardinfarkte		PMI und instabile Angina pectoris				PMI und instabile Angina pectoris
<b>Limitationen</b>	geringe Anzahl an Proben, koronare Thromben können schon spontan lysiert sein, Formalin-Fixierung: post-mortem beobachtete Plaques müssen keine Flusslimitierung in vivo bedeuten			Geringe Patientenmenge	Geringe Patientenmenge		
	Thromben können zum Zeitpunkt der Angiographie schon lysiert sein; nur Patienten eingeschlossen, welche eine Koronarangiographie bekamen						

Tabelle 2: **Übersicht von Studien zur Genese des perioperativen Myokardinfarktes**

Eigenschaften und Ergebnisse verschiedener Studien zur Inzidenz der Typ 1 und Typ 2 Myokardinfarkte. Die Ergebnisse zeigen eine große Heterogenität. Beide Typen scheinen einen relevanten Anteil an der Pathogenese perioperativer Myokardinfarkte zu haben.

### 1.2.2 Herzstillstand

Neben Myokardinfarkten und ischämischen Schädigungen, kann es bei nicht kardiochirurgischen Operationen auch zu weiteren kardiovaskulären Komplikationen kommen. Eine gefürchtete dieser Komplikationen ist der intra- und postoperative Herzstillstand im Rahmen einer Kammertachykardie, eines Kammerflimmerns, einer pulslosen elektrischen Aktivität oder einer Asystolie.

Im Zuge der VISION Studie 2017 nur nicht fatale Herzstillstände nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen betrachtend, beobachteten Devereaux *et al.* eine Inzidenz von 0,16%. [16]

Goswami *et al.* [40] analysierten die prospektiv gesammelten Daten von mehr als 350.000 nicht kardiochirurgischen Operationen, die (von 2005 bis 2007) in die Datenbank des *American College of Surgeons NSQIP (National Surgical Quality Improvement Programs)* eingetragen wurden. Sie definierten den Endpunkt als Auftreten einer reanimationspflichtigen Herzrhythmusstörung. Die Patienten wurden in insgesamt 121 (2005-2006) bzw. 183 (2007) verschiedenen Krankenhäusern behandelt. Es zeigte sich eine Inzidenz des intraoperativen Herzstillstandes von 7,22 auf 10.000 Eingriffe. Davon endeten 44,3% innerhalb der ersten 24 Stunden letal. Die 30-Tages-Mortalität betrug 62,6%, sodass ein intraoperativer Herzstillstand an sich zwar selten, allerdings mit einer hohen Mortalität verbunden ist. [40]

Gupta *et al.* untersuchten die Daten von 211.410 Patienten aus selbiger Datenbank, aus den Jahren 2007 und 2008. Anders als Goswami *et al.* schlossen sie nicht nur intraoperative (1 auf 10.000 Eingriffe), sondern auch postoperative Herzstillstände (30-Tages-Follow Up) ein, welche sich mit 0,43% (43 auf 10.000) als deutlich häufiger zeigten. [10]

Ähnliche Inzidenzen bestätigten auch Smilowitz *et al.* mit 0,3% [21] und die *International Surgical Outcomes Study Groupe* mit ebenfalls 0,3%. Die mit einem perioperativem Herzstillstand assoziierte Mortalität im Rahmen letzterer Studie betrug 59,5%. [14]

### 1.2.3 Herzinsuffizienz

Eine ebenfalls häufige Komplikation nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen stellt laut Sabaté *et al.* mit 1,2% die postoperative Herzinsuffizienz dar. [41]

In der POISE Studie aus dem Jahr 2011, zeigte sich für die Herzinsuffizienz – Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung bzw. ein Risiko für jene betrachtend – eine Inzidenz von 2,98% in den ersten 30 postoperativen Tagen. Betrachtete man nur Patienten, die

einen postoperativen Myokardinfarkt erlitten, betrug der Anteil jener, die darauffolgend eine Herzinsuffizienz entwickelten 18,6%. [17]

Drei Jahre später im Zuge der POISE-2 Studie zur Untersuchung der präventiven Wirksamkeit von Aspirin, entwickelten 0,82% der Patienten eine Herzinsuffizienz, ohne nennenswerten Unterschied zwischen den Kohorten, welche präoperativ Aspirin oder ein Placebo einnahmen. [18]

Die insgesamt hohe Inzidenz und Letalität kardiovaskulärer Komplikationen zeigt deutlich, dass einer zuverlässigen präoperativen Risikoevaluierung, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, ein großes Gewicht beizumessen ist. Dies wird in den kommenden Jahren noch an Bedeutung zunehmen, da die Anzahl an Risikopatienten durch Anstieg von Alter und Komorbiditäten weiter anwachsen wird.

## **1.3 Einschätzung des präoperativen Risikos**

### **1.3.1 Einführung**

Die präoperative Evaluierung des kardiovaskulären Risikos gehört zu den Kernaufgaben eines Anästhesisten. Eine möglichst genaue Risikoabschätzung dient dem Arzt dazu, den Patienten über individuelle Risiken und Nutzen des Eingriffs aufklären zu können sowie nach Risiko-Benefit-Analyse eine begründete Therapieentscheidungen fällen zu können. Darüber hinaus ist eine persönliche Risikoevaluierung von großer Bedeutung für das perioperative Management: Wahl von Anästhesieform und notwendigem *Monitoring*, weitere präoperative (kardiale) Abklärungen, Optimierung der präoperativen medikamentöse Therapie sowie die Planung des postoperativen Patientenmanagements, beispielsweise die Prüfung der Notwendigkeit einer postoperativen Überwachung auf einer Intensivstation. [20] Bisher ist es trotz multipler Versuche nicht gelungen, perioperative kardiale Ereignisse medikamentös vorzubeugen. [18, 39, 42-46]

Das kardiale Risiko ist auf der einen Seite abhängig von Kondition und Komorbiditäten des Patienten, auf der anderen Seite von Dringlichkeit, Umfang, Art und Dauer des Eingriffes. [11] Im Zuge der VISION Studie aus dem Jahr 2012, ließen sich für die verschiedenen operativen Fachrichtungen unterschiedliche 30-Tages-Mortalitätsraten beobachten. Die höchsten Mortalitätsraten zeigten sich in den Fachgebieten der Allgemein- (3,7%), Neuro- (2,8%) und Gefäßchirurgie (3,8%) [15]. Smilowitz *et al.* vergleichen die kardiovaskulären Komplikationsraten (Krankenhausmortalität, akuter

Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall) nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen in verschiedenen Fachrichtungen: Es zeigte sich mit 7,7% die höchste Ereignisrate in der Gefäßchirurgie, gefolgt von Thorax- (6,5%) und Transplantationschirurgie (6,3%).[21] Puelacher *et al.* stellten die Ereignisraten des perioperativen Myokardschadens in verschiedenen Fachrichtungen nebeneinander. Auch hier zeigten sich die höchsten Inzidenzen in Thorax- (24%, 95%-KI [19-30]) und Gefäßchirurgie (20%, 95%-KI [16-25]).[27] Die von Bertges *et al.* durchgeführten Untersuchungen von 88.791 elektiven Gefäßeingriffen des *Vascular Quality Initiative* Registers (enthält Informationen von mehr als 350 Krankenhäusern aus den USA und Kanada) zeigten, dass es hinsichtlich kardialer Komplikationen auch deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Eingriffen innerhalb eines chirurgischen Fachgebietes gibt. So variierten die Inzidenzen eines perioperativen Myokardinfarktes bei gefäßchirurgischen Eingriffen von 0,8% bei Karotis-Endarteriektomien, über 2,6% bei einer infrainguinalen Bypass-Anlage, bis zu 4,3% bei einer offenen Aortenaneurysma Sanierung.[47]

Glance *et al.* bestätigten 2012 anhand einer großen retrospektiven Analyse der Daten von 298.772 Patienten der *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database*, dass sowohl persönliche Faktoren als auch die Art des Eingriffes zur kardialen Risikokonstellation beitragen. Alle Patienten wurden zwischen 2005 und 2007 einem nicht kardiochirurgischen operativen Eingriff unterzogen. Die 30-Tages Mortalität stieg sowohl mit der ASA Klassifikation des Patienten als auch mit dem Risiko des durchgeführten Eingriffs. Sie teilten Operationen in drei Risiko-Kategorien ein. Verglichen mit Niedrig-Risiko-Eingriffen zeigten Mittel-Risiko-Eingriffe eine Odds Ratio von 3,49%, Hoch-Risiko-Eingriffe von 7,89%. [48] Die europäischen Gesellschaften für Anästhesie und Kardiologie übernahmen diese Einteilung in ihre gemeinsame Leitlinie für kardiovaskuläre Risikoeinschätzung und Management bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen aus dem Jahr 2014.[11]

### **1.3.2 Risiko Indices für kardiovaskuläre Ereignisse**

Anhand von Risiko Scores soll das perioperative kardiovaskuläre Risiko möglichst genau abgeschätzt werden und so u.a. die Notwendigkeit weiterer präoperativer, kardiologischer Abklärungen vor nicht kardiochirurgischen Eingriffen geprüft werden.[11, 49] Ein idealer Risiko Score ist leicht zu erheben (d.h. die benötigten Informationen sind überschaubar und leicht bzw. kostengünstig zu beschaffen), leicht anzuwenden (hohe Intra- und Interrater-Reliabilität), gut kalibriert und hat eine möglichst hohe Trennschärfe.

Die europäische Gesellschaft für Anästhesie empfiehlt die Anwendung klinischer Risiko Indices zur präoperativen kardialen Risikoabschätzung, insbesondere das NSQIP MICA Model oder den Lee *Risk Index* (auch *Revised Cardiac Risk Index*, RCRI).[11]

Letzterer ist einer der bekanntesten und am meisten etablierten Risiko Indices für kardiale Komplikationen bei elektiven, nicht kardiochirurgischen Operationen. Er wurde 1999 von Lee *et al.* veröffentlicht. Die untersuchte Kohorte bestand aus 2.893 Patienten (alle mindestens 50 Jahre alt). Zu den kardialen Komplikationen wurden Myokardinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern, Herzstillstand und AV-Block dritten Grades gezählt. Auf Grundlage der ermittelten Daten entwickelten sie den RCRI, welcher auf sechs Faktoren, mit vergleichbarer Vorhersagekraft beruht:

- Hoch-Risiko-Eingriff (hier definiert als intrathorakaler, suprainguinal-vaskulärer oder intraperitonealer Eingriff),
- ischämische Herzerkrankung,
- Herzinsuffizienz,
- cerebrovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte,
- präoperative Behandlung mit Insulin
- und präoperativer Kreatinin-Wert von >2,0mg/dl.

Patienten ohne genannte Risikofaktoren haben ein 0,4-prozentiges Risiko für größere kardiale Komplikationen. Das Vorhandensein von 1, 2, bzw.  $\geq 3$  Faktoren erhöht das Risiko auf 0,9%, 7% bzw. 11%.[50] Die Validierungskohorte bestand aus 1.422 Patienten, in etwa vergleichbar mit jenen der Ursprungskohorte. Die anhand der Grenzwertoptimierungskurve berechnete Fläche unterhalb der Kurve (AUC) für die Ursprungskohorte betrug 0,759 und 0,806 für die Validierungskohorte und lässt auf eine einigermaßen gute Trennschärfe schließen.[50] Limitationen resultieren aus der Tatsache, dass alle Daten, sowohl für die Konzipierung, als auch für die Validierung an einem einzigen Zentrum erhoben wurden.

Der RCRI wurde in vielen Studien auf verschiedene Patientengruppen angewandt, um seine Validität zu überprüfen. Da die Ergebnisse sich teilweise stark voneinander unterscheiden, bleibt die prognostische Relevanz des *Revised Cardiac Risk Index* Gegenstand von Diskussionen und klinischer Forschung. Ford *et al.* untersuchten in ihrem systematischen *Review*[51] die Fähigkeit des RCRI Scores kardiale Komplikationen und Mortalität nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen vorauszusagen. Dazu identifizierten sie 24 Studien, mit einem Gesamtkollektiv von 792.740 Patienten (davon 772.228 in zwei großen Studien), von denen 18 über kardiale Komplikationen und sechs über 30-Tages-Mortalität als primären Outcome berichteten. Zu kardialen

Komplikationen gezählt wurden: kardial hervorgerufener Tod, Myokardinfarkt und nicht-fataler Herzstillstand. Die Analyse gestaltete sich insofern als schwierig, als dass die einzelnen Studien untereinander eine hohe Heterogenität aufwiesen. Außerdem bemängelten die Autoren die geringe methodische Qualität der Studien, sowie die uneinheitliche Definition kardialer Ereignisse. Eine Subanalyse von zehn Studien mit 9.743 Patientenfällen zeigte eine AUC von 0,75 und damit eine moderat gute Trennschärfte. Die Sensitivität des RCRI lag bei 0,65 (95% Konfidenzintervall [0,46-0,81]) – die Spezifität bei 0,76 (95% Konfidenzintervall [0,58-0,88]).[51] Sechs Studien, welche die 30-Tages-Mortalität untersuchten, ließen diesbezüglich auf eine geringe Vorhersagekraft des RCRI schließen. Die Flächen unter der Kurve variierten stark zwischen 0,54 und 0,78. Darüber hinaus zeigte sich eine deutlich verminderte Trennschärfe bei vaskulären Eingriffen. Die Analyse von sieben gefäßchirurgischen Studien mit insgesamt 5.696 Patienten ergab eine AUC von nur 0,64 (95% Konfidenzintervall 0,61 bis 0,68). Die Autoren schlussfolgerten, dass der RCRI moderat gut zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko-Konstellationen unterscheidet, allerdings keine allzu gute Vorhersagekraft bei vaskulären Eingriffen und auf die allgemeine Mortalität besitzt.[51]

2018 veröffentlichten Cohn *et al.*[52] einen Vergleich mehrerer Risiko Indices in den auch der RCRI mit einbezogen wurde. Retrospektiv berechneten die Autoren bei 663 eingeschlossenen Patienten die jeweiligen Scores und sammelten klinische Daten zu kardiovaskulären Komplikationen (Myokardinfarkt, Herzstillstand, AV Block III° oder Lungenödem). Es zeigte sich, dass der RCRI eine gute Performance aufwies, solange er, wie bei der Originalpublikation, zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes verwendet wurde (AUC 0,85). Angewandt zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse in einem Zeitraum von 30 Tagen, zeigte sich mit einer AUC von 0,78 somit eine moderate Trennschärfe. Deutlich schlechter schnitt der RCRI ab, wandte man ihn nur zu Vorhersage der beiden Ereignisse Myokardinfarkt und Herzstillstand an (AUC 0,55). Auch die Anwendung des RCRI auf Patienten mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt von weniger als 2 Tagen sei laut Autoren nicht zu empfehlen (AUC 0,58). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse würde in diesem Fall überbewertet.[52]

Trotz einiger Schwachstellen, insbesondere bei Anwendung im Bereich der vaskulären Chirurgie oder Vorhersage der Mortalität, wird der RCRI flächendeckend verwendet und von den Leitlinien (der ESA und AHA) empfohlen. Dies liegt vermutlich u.a. an seiner langjährigen Etablierung und recht einfachen Handhabung und Berechnung.

Gupta *et al.*[10] machten es sich 2011 zum Ziel einen kardialen Risiko Rechner zu entwickeln, welcher dem RCRI überlegen ist. Ähnlich wie Goswami *et al.*[40] untersuchten sie 211.410 Fälle der NSQIP Multicenter-Datenbank aus dem Jahre 2007, von denen 0,65% im Zuge eines nicht kardiochirurgischen Eingriffes einen perioperativen Myokardinfarkt oder einen Herzstillstand erlitten. Die Datenbank enthielt Ereignisse bis zum 30. postoperativen Tag. Dabei zeigten sich folgende Punkte als prädiktiv:

- die Art der Operation,
- die funktionelle Kapazität des Patienten (Abhängigkeit bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten innerhalb der 30 Tage präoperativ) unterteilt in unabhängig, teilweise abhängig und vollständig abhängig,
- die präoperative Kreatinin-Konzentration im Serum,
- die ASA Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)
- und das Alter des Patienten.

Der daraus entstandene Risiko Kalkulator (NSQIP MICA) – dessen Anwendung ebenfalls von der ESA empfohlen wird (Empfehlungsklasse 1) – gibt ein exakt errechnetes Risiko in Prozent an, was ihn präziser macht als einen Score mit reinem Punktesystem. Anhand des Datensatzes aus dem Jahre 2008 mit 257.385 Fällen wurde der NSQIP MICA Score intern validiert. Die AUC von 0,884 im finalen Model (Datensatz von 2007) und 0,874 in der Validierung (Datensatz von 2008) wiesen auf eine gute Trennschärfe hin.[10] Ferner prüften die Autoren diese auch beim RCRI Score anhand des Datensatzes von 2008. Sie ermittelten eine AUC von 0,747 (bzw. nur 0,591 bei Patienten, die sich einem nicht kardialen, vaskulärem Eingriff unterzogen), sodass der NSQIP MICA in Bezug auf die Trennschärfe dem RCRI Score überlegen sei.[10] Betrachtet man die von Gupta *et al.* untersuchte Kohorte, zeigt sich, dass nur 0,65%[10] der Patienten einen perioperativen Myokardinfarkt oder Herzstillstand erlitten. So handelt es sich hier um eine Niedrig-Risiko-Population (besonders von Interesse ist die kardiale Risikoeinschätzung allerdings bei Mittel- bis Hochrisikopopulationen) oder durch fehlendes postoperatives Troponinscreening wurde die Großzahl an (insbesondere asymptomatischen) myokardialen Ischämien übersehen und so bei der Erstellung des Scores außer Acht gelassen.

Extern validiert wurde der NSQIP MICA Risiko Score 2018 von Cohn *et al.*[52] Hier zeigte er eine sehr gute Trennschärfe, betrachtete man die kardiovaskulären Hauptkomplikationen Myokardinfarkt und Herzstillstand (AUC 0,94). Auch Lungenödem und AV Block dritten Grades zu den kardiovaskulären Komplikationen zählend,

errechnete sich eine geringere AUC von 0,76 für die Zeit des Krankenhausaufenthaltes, bzw. 0,78 für den 30-tägigen postoperativen Zeitraum. Des Weiteren führten Cohn *et al.* an, dass der Score im Bereich von Niedrig-Risiko-Operationen und solchen mit einer erwarteten Krankenhausverweildauer von unter 2 Tagen deutlich besser abschnitt, als der *Revised Cardiac Risk Index*. [52]

Trotzdem ist der NSQIP MICA nicht so weit verbreitet. Seine Berechnung ist kompliziert und erschwert einen routinemäßigen Gebrauch im Klinikalltag.

Der Vergleich der Performances beider Scores zeigt eine weitere Problematik auf: Die Unterscheidung zwischen geringem und hohem Risiko ist noch immer ein entscheidendes Kriterium für weiterführende präoperative Diagnostik. Zwischen den beiden vorgestellten und von den Leitlinien empfohlenen Scores RCRI und NSQIP MICA besteht in genau dieser Unterscheidung allerdings eine relevante Inkonsistenz. Glance *et al.* untersuchten diesen Zusammenhang in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 10.000 Patienten nach nicht kardiochirurgischem operativem Eingriff. Sie berechneten das perioperative Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen u.a. anhand des RCRI und des NSQIP MICA. Nur die Unterscheidung zwischen Niedrig- und Hoch-Risiko betrachtend wurden 21,5% der Fälle durch die beiden Scores unterschiedlich klassifiziert (95%-KI [20,7-22,4]). [53]

Diese Inkonsistenz zeigt deutlich, dass die alleinige Verwendung der anerkanntesten Risiko Scores nicht ausreicht, um eine zufriedenstellende, individuelle Risikoevaluierung durchzuführen.

### **1.3.3 Kardiale Biomarker**

Ein Biomarker ist ein Merkmal, welches objektiv bestimmt werden und einen biologischen Prozess anzeigen kann.

#### Präoperatives Troponin

Troponin T wird als präferierter Marker in der Herzinfarkt-Diagnostik eingesetzt. [11] Weber *et al.* prüften in einer internationalen Multi-Center Studie nun die Aussagekraft des mittels *high-sensitivitäts-assay* bestimmten Troponin T als präoperativer Risikoprädiktor bei 979 Patienten (mittleres Alter 69 Jahre) vor nicht kardiochirurgischem Eingriff. Präoperatives Troponin T zeigte sich als starker unabhängiger Prädiktor für Mortalität (AUC von 0,809) und kardiale Ereignisse (AUC von 0,784). [54] Shen *et al.* bestätigten diesen Zusammenhang in ihrer Meta-Analyse (7 Studien, 5.180). Es zeigte sich eine Odds Ratio von 8,43 (95%-KI [3,11-22,86]) für kurzfristige kardiale

Komplikationen bei Patienten mit erhöhtem präoperativem Troponin (Cut-Off zwischen 0,014 und 0,15ng/ml).[55] Studien zeigten, je nach Risikokonstellation, eine Prävalenz präoperativer Troponinämie von 21-51%[16, 27-30], im Vergleich zu postoperativen Infarktraten von etwa 10%. Die relativ hohe Sensitivität, jedoch gleichzeitig hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen (positiver prädiktiver Wert nur 0,09 und negativer prädiktiver Wert von 0,97[29]) legen die Verwendung des präoperativen *hs*-Troponins als *rule out tool*, also zur Ausschlussdiagnostik nahe. Die präoperative Bestimmung wird insbesondere dann empfohlen, wenn ein postoperatives Myokardinfarkt Screening mittels Troponin T vorgesehen ist.[16]

### Präoperative natriuretische Peptide

Als Reaktion auf erhöhten myokardialen Wandstress, wird in den Myozyten proBNP ausgeschüttet. Durch Abspaltung des N-terminalen Fragments (NT-proBNP) entsteht das aktive BNP (*B-type natriuretic peptide*). BNP wird praktisch nur in den Myozyten der Ventrikel produziert und ist daher ein spezifischer kardialer Marker.[56, 57] Zur Frage der prädiktiven Wertigkeit der präoperativen BNP und NT-proBNP Bestimmung vor vaskulären Eingriffen und einem geeigneten Schwellenwert, untersuchten Rodseth *et al.*[58] 2011 die Datensätze von sechs Studien. Die Ergebnisse zeigten, dass präoperative Serumkonzentrationen von natriuretischen Peptiden unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse 30 Tage nach gefäßchirurgischen Eingriffen sind.[58] Wijeyesundera *et al.* ließen von März 2012 bis März 2016, im Zuge der internationalen, prospektiven Multicenter Kohortenstudie METS, bei 1.401 Patienten (mittleres Alter 65 Jahre, mindestens ein kardialer Risikofaktor) den NT-proBNP Wert vor einer größeren, stationären und elektiven nicht kardiochirurgischen Operation bestimmen. Hier zeigte sich das NT-proBNP nur als signifikanter Prädiktor für den kombinierten Endpunkt 30-Tages-Mortalität und Herzmuskelschaden (adj. Odds Ratio von 1,78 (95%-KI [1,21-2,62]) und 2,91 (95%-KI [1,54-5,49]), jedoch nicht für die 30-Tages-Mortalität und Herzinfarkte (OR 1,88 (0,89-3,96; p=0,09)).[59] Eine größere, internationale Multicenter-Kohortenstudie mit 10.402 Patienten (mittleres Alter 65 Jahre, 33,3% Niedrig-Risiko-Operationen) führte sowohl eine NT-proBNP Bestimmung präoperativ, als auch ein Troponin-Screening postoperativ nach stationären, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen durch. Patienten mit einem präoperativem NT-proBNP von mehr als 1.500pg/ml (5,72% der Gesamtkohorte) zeigten im Vergleich zu jenen mit Werten unter 100pg/ml eine adjustierte Hazard Ratio für MINS, Myokardinfarkt und Mortalität in einem Zeitraum von 30 Tagen von 5,70 (95%-KI [4,69–6,92]), 4,68 (95%-KI

[3,32–6,60]) und 8,40 (4,10–17,23).[60] Dennoch reicht die, zudem kostenintensive, Bestimmung kardialer Biomarker nicht aus um eine aussagekräftige perioperative kardiovaskuläre Risikoeinschätzung vorzunehmen. Denn auch in der Kohorte der Patienten mit einem präoperativen NT-proBNP von unter 100pg/ml bleibt eine MINS und Myokardinfarkt Inzidenz von 5,1% bzw. 1,5%.[60] Während einige Leitlinien, wie jene der kanadischen Gesellschaft für Kardiologie, sich für eine Bestimmung bei einigen Patienten aussprechen[61], rät die Leitlinie der ESA noch von einer routinemäßigen Bestimmung von Biomarkern ab. Eine Bestimmung kann laut Empfehlung bei Patienten mit verminderter körperlicher Belastbarkeit oder einem erhöhten Risiko Score (RCRI >1 für gefäßchirurgische Eingriffe bzw. RCRI >2 für alle übrigen) in Erwägung gezogen werden.[11]

#### **1.3.4 Körperliche Belastbarkeit**

Im Gegensatz dazu messen die Leitlinien der ESA und AHA der körperlichen Belastbarkeit als Tool der Risikostratifizierung eine große Bedeutung bei. Die körperliche Belastbarkeit kann auf mehrere Arten ermittelt werden: objektiv durch eine kardiopulmonale Belastungstestung z.B. anhand einer Spiroergometrie, oder als Abschätzung anhand von Alltagsaktivitäten. Bei einer Belastungstestung können unter Belastung auftretende Rhythmusstörungen oder Zeichen einer Myokardischämie direkt elektrokardiographisch erkannt werden. Des Weiteren kann mit der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2max$ , auch maximale Sauerstoffkapazität) eine aussagekräftige und objektive Größe zur Einschätzung des Belastbarkeitszustandes erhoben werden.[62]

Weitaus weniger aufwändig und kostengünstiger als eine Spiroergometrie ist die Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit anhand anamnestischer Patientenangaben über ihre Fähigkeit, verschiedene Tätigkeiten des täglichen Lebens auszuführen.[11] Dies kann anhand validierter Scores (wie dem DAS1) oder, wie in den Leitlinien vorgeschlagen, als Abschätzung anhand von Beispielaktivitäten durchgeführt werden.[11] Hierzu kann die körperliche Belastbarkeit anhand des metabolischen Äquivalents (MET) abgeschätzt werden: Das metabolische Äquivalent ist eine Größe, die 1993 von Ainsworth *et al.* eingeführt wurde, um die Intensität von körperlichen Aktivitäten zu vergleichen. Ein MET ist definiert als die Metabolismus Leistung in Ruhe (ruhiges Sitzen), welche etwa einem Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute oder der Verwertung einer Kilokalorie pro Kilogramm Körpergewicht in einer Stunde entspricht.[63] Die verschiedenen METs sind dabei ein

Vielfaches von einem MET, sodass beispielsweise eine 8-MET-Aktivität (z.B. Einzel-Tennis[64]) dem Achtfachen des Ruhemetabolismus entspricht.[63] Schlafen wird eine Intensitätsstufe von 0,9 MET zugeordnet.[64]

#### **1.4 Kardiovaskuläre Belastbarkeit und kardiovaskuläre Ereignisse in einem nicht-operativen Setting**

Zahlreiche Studien haben den Einfluss kardiovaskulärer Fitness auf die Morbidität und Mortalität in einem nicht-operativen Setting bereits untersucht: Kodama *et al.* führten hierzu 2009 eine Meta-Analyse durch. In nahezu allen 33 untersuchten Studien zeigte sich eine deutlich inverse Assoziation zwischen ergometrisch getesteter körperlicher Belastbarkeit und dem Risiko an Koronarer Herzkrankheit zu erkranken sowie ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Des Weiteren konnte eine bessere kardiovaskuläre Fitness mit verminderter Mortalität assoziiert werden.[65] Eine 2016 durchgeführte Studie[66] untersuchte das Risiko an plötzlichem Herztod zu versterben. Mehr als 55.000 Frauen und Männer (mittleres Alter 44,2 Jahre) absolvierten einen Laufband Fitness-Test und wurden im Mittel 14,7 Jahre lang beobachtet. Die Autoren schrieben hoher körperlicher Fitness eine 48-prozentige Risikoreduktion des plötzlichen Herztodes zu. Statistisch gesehen sinkt das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden pro MET verbesserter Fitness um 14 %.[66] Auch Kodama *et al.* untersuchten in ihrer Meta-Analyse die Dosis-Wirkungsrelation und zeigten pro MET erhöhter Fitness eine relative Risikoreduktion von 13% für die Langzeitmortalität und sogar 15% für kardiovaskuläre Ereignisse.[65]

#### **1.5 Spiroergometrisch gemessene kardiovaskuläre Belastbarkeit in einem operativen Setting**

Seit einigen Jahren besteht vermehrtes Interesse an der Frage, ob sich dieser Sachverhalt auch auf ein operatives Setting übertragen lässt. Smith *et al.* stellten 2009 zwei verschiedene Thesen auf, warum kardiovaskuläre Fitness intra- und postoperative Komplikationen vorhersagen kann. Durch das Trauma einer größeren Operation kann ein metabolischer Mehrbedarf hervorgerufen werden, welcher vom Körper gedeckt werden muss: Körperlich fittere Patienten könnten eher in der Lage sein, den durch die

Operation zusätzlich benötigten Sauerstoff zur Verfügung zu stellen oder das regelmäßige Training hat einen ischämisch präkonditionierenden Effekt, welcher den Einfluss des erhöhten Sauerstoffbedarfs abschwächt und so ischämische Bedingungen bessert toleriert werden können.[67]

Moran *et al.* untersuchten 2016 37 Artikel, um die Rolle der kardiopulmonalen Fitness Testung als präoperative Risikoevaluation weiter zu untersuchen. Die Mehrheit der Studien identifizieren das Ergebnis kardiopulmonaler Fitness Testung als starken Vorhersager für den postoperativen *Outcome*. [68] Colson *et al.* hingegen zeigten mit einer AUC von unter 0,65 für die Auswirkung verschiedener spiroergometrisch gemessener Variablen auf die 30-Tages, 1-Jahres und 5-Jahres Mortalität eine höchst limitierte Trennschärfe.[69] So wurde der Stellenwert der ergometrisch gemessenen kardiovaskulären Belastbarkeit als Teil der perioperativen Risikoevaluation jahrelang kontrovers diskutiert [67-71], bis 2018 die internationale Multicenter, Kohortenstudie Studie METS [59] Klarheit brachte. Bei 1.401 Patienten mit kardialen Risikofaktoren (mittleres Alter 65 Jahre, 39% weiblich) wurde, in einem mehrerer Ansätze die präoperative kardiopulmonale Belastung einzuschätzen, eine Testung anhand einer Fahrradergometrie durchgeführt und der Sauerstoffspitzenverbrauch sowie die anaerobe Schwelle bestimmt. 11% der Patienten beendeten die Ergometrie vorzeitig. Postoperativ wurde eine systematisches Myokardinfarkt Screening, anhand regelmäßiger EKG Kontrollen und Bestimmung kardialer Biomarker (Troponin und CK), durchgeführt. 16% der Patienten wiesen einen verminderten Sauerstoffspitzenverbrauch von unter 14ml/kg/min (4 METs entsprechend) auf. 30% zeigten eine anaerobe Schwelle unter 11ml/kg/min, welche mit einem erhöhten Risiko assoziiert wird. Die Autoren verglichen die prädiktive Vorhersagekraft der 30-Tages Mortalität und Myokardinfarktinzidenz des RCRI mit der zusätzlichen Betrachtung von ergometrisch bestimmter anaerober Schwelle oder Sauerstoffspitzenverbrauch. Es zeigte sich eine nicht signifikante *Odds Ratio* von 1,12 (anaerobe Schwelle, 95%-KI [0,96-1,31]; p=0,16) bzw. 1,03 (Sauerstoffspitzenverbrauch, 95%-KI [0,92-1,14]; p=0,62).[59] Zu der in Studien nur wenig überzeugenden perioperativen Aussagekraft spiroergometrisch gemessener kardiovaskulärer Belastbarkeit, kommt der hohe präoperative Aufwand der Testung. So stellt sich die Frage, ob die körperliche Belastbarkeit stattdessen auch anamnestisch erhoben werden kann.

## 1.6 Eigenanamnese der körperlichen Belastbarkeit

### 1.6.1 Nicht-operatives Setting

Für ein nicht operatives Setting entwickelten Hlatky *et al.* bereits 1989 einen Score zur kardiopulmonalen Belastbarkeitseinschätzung anhand rein anamnestischer Angaben.[72] Dazu wurden fünfzig Patienten bezüglich ihrer Fähigkeit, herkömmliche, alltägliche Aktivitäten auszuführen, befragt und einer körperlichen Belastbarkeitstestung mittels Ergometer unterzogen. Im Zuge dessen wurde die maximale Sauerstoffaufnahme gemessen. So wurde ein Fragebogen aus jenen zwölf Fragen entwickelt, welche die beste Korrelation mit der maximalen Sauerstoffaufnahme aufwiesen. Dazu gehörten beispielsweise sich selbst zu versorgen oder eine kurze Strecke rennen zu können. Den einzelnen Aktivitäten wurde die jeweilige körperliche Belastung in METs zugeordnet. Der daraus entstandene *Duke Activity Status Index* (DASI) addiert die METs der bejahten Fragen, sodass sich ein Wert zwischen 0 und 58,2 Punkten ergibt. Je höher der Score, desto größer soll die kardiopulmonale Belastbarkeit sein. Die Autoren prüften die Aussagekraft des Fragebogens in einer Validierungskohorte mit ebenfalls 50 Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ), jedoch sei dieser unterhalb von 5 METs nur noch geringfügig nachweisbar.[72] Es bleibt anzumerken, dass sowohl die Entwicklungs- als auch die Validierungskohorte mit je nur 50 Patienten sehr klein waren. Darüber hinaus sind manche Fragen in anderem geografischen oder sozialen Kontext nur schwer anwendbar. Hierzu gehören z.B. nur regional verbreitete sportliche Aktivitäten wie Baseball und Football, sexuelle Aktivitäten oder Gartenarbeit in einem eher städtischen Umfeld.

Wessel *et al.* zeigten 2004, dass der DASI mit der kardiovaskulären Gesundheit korreliert. 70% der 906 untersuchten Frauen mit Symptomen einer koronaren Herzkrankheit zeigten eine verminderte körperliche Belastbarkeit: Frauen mit unter 25 Punkten im DASI Score (entspricht laut Autoren 7METs) zeigten ein doppelt so hohes Risiko zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden (12 zu 6% bei einer mittleren Follow-Up Zeit von 3,9 Jahren), unabhängig von ihrer BMI Kategorie.[73]

Auch die Forschungsgruppe der *Copenhagen City Heart Study*[74] untersuchte zwischen 1991 und 1994 die Aussagekraft der Selbst-Auskunft körperlicher Belastbarkeit. 8.936 Teilnehmer wurden gebeten, ihre körperliche Belastbarkeit mit Gleichaltrigen zu vergleichen und sich als „geringer“, „gleich“ oder „stärker“ einzuordnen. Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden aus der Studie ausgeschlossen. Im Mittel betrug der Beobachtungszeitraum 17,9 (kardiovaskuläre Mortalität) bzw. 19,1 Jahre (allgemeine Mortalität). Es ergab sich eine erhöhte

kardiovaskuläre Mortalität unter Patienten, die sich als „gleich“ oder „geringer“ körperlich belastbar einschätzten. Vergleich man die Kohorten der sich als „geringer“ einschätzenden Patienten mit jenen, die sich als „stärker“ einstuften, errechnete sich für die kardiovaskuläre Mortalität eine Hazard Ratio von 1,91 (95% Konfidenzintervall 1,62 – 2,24, allgemeine Mortalität: HR 1,72). Die weitere Analyse ergab eine um 5,1 Jahre verlängerte Lebenserwartung unter Patienten, die sich als „stärker“ einstuften.“ Die Trennschärfe anhand von traditionellen Risikofaktoren konnte durch das Hinzufügen der Selbstauskunft körperlicher Belastbarkeit deutlich verbessert werden.[74]

### **1.6.2 Operatives Setting**

Auch in einem nicht kardiochirurgischen operativen Setting wird der Eigenanamnese der körperlichen Fitness durch aktuelle Leitlinien eine große Rolle zugesprochen: Die 2014 veröffentlichte Leitlinie der europäischen Gesellschaften für Anästhesie und Kardiologie bezeichnet die Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit als Schlüsselschritt[11] in der präoperativen kardialen Risikoevaluierung. Dabei soll sie als METs angegeben werden. Zur Ermittlung dienen Fragen nach der Fähigkeit alltäglicher Tätigkeiten. Als Grenzwert für eine geringe körperliche Belastbarkeit und ein erhöhtes Risiko für postoperative kardiale Komplikationen werden 4 METs angegeben. Unterhalb dieser Grenze sollen weitere kardiale Tests in Betracht gezogen werden. Patienten mit einer Belastbarkeit von 4 METs werden per Definition zu der Patientengruppe mit einer geringen Belastbarkeit und erhöhtem Risiko gezählt.[11] Die 2014 gemeinsam vom *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* veröffentlichte amerikanische Leitlinie beschreibt körperliche Belastbarkeit als verlässlichen Prädiktor für perioperative kardiale Ereignisse[49]. Wenn die körperliche Belastbarkeit des Patienten nicht kürzlich getestet wurde, kann sie anhand von Fragen zu alltäglichen Tätigkeiten geschätzt werden. Als Grenzwerte für eine exzellente, gute, moderate und geringe Belastbarkeit werden >10 METs, 7-10 METs, 4-6 METs und <4 METs angegeben. Im Gegensatz zur europäischen Leitlinie wird eine Belastbarkeit von 4 METs hier nicht als gering, sondern moderat eingeschätzt. Des Weiteren wird eine verminderte körperliche Belastbarkeit als Unfähigkeit 4 Blöcke bzw. 2 Etagen Treppen zu laufen definiert. Als formellere Möglichkeiten die Belastbarkeit zu bestimmen werden der *Specific Activity Scale* und DASl angeführt.[49]

Die anamnestische Einschätzung der kardiovaskulären Belastbarkeit kann rein subjektiv durch den Arzt, unter Zuhilfenahme von Cut-Off-Vergleichsaktivitäten oder anhand validierter Fragebögen erfolgen.

Eine rein subjektive Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit, einzig anhand der präoperativen Vorgeschichte, ließen Wijeyesundera *et al.* bei 1.351 Patienten durch den behandelnden Anästhesisten durchführen. Die Einstufung erfolgte in drei Kategorien: gering (<4 METs), mäßig (4-10 METs) und gut (>10 METs). Das genaue Vorgehen dieser Einschätzung wurde nicht näher erläutert. Es zeigte sich weder für die 30-Tages-Mortalität und Myokardinfarktinzidenz noch für die 1-Jahres-Mortalität eine signifikante Assoziation (adj. OR 0,78 (95%-KI [0,09-6,59]) bzw. 1,59 (95%-KI [0,42-5,99])). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,9%) wurde als mäßig körperlich belastbar eingeschätzt, nur ein kleiner Anteil wurde der Kategorie „gering“ (<4 METs) zugeteilt.[59] Hier ist ein *response bias* in Form eines *error of central tendency* (Tendenz bei mehrstufigen Kategorien die mittlere zu bevorzugen) sehr wahrscheinlich. Zudem macht der hier nur sehr kleine Anteil an „gering“ eingeordneten Patienten laut Leitlinien einen großen Anteil der zu operierenden Patienten aus. Die Mortalität und Myokardinfarktinzidenz der Kohorte waren mit unter 1% in 30 Tagen und 2%, trotz systematischem Screening mittels regelmäßigen EKG-, Troponin- und CK-Kontrollen, sehr gering. Von allen, die Einschlusskriterien erfüllenden, Patienten wurden nur 23% eingeschlossen, sodass die untersuchte Kohorte mit 1.351 Patient recht klein blieb und von einem *selection bias* auszugehen ist.[59]

Eine andere Möglichkeit der körperlichen Belastbarkeitseinschätzung erfolgt anhand von definierten Vergleichsaktivitäten: Wiklund *et al.*[75] untersuchten dieses Vorgehen 2001 an 5.939 Patienten (mittleres Alter 54,9 Jahre, 62,2% weiblich), die sich einer nicht kardiochirurgischen Operation unterzogen. Sie ließen Anästhesiologen präoperativ die Belastbarkeit ihrer Patienten anhand deren täglichen Aktivitäten einschätzen. Dazu wurde ihnen eine Tabelle mit Vergleichsaktivitäten und zugeordneten METs zur Verfügung gestellt. Laut den Autoren sagen sowohl das Alter als auch die ASA Klassifizierung, Mortalität und kardiale Komplikationen mit einer besseren Sensitivität und Spezifität voraus als die, anhand von Vergleichsaktivitäten eingeschätzte, körperliche Belastbarkeit (AUC für Mortalität bzw. kardiale Komplikationen: Alter 0,814 bzw. 0,782; ASA 0,744 bzw. 0,803; Belastbarkeit anhand von Vergleichsaktivitäten: 0,664 bzw. 0,524). Nur bei der Analyse der eingeschätzten METs in einem univariaten Model konnte eine signifikante Vorhersagekraft ermittelt werden. An der Einstufung waren 42 Ärzte beteiligt. Jeder Patient wurde nur von einem Arzt eingestuft. Die kumulativen Prozentsätze einzelner MET Stufen variierten zwischen verschiedenen Ärzten sehr[75], sodass insgesamt von einem *observer bias* auszugehen ist und das Ergebnis der Studie hinterfragt werden muss. Mindestens 12,6% der Patienten unterzogen sich einem Eingriff, dessen Ursache sie – unabhängig von ihrem

kardiovaskulären Zustand – in ihren alltäglichen Aktivitäten einschränkte. Mit einer allgemeinen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von 1,58% – wovon akute Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern den Großteil ausmachten – handelt es sich in dieser Studie um eine Niedrig-Risiko-Kohorte mit nur wenig kardiovaskulären Ereignissen. Eine kardiovaskuläre Mortalität von 0,1% (allgemeine Mortalität von 0,29%) und Myokardinfarktinzidenz von 0,4% bestätigen dies.[75]

Reilly *et al.* ließen 1999 sechshundert Patienten, vor einem größeren nicht kardiochirurgischen Eingriff einschätzen, wie viele Stockwerke Treppen sie laufen können. Geringe körperliche Belastbarkeit wurde als Unfähigkeit 4 Blöcke zu gehen und 2 Etagen Treppen zu steigen definiert. Patienten, die von einer geringeren körperlichen Kapazität berichteten, erlitten häufiger perioperative Komplikationen (20,4% zu 10,4%). Diese Assoziation bestand auch nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren, wie Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Rauchen.[76] Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist durch folgende Faktoren limitiert: Erstens wurde hier mit 26 verschiedenen Komplikationen ein breites Spektrum an Ereignissen erfasst und neben kardiovaskulären auch pulmonale und Infekt bedingte Komplikationen eingeschlossen. Zweitens fehlten definierte Ein- und Ausschlusskriterien. Drittens stellen die untersuchten Patienten (mehrheitlich weiblich, mittleres Alter 63 Jahre) eine Niedrig-Risiko-Kohorte mit einer geringen Anzahl kardialer Komplikationen dar. Hinzu kommt außerdem, dass die alleinige Feststellung der körperlichen Belastbarkeit, anhand der Frage nach Treppensteigen und Distanzen zu gehen, die Evaluierung jener Patienten ausschließt, denen dies aus nicht-kardiovaskulären Gründen, wie beispielsweise Knie- oder Hüftgelenksarthrose, nicht möglich ist. So müsste eine Kombination von Fragen zu verschiedenen Tätigkeiten erfragt werden, um die Verzerrung durch muskulär und neurologisch bedingten Einschränkungen möglichst gering zu halten.

Die rein subjektive Einschätzung der Belastbarkeit des Patienten durch den Anästhesiologen und die nicht standardisierte Einstufung anhand von Vergleichsaktivitäten, zeigen sich beide als fehleranfällig.

Die dritte Möglichkeit der präoperativen Erfassung der körperlichen Belastbarkeit anhand anamnestischer Angaben erfolgt anhand validierter Scores, wie z.B. dem, ursprünglich für ein nicht operatives Setting entwickelten, DASI:

Die Korrelation des *Duke Activity Status Index* (DASI) mit der getesteten körperlichen Belastbarkeit, in einem nicht kardiochirurgischen operativen Setting, konnte 2008 in einer kleinen Kohorte validiert werden.[71] Die METS Studie zeigte eine schwach positive Korrelation zwischen DASI Score und Sauerstoffspitzenverbrauch (Spearman

Korrelationskoeffizient  $\rho=0,43$ ,  $p<0,0001$ ). In der untersuchten kardiovaskulären Risikokohorte (mittleres Alter 65 Jahre, 91% ASA 2 oder 3) füllten 1.396 Patienten vor ihrer nicht kardiovaskulären Operation den Fragebogen des DASI aus. Es wurde ein postoperatives systematisches Myokardinfarkt Screening durchgeführt. Verglichen mit der reinen Evaluation anhand des RCRI zeigte sich eine adjustierte Odds Ratio von 0,91 (95%-KI [0,83–0,99];  $p=0,03$ ) für 30-Tages-Mortalität und Myokardinfarktinzidenz.[59]

Die Autoren untersuchten diesen Zusammenhang in einer Substudie genauer. Sie schlossen 1.546 Patienten (mittleres Alter 64 Jahre, 41% weiblich) der METS Studienkohorte ein. Anders als bei der Hauptstudie wurden auch Patienten eingeschlossen, die sich keiner kardiovaskulären Belastbarkeitstestung unterzogen. Die Autoren zeigten eine signifikante Assoziation zwischen DASI und 30-Tages-Mortalität und Myokardinfarktinzidenz (OR für 30-Tages Mortalität oder *myocardial injury* 0.97 (95%-KI [0,96;0,99]) pro Zunahme des DASI um 1 Punkt über einen Wert von 34,  $p=0,002$ ). Sie empfahlen einen DASI Wert von 34 als Schwellenwert für ein erhöhtes perioperatives kardiovaskuläres Risiko. Patienten mit einem DASI von 34 oder geringer (32% der untersuchten Kohorte) hatten verglichen mit dem Maximalwert von 58,2 eine Odds Ratio von 1,97 (95% KI [1,28-3,04]) für den primären Endpunkt 30-Tages-Mortalität und *myocardial injury*. [77] Ein Wert von 34 im DASI entspricht laut empfohlener Formel etwa 7 METs. In der METS Studie korrelierte er mit einem Sauerstoffspitzenverbrauch von 17-18ml/kg/min (5 METs entsprechend). [59, 77] Beide ermittelten Werte sind höher als der von Leitlinien empfohlene Cut-Off Wert von 4.

So zeigt sich, dass kardiovaskuläre Komplikationen nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere perioperative Myokardinfarkte, in der älter werdenden Bevölkerung eine große Rolle spielen. Bisher ist es noch nicht gelungen eine adäquate Möglichkeit der präoperativen Risikoeinschätzung zu etablieren, die sowohl eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist als auch für den praktischen Klinikalltag geeignet ist. Studien zeigten, dass die körperliche Belastbarkeit mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, auch wenn diese nicht ergometrisch getestet, sondern anhand standardisierter und validierter Scores ermittelt wird. Es fehlt jedoch Evidenz für den von Leitlinien empfohlenen Cut-Off Wert von 4 METs, sowie ein validierter, leicht auszufüllender Fragebogen, der überregional und trotz unterschiedlicher Kulturen in Europa, in der präoperativen kardiovaskulären Risikoevaluierung anhand der körperlichen Belastbarkeit einsetzbar ist.

## 1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwieweit in einer Mittel- bis Hochrisikopopulation anamnestisch (anhand eines standardisierten Fragebogens mit Alltagsaktivitäten als Vergleichsaktivitäten) erhobene körperliche Belastbarkeit zur präoperativen Risikoevaluierung vor nicht kardiochirurgischen Eingriffen beitragen kann. Dazu wird

- die Prävalenz verschiedener Belastbarkeitsstufen (METs) ermittelt.
- untersucht, ob die so ermittelte körperliche Belastbarkeit mit
  - a) perioperativen kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität
  - b) allgemeinen schwere Komplikationen

in einem Zeitraum von 30 Tagen nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist.

- geprüft, ob der in Leitlinien vorgeschlagene *Cut-Off* Wert von  $\leq 4$  METs für eine geringe körperliche Belastbarkeit bestätigt werden kann.

## **2 Methodik**

### **2.1 Allgemeiner Studienaufbau**

Die Erhebung der Daten, auf denen diese Arbeit basiert, war Teil der internationalen prospektiven Kohortenstudie MET-Repair (*REevaluation for Perioperative cArdiac Risk*, Studienregistrierungsnummer: NCT03016936). Die Studie wurde durch die europäische Gesellschaft für Anästhesie (ESA) gesponsert. Der folgende Methodenteil basiert auf ihrem Studienprotokoll[3] und orientiert sich an der STROBE Checkliste.

Die Datenerhebung fand in der Uniklinik Düsseldorf statt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sprach am 30.05.2017 ein positives Ethikvotum (Studiennummer 5859R) aus. Patienten mit mittlerem bis erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil, die für eine nicht kardiochirurgische Operation geplant waren, wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite im Zeitraum von Juni 2017 bis April 2018 gescreent und über die Studie informiert. Nach freiwilliger, schriftlicher Einwilligung wurden sie gebeten einen Fragebogen zu ihrer alltäglichen körperlichen Belastbarkeit auszufüllen. Prä-, intra- und postoperative Daten wurden in einer zentralen, individuell Passwort-geschützten, Online-Datenbank in pseudonymisierter Form festgehalten. Im Zuge des Datenschutzes wurden außerdem alle Daten in Papierform verschlossen und nur dem Studienpersonal zugänglich, sowie getrennt von den Identifikationsunterlagen verwahrt. Der Follow-Up Zeitraum betrug 30 Tage. Nach der zentralen Datenreinigung wurden die Daten des Standortes Uniklinik Düsseldorf analysiert. Da keine Studien bezogenen Interventionen und lediglich die Befragung anhand eines Fragebogens durchgeführt wurde, war die Studienteilnahme mit keinem zusätzlichen Risiko für den Patienten behaftet.

### **2.2 Patientenkollektiv**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen werden konnten Patienten,

- welche mindestens 45 Jahre alt, für eine elektive, stationäre, nicht kardiochirurgische Operation geplant wurden und bei denen sich ein RCRI von mindestens 2 oder ein NSQIP MICA von mindestens 1,0 % ermitteln lies
- oder welche mindestes 65 Jahre alt waren und sich einer Mittel- oder Hochrisiko-Operation unterzogen.[3]

Die Operationsrisiken wurden anhand von Evidenz-basierter Literatur in drei Kategorien eingeteilt (siehe Anhang A).

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn es sich um einen nicht-elektiven Eingriff handelte, d.h. die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Eingriff 72 Stunden unterschritt. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, welche 30 Tage präoperativ an einem akuten Koronarsyndrom, einer dekompensierten Herzinsuffizienz litten oder innerhalb von 7 Tagen präoperativ einen Schlaganfall erlitten. Ambulante, kardiochirurgische und ophthalmologische Operationen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Auch ausgeschlossen wurden Patienten, welche aufgrund von schwerwiegender chronischer Erkrankung (wie Polio oder Querschnittslähmung) nicht laufen konnten. Orthopädische Einschränkungen, die teilweise die Indikation zur Operation darstellten, waren explizit kein Ausschlusskriterium. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, welche nicht fähig waren, z.B. durch Sprachbarriere, den Fragebogen zu vervollständigen sowie nicht einwilligungsfähige Patienten. Patienten mit mehreren Eingriffen wurden nur einmal in die Studie aufgenommen.[3]

### **2.2.3 Screening und Rekrutierung**

Das Screenen der Patienten wurde durch Doktoranden und eine *Study Nurse* durchgeführt. Im Rahmen der präoperativen Prämedikationsvisite wurde täglich eine Liste aller terminierten Patienten erstellt, welche mindestens 45 Jahre alt und für einen nicht kardiochirurgischen Eingriff geplant waren. Die Patienten wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Für die Studie in Frage kommende Patienten erhielten Informationsmaterial und wurden durch einen Anästhesisten über Durchführung und Zielsetzung der MET-Repair Studie ausführlich aufgeklärt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig ist, sich die Behandlung in keiner Weise ändert, eine Nicht-Teilnahme keinerlei negative Konsequenzen hat sowie, dass ein Austreten aus der Studie jederzeit und ohne Nennung von Gründen möglich ist und alle Daten pseudonymisiert werden. Der Patient durfte etwaige Bedenken äußern und Fragen stellen. Es wurde ausreichend Bedenkzeit eingeräumt, um eine informierte Entscheidung zu treffen. Nach schriftlicher Einwilligung in die Studie, wurden die Patienten gebeten, einen zweiseitigen Fragebogen zu ihrer körperlichen Belastbarkeit im Alltag auszufüllen.[3] Die Patienten erhielten eine Kopie ihrer Einwilligung.

Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht in die Prämedikationsambulanz kommen konnten, wurden am Bett besucht und nach Aufklärung und Einwilligung dort in die Studie eingeschlossen.

## **2.3 Variablen und Datenerhebung**

### **2.3.1 Unabhängige Variable und Durchführung der Befragung**

Alle Patienten wurden gebeten einen zweiseitigen Fragebogen auszufüllen. Der 2021 validierte[2] Fragebogen (siehe Anhang B) enthielt eine Auflistung verschiedener alltäglicher, körperlich belastender Tätigkeiten. Die Zuordnung der METs zu den erfragten Aktivitäten erfolgte anhand des *Compendiums of Physical Activities*[64] – für diese waren Patienten verblindet. METs, erhoben anhand dieses Fragebogens, stellen die einzige unabhängige Variable dar. Mehrere Aktivitäten, welchen den gleichen METs entsprachen, wurden als eine Frage zusammengefasst, so kann der Einfluss durch muskuloskelettale oder neuronale Einschränkungen möglichst geringgehalten und verschiedene häuslicher Situationen (z.B. Leben in einer Wohnung ohne Garten) oder Freizeitgestaltungen berücksichtigt werden. Ferner sinkt das Risiko einer Ergebnisverzerrung durch die einfache Tatsache, dass der Patient eine Tätigkeit nicht kennt oder ausprobiert hat, beispielsweise weil sie in seinem soziokulturellen Umfeld nicht verbreitet ist. Die sich so ergebenden 10 Aktivitätsgruppen wurden ungeordnet nacheinander abgefragt, sodass der Patient nicht von der Reihenfolge auf die Wertigkeit schließen konnte. Der Patient wurde gebeten anzukreuzen, welche Tätigkeiten er dreißig Tage präoperativ noch ausführen konnte. Dabei war es ausreichend, wenn jeweils eine der gleichwertig eingestuften Tätigkeiten ausführbar war.

Im Falle von widersprüchlichen Angaben der körperlichen Belastbarkeit, ging die geringere Angabe in die Hauptanalyse ein. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Auswertung erneut anhand des am höchsten angegebenen METs durchgeführt.

### **2.3.2 Baseline characteristics und Covariablen als mögliche Confounder**

Zur Datenerhebung von grundlegenden Eigenschaften (*baseline characteristics*, Tabelle 3) und Covariablen als mögliche Confounder wurde das von der Uniklinik verwendete System „Medico“ verwendet. Die Daten wurden aus Arztbriefen, Prämedikations- und Narkoseprotokollen, Labor- und Fachbefunden, sowie aus dem eArchiv gesammelt.

Wenn nötig wurden Berichte aus anderen Krankenhäusern und Fachpraxen angefragt. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert.

<b>Eigenschaft</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Alter</b>	Männlich/weiblich
<b>Funktioneller Status</b>	Unabhängig/teilweise abhängig/abhängig
<b>ASA</b>	I - V
<b>Diabetes mellitus</b>	Orale Antidiabetika- oder Insulin-Therapie
<b>Hypertonie</b>	Medikamentöse Therapie oder ärztlich dokumentierte Diagnose
<b>Herzinsuffizienz</b>	Medikamentöse Therapie oder ärztlich dokumentierte Diagnose
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	Medikamentöse Therapie oder ärztlich dokumentierte Diagnose
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	Dokumentierte Diagnose
<b>pAVK</b>	Dokumentierte Diagnose
<b>Z.n. Schlaganfall</b>	Dokumentierte Diagnose
<b>COPD</b>	Medikamentöse Therapie oder ärztlich dokumentierte Diagnose
<b>Aktive maligne Erkrankung</b>	Dokumentierte Diagnose
<b>Präoperative Dialysepflicht</b>	Dokumentierte Diagnose

Tabelle 3: **Baseline Characteristics**

Im Rahmen der Studie präoperativ erhobene patientenbezogene Daten

## 2.4 Endpunkte und Follow Up

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (*major adverse cardiovascular events* [MACE]) innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und der 30-Tages-Mortalität zusammengesetzt. Die untersuchten kardiovaskulären Ereignisse waren namentlich: nichtfataler Herzstillstand, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz, welche eine Hospitalisation, eine Aufnahme auf einer Überwachungs- oder Intensivstation erforderte oder einen bestehenden Aufenthalt verlängerte. Als nichtfataler Herzstillstand wurde hier die erfolgreiche Reanimation bei dokumentiertem oder anzunehmendem Kammerflimmern, anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität bezeichnet, welche eine CPR, medikamentöse Therapie oder eine kardiale Defibrillation erforderlich machte oder die entsprechende ärztlich gestellte, dokumentierte Diagnose. Die Definition des akuten Myokardinfarktes richtete sich nach der dritten universellen Definition nach Thygesen *et al.*[26] Ein Schlaganfall wurde als das Auftreten eines fokal neurologischen Defizites, mit

länger als 24 Stunden anhaltender Symptomatik oder der bestätigten Diagnose in einem Arztbrief, definiert. Für den Endpunkt „Herzinsuffizienz, welche eine (längere) intensivmedizinische Betreuung erforderte“, war mindestens ein klinisches Symptom, sowie ein radiologischer Nachweis nötig, alternativ die dokumentierte Diagnose durch den behandelnden Arzt, sowie einen Vermerk, dass die Herzinsuffizienz der ausschlaggebende Grund für eine Verlegung oder einen verlängerten Aufenthalt (mindestens 24 Stunden) auf der Intensivstation war.[3]

#### Sekundärer Endpunkt

Den sekundären Endpunkt bildeten schwere postoperative Komplikationen, definiert als mindestens Kategorie drei nach der *Clavien Dindo* Klassifikation (überarbeitete Version aus dem Jahr 2004[1], vgl. Tabelle 4).[3]

<b>Klasse</b>	<b>Definition</b>
<b>I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne, dass eine pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung notwendig wird. In dieser Klasse erlaubt sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie, sowie im Bett behandelbare Wundinfektionen
<b>II</b>	Komplikation, die einer pharmakologischen Therapie bedarf, welche über die in Klasse I erlaubten Substanzen hinausgeht
<b>III</b>	Komplikation, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedarf
<b>IIIa</b>	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
<b>IIIb</b>	Intervention unter Allgemeinanästhesie
<b>IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS Komplikationen) mit notwendiger intensivmedizinischer Betreuung
<b>IVa</b>	Versagen eines Organs (inkl. Dialyse)
<b>IVb</b>	Multiorganversagen
<b>V</b>	Tod des Patienten

Tabelle 4: **Clavien Dindo Klassifikation**

Klassifikation postoperativer Komplikationen, adaptiert nach Dindo et al.[1]

## Follow-Up

Zusätzlich zur Sichtung aller relevanten schriftlichen intra- und postoperativen Unterlagen wurde ein Follow-Up am 30. postoperativen Tag durchgeführt. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt bereits entlassen worden waren, wurden telefonisch kontaktiert und nach aufgetretenen Komplikationen gefragt. Konnte der Patient nicht erreicht werden, wurde es in den Folgetagen und -wochen erneut versucht. War der Patient telefonisch nicht kontaktierbar, wurde der Hausarzt kontaktiert. Hierzu hatte der Patient im Vorhinein ebenfalls sein Einverständnis gegeben. Sollte der Patient 30 Tag nach dem Eingriff noch stationär sein, wurde das Follow-Up persönlich auf der jeweiligen Station durchgeführt. Befand sich der Patient nach Entlassung innerhalb des 30-tägigen Zeitraums erneut in einer anderen Klinik in stationärer Behandlung, wurden die jeweiligen Entlassungsunterlagen angefordert.

## **2.5 Strategien zur *Bias*-Minimierung**

Potenzielle *Bias* wurden wie folgt minimiert: Um den *selection bias* so gering wie möglich zu halten, wurden breite Einschlusskriterien gewählt. Patienten wurden konsequent systematisch gescreent und es wurden maximale Bemühungen angestellt den überwiegenden Großteil aller, für die Studie in Frage kommender, Patienten einzuschließen. So wurde versucht, auch jene Patienten einzuschließen, die auf Grund ihrer körperlichen Verfassung nicht in die Prämedikationsambulanz kommen konnten und am Bett prämediziert wurden. Um einem möglichen *misclassification bias* bezüglich des Outcomes entgegenzuwirken, wurden alle primären Endpunkte von einem erfahrenen, mit dem Studienprotokoll gut vertrauten, Anästhesisten, unter Einsicht aller klinischen Unterlagen, überprüft. Um den *misclassification bias*, die körperliche Belastbarkeit betreffend, gering zu halten, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und statt dem in der Hauptanalyse verwendeten geringsten angegebenen MET, das höchste dokumentierte MET analysiert. Für jede Belastbarkeitsstufe wurden mehrere gleichwertige Aktivitäten angegeben, um Fehlangaben durch muskuloskelettale Einschränkungen oder soziokulturelle Einflüsse (spezifische Aktivität nicht bekannt oder wenig verbreitet) möglichst gering zu halten. In einer Zusatzfrage wurde explizit nach muskuloskelettalen oder neurologischen Einschränkungen gefragt. Ein weiterer möglicher *misclassification bias* besteht in dem fehlenden Myokardischämie-Screening und folglich dem Übersehen asymptomatischer Myokardinfarkte. Allerdings wird in der entsprechenden Leitlinie der ESA von einem systematischen postoperativen

Myokardinfarkt-Screening abgeraten, sodass die Ergebnisse den klinischen Alltag weitestgehend widerspiegeln.

## **2.6 Datenverarbeitung**

### **2.6.1 Datenspeicherung und -sicherheit**

Die ermittelten prä-, intra- und postoperativen Daten wurden zunächst in einer *Case Report Form* in Papierform festgehalten und später als *eCRF* einer zentralen Online-Datenbank (*Open Clinica*, Version 3.1) zugeführt. Alle Unterlagen in Papierform wurden verschlossen und nur dem Studienpersonal zugänglich verwahrt. Die jeweiligen Identifikations-Unterlagen wurden separat von den ermittelten Daten gelagert. Die individuell Passwort-geschützte Online-Datenbank erfüllt alle Vorgaben des europäischen Datensicherungsgesetzes und den Normen der *good clinical practice*. Beides geschah in pseudonymisierter Form. Die CRFs in Papierform werden für 10 Jahre verschlossen und nur für befugtes Studienpersonal zugänglich aufbewahrt.

Nach Datenreinigung mit automatischer Prüfung von widersprüchlichen Daten anhand automatischer Folgerichtigkeits-Prüfungen und eines festen *Data Cleaning* Protokolls (durch die Europäische Gesellschaft für Anästhesie in Brüssel), wurden die Daten des Standortes Düsseldorf ausgewertet.

### **2.6.2 Datenauswertung**

Die Analyse wurde anhand eines prädefinierten Analyseplans durchgeführt, welcher auf dem MET-Repair Studienprotokoll[3] basiert. Die Analyse wurde als *complete case analysis* durchgeführt, sodass Patienten mit fehlenden Daten von Interesse und unvollständigem Follow-Up ausgeschlossen wurden. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, im Zuge derer die Prävalenz körperlicher Belastbarkeit und grundlegende Eigenschaften der untersuchten Mittel- bis Hoch-Risiko-Kohorte beschrieben wurden. Dazu gehörten die in Tabelle 3 aufgeführten *Baseline Characteristics* sowie Art und Risiko der durchgeführten, nicht-kardiochirurgischen Eingriffe. Außerdem wurde das Auftreten des zusammengesetzten primären Endpunktes, der unter 2.4 aufgeführten einzelnen MACE und des sekundären Endpunktes beschrieben.

Im zweiten Schritt wurden die grundlegenden Eigenschaften der Patienten mit aufgetretenem Ereignis mit jenen der restlichen Kohorte verglichen.

Das Prüfen der Trennschärfe von körperlicher Belastbarkeit für den primären und sekundären Endpunkten erfolgte anhand der AUC (95%-KI) der Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve). METs wurden anhand des von den beiden Leitlinien vorgeschlagenen Cut-Offs von 4 dichotomisiert. METs als dichotomisierte Variable wurde in ein multivariablen logistisches Regressionsmodell eingeführt. Hier wurden die prädefinierten Risikofaktoren Alter und ASA Klassifikation (dichotomisiert bei  $\geq$  III) eingeschlossen.

Die Modell Kalibrierung wurde anhand des Hosmer Lemeshow-Tests geprüft.

Im Falle unvollständig ausgefüllter Fragebögen wurde für die Hauptanalyse die, hinsichtlich des metabolischen Äquivalents am niedrigsten eingestufte, dem Patienten noch mögliche Belastung, gewertet. In der sich anschließenden Sensitivitätsanalyse wurde statt des geringsten, das maximale MET analysiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Daten

##### 3.1.1 Grundeigenschaften der Gesamtkohorte und Prävalenz der Ereignisse

		Gesamtkohorte		Kardiovaskuläre Komplikation		Keine Kardiovaskuläre Komplikation	
		Total	Prozent	Total	Prozent	Total	Prozent
<b>Gesamt</b>		636	100%	37	100,0%	599	100,0%
<b>Geschlecht</b>	<b>Männlich</b>	383	60,2%	22	59,5%	361	60,3%
	<b>weiblich</b>	253	39,8%	15	40,5%	238	39,7%
<b>Funktio- neller Status</b>	<b>unabhängig</b>	488	76,7%	25	67,6%	463	77,3%
	<b>teilweise abh.</b>	130	20,4%	11	29,7%	119	19,9%
	<b>abhängig</b>	18	2,8%	1	2,7%	17	2,8%
<b>ASA</b>	<b>I</b>	18	2,8%	0	0,0%	18	3,0%
	<b>II</b>	152	23,9%	3	8,1%	149	24,9%
	<b>III</b>	382	60,1%	29	78,4%	353	58,9%
	<b>IV</b>	83	13,1%	5	13,5%	78	13,0%
<b>Vorerkrankungen</b>	<b>Diabetes</b>	120	18,9%	8	21,6%	112	18,7%
	<b>Hypertonie</b>	469	73,7%	31	83,8%	438	73,1%
	<b>Herzinsuffizienz</b>	56	8,8%	6	16,2%	50	8,4%
	<b>KHK</b>	210	33,0%	17	46,0%	193	32,2%
	<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	98	15,4%	5	13,5%	93	15,5%
	<b>pAVK</b>	104	16,4%	10	27,0%	94	15,7%
	<b>Z.n. Schlaganfall</b>	91	14,3%	6	16,2%	85	14,2%
	<b>COPD</b>	87	13,7%	6	16,2%	81	13,5%
	<b>aktive maligne Erkrankung</b>	258	40,6%	16	43,2%	242	40,4%
	<b>Präoperative Dialysepflicht</b>	19	3,0%	4	10,8%	15	2,5%
<b>postoperative Intensivüberwachung</b>		278	43,7%	33	89,2%	245	40,9%

Tabelle 5: **Eigenschaften der Kohorten**

Vergleich verschiedener Eigenschaften der Gesamtkohorte, sowie für die Kohorten mit und ohne Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen (zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Ereignis und Mortalität)

Von den 651 am Standort Düsseldorf teilnehmenden Patienten gingen 636 Fälle in die Analyse ein. Bei den restlichen 15 Fällen (2,3%) fehlten Covariablen. Die Patienten waren zwischen 46 und 93, im Mittel 72, Jahre alt (Std-Abw. 8,4). 60,22% waren männlich. Der Großteil der Patienten war funktionell unabhängig (76,73%) und wurde der ASA Kategorie III zugeordnet (60,06%). Tabelle 5 fasst weitere Eigenschaften der Kohorte zusammen.

		Kardiovaskuläre Komplikation		Keine Kardiovaskuläre Komplikation		Eingriffsbezogenes Risiko einer kardiovaskulären Komplikation
		Total	Prozent	Total	Prozent	
<b>Gesamt</b>		37		599		
<b>Eingriffsrisiko</b>	gering	2	5,4%	94	15,7%	2,1%
	mittel	20	54,1%	404	67,5%	4,7%
	hoch	15	40,5%	101	16,9%	12,9%

Tabelle 6: **Eingriffsrisiko**

Vergleich der Verteilung der Eingriffsrisiken der beiden Kohorten mit bzw. ohne Auftreten des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität) sowie die Ereignisraten in den jeweiligen OP-Risiko-Einstufungen (rechte Spalte)

Mehr als die Hälfte der durchgeführten Eingriffe (424) wurden einem mittleren Risiko zugeschrieben (66,7%). 116 Hoch-Risiko-Eingriffe (18,2%) und 96 Niedrig-Risiko-Eingriffe (15,1%) wurden durchgeführt. Knapp ein Viertel der Eingriffe (23,4%) waren viszeralchirurgisch, gefolgt von Eingriffen des Zentralen Nervensystems (17%) und der Gefäßchirurgie (15,9%). 11,8% der Eingriffe wurden an der Wirbelsäule durchgeführt, 9,3% orthopädisch und 10,1% urologisch. Tabelle 7 gibt einen weiteren Überblick über die Eingriffslokalisierung.

<b>Viszeralchirurgie</b>	149	23,4%
<b>Gefäßchirurgie</b>	101	15,9%
<b>Zentrales Nervensystem</b>	108	17,0%
<b>Brust</b>	1	0,2%
<b>HNO</b>	51	8,0%
<b>Gynäkologisch</b>	5	0,8%
<b>orthopädisch und nicht-gefäßchirurgische Extremitäten</b>	59	9,3%
<b>Haut</b>	5	0,8%
<b>Wirbelsäule</b>	75	11,8%
<b>Thorax (Nicht-ösophageal)</b>	18	2,8%
<b>Urologisch</b>	64	10,1%

Tabelle 7: **Eingriffslokalisierung**

Verteilung der Lokalisationen der durchgeführten Operationen

Von den 636 eingeschlossenen Patienten erlitten 23 ein als MACE definiertes schweres kardiovaskuläres Ereignis. 18 Patienten verstarben, von denen 4 zuvor ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. So ergab sich eine Inzidenz von 5,82% für den kombinierten primären Endpunkt. Die Kohorte mit kardiovaskulärer Komplikation zeigt einen größeren Anteil an höherer ASA Klassifikation ( $\geq$  III) und Vorerkrankungen (vgl. Tabelle 5). Betrachtet man die Risiken der durchgeführten Eingriffe, zeigt sich, dass die Ereignisrate mit der Risiko-Stufe ansteigt. Die wenigsten Ereignisse traten bei Niedrig-Risiko-Eingriffen auf (2,1%). Das Risiko stieg auf 4,7% für Mittel-Risiko-Eingriffe und 12,9% für Hoch-Risiko-Eingriffe (vgl. Tabelle 6).

### 3.1.2 Körperliche Belastbarkeit als METs

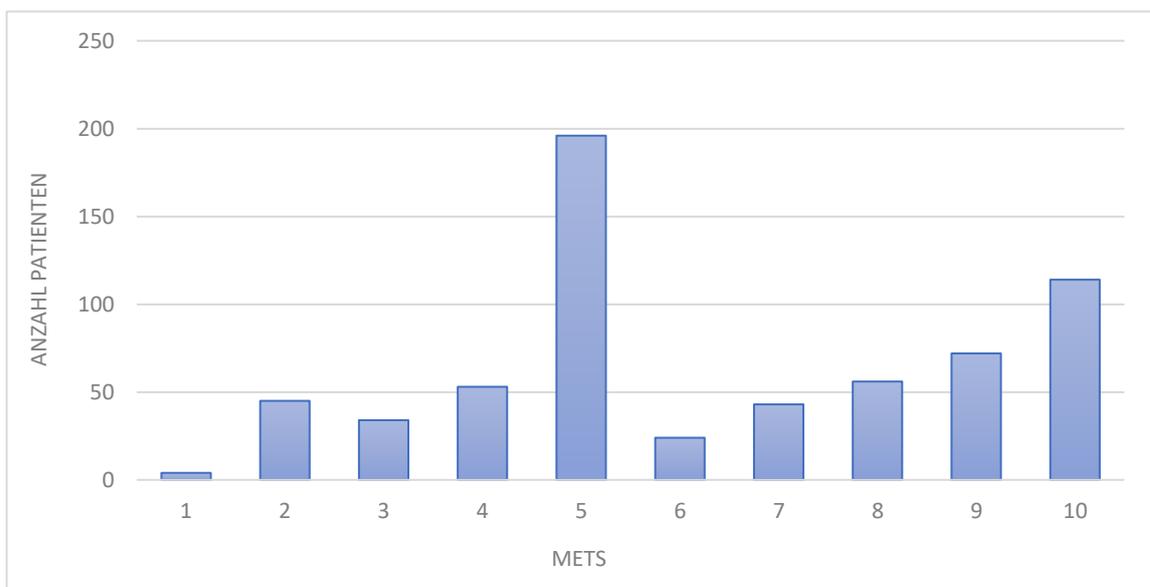


Abb. 1: **Prävalenz körperlicher Belastbarkeit als METs**

Vergleichende Ansicht der Prävalenz der einzelnen Belastbarkeitsstufen als METs. Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten mit einer Belastbarkeit von 5 METs, sowie der kleine Anteil an Patienten mit einer geringen Belastbarkeit ( $\leq$  4 METs).

Abbildung 1 zeigt die sich aus den Fragebögen ergebene Prävalenz der unterschiedlichen Stufen körperlicher Belastbarkeit. Im Median betrug die körperliche Belastbarkeit 5 METs (1. Quartil: 5, 3.Quartil: 9, IQR 4). Etwa ein Drittel der Patienten schätzten ihre Belastbarkeit mittels Fragebogen als 5 METs ein (30,6%). 17,8% der Patienten bejahten alle Fragen und schätzten so ihre Belastbarkeit als 10 METs ein. Betrachtet man die Prävalenz, dichotomisiert anhand der durch die Leitlinien vorgeschlagenen Cut-Off-Werte, zeigt sich, dass weniger als ein Viertel der Kohorte ihre

Belastbarkeit als gering einschätzten (21,2% nach ESA Definition ( $\leq 4$ ) bzw. 12,9% nach AHA Definition ( $< 4$ )).

Die Kreuztabelle der minimalen und maximalen Belastbarkeit (Tabelle 8) zeigt eine Inkonsistenz der Antworten insbesondere bei den Fragen mit 5 bis 7 METs. Patienten gaben dementsprechend an, Tätigkeiten der Belastbarkeitsstufen 5 und 7 METs ausführen zu können, während sie dies bei 6 METs Tätigkeiten verneinten.

		Maximale Belastbarkeit (METs)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Minimale Belastbarkeit (METs)	1	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	2	0	21	0	11	6	2	3	2	0	0
	3	0	0	14	0	17	1	1	0	1	0
	4	0	0	0	32	0	2	10	5	1	3
	5	0	0	0	0	78	0	46	42	22	8
	6	0	0	0	0	0	14	0	6	3	1
	7	0	0	0	0	0	0	27	0	14	2
	8	0	0	0	0	0	0	0	53	0	3
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	72	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	114

Tabelle 8: **Kreuztabelle minimale/maximale körperliche Belastbarkeit**

Verteilung der körperlichen Belastbarkeit als METs der Sensitivitätsanalyse (maximale Belastbarkeit) im Gegensatz zur Hauptanalyse (minimale Belastbarkeit). Auffällig ist die hohe Anzahl an Patienten, deren minimale Belastbarkeit (letzte Ja-Antwort vor einer Nein-Antwort) fünf METs beträgt, während die maximale Belastbarkeit (höchste Ja-Antwort) zwischen sieben und zehn METs liegt (blaue Umrandung).

## 3.2 Assoziation zwischen METs und primärem sowie sekundärem Endpunkt

### 3.2.1 Univariate kontinuierliche Analyse für den primären Endpunkt

Die körperliche Belastbarkeit als METs wurde zunächst univariat kontinuierlich analysiert. Die Belastbarkeit konnte signifikant mit dem zusammengesetzten primären Endpunkt assoziiert werden. Es ergab sich eine OR von 0,83 (95%-Konfidenzintervall [0,723; 0,954], p-Wert = 0,008). Das heißt, pro 1 MET verminderter Belastbarkeit stieg das Risiko in den ersten 30 postoperativen Tagen ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder zu versterben um 17%. Abbildung 2 zeigt die zugehörige ROC-Kurve. Die Trennschärfe war limitiert. Die AUC beträgt 0,626 (95%-Konfidenzintervall [0,529; 0,729]). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte keine Hinweise auf eine Miskalibrierung ( $\chi^2(5) = 3,608$ , p = 0,607).

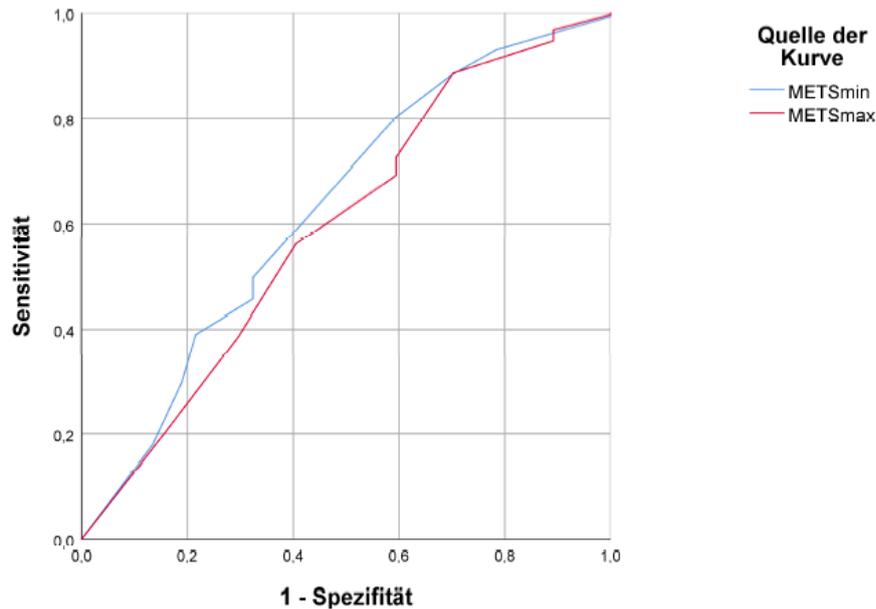


Abb. 2: **ROC-Kurve primärer Endpunkt**

Grenzwertoptimierungskurven (*receiver operating characteristic*) der minimalen (blaue Kurve) und maximalen METs (rote Kurve) für den primären Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität

### 3.2.2 Anwendung und Prüfung der Cut-Off Werte der Leitlinien

#### ESA

Die europäische Gesellschaft für Anästhesiologie definiert eine gute körperliche Belastbarkeit als mehr als 4 METs (>4METs). Die statistische Analyse wurde erneut anhand dieses Cut-Off Wertes für minimale METs durchgeführt. Hier zeigte sich eine signifikante OR von 0,307 (95%-Konfidenzintervall [0,492; 0,695]). Eine, anhand der ESA definierte, gute körperliche Belastbarkeit konnte also mit einer 70-prozentigen Risikoreduktion für schwere postoperative kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität assoziiert werden.

#### AHA

Die *American Heart Association* hingegen definiert eine gute körperliche Belastbarkeit als mindestens 4 METs ( $\geq$  4METs, schließt also im Gegensatz zur ESA eine Belastbarkeit von 4 METs in die Definition mit ein). Hier zeigte sich eine signifikante OR von 0,361 (95%-Konfidenzintervall [0,184; 0,718]).

### 3.3 Multivariate Analyse

Die, anhand der beiden – von den Leitlinien vorgeschlagenen – *Cut-Off*-Werte dichotomisierten, METs wurden in ein multivariablen logistisches Regressionsmodell eingefügt. Um ein robustes, aussagekräftiges Modell zu erstellen, wurden bei der geringen Anzahl an Events nur zwei mögliche Covariablen gewählt. So wurden die prädefinierten Risikofaktoren Alter (kontinuierlich) und ASA Klassifikation (dichotomisiert bei  $\geq$  III) eingeschlossen.

#### Dichotomisierung anhand des ESA *Cut-Offs*

Auch im multivariablen logistischen Regressionsmodell konnten die, anhand des ESA *Cut-Off*-Wertes dichotomisierten, METs mit schweren postoperativen kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität signifikant assoziiert werden (OR = 0,395; 95%-Konfidenzintervall [0,183; 0,849],  $p = 0,017$ ). Allerdings deutete der Hosmer-Lemeshow-Test auf eine Miskalibrierung des Modells hin ( $\chi^2 = 18,008$ ,  $p = 0,021$ ).

#### Dichotomisierung anhand des AHA *Cut-Offs*

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die multivariate Analyse des AHA-*Cut-Off*-Wertes. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zum primären Endpunkt (OR = 0,439; 95%-Konfidenzintervall [0,218; 0,883],  $p = 0,021$ ).

Tabelle 9 fasst die statistischen Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der *Cut-Off*-Werte der Leitlinien für den Primären Endpunkt zusammen.

		<b>ESA <i>Cut-Off</i>-Wert</b>	<b>AHA <i>Cut-Off</i>-Wert</b>
<b>univariat</b>	OR, 95%-Konfidenzintervall	0,307 [0,492; 0,695], $p = 0,002$	0,361 [0,184; 0,718], $p = 0,004$
<b>multivariat mit ASA und Alter</b>	OR, 95%-Konfidenzintervall	0,395 [0,183; 0,849], $p = 0,017$	0,439 [0,218; 0,883], $p = 0,021$
	Hosmer-Lemeshow-Test	$\chi^2 = 18,008$ , $p = 0,021$	$\chi^2 = 12,137$ , $p = 0,145$

Tabelle 9: **Multivariate logistische Regression**

Ergebnisse der Analyse der, anhand der beiden Leitlinien dichotomisierten, METs in Bezug auf den primären Endpunkt

### 3.3.1 Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse wurde statt des minimalen das maximale MET analysiert. Die Analyse kam zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Hauptanalyse. Auch das maximale MET konnte mit dem primären Endpunkt assoziiert werden. Die Trennschärfe erwies sich als schlecht, der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine hohe Anpassungsgüte. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind in Tabelle 10 vergleichend zusammengefasst.

	minimale METS	maximale METs
<b>Odds Ratio</b>	0,83	0,86
- <b>95%-Konfidenzintervall</b>	[0,723; 0,954], p-Wert = 0,008	[0,752; 0,991], p-Wert = 0,036
<b>AUC</b>	0,626	0,594
- <b>95%-Konfidenzintervall</b>	[0,529; 0,729]	[0,492; 0,695]
<b>Hosmer-Lemeshow-Test</b>	$\chi^2(5) = 3,608, p = 0,607$	$\chi^2(5) = 6,554, p = 0,256$

Tabelle 10: **Sensitivitätsanalyse**

Statistische Ergebnisse für minimale (Hauptanalyse) und maximale METs (Sensitivitätsanalyse) in Bezug auf den primären Endpunkt im Vergleich

### 3.3.2 Sekundärer Endpunkt

Von den 636 Patienten, erlitten 113 eine allgemeine Komplikation, definiert als mindestens Kategorie 3 der Clavien Dindo Klassifikation und erfüllten damit den sekundären Endpunkt. Anders als beim primären Endpunkt, zeigte sich weder für minimale (AUC = 0,549; 95%-Konfidenzintervall [0,492; 0,606]), noch für maximale METs (AUC = 0,556; 95%-Konfidenzintervall [0,499; 0,614]) eine signifikante Assoziation.

Auch nach Dichotomisierung anhand der von der ESA und AHA definierten *Cut-Off*-Werte zeigte sich keine signifikante Assoziation zu allgemeinen schweren Komplikationen (ESA: OR = 0,936, 95%-Konfidenzintervall [0,513; 1,708], AHA: OR = 0,71, 95%-Konfidenzintervall [0,442; 1,141]).

## 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigte sich in der Hoch-Risiko-Kohorte eine Inzidenz von 5,82% für den primären und 17,77% für den sekundären Endpunkt. Nur weniger als ein Viertel der Patienten schätzten ihre körperliche Belastbarkeit anhand des Fragebogens als (anhand

der Leitlinien definiert) gering ein. Univariat kontinuierlich analysiert, zeigte die körperliche Belastbarkeit als METs eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt, allerdings mit einer schlechten Trennschärfe. Nach Anwendung der *Cut-Off*-Werte beider Leitlinien, zeigten die dichotomisierten METs auch im multivariablen logistischen Regressionsmodell mit Alter und ASA-Klassifikation eine signifikante Assoziation mit postoperativen, kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. Allgemeine schwere postoperative Komplikationen waren nicht mit der ermittelten körperlichen Belastbarkeit assoziiert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Das metabolische Äquivalent und kardiovaskuläre Ereignisse

Wie anhand aktueller Evidenz zu erwarten, stieg die Ereignisrate mit dem OP-Risiko (2,1% für Niedrig-Risiko-, 4,7% für Mittel- und 12,9% für Hoch-Risiko-Eingriffe). Im Vergleich zu der Ereignislosen-Kohorte, zeigte die Kohorte, die ein Ereignis erlitt, in nahezu allen erhobenen Vorerkrankungen einen höheren Anteil an erkrankten Patienten. Die Ausnahme bildet der stattgehabte Myokardinfarkt, bei welchem die Differenz allerdings sehr gering ausfiel (13,5 zu 15,5%). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten, koronarangiographisch therapiert wurden und so keine unerkannten Stenosen zurückbehielten sowie medikamentös eingestellt wurden. Hier müsste allerdings ein genauerer Blick auf den Infarktzeitpunkt geworfen werden. Dagegen spricht, dass die Kohorte mit kardiovaskulären Komplikationen auch einen erhöhten Anteil an Patienten mit einer diagnostizierten KHK aufwies.

89,2% der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis wurden postoperativ auf einer Intensivstation überwacht – in der anderen Kohorte waren es nur 40,9%. Hier zeigte sich, dass der Großteil der Patienten, die ein Ereignis erlitten perioperativ auch als Hoch-Risiko-Patienten eingeschätzt und entweder geplant oder nach intraoperativer Evaluation einer Intensivüberwachung zugeführt wurden.

#### Primärer Endpunkt

Die zunächst univariate Analyse der METs zeigte eine signifikante Assoziation mit dem zusammengesetzten Endpunkt. Eine um 1 MET verminderte Belastbarkeit konnte mit einem 17% erhöhten Risiko ein MACE zu erleiden oder zu versterben assoziiert werden (OR 0,83; 95%-Konfidenzintervall [0,723; 0,954], p-Wert = 0,008). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die signifikante Assoziation (OR 0,86; 95%-Konfidenzintervall [0,752; 0,991]). Die Trennschärfe war limitiert (AUC 0,626 (95%-Konfidenzintervall [0,529; 0,729])). Auch in einem multivariaten Modell mit den prädefinierten Risikofaktoren Alter und ASA-Klassifikation zeigte sich eine signifikante Assoziation (OR = 0,395; 95%-Konfidenzintervall [0,183; 0,849], p = 0,017, METs dichotomisiert anhand des Cut-Off Wertes der ESA).

Damit widersprechen die Ergebnisse denen von Wiklund *et al.* Die, im Rahmen ihrer Studie erhobene, körperliche Belastbarkeit war nur im univariaten Modell signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Daraufhin schlussfolgerten die Autoren, dass die

anamnestisch erhobene Belastbarkeit als METs in der präoperativen Risikoevaluierung keinen Informationszugewinn bringe.[75] Im Vergleich zeigte sich zwar eine ähnlich limitierte Trennschärfe (AUC 0,626, vgl. Wiklund *et al.*: 0,664 (Mortalität) und 0,524 (kardiale Komplikationen)[75]), METs konnten aber sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell mit kardiovaskulären postoperativen Ereignissen assoziiert werden. Folgende Unterschiede im Vorgehen können potentielle Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sein: Zunächst ist zu bedenken, dass das Vorgehen bei der Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit sich unterscheidet. Wiklund *et al.* ließen Anästhesisten die Belastbarkeit anhand einer Tabelle mit Vergleichsaktivitäten schätzen – wohingegen die Belastbarkeit in der MET-Repair Studie anhand eines definierten Fragebogens ermittelt wurde, sodass es sich hier um ein standardisiertes Vorgehen handelt. An der Einstufung bei Wiklund *et al.* waren insgesamt 42 Anästhesisten beteiligt. Die kumulative Verteilung der eingeschätzten METs zeigte große Unterschiede, diese waren deutlich größer als jene, der ASA Einstufung. Auch der Zeitraum der Einschätzung unterscheidet sich. Während die Evaluierung in der MET-Repair Studie maximal 30 Tage vor dem Eingriff stattfand, war dieser Zeitraum mit 8 Wochen bei Wiklund *et al.* etwa doppelt so groß. So besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich die Belastbarkeit bis zum Eingriff verändert haben könnte. Zweitens unterscheiden sich auch die Definition des Endpunktes und die Ereignisrate: Kardiale Komplikationen schlossen Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Herzstillstand, Akute Ischämie, Akutes Nierenversagen, Schlaganfall, respiratorische Insuffizienz, schwere Hypertension, peripherer Gefäßverschluss und Perikarderguss mit ein. Trotz der weiten Definition kardialer Komplikationen zeigte sich nur eine Ereignisrate von 1,58% (für Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität, vgl. MET-Repair Düsseldorf: 5,82%). Den Großteil der kardialen Komplikationen machten Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz aus. Die Myokardinfarktinzidenz lag bei nur 0,4%, sodass es sich um eine Niedrig-Risiko-Kohorte mit einer sehr geringen Ereignisrate handelte. Insbesondere Akutes Nierenversagen, Arrhythmien, respiratorische Insuffizienz und periphere Gefäßverschlüsse können viele nicht primär kardiale Ursachen (intraoperatives Volumenregime, Elektrolytstörungen, pulmonale Vorerkrankungen, Gefäßvorerkrankungen, Nikotinabusus, etc.) haben und sind daher möglicherweise deutlich weniger mit der Belastbarkeit assoziiert, als der perioperative Myokardinfarkt.

So legen die Ergebnisse der Düsseldorfer Kohorte nahe, dass die – hier standardisiert ermittelten – METs sehr wohl einen Informationszugewinn in der präoperativen Risikoevaluierung bringen. Die Ergebnisse der Studie sind allerdings ebenfalls limitiert durch die geringe Anzahl an Ereignissen. Aus diesem Grund konnten auch keine

weiteren Confounder als Alter und ASA Klassifikation geprüft und Subanalysen durchgeführt werden. Die Trennschärfe bleibt limitiert.

### Sekundärer Endpunkt

17,8% der Patienten erlitten eine schwere allgemeine Komplikation. Anders als beim primären Endpunkt, konnten die erhobenen METs in keiner Analyse mit dem sekundären Endpunkt assoziiert werden. Hier wurden viele Komplikationen eingeschlossen, die nicht unmittelbar mit dem kardiovaskulären System zu tun haben. Dazu zählen Revisionseingriffe bei Naht-Insuffizienzen, Nachblutungen, Infektionen und viele weitere Möglichkeiten. Diese Art von Komplikationen scheinen eher durch Operations-bedingte Risiken und andere Faktoren beeinflusst zu werden. Die Ergebnisse widersprechen damit den Ergebnissen von Reilly *et al.*, die die körperliche Belastbarkeit (ermittelt anhand der Fähigkeit Treppen steigen zu können) 1999 mit einem zusammengesetzten Endpunkt aus 26 verschiedenen Komplikationen assoziieren konnten[76].

### Anwendung der empfohlenen Cut-Off-Werte der Leitlinien

Sowohl die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Anästhesie, als auch die der amerikanischen Herz-Gesellschaft empfehlen die Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit in der präoperativen Risikoevaluierung. Die Ergebnisse zeigen, dass die körperliche Belastbarkeit und das kardiovaskuläre perioperative Risiko zusammenhängen und dass diese auch mittels eines standardisierten Fragebogens mit Alltagsaktivitäten erhoben werden kann und stützen so die Empfehlungen der Leitlinie.

Weiter Grund für Diskussion bleibt der optimale Cut-Off-Wert für eine geringe körperliche Belastbarkeit: Die publizierten empfohlenen Werte der Leitlinien von ESA und AHA unterscheiden sich um 1 MET ( $\leq 4$  MET und  $< 4$  MET) voneinander. Beide Cut-Off-Werte schnitten in der Analyse ähnlich ab: die derartig dichotomisierten METs konnten in der univariaten und multivariaten Analyse signifikant mit kardiovaskulären Ereignissen und 30-Tages-Mortalität assoziiert werden. Es zeigte sich jedoch auch eine schlechte Kalibrierung. Wijeysondera *et al.* schlugen basierend auf dem von ihnen beobachteten optimalen Cut-Off-Wert der präoperativen Verwendung des DASI 5 (korrelierend mit einem Sauerstoffspitzenverbrauch von 17-18ml/kg/min) oder 7 METs (Umrechnung der DASI Punkte in METs mit empfohlener Formel) als Cut-Off-Werte vor.[77]

So ist auch hier weitere Forschung notwendig, um den optimalen Cut-Off-Wert zu ermitteln. Dafür ist eine größere Kohorte notwendig.

## **4.2 Fragebogen zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit**

Die Kohorte der Uniklinik Düsseldorf zeigte eine mittlere körperliche Belastbarkeit von im Median 5 METs. Auffällig waren bei der Verteilung der Belastbarkeit vor allem drei Punkte. Erstens schätzten sich verhältnismäßig viele Patienten (17,8%) als sehr gut körperlich belastbar ein (10 METs). Zweitens erfüllten nur ein geringer Teil der Patienten die Definitionen der Leitlinien für geringe körperliche Belastbarkeit (ESA: 21,2%  $\leq$  4 METs und AHA: 12,9%  $<$  4 METs). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Wijeyesundera *et al.*, welche ebenfalls eine kardiovaskuläre Risikokohorte untersuchten und spiroergometrisch einen Anteil von 16% an Patienten mit geringer körperlicher Belastbarkeit ermittelten (verminderter Sauerstoffspitzenverbrauch von unter 14ml/kg/min (4 METs entsprechend)).[59] Drittens zeigte sich eine Diskordanz der Fragen zu sechs und sieben METs.

### **4.2.1 Allgemeiner Aufbau des Fragebogens und Vergleich mit dem DASI**

Die Studie folgte den Empfehlungen der Leitlinien die körperliche Belastbarkeit mittels Vergleichsaktivitäten zu ermitteln, allerdings anhand eines standardisierten Fragebogens. Der Fragebogen ähnelt dem DASI (*Duke Activity Scale Index*)[72], welcher ebenfalls mit der 30-Tages-Mortalität und perioperativen Myokardinfarkten assoziiert werden konnte.[77] Im Vergleich hat der hier verwendete Fragebogen keine 12, sondern nur 10 Fragen. Die Fragen beider Fragebögen erhalten alltägliche Aktivitäten. Es gibt allerdings auch einige Unterschiede: Erstens führt der MET-Repair Fragebogen im Vergleich zum DASI mehr alternative Tätigkeiten pro Frage an. So wird das Risiko eines *response bias* durch das Nicht-Kennen, spezielle Einschränkungen des Bewegungsapparates oder persönliche Präferenzen von Aktivitäten verringert. Der DASI fragt beispielsweise in einer Frage, ob sexuelle Beziehungen möglich sind, ohne eine Alternative aufzulisten. Zweitens besteht ein Unterschied in der Auswertung. In der vorliegenden Studie wurde in der Hauptanalyse die höchst gewertete bejahte Antwort vor der ersten verneinten Antwort gewertet und direkt in METs angegeben. Beim DASI muss das Ergebnis durch Addition der Wertigkeiten aller bejahten Fragen berechnet werden. Durch verschiedene Formeln kann das zunächst in Punkten errechnete Ergebnis in die maximale Sauerstoffaufnahme und diese wiederum in METs

umgerechnet werden. In jedem Fall kann man das Ergebnis nicht einfach ablesen, sondern muss es berechnen.

#### 4.2.2 Unstimmigkeiten der Frage zu 6 METs

Die Sensitivitätsanalyse und Kreuztabelle (Tabelle 8) zeigten Unstimmigkeiten der Fragen zu sechs und sieben METs. Eine Vielzahl an Patienten verneinten die sechs-METs-Frage, bejahten aber die sieben-METs-Frage. Die beiden Fragen sind in Abbildung 3 nebeneinander aufgeführt. Mehrere Ursachen könnten zu der Unstimmigkeit geführt haben. Mögliche Gründe für das Verneinen der Frage sechs trotz ausreichender körperlicher Belastbarkeit sind: das aus persönlichen Präferenzen oder Umständen nicht Ausführen der Tätigkeiten, wie beispielweise keine Möglichkeit im Alltag Rasen zu mähen, Holz zu hacken oder mit dem Fahrrad den Arbeitsweg zu beschreiten durch das nicht-Besitzen eines Fahrrades oder Gartens. Auch der „Arbeitsweg“ könnte bei Rentnern, die ja einen Großteil der Kohorte ausmachen, zu Irritationen geführt haben. Alle unter Frage sechs aufgeführten Tätigkeiten sind keine Kern-Haushaltsaktivitäten, im Gegensatz zu „Einkäufe die Treppe hochtragen“ aus Frage sieben. Diese Einkäufe wurden nicht weiter definiert und das Gewicht daher für den Patienten sehr variabel zu deuten. Dies könnte, verglichen mit Aktivitäten wie Joggen und Freizeitfußball/-tennis, zu einer Überschätzung der körperlichen Belastbarkeit geführt haben.

Frage zu 6 METs:	Frage zu 7 METs:
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Wandern querfeldein</li><li>○ „Walking“ bergauf (Gehen als Freizeitsportart)</li><li>○ zu/von der Arbeit Fahrrad fahren (selbstgewähltes Tempo)</li><li>○ kniend, kraftvoll den Boden schrubben</li><li>○ Rasen mit Hand-Mäher mähen</li><li>○ Kraftvoll Holz hacken</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Einkäufe die Treppe hochtragen</li><li>○ Joggen</li><li>○ Freizeitfußball oder -tennis</li></ul>

**Abb. 3: Fragebogenausschnitt**

Gegenüberstellung der jeweiligen Alltagsaktivitäten der Fragen zu sechs bzw. sieben METs[2, 3]

### 4.3 Stärken und Limitationen

#### Studienaufbau:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen prospektiven Studienaufbau. Wie von den Leitlinien empfohlen wurde die körperliche Belastbarkeit als unabhängige Variable anhand von Vergleichsaktivitäten ermittelt. Dabei wurde allerdings ein standardisierter Fragebogen gewählt, da andere Studien bereits zeigten, dass sowohl die rein subjektive Einteilung[59] durch den Anästhesisten, als auch der Nicht-standardisierte Gebrauch von Vergleichsaktivitäten[75] nicht zu empfehlen sind.

Es wurden definierte, breite Ein- und Ausschlusskriterien aufgestellt, die die Verwendung zweier etablierter Risiko Scores einbezogen. Auch die Einteilung der OP-Risiken erfolgte anhand aus der Literatur etablierter, definierter Tabellen, sodass ein mögliches Misclassifikations-Bias geringgehalten werden konnte.

Es wurden nur elektive, nicht kardiochirurgische Eingriffe eingeschlossen. Klinisch besteht bei dieser Art von Eingriffen das größte Interesse an einer präoperativen Risikoeinschätzung, da im Gegensatz zu Notfalleingriffen genügend Zeit für weiterführende Tests bestünde oder die Möglichkeit einen Eingriff zu verschieben und zunächst eine Therapieoptimierung von Grunderkrankungen vorzunehmen oder ein erweitertes intraoperatives Monitoring durchzuführen. Um ein Bias durch eine erhöhte Re-Infarktrate zu verhindern wurden Patienten ausgeschlossen, die 30 Tage präoperativ an einem akuten Koronarsyndrom litten, ebenso an einer dekompensierten Herzinsuffizienz und 7 Tage präoperativ an einem Schlaganfall.

Die am Standort Uniklinikum Düsseldorf untersuchte Kohorte repräsentiert eine Mittel- bis Hoch-Risiko-Kohorte. Dies zeigt schon der hohe Anteil (73%) an Patienten mit einer ASA Klassifikation von mindestens Kategorie III. Sie wies ein mittleres Alter von 72 Jahren auf. Sowohl Alter als auch der Anteil an Komorbiditäten repräsentieren die zukünftig durch den demographischen Wandel noch von noch größerem Interesse werdende Patientengruppe.

Die meisten Eingriffe wurden in der Allgemein-, Neuro- und Gefäßchirurgie durchgeführt, was den drei Fachrichtungen mit den höchsten perioperativen Mortalitätsraten entspricht (3,7%, 2,8% und 3,8%).[15]

Die Mortalitätsrate von 2,83% ist vergleichbar mit anderen Studien[17][13] Die kardiovaskuläre Ereignisrate von 3,61% ist vergleichbar mit der von Smilowitz *et al.* (3,0%).[21] Sie untersuchten auf der einen Seite eine unselektierte Kohorte mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko, schlossen aber neben Elektiv- (nur 60%) auch

Notfalleingriffe ein, welche mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert werden. Deutlich höher zeigte sich die kardiovaskuläre Ereignisrate der POISE-2 Studie (7,3%)[18], welche allerdings ein Troponin-Monitoring durchführten. Mögliche Limitationen könnten sich aus dem 30 Tages Zeitraum ergeben, sodass spätere Infarkte übersehen wurden. Eine Vielzahl von Studien zeigte allerdings, dass der Großteil der perioperativen Myokardinfarkte in den ersten drei postoperativen Tagen auftreten. Dadurch, dass kein Troponin-Monitoring durchgeführt wurde, könnten stumme Infarkte übersehen worden sein. Hier ist anzumerken, dass die aktuellen Leitlinien ein standardisierte Troponin-Monitoring nicht empfehlen und dies im Großteil der Krankenhäuser aktuell auch nicht durchgeführt wird. So besteht eine gute Übertragbarkeit auf den allgemeinen klinischen Alltag.

Durch die geringe Ereignisrate waren keine Subgruppenanalysen möglich.

### Fragebogen

Der Fragebogen wurde bereits ausführlich diskutiert. Zusammengefasst liegen die Stärken des MET-Repair Fragebogens in der Standardisierung, in der Angabe mehrerer alternativer und kulturübergreifender Alltagsaktivitäten und der einfachen Auswertung ohne Rechnung. Limitiert ist das Ermitteln der körperlichen Belastbarkeit durch einen Fragebogen, auch wenn dieser standardisiert ist, durch die Fehleranfälligkeit der Selbsteinschätzung. Die Angabe des Patienten eine Tätigkeit durchführen zu können, wird nicht überprüft. Hier spielen Charaktereigenschaften (mit Tendenz zur Über- oder Unterschätzung) und mögliche Beeinflussung durch Begleitpersonen eine Rolle. Dies ist allerdings auch in der klinischen Praxis der Fall und bietet daher ein realistisches und auf die Klinik anwendbares Szenario. Es bleibt die Unstimmigkeit zwischen den Fragen zu sechs und sieben METs.

## **4.4 Zusammenfassung und Ausblick**

Zusammenfassend konnte das Ergebnis anderer Studien in so weit bestätigt werden, als dass sich ebenfalls eine Assoziation zwischen der, anhand eines standardisierten Fragebogens ermittelten, körperlichen Belastbarkeit und kardiovaskulären postoperativen Ereignissen und Mortalität nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zeigte. Dieser Zusammenhang bestand auch nach Prüfen der Confounder Alter und ASA

Klassifikation. Jedoch muss auch erwähnt werden, dass die Trennschärfe der METs limitiert war.

Die Ergebnisse der Düsseldorfer Kohorte sind durch die geringe Anzahl an Ereignissen limitiert und weitere Analysen waren nur eingeschränkt möglich. Sinnvoll wäre das Prüfen weiterer Confounder wie Geschlecht oder OP-Risiko.

So ist weitere Forschung notwendig. Die Ergebnisse müssten an einer größeren Kohorte geprüft werden. Auch eine Überarbeitung und Anpassung des Fragebogens insbesondere der Fragen zu sechs und sieben METs sollte in Erwägung gezogen werden, um zu prüfen, in wie weit die Trennschärfe dadurch verbessert werden kann. Es stellt sich ferner die Frage, ob es eine Frage mit Vergleichsaktivitäten mit besonders hoher Trennschärfe gibt und wo der optimale Cut-Off-Wert für eine geringe körperliche Belastbarkeit liegt.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
2. Jaeger, C., et al., *Quantification of metabolic equivalents (METs) by the MET-REPAIR questionnaire: A validation study in patients with a high cardiovascular burden*. Journal of Clinical Anesthesia, 2022. **76**: p. 110559.
3. Mauermann, E., et al., *Re-evaluation of peri-operative cardiac risk (the MET REPAIR study): Study protocol of a prospective, multicentre cohort study sponsored by the European Society of Anaesthesiology*. 2017, LWW.
4. Rose, J., et al., *Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate*. Lancet Glob Health, 2015. **3 Suppl 2**: p. S13-20.
5. Weiser, T.G., et al., *Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes*. Lancet, 2015. **385 Suppl 2**: p. S11.
6. Destatis, *Gesundheit—Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (drg-statistik) Operationen und Prozeduren der Vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-steller)*. 2020, Statistisches Bundesamt (Destatis) Wiesbaden, Germany.
7. Destatis, *Gesundheit—Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (drg-statistik) Operationen und Prozeduren der Vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-steller)*. 2009, Statistisches Bundesamt (Destatis) Wiesbaden, Germany.
8. Swiaczny, *Demographic Change and Migration in Europe*. 2013.
9. Siddiqui MD, N.F., Coca DO MS, Steven G. , Devereaux MD PhD, Philip J., Jain MD, Arsh K, et al, *Secular trends in acute dialysis after elective major surgery — 1995 to 2009*. Canadian Medical Association Journal, 2012.
10. Gupta, P.K., et al., *Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 381-7.
11. Kristensen, S.D., et al., *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)*. Eur J Anaesthesiol, 2014. **31**(10): p. 517-73.
12. Nepogodiev, D., et al., *Global burden of postoperative death*. Lancet, 2019. **393**(10170): p. 401.
13. Pearse, R.M., et al., *Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*. Lancet, 2012. **380**(9847): p. 1059-65.
14. *Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2016. **117**(5): p. 601-609.
15. Devereaux, P.J., et al., *Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study: Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery*. JAMA, 2012. **307**(21): p. 2295-304.
16. Writing Committee for the, V.S.I., et al., *Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. JAMA, 2017. **317**(16): p. 1642-1651.
17. Devereaux, P.J., et al., *Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **154**(8): p. 523-8.

18. Devereaux, P.J., et al., *Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery*. N Engl J Med, 2014. **370**(16): p. 1494-503.
19. Lerman, B.J., et al., *Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms With Mortality After Elective Noncardiac Surgery Among Patients With Heart Failure*. JAMA, 2019. **321**(6): p. 572-579.
20. P.J. Devereaux, M.D., Ph.D., and Daniel I. Sessler, M.D., *Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery*. The new england journal of medicine, 2015.
21. Smilowitz, N.R., et al., *Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery*. JAMA cardiology, 2017. **2**(2): p. 181-187.
22. Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)*. Circulation, 2018. **138**(20): p. e618-e651.
23. Botto, F., et al., *Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes*. Anesthesiology, 2014. **120**(3): p. 564-78.
24. Grobbee, R.B., et al., *The aetiology of myocardial injury after non-cardiac surgery*. Neth Heart J, 2013.
25. Khan, I.A., et al., *Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes*. Am J Emerg Med, 1999. **17**(3): p. 225-9.
26. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(16): p. 1581-98.
27. Puelacher, C., et al., *Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization*. Circulation, 2017.
28. Nagele, P., et al., *High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery*. American heart journal, 2013. **166**(2): p. 325-332. e1.
29. Kopec, M., et al., *Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP*. Anesth Analg, 2017. **124**(2): p. 398-405.
30. Kavsak, P.A., et al., *High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study*. Clinical biochemistry, 2011. **44**(12): p. 1021-1024.
31. Wirthlin, D.J. and R.P. Cambria, *Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery*. Prog Cardiovasc Dis, 1998. **40**(5): p. 453-68.
32. Dawood, M.M., et al., *Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention*. Int J Cardiol, 1996. **57**(1): p. 37-44.
33. Cohen, M.C. and T.H. Aretz, *Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction*. Cardiovasc Pathol, 1999. **8**(3): p. 133-9.
34. Gualandro, D.M., et al., *Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous*. Atherosclerosis, 2012. **222**(1): p. 191-5.
35. Duvall, W.L., et al., *Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **80**(5): p. 768-76.
36. Hanson, I., et al., *Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(4): p. 622-8.
37. Parashar, A., et al., *Percutaneous Intervention for Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery: Patient Characteristics and Outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(4): p. 329-38.
38. Helwani, M.A., et al., *Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery*. Anesthesiology, 2018. **128**(6): p. 1084-1091.
39. McFalls, E.O., et al., *Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery*. N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2795-804.

40. Goswami, S., et al., *Intraoperative cardiac arrests in adults undergoing noncardiac surgery: incidence, risk factors, and survival outcome*. *Anesthesiology*, 2012. **117**(5): p. 1018-26.
41. Sabate, S., et al., *Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery*. *Br J Anaesth*, 2011. **107**(6): p. 879-90.
42. Devereaux, P.J. and P.-. Investigators, *Rationale and design of the PeriOperative ISchemic Evaluation-2 (POISE-2) trial: an international 2 x 2 factorial randomized controlled trial of acetyl-salicylic acid vs. placebo and clonidine vs. placebo in patients undergoing noncardiac surgery*. *Am Heart J*, 2014. **167**(6): p. 804-9 e4.
43. Lurati Buse, G.A., et al., *Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery*. *Circulation*, 2012. **126**(23): p. 2696-704.
44. Berwanger, O., et al., *Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: The Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial*. *American heart journal*, 2017. **184**: p. 88-96.
45. Lindholm, E.E., et al., *The anesthesia in abdominal aortic surgery (ABSENT) study: a prospective, randomized, controlled trial comparing troponin T release with fentanyl-sevoflurane and propofol-remifentanyl anesthesia in major vascular surgery*. *Anesthesiology*, 2013. **119**(4): p. 802-12.
46. Wijeyesundera, D.N., et al., *Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(22): p. 2406-25.
47. Bertges, D.J., et al., *The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery*. *J Vasc Surg*, 2016. **64**(5): p. 1411-1421 e4.
48. Glance LG, L.S., Hannan EL, et al., *The Surgical Mortality Probability Model Derivation and Validation of a Simple Risk Prediction Rule for Noncardiac Surgery*. *Ann Surg*, 2012.
49. Fleisher, L.A., et al., *2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(22): p. e77-137.
50. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. *Circulation*, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
51. Ford, M.K., W.S. Beattie, and D.N. Wijeyesundera, *Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index*. *Ann Intern Med*, 2010. **152**(1): p. 26-35.
52. Cohn, S.L. and N.F. Ros, *Comparison of 4 Cardiac Risk Calculators in Predicting Postoperative Cardiac Complications After Noncardiac Operations*. *The American journal of cardiology*, 2018. **121**(1): p. 125-130.
53. Glance, L.G., et al., *Impact of the Choice of Risk Model for Identifying Low-risk Patients Using the 2014 American College of Cardiology/American Heart Association Perioperative Guidelines*. *Anesthesiology*, 2018. **129**(5): p. 889-900.
54. Weber, M., et al., *Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(11): p. 853-62.
55. Shen, J.-T., et al., *Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 2018. **35**(11): p. 815-824.
56. Rossaint, R., et al., *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. 2012: Springer Berlin Heidelberg.

57. *Natriuretic Peptides*, in *Encyclopedia of Heart Diseases*, M.G. Khan, Editor. 2011, Humana Press: Totowa, NJ. p. 677-680.
58. Rodseth, R.N., et al., *The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(5): p. 522-9.
59. Wijeyesundera, D.N., et al., *Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study*. Lancet, 2018. **391**(10140): p. 2631-2640.
60. Duceppe, E., et al., *Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study*. Annals of Internal Medicine, 2019.
61. Duceppe, E., et al., *Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery*. Canadian Journal of Cardiology, 2017. **33**(1): p. 17-32.
62. Albouaini, K., et al., *Cardiopulmonary exercise testing and its application*. Heart, 2007. **93**(10): p. 1285-92.
63. Ainsworth, B.E., et al., *Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities*. Med Sci Sports Exerc, 1993. **25**(1): p. 71-80.
64. Ainsworth, B.E., et al., *2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(8): p. 1575-81.
65. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis*. Jama, 2009. **301**(19): p. 2024-35.
66. Jimenez-Pavon, D., et al., *Cardiorespiratory Fitness and Risk of Sudden Cardiac Death in Men and Women in the United States: A Prospective Evaluation From the Aerobics Center Longitudinal Study*. Mayo Clin Proc, 2016. **91**(7): p. 849-57.
67. Smith T.B., C.S., S. Purkayastha and P. Paraskevas, *Cardiopulmonary exercise testing as a risk assessment method in non cardio-pulmonary surgery: a systematic review*. Anastaesia, 2009.
68. Moran, J., et al., *Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review*. Br J Anaesth, 2016. **116**(2): p. 177-91.
69. Colson, M., et al., *Cardiopulmonary exercise testing predicts 5 yr survival after major surgery*. British journal of anaesthesia, 2012. **109**(5): p. 735-741.
70. Wilson, R.J., et al., *Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery*. Br J Anaesth, 2010. **105**(3): p. 297-303.
71. Struthers, R., et al., *Assessing fitness for surgery: a comparison of questionnaire, incremental shuttle walk, and cardiopulmonary exercise testing in general surgical patients*. Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 774-80.
72. Hlatky, M.A., et al., *A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index)*. Am J Cardiol, 1989. **64**(10): p. 651-4.
73. Wessel, T.R., et al., *Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women*. JAMA, 2004. **292**(10): p. 1179-87.
74. Holtermann, A., et al., *Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity--a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(1): p. e001495.
75. Wiklund, R.A., H.D. Stein, and S.H. Rosenbaum, *Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery*. Yale J Biol Med, 2001. **74**(2): p. 75-87.
76. Reilly, D.F., et al., *Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications*. Arch Intern Med, 1999. **159**(18): p. 2185-92.

77. Wijeyesundera, D.N., et al., *Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study*. Br J Anaesth, 2019.

## 6 Anhang

Anhang A – Einteilung der Eingriffe in Risikokategorien .....- 59 -

Anhang B – Fragebogen.....- 60 -

## Anhang A – Einteilung der Eingriffe in Risikokategorien

	Gering-Risiko-Eingriffe	Mittel-Risiko-Eingriffe	Hoch-Risiko-Eingriffe
<b>Gefäß-chirurgisch</b>	Asymptomatische Carotiden Eingriffe Hämodialyse Zugang Anlage	Symptomatische Carotiden Eingriffe Endovaskuläre abdominelle Aortenaneurysma Reparatur endovaskuläre infrainguinale Gefäßrekonstruktion Periphere arterielle Angioplastie Nierentransplantation	Offene abdominale Aortenaneurysma Reparatur Offen große (suprainguinale) Gefäßeingriffe Offene Revaskularisation der unteren Extremität Thombektomie/Embolektomie Amputation
<b>Abdominelle Eingriffe</b>	Anorektale Eingriffe Hernienreparatur Laparoskopische Cholecystektomie Laparoskopische Appendektomie Offene Appendektomie Laparoskopische Fundoplicatio Magen-Bypass Laparoskopische Magen Eingriffe Laparoskopische Nieren Eingriffe	Hiatushernienreparatur Offene Fundoplicatio nach Nissen Splenektomie Laparoskopische Kolektomie oder Dünndarm Resektion Enterale Fistelreparatur Offene Cholezystektomie Laparoskopische Leber Eingriffe	Explorative Laparotomie Darmperforation Offene Magen Chirurgie Enterostomie Kolektomie Dünndarmresektion Gallengangs Chirurgie Leberresektion Duodenal-Pankreas Chirurgie Pankreatektomie Offene Nierenresektion Lebertransplantation
<b>Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich</b>	Schilddrüse, Nebenschilddrüse	Größere	
<b>Neurologisch oder orthopädisch</b>	Arthroskopie, Laminektomie, Knie-Total Endoprothese	Größere (Hüft- und Wirbelsäulen-Chirurgie)	
<b>Intrathorakal</b>		Kleinere	Pneumektomie Ösophagektomie Lungentransplantation
<b>urologisch</b>	Transurethrale Eingriffe, z.B. Prostata Resektion	Größere	Offene Nierenresektion Totale Zystektomie
<b>Gynäkologisch</b>	Mamma Chirurgie, Hysterektomie (auch offen bei benignen Veränderungen) Ovar- Salpingektomie, Kürettage	Größere	
<b>Andere</b>	Lymphknoten, Venenligatur, Weichteilexzision Augen- und Zahneingriffe, Rekonstruktive Eingriffe		

Basierend auf ESA Leitlinie[11] und Glance et al.[48]

## Anhang B – Fragebogen

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Ankreuzfelder (☐) an

Wenn Sie in der Lage sind <u>auch nur eine</u> der pro Frage aufgelisteten Aktivitäten durchzuführen, dann kreuzen Sie bitte "JA" an.	JA	NEIN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Schnelles Treppensteigen</i></li> <li>• <i>Einen Koffer (10-20 kg) die Treppe hinauftragen</i></li> <li>• <i>Rennen.</i></li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Möbel verschieben oder Haushaltgegenstände bewegen</li> <li>○ Heben von leichten Gewichten</li> <li>○ Rennen oder lebhaftes Spielen mit Kindern oder Tieren</li> <li>○ Freizeitschwimmen.</li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Einkäufe die Treppe hochtragen</i></li> <li>• <i>Joggen</i></li> <li>• <i>Freizeitfußball oder -tennis.</i></li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treppen herunterlaufen</li> <li>○ Bett machen</li> <li>○ Staubsaugen oder fegen</li> <li>○ Mit dem Hund spazieren</li> <li>○ Ruhiges Spielen mit Kindern.</li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Langsames Treppensteigen</i></li> <li>• <i>Wäsche aufhängen</i></li> <li>• <i>Badezimmer putzen</i></li> <li>• <i>Rasen mit Motor- oder elektrischem Mäher mähen</i></li> <li>• <i>Rasen rechen oder ausserhalb des Hauses fegen</i></li> <li>• <i>Freizeit-Radfahren</i></li> <li>• <i>"Walking" in der Ebene (Gehen als Freizeitsportart).</i></li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sitzend lesen, fernsehen, Musik hören</li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haushaltsgegenstände die Treppe hinauf bewegen</i></li> <li>• <i>Kisten die Treppe hochtragen</i></li> <li>• <i>Bergauf wandern mit ≥20 kg-schwerem Rucksack</i></li> <li>• <i>Schnelles Schwimmen.</i></li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wandern querfeldein</li> <li>○ "Walking" bergauf (Gehen als Freizeitsportart)</li> <li>○ Zu/ von der Arbeit Fahrrad fahren (selbstgewähltes Tempo)</li> <li>○ Kniend, kraftvoll den Boden schrubben</li> <li>○ Rasen mit Hand-Mäher mähen</li> <li>○ Schnee schaufeln</li> <li>○ Kraftvoll Holz hacken.</li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Im Haus, vom Zimmer zu Zimmer gehen</i></li> <li>• <i>Sich an- und ausziehen.</i></li> </ul>	☐	☐
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lasten ≥ 25 kg (zB Möbel, 2 Koffer) die Treppe hochtragen</li> <li>○ Rennen mit 10 KMH. Bitte beachten Sie, dass 10 KMH schneller als ein gemütlich fahrendes Fahrrad ist.</li> </ul>	☐	☐

offizielle deutsche Übersetzung des ersten Abschnitts des MET-Repair Fragebogens[2, 3]

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben:

Frau PD Dr. Giovanna Lurati Buse für das Vertrauen, das sie mir entgegengebracht hat und die außerordentlich gute Betreuung während den letzten fünf Jahren.

Bei dem gesamten Team der Prämedikationsambulanz des Uniklinikums Düsseldorf, insbesondere Herrn Dr. Johann Kemper und Frau Renate Babian, für die Unterstützung während der Patienten Rekrutierung.

Bei meinen Freunden und meiner Kleingruppe, die mit mir durch die Höhen und Tiefen der Erstellung dieser Dissertation gegangen sind.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern und meine Schwester, die mir das ganze Studium erst ermöglicht haben, immer an mich geglaubt haben und zu jeder Zeit für mich da waren.

Jesus Christus, meinem Gott und Retter, ohne den ich mehr als verloren wäre.