

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

**MET: REevaluation for Perioperative cArdiac Risk  
(MET-REPAIR) – NTproBNP-Substudie  
am Uniklinikum Düsseldorf**

- Prospektive Beobachtungsstudie der Vorhersagefähigkeit des präoperativen NTproBNP-Spiegels bezüglich perioperativen kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität bei elektiven, nicht-kardialen Operationen

**Dissertation**

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

vorgelegt von  
Michael Tuzhikov

2023

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

Zweitgutachter: PD Dr. med. Amin Polzin

Für meine Eltern

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko. Eine zentrale Rolle in der präoperativen Risikoabschätzung spielen klinische Risiko-Scores sowie die Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit, ausgedrückt als metabolisches Äquivalent (MET). Der Zusammenhang zwischen erhöhten natriuretischen Peptiden und kardiovaskulären Komplikationen ist ebenfalls belegt. Die Evidenzlage bezüglich der Vorhersagefähigkeit beider Prädiktoren im direkten Vergleich ist schwach. Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob die Einbeziehung des etablierten Biomarkers N-terminales proBNP (NTproBNP) im Vergleich zur anamnesebasierten Abschätzung von MET die Vorhersage des perioperativen kardiovaskulären Risikos verbessert.

**Methoden:** Prospektive Kohortenstudie von Patienten, die sich am Universitätsklinikum Düsseldorf einer nicht-kardialen Operation unterzogen, mit einem Alter von  $\geq 45$  Jahren mit entweder einem Revised Cardiac Risk Index (RCRI)  $\geq 2$  oder einem National Surgical Quality Improvement Program-Risikoindex für Myokardinfarkt und Herzstillstand (NSQIP MICA)  $> 1$  % ODER einem Alter  $\geq 65$  Jahre und geplanter Operation mit mittlerem oder hohem Risiko. Die Vorhersagefähigkeit der anamnesebasierten Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit mittels MET-REPAIR-Fragebogen (MRQ) sowie des präoperativ erhobenen NTproBNP bezüglich perioperativen kardiovaskulären Komplikationen wurde mittels logistischer Regression mit der ASA-Risikoklassifikation (ASA) als Kovariable untersucht. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus schwerwiegenden, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) und Gesamtmortalität bis Tag 30 nach Operation.

**Ergebnisse:** Bei 38 von 637 Patienten (6 %) konnte der primäre Endpunkt beobachtet werden. Sowohl mittels MRQ geschätzte MET als auch der präoperative NTproBNP waren jeweils univariabel als unabhängige Variable mit dem primären Endpunkt assoziiert. Die Fläche unter der *receiver-operating-characteristic*-Kurve (AUROC) des Basismodells (ASA  $\geq 3$ ) betrug 0,60 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,52 - 0,68). Nach Hinzunahme der mittels MRQ erhobenen MET, dichotomisiert nach europäischen Empfehlungen (MET  $\leq 4$ ), betrug die AUROC = 0,67 (95 %-KI 0,58 - 0,76) ohne statistisch signifikantem Unterschied zum Basismodell (DeLong  $p = 0,346$ ). Nach Hinzunahme des NTproBNP betrug die AUROC = 0,71 (95 %-KI 0,61 - 0,81) mit statistisch signifikantem Unterschied zum Basismodell (DeLong  $p < 0,001$ ). Ein direkter Vergleich der ROC-Kurven zeigte eine Überlegenheit des NTproBNP im Vergleich zum MRQ, dichotomisiert nach europäischen Leitlinien (DeLong  $p = 0,041$ ).

**Schlussfolgerungen:** Im Gegensatz zu den mittels MRQ geschätzten MET, verbesserte der präoperative NT-proBNP die Vorhersage perioperativer MACE und Gesamtmortalität nach nicht-kardialen Operationen statistisch signifikant und war im direkten Vergleich überlegen. Der Biomarker NTproBNP könnte eine sinnvolle Ergänzung zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos vor nicht-kardialen Eingriffen darstellen.

## Abstract

**Introduction:** Patients with cardiovascular comorbidities have a significantly increased perioperative risk. Clinical risk scores and the estimation of functional capacity measured in metabolic equivalents (MET) play a central role in preoperative risk assessment. The relationship between elevated natriuretic peptides before non-cardiac surgery and cardiovascular complications has also been established. However, the evidence for the predictive ability and a direct comparison of the predictors is weak. The aim of this study is to determine whether the inclusion of the established biomarker N-terminal proBNP (NTproBNP) improves the prediction of perioperative cardiovascular risk compared to the anamneses-based estimation of MET.

**Methods:** Prospective cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery at the University Hospital Düsseldorf aged  $\geq 45$  years with either a Revised Cardiac Risk Index (RCRI)  $\geq 2$  or a National Surgical Quality Improvement Program Risk Index for Myocardial Infarction and Cardiac Arrest (NSQIP MICA)  $>1$  % OR aged  $\geq 65$  years undergoing intermediate or high-risk surgery. The predictive ability of the anamneses-based estimation of functional capacity using the MET-REPAIR questionnaire (MRQ) and preoperatively measured NTproBNP for perioperative cardiovascular complications was investigated using logistic regression with the ASA classification as a covariate. The primary endpoint was a composite of major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality up to day 30 after surgery.

**Results:** The primary endpoint was documented in 38 of 637 patients (6 %). Both MRQ-estimated MET and preoperative NTproBNP were independently associated with the primary endpoint. The predictive power of the baseline model (ASA  $\geq 3$ ) expressed as the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was 0.60 (95 % confidence interval (CI) 0.52 - 0.68). The predictive ability after inclusion of MRQ-estimated MET dichotomised according to European recommendations (MET  $\leq 4$ ) was AUROC = 0.67 (95 % CI 0.58 - 0.76) without a statistically significant difference from the baseline model (DeLong  $p = 0.346$ ). The predictive ability of NTproBNP was AUROC = 0.71 (95 % CI 0.61 - 0.81) with a statistically significant difference from the baseline model (DeLong  $p < 0.001$ ). A direct comparison of the ROC curves of both independent variables showed a superiority of NTproBNP compared to MRQ-estimated MET, dichotomised according to European guidelines (DeLong  $p = 0.041$ ).

**Conclusions:** Unlike the MRQ-estimated MET, the preoperative NTproBNP significantly improved the prediction of perioperative MACE and all-cause mortality after non-cardiac surgery and was superior in direct comparison. The biomarker NTproBNP could be a useful addition to the assessment of cardiovascular risk before non-cardiac surgery.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACC</b>	.....	<i>American College of Cardiology</i>
<b>AHA</b>	.....	<i>American Heart Association</i>
<b>ASA</b>	.....	ASA-Risikoklassifikation
<b>AUROC</b>	.....	Fläche unter der <i>receiver-operating-characteristic</i> -Kurve
<b>BNP</b>	.....	Natriuretisches Peptid vom B-Typ (aktives Hormon)
<b>CCS</b>	.....	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<b>CDC</b>	.....	Clavien-Dindo-Klassifikation
<b>cGMP</b>	.....	Cyclisches Guanosinmonophosphat
<b>CPET</b>	.....	Kardiopulmonaler Belastungstest
<b>CRF</b>	.....	Fallberichtsformular
<b>DASI</b>	.....	<i>Duke Activity Status Index</i>
<b>eCRF</b>	.....	Elektronisches Fallberichtsformular
<b>ESAIC</b>	.....	Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
<b>ESC</b>	.....	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
<b>HZV</b>	.....	Herzzeitvolumen
<b>KI</b>	.....	Konfidenzintervall
<b>M</b>	.....	Mittelwert
<b>MACE</b>	.....	Schwerwiegende, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
<b>MET</b>	.....	Metabolisches Äquivalent
<b>MET-REPAIR</b>	.....	<i>MET: REevaluation for Perioperative cArdiac Risk</i>
<b>METS</b>	.....	<i>Measurement of Exercise Tolerance before Surgery</i>
<b>MINS</b>	.....	<i>Myocardial Injury</i> nach nicht-kardialer Operation
<b>MRQ</b>	.....	MET-REPAIR-Fragebogen
<b>NPB</b>	.....	Natriuretische Peptide vom B-Typ
<b>NRI</b>	.....	<i>Net Reclassification Improvement</i>
<b>NSQIP MICA</b>	.....	<i>National Surgical Quality Improvement Program</i> -Risiko für Myokardinfarkt oder Herzstillstand
<b>NTproBNP</b>	.....	N-terminales proBNP
<b>O<sub>2</sub></b>	.....	Sauerstoff
<b>OR</b>	.....	<i>Odds Ratio</i>
<b>PROVE-HF</b>	.....	<i>Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure</i>
<b>RCRI</b>	.....	<i>Revised Cadiac Risk Index</i>
<b>ROC</b>	.....	<i>Receiver operating characteristic</i>
<b>SD</b>	.....	Standardabweichung
<b>VISION</b>	.....	Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation
<b>VO<sub>2max</sub></b>	.....	Maximale O <sub>2</sub> -Aufnahme
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	.....	Maximale O <sub>2</sub> -Aufnahme vor Abflachung am Belastungsmaximum

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Relevanz der kardiovaskulären Risikostratifizierung bei elektiven, nicht-kardialen Operationen .....	1
1.1.1	Perioperative Komplikationen sind ein Faktor der öffentlichen Gesundheit.....	1
1.1.2	Zunehmende Relevanz durch demographische Entwicklung .....	1
1.1.3	Bedeutung der präoperativen Risikostratifizierung .....	2
1.1.4	Zentrale Bedeutung von kardiovaskulären Risikofaktoren .....	2
1.1.5	Status Quo der kardiovaskulären Risikostratifizierung .....	3
1.2	Funktionelle Kapazität in der präoperativen Risikostratifizierung.....	4
1.2.1	Was ist die funktionelle Kapazität? .....	4
1.2.2	Objektive Messung mittels kardiopulmonalen Belastungstests .....	5
1.2.3	Subjektive Einschätzung durch betreuenden Anästhesisten .....	5
1.2.4	Anamnesebasierte Abschätzung mittels der selbstgeschätzten Fähigkeit des Treppensteigens.....	6
1.2.5	Anamnesebasierte Abschätzung mittels standardisierter Fragebögen .....	6
1.3	Natriuretische Peptide vom B-Typ in der präoperativen Risikostratifizierung.....	7
1.3.1	Was sind natriuretische Peptide vom B-Typ? .....	7
1.3.2	Einflussfaktoren auf die NTproBNP- und BNP-Konzentrationen im Serum .....	8
1.3.3	Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität .....	9
1.4	Ziele der Arbeit.....	11
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>12</b>
2.1	Studiendesign.....	12
2.2	Studienpopulation.....	12
2.2.1	Einschlusskriterien .....	12
2.2.2	Ausschlusskriterien .....	12
2.2.3	Screening und Rekrutierung .....	13
2.3	Endpunkte .....	13
2.3.1	Primärer Endpunkt .....	13
2.3.2	Sekundärer Endpunkt .....	14
2.4	Unabhängige Variablen, Basischarakteristika und potentielle Kovariablen .....	14
2.4.1	Präoperativer NTproBNP-Spiegel .....	14
2.4.2	MET-REPAIR-Fragebogen zur Selbsteinschätzung der funktionellen Kapazität ...	14
2.4.3	Basischarakteristika und potentielle Kovariablen .....	15
2.4.4	Qualitätssicherung.....	16

2.5	Datenspeicherung und -schutz .....	16
2.6	Statistische Methoden .....	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>18</b>
3.1	Basischarakteristika der Teilnehmer .....	18
3.2	Auftreten des primären Endpunktes .....	21
3.3	Univariate Analyse der untersuchten Prädiktoren .....	22
3.3.1	NT-proBNP-Spiegel .....	22
3.3.2	Funktionelle Kapazität .....	23
3.3.3	ASA-Risikoklassifikation als Kovariable .....	23
3.4	Bivariate Analyse des NTproBNP in Abhängigkeit der Prädiktoren .....	24
3.4.1	ASA-Risikoklassifikation .....	24
3.4.2	Funktionelle Kapazität .....	24
3.5	Bivariate Analyse der Assoziation zwischen NTproBNP und primärem Endpunkt .....	25
3.6	Multivariate Analyse zur Vorhersage des primären Endpunktes mittels logistischer Regression.....	26
3.6.1	Unvariables Basismodell mit dichotomisierendem ASA-Score ( $ASA \geq 3$ ).....	26
3.6.2	Multivariable Modelle unter Hinzunahme fragebogenbasierter MET (MRQ) .....	26
3.6.3	Multivariables Modell unter Hinzunahme des dichotomisierten NTproBNP.....	28
3.7	Sekundärer Endpunkt.....	30
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>31</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	31
4.2	Ergebnisse einer Hochrisiko-Population .....	31
4.3	NTproBNP als Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen und Gesamtmortalität bei elektiven, nicht-kardialen Operationen .....	32
4.3.1	NTproBNP als kontinuierliche Variable.....	32
4.3.2	NTproBNP als kategorisierte Variable.....	32
4.4	Keine Assoziation zwischen NTproBNP und höhergradigen allgemeinen Komplikationen nach elektiven, nicht-kardialen Operationen .....	34
4.5	Bewertung des NTproBNP zur Instrumentierung der präoperativen Risikostratifizierung ..	34
4.5.1	NTproBNP-geführte Präventionsmöglichkeiten .....	35
4.5.2	Kosten-Nutzen-Verhältnis.....	36
4.6	Stärken und Limitationen der Untersuchung.....	37
4.7	Schlussfolgerungen .....	38
<b>5</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>48</b>
6.1	Definitionen der Einschlusskriterien .....	48

6.1.1	Revised Cardiac Risk Index.....	48
6.1.2	NSQIP-Risiko für Myokardinfarkt und Herzstillstand .....	48
6.1.3	Operationsabhängiges kardiovaskuläres Risiko .....	49
<b>6.2</b>	<b>Definitionen der Endpunkte.....</b>	<b>50</b>
6.2.1	Nicht-tödlicher Herzkreislaufstillstand .....	50
6.2.2	Akuter Myokardinfarkt .....	50
6.2.3	Dekompensierte Herzinsuffizienz .....	51
6.2.4.	Schlaganfall .....	51
<b>6.3</b>	<b>MET-REPAIR-Fragebogen .....</b>	<b>52</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Relevanz der kardiovaskulären Risikostratifizierung bei elektiven, nicht-kardialen Operationen

#### 1.1.1 Perioperative Komplikationen sind ein Faktor der öffentlichen Gesundheit

Die perioperative Versorgung von Patienten wird durch die große Anzahl an chirurgischen Eingriffen zu einem relevanten Aspekt der öffentlichen Gesundheit.

Die Menge an chirurgischen Eingriffen weltweit übersteigt nach Schätzungen jährlich 310 Millionen Operationen (Weiser et al., 2015, Holmes et al., 1993). Für Europa beträgt der geschätzte Bedarf an chirurgischen Eingriffen basierend auf der Krankheitslast jährlich 5.000-5.500 Eingriffe/100.000 bzw. 37 - 40 Millionen Eingriffe pro Jahr (Rose et al., 2015). In einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie von 44.814 Patienten zeigte sich bei elektiven, stationären Operationen eine Gesamtkomplikationsrate von 16,8 % und eine Mortalitätsrate von 0,8 – 1,5 % (International Surgical Outcomes study group, 2016). In einer vergleichbaren europäischen Beobachtungsstudie betrug die Krankenhausmortalität durchschnittlich 4 % im Rahmen nicht-kardialer Operationen (Pearse et al., 2012).

In Zusammenschau der hohen Operationszahlen und der relevanten Komplikationsraten wäre selbst eine relativ geringe Verbesserung des perioperativen Managements mit, absolut gesehen, vielen vermiedenen Komplikationen und Todesfällen verbunden.

#### 1.1.2 Zunehmende Relevanz durch demographische Entwicklung

Die demographische Entwicklung der Bevölkerung hat dabei einen großen Einfluss auf die zukünftige Anzahl durchgeführter Operationen und unterstreicht die Bedeutung der Optimierung des perioperativen Managements, da die Komorbiditätslast der Bevölkerung mit zunehmendem Alter steigt.

Weltweit hat die Lebenserwartung bei Geburt seit 1960 stetig zugenommen (The World Bank Group, 2021). In der Europäischen Union stieg die Lebenserwartung bei Geburt zwischen 2002 und 2019 von 77,6 Jahre auf 81,3 Jahre (Eurostat, 2021). Das hat zur Folge, dass nach Schätzungen der Europäischen Kommission die prognostizierte Population der Europäischen Union im Zeitraum von 2019 bis 2070 in der Altersgruppe über 65 Jahre von 20 % auf 30 % der Gesamtpopulation deutlich ansteigen wird (European Commission, 2021). Für den Anteil der über 80-Jährigen wird sogar eine Verdoppelung des Bevölkerungsanteils von 6 % auf 13 % prognostiziert (European Commission, 2021).

Eine Untersuchung der operativen Fallzahlen in England zwischen 1999 und 2015 zeigte, dass Operationen bei älteren Menschen über 75 Jahren im Vergleich mit Menschen im Alter von 15 – 59 Jahren doppelt so häufig durchgeführt wurden (Fowler et al., 2019).

In einer 8-jährigen registerbasierten Kohortenstudie der schwedischen Bevölkerung zeigte sich ebenfalls eine deutlich erhöhte Operationsinzidenz in der älteren Bevölkerung mit der höchsten Operationsrate bei Menschen zwischen 80 – 84 Jahren mit ca. 50.000 Operationen pro 100.000 Personenjahren im Vergleich zur Gesamtbevölkerung mit ca. 20.000 Operationen pro 100.000 Personenjahren (Omling et al., 2018).

In Zusammenschau ist sowohl durch den erwarteten Anstieg des Alters in der Bevölkerung mit dem altersassoziierten Anstieg der Operationsinzidenz als auch durch die höhere Komorbiditätslast von einer Zunahme perioperativer Komplikationen auszugehen.

### 1.1.3 Bedeutung der präoperativen Risikostratifizierung

Ziel der präoperativen Risikostratifizierung ist die Identifizierung von Hochrisiko-Patienten, um eine risikoadaptierte und somit optimierte perioperative Versorgung gewährleisten zu können (z.B. Prähabilitation, verbessertes intraoperatives hämodynamisches Management, intensivmedizinische Überwachung und Therapie). Des Weiteren ermöglicht erst eine genaue Risikoeinschätzung die adäquate Patientenaufklärung und die daraus geleitete Nutzen-Risiko-Abwägung bei elektiven Eingriffen, welche die Grundlage einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (*Shared Decision-Making*) darstellt.

### 1.1.4 Zentrale Bedeutung von kardiovaskulären Risikofaktoren

Besonders gefährdet für perioperative Komplikationen sind Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die Krankenhausmortalität in Europa überstieg 7 % in Subgruppen bestehend aus Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz im Vergleich zur Mortalitätsrate von 4 % in der Gesamtpopulation (Pearse et al., 2012). In einer multizentrischen Kohortenstudie mit 10.010 Patienten mit erhöhtem perioperativem kardiovaskulären Risiko, die sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen, wurden nach 30 Tagen bei über 7 % der Patienten schwerwiegende, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) dokumentiert, einschließlich kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz, nicht-tödlichem Herzstillstand und kardialer Revaskularisation (Devereaux et al., 2014).

Während beim Myokardinfarkt Typ 1 ein akutes atherothrombotisches Ereignis in den Koronararterien die Ursache darstellt, ist der Myokardinfarkt Typ 2 eine heterogene Entität, die durch ein Ungleichgewicht zwischen dem Angebot an myokardialem Sauerstoff (z. B. aufgrund von Hypoxämie, Anämie, arterieller Hypotonie, endothelialer Dysfunktion oder Koronarspasmen) und dem Sauerstoffbedarf (z. B. aufgrund von Tachykardie, hypertensiver Krise oder Sepsis) gekennzeichnet ist (Thygesen et al., 2012). In einer Meta-Analyse von Beobachtungsstudien mit insgesamt 25.872 Patientenfällen konnten Operationen als häufigste Ursache für einen Myokardinfarkt Typ 2 identifiziert wurde (Gupta et al., 2017).

Daraus resultierend sind Anästhesisten und Kardiologen insbesondere an der präoperativen kardiovaskulären Risikostratifizierung interessiert, sodass regelmäßig Leitlinien von (inter-)nationalen Fachgesellschaften herausgegeben werden.

#### 1.1.5 Status Quo der kardiovaskulären Risikostratifizierung

Die kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei elektiven, nicht-kardialen Operationen lässt sich in die Abschätzung des operations- und patientenabhängigen Risikos einteilen.

Das operationsabhängige kardiovaskuläre Risiko kann sich je nach Dauer der Prozedur, geschätztem Blutverlust, Flüssigkeitsverschiebungen und der Lokalisation des Eingriffs erheblich unterscheiden (Neary et al., 2003, Khetarpal et al., 2009) und bezieht sich auf das Risiko für den kardiovaskulär bedingten Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall, ohne die Komorbiditäten und Risikofaktoren des Patienten zu berücksichtigen (Kristensen et al., 2014, Norderud et al., 2019). Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ESAIC) sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheiden hierbei zwischen niedrigem ( $< 1\%$ ), mittlerem ( $1 - 5\%$ ) und hohem chirurgischem Risiko ( $> 5\%$ ) (De Hert et al., 2018, Halvorsen et al., 2022). Die Leitlinie des *American College of Cardiology* (ACC) in Zusammenarbeit mit der *American Heart Association* (AHA) unterscheidet zwischen Operationen mit niedrigem ( $< 1\%$ ) und erhöhtem Risiko ( $\geq 1\%$ ) in Abhängigkeit des kombinierten operations- und patientenabhängigen Risikos (Fleisher et al., 2014).

Das patientenabhängige Risiko ist von den individuellen Komorbiditäten und Risikofaktoren abhängig, sodass eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung die Grundlage jeder Risikostratifizierung bildet. Des Weiteren besteht ein hoher Empfehlungsgrad für validierte Risiko-Scores, wie den *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) oder das *National Surgical Quality Improvement Program*-Risiko für Myokardinfarkt oder Herzstillstand (NSQIP MICA) (Fleisher et al., 2014, Duceppe et al., 2017, De Hert et al., 2018, Halvorsen et al., 2022).

Während die 2014 herausgegebenen ACC/AHA-Leitlinien ein perioperatives Troponin-Screening bei Patienten aufgrund unsicherer Evidenzlage als Praxisrichtlinie nicht empfehlen (Fleisher et al., 2014), besteht hierfür in den aktuelleren Leitlinien der ESAIC eine Klasse IIb-Empfehlung (De Hert et al., 2018) sowie seitens der ESC eine Klasse Ib-Empfehlung bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung, kardiovaskulären Risikofaktoren oder Symptomen, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuten (Halvorsen et al., 2022).

Zusätzlichen Nutzen kann außerdem die Erhebung der funktionellen Kapazität bieten und wird mit einer Klasse IIa-Empfehlung seitens der ESC und ACC/AHA empfohlen (Halvorsen et al., 2022, Fleisher et al., 2014). In der 2017 herausgegebenen Leitlinie der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) wird die Abschätzung der funktionellen Kapazität hingegen nicht primär empfohlen (Duceppe et al., 2017).

Stattdessen nimmt bei der CCS die präoperative Messung von natriuretischen Peptiden vom B-Typ (NPB) im Serum als Biomarker einen größeren Stellenwert in der kardiovaskulären Risikostratifizierung bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren ein (Duceppe et al., 2017). Auch seitens der ESAIC und ESC besteht eine Klasse IIb-Empfehlung bei Hochrisikopatienten, eine Messung der NPB in Erwägung zu ziehen, um unabhängige prognostische Informationen zu perioperativen kardiovaskulären Ereignissen zu erhalten - eine routinemäßige NPB-Bestimmung wird allerdings nicht empfohlen. (De Hert et al., 2018, Halvorsen et al., 2022).

## 1.2 Funktionelle Kapazität in der präoperativen Risikostratifizierung

### 1.2.1 Was ist die funktionelle Kapazität?

Die funktionelle Kapazität eines Patienten beschreibt die individuelle Leistungsfähigkeit bei körperlichen Belastungen, die mit einem intensivierten aeroben Stoffwechsel unter Verbrauch von Sauerstoff (O<sub>2</sub>) verbunden sind (Arena et al., 2007). Anders formuliert entspricht die funktionelle Kapazität der Fähigkeit körperliche Aktivitäten wie zum Beispiel Gehen, Treppensteigen oder anstrengende Arbeiten und Sportarten auszuführen.

Es gibt mehrere Methoden und Kenngrößen, um die funktionelle Kapazität eines Patienten quantitativ zu messen. Unabhängig von der Messmethode ist es gängige Praxis den Energieverbrauch verschiedener körperlicher Aktivitäten in metabolischen Äquivalenten (*metabolic equivalent of task*, MET) zu quantifizieren. Die MET einer körperlichen Aktivität entspricht der O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Belastung als Vielfaches zum O<sub>2</sub>-Verbrauch in Ruhe. Dabei entspricht ein MET der O<sub>2</sub>-Aufnahme während des ruhigen Sitzens und liegt bei 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg/min für einen 70 kg schweren, 40-jährigen Mann (Jette et al., 1990). Der Energieverbrauch für schnelles Treppensteigen beträgt beispielsweise 8,8 MET, sodass ein 8,8-mal höherer Sauerstoffverbrauch als in Ruhe erforderlich ist, um diese Aktivität durchführen zu können (Ainsworth et al., 2011). Eine exemplarische Übersicht von unterschiedlichen Aktivitäten und der jeweiligen MET ist in Tabelle 1 dargestellt.

Aktivität	MET
Sich an-/ausziehen	2,5
Staubsaugen	3,3
Freizeitschwimmen	6
Einkäufe die Treppen hochtragen	7,5
Schnelles Treppensteigen	8,8
Rennen mit 10 km/h	10

**Tabelle 1: Exemplarische Aktivitäten und ihre MET**

Übersicht ausgewählter Aktivitäten mit Vorkommen im standardisierten MET-REPAIR-Fragebogen zur anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität und der MET in Anlehnung an Ainsworth et al., 2011.

Die funktionelle Kapazität kann ergometrisch gemessen oder anamnesebasiert mittels subjektiver Einschätzung durch den Behandler, Selbsteinschätzung anhand validierter Fragebögen oder dem Vergleich mit Referenzwerten abgeschätzt werden.

### 1.2.2 Objektive Messung mittels kardiopulmonalen Belastungstests

Die funktionelle Kapazität kann objektiv mittels kardiopulmonalen Belastungstests (*cardiopulmonary exercise testing*, CPET) ermittelt werden. Geläufige Kenngrößen hierfür sind die maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme unter Belastung (VO<sub>2max</sub>) und die maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme vor Abflachung am Belastungsmaximum (VO<sub>2peak</sub>). Die physiologische Reaktion auf einen erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf umfasst eine Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV) und der peripheren O<sub>2</sub>-Extraktion (Fletcher et al., 2013). VO<sub>2max</sub> ist somit das Produkt aus maximalem HZV und maximaler arteriovenöser O<sub>2</sub>-Differenz. Die maximale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz hat allerdings eine physiologische Grenze von ca. 15 ml O<sub>2</sub> / 100 ml Blut, sodass VO<sub>2max</sub> und VO<sub>2peak</sub> bei ansteigender Leistung und damit einhergehendem ansteigendem Sauerstoffbedarf zunehmend vom Herzzeitvolumen abhängig werden und somit ein Maß für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit darstellen (Fletcher et al., 2013).

Diese Parameter können im Rahmen einer Spiroergometrie unter kontinuierlicher Analyse der Atemgase während standardisierter Übungsprotokolle (z. B. auf dem Laufband oder Ergometer) ermittelt werden. Die Spiroergometrie stellt allerdings ein aufwendiges Verfahren dar, sodass häufiger eine Abschätzung der VO<sub>2max</sub> oder VO<sub>2peak</sub> aus den Leistungsdaten eines standardisierten Belastungstest ohne Analyse der Atemgase erfolgt. Dies kann beispielsweise in Form einer einfachen Ergometrie (typischerweise Laufband- oder Fahrradergometrie) oder eines 6-Minuten-Gehtests erfolgen.

Obwohl CPET lange als Goldstandard zur kardiopulmonalen präoperativen Risikostratifizierung galten, zeigte die *Measurement of Exercise Tolerance before Surgery* (METS)-Studie mit 1.401 Patienten, dass CPET die Risikostratifizierung bezüglich perioperativer 30-Tage Mortalität, Myokardinfarkt oder Herzstillstand nicht verbesserte (Wijeysundera et al., 2018). Aufgrund der limitierten klinischen Praktikabilität und jüngsten Evidenz bezüglich einer limitierten Verbesserung der präoperativen Risikostratifizierung werden Messungen der funktionellen Kapazität mittels CPET in diesem Kontext nur noch selten angewendet.

### 1.2.3 Subjektive Einschätzung durch betreuenden Anästhesisten

In der METS-Studie konnte für eine unstrukturierte, subjektive Einschätzung der MET durch den behandelnden Anästhesisten zwar eine Konstruktvalidität nachgewiesen werden, sodass Patienten mit niedrig-geschätzter funktioneller Kapazität tatsächlich niedrigere VO<sub>2peak</sub>-Werte aufwiesen, allerdings wurden lediglich 16 % der Patienten mit einem VO<sub>2peak</sub> von weniger als 14 ml/kg/min (entsprechend < 4 MET) erfasst. Zudem verbesserte die subjektive Einschätzung durch den Anästhesisten nicht die Vorhersagefähigkeit für perioperative MACE (Wijeysundera et al., 2018). Somit deutet die Evidenzlage darauf hin, dass die unstrukturierte Schätzung der MET eine unverlässliche Methode zur Erkennung einer schlechten funktionellen Kapazität ist und nicht zur Risikostratifizierung bezüglich perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen beiträgt.

#### 1.2.4 Anamnesebasierte Abschätzung mittels der selbstgeschätzten Fähigkeit des Treppensteigens

Reilly et al. legten in einer Untersuchung von 600 Patienten den Grundstein der anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität für die perioperative Risikostratifizierung und zeigten, dass die selbstgeschätzte Fähigkeit des Treppensteigens mit perioperativen Komplikationen assoziiert ist (Reilly et al., 1999). Eine kürzliche Untersuchung von 4.560 Patienten zeigte, dass eine anamnesebasierte Abschätzung einer schlechten Fähigkeit Treppen zu steigen ( $< 2$  Treppenabsätze) mit dem zusammengesetzten 30-Tage-Endpunkt bestehend aus MACE und kardiovaskulärer Mortalität verbunden war (adjustierte Hazard Ratio (aHR) 1,63; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,23 – 2,15) und zu einer signifikanten *Net Reclassification Improvement* (NRI) führte (Funktionelle Kapazität plus RCRI vs. RCRI:  $\text{NRI}_{\text{Ereignis}}$  6,2 %;  $\text{NRI}_{\text{Ereignisfrei}}$  19,2 %) (Lurati Buse et al., 2021).

Zusammenfassend verbessert die durch den Patienten Selbsteinschätzung der Fähigkeit des Treppensteigens die präoperative Risikostratifizierung, sodass im Einklang mit der Evidenz die Erhebung von den europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen wird (Halvorsen et al., 2022, Fleisher et al., 2014).

#### 1.2.5 Anamnesebasierte Abschätzung mittels standardisierter Fragebögen

##### 1.2.5.1 Duke Activity Score Index (DASI)

Ein im englischsprachigen Raum etablierter standardisierter Fragebogen ist der *Duke Activity Status Index* (DASI), bestehend aus 12 Items mit unterschiedlicher Gewichtung zur Erhebung der Durchführbarkeit unterschiedlicher Aktivitäten.

Die fragebogenbasierte Schätzung von MET mittels DASI zeigte eine gute Kriteriumsvalidität in Bezug auf die mittels Belastungstests gemessene funktionelle Kapazität (Bailey Merz et al., 2000, Hlatky et al., 1989, Lee et al., 1988). Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des DASI und des gemessenen  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  bei Patienten vor einer abdominalen Operation, die älter als 65 Jahre waren oder kardiovaskuläre Symptome aufwiesen (Struthers et al., 2008). Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) des DASI zur Vorhersage einer schlechten funktionellen Kapazität ( $< 4$  MET) betrug 0,77 (95 %-KI 0,63 – 0,99;  $p = 0,003$ ) (Struthers et al., 2008). In der METS-Studie konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen mittels DASI geschätzten MET und einerseits 30-Tage-Mortalität oder Myokardinfarkt (adjustierte Odds Ratio (OR) 0,91 je MET; 95 %-KI 0,83 - 0,99;  $p = 0,03$ ) und andererseits 30-Tage-Mortalität oder *Myocardial Injury* nach nicht-kardialer Operation (MINS) (adjustierte OR 0,96; 95 %-KI 0,92 – 0,99;  $p = 0,05$ ) als klinische Endpunkte nachgewiesen werden (Wijeysundera et al., 2018). Der DASI führte zudem zu verbesserten Risikoklassifikation ( $\text{NRI} = 23$  %;  $p = 0,004$ ) für Gesamtmortalität oder MINS nach 30 Tagen (Wijeysundera et al., 2018).

Zu den Nachteilen des DASI gehören seine relativ komplexe Struktur und erschwerte Interpretation des gewichteten Ergebnisse (Riedel et al., 2021, Fleisher, 2020) sowie Fragen im Zusammenhang mit einer bestimmten Kultur, gesellschaftlichen Schichten und sexueller Intimität (Riedel et al., 2021).

### 1.2.5.2 MET-REPAIR-Fragebogen

Aufgrund der Schwächen des DASI wurde als Alternative der MET-REPAIR-Fragebogen (*MET-REPAIR questionnaire*, MRQ) entwickelt, welcher mittels 10 Items die Durchführbarkeit kulturübergreifend geläufiger körperlicher Aktivitäten abfragt und einen direkten Rückschluss auf die maximal durchführbare MET geben soll (Mauermann et al., 2017). Der MRQ zeigte eine ähnliche Korrelation mit den mittels Spiroergometrie gemessenen MET wie der DASI (Spearman's  $\rho$  für MRQ = 0,489; DASI:  $\rho$  = 0,487) (Jaeger et al., 2022). Zudem zeigte der MRQ bei der Vorhersage einer schlechten funktionellen Kapazität (MET < 4) eine AUROC von 0,67 (95 %-KI 0,55 – 0,78) ohne signifikantem Unterschied zum DASI (DeLong  $p$  = 0,405) (Jaeger et al., 2022).

Eine Assoziation der mittels MRQ geschätzten funktionellen Kapazität und perioperativen kardiovaskulären Komplikationen und Gesamtmortalität in einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen konnte ebenfalls nachgewiesen werden (OR 0,83; 95 %-KI 0,72 - 0,95;  $p$  = 0,008) mit allerdings limitierter Vorhersagefähigkeit (AUROC = 0,63; 95 %-KI 0,53 - 0,73) (Kohaupt, 2022).

Zusammenfassend ist der Zusammenhang zwischen anamnesebasierter funktioneller Kapazität, erfasst anhand standardisierter Fragebögen, und perioperativen MACE und Gesamtmortalität gut belegt. Nicht geklärt ist weiterhin, welche anamnesebasierte Methode zur Abschätzung der funktionellen Kapazität in puncto Praktikabilität und diagnostischer Güte am besten für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung geeignet ist. In diesem Kontext ist der neuartige MRQ zurzeit Gegenstand aktueller Forschung.

## 1.3 Natriuretische Peptide vom B-Typ in der präoperativen Risikostratifizierung

### 1.3.1 Was sind natriuretische Peptide vom B-Typ?

Natriuretische Peptide vom B-Typ (NPB) spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Blutdrucks sowie des Flüssigkeitshaushalts im Körper und sind etablierte diagnostische und prognostische Biomarker sowie therapeutischer Angriffspunkt der Herzinsuffizienz-Therapie (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022).

NPB werden von Kardiomyozyten als Reaktion auf mehrere physiologische und pathologische Stimuli freigesetzt. Diese Stimuli umfassen in erster Linie eine Myokarddehnung aufgrund von Volumenüberschuss mit erhöhtem intrakardialen Druck, aber auch unabhängig von hämodynamischen Faktoren eine ventrikuläre Hypertrophie, myokardiale Ischämie, Entzündung, Fibrose und neuroendokrine Stimuli (z. B. Angiotensin II und Endothelin) (Clerico et al., 2011, Struthers and Lang, 2007). Somit liegt das Potential der NPB im Rahmen der präoperativen Risikostratifizierung in der Fähigkeit, den Einfluss von mehreren pathophysiologischen Prozessen in einer einzigen Messung zusammenzufassen.

NPB entspringen einem Prohormon, welches bei Sekretion in zwei äquimolare Peptidfragmente gespalten wird – das biologisch-aktive natriuretische Peptid vom B-Typ (BNP) und das N-terminale proBNP (NTproBNP) ohne bekannter Bioaktivität (Goetze, 2010, Hunt et al., 1997).

Die Freisetzung von BNP führt zu einer verbesserten Herzmuskelentspannung und spielt eine wichtige regulatorische Rolle bei erhöhtem Ventrikelvolumen und -druck, indem der Vasokonstriktion, Natriumretention und dem antidiuretischen Effekt des aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems entgegenwirkt wird (Nakagawa et al., 1995). Außerdem konnte dem BNP eine kardioprotektive Wirkung mit Verringerung der myokardialen Fibrose nachgewiesen werden (Nishikimi et al., 2006). Diese Effekte erfolgen über eine Bindung an membrangebundenen Guanylcyclasen, welche die intrazelluläre Konzentration von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) erhöhen, was wiederum zu einer Modulation von cGMP-abhängigen Enzymen und Ionenkanälen führt (Goetze et al., 2020).

Aufgrund der äquimolaren Freisetzung der NPB gilt NTproBNP dem BNP als ebenbürtiger Biomarker, sodass beide gleichermaßen in der Diagnostik und Therapie einer Herzinsuffizienz empfohlen werden (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022).

### 1.3.2 Einflussfaktoren auf die NTproBNP- und BNP-Konzentrationen im Serum

Die gemessenen Konzentrationen von NTproBNP und BNP im Serum korrelieren aufgrund der äquimolaren Freisetzung in der Regel stark (Pfister et al., 2004), dennoch gibt es viele Einflüsse, die in signifikanten Konzentrationsunterschieden resultieren.

Aufgrund unterschiedlicher Stoffwechselforgänge besitzt NTproBNP eine längere Halbwertszeit von ca. 90 Minuten im Vergleich zu ca. 22 Minuten bei BNP (Holmes et al., 1993), sodass die Serumkonzentrationen höher ausfallen. Weiterhin wird NTproBNP im Gegensatz zu BNP nicht von der Endopeptidase Neprilysin abgebaut. Neprilysin-Inhibitoren (z. B. Sacubitril) werden zunehmend im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie eingesetzt (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022). So konnte nach Therapieeinleitung und -titration mit Sacubitril/Valsartan nach 12 Wochen die Tendenz zu sinkenden NTproBNP- (Ibrahim et al., 2019, Januzzi et al., 2019) und stabilen bzw. steigenden BNP- und Konzentrationen festgestellt werden (Myhre et al., 2022). Das hat zur Folge, dass NTproBNP als überlegener Biomarker zur Therapiekontrolle bei Herzinsuffizienz-Patienten unter Therapie mit Neprilysin-Inhibitoren diskutiert wird (Mueller et al., 2019). Zudem zeigte sich im Rahmen der PROVE-HF-Studie (*Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure*), dass sich die gemessenen BNP-Konzentrationen in Abhängigkeit des kommerziellen Tests, welche unterschiedliche Zielstrukturen zur Detektion und Messung des BNP aufweisen, unterscheiden (Kavsak, 2022).

Darüber hinaus gibt es zusätzliche kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre patientenabhängige Faktoren, welche mit Konzentrationsunterschieden der NPB assoziiert sind. Einerseits wird Adipositas (Madamanchi et al., 2014) sowie das weibliche Geschlecht mit niedrigeren NPB-Konzentrationen assoziiert (Wang et al., 2002). Andererseits erhöht eine eingeschränkte Nierenfunktion die Konzentrationen der NPB, wobei der Effekt bei NTproBNP deutlich größer ausfällt (Vickery et al., 2005).

Zudem steigen die physiologischen NPB-Konzentrationen mit dem Alter (Wang et al., 2002), sodass im Rahmen der Herzinsuffizienz-Diagnostik altersabhängige Grenzwerte empfohlen werden (Mueller et al., 2019).

Die Unterschiede in den Konzentrationen des NTproBNP und BNP erfordern die separate Festlegung und Validierung von diagnostischen Grenzwerten unter Spezifizierung der verwendeten Messmethoden und des Herstellers. Unter Berücksichtigung der Unterschiede ist die diagnostische Güte des NTproBNP und BNP in Bezug auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz vergleichbar (Clerico et al., 2007).

### 1.3.3 Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität

#### 1.3.3.1 Nicht-chirurgisches Umfeld

Abgesehen von der Diagnostik und Therapiekontrolle einer Herzinsuffizienz haben sich NTproBNP und BNP als wichtige prognostische Indikatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und das Mortalitätsrisiko im nicht-chirurgischen Umfeld herausgestellt.

Es gibt gute Hinweise auf den Zusammenhang zwischen NPB und einer bestehenden Myokardischämie. So zeigte sich, dass ischämisches Herzgewebe *in-vitro* vermehrt BNP freisetzt (Goetze et al., 2003). Zudem konnte eine engere Korrelation zwischen BNP und dem Vorhandensein einer ischämischen Herzerkrankung als zwischen BNP und dem linksventrikulärem enddiastolischem Druck als Marker für die hämodynamische Belastung des Herzens nachgewiesen werden (Davidson et al., 1997). Passend dazu zeigte sich, dass eine erfolgreiche perkutane koronare Intervention, vermutlich durch Linderung der myokardialen Ischämie, signifikant den NTproBNP-Spiegel bei der Mehrheit der Patienten mit chronischer stabiler Angina und einer kritischen Koronararterienstenose reduzierte (Gupta et al., 2018, McClure et al., 2007).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 3.346 Patienten ohne bekannter Herzinsuffizienz mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren war ein BNP-Spiegel über dem 80. Perzentil mit aHR von 1,62 für den Tod ( $p = 0,02$ ) und aHR von 1,76 für ein erstmaliges schweres kardiovaskuläres Ereignis verbunden ( $p = 0,03$ ) (Wang et al., 2004).

#### 1.3.3.2 Nicht-kardiale Chirurgie

NPB sind deutlich mit perioperativen MACE und Gesamtmortalität bei nicht-kardialen Operationen assoziiert.

Eine systemische Übersichtsarbeit untersuchte die Daten von 2.179 Patienten aus 18 unterschiedlichen prospektiven Kohortenstudien bezüglich präoperativ gemessenen NPB und dem zusammengesetzten Endpunkt aus perioperativer Mortalität und nicht-tödlichem Myokardinfarkt an Tag 30 und  $\geq 180$  Tage nach stattgehabter nicht-kardialer Operation (Rodseth et al., 2014). Ein optimaler Grenzwert des präoperativen NTproBNP-Spiegels von 300 ng/L wurde anhand des niedrigsten  $p$ -Wertes für den Endpunkt an Tag 30 ermittelt und war bei Überschreitung mit einem 3,4-fachem Risiko assoziiert und konnte außerdem als stärkster untersuchter Prädiktor für den Endpunkt nach  $\geq 180$  Tagen identifiziert werden (Rodseth et al., 2014). Die Berücksichtigung des präoperativen NTproBNP-Spiegels führte in dieser Übersichtsarbeit zu einer verbesserten

Risikoklassifizierung (NRI = 32 %) für den Endpunkt an Tag 30 sowie 18 % nach  $\geq 180$  Tagen (Rodseth et al., 2014). Eine Limitation dieser Studie ist, dass die Bestimmung der NPB nicht standardisiert bezüglich quantitativer Messung und Abnahmezeitpunkt durchgeführt wurde. Zudem führen post-hoc ermittelte Grenzwerte für prognostische Biomarker, aufgrund einer Überanpassung an die Studienpopulation, zu einer Überschätzung der Vorhersagefähigkeit (*Overfitting*) (Fox, 2015).

In der METS-Studie, einer internationalen, prospektiven Kohortenstudie an 25 Krankenhäusern mit 1.401 untersuchten Patienten, konnte die Assoziation zwischen einer erhöhten NTproBNP-Konzentration und der Mortalität oder MINS an Tag 30 nach einer elektiven nicht-kardialen Operation gezeigt werden (Wijeyesundera et al., 2018). Es zeigte sich eine adjustierte OR von 1,78 (95 %-KI 1,21 – 2,62;  $p = 0,003$ ) bei einer Erhöhung der NTproBNP-Konzentration um 1  $\log_{10}$ , die AUROC des Modells unter Berücksichtigung des NTproBNP-Spiegels betrug 0,71 (vgl. Basismodell AUROC = 0,70) mit einer NRI von 20 % ( $p = 0,02$ ) (Wijeyesundera et al., 2018). Zusätzlich deutete eine erhöhte NTproBNP-Konzentration auf eine erhöhte Mortalität innerhalb eines Jahres nach Operation hin mit einer adjustierten OR von 2,91 (95 %-KI 1,54 – 5,49;  $p = 0,001$ ) je  $\log_{10}$ -Erhöhung. Die AUROC des Modells betrug unter Berücksichtigung des NTproBNP-Spiegels 0,72 (vgl. Basismodell AUROC = 0,65) mit einer NRI von 39 % ( $p = 0,02$ ) (Wijeyesundera et al., 2018). Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen NTproBNP und dem untersuchten primären Endpunkt, zusammengesetzt aus Gesamtmortalität und Herzinfarkt, sowie dem sekundären Endpunkt bestehend aus höhergradigen intrahospitalen Komplikationen konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,09$ ). Zudem ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in die klinische Praxis erschwert, da die von Rodseth et al. vorgeschlagenen NTproBNP-Grenzwerte nicht überprüft oder eigene Vorschläge bezüglich Grenzwerten zur optimalen Risikostratifizierung gemacht wurden.

In diesem Kontext sticht eine Substudie der internationalen prospektiven VISION-Studie („*Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation*“) mit 10.402 Patienten heraus, in der optimale Grenzwerte des präoperativen NTproBNP-Spiegels zur Risikostratifizierung untersucht wurden. Eine zusätzliche Kategorisierung nach den empirisch optimierten NTproBNP-Grenzwerten (< 100 ng/L; 100 – < 200 ng/L; 200 – < 1500 ng/L;  $\geq 1500$  ng/L) verbesserte die Diskriminierung bezüglich des primären Endpunktes, zusammengesetzt aus MINS und vaskulärer Mortalität (Erhöhung der C-Statistik von 0,65 auf 0,73; NRI = 25,8 %), sowie sekundärer Endpunkte an Tag 30 nach Operation (Duceppe et al., 2020) im Vergleich zum RCRI allein. Da die vorgeschlagenen Grenzwerte im Rahmen der Untersuchung empirisch ermittelt wurden, fehlt bisher eine externe Validierung der Ergebnisse.

Ein aktuelles systemisches Review untersuchte unter Berücksichtigung von 107 Studien den prognostischen Wert der NPB im Vergleich und ergänzend zum RCRI (Vernooij et al., 2021). Durch die Hinzunahme von NTproBNP zum RCRI konnte die Vorhersage von MACE verbessert werden (mittlere Verbesserung der C-Statistik = 0,08; NRI = 0,74) (Vernooij et al., 2021).

Auch eine Verbesserung der Vorhersagefähigkeit für das Auftreten eines Myokardinfarkts (mittlere Verbesserung der C-Statistik = 0,09) und für den zusammengesetzten Endpunkt aus Gesamtmortalität und MACE (mittlere Verbesserung der C-Statistik = 0,06) konnte durch Hinzunahme des NTproBNP erzielt werden (Vernooij et al., 2021). Im direkten Vergleich der univariablen Diskriminationsfähigkeit hinsichtlich MACE zeigte sich eine Überlegenheit des BNP (mittlere Verbesserung der C-Statistik = 0,15) bzw. des NTproBNP (mittlere Verbesserung der C-Statistik = 0,12) im Vergleich zum RCRI (Vernooij et al., 2021).

#### 1.4 Ziele der Arbeit

Die Studienlage suggeriert, dass sowohl anamnesebasierte MET als auch eine präoperative Messung von NPB bei Erwachsenen, die sich einer elektiven, nicht-kardialen Operation unterziehen, die Risikostratifizierung verbessern kann. Die Evidenzlage bezüglich einer expliziten Praxisrichtlinie ist allerdings nicht eindeutig.

Für die Implementierung des NTproBNP in die klinische Praxis der präoperativen Risikostratifizierung bedarf es eindeutigen Grenzwerten mit stattgehabter externer Validierung. Zudem fehlt bisher ein direkter Vergleich der Vorhersagefähigkeit für perioperative MACE und Gesamtmortalität von NPB im Vergleich zur anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität, nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften im europäischen und amerikanischen Raum.

Somit ist das Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob die Einbeziehung des etablierten Biomarkers NTproBNP, nach den vorgeschlagenen Grenzwerten von Duceppe et al., die perioperative Risikoabschätzung in Bezug auf MACE und Gesamtmortalität im direkten Vergleich zur anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität unter Verwendung des MRQ verbessert.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Grundlage dieser Arbeit bilden Daten, die als Bestandteil der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie „*MET: REevaluation for Perioperative cArdIac Risk*“ (MET-REPAIR) erhoben wurden (nationale Registrierungsnummer: NCT03016936) (Mauermann et al., 2017). Die MET-REPAIR-Studie wurde von der ESAIC gesponsert. In dieser Arbeit werden die Erkenntnisse der NTproBNP-Substudie, für die am Universitätsklinikum Düsseldorf rekrutierte Studienpopulation, behandelt. Hierfür liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 30. Mai 2017 (Studiennummer: 5859R) zugrunde.

### 2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Patienten, die sich im Rekrutierungszeitraum vom 12.07.2017 bis 28.08.2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf einer elektiven nicht-kardialen Operation mit erhöhtem perioperativem kardiovaskulärem Risiko unterzogen. Die Zielpopulation der MET-REPAIR-Hauptstudie bestand aus 15.000 Studienteilnehmern. Eine formale Stichprobenberechnung für die Subpopulation des Universitätsklinikums Düsseldorf als Bestandteil der multizentrischen Untersuchung wurde nicht durchgeführt, stattdessen war die Rekrutierung von mindestens 500 Patienten zur Teilnahme an der MET-REPAIR-Hauptstudie vorgesehen.

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Neben der Einwilligung in die Studienteilnahme an der MET-REPAIR-Hauptstudie und der NTproBNP-Substudie, mussten die Patienten zum Einschlusszeitpunkt ein erhöhtes perioperatives kardiovaskuläres Risiko im Rahmen einer elektiven, nicht-kardialen Operation aufweisen. Hierzu zählten Patienten, die 45 Jahre oder älter waren mit einem  $RCRI \geq 2$  (Lee et al., 1999) oder  $NSQIP\ MICA > 1\ %$  (Gupta et al., 2011). Des Weiteren wurden Patienten eingeschlossen, die 65 Jahre oder älter waren und sich einer Mittel- oder Hochrisiko-Operation, definiert durch die 2014 herausgegebenen ESC/ESA-Leitlinien für nicht-kardiale Operationen (Kristensen et al., 2014) (vgl. Anhang 1).

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Neben einer fehlenden Einwilligungsfähigkeit (z. B. durch sprachliche Barrieren, geistige Behinderung etc.) oder Einwilligungsbereitschaft zur Teilnahme galt als Ausschlusskriterium die bereits stattgehabte Teilnahme an der MET-REPAIR-Studie (z. B. bei wiederholter Operation).

Umstände, die eine sichere Identifikation einer explizit postoperativen Komplikation erschwerten, führten ebenfalls zum Studienausschluss. Hierzu gehörten kürzlich stattgehabte unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, definiert durch ein akutes Koronarsyndrom oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 30 Tage vor der geplanten Operation sowie ein Schlaganfall innerhalb der letzten 7 Tage vor der geplanten Operation.

Ebenso führte ein ambulante Operation sowie eine nicht-elektive, dringliche Operation (d.h. geplant  $\leq 72$  Stunden nach der Diagnose der Grunderkrankung, welche die operative Therapie erforderlich machte) zum Studienausschluss.

Da der Untersuchungsfokus der Hauptstudie auf den metabolischen Äquivalenten körperlicher Aktivitäten lag, galt eine Immobilität aufgrund einer angeborenen oder langjährigen Erkrankung (z. B. Querschnittslähmung, Kinderlähmung etc.) ebenfalls als Ausschlusskriterium. Patienten, die aufgrund einer orthopädischen Erkrankung (z. B. fortgeschrittene Gelenksarthrose mit geplanter Endoprothetik) nur beschränkt mobil waren, wurden dagegen ausdrücklich eingeschlossen.

### 2.2.3 Screening und Rekrutierung

Das Screening von potentiellen Studienteilnehmern erfolgte in der anästhesiologischen Prämedikationsambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, in der jeder Patient, der sich einer elektiven Operation unterzog, vorstellig wurde. Hier wurden alle Patienten auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und im Anschluss an das Prämedikationsgespräch unter Verwendung eines von der Ethikkommission zugelassenen Einwilligungsforschulars ausführlich über den Sachverhalt und Ablauf der Studie, sowie die geplante Verwendung der erhobenen Daten aufgeklärt. Auch bettlägerige Patienten, welche bereits in stationärer Behandlung waren, wurden im Falle berücksichtigt und bei erfüllten Studienkriterien am Bett rekrutiert.

## 2.3 Endpunkte

Die Endpunkte wurde unter Zuhilfenahme der jeweiligen Krankenakten und Arztbriefe für einen 30-tägigen Beobachtungszeitraums nach der durchgeführten Operation erfasst. Im Falle einer Entlassung vor Tag 30 nach Operation wurden die Patienten und bei Notwendigkeit die betreuenden Hausärzte am Ende des Beobachtungszeitraums zusätzlich telefonisch kontaktiert, um poststationär aufgetretene Komplikationen bis Tag 30 nach der Operation zu erfassen (*Follow-Up*). Im Falle von poststationären Komplikationen wurden die medizinischen Dokumente der Folgebehandlungen angefragt und archiviert. Im Falle eines späteren *Follow-Ups* (z. B. aufgrund von Nichterreichen des Patienten), wurden nur Angaben bis einschließlich Tag 30 nach der stattgehabten Operation berücksichtigt.

### 2.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus intra- oder postoperativen MACE und Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 30 nach der Operation. Zu MACE wurden gezählt: ein nicht-tödlicher Herzstillstand, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisation oder Übertragung auf eine höhere Versorgungseinheit (Intensiv- oder *Intermediate Care-Station*) oder eine Verlängerung eines bereits bestehenden Aufenthalts auf Intensiv- oder *Intermediate Care-Station* ( $\geq 24$ h) erforderten (vgl. Anhang 2).

### 2.3.2 Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt bestand aus schweren intra- oder postoperativen Komplikationen jeglicher Ätiologie, definiert als  $\geq$  Grad 3 der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) (Dindo et al., 2004) (vgl. Tabelle 2).

Grad	Definition
1	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.
2	Komplikation, die einer pharmakologischen Therapie bedarf, welche über die in Grad 1 erlaubten Substanzen hinausgeht
3	Komplikation, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedarf
3a	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
3b	Intervention unter Allgemeinanästhesie
4	Lebensbedrohliche Komplikation (inkl. Komplikationen des zentralen Nervensystems) mit Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung
4a	Versagen eines Organs (inkl. Dialyse)
4b	Multiorganversagen
5	Tod des Patienten
* Hirnblutung, ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, exklusive transitorischer ischämischer Attacke.	

**Tabelle 2: Clavien-Dindo-Klassifikation**

Übersicht der Clavien-Dindo-Klassifikation für allgemeine chirurgische Komplikationen in Abhängigkeit der Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf und daraus resultierender therapeutischer Konsequenzen und gesundheitlichen Schäden in Anlehnung an Dindo et al., 2004

## 2.4 Unabhängige Variablen, Basischarakteristika und potentielle Kovariablen

### 2.4.1 Präoperativer NTproBNP-Spiegel

Es erfolgte eine einmalige präoperative Blutentnahme mittels einer 21 G Safety-Multifly®-Kanüle mit Multiadapter (Sarstedt) in eine 4,9 ml S-Monovette® Lithium-Heparin Gel+ (Sarstedt), mit unverzüglichem Transport unter Raumtemperatur in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf mit Akkreditierungsurkunde durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (D-ML-13362-04-00 nach DIN EN ISO 15189:2014). Hier erfolgte die NTproBNP-Bestimmung mittels dem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay „Elecsys proBNP“ am Cobas® 8000, Modul e 801 (Roche).

### 2.4.2 MET-REPAIR-Fragebogen zur Selbsteinschätzung der funktionellen Kapazität

Die Abschätzung der funktionellen Kapazität erfolgte standardisiert anhand des validierten MRQ bestehend aus 10 dichotomen Items (Ja/Nein) mit Abfrage der Durchführbarkeit unterschiedlicher Alltags- und Sportaktivitäten im vorausgegangenen Monat (Mauermann et al., 2017, Jaeger et al., 2022) (vgl. Anhang 3).

Die Items bestanden aus nach MET gruppierten Aktivitäten aus dem *Compendium of Physical Activities* (Ainsworth et al., 2011) und bildeten dabei Aktivitätsgruppen, die eine Intensität der körperlichen Anstrengung jeweils zwischen einem und zehn MET erforderten. Diesen Fragebogen haben die Patienten in der Regel eigenständig ausgefüllt. Bei Schwierigkeiten mit dem Lesen oder Schreiben, wurde das Ausfüllen des Fragebogens durch Angehörige oder einen Studienmitarbeiter assistiert.

#### 2.4.3 Basischarakteristika und potentielle Kovariablen

Zusätzliche Basischarakteristika und potentielle Kovariablen (vgl. Tabelle 3) wurden unter Zuhilfenahme der jeweiligen Krankenakten, externer medizinischer Dokumente, anamnestischer Angaben während des Krankenhausaufenthalts erfasst.

Charakteristikum	Einheit / Kategorien
Alter	in Jahren
Geschlecht	männlich, weiblich
Gewicht	in kg
Größe	in cm
Funktioneller Status	unabhängig, teilweise abhängig, abhängig
Risiko der geplanten Operation	niedrig, mittel, hoch
ASA-Risikoklassifikation	ASA 1 - 5
Präoperative Nierenfunktion (Kreatinin)	in mg/dl
Arterielle Hypertonie	ja, nein
Koronare Herzkrankheit	ja, nein
Stattehabter Myokardinfarkt	ja, nein
Herzinsuffizienz	ja, nein
Schlaganfall / Transitorische ischämische Attacke	ja, nein
pAVK	ja, nein
Diabetes Mellitus	Diät, orale Antidiabetika, Insulin, nein
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	ja, nein
Aktive Krebserkrankung	ja, nein
Präoperative Dialysepflichtig	ja, nein
Höhergradige Herzklappenstenose	ja, nein
Höhergradige Herzklappeninsuffizienz	ja, nein
Raucherstatus	ja, aufgehört (> 1 Monat), nie

**Tabelle 3: Basischarakteristika und potentielle Kovariablen**

Übersicht der präoperativ erhobenen Basischarakteristika der Patienten, inklusive der benötigten Parameter zur Berechnung des RCRI und NSQIP MICA als Einschlusskriterien. Die Basischarakteristika umfassten mehrere bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie die ASA-Risikoklassifikation oder Nierenfunktion, als potentielle Kovariablen.

#### 2.4.4 Qualitätssicherung

Die Datenerhebung erfolgte separat zur präoperativen, klinisch-indizierten Risikoabschätzung ohne Kenntnisnahme der behandelten Ärzte, sodass es zu keinen studienbedingten Abweichungen der geplanten Behandlungen kam.

Um die Datenqualität der unabhängigen Variablen zu steigern, wurden die MRQs und NTproBNP-Messungen nur ausgewertet, wenn der Zeitraum zwischen dem Ausfüll- bzw. Entnahmedatum und der Operation nicht mehr als 31 Tage betrug. Die erhobenen Daten von Studienpatienten, dessen Operation durch Verzögerungen später als 31 Tage nach Datenerhebung stattfand (z. B. aufgrund von einer Verschiebung des Operationstermins), waren nicht mehr gültig und mussten erneut aufgenommen werden. Studienpatienten ohne aktuellem MRQ oder NTproBNP-Messung wurden aus der Studie wieder ausgeschlossen.

### 2.5 Datenspeicherung und -schutz

Die Blutproben waren pseudonymisiert und wurden nach der Messung von NTproBNP nicht länger aufbewahrt und durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf nach den dortigen Praxisrichtlinien vernichtet.

Die Erstellung der Datenbank erfolgte standardisiert anhand patientenspezifischer Fallberichtsformulare (*Case Report Forms*, CRF) in pseudonymisierter Form. Während des Beobachtungszeitraums wurden alle erhobenen Daten in physischen CRFs in Papierform dokumentiert. Um den Datenschutz sicherzustellen, wurden die CRFs und die Unterlagen zur Patientenidentifikation separiert, verschlossen verwahrt und nur dem Studienpersonal zugänglich gemacht. Nach Vervollständigung der CRFs wurden die Daten in elektronische CRFs (eCRF) übertragen. Das eCRF wurde von der ESAIC mit Hilfe von OpenClinica-Software erstellt, mit HIPAA-konformer Online-Bereitstellung der gesammelten Daten unter Erfüllung aller Datenschutz-Voraussetzungen, einschließlich 256-Bit-Verschlüsselung mit Zertifizierung (ISO 9001, 27001), *Audit Trails* mit Dokumentation jeder Veränderung der Datenbank, automatischen Prüfungen der Datenkonsistenz und gesichertem Zugang mit personenspezifischem Passwort. Die Datenaufbereitung erfolgte zentral durch die ESAIC in Brüssel anhand eines vordefinierten Leitfadens.

### 2.6 Statistische Methoden

Die statistischen Datenanalysen erfolgten mit SPSS® *Statistics 25* (IBM). Falls Daten von Interesse nicht vorhanden waren (unabhängige Variablen, Kovariablen und vollständiges Follow-Up), wurden die Patienten im Sinne eines Eliminierungsverfahrens aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt.

In einer deskriptiven Analyse der Population wurden für die Basischarakteristika und Endpunkte bei kategorialen Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie bei kontinuierlichen Variablen die Mittelwerte ( $M$ ) mit Standardabweichung ( $SD$ ) dargestellt.

Zur statistischen Analyse der funktionellen Kapazität wurde das durchführbare MET-Niveau verwendet, dessen repräsentatives Item mit „Ja“ ohne ein vorangestelltes „Nein“ in den darunter liegenden Aktivitätsgruppen beantwortet wurde (minimales MET-Niveau). Zum Beispiel wenn ein Patient die Frage der Durchführbarkeit der Aktivitätsgruppe von 4 MET mit „Ja“ beantwortete, die Aktivitätsgruppe von 5 MET mit „Nein“ und bei 6 MET mit „Ja“, dann wurde funktionelle Kapazität von 4 MET angenommen. Diese Regel wurde auch angewendet, wenn die Antworten auf einige Fragen fehlten. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Patient nicht in die Analyse einbezogen. In einer Sensitivitätsanalyse des maximalen MET-Niveaus in der Gesamtkohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied, sodass keine erneute Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde (Kohaupt, 2022).

In Abhängigkeit der Anzahl der beobachteten Ereignisse wurden vordefinierte Kovariablen in die Analyse eingeschlossen (Bagley et al., 2001, Peduzzi et al., 1996). Die unabhängigen Variablen und eingeschlossene Kovariablen wurden bezüglich Lage, Streuung und Verteilung anhand der Mittelwerte und ihrer Standardabweichung (alternativ des Medians und der Quartile), der Kurtosis sowie bezüglich einer vorliegenden Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test analysiert.

Es erfolgte eine bivariate Analyse mit Vergleich der Mittelwerte des NTproBNP in Abhängigkeit der funktionellen Kapazität und eingeschlossener Kovariablen mittels ungepaartem T-Test bei Varianzhomogenität bzw. mittels Welch-Test bei mangelnder Varianzhomogenität. Hierfür wurden die selbsteingeschätzten METs basierend auf den 2014 ESA/ESC-Leitlinien ( $\text{MET} \leq 4$ ) (Kristensen et al., 2014) und AHA-Leitlinien ( $\text{MET} \leq 3$ ) (Fleisher et al., 2014) empfohlenen MET-*Cutoffs* dichotomisiert, entsprechend einer schlechten funktionellen Kapazität. Die Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test überprüft.

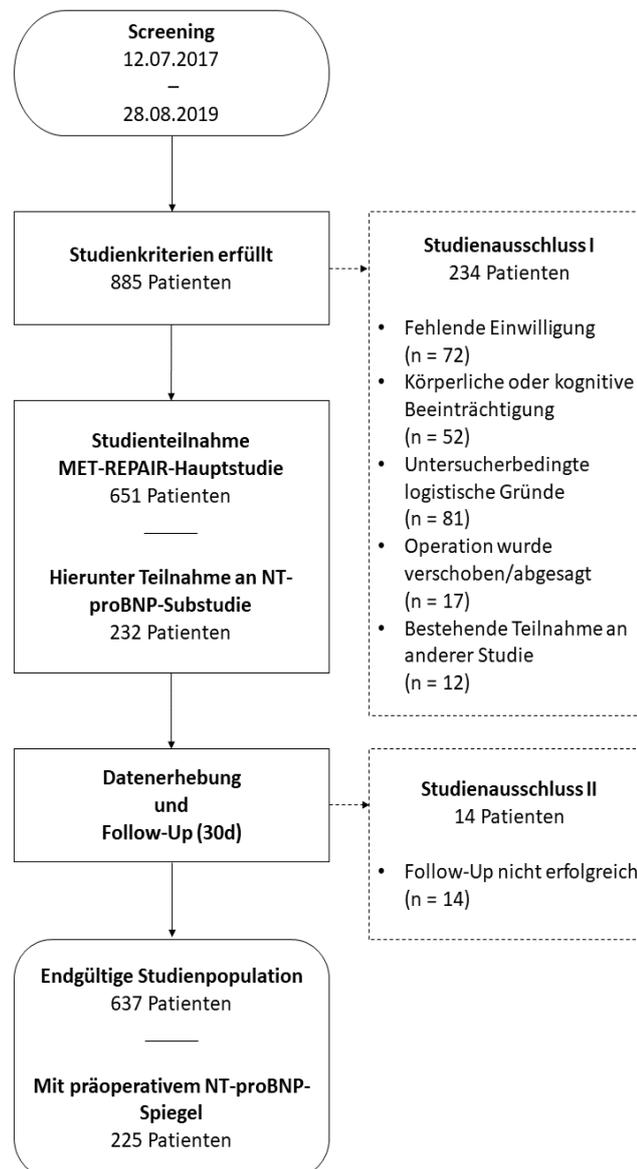
Die bivariate Assoziation zwischen NTproBNP und den Endpunkten wurde sowohl als kontinuierliche Variable als auch als kategorisierte Variable untersucht. Die Diskriminationsfähigkeit des NTproBNP als kontinuierliche Variable wurde mittels *receiver-operating-characteristic* (ROC)-Kurve analysiert. Darüber hinaus wurde die Assoziation des NTproBNP, kategorisiert nach den von Duceppe et al. vorgeschlagenen Risikokategorien (Referenzgruppe:  $< 100$  ng/L; Kategorie 1: 100 bis  $< 200$  ng/L; Kategorie 2: 200 bis  $< 1500$  ng/L; Kategorie 3:  $\geq 1500$  ng/L) sowie dichotomisiert basierend auf dem Grenzwert der Referenzgruppe ( $\geq 100$  ng/L) mittels Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit untersucht (Duceppe et al., 2020). Die Effektstärke wurde als Cramer's V ausgedrückt.

Zur multivariaten Analyse der Vorhersagefähigkeit der Endpunkte wurden NTproBNP und die funktionelle Kapazität jeweils kategorisiert bzw. dichotomisiert in ein Basismodell integriert, welches auf den eingeschlossenen Kovariablen basierte. Die Modelle wurden mit Hilfe von ROC-Kurven und der Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) bezüglich der Diskriminationsfähigkeit analysiert und anschließend vergleichend mittels DeLong-Analyse auf Unterschiede untersucht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basischarakteristika der Teilnehmer

Von den Patienten, die sich im Zeitraum vom 12.07.2017 bis zum 28.08.2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf zum Prämedikationsgespräch vor einer elektiven Operation vorgestellt haben, entsprachen 885 Patienten den Studienkriterien. Von den 885 Patienten, die die Studienkriterien erfüllten, konnten 651 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Von den 651 an der MET-REPAIR-Hauptstudie teilnehmenden Patienten willigten 232 Patienten zusätzlich zur NTproBNP-Substudie und der damit einhergehenden Blutentnahme ein.



**Abb. 1: Rekrutierung und Zusammensetzung der Studienpopulation**

Zusammensetzung der Gesamt- und NTproBNP-Population in Abhängigkeit der Studienphase mit Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen sowie Gründe für Studienausschluss trotz erfüllter Selektionskriterien.

Von den 651 an der Hauptstudie teilnehmenden Personen konnte bei 637 ein erfolgreiches *Follow-Up* erfolgen. Von den 232 an der NTproBNP-Substudie teilnehmenden Patienten konnte bei 225 (97 %) der NTproBNP-Spiegel mit erfolgreichem *Follow-Up* erhoben werden. Die Zusammensetzung der Population je nach Studienphase sowie Gründe für die Nichtteilnahme der übrigen Patienten sind in Abb. 1 dargestellt.

Die endgültige Studienpopulation bestand somit aus 637 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71,9 Jahren, von denen 60,3 % Männer waren. Bezüglich der Operationsart waren am häufigsten Operationen am Gehirn (17 %), gefolgt von Wirbelsäulen- (11,8 %) und urologischen Operationen (10 %) geplant (vgl. Tabelle 4). Am häufigsten war in 66,7 % der Fälle eine Operation mit mittlerem Risiko geplant (vgl. Tabelle 5).

Art der Operation	Todesfall/MACE (30d)		
	Gesamt (n = 637)	Nein (n = 599)	Ja (n = 38)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gehirn	108 (16,95)	104 (17,36)	4 (10,53)
Wirbelsäule	75 (11,77)	73 (12,19)	2 (5,26)
Urologisch	64 (10,05)	59 (9,85)	5 (13,16)
Andere Bauchoperation	59 (9,26)	54 (9,02)	5 (13,16)
Orthopädisch, Extremität (nicht-vaskulär)	59 (9,26)	55 (9,18)	4 (10,53)
Peripher-vaskulär	57 (8,95)	56 (9,35)	1 (2,63)
HNO	51 (8,01)	49 (8,18)	2 (5,26)
Aorta	44 (6,91)	37 (6,18)	7 (18,42)
Vorderer Dünndarm, hepatopankreatisch	40 (6,28)	36 (6,01)	4 (10,53)
Intestinal	24 (3,77)	23 (3,84)	1 (2,63)
Thorax (nicht-ösophageal)	18 (2,83)	17 (2,84)	1 (2,63)
Gallenblase, Appendix, Nebenniere, Milz	18 (2,83)	18 (3,01)	
Haut	5 (0,78)	5 (0,83)	
Gynäkologisch	5 (0,78)	5 (0,83)	
Hernie (ventral, inguinal, femoral)	4 (0,63)	3 (0,5)	1 (2,63)
Anorektal	4 (0,63)	3 (0,5)	1 (2,63)
Hals (Schilddrüse, Nebenschilddrüse)	1 (0,16)	1 (0,17)	
Brust	1 (0,16)	1 (0,17)	

**Tabelle 4: Geplante Operationen nach anatomischer Lokalisation / Fachbereich**

Übersicht der geplanten Operationen unterteilt nach anatomischer Lokalisation bzw. Fachbereich in absteigender Häufigkeit in der Gesamtpopulationen sowie in Subgruppen mit und ohne beobachtetem primären Endpunkt.

Charakteristikum		Todesfall/MACE (30d)		
		Gesamt (n = 637) n (%)	Nein (n = 599) n (%)	Ja (n = 38) n (%)
Alter (Jahre) <sup>a</sup>		71,88 (8,36)	71,75 (8,35)	73,97 (8,39)
Geschlecht	Männlich	384 (60,28)	361 (60,27)	23 (60,53)
	Weiblich	253 (39,72)	238 (39,73)	15 (39,47)
Gewicht (kg) <sup>a</sup>		77,87 (16,82)	78,09 (16,74)	74,66 (17,89)
Größe (cm) <sup>a</sup>		171,29 (8,61)	171,34 (8,55)	170,47 (9,66)
Funktioneller Status	Unabhängig	489 (76,77)	463 (77,30)	26 (68,42)
	Teilweise	130 (20,41)	119 (19,87)	11 (28,95)
	Abhängig	18 (2,83)	17 (2,84)	1 (2,63)
Risiko der geplanten Operation	Niedrig	96 (15,07)	94 (15,69)	2 (5,26)
	Mittel	425 (66,72)	404 (67,45)	21 (55,26)
	Hoch	116 (18,21)	101 (16,86)	15 (39,47)
ASA-Score	1	18 (2,83)	18 (3,01)	-
	2	152 (23,9)	149 (24,92)	3 (7,89)
	3	383 (60,22)	353 (59,03)	30 (78,95)
	4	83 (13,05)	78 (13,04)	5 (13,16)
Kreatinin-Spiegel (mg/dl) <sup>a</sup>		1,27 (1,10)	1,23 (1,00)	1,85 (1,99)
Arterielle Hypertonie		470 (73,78)	438 (73,12)	32 (84,21)
Koronare Herzerkrankung		211 (33,12)	193 (32,22)	18 (47,37)
Stattgehabter Myokardinfarkt		98 (15,38)	93 (15,53)	5 (13,16)
Herzinsuffizienz		56 (8,79)	50 (8,35)	6 (15,79)
Stattgehabter Schlaganfall/TIA <sup>c</sup>		91 (14,29)	85 (14,19)	6 (15,79)
pAVK		104 (16,33)	94 (15,69)	10 (26,32)
Diabetes Mellitus	Nein	493 (77,39)	465 (77,63)	28 (73,68)
	Diät	24 (3,77)	22 (3,67)	2 (5,26)
	Orale Antidiabetika	61 (9,58)	60 (10,02)	1 (2,63)
	Insulin	59 (9,26)	52 (8,68)	7 (18,42)
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung		87 (13,66)	81 (13,52)	6 (15,79)
Aktive Krebserkrankung		259 (40,66)	242 (40,4)	17 (44,74)
Präoperative Dialyse		19 (2,98)	15 (2,5)	4 (10,53)
Höhergradige Herzklappenstenose		5 (0,78)	5 (0,83)	-
Höhergradige Herzklappeninsuffizienz		12 (1,88)	10 (1,67)	2 (5,26)
Raucher	Ja	127 (20,13)	114 (19,19)	13 (35,14)
	Aufgehört <sup>b</sup>	217 (34,39)	208 (35,02)	9 (24,32)
	Nie	287 (45,48)	272 (45,79)	15 (40,54)

<sup>a</sup> Mittelwert (SD), <sup>b</sup> > 1 Monat, <sup>c</sup> TIA = Transitorische ischämische Attacke

**Tabelle 5: Basischarakteristika der endgültigen Studienpopulation**

Basischarakteristika der Gesamt- und Subpopulationen je nach beobachtetem primären Endpunkt in absoluter und relativer Häufigkeit bzw. des Mittelwertes und Standardabweichung.

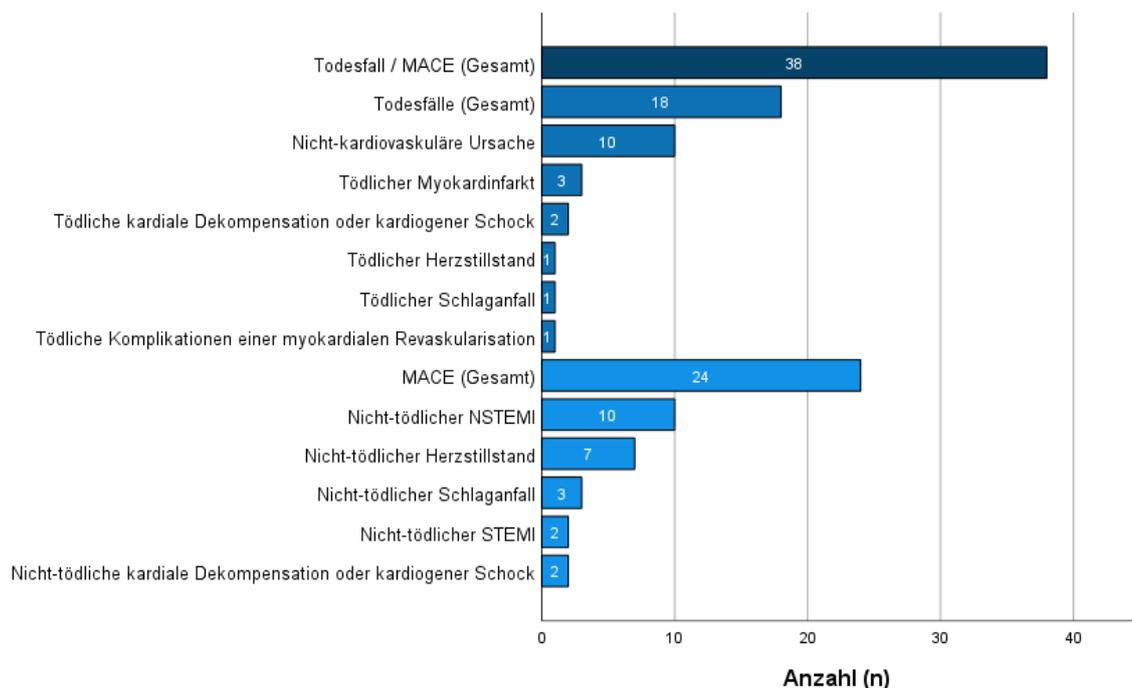
### 3.2 Auftreten des primären Endpunktes

Bei 38 Patienten der Gesamtpopulation (6 %) bzw. 14 Patienten der NTproBNP-Population (6,2 %) konnte im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen der primäre Endpunkt bestehend aus stattgehabtem nicht-tödlichem MACE oder Todesfall dokumentiert werden (vgl. Abb. 2).

Bei insgesamt 18 Patienten (2,8 %) wurde der Todesfall dokumentiert. Zehn Patienten verstarben an einer nicht-kardiovaskulären Ursache (1,6 %), drei Patienten an einem Herzinfarkt (0,5 %), zwei Patienten (0,3 %) an einer kardialen Dekompensation oder kardiogenem Schock und jeweils ein Patient (0,2 %) an einem Herzstillstand, einem Schlaganfall und an Komplikationen einer kardialen Revaskularisation.

Bei insgesamt 24 Patienten (3,8 %) konnten nicht-tödliche MACE dokumentiert werden. Davon erlitten zehn Patienten einen STEMI (1,6 %), sieben Patienten (1,1 %) einen überlebten Herz-Kreislauf-Stillstand, drei Patienten (0,5 %) einen Schlaganfall, zwei Patienten (0,3 %) einen NSTEMI und zwei weitere Patienten (0,3 %) eine kardiale Dekompensation oder kardiogenen Schock. Zwei Patienten (0,3 %) erlitten jeweils am gleichen Tag des Erstereignisses (NSTEMI bzw. Herz-Kreislauf-Stillstand) ein Zweitereignis in Form eines nicht-tödlichen Herz-Kreislauf-Stillstands, welche in der Analyse nicht als eigenständiges Ereignis gezählt wurden.

Bei insgesamt 4 Patienten (0,6 %) konnte sowohl ein überlebtes MACE als auch im Verlauf der Todesfall dokumentiert werden, was ebenfalls nicht zusätzlich gezählt wurde und jeweils als ein beobachteter primärer Endpunkt dokumentiert wurde.



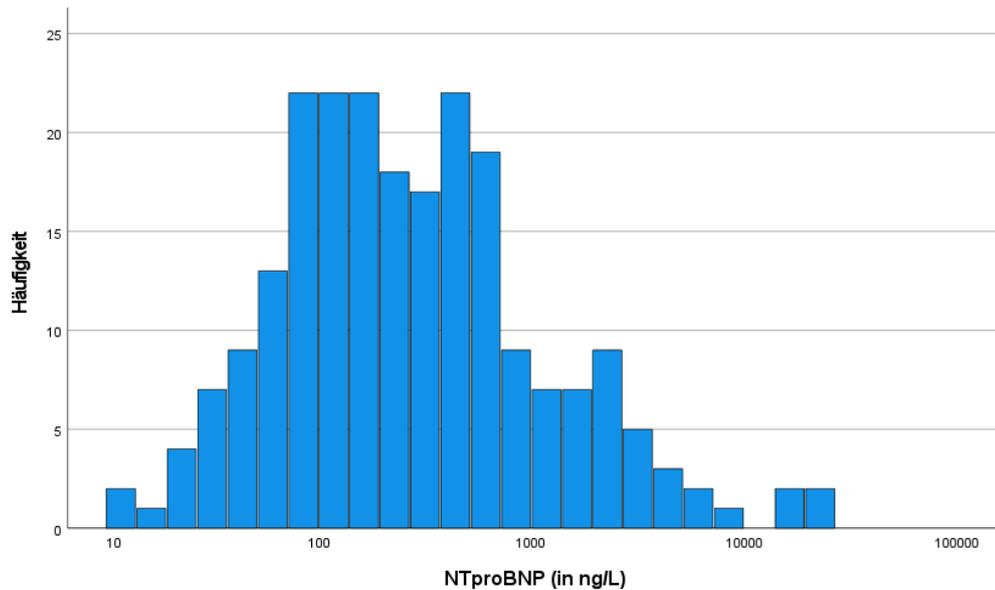
**Abb. 2: MACE und Todesfälle nach 30 Tagen**

Übersicht des beobachteten primären Endpunktes (dunkelblau) der Gesamtpopulation, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Komponenten der MACE (blau mittlerer Helligkeit) und Ursache der Todesfälle (hellblau) in absoluten Zahlen.

### 3.3 Univariate Analyse der untersuchten Prädiktoren

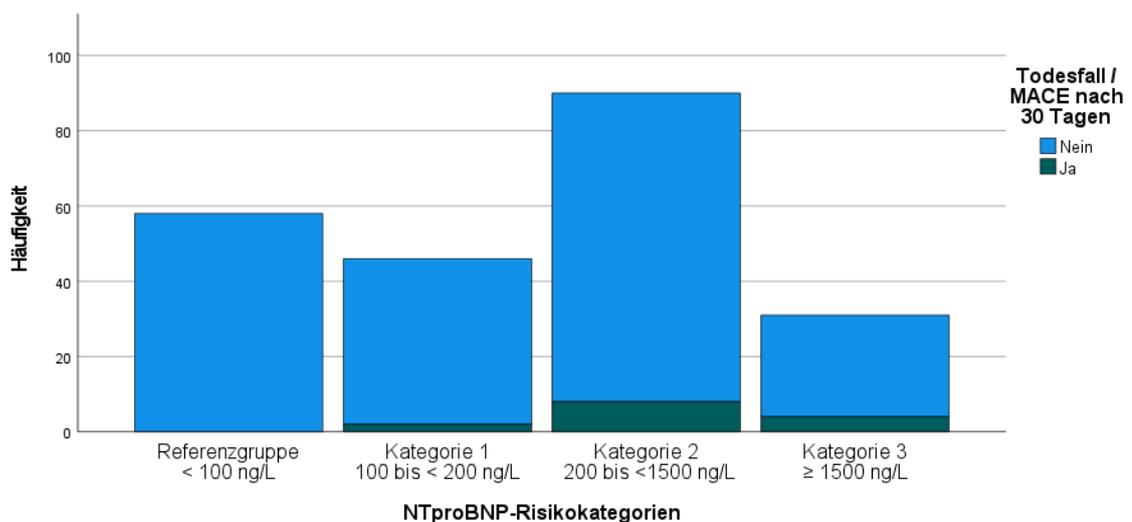
#### 3.3.1 NT-proBNP-Spiegel

Der NT-proBNP-Spiegel konnte bei 225 Patienten (97 %) erhoben werden und lag im Median bei 227 ng/L (1. Quartil: 97 ng/L; 3. Quartil: 636 ng/L). Die Spannweite betrug 23.541 ng/L (Minimum = 9 ng/L, Maximum = 23.550 ng/L) (vgl. Abb. 3). Es zeigte sich eine rechtsschiefe (Schiefe = 6,2) sowie spitzgipflige Verteilung (Kurtosis = 42,4). Der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie der Shapiro-Wilk-Test, zeigten jeweils eine nicht-normale Verteilung ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 3: Präoperativer NTproBNP-Spiegel**

Darstellung der absoluten Häufigkeiten der präoperativ gemessenen NTproBNP-Spiegel (in ng/L) mit Skalierung der Y-Achse nach dekadischem Logarithmus.



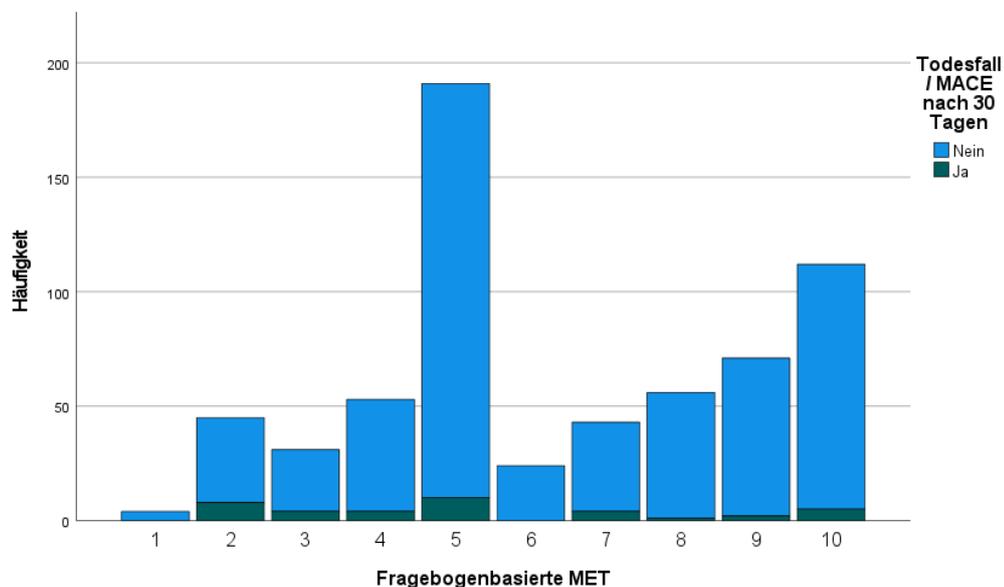
**Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der NTproBNP-Risikokategorien**

Darstellung der absoluten Häufigkeiten des NTproBNP, kategorisiert nach den vordefinierten NTproBNP-Risikokategorien in Abhängigkeit vom Auftreten des primären Endpunktes.

Kategorisiert nach den vordefinierten Grenzwerten fielen 58 Patienten (25,8 %) in die Referenzgruppe (NTproBNP < 100 ng/L) und die restlichen 167 Patienten (74,2 %) in die unterschiedlichen Risikokategorien (vgl. Abb. 4).

### 3.3.2 Funktionelle Kapazität

Die fragebogenbasierte Schätzung der MET mittels MRQ erfolgte bei allen 637 teilnehmenden Patienten. Für das minimale MET-Niveau ergab sich ein Median von 5 MET (1. Quartil: 5 MET; 3. Quartil: 9 MET). Es zeigte sich eine linksschiefe (Schiefe = -0,52) sowie flachgipflige Verteilung (Kurtosis = -1,01) (vgl. Abb. 5). Der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie der Shapiro-Wilk-Test, zeigten jeweils eine nicht-normale Verteilung ( $p < 0,001$ ).

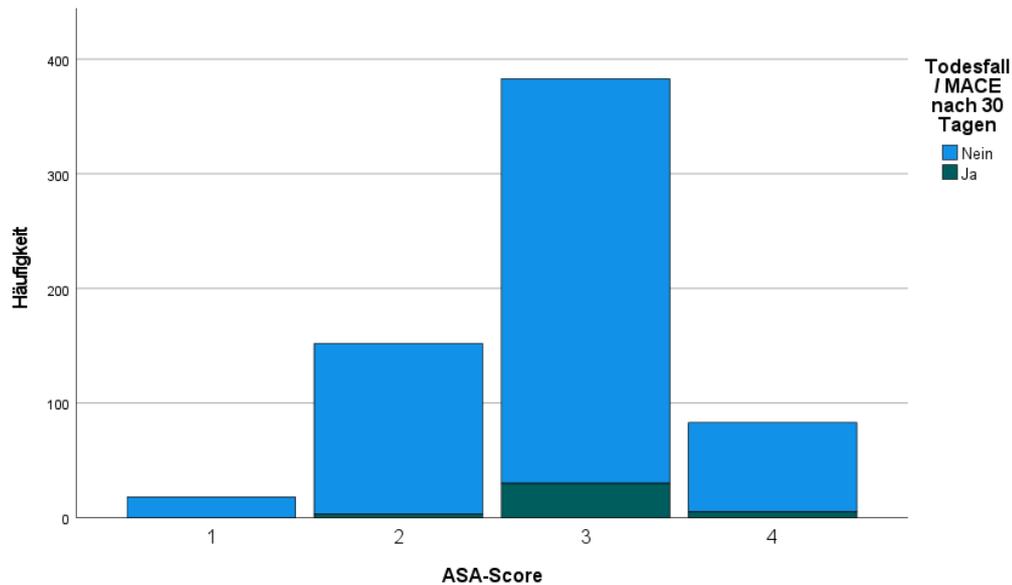


**Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der fragebogenbasierten MET (MRQ)**

Übersicht der absoluten Häufigkeiten der mittels MRQ geschätzten, minimalen MET-Niveaus in Abhängigkeit vom Auftreten des primären Endpunktes.

### 3.3.3 ASA-Risikoklassifikation als Kovariable

Aufgrund der limitierten Anzahl an beobachteten Ereignissen die ASA-Klassifikation (dichotomisiert bei  $\geq 3$ ) als bekannter, starker Prädiktor perioperativer Komplikationen als alleinige vordefinierte Kovariable für die weitere Analyse gewählt, um die Aussagekräftigkeit einer multivariablen Analyse sicherzustellen. Der ASA-Score betrug im Median 3 (1. Quartil: ASA 2; 3. Quartil: ASA 3). Es zeigte sich eine linksschiefe (Schiefe = -0,34) sowie steilgipflige Verteilung (Exzess = 0,28) (vgl. Abb. 6). Der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie der Shapiro-Wilk-Test, zeigten jeweils eine nicht-nichtnormale Verteilung ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der ASA-Scores**

Übersicht der absoluten Häufigkeiten der ASA-Scores in Abhängigkeit vom Auftreten des primären Endpunktes.

### 3.4 Bivariate Analyse des NTproBNP in Abhängigkeit der Prädiktoren

Anschließend wurden die NTproBNP-Mittelwerte in Abhängigkeit der dichotomisierten ASA-Risikoklassifikation und funktionellen Kapazität mittels ungepaartem T-Test bei Varianzhomogenität bzw. mittels Welch-Test bei mangelnder Varianzhomogenität überprüft.

#### 3.4.1 ASA-Risikoklassifikation

Bei 170 von 225 Patienten (75,56 %) wurde  $ASA \geq 3$  dokumentiert. Der NTproBNP-Spiegel war bei Patienten mit  $ASA \geq 3$  ( $M = 1175,45$  ng/L,  $SD = 3213,24$  ng/L) höher, als bei Patienten mit  $ASA < 3$  ( $M = 317,8$  ng/L,  $SD = 487,91$  ng/L). Der Levene-Test zeigte eine mangelnde Varianzhomogenität ( $p = 0,003$ ), sodass der Welch-Test angewendet wurde. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den NTproBNP-Spiegeln in Abhängigkeit des dichotomisierten ASA, wobei der NTproBNP-Spiegel bei  $ASA \geq 3$  durchschnittlich 857,65 ng/L höher war (95%-KI 354,53 – 1360,78;  $t(3,36) = 190,91$ ;  $p < 0,001$ , Cohen's  $d = 0,31$ ).

#### 3.4.2 Funktionelle Kapazität

Bei 20 bzw. 40 von 222 Patienten (9 % bzw. 18%) wurde eine schlechte funktionelle Kapazität nach ESC- ( $\leq 4$  MET) bzw. AHA-Empfehlung ( $\leq 3$  MET) dokumentiert. Der Levene-Test zeigte jeweils eine Varianzhomogenität ( $p = 0,052$  bzw.  $0,459$ ), sodass der ungepaarte T-Test angewendet wurde. Dieser zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den NTproBNP-Spiegeln in Abhängigkeit der funktionellen Kapazität ( $t(1,77) = 220$ ;  $p = 0,078$  bzw.  $t(0,881) = 220$ ;  $p = 0,379$ ). Eine Übersicht der bivariaten Analyse ist in Tabelle 6 dargestellt.

Unabhängige Variable	Nein		Ja		<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
ASA ≥ 3	317,8	487,91	1175,45	3213,24	< 0,001*	0,31
MET ≤ 4	855,911	2521,18	2029,05	5012,04	0,078	0,415
MET ≤ 3	882,857	2644,23	1319,88	3609,66	0,379	0,154

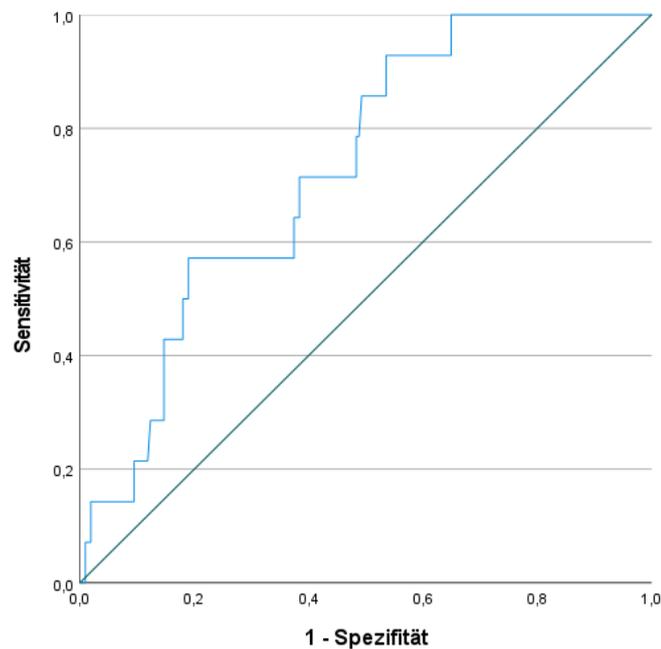
\* *p* nach Welch-Test, aufgrund mangelnder Varianzhomogenität nach Levene-Test ( $p = 0,003$ )

**Tabelle 6: NTproBNP-Mittelwerte in Abhängigkeit von ASA und MET**

NTproBNP-Mittelwerte und Ergebnisse des ungepaarten T-Tests (bzw. Welch-Test bei mangelnder Varianzhomogenität) auf Unterschiede in Abhängigkeit vom dichotomisierendem ASA ( $\geq 3$ ) und MET ( $\leq 4$  nach ESC-Empfehlung bzw.  $\leq 3$  nach AHA-Empfehlung). Nur der dichotomisierte ASA zeigte statistisch signifikant höhere NTproBNP-Werte ( $p < 0,001$ ).

### 3.5 Bivariate Analyse der Assoziation zwischen NTproBNP und primärem Endpunkt

Mittels ROC-Kurve zeigte sich eine statistisch signifikante Diskriminationsfähigkeit des NTproBNP als kontinuierliche Variable mit einer AUROC von 0,73 (95%-KI 0,61 – 0,84;  $p = 0,005$ ).



**Abb. 7: ROC-Kurve des NTproBNP als kontinuierliche Variable**

Analyse der Diskriminationsfähigkeit bezüglich des primären Endpunktes durch NTproBNP (kontinuierlich) als alleinige Variable. Es zeigt sich eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit mit AUROC = 0,73 (95 %-KI 0,61 – 0,84;  $p = 0,005$ ).

Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den NTproBNP-Risikokategorien und dem primären Endpunkt zeigte keine statistisch signifikante Assoziation ( $\chi^2(3) = 7,59; p = 0,055$ ). Drei der erwarteten Zellohäufigkeiten waren allerdings kleiner als 5, sodass die Ergebnisse fehlerbehaftet sein könnten.

Anschließend wurde der NTproBNP ( $\geq 100$  ng/L) entsprechend dem Grenzwert der Risiko-Referenzgruppe dichotomisiert und die Assoziation zum primären Endpunkt mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zum primären Endpunkt ( $\chi^2(1) = 5,19; p = 0,023; V = 0,15$ ). Eine der erwarteten Zellohäufigkeit war kleiner als 5, sodass auch dieses Ergebnis fehlerbehaftet sein könnte.

### 3.6 Multivariate Analyse zur Vorhersage des primären Endpunktes mittels logistischer Regression

Um die Vorsagefähigkeit der fragebogenbasierten MET und des NTproBNP-Spiegels als unabhängige Variablen vergleichend zu untersuchen, wurde ein Basismodell mit dem dichotomisiertem ASA als unabhängige Variable gebildet. Das Basismodell wurde im Anschluss jeweils um die fragebogenbasierte MET bzw. den dichotomisierten NTproBNP-Spiegel erweitert.

#### 3.6.1 Unvariables Basismodell mit dichotomisiertem ASA-Score ( $ASA \geq 3$ )

Zunächst wurde für das Basismodell die Vorhersage perioperativer MACE oder Todesfälle durch den dichotomisierten ASA ( $ASA \geq 3$  als Grenzwert) mittels binärer logistischer Regression untersucht. Bei 636 Patienten (99,8 %) lagen hierfür gültige Werte vor.

Das binäre logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ( $\chi^2(1) = 9,13; p = 0,003$ ) mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = 0,04$ . Die Anpassungsgüte konnte bei dem Basismodell mit nur einer unabhängigen Variable mit 2 Kategorien ( $df = 0$ ) mittels Hosmer-Lemeshow-Tests nicht überprüft werden. Der dichotomisierte ASA ergab einen Regressionskoeffizient  $B = 1,51$  entsprechend einer OR von 4,52 (1,37 – 14,90;  $p = 0,013$ ) mit statistischer Signifikanz.

Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 94 % mit einer Sensitivität von 0 % und einer Spezifität von 100 %. Anschließend wurden die Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate des Basismodells als ROC-Kurve dargestellt. Die AUROC ergab 0,60 (95 %-KI 0,52 – 0,68;  $p = 0,038$ ) (vgl. Tabelle 8).

#### 3.6.2 Multivariable Modelle unter Hinzunahme fragebogenbasierter MET (MRQ)

Bei 629 Patienten (98,7 %) lagen gültige Werte bei den fragebogenbasierten MET vor, sodass nun die Vorsagefähigkeit binärer logistischer Regressionsmodelle durch Erweiterung des Basismodells um die fragenbogenbasierten MET jeweils nach ESC/ESAIC- ( $\leq 4$  MET) und nach AHA-Empfehlung ( $\leq 3$  MET) überprüft wurde.

### 3.6.2.1 MET-ESC-Modell ( $MET \leq 4$ )

Das binäre logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ( $\chi^2(2) = 16,89$ ;  $p < 0,001$ ) mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = 0,07$ . Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft, der eine hohe Anpassungsgüte zeigte ( $\chi^2(2) = 0,47$ ;  $p > 0,05$ ). Die Korrelation zwischen den Prädiktoren war gering ( $r = 0,11$ ), was darauf hindeutet, dass Multikolarität die Analyse nicht konfundiert hat.

Der dichotomisierte ASA ergab einen Regressionskoeffizient  $B = 1,36$  entsprechend einer adjustierten OR von 3,90 (1,17 – 13,00;  $p = 0,026$ ) mit statistischer Signifikanz. Die nach den ESC/ESAIC-Leitlinien dichotomisierten MET ergaben einen Regressionskoeffizienten  $B = 1,10$  entsprechend einer statistisch signifikanten adjustierten OR von 3,00 (1,43 – 6,26;  $p = 0,004$ ). Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 94 % mit einer Sensitivität von 0 % und einer Spezifität von 100 %. Die Analyse der ROC-Kurve des Modells ergab AUROC von 0,67 (95 %-KI 0,58 – 0,76;  $p = 0,001$ ).

Eine DeLong-Analyse zum Vergleich der ROC-Kurven des Basis- und des MET-ESC-Modells ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,346$ ). Somit muss die Hypothese einer verbesserten Modellgüte unter Hinzunahme der fragebogenbasierten MET mittels MRQ dichotomisiert nach den Empfehlungen der ESC/ESAIC verworfen werden.

### 3.6.2.2 MET-AHA-Modell ( $MET \leq 3$ )

Das binäre logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ( $\chi^2(2) = 16,31$ ;  $p = 0,094$ ) mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = 0,07$ . Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft, der eine hohe Anpassungsgüte zeigte ( $\chi^2(2) = 0,12$ ;  $p > 0,05$ ). Die Korrelation zwischen den Prädiktoren war gering ( $r = 0,10$ ), was darauf hindeutet, dass Multikolarität die Analyse nicht konfundiert hat.

Der dichotomisierte ASA ergab einen Regressionskoeffizient  $B = 1,38$  entsprechend einer statistisch signifikanten adjustierten OR von 3,98 (1,20 – 13,23;  $p = 0,024$ ). Die nach den ACC/AHA-Leitlinien dichotomisierten MET ergaben einen Regressionskoeffizienten  $B = 0,95$  entsprechend einer statistisch signifikanten adjustierten OR von 2,58 (1,30 – 5,09;  $p = 0,007$ ). Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 94 % mit einer Sensitivität von 0 % und einer Spezifität von 100 %. Die Analyse der ROC-Kurve des Modells ergab eine AUROC von 0,67 (95 %-KI 0,59 – 0,75;  $p > 0,001$ ).

Eine DeLong-Analyse zum Vergleich der ROC-Kurven des Basis- und des MET-AHA-Modells ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,193$ ). Somit muss die Hypothese einer verbesserten Modellgüte unter Hinzunahme der fragebogenbasierten MET mittels MRQ dichotomisiert nach den Empfehlungen der ACC/AHA verworfen werden. Ein DeLong-Test der ROC-Kurven des MET-ESC- und des MET-AHA-Modells zeigte, passend zu den identischen AUROC-Werten der beiden Modelle, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,346$ ).

### 3.6.3 Multivariablen Modell unter Hinzunahme des dichotomisierten NTproBNP

Bei 225 Patienten (97 %) lagen gültige Werte bezüglich des präoperativen NTproBNP-Spiegels vor. Nachdem die univariable Assoziation des dichotomisierten NTproBNP-Spiegels ( $\geq 100$  ng/L), entsprechend der Risiko-Referenzgruppe, gezeigt werden konnte, wurde schließlich die Vorsagefähigkeit eines binärer logistischen Regressionsmodells durch Erweiterung des Basismodells überprüft.

Das binäre logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ( $\chi^2(2) = 11,97$ ;  $p = 0,003$ ) mit einer Varianzaufklärung Nagelkerkes  $R^2 = 0,139$ . Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft, der eine hohe Anpassungsgüte zeigte ( $\chi^2(2) = >0,001$ ;  $p > 0,05$ ). Die Korrelationen zwischen dem dichotomisierten ASA und dem dichotomisierten NTproBNP-Spiegel waren gering ( $r < 0,001$ ), was darauf hindeutet, dass Multikolarität die Analyse nicht konfundiert hat.

Beide Prädiktoren hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung dieses Modells. Der dichotomisierte ASA ergab einen Regressionskoeffizienten  $B = 1,56$  entsprechend einer adjustierten OR von 4,76 (0,60 – 37,53;  $p = 0,139$ ). Der dichotomisierte NTproBNP-Spiegel ergab einen Regressionskoeffizienten  $B = 18,82$  ( $p = 0,997$ ). Bei dem dichotomisierten NTproBNP-Spiegel konnte keine OR errechnet werden, da bei allen Patienten mit MACE oder Todesfall ein NTproBNP-Spiegel  $< 100$  ng/L gemessen wurde. Eine Übersicht der Modellkoeffizienten und OR aller Modelle ist in Tabelle 7 dargestellt.

Modell	Prädiktoren	B	p <sup>a</sup>	OR	95 % Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Basis	ASA $\geq$ III	1,51	0,013	4,52	1,37	14,90
MET-ESC (MET $\leq$ 4)	ASA $\geq$ III	1,36	0,026	3,90	1,17	13,00
	MET $\leq$ 4	1,10	0,004	3,00	1,43	6,26
MET-AHA (MET $\leq$ 3)	ASA $\geq$ III	1,38	0,024	3,98	1,20	13,23
	MET $\leq$ 3	0,95	0,007	2,58	1,30	5,09
NTproBNP	ASA $\geq$ III	1,56	0,139	4,76	0,60	37,53
	NTproBNP $\geq$ 100 ng/L	18,82	0,997	*		

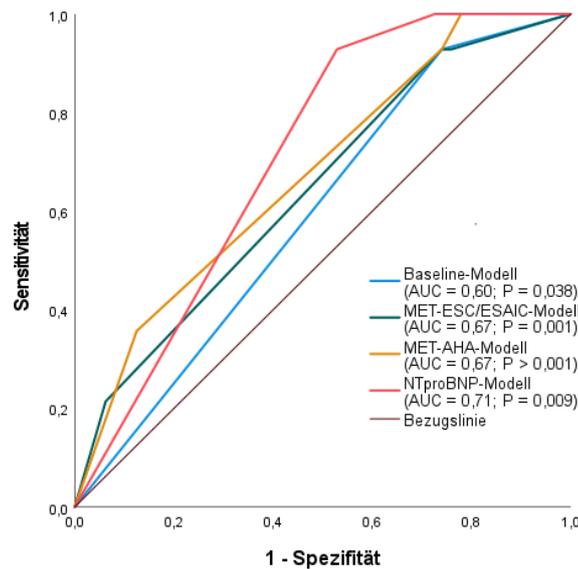
<sup>a</sup> nach Wald-Test

\* OR konnte nicht errechnet werden - alle Patienten mit MACE/Todesfall mit NTproBNP  $> 100$  ng/L.

**Tabelle 7: Modellkoeffizienten und Odds Ratio aller logistischen Regressionsmodelle**

Mit Ausnahme des NTproBNP konnten alle unabhängigen Variablen statistisch signifikanten Prädiktoren mit Erhöhung der OR  $< 1$  identifiziert werden. Eine OR mit statistischer Signifikanz ist für das NTproBNP nicht möglich, da es keine Patienten mit einem NTproBNP  $\geq 100$  und erlittenem MACE/Todesfall gab, sodass eine OR nicht berechnet werden konnte.

Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 93,8 %, mit einer Sensitivität von 0 % und einer Spezifität von 100 %. Die Analyse der ROC-Kurve des NTproBNP-Modells ergab eine AUROC von 0,71 (95 %-KI 0,61 – 0,81;  $p = 0,009$ ). Somit besteht der Hinweis auf eine verbesserte Diskrimination im Vergleich zum Basismodell. Eine graphische Übersicht der ROC-Kurven aller Modelle ist in Abb. 8 dargestellt.



**Abb. 8: ROC-Kurven aller Modelle**

Graphische Übersicht der ROC-Kurven aller untersuchten Regressionsmodelle.

Ein DeLong-Test zum Vergleich der ROC-Kurven des Basis- und des NTproBNP-Modells ( $p < 0,001$ ) zeigte einen signifikanten Unterschied. Somit kann die Hypothese der Verbesserung der Modellgüte des Basismodells unter Hinzunahme des dichotomisierten NTproBNP-Spiegels angenommen werden.

Im Vergleich der Modellgüte der erweiterten Modelle untereinander zeigte ein DeLong-Test der ROC-Kurven des MET-AHA- und des NTproBNP-Modells ( $p = 0,318$ ) keinen signifikanten Unterschied, sodass die Hypothese der Überlegenheit der Güte des NTproBNP-Modells gegenüber des MET-AHA-Modells aufgrund der höheren AUROC ( $AUROC_{NTproBNP} = 0,71$ ;  $AUROC_{MET-AHA} = 0,67$ ) verworfen werden muss. Ein DeLong-Test der ROC-Kurven des MET-ESC- mit dem NTproBNP-Modell ( $p = 0,041$ ) hingegen zeigte einen signifikanten Unterschied, sodass die Hypothese der Überlegenheit der Güte des NTproBNP-Modells gegenüber des MET-ESC-Modells mit der höheren AUROC ( $AUROC_{NTproBNP} = 0,71$ ;  $AUROC_{MET-ESC} = 0,67$ ) angenommen werden kann (vgl. Tabelle 8).

Modell	AUROC (95 %-KI)	DeLong-Test ( <i>p</i> ) im Vergleich mit		
		MET-ESC	MET-AHA	NTproBNP
Basis	0,60 (0,52 - 0,68)	0,346	0,193	< <b>0,001</b>
MET-ESC	0,67 (0,58 - 0,76)		0,346	<b>0,041</b>
MET-AHA	0,67 (0,59 - 0,75)	0,346		0,318
NTproBNP	0,71 (0,61 - 0,81)	<b>0,041</b>	0,318	

**Tabelle 8: AUROC und Vergleich der ROC-Kurven aller Modelle**

Übersicht der AUROCs aller Modelle. Das NTproBNP-Modell zeigte die größte AUROC = 0,71. Die ROC-Kurven der beiden MET-Modelle zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Basismodell, sodass die Hypothese einer Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit hinsichtlich des primären Endpunktes nicht angenommen werden kann. Für die ROC-Kurve des NTproBNP-Modells zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Basis- und ESC-Modell, sodass bei der höheren AUROC des NTproBNP-Modells eine Überlegenheit angenommen werden kann.

### 3.7 Sekundärer Endpunkt

Bei 113 Patienten der Gesamtpopulation (17,7 %) bzw. 46 Patienten der NTproBNP-Population (20,4 %) konnte im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen der sekundäre Endpunkt bestehend aus allgemeinen, schweren intra- oder postoperativen Komplikationen (CDC  $\geq$  3) dokumentiert werden.

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Diskriminationsfähigkeit für NTproBNP als kontinuierliche Variable (AUROC = 0,59; 95-KI 0,50 – 0,68;  $p = 0,074$ ). Weder die NTproBNP-Risikokategorien noch der dichotomisierte NTproBNP waren statistisch signifikant mit dem sekundären Endpunkt assoziiert ( $\chi^2(3) = 4,13$ ;  $p = 0,248$  bzw.  $\chi^2(1) = 3,37$ ;  $p = 0,066$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser prospektiven Kohortenstudie konnte eine univariable Assoziation zwischen dem präoperativen NTproBNP als kontinuierliche Variable als auch eine Assoziation zwischen dem dichotomisierendem NTproBNP ( $\geq 100$  ng/L) in einem multivariablen Modell und dem primären Endpunkt, zusammengesetzt aus MACE und Gesamtmortalität, nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur anamnesebasierten Abschätzung der MET mittels MRQ, verbesserte der dichotomisierte NTproBNP die Diskrimination des primären Endpunktes mit der ASA-Risikoklassifikation als Kovariable statistisch signifikant und war im direkten Vergleich dem MRQ, dichotomisiert nach MET-ESC-Cutoff, überlegen. Eine statistisch signifikante Assoziation zum sekundären Endpunkt, bestehend aus allgemeinen schweren perioperativen Komplikationen, konnte für den präoperativen NTproBNP nicht gezeigt werden.

### 4.2 Ergebnisse einer Hochrisiko-Population

In unserer Studie konnte bei 6 % der Patienten der primäre Endpunkt beobachtet werden, wovon 2,8 % Todesfälle waren. Patienten mit beobachtetem Endpunkt waren tendenziell älter und hatten eine höhere Komorbiditätslast. Der präoperative NTproBNP-Spiegel war bei uns mit einem Median von 227 ng/L signifikant höher als in der METS- und VISION-Studie (Wijeyesundera et al., 2018). In der VISION-Studie war beispielsweise die Referenzgruppe mit einem NTproBNP-Spiegel  $< 100$  ng/L am größten, während sie in unserer Studie nur 27,5 % der Patienten ausmachte.

Die höhere Inzidenz der perioperativen Mortalität und das höhere Niveau des NTproBNP-Spiegels im Vergleich zur METS- und VISION-Studie waren erwartet und sind auf die Selektion einer Hochrisikopopulation zurückzuführen, die aufgrund der Fragestellung der Hauptkohorte ausgewählt wurde.

In der METS-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nur einen Risikofaktor bezüglich kardialer Komplikationen oder für das Vorliegen einer KHK aufwiesen. Zudem waren einige der inkludierten definierten Risikofaktoren, wie z. B. eine bestehende Hypertension, mit einer hohen Prävalenz und vergleichsweise niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. Die Hypertension ist eine der verbreitetsten Erkrankungen mit einer geschätzten Prävalenz von 31,1 % im Jahre 2010 (Mills et al., 2016) und ist als Prädiktor nur in einem von fünf Risikoindices enthalten, welche von der ESC zur kardiovaskulären Risikostratifizierung empfohlen werden (Halvorsen et al., 2022). In der VISION-Studie wurden risikounabhängig alle Patienten eingeschlossen, die 45 Jahre oder älter waren und sich einer stationären Operation unterzogen, sodass der Anteil an Operationen mit niedrigem Risiko mit 33,3 % vergleichsweise sehr hoch war (Duceppe et al., 2020).

Im Gegensatz dazu wurden bei MET-REPAIR ausschließlich Patienten mit  $\geq 65$  Jahren und mittlerem oder hohem Operationsrisiko oder Patienten mit  $\geq 45$  Jahren mit mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren aus dem RCRI oder NSQIP MICA  $> 1\%$  ausgewählt, sodass sich eine Hochrisiko-Population bildete. Diese strengeren Selektionskriterien erklären die höheren NTproBNP-Konzentrationen und Komplikationsrate, was durch die Übereinstimmung der Mortalitätsrate mit Untersuchungen mit vergleichbaren Selektionskriterien bekräftigt wird (Puelacher et al., 2018).

### 4.3 NTproBNP als Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen und Gesamtmortalität bei elektiven, nicht-kardialen Operationen

Im Einklang mit der bestehenden Evidenzlage konnte eine Assoziation zwischen dem präoperativen NTproBNP und dem primären Endpunkt, bestehend aus MACE und Gesamtmortalität nach 30 Tagen, sowie eine verbesserte Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zu einem klinischen Risikoindex allein nachgewiesen werden (Vernooij et al., 2021).

#### 4.3.1 NTproBNP als kontinuierliche Variable

In einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit 1.401 Patienten wurde in einem multivariablen Modell eine Assoziation zwischen NTproBNP als kontinuierliche Variable und Gesamtmortalität oder *Myocardial Injury* nach 30 Tagen (adjustierte OR = 1,78 je Erhöhung der NTproBNP-Konzentration um 1 log<sub>10</sub>; 95 %-KI 1,21–2,62;  $p = 0,003$ ) sowie der postoperativen Gesamtmortalität nach einem Jahr (adjustierte OR = 2,91 je Erhöhung der NTproBNP-Konzentration um 1 log<sub>10</sub>; 95 %-KI 1,54 – 5,49;  $p = 0,001$ ) festgestellt (Wijeyesundera et al., 2018).

In unserer Untersuchung konnte ebenfalls eine univariable Assoziation zwischen dem präoperativen NTproBNP als kontinuierliche Variable und dem primären Endpunkt, zusammengesetzt aus Gesamtmortalität und MACE nach 30 Tagen, mit mäßiger Diskriminationsfähigkeit (AUROC = 0,73; 95 %-KI 0,61 – 0,84;  $p = 0,005$ ) nachgewiesen werden.

Der Nutzen eines Prädiktors als kontinuierliche Variable ist in der klinischen Praxis jedoch limitiert, da Prädiktoren mit klaren Grenzwerten für klinische Entscheidungen hilfreicher sind.

#### 4.3.2 NTproBNP als kategorisierte Variable

In einer Untersuchung von 1.560 Patienten aus insgesamt zehn prospektiven Kohortenstudien ermittelten Rodseth et al. einen NTproBNP-Grenzwert von 300 ng/L anhand des niedrigsten  $p$ -Wertes für die Assoziation zum Endpunkt, bestehend aus perioperativer Gesamtmortalität und nicht-tödlichem Myokardinfarkt nach 30 Tagen (Rodseth et al., 2014). Eine Substudie der internationalen prospektiven VISION-Studie mit einer deutlich höheren Studienpopulation von 10.402 Patienten konnte die Assoziation zum Endpunkt bestehend aus vaskulärem Tod und MINS 30 Tage nach stattgehabter Operation nachweisen (Duceppe et al., 2020).

In diesem Rahmen konnten, aufgrund einer höheren statistischen Power, vier empirisch optimierte NTproBNP-Risikokategorien (Referenzgruppe  $< 100$  ng/L; Kategorie 1:  $100 - < 200$  ng/L; Kategorie 2:  $200 - < 1500$  ng/L; Kategorie 3:  $\geq 1500$  ng/l) ermittelt werden, was als zusätzlicher Prädiktor zum RCRI die Risikoklassifikation verbesserte (Duceppe et al., 2020). Eine Gefahr von empirisch ermittelten Grenzwerten besteht allerdings in einer Überschätzung der Vorhersagefähigkeit, aufgrund einer Überanpassung an die Studienpopulation (*Overfitting*) (Fox, 2015), sodass eine externe Validierung notwendig ist.

Unsere Untersuchung kann als Versuch der externen Validierung der von Duceppe et al. vorgeschlagenen NTproBNP-Risikokategorien betrachtet werden. Im Gegensatz zum NTproBNP als kontinuierliche Variable, konnten wir keine univariable Assoziation zwischen den NTproBNP-Risikokategorien und dem primären Endpunkt zeigen. Hier ist anzumerken, dass mehrere der erwarteten Zelhäufigkeiten bei den durchgeführten Chi-Quadrat-Tests weniger als 5 Ereignisse betragen, sodass die Ergebnisse aufgrund einer limitierten Stichprobengröße fehlerbehaftet sein könnten. Darüber hinaus wurde bei keinem einzigen Patienten in unserer Referenzgruppe (NTproBNP  $< 100$  ng/L) der primäre Endpunkt beobachtet wurde, sodass eine Analyse des relativen Risikos der einzelnen NTproBNP-Risikokategorien unmöglich war.

Für den dichotomisierten NTproBNP ( $\geq 100$  ng/L) hingegen konnte sowohl in der bivariaten sowie in der multivariablen Analyse mit der ASA-Risikoklassifikation als Kovariable eine statistisch signifikante Assoziation zum primären Endpunkt nachgewiesen werden. Das NTproBNP-Modell unterschied sich statistisch signifikant von dem univariablen Basismodell mit ASA als alleinigen Prädiktor (DeLong  $p < 0,001$ ) sowie dem MET-ESC-Modell (DeLong  $p = 0,041$ ) und zeigte mit einer AUROC von 0,71 (95 %-KI 0,61 - 0,81) eine überlegene Diskriminationsfähigkeit (vgl.  $AUC_{\text{Basis}} = 0,6$ ;  $AUC_{\text{MET-ESC}} = 0,67$ ). Im Vergleich zur ROC-Kurve des MET-AHA-Modells mit einer AUC von 0,67 (95 %-KI 0,59 - 0,75) konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zur ROC-Kurve des NTproBNP-Modells festgestellt werden.

Warum sich die ROC-Kurven des NTproBNP- und des MET-AHA-Modells - im Gegensatz zum MET-ESC-Modell - nicht statistisch signifikant unterschieden, ist nicht eindeutig. Potentiell existierende Unterschiede bezüglich der Modellgüte des NTproBNP- und MET-AHA-Modell könnten zu gering sein, um in unserer Studienpopulation als statistisch signifikant entdeckt zu werden. Dafür spricht, dass im direkten Vergleich der ROC-Kurven des MET-AHA- und MET-ESC-Modells mit identischer AUC kein signifikanter Unterschied (DeLong  $p = 0,346$ ) festgestellt werden konnte. Alternativ könnte das MET-AHA-Modell trotz identischer AUC einen Unterschied zum MET-ESC-Modell aufweisen, welcher mit unserer Stichprobengröße nicht feststellbar ist. In jedem Fall könnte ein größerer Datensatz helfen, tatsächlich existierende Unterschiede zwischen den Modellen zu identifizieren, die in unserer Untersuchung unerkannt bleiben.

#### 4.4 Keine Assoziation zwischen NTproBNP und höhergradigen allgemeinen Komplikationen nach elektiven, nicht-kardialen Operationen

Eine Assoziation zwischen NTproBNP und höhergradigen allgemeinen Komplikationen nach nicht-kardialen Operationen zeigte sich in unserer Untersuchung nicht, was sich mit dem Ergebnis der METS-Studie deckt (Wijeyesundera et al., 2018). Der Biomarker NTproBNP scheint eine Validität bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen mit ihren spezifischen pathophysiologischen Prozessen zu besitzen.

#### 4.5 Bewertung des NTproBNP als Instrument der präoperativen Risikostratifizierung

Im Gegensatz zur anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität mittels MRQ konnte der NTproBNP helfen, Risikopatienten für kardiovaskuläre Komplikationen zu identifizieren und ermöglicht dadurch bedarfsgerechte Präventionsmaßnahmen.

Zu betonen ist, dass in unserer Untersuchung aufgrund einer limitierten Stichprobe ein direkter Vergleich der Diskriminationsfähigkeit des NTproBNP mit dem MRQ als statistischer Test mit hoher Trennschärfe durchgeführt wurde und nicht primär um die Überlegenheit einer der beiden Prädiktoren zu zeigen. Sowohl für NTproBNP als auch für unterschiedliche Methoden der anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität gibt es Evidenz bezüglich einer verbesserten Risikostratifizierung. So konnte jeweils zwischen der selbstgeschätzten Fähigkeit Treppen zu steigen und dem DASI eine Assoziation zu kardiovaskulären Komplikationen gezeigt werden (Wijeyesundera et al., 2018, Lurati Buse et al., 2021).

Interessanterweise zeigte sich zwischen DASI und NTproBNP eine lediglich leicht bis mäßige Konstruktvalidität (Wijeyesundera et al., 2018), sodass die Einbeziehung beider, sich unterscheidenden Konstrukte in der kardiovaskulären Risikostratifizierung vorteilhaft sein könnte und weiter untersucht werden muss.

Im Allgemeinen ist ein Vorteil des präoperativen NTproBNP gegenüber einer anamnesebasierten Abschätzung der MET, dass der Prädiktor unabhängig von körperlichen oder kognitiven Beeinträchtigungen, ebenso wie mangelnden Sprachkenntnissen des Patienten beurteilbar ist. In unserer Untersuchung konnten 52 von 885 (5,88 %) Patienten, welche die Studienkriterien erfüllten, aufgrund körperlicher oder kognitiver Beeinträchtigungen nicht an der Hauptstudie teilnehmen. Die anamnesebasierte Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit setzt, im Gegensatz zum NTproBNP, ein Mindestmaß an Mobilität, kognitiven Fähigkeiten und Sprachkenntnissen voraus, damit Fragebögen wie der MRQ eingesetzt werden können. Insbesondere unter diesen Voraussetzungen könnte NTproBNP ein nützliches Instrument zur Risikostratifizierung darstellen.

#### 4.5.1 NTproBNP-geführte Präventionsmöglichkeiten

Die verbesserte Identifikation von Risikopatienten bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen unter Zuhilfenahme des NTproBNP fördert in erster Linie eine adäquate Patientenaufklärung und die daraus geleitete Nutzen-Risiko-Abwägung bei elektiven Eingriffen, was die Grundlage einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (*Shared Decision-Making*) für oder gegen die überlegte Operation darstellt. Zudem ermöglicht die verbesserte Risikostratifizierung eine risikoadaptierte perioperative Versorgung mit unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Prävention perioperativer Komplikationen.

Eine Möglichkeit, das perioperative Risiko bei Risikopatienten im Sinne der Primärprävention zu reduzieren, ist die Durchführung einer umfassenden kardiologischen Untersuchung. Ein erhöhtes NTproBNP kann beispielsweise Ausdruck einer bisher nicht erkannten Herzinsuffizienz oder myokardialen Ischämie sein. Bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wird im Vorfeld einer elektiven Operation eine Behandlung nach den Leitlinien des nicht-chirurgischen Settings empfohlen (Halvorsen et al., 2022), sodass bei deutlich erhöhtem NTproBNP die Ergebnisse einer kardiologischen Abklärung in die Indikationsstellung und Operationsplanung einfließen sollten.

Zudem könnte das NTproBNP helfen Risikopatienten zu identifizieren, die von einer intensivierten intra- und postoperativen Überwachung am wahrscheinlichsten profitieren. Insbesondere die frühe Erkennung und Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen ist zeitkritisch, sodass für kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten eine intensivierte intra- und postoperative Überwachung im Voraus geplant werden sollte. In unserer Studienpopulation waren beispielsweise nur 60,52 % der Patienten mit stattgehabtem MACE/Todesfall im Vorfeld für eine Überwachung auf einer höheren Versorgungseinheit geplant. Gleichzeitig sind 63,64 % der stattgehabten MACE/Todesfälle auf Normalstation innerhalb der ersten zwei Tage geschehen und hätten auf einer höheren Versorgungseinheit womöglich früher erkannt und therapiert werden können.

Zudem stellt die Identifikation und Therapie von MINS einen wichtigen potentiellen Ansatzpunkt der kardiovaskulären Sekundärprävention dar. MINS ist charakterisiert durch eine ischämiebedingte Troponin-Erhöhung über die 99. Perzentile des oberen Grenzwertes nach nicht-kardialen Operationen und steigert das Risiko der intrahospitalen Gesamtmortalität auf 8,3-fache (95 %-KI 4,2 – 16,6;  $p < 0,001$ ) und der Gesamtmortalität nach einem Jahr auf das 4,1-fache (95 %-KI 3,0 – 5,0;  $p < 0,001$ ) (Smilowitz et al., 2019). Dadurch, dass MINS häufig ohne klinische Symptome einhergehen, werden sie regelmäßig übersehen. Zugleich konnte eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 1.754 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten eine Risikoreduktion mittels Dabigatran-Therapie (110 mg zweimal täglich) für schwerwiegende vaskuläre Komplikation nach MINS nachweisen (HR 0,72; 95 %-KI 0,55 - 0,93), ohne das Risiko für schwerwiegende Blutungen signifikant zu erhöhen (Devereaux et al., 2018).

NTproBNP könnte bei Hochrisiko-Populationen helfen, die intensivmedizinischen Ressourcen und systematische Maßnahmen der Sekundärprävention, wie ein MINS-Screening, bedarfsgerechter zu verteilen und könnte womöglich das Outcome verbessern. Bemerkenswert ist, dass in unserer Population der NTproBNP-Grenzwert  $< 100$  ng/L einen negativen prädiktiven Wert von 100 % hatte und womöglich im Sinne eines „*Rule-Out*“ eingesetzt werden kann. Ob der präoperative NTproBNP tatsächlich das Outcome verbessern kann, muss in weiteren Untersuchungen erforscht werden.

#### 4.5.2 Kosten-Nutzen-Verhältnis

Die Bestimmung des NTproBNP verbessert in unserer Untersuchung die Risikostratifizierung, geht aber auch im Vergleich zur anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität mit einem Mehraufwand an finanziellen und personellen Ressourcen einher, sodass zur systematischen Anwendung das Kosten-Nutzen-Verhältnis überprüft werden muss.

Um NTproBNP zu bestimmen, wird in erster Linie eine Blutprobe benötigt, welche von qualifiziertem Personal abgenommen werden muss. Bei größeren operativen Eingriffen oder vorliegenden patientenabhängigen Risikofaktoren wird unabhängig vom NTproBNP eine Blutentnahme, unter anderem zur Abschätzung der Nierenfunktion und Blutgerinnung sowie zur Kontrolle der Hämoglobin-Konzentration empfohlen (Halvorsen et al., 2022) und in der Praxis regelmäßig durchgeführt. Die zusätzliche Bestimmung des NTproBNP in der präoperativen Risikostratifizierung stellt somit in diesem Kontext keinen personellen Mehraufwand dar.

Die Kosten für einen NTproBNP-Test liegen deutlich höher als für die anamnesebasierte Abschätzung der funktionellen Kapazität, fallen aber moderat aus und lagen in unterschiedlichen Untersuchungen in Schweden und Österreich zwischen ca. 25€ - 33€ (Adlbrecht et al., 2011, Ferrandis et al., 2013, Moertl et al., 2013). Kardiovaskuläre Komplikationen führen hingegen nicht selten zur anhaltenden Morbidität, welche mit erheblichen gesundheitlichen und finanziellen Kosten verbunden ist, sodass selbst bei breiter Anwendung des NTproBNP ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht unwahrscheinlich ist. So konnte bereits für die NTproBNP-geführte Diagnostik und Therapie einer Herzinsuffizienz ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis gezeigt werden (Adlbrecht et al., 2011, Ferrandis et al., 2013, Moertl et al., 2013).

Unsere Daten sind limitiert und lassen bezüglich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses einzelner Komponenten der kardiovaskulären Risikostratifizierung keine verlässliche Aussage zu, sodass hierfür weitere Untersuchungen notwendig sind.

#### 4.6 Stärken und Limitationen der Untersuchung

Eine Stärke unserer Untersuchung war der Studienaufbau als prospektive Kohortenstudie mit Screening aller Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum im Universitätsklinikum Düsseldorf zu einer elektiven, nicht-kardialen Operation vorstellten. Dadurch konnten wir eine für das Universitätsklinikum Düsseldorf repräsentative Population mit 18 Operationslokalisationen unterschiedlicher Fachbereiche rekrutieren. Zudem war das behandelnde medizinische Personal bezüglich Umfang und Inhalt der erhobenen Studienvariablen inkl. den Ergebnissen des MRQ und des präoperativen NTproBNP verblindet, sodass es zu keinen studienbedingten Abweichungen der geplanten Operationen und weiteren Behandlung kam. Darüber hinaus untersuchten wir vordefinierte NTproBNP-Grenzwerte, sodass wir einerseits eine Überanpassung an unsere vergleichsweise kleine Studienpopulation verhindern und andererseits einen Beitrag zu der externen Validierung vorgeschlagener Grenzwerte leisten konnten.

Die wohl größte Limitation der Untersuchung ist die ausbaufähige Stichprobengröße und die damit einhergehende geringe Anzahl an beobachteten Ereignissen. Das hatte zur Folge, dass keine stichhaltigen Ergebnisse bezüglich der Assoziation zwischen den NTproBNP-Risikokategorien und dem primären Endpunkt getroffen werden konnte. Der primäre Endpunkt wurde kein einziges Mal in der Referenzgruppe beobachtet, sodass auch das relative Risiko in den NTproBNP-Risikokategorien nicht untersucht werden konnte. Darüber hinaus konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nur eine Kovariable in die multivariable Analyse einfließen, um eine ausreichende Trennschärfe bezüglich der Assoziation mit dem primären Endpunkt sicherzustellen. Hierdurch war es nicht praktikabel weitere mögliche Störfaktoren wie beispielsweise das Patientenalter, Nierenfunktion und *Body-Mass-Index* zu untersuchen, welche nicht nur Einfluss auf das perioperative Risiko, sondern auch auf den NTproBNP-Spiegel haben (Mueller et al., 2019).

Obwohl die prognostische Relevanz von MINS belegt ist (Smilowitz et al., 2019), wurde in unserer Untersuchung kein MINS-Screening durchgeführt, sodass möglicherweise eine Dunkelziffer an relevanten kardiovaskulären Ereignissen existiert. Mit Hilfe eines MINS-Screening hätte man sowohl ein zusätzliches relevantes Outcome untersuchen als auch die statistische Power erhöhen können.

Die Gesamtmortalität ein standardisierter Endpunkt in der perioperativen Forschung (Haller et al., 2019) und der Einschluss war für eine ausreichende statistische Power entscheidend, allerdings hängt dieses Outcome nicht zwangsweise mit kardiovaskulären Ursachen zusammen. Hierdurch entsteht eine Unschärfe bei der beobachteten Assoziation, wodurch Rückschlüsse auf mögliche pathophysiologische Prozesse und Interventionsmöglichkeiten zur Risikooptimierung erschwert werden. Die Gesamtmortalität zählt daher nicht zu den empfohlenen Standards für kardiovaskuläre Endpunkte, sodass unsere Wahl des primären Endpunktes die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen erschwert (Beattie et al., 2021).

## 4.7 Schlussfolgerungen

Der präoperative NTproBNP-Spiegel ist mit perioperativer Gesamtmortalität und MACE assoziiert und könnte eine sinnvolle Ergänzung zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos vor elektiven, nicht-kardialen Eingriffen darstellen.

Dies könnte helfen Patienten zu identifizieren, die am wahrscheinlichsten von prophylaktischen Maßnahmen in Form einer präoperativen kardiologischen Untersuchung, intensivierter intra- und postoperativer Überwachung und einem MINS-Screening profitieren. Insbesondere bei Immobilität, kognitiven Einschränkungen oder mangelnden Sprachkenntnissen, welche die anamnesebasierte Abschätzung der funktionellen Kapazität als alternativer Prädiktor erschweren, kann NTproBNP die kardiovaskuläre Risikostratifizierung unterstützen.

Zur multivariablen Analyse mit Ausschluss potentieller Störvariablen sowie zur Validierung von Grenzwerten für klinische Entscheidungshilfen werden weitere Untersuchungen mit deutlich größeren Studienpopulationen benötigt. Zudem sollte die Vorhersagefähigkeit des NTproBNP mit anderen Instrumenten der anamnesebasierten Abschätzung der funktionellen Kapazität mit nachgewiesener Assoziation zu kardiovaskulären Komplikationen, wie beispielsweise der selbstgeschätzten Fähigkeit Treppenzusteigen, in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Unabhängig davon ist es von entscheidender Bedeutung, dass Hochrisiko-Patienten nicht nur identifiziert, sondern das Outcome verbessert wird. Insofern sind weitere Untersuchungen zu NTproBNP-geführten prophylaktischen Maßnahmen, wie beispielsweise der präoperativen Planung einer Überwachung auf einer höheren Versorgungseinheit oder einem MINS-Screening inkl. einer Kosten-Nutzen-Analyse notwendig.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ADLBRECHT, C., HUELSMANN, M., BERGER, R., MOERTL, D., STRUNK, G., OESTERLE, A., AHMADI, R., SZUCS, T. & PACHER, R. 2011. Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care. *Eur J Clin Invest*, 41, 315-22.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., HERRMANN, S. D., MECKES, N., BASSETT, D. R., JR., TUDOR-LOCKE, C., GREER, J. L., VEZINA, J., WHITT-GLOVER, M. C. & LEON, A. S. 2011. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 43, 1575-81.
- ARENA, R., MYERS, J., WILLIAMS, M. A., GULATI, M., KLIGFIELD, P., BALADY, G. J., COLLINS, E., FLETCHER, G., AMERICAN HEART ASSOCIATION COMMITTEE ON EXERCISE, R., PREVENTION OF THE COUNCIL ON CLINICAL, C. & AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, N. 2007. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 116, 329-43.
- BAGLEY, S. C., WHITE, H. & GOLOMB, B. A. 2001. Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol*, 54, 979-85.
- BAIREY MERZ, C. N., OLSON, M., MCGORRAY, S., PAKSTIS, D. L., ZELL, K., RICKENS, C. R., KELSEY, S. F., BITTNER, V., SHARAF, B. L. & SOPKO, G. 2000. Physical activity and functional capacity measurement in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Womens Health Gend Based Med*, 9, 769-77.
- BEATTIE, W. S., LALU, M., BOCOCK, M., FENG, S., WIJEYSUNDERA, D. N., NAGELE, P., FLEISHER, L. A., KURZ, A., BICCARD, B., LESLIE, K., HOWELL, S., LANDONI, G., GROCCOTT, H., LAMY, A., RICHARDS, T., MYLES, P., ST, E. P. C. G., PATIENT, C., CLINICAL, I., DELIRIUM POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION, S., CARDIOVASCULAR, DATA, E., RESPIRATORY, INFLAMMATION, S., ACUTE KIDNEY, I., BLEEDING COMPLICATIONS PATIENT BLOOD, M., HEALTHCARE RESOURCE, U., PATIENT-CENTRED, O., ORGAN, F., SURVIVAL & CANCER, S. 2021. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth*, 126, 56-66.
- CLERICO, A., FONTANA, M., ZYW, L., PASSINO, C. & EMDIN, M. 2007. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem*, 53, 813-22.
- CLERICO, A., GIANNONI, A., VITTORINI, S. & PASSINO, C. 2011. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301, H12-20.
- DAVIDSON, N. C., PRINGLE, S. D., PRINGLE, T. H., MCNEILL, G. P. & STRUTHERS, A. D. 1997. Right coronary artery stenosis is associated with impaired cardiac endocrine function during exercise. *Eur Heart J*, 18, 1749-54.

- DE HERT, S., STAENDER, S., FRITSCH, G., HINKELBEIN, J., AFSHARI, A., BETTELLI, G., BOCK, M., CHEW, M. S., COBURN, M., DE ROBERTIS, E., DRINHAUS, H., FELDHEISER, A., GELDNER, G., LAHNER, D., MACAS, A., NEUHAUS, C., RAUCH, S., SANTOS-AMPUERO, M. A., SOLCA, M., TANHA, N., TRASKAITE, V., WAGNER, G. & WAPPLER, F. 2018. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 407-465.
- DEVEREAUX, P. J., DUCEPPE, E., GUYATT, G., TANDON, V., RODSETH, R., BICCARD, B. M., XAVIER, D., SZCZEKLIK, W., MEYHOFF, C. S., VINCENT, J., FRANZOSI, M. G., SRINATHAN, S. K., ERB, J., MAGLOIRE, P., NEARY, J., RAO, M., RAHATE, P. V., CHAUDHRY, N. K., MAYOSI, B., DE NADAL, M., IGLESIAS, P. P., BERWANGER, O., VILLAR, J. C., BOTTO, F., EIKELBOOM, J. W., SESSLER, D. I., KEARON, C., PETTIT, S., SHARMA, M., CONNOLLY, S. J., BANGDIWALA, S. I., RAO-MELACINI, P., HOEFT, A., YUSUF, S. & INVESTIGATORS, M. 2018. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 391, 2325-2334.
- DEVEREAUX, P. J., MRKOBRADE, M., SESSLER, D. I., LESLIE, K., ALONSO-COELLO, P., KURZ, A., VILLAR, J. C., SIGAMANI, A., BICCARD, B. M., MEYHOFF, C. S., PARLOW, J. L., GUYATT, G., ROBINSON, A., GARG, A. X., RODSETH, R. N., BOTTO, F., LURATI BUSE, G., XAVIER, D., CHAN, M. T., TIBONI, M., COOK, D., KUMAR, P. A., FORGET, P., MALAGA, G., FLEISCHMANN, E., AMIR, M., EIKELBOOM, J., MIZERA, R., TORRES, D., WANG, C. Y., VANHELDER, T., PANIAGUA, P., BERWANGER, O., SRINATHAN, S., GRAHAM, M., PASIN, L., LE MANACH, Y., GAO, P., POGUE, J., WHITLOCK, R., LAMY, A., KEARON, C., BAIGENT, C., CHOW, C., PETTIT, S., CHROLAVICIUS, S., YUSUF, S. & INVESTIGATORS, P.-. 2014. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 370, 1494-503.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- DUCEPPE, E., PARLOW, J., MACDONALD, P., LYONS, K., MCMULLEN, M., SRINATHAN, S., GRAHAM, M., TANDON, V., STYLES, K., BESSISSOW, A., SESSLER, D. I., BRYSON, G. & DEVEREAUX, P. J. 2017. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*, 33, 17-32.
- DUCEPPE, E., PATEL, A., CHAN, M. T. V., BERWANGER, O., ACKLAND, G., KAVSAK, P. A., RODSETH, R., BICCARD, B., CHOW, C. K., BORGES, F. K., GUYATT, G., PEARSE, R., SESSLER, D. I., HEELS-ANSDELL, D., KURZ, A., WANG, C. Y., SZCZEKLIK, W., SRINATHAN, S., GARG, A. X., PETTIT, S., SLOAN, E. N., JANUZZI, J. L., JR., MCQUEEN, M., BUSE, G. L., MILLS, N. L., ZHANG, L., SAPSFORD, R., PARE, G., WALSH, M., WHITLOCK, R., LAMY, A., HILL, S., THABANE, L., YUSUF, S. & DEVEREAUX, P. J. 2020. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 172, 96-104.

- EUROPEAN COMMISSION 2021. The 2021 Ageing Report - Economic and Budgetary Projections for the EU Member States (2019-2070).
- EUROSTAT. 2021. *Mortality and life expectancy statistics* [Online]. <https://ec.europa.eu>. Available: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality\\_and\\_life\\_expectancy\\_statistics#Number\\_of\\_deaths](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics#Number_of_deaths) [Accessed 06.10.2021 2021].
- FERRANDIS, M. J., RYDEN, I., LINDAHL, T. L. & LARSSON, A. 2013. Ruling out cardiac failure: cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography. *Ups J Med Sci*, 118, 75-9.
- FLEISHER, L. A. 2020. Preoperative evaluation in 2020: does exercise capacity fit into decision-making? *Br J Anaesth*, 125, 224-226.
- FLEISHER, L. A., FLEISCHMANN, K. E., AUERBACH, A. D., BARNASON, S. A., BECKMAN, J. A., BOZKURT, B., DAVILA-ROMAN, V. G., GERHARD-HERMAN, M. D., HOLLY, T. A., KANE, G. C., MARINE, J. E., NELSON, M. T., SPENCER, C. C., THOMPSON, A., TING, H. H., URETSKY, B. F., WIJEYSUNDERA, D. N., AMERICAN COLLEGE OF, C. & AMERICAN HEART, A. 2014. 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*, 64, e77-137.
- FLETCHER, G. F., ADES, P. A., KLIGFIELD, P., ARENA, R., BALADY, G. J., BITTNER, V. A., COKE, L. A., FLEG, J. L., FORMAN, D. E., GERBER, T. C., GULATI, M., MADAN, K., RHODES, J., THOMPSON, P. D., WILLIAMS, M. A., AMERICAN HEART ASSOCIATION EXERCISE, C. R., PREVENTION COMMITTEE OF THE COUNCIL ON CLINICAL CARDIOLOGY, C. O. N. P. A., METABOLISM, C. O. C., STROKE, N., COUNCIL ON, E. & PREVENTION 2013. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128, 873-934.
- FOWLER, A. J., ABBOTT, T. E. F., PROWLE, J. & PEARSE, R. M. 2019. Age of patients undergoing surgery. *Br J Surg*, 106, 1012-1018.
- FOX, A. A. 2015. Perioperative B-type Natriuretic Peptide/N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: Next Steps to Clinical Practice. *Anesthesiology*, 123, 246-8.
- GOETZE, J. P. 2010. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides. *Results Probl Cell Differ*, 50, 97-120.
- GOETZE, J. P., BRUNEAU, B. G., RAMOS, H. R., OGAWA, T., DE BOLD, M. K. & DE BOLD, A. J. 2020. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*, 17, 698-717.
- GOETZE, J. P., CHRISTOFFERSEN, C., PERKO, M., ARENDRUP, H., REHFELD, J. F., KASTRUP, J. & NIELSEN, L. B. 2003. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*, 17, 1105-7.
- GUPTA, A., BEIG, J. R., TRAMBOO, N. A., AFROZE, D., HAFEEZ, I. & RATHER, H. A. 2018. The effect of percutaneous coronary revascularization on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in stable coronary artery disease. *Indian Heart J*, 70, 282-288.
- GUPTA, P. K., GUPTA, H., SUNDARAM, A., KAUSHIK, M., FANG, X., MILLER, W. J., ESTERBROOKS, D. J., HUNTER, C. B., PIPINOS, II, JOHANNING, J. M., LYNCH, T. G., FORSE, R. A., MOHIUDDIN, S. M. & MOOSS, A. N. 2011. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 124, 381-7.

- GUPTA, S., VAIDYA, S. R., ARORA, S., BAHEKAR, A. & DEVARAPALLY, S. R. 2017. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*, 7, 348-358.
- HALLER, G., BAMPOE, S., COOK, T., FLEISHER, L. A., GROCOTT, M. P. W., NEUMAN, M., STORY, D., MYLES, P. S. & ST, E. P. C. G. 2019. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: clinical indicators. *Br J Anaesth*, 123, 228-237.
- HALVORSEN, S., MEHILLI, J., CASSESE, S., HALL, T. S., ABDELHAMID, M., BARBATO, E., DE HERT, S., DE LAVAL, I., GEISLER, T., HINTERBUCHNER, L., IBANEZ, B., LENARCZYK, R., MANSMANN, U. R., MCGREAVY, P., MUELLER, C., MUNERETTO, C., NIESSNER, A., POTPARA, T. S., RISTIC, A., SADE, L. E., SCHIRMER, H., SCHUPKE, S., SILLESEN, H., SKULSTAD, H., TORRACCA, L., TUTAREL, O., VAN DER MEER, P., WOJAKOWSKI, W., ZACHAROWSKI, K., GROUP, E. S. C. S. D., KNUUTI, J., KRISTENSEN, S. D., ABOYANS, V., AHRENS, I., ANTONIOU, S., ASTEGGIANO, R., ATAR, D., BAUMBACH, A., BAUMGARTNER, H., BOHM, M., BORGER, M. A., BUENO, H., CELUTKIENE, J., CHIEFFO, A., CIKES, M., DARIUS, H., DELGADO, V., DEVEREAUX, P. J., DUNCKER, D., FALK, V., FAUCHIER, L., HABIB, G., HASDAI, D., HUBER, K., IUNG, B., JAARSMA, T., KONRADI, A., KOSKINAS, K. C., KOTECHA, D., LANDMESSER, U., LEWIS, B. S., LINHART, A., LOCHEN, M. L., MAENG, M., MANZO-SILBERMAN, S., MINDHAM, R., NEUBECK, L., NIELSEN, J. C., PETERSEN, S. E., PRESCOTT, E., RAKISHEVA, A., SARASTE, A., SIBBING, D., SILLER-MATULA, J., SITGES, M., STANKOVIC, I., STOREY, R. F., TEN BERG, J., THIELMANN, M. & TOUYZ, R. M. 2022. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*.
- HEIDENREICH, P. A., BOZKURT, B., AGUILAR, D., ALLEN, L. A., BYUN, J. J., COLVIN, M. M., DESWAL, A., DRAZNER, M. H., DUNLAY, S. M., EVERS, L. R., FANG, J. C., FEDSON, S. E., FONAROW, G. C., HAYEK, S. S., HERNANDEZ, A. F., KHAZANIE, P., KITTLESON, M. M., LEE, C. S., LINK, M. S., MILANO, C. A., NNACHETA, L. C., SANDHU, A. T., STEVENSON, L. W., VARDENY, O., VEST, A. R. & YANCY, C. W. 2022. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145, e895-e1032.
- HLATKY, M. A., BOINEAU, R. E., HIGGINBOTHAM, M. B., LEE, K. L., MARK, D. B., CALIFF, R. M., COBB, F. R. & PRYOR, D. B. 1989. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*, 64, 651-4.
- HOLMES, S. J., ESPINER, E. A., RICHARDS, A. M., YANDLE, T. G. & FRAMPTON, C. 1993. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 91-6.
- HUNT, P. J., RICHARDS, A. M., NICHOLLS, M. G., YANDLE, T. G., DOUGHTY, R. N. & ESPINER, E. A. 1997. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47, 287-96.

- IBRAHIM, N. E., MCCARTHY, C. P., SHRESTHA, S., GAGGIN, H. K., MUKAI, R., SZYMONIFKA, J., APPLE, F. S., BURNETT, J. C., JR., IYER, S. & JANUZZI, J. L., JR. 2019. Effect of Nephilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1273-1284.
- INTERNATIONAL SURGICAL OUTCOMES STUDY GROUP 2016. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*, 117, 601-609.
- JAEGER, C., BURKARD, T., KAMBER, F., SEEBERGER, E., BOLLIGER, D., PFISTER, O., BUSE, G. L. & MAUERMANN, E. 2022. Quantification of metabolic equivalents (METs) by the MET-REPAIR questionnaire: A validation study in patients with a high cardiovascular burden. *J Clin Anesth*, 76, 110559.
- JANUZZI, J. L., JR., PRESCOTT, M. F., BUTLER, J., FELKER, G. M., MAISEL, A. S., MCCAGUE, K., CAMACHO, A., PINA, I. L., ROCHA, R. A., SHAH, A. M., WILLIAMSON, K. M., SOLOMON, S. D. & INVESTIGATORS, P.-H. 2019. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 322, 1085-1095.
- JETTE, M., SIDNEY, K. & BLUMCHEN, G. 1990. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*, 13, 555-65.
- KAWSAK, P. A. 2022. The PROVE-HF Study: Additional Proof for the Inclusion of the Manufacturer's Name When Reporting B-Type Natriuretic Peptide Results. *Clin Chem*, 68, 1353-1355.
- KHETERPAL, S., O'REILLY, M., ENGLESBE, M. J., ROSENBERG, A. L., SHANKS, A. M., ZHANG, L., ROTHMAN, E. D., CAMPBELL, D. A. & TREMPER, K. K. 2009. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*, 110, 58-66.
- KOHAUPT, L. 2022. *MET: REevaluation for Perioperative cArdlac Risk (MET-Repair) am Uniklinikum Düsseldorf – Assoziation zwischen Fragebogenbasierten metabolischen Äquivalenten und kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen.*
- KRISTENSEN, S. D., KNUUTI, J., SARASTE, A., ANKER, S., BOTKER, H. E., HERT, S. D., FORD, I., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., GORENEK, B., HEYNDRIKX, G. R., HOEFT, A., HUBER, K., IUNG, B., KJELDSSEN, K. P., LONGROIS, D., LUSCHER, T. F., PIERARD, L., POCOCCO, S., PRICE, S., ROFFI, M., SIRNES, P. A., SOUSA-UVA, M., VOUDRIS, V., FUNCK-BRENTANO, C. & AUTHORS/TASK FORCE, M. 2014. 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 Heart J*, 35, 2383-431.
- LEE, T. H., MARCANTONIO, E. R., MANGIONE, C. M., THOMAS, E. J., POLANCZYK, C. A., COOK, E. F., SUGARBAKER, D. J., DONALDSON, M. C., POSS, R., HO, K. K., LUDWIG, L. E., PEDAN, A. & GOLDMAN, L. 1999. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 100, 1043-9.

- LEE, T. H., SHAMMASH, J. B., RIBEIRO, J. P., HARTLEY, L. H., SHERWOOD, J. & GOLDMAN, L. 1988. Estimation of maximum oxygen uptake from clinical data: performance of the Specific Activity Scale. *Am Heart J*, 115, 203-4.
- LURATI BUSE, G. A. L., PUELACHER, C., GUALANDRO, D. M., GENINI, A. S., HIDVEGI, R., BOLLIGER, D., ARSLANI, K., STEINER, L. A., KINDLER, C., MUELLER, C. & INVESTIGATORS, B.-P. 2021. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Anaesth*, 126, 102-110.
- MADAMANCHI, C., ALHOSAINI, H., SUMIDA, A. & RUNGE, M. S. 2014. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*, 176, 611-7.
- MAUERMANN, E., DE HERT, S., DELL-KUSTER, S., FILIPOVIC, M., HOWELL, S., IONESCU, D., SEEBERGER, M. D., SZCZEKLIK, W. & LURATI BUSE, G. A. L. 2017. 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. *Eur J Anaesthesiol*, 34, 709-712.
- MCCLURE, S. J., GALL, S., SCHECHTER, C. B., KEARNEY, M. & ZAMAN, A. G. 2007. Percutaneous coronary revascularization reduces plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 49, 2394-7.
- MCDONAGH, T. A., METRA, M., ADAMO, M., GARDNER, R. S., BAUMBACH, A., BOHM, M., BURRI, H., BUTLER, J., CELUTKIENE, J., CHIONCEL, O., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., FARMAKIS, D., GILARD, M., HEYMANS, S., HOES, A. W., JAARSMAN, T., JANKOWSKA, E. A., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LYON, A. R., MCMURRAY, J. J. V., MEBAZAA, A., MINDHAM, R., MUNERETTO, C., FRANCESCO PIEPOLI, M., PRICE, S., ROSANO, G. M. C., RUSCHITZKA, F., KATHRINE SKIBELUND, A. & GROUP, E. S. C. S. D. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42, 3599-3726.
- MILLS, K. T., BUNDY, J. D., KELLY, T. N., REED, J. E., KEARNEY, P. M., REYNOLDS, K., CHEN, J. & HE, J. 2016. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134, 441-50.
- MOERTL, D., STEINER, S., COYLE, D. & BERGER, R. 2013. Cost-utility analysis of nt-probnp-guided multidisciplinary care in chronic heart failure. *Int J Technol Assess Health Care*, 29, 3-11.
- MUELLER, C., MCDONALD, K., DE BOER, R. A., MAISEL, A., CLELAND, J. G. F., KOZHUHAROV, N., COATS, A. J. S., METRA, M., MEBAZAA, A., RUSCHITZKA, F., LAINSCAK, M., FILIPPATOS, G., SEFEROVIC, P. M., MEIJERS, W. C., BAYES-GENIS, A., MUELLER, T., RICHARDS, M., JANUZZI, J. L., JR. & HEART FAILURE ASSOCIATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF, C. 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 21, 715-731.
- MYHRE, P. L., PRESCOTT, M., CLAGGETT, B., FELKER, M., BUTLER, J., PINA, I. L., MAISEL, A. S., WILLIAMSON, K., WARD, J., SOLOMON, S. D. & JANUZZI, J. L. 2022. COMPARATIVE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR/NEPRILYSIN INHIBITION ON B-TYPE NATRIURETIC

- PEPTIDE LEVELS MEASURED BY THREE DIFFERENT ASSAYS: THE PROVE-HF STUDY. *Journal of the American College of Cardiology*, 79, 415-415.
- NAKAGAWA, O., OGAWA, Y., ITOH, H., SUGA, S., KOMATSU, Y., KISHIMOTO, I., NISHINO, K., YOSHIMASA, T. & NAKAO, K. 1995. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*, 96, 1280-7.
- NEARY, W. D., HEATHER, B. P. & EARNSHAW, J. J. 2003. The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). *Br J Surg*, 90, 157-65.
- NISHIKIMI, T., MAEDA, N. & MATSUOKA, H. 2006. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 69, 318-28.
- NORDERUD, K., EGHOLM, G., THIM, T., OLESEN, K. K. W., MADSEN, M., JENSEN, L. O., BOTKER, H. E., KRISTENSEN, S. D. & MAENG, M. 2019. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 5, 22-27.
- OMLING, E., JARNHEIMER, A., ROSE, J., BJORK, J., MEARA, J. G. & HAGANDER, L. 2018. Population-based incidence rate of inpatient and outpatient surgical procedures in a high-income country. *Br J Surg*, 105, 86-95.
- PEARSE, R. M., MORENO, R. P., BAUER, P., PELOSI, P., METNITZ, P., SPIES, C., VALLET, B., VINCENT, J. L., HOEFT, A., RHODES, A., EUROPEAN SURGICAL OUTCOMES STUDY GROUP FOR THE TRIALS GROUPS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE, M. & THE EUROPEAN SOCIETY OF, A. 2012. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*, 380, 1059-65.
- PEDUZZI, P., CONCATO, J., KEMPER, E., HOLFORD, T. R. & FEINSTEIN, A. R. 1996. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49, 1373-9.
- PFISTER, R., SCHOLZ, M., WIELCKENS, K., ERDMANN, E. & SCHNEIDER, C. A. 2004. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail*, 6, 289-93.
- PUELACHER, C., LURATI BUSE, G., SEEBERGER, D., SAZGARY, L., MARBOT, S., LAMPART, A., ESPINOLA, J., KINDLER, C., HAMMERER, A., SEEBERGER, E., STREBEL, I., WILDI, K., TWERENBOLD, R., DU FAY DE LAVALLAZ, J., STEINER, L., GURKE, L., BREIDTHARDT, T., RENTSCH, K., BUSER, A., GUALANDRO, D. M., OSSWALD, S., MUELLER, C. & INVESTIGATORS, B.-P. 2018. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*, 137, 1221-1232.
- REILLY, D. F., MCNEELY, M. J., DOERNER, D., GREENBERG, D. L., STAIGER, T. O., GEIST, M. J., VEDOVATTI, P. A., COFFEY, J. E., MORA, M. W., JOHNSON, T. R., GURAY, E. D., VAN NORMAN, G. A. & FIIHN, S. D. 1999. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med*, 159, 2185-92.
- RIEDEL, B., LI, M. H., LEE, C. H. A., ISMAIL, H., CUTHBERTSON, B. H., WIJEYSUNDERA, D. N., HO, K. M. & INVESTIGATORS, M. S. 2021. A

- simplified (modified) Duke Activity Status Index (M-DASI) to characterise functional capacity: a secondary analysis of the Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study. *Br J Anaesth*, 126, 181-190.
- RODSETH, R. N., BICCARD, B. M., LE MANACH, Y., SESSLER, D. I., LURATI BUSE, G. A., THABANE, L., SCHUTT, R. C., BOLLIGER, D., CAGINI, L., CARDINALE, D., CHONG, C. P., CHU, R., CNOTLIWY, M., DI SOMMA, S., FAHRNER, R., LIM, W. K., MAHLA, E., MANIKANDAN, R., PUMA, F., PYUN, W. B., RADOVIC, M., RAJAGOPALAN, S., SUTTIE, S., VANNIYASINGAM, T., VAN GAAL, W. J., WALISZEK, M. & DEVEREAUX, P. J. 2014. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 63, 170-80.
- ROSE, J., WEISER, T. G., HIDER, P., WILSON, L., GRUEN, R. L. & BICKLER, S. W. 2015. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health*, 3 Suppl 2, S13-20.
- SMILOWITZ, N. R., REDEL-TRAUB, G., HAUSVATER, A., ARMANIOUS, A., NICHOLSON, J., PUELACHER, C. & BERGER, J. S. 2019. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*, 27, 267-273.
- STRUTHERS, A. & LANG, C. 2007. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent 'pancardiac' target organ damage: BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney. *Eur Heart J*, 28, 1678-82.
- STRUTHERS, R., ERASMUS, P., HOLMES, K., WARMAN, P., COLLINGWOOD, A. & SNEYD, J. R. 2008. Assessing fitness for surgery: a comparison of questionnaire, incremental shuttle walk, and cardiopulmonary exercise testing in general surgical patients. *Br J Anaesth*, 101, 774-80.
- THE WORLD BANK GROUP. 2021. *Life expectancy at birth, total (years)* [Online]. Available: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN> [Accessed 06.10.2021 2021].
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., JOINT, E. S. C. A. A. H. A. W. H. F. T. F. F. T. U. D. O. M. I., KATUS, H. A., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, R. O., PINTO, F., GIBBONS, R. J., FOX, K. A., ATAR, D., NEWBY, L. K., GALVANI, M., HAMM, C. W., URETSKY, B. F., STEG, P. G., WIJNS, W., BASSAND, J. P., MENASCHE, P., RAVKILDE, J., OHMAN, E. M., ANTMAN, E. M., WALLENTIN, L. C., ARMSTRONG, P. W., SIMOONS, M. L., JANUZZI, J. L., NIEMINEN, M. S., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J. & MENDIS, S. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126, 2020-35.
- VERNOOIJ, L. M., VAN KLEI, W. A., MOONS, K. G., TAKADA, T., VAN WAES, J. & DAMEN, J. A. 2021. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of

- major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD013139.
- VICKERY, S., PRICE, C. P., JOHN, R. I., ABBAS, N. A., WEBB, M. C., KEMPSON, M. E. & LAMB, E. J. 2005. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*, 46, 610-20.
- WANG, T. J., LARSON, M. G., LEVY, D., BENJAMIN, E. J., LEIP, E. P., OMLAND, T., WOLF, P. A. & VASAN, R. S. 2004. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 350, 655-63.
- WANG, T. J., LARSON, M. G., LEVY, D., LEIP, E. P., BENJAMIN, E. J., WILSON, P. W., SUTHERLAND, P., OMLAND, T. & VASAN, R. S. 2002. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*, 90, 254-8.
- WEISER, T. G., HAYNES, A. B., MOLINA, G., LIPSITZ, S. R., ESQUIVEL, M. M., URIBE-LEITZ, T., FU, R., AZAD, T., CHAO, T. E., BERRY, W. R. & GAWANDE, A. A. 2015. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*, 385 Suppl 2, S. 11.
- WIJEYSUNDERA, D. N., PEARSE, R. M., SHULMAN, M. A., ABBOTT, T. E. F., TORRES, E., AMBOSTA, A., CROAL, B. L., GRANTON, J. T., THORPE, K. E., GROCCOTT, M. P. W., FARRINGTON, C., MYLES, P. S., CUTHBERTSON, B. H. & INVESTIGATORS, M. S. 2018. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*, 391, 2631-2640.

## 6 Anhang

### 6.1 Definitionen der Einschlusskriterien

#### 6.1.1 Revised Cardiac Risk Index

Der Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (Lee et al., 1999) beinhaltet folgende Risikofaktoren:

- Kreatinin  $\geq 2$  mg/dL = 177 mmol/L
- Vorbeschriebene Herzinsuffizienz
- Insulinabhängiger Diabetes mellitus
- Operation mit Eingriff an intrathorakaler oder intraabdominaler Lokalisation oder an suprainguinalen Gefäßen
- Vorbeschriebener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke
- Ischämische Herzkrankheit

#### 6.1.2 NSQIP-Risiko für Myokardinfarkt und Herzstillstand

Das NSQIP-Risiko für Myokardinfarkt und Herzstillstand (NSQIP MICA)(Gupta et al., 2011) wird basierend auf den folgenden Variablen berechnet:

- Alter (in Jahren)
- Nierenfunktion: Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dL (= 133 mmol/L);  $< 1,5$  mg/dL; Kreatinin-Spiegel unbekannt
- ASA-Klasse: ASA 1; ASA 2; ASA 3; ASA 4; ASA 5
- Präoperative funktionelle Störungen: Völlig unabhängig; Teilweise abhängig; Völlig abhängig
- Operationslokalisation / Fachbereich: Anorektal; Aorta; Bariatrik; Gehirn; Brust; HNO (mit Ausnahme von Schilddrüse/Nebenschilddrüse); vorderer Verdauungstrakt/hepatopankreatikobiliär; Gallenblase, Appendix, Nebenniere und Milz; Hernie (ventral, inguinal, femoral); Darm; Hals (Schilddrüse/Nebenschilddrüse); Geburtshilfe/Gynäkologie; orthopädisch und Extremitäten (nicht vaskulär); andere Bauchoperationen; periphere Gefäße; Haut; Wirbelsäule; Thorax (nicht-ösophageal); Vene; Urologie.

## 6.1.3 Operationsabhängiges kardiovaskuläres Risiko

	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		

Quelle: Kohaupt, 2022 (basierend auf Kristensen et al., 2014 und Glance et al., 2012)

## 6.2 Definitionen der Endpunkte

Die Definitionen der Endpunkte entsprechen denen der MET-REPAIR-Hauptstudie (Mauermann et al., 2017).

### 6.2.1 Nicht-tödlicher Herzkreislaufstillstand

Erfolgreiche Wiederbelebung von dokumentiertem oder vermutetem Kammerflimmern, anhaltender ventrikulären Tachykardie, Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität, die eine kardiopulmonale Reanimation, medikamentöse Therapie oder kardiale Defibrillation erforderte oder eine dokumentierte ärztliche Diagnose eines nicht-tödlichen Herzstillstands in den klinischen Aufzeichnungen.

### 6.2.2 Akuter Myokardinfarkt

Gemäß der dritten universellen Definition (Thygesen et al., 2012) handelte es sich bei einem Myokardinfarkt um eine klinischer Evidenz einer Myokardnekrose, die mit akuter Myokardischämie vereinbar ist. Unter diesen Bedingungen erfüllte eine der folgenden Kriterien die Diagnose für einen Myokardinfarkt:

- Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls der kardialen Biomarker (vorzugsweise kardiales Troponin) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze und mindestens eines der folgenden: Symptome einer Ischämie; Neue oder vermutet neue signifikante ST-Segment-T-Wellen-Änderungen oder neuer Linksschenkelblock; Entwicklung von pathologischen Q-Wellen im EKG; Nachweis in einer Bildgebung von neuem Verlust von vitalem Myokard oder neuer regionaler Wandbewegungsstörung.
- Identifikation eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie.
- Kardialer Tod mit Symptomen, die auf eine Myokardischämie hinweisen, und vermuteten neuen ischämischen EKG-Veränderungen oder einem neuen Linksschenkelblock, allerdings mit Eintritt des Todes bevor kardiale Biomarker gewonnen wurden oder erhöht sein konnten.
- Ein Perkutane-koronare-Intervention-assoziiertes Myokardinfarkt wird durch einen Anstieg der kardialen Troponin-Werte definiert ( $> 5 \times 99.$  Perzentile des oberen Referenzgrenze) bei Patienten mit normalen Ausgangswerten ( $\leq 99.$  Perzentile der oberen Referenzgrenze) oder einem Anstieg der kardialen Troponin-Werte  $> 20 \%$ , wenn die Ausgangswerte erhöht und stabil oder fallend sind. Darüber hinaus sind entweder (i) Symptome, die auf eine Myokardischämie hinweisen, oder (ii) neue ischämische EKG-Veränderungen oder (iii) angiographische Befunde, die mit einer prozeduralen Komplikation konsistent sind, oder (iv) bildgebende Nachweise von einem neuen Verlust von vitalem Myokard oder neuer regionaler Wandbewegungsstörung erforderlich.
- Stentthrombose in Verbindung mit einem Myokardinfarkt, wenn sie durch eine Koronarangiographie oder Autopsie bei Myokardischämie und mit einem Anstieg und/oder Abfall der kardialen Biomarker-Werte mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze nachgewiesen wird.

### 6.2.3 Dekompensierte Herzinsuffizienz

Zu diesem Endpunkt zählte jede Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisation, Übertragung auf eine höhere Versorgungseinheit (Intensiv- oder *Intermediate Care-Station*) oder eine Verlängerung eines bereits bestehenden Aufenthalts auf Intensiv- oder *Intermediate Care-Station* ( $\geq 24$ h) erforderte und war definiert durch den Bericht mindestens eines klinischen Anzeichens (d.h. erhöhter Jugularvenendruck, respiratorische Rasselgeräusche, Knistern oder das Vorhandensein eines 3. Herztons) und eines radiografischen Befundes (d.h. vaskuläre Umverteilung, interstitielles/alveoläres Lungenödem) oder die dokumentierte Diagnose des Arztes von Herzinsuffizienz UND klinische Aufzeichnungen, die darauf hindeuten, dass eine Herzinsuffizienz ein Hauptauslöser für die Überweisung auf die Intensiv- oder eine Intermediate-Care-Station bzw. für einen verlängerten Aufenthalt war. Intensiv- oder Intermediate-Care-Station beziehen sich auf Einheiten mit kontinuierlicher Überwachung von Vitalparametern, einer Möglichkeit der nicht-invasiven und/oder invasiven Beatmung sowie der Verabreichung von intravenösen Inotropika und Vasopressoren. „Verlängert“ bezieht sich auf eine Verlängerung von  $\geq 24$  Stunden gegenüber der erwarteten Überwachungsdauer auf Intensiv- oder Intermediate-Care-Station nach bestimmten chirurgischen Eingriffen gemäß lokalen Standards.

### 6.2.4 Schlaganfall

Ein Schlaganfall war definiert durch den Bericht über ein neues fokales neurologisches Defizit, das vaskulärer Ätiologie angesehen wird, mit Anzeichen und Symptomen mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden oder dokumentierte ärztliche Diagnose eines Schlaganfalls in den klinischen Aufzeichnungen.

## 6.3 MET-REPAIR-Fragebogen

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Ankreuzfelder (☐) an

Wenn Sie in der Lage sind <i>auch nur eine</i> der pro Frage aufgelisteten Aktivitäten durchzuführen, dann kreuzen Sie bitte "JA" an.	JA	NEIN
• <i>Schnelles Treppensteigen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Einen Koffer (10-20 kg) die Treppe hinauftragen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Rennen.</i>		
○ Möbel verschieben oder Haushaltgegenstände bewegen		
○ Heben von leichten Gewichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Rennen oder lebhaftes Spielen mit Kindern oder Tieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Freizeitschwimmen.		
• <i>Einkäufe die Treppe hochtragen</i>		
• <i>Joggen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Freizeitfußball oder- tennis.</i>		
○ Treppen herunterlaufen		
○ Bett machen		
○ Staubsaugen oder fegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Mit dem Hund spazieren		
○ Ruhiges Spielen mit Kindern.		
• <i>Langsames Treppensteigen</i>		
• <i>Wäsche aufhängen</i>		
• <i>Badezimmer putzen</i>		
• <i>Rasen mit Motor- oder elektrischem Mäher mähen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Rasen rechen oder ausserhalb des Hauses fegen</i>		
• <i>Freizeit-Radfahren</i>		
• <i>"Walking" in der Ebene (Gehen als Freizeitsportart).</i>		
○ Sitzend lesen, fernsehen, Musik hören	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Haushaltsgegenstände die Treppe hinauf bewegen</i>		
• <i>Kisten die Treppe hochtragen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Bergauf wandern mit ≥20 kg-schwerem Rucksack</i>		
• <i>Schnelles Schwimmen.</i>		
○ Wandern querfeldein		
○ "Walking" bergauf (Gehen als Freizeitsportart)		
○ Zu/ von der Arbeit Fahrrad fahren (selbstgewähltes Tempo)		
○ Kniend, kraftvoll den Boden schrubben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Rasen mit Hand-Mäher mähen		
○ Schnee schaufeln		
○ Kraftvoll Holz hacken.		
• <i>Im Haus, vom Zimmer zu Zimmer gehen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• <i>Sich an- und ausziehen.</i>		
○ Lasten ≥ 25 kg (zB Möbel, 2 Koffer) die Treppe hochtragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Rennen mit 10 KMH. Bitte beachten Sie, dass 10 KMH schneller als ein gemütlich fahrendes Fahrrad ist.		

Offizielle deutsche Übersetzung des MET-REPAIR-Fragebogens (erster Abschnitt) (Jaeger et al., 2022, Mauermann et al., 2017).

Danksagung

## **Danksagung**

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

Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse – Danke für die außerordentlich kompetente Betreuung und deine Geduld während der langen Promotionszeit.

Bei dem gesamten Team der Prämedikationsambulanz des Uniklinikums Düsseldorf – Danke für die Unterstützung während der langwierigen Patientenrekrutierung.

Insbesondere möchte ich Herrn Dr. Johann Kemper für das außerordentliche Engagement (und die nicht seltenen Überstunden) danken, welches wesentlich zur Rekrutierung der vielen Patienten beigetragen und diese Arbeit ermöglicht hat.

Meiner gesamten Familie – Ich möchte mich von ganzem für die bedingungslose Unterstützung, unabhängig von der Promotion, bedanken.

Und insbesondere, meiner Ehefrau – Du bist meine treueste Freundin und Beraterin. Danke für deine selbstlose Unterstützung und Geduld bei dieser Arbeit.