

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Assoziation zwischen präoperativer selbstberichteter funktioneller Kapazität
und postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen nach nicht-
kardiochirurgischen Operationen**

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

vorgelegt von
Johannes Nienhaus

2024

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse

Zweitgutacher: Prof. Dr. Amin Polzin

Für meine Frau

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Roth S, M'Pembele R, **Nienhaus J**, Mauermann E, Ionescu D, Szczeklik W, De Hert S, Filipovic M, Beck-Schimmer B, Spadaro S, Matute P, Bolliger D, Turhan SC, van Waes J, Lagarto F, Theodoraki K, Gupta A, Gillmann HJ, Guzzetti L, Kotfis K, Wulf H, Larmann J, Corneci D, Chammartin F, Howell SJ, Lurati Buse G; MET: Reevaluation for Perioperative Cardiac Risk Investigators. Association between self-reported functional capacity and general postoperative complications: analysis of predefined outcomes of the MET-REPAIR international cohort study. **Br J Anaesth.** 2024 Apr;132(4):811-814

Assoziation zwischen präoperativer selbstberichteter funktioneller Kapazität und postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen

Weltweit werden jährlich rund 200 Millionen nicht-kardiochirurgische Operationen durchgeführt. Bei etwa 5% der Patienten kommt es innerhalb von 30 Tagen zu einer größeren Komplikation. Die selbstberichtete funktionelle Kapazität wird im Rahmen der präoperativen Evaluation regelhaft berücksichtigt und es gibt erste Evidenz, dass diese mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert ist. Es liegen jedoch kaum Daten dazu vor, ob eine erniedrigte selbstberichtete funktionelle Kapazität mit postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen assoziiert ist. Wir stellen daher die Hypothese auf, dass eine eingeschränkte selbstberichtete funktionelle Kapazität mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität und schwerwiegenden postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) assoziiert ist.

Diese Studie berichtet über vorab definierte sekundäre Endpunkte einer internationalen prospektiven Kohortenstudie, die Patienten in mehr als 150 Zentren in 25 Ländern zwischen 2017 und 2020 eingeschlossen hat. Die primär zu untersuchende Variable ist die selbstberichtete funktionelle Kapazität, definiert als 1) metabolische Äquivalente, 2) die Fähigkeit zum Treppensteigen, 3) kardiopulmonale Fitness im Vergleich zu Gleichaltrigen und 4) die regelmäßige körperliche Aktivität im Alltag. Die primären Endpunkte waren die 30-Tage-Mortalität und postoperative nicht-kardiovaskuläre Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, definiert als Clavien-Dindo-Klasse ≥ 3 . Insgesamt 15.699 prospektiv rekrutierte Patienten konnten in die finale Analyse eingeschlossen werden. 261 (1,7 %) Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen und bei 1562 (10 %) Patienten trat im Krankenhaus eine Komplikation der Clavien-Dindo-Klasse ≥ 3 auf. Alle Maße der selbstberichteten Funktionsfähigkeit waren unabhängig mit der Sterblichkeit sowie mit nicht-kardiovaskulären postoperativen Komplikationen assoziiert. Die Prädiktion der 30-Tage-Mortalität wurde nicht verbessert. Treppensteigen und körperliche Belastbarkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen verbesserten zwar die Vorhersage von postoperativen Komplikationen, aber die Effektgröße war begrenzt [ROC AUC_{Baseline} 0,725 (0,712-0,738); ROC AUC_{Baseline + Treppen} 0,727 (0,715-0,740); ROC AUC_{Baseline + Fitness} 0,728 (0,715-0,740)]. Die selbstberichtete funktionelle Kapazität ist unabhängig mit der Mortalität sowie mit postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Die Prädiktion wird im Vergleich zu bekannten klinischen Risikofaktoren jedoch nur mit niedriger Effektstärke und somit fraglicher klinischer Relevanz verbessert.

Association between self-reported functional capacity und postoperative non-cardiovascular complications after non-cardiac surgery

Each year about 200 million non-cardiac surgeries are performed worldwide. Approximately 5% of all patients experience a major complication within 30 days after surgery. Self-reported functional capacity is regularly considered in preoperative evaluation and is associated with major adverse cardiovascular events (MACE). However, data coverage is scarce regarding the association with non-MACE complications. Therefore, we hypothesize that decreased self-reported functional capacity is associated with major postoperative non-MACE complications (defined as Clavien-Dindo ≥ 3) and increases 30-day mortality.

This study reports predefined secondary endpoints of an international prospective cohort that enrolled non-cardiac surgery patients with increased cardiovascular risk between 2017 and 2020 in 150 centres and 25 countries worldwide. Main exposure was self-reported functional capacity defined as 1) self-reported effort tolerance in metabolic equivalents, 2) stair climbing ability, 3) self-perceived cardiopulmonary fitness compared to peers, and 4) level of regular physical activity. The analysed endpoints are 30-day all-cause mortality and in-hospital postoperative non-MACE complications defined as Clavien-Dindo class ≥ 3 .

Among 15,699 prospectively enrolled patients (39.5% female, mean age 72 ± 8 years), 261 (1.7%) patients died within 30 days and 1562 (10%) patients experienced in-hospital complications Clavien-Dindo class ≥ 3 . All measures of self-reported functional capacity were independently associated with both mortality and postoperative complications. The discrimination of 30-day mortality was not improved. Stair climbing and fitness level compared to peers improved the discrimination of postoperative complications, but the effect sizes were limited [ROC AUC_{baseline} 0.725 (0.712-0.738); ROC AUC_{baseline + stairs} 0.727 (0.715-0.740); ROC AUC_{baseline + fitness} 0.728 (0.715-0.740)].

Self-reported functional capacity is independently associated with mortality and major non-MACE postoperative complications, but did not relevantly improve prediction compared to clinical risk factors alone.

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
CDC	Calvien-Dindo Classification
CEPT	Cardiopulmonary Exercise Test
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DASI	Duke Activity Status Index
ESA	European Society of Anaesthesiologists
ESC	European Society of Cardiologists
EKG	Elektrokardiogram
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MET	Metabolic Equivalent
NSQIPD MICA	National Surgical Quality Improvement Program risk calculator for Myocardial Infarction and Cardiac Arrest
NT proBNP	N-terminale natriuretisches Peptid Typ-B
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Principal Investigator
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
SOP	Standard Operating Procedures

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.2	<i>Postoperative Komplikationen.....</i>	1
1.3	<i>Präoperative Evaluation</i>	3
1.4	<i>Methoden der Risikostratifizierung</i>	4
1.4.1	<i>Scores</i>	4
1.4.2	<i>Funktionelle Kapazität für kardiale Ereignissen</i>	5
1.5	<i>Bisherige Evidenz zur Prädiktion von nicht-kardialen postoperativen Ereignissen anhand funktioneller Kapazität.....</i>	7
1.6	<i>Ziele der Arbeit / Hypothese</i>	9
2	Methodik	10
2.1	<i>Studienpopulation.....</i>	10
2.2	<i>Studienablauf.....</i>	11
2.3	<i>Untersuchte Variablen</i>	12
2.3.1	<i>Definition der Endpunkte.....</i>	13
2.3.2	<i>Endpunkte Auswertung</i>	14
2.4	<i>Definition und Analyse der Kovariablen.....</i>	15
2.5	<i>Berechnung der Probengröße.....</i>	15
2.6	<i>Statistische Analyse</i>	15
3	Ergebnisse.....	18
3.1	<i>Deskriptive Studiendaten.....</i>	18
3.2	<i>Vorhersage der Sterblichkeit und schwerer postoperativer Komplikationen (CDC≥3) anhand der mit einem Fragebogen ermittelten funktionellen Kapazität in METs.....</i>	22
3.3	<i>Vorhersage von Mortalität und postoperativen Komplikationen anhand der Fähigkeit zum Treppensteigen.....</i>	28
3.4	<i>Vorhersage von Mortalität und postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen anhand der selbst wahrgenommenen kardiopulmonalen Fitness.....</i>	28
3.5	<i>Vorhersage der Sterblichkeit und postoperativer Komplikationen anhand der selbstberichteten regelmäßigen körperlichen Aktivität.....</i>	29
4	Diskussion	30
4.1	<i>Stärken und Limitationen.....</i>	34
4.2	<i>Schlussfolgerung</i>	34
5	Literaturverzeichnis	35
6	Anhang	39
6.1	<i>Fragebogen der MET-REPAIR Studie zur Erfassung der selbstberichteten funktionellen Kapazität</i> 39	
7	Danksagungen.....	41

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Jedes Jahr unterziehen sich ca. 200.000.000 Menschen weltweit einer nicht-kardiochirurgischen Operation [1], [2]. Etwa 5% der Patienten, welche sich einer nicht-kardiochirurgischen Operation unterziehen, erleiden schwerwiegende postoperative Komplikationen [3], [4]. Wäre der postoperative Tod nicht-kardiochirurgischer Operation eine eigenständige Todesursache, dann wäre dies in Industrienationen die dritthäufigste Todesursache [5]. Aufgrund der hohen Anzahl an Operationen und der starken Assoziation zwischen postoperativen Komplikationen und der Mortalität, stellen postoperative Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen somit ein hochrelevantes Gesundheitsproblem für die Bevölkerung und darüber hinaus auch eine enorme finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme dar [3], [6].

1.2 Postoperative Komplikationen

In den letzten Jahrzehnten haben Entwicklungen wie minimal-invasive chirurgische Eingriffe, verbesserte Anästhesietechniken und eine verbesserte intraoperative Überwachung die Häufigkeit intraoperativer Ereignisse stark verringert. So sind die anästhesiebedingten Todesfälle seit den späten 1940er Jahren um fast 97% zurückgegangen [6]. Durch das chirurgische Trauma sowie die Allgemeinanästhesie kommt es während, aber auch nach einer Operation zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Aktivierung des Immunsystems, Hyperkoagulabilität sowie zu katabolischem Stress. All diese Faktoren erhöhen das Risiko für postoperative Komplikationen [5].

Postoperative Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen wurden in der Literatur bereits vielfach beschrieben und analysiert. Eine gute Referenz in diesem Zusammenhang ist beispielsweise die VISION-Studie von Spence et al., die im Folgenden als Grundlage dienen soll, um die Inzidenzen sowie Outcome-Relevanz von postoperativen Komplikationen darzustellen. Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist die 30-Tages Mortalität nach nicht-kardiochirurgischer Operation, welchen 715 Patienten erreichten (1,8%, 95% CI 1,7 – 1,9%) [3]. Interessant ist, dass nur ein geringer Anteil der Patienten (5 Patienten = 0,7%) im

OP-Saal verstarb [3]. Der Großteil der Patienten (500 Patienten = 69,9%), welche den primären Endpunkt erreichten, verstarben postoperativ im Krankenhaus [3]. Im zeitlichen Mittel verstarben die Patienten 11 Tage nach der Operation (IQR 6-19) [3]. Die häufigste Komplikation war eine Nachblutung (6238/40.004 = 15,6%) [3]. Diese kam am häufigsten noch am Tag der Operation vor (IQR 0-2) [3]. Bei der zweithäufigsten Komplikation handelte es sich um einen Herzinfarkt, welcher bei 13% (5191/40.004) vorkam [3]. Dieser trat im Mittel nach einem Tag auf (IQR 0-1) [3]. Hier traten postoperative Herzinfarkte am häufigsten nach gefäßchirurgischen Operationen auf (633/2642 = 24%) [3]. Zwar waren Nachblutungen und Myokardinfarkte die häufigste Komplikation in der Patienten-Kohorte, allerdings waren eine Sepsis (HR 5,6, 95% CI 1,7 – 3,0) sowie die akute Nierenschädigung (HR 4,2, 95% CI 3,1 – 5,8) am stärksten mit einer 30-Tages Mortalität assoziiert [3]. Die VISION-Studie zeigte, dass 99,3% der Todesfälle im postoperativen Setting geschehen. Ein verbessertes Management der postoperativen Phase könnte die Mortalität somit verringern.

Eine postoperative Komplikation wird definiert als jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf [7]. Der Schweregrad muss dann quantifiziert werden. Eine etablierte Möglichkeit hierfür bietet die Clavien-Dindo-Klassifikation. Hierbei handelt es sich um eine standardisierte Klassifikation, welche fünf Schweregrade der postoperativen Komplikationen unterscheidet. Eine Komplikation ersten Grades stellt eine leichte Abweichung des „normalen“ postoperativen Verlaufes dar, während Grad fünf den Tod eines Patienten aufgrund einer Komplikation beschreibt [7]. 1992 führten die Autoren Clavien und Dindo erstmalig diese Klassifikation zur standardisierten Erfassung von postoperativen Komplikationen ein. Dabei erfolgte die Schweregradbestimmung anhand von der zu ergreifenden Therapie, um die Komplikation zu beheben (konservativ vs. operativ; in Lokalanästhesie vs. Allgemeinanästhesie) [7]. Eine detaillierte Auflistung der Schweregrade ist im Kapitel 2.3.1 in *Tabelle 1* dargestellt.

Sämtliche therapiebedürftige Komplikationen sind eine enorme Belastung nicht nur für die Patienten, sondern auch für das Gesundheitssystem. Neben dem finanziellen Aspekt mit ungeplanten Kosten, kommt es zur Beanspruchung wertvoller Ressourcen, welche dann nicht zur Verfügung stehen (insbesondere ungeplante

Aufenthalte auf einer Intensivstation). So erhöhen postoperative Komplikationen die Kosten der Krankenhausbehandlung um bis zu 60% [8]. In den USA machten im Jahr 2005 allein die Kosten der Intensivmedizin 0,66% (82 Billionen USD) des Bruttoinlandsproduktes aus [9].

1.3 Präoperative Evaluation

Nicht zuletzt aufgrund des demographischen Wandels steigt die Zahl der chirurgischen Patienten mit relevanten Komorbiditäten kontinuierlich an [10], [11]. Dadurch wird die Durchführung nicht-kardiochirurgischer Operationen komplexer [12], [13], [14], [15]. Der präoperativen Evaluation kommt in diesem Kontext eine hohe Bedeutung zu, um die perioperative Phase so sicher wie möglich zu gestalten [15], [16], [17]. Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, präoperativ einen Patienten zu evaluieren und somit eine Risikoabschätzung abzugeben. Zentraler Bestandteil und Standard ist sicherlich die Erfassung der Krankengeschichte, d.h. Vorerkrankungen, Dauermedikation, Vor-Operationen und sonstige diesbezüglich relevante Informationen. Im perioperativen Setting kommen insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie pulmonalen Erkrankungen eine wichtige Rolle zuteil, da diese unmittelbaren Einfluss auf die Steuerung einer Allgemeinanästhesie oder anderen anästhesiologischen Verfahren haben können. Aber auch die Nieren- und Leberfunktion ist relevant, um beispielsweise Informationen zum Metabolismus von Medikamenten oder bezüglich eines möglichen Volumenmanagements zu erhalten. Sämtliche weitere Organsysteme oder pathophysiologischen Zusammenhänge wie z.B. die Blutgerinnung oder der Glukose- und Elektrolytstoffwechsel sind natürlich ebenfalls zu beachten.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Erfassung der selbstberichteten funktionellen Kapazität dar. Damit ist konkret gemeint, dass Patienten eine eigene Einschätzung ihrer aktuellen Leistungsfähigkeit angeben. Offensichtliche Vorteile sind beispielsweise die Aktualität und die Unabhängigkeit von fremden Befunden. Ein weiterer essenzieller Vorteil besteht darin, dass die selbstberichtete funktionelle Kapazität bei nicht-Vorliegen von Informationen zu chronischen und akuten Erkrankungen ggf. eine Art „gemeinsame Endstrecke“ abbilden kann, die durch eine nicht bekannte zugrunde liegende Erkrankung beeinflusst wird.

1.4 Methoden der Risikostratifizierung

1.4.1 Scores

Zur präoperativen Risikostratifizierung stehen verschiedene Scores zur Verfügung. Drei etablierte und in der klinischen Routine häufig verwendete Scores sollen im Folgenden exemplarisch etwas genauer erläutert werden. Diese wurden jeweils für unterschiedliche Endpunkte validiert.

Beim *SORT-Score (Surgical Outcome Risk Tool)* handelt es sich um ein Risikostratifizierungs-Tool, welches auch online zur Verfügung steht. Dabei wird das Risiko innerhalb von 30 Tagen nach einer nicht-herzchirurgischen Operation zu versterben errechnet. Der Score wurde 2011 entwickelt und umfasst sechs Variablen (Art des Eingriffes, ASA-Status, Größe der Operation, Dringlichkeit, Patientenalter, aktive Krebserkrankung sowie ob es sich um einen Eingriff am Thorax, Gastrointestinaltrakt oder an den Gefäßen handelt) [18].

Eine externe Validierung kam zu der Schlussfolgerung, dass der *SORT-Score* als der vorteilhafteste in Bezug auf die Vorhersage des perioperativen Risikos zur 30-Tage-Mortalität ist. Dieser wurde in einer systematischen Analyse der Performance und Benutzerfreundlichkeit verschiedener präoperativer Scores zur Risikostratifizierung festgestellt [19]. Im Vergleich zu den anderen Scores zeigte der *SORT-Score* eine höhere Genauigkeit und Robustheit bei der Risikovorhersage. Zudem ist die Anwendung praktikabler als bei anderen Scores und kann gut in das klinische Setting integriert werden [19].

Ein weiteres Tool zur Risikostratifizierung ist der *Revised Cardiac Risk Index (RCRI)*. Der *RCRI* schätzt das Risiko ab, ein perioperatives kardiales Ereignis zu erleiden [20]. Dazu zählt unter anderem ein Herzinfarkt, eine Lungenarterienembolie, Vorhofflimmern, aber auch ein HerzKreislaufstillstand [20]. Dabei nutzt der Score zur Berechnung sechs unabhängige Variablen, die ein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen vorhersagen. Mit steigender Anzahl der Variablen steigt auch das Risiko. Die Variablen setzen sich aus den Vorerkrankungen des Patienten zusammen, wie ein stattgehabter Schlaganfall, ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, insulinpflichtiger Diabetes mellitus oder eine chronische Nierenerkrankung. Ebenfalls einen Punkt gibt es für die Lokalisation des operativen Eingriffes (intrathorakal, intraperitoneal oder ein suprainguinaler vaskulärer Eingriff) [20].

So wird der *RCRI* auch in den neusten Leitlinien zur präoperativen Evaluation vor nicht-herzchirurgischen Eingriffen von der *ESC (European Society of Cardiology)* empfohlen [11]. Patienten mit drei oder mehr *RCRI*-Faktoren, haben ein Risiko von > 15% postoperativ eine kardiale Komplikation zu erleiden [11].

Der *ARISCAT*-Score (*Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia*) erfasst das Risiko von Patienten, postoperativ eine pulmonale Komplikation zu erleiden. Der *ARISCAT*-Risikoindex wird aus zahlreichen Variablen abgeleitet, wie zum Beispiel dem Patientenalter, frühere Atemwegsinfektionen, Sauerstoffsättigung vor der Operation, Anämie, abdominale oder thorakale Operationen, Dauer der geplanten Operation und ob es sich um einen Notfalleingriff handelt [21].

Präoperativ erhobene Scores sollten jedoch nicht einzeln genutzt werden, sondern müssen immer im Zusammenhang mit der Gesamtheit der klinischen Faktoren zur Evaluation herangezogen werden.

1.4.2 Funktionelle Kapazität für kardiale Ereignissen

Eine weitere Säule der präoperative Risikoabschätzung stellt die funktionelle Kapazität dar. Dabei nehmen metabolische Äquivalente (*METs*) als Marker für die kardiopulmonale Fitness eine zentrale Stellung in leitlinienbasierten Algorithmen zur Bewertung des präoperativen kardiovaskulären Risikos bei Patienten ein, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation unterziehen. Ein metabolisches Äquivalent (*MET*) ist definiert als die Menge an Sauerstoff, die im Sitzen verbraucht wird und entspricht 3,5ml O₂ pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute ($1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kgKG} \times \text{Min.}$) [22]. Was das körperliche Training betrifft, werden Aktivitäten, die nur 1-4 *METs* erfordern, im Allgemeinen als wenig anstrengend angesehen. So hat sich für die präoperative Evaluation ein Cutoff von 4 *METs* etabliert [23], [24]. 4 metabolische Äquivalente gleichen dabei ungefähr der Möglichkeit, zwei Stockwerke ohne Pause zu steigen [25]. Die „*American Heart Association*“, sowie das „*American College of Cardiology*“ empfehlen Patienten ohne weitere Testung zur OP freizugeben, wenn sie in der Lage sind Aufgaben $\geq 4 \text{ METs}$ ohne Beschwerden zu bewerkstelligen [24], [25].

Eine Möglichkeit, die kardiopulmonale Fitness objektiv zu erfassen, wäre ein präoperativer Fitnesstest (*CPET = cardiopulmonary exercise test*), bei welchem Parameter wie Sauerstoffverbrauch, CO₂-Abgabe, Herzfrequenz, Blutdruck und auch ein kontinuierliches EKG erfasst werden [26]. Bei der *CPET* müssen sich die

Patienten einer steigenden Belastung auf einem Fahrrad oder Laufband für 8-12 Minuten unterziehen, während gleichzeitig eine kontinuierliche Spirometrie durchgeführt wird. Durch einen präoperativen *CPET* kann eine objektive Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit vorgenommen werden und Gründe für eine Einschränkung dieser erkannt werden.

Obwohl diese Methode zum Goldstandard zur Evaluation der kardiopulmonalen Funktion gehört, ist die Durchführung aufgrund von Zeitintensität und Kosten nicht sehr verbreitet [27]. Die METS-Studie untersuchte den prädiktiven Wert von *CPET* vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [25]. Genaue Cut-Off Werte für die Spitzensauerstoffmessung konnte die METS-Studie jedoch nicht liefern. Zu viele verschiedene Einflüsse haben Auswirkung auf den Spitzensauerstoffverbrauch, sodass die Autoren zu der Schlussfolgerung kamen, dass man eine *CPET* zur Risikoevaluation nur eventuell als zusätzliche Komponente in Erwägung ziehen könnte [25].

Diese Faktoren machen es notwendig, einfachere Alternativen zur präoperativen Evaluation zu entwickeln. So hat sich in den letzten Jahren die selbsteingeschätzte funktionelle Kapazität (gemessen in metabolischen Äquivalenten) als Instrument zur Einschätzung des perioperativen Risikos mehr und mehr durchgesetzt [23], [25], [27], [28], [29]. Die Erhebung der selbstberichteten funktionellen Kapazität lässt sich anhand eines formalen Fragebogens erheben. [24], [30]. Der *Duke Activity Status Index (DASI)*, ein 12-teiliger Fragebogen mit Selbstauskünften zu den üblichen körperlichen Aktivitäten. Der *DASI*-Fragebogen verbesserte die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für postoperative Myokardinfarkte und Myokardschäden, selbst wenn er in Kombination mit klinischen Risikoindizes wie dem *Revised Cardiac Risk Index (RCRI)* verwendet wurde. Der *Duke Activity Status Index (DASI)* hat eine Punktzahl von 0 bis 58,2, wobei höhere Punktzahlen ein höheres Fitnessniveau anzeigen. *DASI*-Scores unter 34 sind mit einem höheren Risiko für Myokardischämien, Myokardinfarkte und mittelschwere bis schwere Komplikationen verbunden, während Scores über 34 mit einem geringeren Risiko für dieselben Ereignisse einhergehen [31]. Die Einbeziehung des *DASI*-Scores in die präoperative Bewertung kann dazu beitragen, Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko besser zu identifizieren und Änderungen in der perioperativen Versorgung zu veranlassen [31], [32]. Ebenso ist der Fragebogen ein valides Maß für die präoperative körperlich-kardiopulmonale Fitness [25], [32].

In der MET-REPAIR-Studie wurden genau diese Maße zur Erhebung des Risikos mit einbezogen. In der Studie von Lurati Buse et. al erlitten 274/15.406 Patienten eine *MACE*-Komplikation [33]. Davon verstarben 123 Patienten (0,8%). 70 Patienten (0,27%) erlitten einen Myokardinfarkt und 48 (0,31%) Patienten mussten aufgrund einer Herzinsuffizienz auf eine Überwachungsstation (Intermediate Care oder Intensivstation) verlegt werden[33].

Anhand der verschiedenen Scores lässt sich das Risiko für peri- bzw. postoperative Komplikationen theoretisch errechnen. Auch der *DASI*-Score erlaubt eine individuellere Risikoabschätzung für die Operation. Da die meisten Scores anhand von großen Gruppen erstellt wurden, lassen diese keine individuelleren Einschätzungen zu. Erst die Prognoseberechnung in klinischen Modellen, welche auch individuellere Patientencharakteristika zulassen, aber auch deutlich aufwendiger sind, erlauben eine genauere Prognosebestimmung.

1.5 Bisherige Evidenz zur Prädiktion von nicht-kardialen postoperativen Ereignissen anhand funktioneller Kapazität

Während wie oben dargestellt der Zusammenhang zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität und postoperativen kardiovaskulären Komplikationen (*engl. major adverse cardiovascular events = MACE*) breit untersucht wurde [25], [33], ist die Datenlage für schwerwiegende nicht-kardiovaskuläre-Komplikationen deutlich limitierter.

Wijeyesundera et al. untersuchten in einer internationalen, multizentrischen, prospektive Kohortenstudie an 25 Krankenhäusern die Assoziation zwischen präoperativer funktioneller Kapazität und postoperativen nicht-kardialen Komplikationen. Erwachsene im Alter von ≥ 40 Jahren, bei denen ein größerer nicht-herzchirurgischer Eingriff geplant war und bei denen ein oder mehrere Risikofaktoren für kardiale Komplikationen (z. B. eine Vorgeschichte von Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Diabetes) oder eine koronare Herzkrankheit vorlagen, wurden dafür in die Studie eingeschlossen [25]. Die funktionelle Kapazität wurde dabei von der zuständigen Anästhesistin oder zuständigen Anästhesisten während des Aufklärungsgespräches subjektiv anhand von metabolischen Äquivalenten als schlecht (<4 *METs*), mäßig (4-10 *METs*) oder gut (>10 *METs*) eingestuft. Alle Teilnehmenden füllten außerdem den *DASI*-Fragebogen aus und unterzogen sich einem *CPET* zur Messung des Spitzen-Sauerstoffverbrauchs [25].

Um Komplikationen zu erfassen, nutzten Wijeysondera und Kollegen eine eigens angepasste Klassifikation, welche sich an der Clavien-Dindo Klassifikation orientierte [25]. Die Komplikationen wurden dabei in leicht, moderat, schwer und tödlich eingeteilt. Dabei definierten sie zum Beispiel eine leichte Komplikation als eine nur vorübergehende Abweichung vom Behandlungsablauf, welche keinerlei klinischer Therapie bedurfte [25].

Von den 1401 ausgewerteten Patienten erlitten 194 (7,2%) eine mittelschwere-, schwere oder tödliche Komplikation [25]. Dabei kam es bei einem Großteil der Patienten (150 Patienten (77,3%)) zu einer nicht-MACE Komplikation [25]. Am häufigsten (39 Patienten (20,1%)) mussten Patienten ungeplant auf eine Intensivstation aufgenommen werden. Aber auch pulmonale Komplikationen wie Pneumonie (22 Patienten (11,3%)) oder respiratorische Insuffizienz (35 Patienten (18%)) zählten zu den häufigen postoperativen Komplikationen [25].

Während der gemessene Spitzensauerstoffverbrauch während kardiopulmonaler Belastungstests signifikant mit mittelschweren bis schweren Komplikationen im Krankenhaus assoziiert war und zu einer signifikanten Verbesserung der Net-Reklassifizierung führte, waren weder die anaerobe Schwelle noch der *Duke Activity Scale Index* ($OR\ 0,97; 95\%\ CI\ 0,93 - 1,01$) signifikant mit postoperativen Komplikationen assoziiert [25].

Weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität und nicht-kardiovaskulären Komplikationen untersuchten, litten unter einer limitierten Patientenanzahl und bezogen sich zum Teil auf eine enge Patientengruppe. Hier ist zum Beispiel die Studie um McLennan et al. zu nennen, welche nur Patienten einschloss, die sich einer geplanten kolorektalen Operation unterzogen [34]. Dabei handelte es sich um eine prospektive monozentrische Studie, welche 199 Patienten einschloss [34]. 65/199 (32,7%) der Patienten entwickelten eine postoperative Komplikation (Definition nach Clavien-Dindo), wobei es zu keinen Todesfällen im Beobachtungszeitraum kam [34].

2023 veröffentlichten Dankert et. al eine Analyse von 320 Patienten mit COPD und untersuchten den Zusammenhang von selbstberichteter funktioneller Kapazität und postoperativen pulmonalen Komplikationen [35]. Von den 320 analysierten Patienten entwickelten 210 Patienten eine postoperative pulmonale Komplikation (65,6%) [35].

Die aktuelle Sekundäranalyse erfasst vorab definierte sekundäre Endpunkte der MET-REPAIR Studie mit dem Ziel, den Vorhersagewert der selbstberichteten funktionellen Kapazität für das Auftreten der 30-Tages-Gesamtmortalität und schwerer postoperativer nicht-kardiovaskulärer Komplikationen zu untersuchen.

1.6 Ziele der Arbeit / Hypothese

Dieser Arbeit zugrundeliegend sind folgende Hypothesen:

- 1) Eine limitierte selbstberichtete funktionelle Kapazität geht mit einer erhöhten Mortalität bzw. einer erhöhten Inzidenz schwerwiegender Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einher und
- 2) die Berücksichtigung von selbstberichteter funktioneller Kapazität verbessert die Voraussage von Mortalität bzw. schwerwiegenden Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

2 Methodik

Bei der Arbeit handelt es sich um eine Analyse der sekundären Endpunkte der MET-REPAIR Studie (NCT03016936), eine internationale prospektive Kohortenstudie, die Patienten von mehr als 150 Zentren in 25 Ländern zwischen Juni 2017 und April 2020 eingeschlossen hat [33]. Die Studie wurde gemäß den Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Bevor die Rekrutierung der Patienten für die Studie startete, wurde eine Genehmigung von allen beteiligten Ethik-Gremien der beteiligten Zentren eingeholt. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat keinerlei ethische oder rechtliche Bedenken gegen die Durchführung der Studie geäußert (Studiennummer 5859R).

Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

Die Studienprotokolle sind öffentlich zugänglich (www.esaic.org/met-repair/study-protocol-and-appendices/) und die Ergebnisse für die primären Endpunkte wurden bereits veröffentlicht [33]. Sämtliche Ergebnisse lassen keinen Rückschluss auf die Patientenidentität zu. Alle für die Studie erhobenen Patientendaten wurden nach Richtlinien des EU-Datenschutzes verarbeitet [33].

2.1 Studienpopulation

Gescreent wurden alle Patienten, welche für eine elektive, nicht-kardiochirurgische Operation geplant wurden. Patienten kamen für die MET-REPAIR Studie in Frage, wenn sie ≥ 45 Jahre alt waren und ein erhöhtes perioperatives Risiko aufwiesen, das als *revised cardiac risk index* (RCRI) ≥ 2 definiert wurde, oder ein Risiko von $> 1\%$ [36] für einen Herzinfarkt oder Herzstillstand nach „*National Surgical Quality Improvement Programm risk calculator for Myocardial Infarction and Cardiac Arrest*“ (NSQIP MICA) [37] hatten. Des Weiteren wurden Patienten eingeschlossen, die ≥ 65 Jahre alt waren und sich einer Operation mit mittlerem oder hohem Risiko gemäß Klassifikation der *ESAIC* unterzogen, auch wenn kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gemäß der oben genannten Definition vorlag [16].

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, wenn die Operation als nicht-elektiv galt (Operation innerhalb von 72h nach Diagnosestellung) oder bei denen die Operation als ambulante Operation durchgeführt wurde. Auch ausgeschlossen wurden Patienten, welche innerhalb der letzten 30 Tage an einem akuten

Koronarsyndrom oder einer kardialen Dekompensation litten und Patienten, die einen Schlaganfall innerhalb der letzten 7 Tage vor der geplanten Operation hatten. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten, welche nicht in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen (z.B. aufgrund einer Sprachbarriere), die aufgrund ihres präoperativen Gesundheitszustandes nicht gehen konnten oder nicht an der Studie teilnehmen wollten. Patienten, die bereits früher in die Studie aufgenommen wurden und sich einem erneuten chirurgischem Eingriff unterziehen mussten, wurden kein zweites Mal aufgenommen.

2.2 Studienablauf

Mitglieder des Studienteams sichteten den Operationsplan für die nächsten Tage und überprüften, ob studienrelevante Patienten für eine nicht-herzchirurgische Operation geplant waren. Patienten konnten auch im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgespräches eingeschlossen werden, wenn die Operation innerhalb eines Monats geplant war. Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden durch einen Studienarzt bzw. Studienärztin gesichtet und über die Studie informiert und aufgeklärt. Den Patienten wurde die Absicht der Studie erklärt und sie wurden über potenziellen Risiken und Vorteile informiert. Die Studienteilnahme war freiwillig und Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten. Allen Patienten wurde vor der Operation (frühestens 31 Tage und spätestens 1 Tag) ein standardisierter Fragebogen vorgelegt (s. Anhang Kapitel 6).

Die patientenbezogenen Daten wurden streng vertraulich behandelt und anonymisiert. Sollten Patienten vor Abschluss des Follow-Ups ihre Zustimmung widerrufen haben, wurden die erhobenen Daten bis zum Zeitpunkt des Widerrufs in die Analyse mit einbezogen. *Abbildung 1* zeigt den Studienablauf.

Bei der Entlassung aus der stationären Behandlung oder am 30. postoperativen Tag (bei einem Krankenhausaufenthalt von mehr als 30 Tagen) wurden Daten zu den chirurgischen Verläufen und den postoperativen Komplikationen erhoben. In ausgewählten Zentren wurden die Patienten am 30. Tag nach der Operation auch telefonisch oder per Post kontaktiert, um das Outcome zu evaluieren.

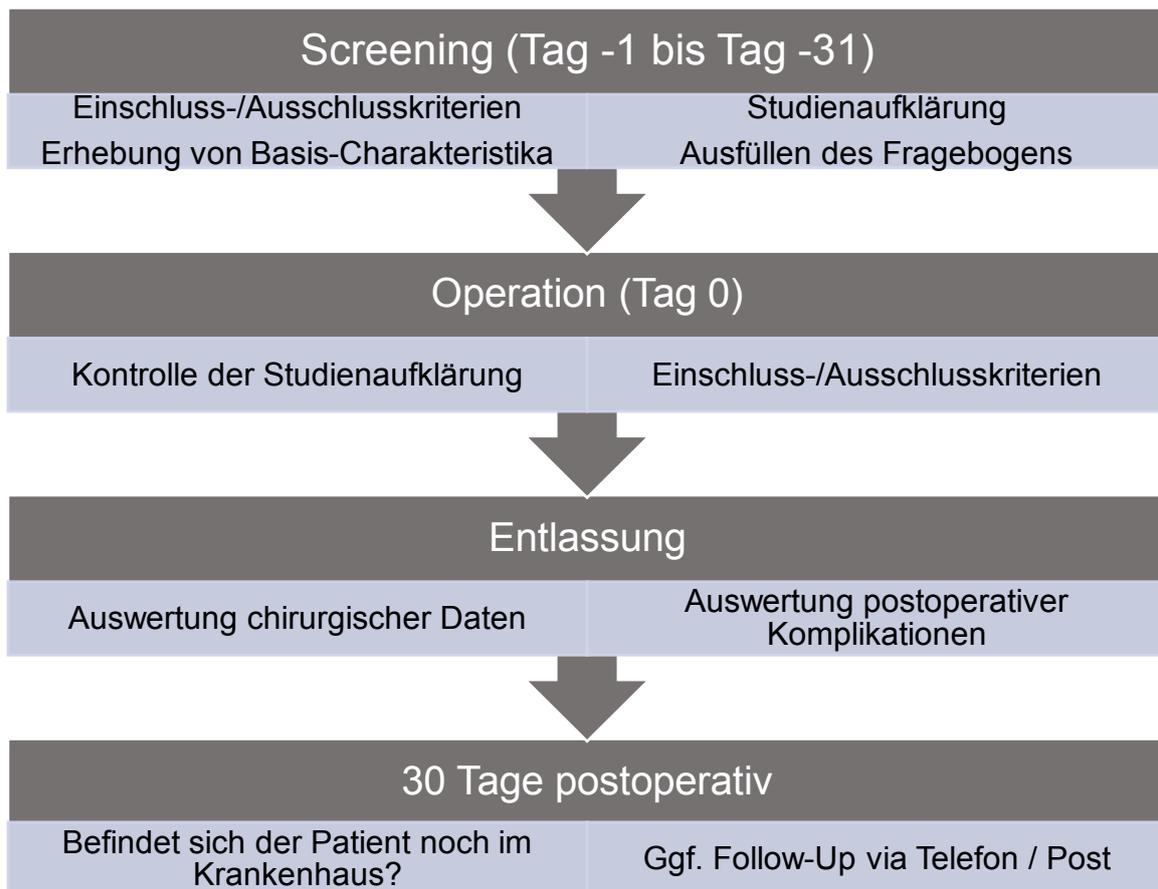


Abb. 1: Studienablauf

2.3 Untersuchte Variablen

Die primär untersuchte Variable ist die selbstberichtete funktionale Kapazität. In der MET-REPAIR Studie wurden die metabolischen Äquivalente anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst. Dieser bestand aus 10 Fragen, welche Aktivitäten des täglichen Lebens erfragten. Dabei erfassten die Fragen Aktivitäten, welche eine Anstrengung zwischen 1 – 10 *METs* erforderten [33]. In einer monozentrischen Studie validierten die Autoren um Jaeger et. al den Fragebogen der MET-REPAIR Studie und konnten zeigen, dass es eine Korrelation zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität anhand des Fragebogens und tatsächlich gemessenen metabolischen Äquivalenten gab [38]. Der vollständige MET-REPAIR-Fragebogen kann im Anhang (Kapitel 6) eingesehen werden.

Zur Erfassung der funktionellen Kapazität wurden verschiedene Maße angewendet [38]:

- 1) Metabolische Äquivalente (*METs*), welche anhand von zehn Fragen zu täglichen Aktivitäten erhoben wurden (Aktivitäten, welche eine körperliche Anstrengung zwischen 1 und 10 *METs* erfordern);
- 2) die Anzahl der Treppen-Stockwerke, die ein Patient ohne Pause steigen konnte;
- 3) die selbst wahrgenommene kardiopulmonale Fitness im Vergleich zu Gleichaltrigen [38] und
- 4) das Ausmaß der regelmäßigen körperlichen Aktivität im Alltag während einer Woche [38].

Detaillierte Informationen zur Definition der einzelnen Maße können dem Fragebogen im Anhang entnommen werden (Kapitel 6).

2.3.1 Definition der Endpunkte

Die in dieser Arbeit genutzten Endpunkte wurden bereits im Studienprotokoll (Version 2.2, Abschnitt 6.2) vorab definiert und bestehen aus 1) 30-Tage-Gesamtmortalität (primär), 2) Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes (sekundär) und 3) postoperative nicht-kardiovaskuläre Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, definiert als Clavien-Dindo-Klassifikation ≥ 3 (sekundär) [39]. Die einzelnen Stadien der Clavien-Dindo Klassifikation werden in *Tabelle 1* dargestellt.

Clavien-Dindo Klassifikation	
Schweregrad	Definition
Grad I:	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer chirurgischen-, endoskopischen- oder radiologischen Intervention. Akzeptierte therapeutische Maßnahmen beinhalten: Medikamente zur Therapie von Übelkeit, fiebersenkende Medikamente; Analgetika; Diuretika und Elektrolyte; Physiotherapie; Wundinfekte, welche direkt im Patientenzimmer versorgt werden können, zählen auch dazu
Grad II:	Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie mit Medikamenten, welche nicht für Komplikationen erste Grades genutzt wurden (dazu zählen auch Bluttransfusionen und/oder totale parenterale Ernährung)
Grad III:	Notwendigkeit einer chirurgischen-, endoskopischen- oder radiologischen Intervention
Grad III-a:	Notwendigkeit einer Intervention unter örtlicher Betäubung
Grad III-b:	Notwendigkeit einer Intervention in Vollnarkose
Grad IV:	Lebensbedrohliche Komplikation, welche eine Therapie auf einer Intensivstation notwendig machen (auch Komplikationen des zentralen Nervensystems)
Grad IV-a:	Versagen eines Organes (auch Dialysepflichtigkeit)
Grad IV-b:	Multiorganversagen
Grad V:	Tod des Patienten

Tabelle 1: Schweregrade der Clavien-Dindo Klassifikation [39]

2.3.2 Endpunkte Auswertung

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte vom Tag der Operation bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung, bis zum Tod oder bis 30 Tage nach Operation. Zusätzlich führten 148 von 150 Zentren, wie vor Studienbeginn vereinbart, eine telefonische oder postalische 30-Tage-Nachbeobachtung für Patienten durch, welche bereits vor dem 30. postoperativen Tag entlassen wurden.

2.4 Definition und Analyse der Kovariablen

Literaturbasiert wurden für das Basis-Modell der statistischen Analyse die folgenden Kovariablen a priori in das Modell eingeschlossen: Alter, Body-Mass-Index (BMI), ASA-Klassifikation, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), insulinabhängiger Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit in der Anamnese, vorbestehende Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), ischämischer Schlaganfall, Geschlecht, aktive Krebserkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), arterielle Hypertonie und die Art der Operation. All diese Informationen wurden durch geschultes Studienpersonal aus den Krankenakten entnommen. Die Rationale für die Auswahl der genannten Variablen bestand darin, dass für diese Variablen Evidenz vorliegt bezüglich der Assoziation mit postoperativen Komplikationen.

2.5 Berechnung der Probengröße

Da es sich bei dieser Analyse um eine Sekundäranalyse einer bereits veröffentlichten Studie handelt, wurden keine formalen Berechnungen zur Probengröße durchgeführt. Die Anzahl der Ereignisse der analysierten Endpunkte betrug 1,7% für die 30-Tages-Mortalität (261 Patienten) und 10% für unerwünschte postoperative Komplikationen (1562 Patienten). Sie hätte ein multivariablen Modell mit bis zu 26 bzw über 150 Kovariablen für Mortalität und Komplikationen ermöglicht. [40]. Die gewählte Anzahl an Kovariablen lag deutlich darunter, so dass von einem robusten Modell ausgegangen werden kann.

2.6 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mittels der Software „R“ Version 4.0.3 (2020-10-10) durchgeführt. Grundsätzlich wurden dieselben statistischen Methoden wie für die Hauptstudie angewendet, weshalb wir an dieser Stelle auch auf das Studienprotokoll verweisen möchten [33]. Im Folgenden erfolgt eine zusätzliche Zusammenfassung der Methoden: Die Basischarakteristika wurden als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung oder als Median mit entsprechenden Quartilen dargestellt. Der vordefinierte Grenzwert für die selbstberichtete funktionelle Kapazität betrug literaturbasiert 4 *METs* [30].

Darüber hinaus wurde zur Berechnung von Cutoff-Werten der Youden-Index bestimmt. Kern der statistischen Analyse war ein binäres logistisches Regressionsmodell mit den 14 beschriebenen Co-Variablen sowie der Mortalität bzw. nicht-kardiovaskulären Komplikationen als abhängige Variable. Um die Verbesserung der Prädiktion durch Einbeziehung der funktionellen Kapazität als zusätzliche Variable zu bewerten, wurde jeweils eine *Receiver-Operating-Characteristics (ROC)*-Analyse mit Fläche unter der Kurve (*AUC*) für das jeweilige Modell durchgeführt und die ROC-AUC der beiden Modelle wurde mittels DeLong-Test verglichen. Wie bereits erwähnt, wurden alle Kovariablen kategorisiert und definiert, bevor die Analysen durchgeführt wurden (siehe Tabelle 3). Zur internen Validierung der Modelle wurden die Konkordanzanalyse, der Kalibrierungs-*intercept* sowie der Brier-Score verwendet. Die Ergebnisse der statistischen Tests wurden unterhalb der etablierten Schwelle von 0,05 ($p < 0,05$) als signifikant angesehen.

Kovariable	Primäre Kategorie	Kategorie im multivariaten Model	Rechtfertigung
Alter (in Jahren)	45-64; 65-74; ≥ 75 Jahre	45-64; 65-74; ≥ 75 Jahre	-
BMI (kg/m ²)	<18,5; 18,5-25; 25-35; >35	<18,5; 18,5-25; 25-35; >35	-
Geschlecht	Weiblich; männlich	Weiblich; männlich	-
ASA-Status	I-II; \geq III	I-II; \geq III	-
Selbstberichtete METs	-	-	-
Selbstberichtete METs nach Leitlinie	<4; \geq 4	<4; \geq 4	-
Selbstberichtete METs, optimierter Schwellenwert	<6; \geq 6	<6; \geq 6	-
Funktioneller Status	Eigenständig; Teils eigenständig; Vollständig auf Hilfe anderer angewiesen	Eigenständig; Teils eigenständig; Vollständig auf Hilfe anderer angewiesen	-
Kardiopulmonale Fitness im Vergleich zur selben Altersgruppe	Besser; Gleich; Niedriger	Besser; Gleich; Niedriger	-

Selbstberichtete körperliche Aktivität	Keine; niedrige Anstrengung ≥ 1 Tag/Woche für ≥ 10 Min.; Schnelles gehen, joggen oder rennen, Fahrrad fahren, schwimmen,..., 20-60 Min./Woche; 1-3h/Woche; >3h/Woche	Keine, niedrige Anstrengung ≥ 1 Tag/Woche für ≥ 10 Min.;	Kombination von benachbarten Kategorien bei ähnlichem Anteil an Ereignissen
GFR (mL/min/1,73m ²)	<30/Dialyse; 30-59; ≥ 60	<30/Dialyse; 30-59; ≥ 60	-
Diabetes mellitus	Keiner/diätisch; Orale Medikation; Insulin	Nein/ andere als Insuline; Insulin	Kombination von benachbarten Kategorien bei ähnlichem Anteil an Ereignissen
Koronare Herzerkrankung	Nein; Ja	Nein; Ja	-
Herzinsuffizienz	Nein; Ja	Nein; Ja	-
Arterielle Hypertonie	Nein; Ja	Nein; Ja	-
pAVK	Nein; Ja	Nein; Ja	-
Aktive Krebserkrankung	Nein; Ja	Nein; Ja	-
COPD	Nein; Ja	Nein; Ja	-
Apoplex / TIA	Nein; Ja	Nein; Ja	-
Bluthochdruck	Nein; Ja	Nein; Ja	-
OP-Risiko	Niedrig; Moderat; Hoch	Niedrig; Moderat; Hoch	-

Tabelle 2: Definition von Kovariablen für das multivariate Modell

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; METs = Metabolic equivalent; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = Transient Ischemic Attack

3 Ergebnisse

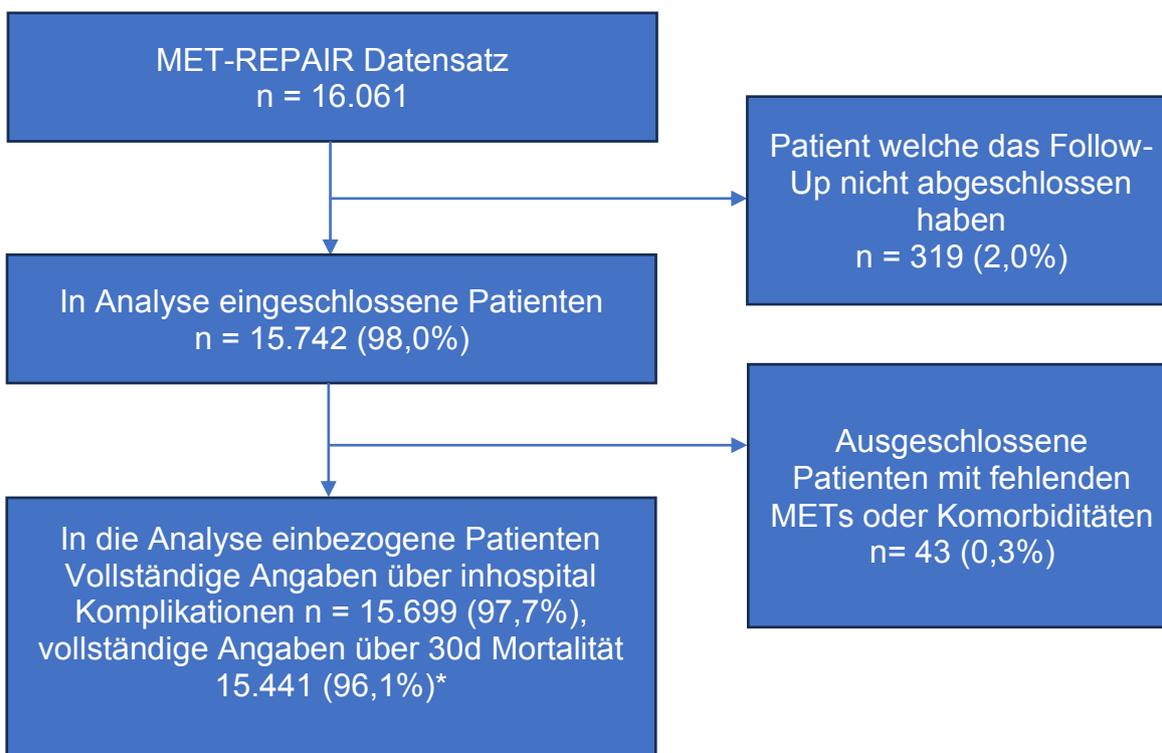


Abb. 2: Flussdiagramm der Studie

*Von den 150 Zentren haben 2 Kliniken nicht das 30-Tage Follow-Up bei bereits entlassenen Patienten durchgeführt

3.1 Deskriptive Studiendaten

Die Abbildung 2 zeigt ein Flussdiagramm der Analyse mit der Anzahl der Patienten, welche im Datensatz erfasst wurden. Die Vollständigkeit der Kovariablen im Datensatz lag bei über 99%. Von den 15.699 eingeschlossenen Patienten hatten 15.441 (98,4%) eine vollständige 30-Tage-Nachbeobachtung. Zwei der 150 Zentren haben kein 30-Tages Follow-Up bei bereits vorher entlassenen Patienten durchgeführt.

In Tabelle 3 sind sämtliche Patientenmerkmale für die gesamte Kohorte, stratifiziert anhand der 30-Tages-Mortalität, dargestellt.

Die 30-Tage Mortalität betrug 261/15.441 Patienten (1,7%). Schwere Krankenhauskomplifikationen (≥ 3 nach Clavien-Dindo Klassifikation) traten bei 1562/15.699 Patienten (10%) auf. In Tabelle 4 sind die postoperativen Komplikationen nach Organsystemen dargestellt.

	Alle Patienten n = 15.699	30-Tages-Mortalität n = 261
Basischarakteristika		
Männliches Geschlecht	9499 (61)	177 (68)
Alter (in Jahren)	72 ± 8	75 ± 8
ASA Status		
≥ III	8981 (57)	206 (79)
BMI (Body Mass Index - kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 5
OP-Risiko		
Niedrig	1098 (7)	4 (2)
Moderat	10269 (65)	117 (45)
Hoch	4331 (28)	140 (54)
GFR (ml/Min./1,73m ²)	72 ± 23	65 ± 27
Vorerkrankungen		
Bluthochdruck	11419 (73)	196 (75)
Koronare Herzerkrankung	3735 (24)	77 (30)
Herzinsuffizienz	1932 (12)	60 (23)
pAVK	3046 (19)	66 (25)
Aktive Krebserkrankung	7274 (46)	169 (65)
COPD	2139 (14)	53 (20)
Diabetes		
Diätisch eingestellt	463 (3)	11 (4)
Orale Medikation	2386 (15)	42 (16)
Insulin	1341 (9)	42 (16)
Funktionelle Kapazität		
Metabolische Äquivalente (METs)		
≥ 4	13223 (84)	177 (68)
<4	2476 (16)	84 (32)

Tabelle 3 (Fortsetzung auf nächster Seite): Patientenmerkmale der MET-REPAIR Studie

ASA = American Society of Anesthesiologists; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; TIA = Transient Ischemic Attack; Die Daten sind in absoluten Zahlen dargestellt oder mittel ± Standardabweichung. Die Angaben in den Klammern sind in Prozent (%) angegeben.

	Alle Patienten n = 15.699	30-Tages-Mortalität n = 261
Stockwerke die ohne Pause gestiegen werden können		
≤ 1	1976 (13)	71 (27)
2 – 4	9772 (62)	157 (44)
> 4	3936 (25)	33 (13)
Kardiopulmonale Fitness im Vergleich zur selben Altersgruppe		
<i>Niedriger</i>	4571 (29)	110 (42)
<i>Gleich</i>	6973 (44)	114 (44)
<i>Besser</i>	4139 (26)	36 (14)
Regelmäßige körperliche Aktivität pro Woche		
<i>Keine oder nur wenig (≤ 20 Minuten pro Woche)</i>	10401 (66)	280 (80)
<i>>20 Minuten pro Woche</i>	5290 (34)	53 (20)
Outcome		
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	1562 (10)	219 (84)
Tod während des Krankenhausaufenthaltes	279 (2)	236 (90)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Patientenmerkmale der MET-REPAIR Studie

ASA = American Society of Anesthesiologists; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; TIA = Transient Ischemic Attack; Die Daten sind in absoluten Zahlen dargestellt oder mittel ± Standardabweichung. Die Angaben in den Klammern sind in Prozent (%) angegeben.

	Patienten = n (%)
Komplikationen \geq 3 (CDC)	1562/15.699 (10,0)
Beteiligtes Organsystem	
Kardiovaskuläre Komplikationen („non-MACE“)	432/1562 (27,7)
Pulmonal	447/1562 (28,7)
Renal	224/1562 (14,3)
Gastrointestinal	493/1562 (31,6)
Neurologisch	127/1562 (8,1)
Andere	448/1562 (28,7)

Tabelle 4: Postoperative Komplikationen nach Organsystemen

Pro Patienten kann mehr als ein Organ betroffen sein. CDC = Clavien-Dindo-Klassifikation

3.2 Vorhersage der Sterblichkeit und schwerer postoperativer Komplikationen (CDC \geq 3) anhand der mit einem Fragebogen ermittelten funktionellen Kapazität in METs

Sowohl kontinuierliche metabolische Äquivalente (*METs*) als auch dichotomisierte *METs* <4 waren nach multivariater Adjustierung mit der 30-Tages-Mortalität assoziiert [kontinuierliche *METs* OR: 0,89 (95% CI: 0,83-0,94); *METs* <4 OR: 1,77 (95% CI: 1,28-2,44)]. Das galt auch für *METs* dichotomisiert unter Anwendung des optimierten Cut-Offs von <6 *METs* [*METs* <6 OR: 1,46 (95% CI:1,06-2,02)] (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*).

Das Hinzufügen der Variable der metabolischen Äquivalente (*METs* <4) zum Basismodell verbesserte die statistische Diskriminierung für die 30-Tages-Mortalität nicht signifikant: ROC AUC_{baseline} 0,790 (0,766-0,815), ROC AUC_{baseline+continuous METs} 0,797 (0,772-0,822) p= 0,052, ROC AUC_{baseline+4METs} 0,793 (0,768-0,819) p=0,305, ROC AUC_{baseline+6METs} 0,793 (0,768-0,818) p=0,251 (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*). Ein ähnliches Muster wurde für die In-Hospital-Mortalität beobachtet (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*).

METs waren nur in der univariaten Analyse signifikant mit nicht-kardiovaskulären Komplikationen (gemäß Clavien-Dindo Klassifikation \geq 3) im Krankenhaus assoziiert (univariate Analysen für alle Ergebnisse sind in den *Tabellen 5.1 und 5.2* dargestellt). Entsprechend trug die Informationen über *METs* nicht zur Diskriminierung von Komplikationen im Krankenhaus im Vergleich zum Basismodell bei (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*).

	30-Tages-Mortalität		
	Adjusted OR (95% CI)	ROC AUC (95% CI)	p-Wert AUC verglichen zum Basismodel
Klinisches Basismodel		0,790 (0,765-0,815)	
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (pro MET)	0,89 (0,83-0,94)	0,797 (0,772-0,822)	0,052
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (Schwellenwert METs nach Leitlinie) METs ≥4 METs <4	Referenz 1,77 (1,28-2,44)	0,793 (0,768-0,819)	0,305
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (optimierter Schwellenwert der METs) METs ≥6 METs <5	Referenz 1,46 (1,06-2,02)	0,793 (0,768-0,818)	0,251
Stockwerke die ohne Pause gestiegen werden können >4 2-4 ≤1	Referenz 1,66 (1,11-2,48) 2,72 (1,64-4,52)	0,795 (0,770-0,820)	0,163
Selbstberichtete kardiopulmonale Fitness verglichen mit Gleichaltrigen Besser Gleich Niedriger	Referenz 1,85 (1,25-2,73) 1,87 (1,22-2,86)	0,793 (0,768-0,818)	0,251
Selbstberichtete regelmäßige körperliche Aktivität >20 Minuten pro Woche Keine oder nur Wenig	Referenz 1,62 (1,16-2,26)	0,796 (0,771-0,820)	0,067

Tabelle 5.1: Assoziation zwischen Messungen der funktionellen Kapazität und 30-Tages-Mortalität

CI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, AUC = Area under the Curve; ROC: Receiver Operating Characteristic Curve; METs = Metabolische Äquivalente

	In-Hospital Mortalität				In-Hospital Komplikationen			
	Adjusted OR (95% CI)	ROC AUC (95% CI)	p-Wert verglichen zum Basismodel	AUC	Adjusted OR (95% CI)	ROC AUC (95% CI)	p-Wert verglichen zum Basismodel	AUC
Klinisches Basismodel		0,790 (0,766- 0,815)				0,725 (0,712- 0,738)		
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (pro MET)	0,92 (0,86- 0,97)	0,794 (0,770- 0,818)	0,149		0,97 (0,95- 1,00)	0,726 (0,713- 0,738)	0,189	
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (Schwellenwert METs nach Leitlinie) METs ≥4 METs <4	Referenz 1,52 (1,10- 2,09)	0,791 (0,767- 0,816)	0,622		Referenz 1,09 (0,93- 1,29)	0,725 (0,712- 0,738)	0,786	
Selbstberichtete funktionelle Kapazität (optimierter Schwellenwert der METs) METs ≥6 METs <5	Referenz 1,33 (0,98- 1,80)	0,792 (0,768- 0,816)	0,34		Referenz 1,08 (0,95- 1,23)	0,725 (0,713- 0,738)	0,284	
Stockwerke die ohne Pause gestiegen werden können >4 2-4 ≤1	Referenz 1,64 (1,13- 2,39) 2,32 (1,41- 3,80)	0,794 (0,770- 0,819)	0,164		Referenz 1,29 (1,12- 1,49) 1,49 (1,19- 1,87)	0,727 (0,715- 0,740)	0,015	
Selbstberichtete kardiopulmonale Fitness verglichen mit Gleichaltrigen Besser Gleich Niedriger	Referenz 1,72 (1,19- 2,47) 1,74 (1,17- 2,61)	0,794 (0,771- 0,818)	0,188		Referenz 1,17 (1,02- 1,36) 1,55 (1,31- 1,82)	0,728 (0,715- 0,740)	0,023	
Selbstberichtete regelmäßige körperliche Aktivität >20 Minuten pro Woche Keine oder nur Wenig	Referenz 1,72 (1,25- 2,37)	0,798 (0,775- 0,822)	0,009		Referenz 1,23 (1,08- 1,39)	0,726 (0,714- 0,739)	0,06	

Tabelle 5.2: Assoziation zwischen Messungen der funktionellen Kapazität und Ereignissen während des Krankenhausaufenthaltes

CI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, AUC = Area under the Curve; ROC: Receiver Operating Characteristic Curve; METs = Metabolische Äquivalente

Unabhängige Variable	30-Tage Mortalität Odds Ratio (95%CI)	In-Hospital Mortalität Odds Ratio (95%CI)	In-Hospital Komplikationen Odds Ratio (95%CI)
Alter (in Jahren)			
40-74	Referenz	Referenz	Referenz
>=75	1,93 (1,51-2,45)	1,91 (1,50-2,43)	1,07 (0,96-1,19)
Body Mass Index (BMI)			
18,5-25	Referenz	Referenz	Referenz
<18,5	1,92 (1,05-3,52)	1,93 (1,05-3,53)	1,42 (1,02-1,98)
25-35	0,60 (0,47-0,78)	0,61 (0,48-0,79)	0,78 (0,69-0,87)
>35	0,96 (0,59-1,54)	1,00 (0,63-1,60)	0,89 (0,71-1,12)
Geschlecht			
Männlich	Referenz	Referenz	Referenz
Weiblich	0,68 (0,53-0,88)	0,69 (0,53-0,89)	0,78 (0,70-0,88)
ASA			
I-II	Referenz	Referenz	Referenz
≥III	2,56 (1,93-3,40)	2,58 (1,95-3,43)	1,9 (1,69-2,14)
Diabetes mellitus			
Nein/diätisch/orale Medikation	Referenz	Referenz	Referenz
Insuline	1,94 (1,39-2,72)	1,92 (1,37-2,68)	1,27 (1,06-1,50)
Koronare Herzerkrankung			
Nein	Referenz	Referenz	Referenz
Ja	1,34 (1,03-1,75)	1,37 (1,05-1,77)	1,16 (1,03-1,31)
Herzinsuffizienz			
Nein	Referenz	Referenz	Referenz
Ja	2,26 (1,70-3,02)	2,26 (1,70-3,00)	1,29 (1,11-1,50)
Arterielle Hypertonie			
Nein	Referenz	Referenz	Referenz
Ja	1,08 (0,82-1,43)	1,10 (0,84-1,45)	1,14 (1,01-1,28)

Tabelle 6: Univariable logistische Regression mit gemischten Effekten für die jeweiligen Endpunkte (30-Tages Mortalität, In-Hospital Mortalität, nicht kardiovaskuläre Komplikationen)

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; CI = Confidence Interval; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; METs = Metabolic equivalent; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = Transient Ischemic Attack

Unabhängige Variable	30-Tage Mortalität		In-Hospital Mortalität		In-Hospital Komplikationen	
	Odds Ratio (95%CI)		Odds Ratio (95%CI)		Odds Ratio (95%CI)	
pAVK						
Nein	Referenz		Referenz		Referenz	
Ja	1,29 (0,97-1,73)		1,28 (0,96-1,71)		1,24 (1,08-1,41)	
GFR						
>=60	Referenz		Referenz		Referenz	
30-60	1,62 (1,23-2,13)		1,61 (1,22-2,11)		1,07 (0,94-1,22)	
<30/Dialyse	2,97 (2,02-4,38)		3,04 (2,08-4,46)		1,87 (1,50-2,25)	
Apoplex oder TIA						
Nein	Referenz		Referenz		Referenz	
Ja	1,26 (0,90-1,77)		1,25 (0,89-1,76)		1,17 (1,00-1,37)	
Aktive Krebserkrankung						
Nein	Referenz		Referenz		Referenz	
Ja	2,56 (1,98-3,31)		2,54 (1,97-3,27)		2,56 (1,98-3,31)	
COPD						
Nein	Referenz		Referenz		Referenz	
Ja	1,77 (1,32-2,37)		1,79 (1,34-2,39)		2,28 (2,04-2,55)	
Funktioneller Status						
Eigenständig	Referenz		Referenz		Referenz	
Teilweise eigenständig	2,25 (1,73-2,93)		2,28 (1,75-2,96)		1,25 (1,10-1,43)	
Vollständig auf Andere angewiesen	2,78 (1,53-5,05)		3,01 (1,69-5,34)		1,62 (1,17-2,24)	
MET (kontinuierlich)	0,87 (0,83-0,91)		0,87 (0,83-0,91)		0,97 (0,95-0,99)	
MET-4						
4-10	Referenz		Referenz		Referenz	
1-3	2,17 (1,66-2,83)		2,16 (1,66-2,81)		1,20 (1,04-1,38)	

Tabelle 6 (Fortsetzung): Univariable logistische Regression mit gemischten Effekten für die jeweiligen Endpunkte (30-Tages Mortalität, In-Hospital Mortalität, nicht kardiovaskuläre Komplikationen)

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; CI = Confidence Interval; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; METs = Metabolic equivalent; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = Transient Ischemic Attack

Unabhängige Variable	30-Tage Mortalität		In-Hospital Mortalität		In-Hospital Komplikationen Odds Ratio (95%CI)
	Odds (95%CI)	Ratio	Odds (95%CI)	Ratio	
MET-6					
6-10	Referenz		Referenz		Referenz
1-5	1,74 (1,33-2,28)		1,72 (1,31-2,25)		1,14 (1,02-1,27)
Stockwerke					
>4	Referenz		Referenz		Referenz
2-4	1,83 (1,29-2,61)		1,86 (1,31-2,65)		1,32 (1,15-1,5)
<=1	3,46 (2,31-5,18)		3,48 (2,32-5,22)		1,55 (1,29-1,86)
Kardiopulmonale Fitness					
Besser	Referenz		Referenz		Referenz
Gleich	1,81 (1,27-2,58)		1,75 (1,23-2,49)		1,18 (1,02-1,35)
Niedriger	2,49 (1,73-3,57)		2,47 (1,72-3,53)		1,69 (1,47-1,96)
Selbstberichtete Aktivität					
> 20 Min./Woche	Referenz		Referenz		Referenz
Inaktiv oder nur wenig Aktivität	2,07 (1,54-2,79)		2,05 (1,52-2,75)		2,07 (1,54-2,79)
OP-Risiko					
Niedrig	Referenz		Referenz		Referenz
Moderat	3,13 (1,16-8,42)		3,20 (1,18-8,66)		2,41 (1,73-3,34)
Hoch	10,65 (3,97-28,53)		10,62 (3,94-28,65)		6,57 (4,73-9,13)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Univariable logistische Regression mit gemischten Effekten für die jeweiligen Endpunkte (30-Tages Mortalität, In-Hospital Mortalität, nicht kardiovaskuläre Komplikationen)

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; CI = Confidence Interval; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; METs = Metabolic equivalent; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = Transient Ischemic Attack

3.3 Vorhersage von Mortalität und postoperativen Komplikationen anhand der Fähigkeit zum Treppensteigen

Die limitierte Fähigkeit der Patienten, Treppen zu steigen, war unabhängig mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert [2-4 Stockwerke OR: 1,66 (95% CI: 1,11-2,48); <1 Stockwerk OR: 2,72 (95% CI: 1,64-4,52)] (*Tabelle 4*). Ähnliche Assoziationen wurden für die In-Hospital-Mortalität [2-4 Etagen OR: 1,64 (95% CI: 1,13-2,39); <1 Etage OR: 2,32 (95% CI: 1,41-3,80)] sowie für In-Hospital-Komplikationen nach Adjustierung [2-4 Etagen OR: 1,29 (95% CI: 1,12-1,49); <1 Etage OR: 1,49 (95% CI: 1,19-1,87)] beobachtet (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*). Während die Hinzufügung der Information über das Treppensteigen zum Modell die statistische Diskriminierung für nicht-kardiovaskulären Komplikationen im Krankenhaus im Vergleich zum Basismodell statistisch verbesserte, war die Effektgröße gering [ROC AUC_{Baseline} 0,725 (0,712-0,738) vs. ROC AUC_{Baseline+Treppen} 0,727 (0,715-0,740), p=0,015] (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*).

3.4 Vorhersage von Mortalität und postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen anhand der selbst wahrgenommenen kardiopulmonalen Fitness

Die selbst wahrgenommene kardiopulmonale Fitness, die entweder gleich oder niedriger oder besser als die in derselben Altersgruppe eingestuft werden konnte, war unabhängig mit der 30-Tage-Mortalität [OR: 1,85 (95% CI: 1,25-2,73); OR: 1,87 (95% CI: 1,22-2,86)], der Sterblichkeit im Krankenhaus [OR: 1,72 (95% CI: 1,19-2,47); OR: 1,74 (95% CI: 1,17-2,61)] und Komplikationen im Krankenhaus [OR: 1,17 (95% CI: 1,02-1,36); OR: 1,55 (95% CI: 1,31-1,82)] assoziiert (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*). Während das Hinzufügen von Informationen über die selbst wahrgenommene kardiopulmonale Fitness zum Basismodell zwar die statistische Diskriminierung von nicht-kardiovaskulären Komplikationen im Krankenhaus verbesserte, hatte es jedoch nur einen limitierten Einfluss auf die Effektgröße [ROC AUC_{Baseline} 0,725 (0,712-0,738) vs. ROC AUC_{Baseline+Fitness} 0,728 (0,715-0,740), p=0,023] (*Tabelle 6*). Der Brier-Score dieses multivariablen Modells, das die selbstberichtete

kardiopulmonale Fitness einschließt, betrug 0,084 mit einer Kalibrierungssteigung von 1,02 und einem Achsenabschnitt von 0,001.

3.5 Vorhersage der Sterblichkeit und postoperativer Komplikationen anhand der selbstberichteten regelmäßigen körperlichen Aktivität

Für alle Outcomes zeigte eine niedrige regelmäßige körperliche Aktivität signifikante unabhängige Assoziationen [30-Tage-Mortalität – OR 1,62 (95% CI 1,16-2,26); In-Hospital-Mortalität – OR 1,72 (95% CI 1,25-2,37); In-Hospital-Komplikationen OR 1,23 (95% CI 1,08-1,39)] (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*). Das Hinzufügen der Informationen über den Umfang der körperlichen Aktivität zum Basismodell, verbesserte zwar statistisch die Diskriminierung für die In-Hospital-Mortalität, die Effektgröße war jedoch begrenzt [ROC AUC_{Baseline} 0,790 (0,766-0,815) vs. ROC AUC_{Baseline+Aktivität} 0,798 (0,775-0,822), $p=0,009$] (*Tabelle 5.1 sowie 5.2*). Der Brier-Score dieses multivariablen Modells, das die selbstberichtete körperliche Aktivität einschließt, betrug 0,017 mit einer Kalibrierungssteigung von 1,016 und einem Achsenabschnitt bei 0,006.

4 Diskussion

Die durchgeführte Analyse kommt zu den folgenden zentralen Ergebnissen: 1) alle untersuchten Größen der selbstberichteten funktionellen Kapazität waren unabhängig mit der postoperativen 30-Tages-Mortalität und postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert; 2) keine der untersuchten Größen der selbstberichteten funktionellen Kapazität führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Vorhersage der 30-Tages-Sterblichkeit oder der Komplikationen im Krankenhaus, wenn sie zu den klinischen Risikofaktoren hinzugefügt wurden.

Bisherige Studien untersuchten meistens den Zusammenhang zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität und postoperativen kardialen Ereignissen. Es gibt nur wenige Studien, dazu mit niedrigeren Fallzahlen, zur funktionellen Kapazität, die nicht-kardiovaskulären Komplikationen als Endpunkt berücksichtigen. Reilly und Kollegen untersuchten in einer prospektiven monozentrischen Studie den Zusammenhang zwischen selbstberichteter körperlicher Fitness und schweren postoperativen Komplikationen an 600 Patienten [41]. Dabei wurde eine geringe körperliche Fitness definiert als jemand der nicht in der Lage war mehr als „4 Blöcke“ bzw. 2 Stockwerke zu gehen [41]. Die häufigsten Komplikationen waren pulmonale- (48/612), kardiovaskuläre- (47/612) und neurologische- (26/612) Komplikationen, sowie eine Verlegung auf die Überwachungsstation (53/612) [41]. So war die geringe körperliche Fitness unabhängig vom Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen mit schweren Komplikationen assoziiert (OR 1,94; 95% CI 1,19 – 3,17) [41]. Ob es zur Verbesserung der Prädiktion durch die körperliche Fitness kam, wurde nicht untersucht.

Dankert et al. untersuchten in einer Sekundäranalyse der PREDICT-Studie („*Preoperative Diagnostic Test for pulmonary Risk Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*“), einer prospektiven monozentrischen Studie, die Daten von 320 COPD-Patienten. Hierbei fokussierten sich die Autoren auf den Zusammenhang zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität (die Unmöglichkeit mehr als zwei Stockwerke Treppen zu steigen) und postoperativen pulmonalen Komplikationen [35]. Es zeigte sich eine OR 3,78 (0,87 – 16,34) für eine erniedrigten funktionelle Kapazität (in diesem Fall die Unmöglichkeit mehr als zwei Stockwerke Treppen zu steigen) [35]. Bei der selbstberichteten funktionellen

Kapazität war die *OR* 5,45 (1,04-28,60) [35]. Die unterschiedlichen *OR* lassen sich durch zwei verschiedene multivariate Regressionsmodelle erklären. Im ersten Model wurde die Möglichkeit mehr als zwei Stockwerke zu steigen (gemessen anhand eines Treppensteig-Versuches) mit in die Berechnung einbezogen. Im zweiten Model nutzen die Autoren, anstatt der Möglichkeit Treppen zu steigen, die selbstberichtete funktionelle Kapazität, welche die Patienten der untersuchenden Person angaben. Die prädiktive Leistung wurde nicht untersucht [35].

In beiden Berechnungen handelte es sich um multivariate Analysen, welche *Baseline*-Variablen miteinschlossen. Dazu gehörten soziodemographische Daten, Vorerkrankungen, operative Angaben sowie Schweregrad der COPD-Erkrankung (nach GOLD) [35]. In beiden Modellen war das männliche Geschlecht, Eingriffe im oberen abdominellen, thorakale sowie mediastinale Eingriffe unabhängige Variablen zur Vorhersage von postoperativen pulmonalen Komplikationen [35]

Die prospektive monozentrische Studie von McLennen et al. fokussierte sich auf Patienten, die für eine elektive kolorektale Operation geplant waren. Eingeschlossen wurden 199 Patienten, von denen 65 Patienten (32,7%) eine postoperative Komplikation (jegliche Komplikation, welche mit der Clavien-Dindo Klassifikation übereinstimmt) erlitten. In dieser Studie zeigte sich, dass eine geringe selbstberichtete funktionelle Kapazität (hier ebenfalls die Unmöglichkeit mehr als zwei Stockwerke zu steigen) mit postoperativen nicht-kardiovaskulären Komplikationen unabhängig assoziiert war (*OR* 6,64; 95% *CI* 1,51 – 29,13; *p*= 0,012) [35]. In die Analyse flossen soziodemographische Faktoren, *Lifestyle*-Faktoren (Rauchen, Alkohol, BMI) sowie operative Faktoren (laparoskopische vs. offene Operation) mit ein [34]. Patienten, welche sich einer offenen kolorektalen Operation unterzogen, hatten ein fast doppelt erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (*OR* 2,03 95%*CI* 1,09 – 3,78) *p*=0,025) [34]

Patienten mit einer erniedrigten selbstberichteten Kapazität zeigten auch einen längeren Krankenhausaufenthalt im Vergleich zum Durchschnitt (8,4 Tage (SD 4,5)) der Kohorte (*OR* 4,47; *CI* 1,28 – 15,57; *p* = 0,019) [34].

Zusammenfassend litten die oben genannten Studien an einer limitierten Fallzahl, dem monozentrischen Design und unter dem Fokus auf eine sehr spezielle Patientengruppe (zum Beispiel nur Patienten mit COPD).

Vor allem aber fehlte die Evaluation des Beitrages zur Prädiktion mittels Evaluation der Diskrimination / Kalibration.

Bei den 1401 prospektiv rekrutierten Patienten, die in die Studie „Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METs)“ aufgenommen wurden, verstarben 5 (<1%) Patienten und 194 erlitten eine mittelschwere, schwere oder fatale Komplikation [25]. Der während des kardiopulmonalen Belastungstests gemessene Spitzen-Sauerstoffverbrauch zeigte zwar keinen Zusammenhang mit der 1-Jahres-Mortalität, aber einen unabhängigen Zusammenhang mit mittelschweren bis schweren Komplikationen im Krankenhaus (OR 0,86 (0,78 – 0,97; p = 0,007). Die Diskrimination wurde durch Hinzufügen des Spitzen-Sauerstoffverbrauchs zum Basismodell (Alter, Geschlecht, chirurgische Eingriffe mit hohem Risiko, d. h. intraperitoneale, intrathorakale oder suprainguinale vaskuläre Eingriffe) numerisch, wenn auch nicht-signifikant erhöht (ROC-AUC von 0,72 auf 0,74). Der Spitzen-Sauerstoffverbrauch führte nur bei den Event-Patienten (n=194) zu einer signifikanten Nettoverbesserung der Reklassifizierung. Bei den non-Event Patienten verschlechterte das Hinzufügen des Spitzen-Sauerstoffverbrauchs die Netreklassifizierung (Patienten ohne Event: -0,4%). In derselben Studie waren weder die nicht-standardisierte, vom Arzt geschätzte funktionelle Kapazität noch der *Duke Activity Scale Index* (DASI) mit der 1-Jahres-Gesamtmortalität oder mit "mittelschweren oder schweren" Komplikationen im Krankenhaus assoziiert [25]. In der vorliegenden Studie waren alle selbstberichteten Maße der funktionellen Kapazität unabhängig mit der 30-Tage-Sterblichkeit und den Komplikationen im Krankenhaus verbunden. Allerdings trugen die selbstberichteten Angaben zur funktionellen Kapazität nicht wesentlich zu einer verbesserten Vorhersage im Sinn der Diskrimination bei.

Unterschiede in den Methoden der Erfassung der selbstberichteten funktionellen Kapazität (*DASI* vs MET-REPAIR Fragebogen), in der Definition der Endpunkte (Schwere der Komplikationen), in der Anzahl Patienten (1401 vs. 15.406), und in der untersuchten Population (z.B. 1% vs 12% Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte in METS vs MET-REPAIR) sowie der Analyse (NRI vs ROC AUC) können die teilweise divergierende Resultate erklären.

In einer Sekundäranalyse einer prospektiven Kohorte aus zwei Zentren (n=4560) wurde ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Unfähigkeit zwei Treppen zu steigen und der 30-Tage- (HR 2,53; 95% CI 1,54 – 3,95) und 1-Jahres-Mortalität (HR 2,11; 95% CI 1,72 – 2,57) als sekundäre Endpunkte festgestellt [23]. Die Studie ergab zudem eine Verbesserung der Diskriminierung 0,716 (0,689 - 0,750)

vs 0,667 (0,645 - 0,712) und der Netto Reklassifizierung für Ereignis- und Nicht-Ereignis-Patienten durch die Berücksichtigung der Fähigkeit Treppenzusteigen im Vergleich zum *RCRI* [23]. Während diese Analyse eine signifikante unabhängige Assoziation zwischen selbstberichteter funktioneller Kapazität und nichtkardialen Komplikation bestätigte, zeigte sich hier im Gegensatz zur genannten Studie entweder keine signifikante Verbesserung der Diskriminierung oder eine statistisch signifikante Verbesserung jedoch von limitierter Effektgröße, zum Beispiel für Krankenhauskomplikationen. Es ist dabei festzuhalten, dass in der oben genannten Studie das *RCRI* als *Baseline* verwendet wurde, das mit einer geringeren Diskrimination als das hier verwendete *Baseline*-Modell einhergeht [33].

In einer weiteren Sekundäranalyse einer Single-Center-Kohorte (n=4879) wurde die Assoziation zwischen der fragebogenbasierten, in *METs* quantifizierten funktionellen Kapazität und der 1-Jahres-Mortalität ebenfalls als sekundärer Endpunkt untersucht [27]. Ähnlich wie in der zuvor erwähnten Studie, gab es einen unabhängigen Zusammenhang zwischen *METs* < 4 und der 1-Jahres-Sterblichkeit. In der vorliegenden Kohorte wurde jedoch, wie in unserer Studie, die Diskriminierung für die 1-Jahres-Mortalität durch die Angabe von *METs* nicht verbessert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die derzeitige Evidenz darauf hindeutet, dass die selbst eingeschätzte funktionelle Kapazität, gemessen in metabolischen Äquivalenten oder Treppensteigen, ein prognostischer Faktor für Mortalität und postoperative Komplikationen ist, d.h. eine selbst eingeschätzte funktionelle Kapazität beeinflusst das Risiko von unerwünschten Ereignissen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen. Die aktuelle Studie ergänzt somit die Belege dafür, dass die selbstberichtete funktionelle Kapazität nicht nur ein prognostischer Faktor für *MACE* ist, sondern auch für schwerwiegende postoperative Komplikationen. Die Berücksichtigung der selbstberichteten funktionellen Kapazität scheint jedoch nicht zur individuellen Risikoprädiktion beizutragen. Das heißt, dass die Abfrage einer dieser Variablen zusätzlich zu den bereits vorliegenden Informationen der bekannten klinischen Risikofaktoren nicht die Vorhersage verbessert, ob ein Patient eine nicht-kardiovaskuläre Komplikation erleiden oder innerhalb von 30 Tagen versterben wird. Daher ist bei der Verwendung der selbstberichteten funktionellen Kapazität zur individualisierten Anpassung des

perioperativen Managements zur Verringerung postoperativer Komplikationen oder der Mortalität Vorsicht geboten.

4.1 Stärken und Limitationen

Die Analyse befasst sich mit vordefinierten sekundären Endpunkten aus der MET-REPAIR-Studie. Die Studie wurde wie beschrieben gemäß einem öffentlich zugänglichen Protokoll durchgeführt. Stärken sind die große internationale Stichprobe von prospektiv eingeschlossenen Patienten, der minimale Verlust von Follow-Ups und die sehr hohe Datenvollständigkeit. Zudem trugen die Anwendung standardisierter Definitionen, die Schulung des Studienpersonales in den Zentren und die ausgedehnten „*Consistency Checks*“ zur Datenqualität bei. Außerdem ermöglichte die relevante Anzahl von Ereignissen eine robuste multivariable Modellierung / Adjustierung. Schließlich haben wir den Größeneffekt bewertet und transparent zwischen statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz unterschieden.

Eine Einschränkung besteht darin, dass ein Performance-Bias die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, da die funktionelle Kapazität in der Regel in die präoperative Risikobewertung bereits miteinfließt und bei einigen Patienten die Therapiestrategie hätte ändern können.

4.2 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt die hier durchgeführte Analyse, dass die selbstberichtete funktionelle Kapazität zwar unabhängig mit der Mortalität und schwerwiegenden postoperativen Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist, die individualisierte Risikoabschätzung jedoch nicht klinisch relevant verbessert, wenn sie zu den bereits etablierten klinischen Risikofaktoren hinzugefügt wird. Selbstberichtete Informationen über die funktionelle Kapazität scheinen daher nicht geeignet, um individuelle Entscheidungen bezüglich des perioperativen Managements zu beeinflussen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] T. G. Weiser *et al.*, “An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data.,” *Lancet*, vol. 372, no. 9633, pp. 139–144, Jul. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8.
- [2] S. W. Bickler and D. A. Spiegel, “Global surgery--defining a research agenda.,” *Lancet*, vol. 372, no. 9633, pp. 90–92, Jul. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60924-1.
- [3] Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators *et al.*, “Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery.,” *CMAJ*, vol. 191, no. 30, pp. E830–E837, Jul. 2019, doi: 10.1503/cmaj.190221.
- [4] D. Sellers, C. Srinivas, and G. Djaiani, “Cardiovascular complications after non-cardiac surgery.,” *Anaesthesia*, vol. 73 Suppl 1, pp. 34–42, Jan. 2018, doi: 10.1111/anae.14138.
- [5] P. J. Devereaux and D. I. Sessler, “Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery.,” *N Engl J Med*, vol. 373, no. 23, pp. 2258–69, Dec. 2015, doi: 10.1056/NEJMra1502824.
- [6] G. Li, M. Warner, B. H. Lang, L. Huang, and L. S. Sun, “Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005.,” *Anesthesiology*, vol. 110, no. 4, pp. 759–65, Apr. 2009, doi: 10.1097/aln.0b013e31819b5bdc.
- [7] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien, “Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.,” *Ann Surg*, vol. 240, no. 2, pp. 205–13, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [8] A. K. Khanna, M. A. Moucharite, P. J. Benefield, and R. Kaw, “Patient Characteristics and Clinical and Economic Outcomes Associated with Unplanned Medical and Surgical Intensive Care Unit Admissions: A Retrospective Analysis.,” *Clinicoecon Outcomes Res*, vol. 15, pp. 703–719, 2023, doi: 10.2147/CEOR.S424759.
- [9] N. A. Halpern and S. M. Pastores, “Critical Care Medicine Beds, Use, Occupancy, and Costs in the United States,” *Crit Care Med*, vol. 43, no. 11, pp. 2452–2459, Nov. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000001227.
- [10] N. R. Smilowitz and J. S. Berger, “Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review.,” *JAMA*, vol. 324, no. 3, pp. 279–290, Jul. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.7840.
- [11] S. Halvorsen *et al.*, “2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery.,” *Eur Heart J*, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924, Oct. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
- [12] R. M. Pearse *et al.*, “Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9847, pp. 1059–1065, Sep. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9.
- [13] S. F. Khuri *et al.*, “Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications.,” *Ann Surg*, vol. 242, no. 3, pp. 326–41; discussion 341-3, Sep. 2005, doi: 10.1097/01.sla.0000179621.33268.83.
- [14] S. F. Jencks, M. V Williams, and E. A. Coleman, “Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program.,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 14, pp. 1418–28, Apr. 2009, doi: 10.1056/NEJMsa0803563.

- [15] K. S. Ladha, B. H. Cuthbertson, T. E. F. Abbott, R. M. Pearse, and D. N. Wijeyesundera, “Functional decline after major elective non-cardiac surgery: a multicentre prospective cohort study.,” *Anaesthesia*, vol. 76, no. 12, pp. 1593–1599, Dec. 2021, doi: 10.1111/anae.15537.
- [16] S. De Hert *et al.*, “Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology.,” *Eur J Anaesthesiol*, vol. 35, no. 6, pp. 407–465, Jun. 2018, doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
- [17] J. B. Dimick, P. J. Pronovost, J. A. Cowan, and P. A. Lipsett, “Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives?,” *J Am Coll Surg*, vol. 196, no. 5, pp. 671–8, May 2003, doi: 10.1016/S1072-7515(03)00122-4.
- [18] K. L. Protopapa, J. C. Simpson, N. C. E. Smith, and S. R. Moonesinghe, “Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT).,” *Br J Surg*, vol. 101, no. 13, pp. 1774–83, Dec. 2014, doi: 10.1002/bjs.9638.
- [19] J. E. M. Vernooij *et al.*, “Performance and usability of pre-operative prediction models for 30-day peri-operative mortality risk: a systematic review,” *Anaesthesia*, vol. 78, no. 5. John Wiley and Sons Inc, pp. 607–619, May 01, 2023. doi: 10.1111/anae.15988.
- [20] E. Duceppe *et al.*, “Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 33, no. 1, pp. 17–32, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- [21] G. Ülger *et al.*, “The effectiveness of ARISCAT Risk Index, other scoring systems, and parameters in predicting pulmonary complications after thoracic surgery.,” *Medicine*, vol. 101, no. 30, p. e29723, Jul. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000029723.
- [22] M. Jetté, K. Sidney, and G. Blümchen, “Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity.,” *Clin Cardiol*, vol. 13, no. 8, pp. 555–65, Aug. 1990, doi: 10.1002/clc.4960130809.
- [23] G. A. L. Lurati Buse *et al.*, “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*, vol. 126, no. 1, pp. 102–110, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.bja.2020.08.041.
- [24] L. A. Fleisher *et al.*, “2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, no. 22, pp. e77–e137, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- [25] D. N. Wijeyesundera *et al.*, “Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study.,” *Lancet*, vol. 391, no. 10140, pp. 2631–2640, Jun. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
- [26] D. Z. H. Levett *et al.*, “Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation.,” *Br J Anaesth*, vol. 120, no. 3, pp. 484–500, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
- [27] M. Marsman, J. A. R. van Waes, R. B. Grobбен, C. S. A. Weersink, and W. A. van Klei, “Added value of subjective assessed functional capacity before non-cardiac surgery in predicting postoperative myocardial injury.,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 28, no. 3, pp. 262–269, Apr. 2021, doi: 10.1177/2047487320906918.

- [28] R. A. Wiklund, H. D. Stein, and S. H. Rosenbaum, "Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery.," *Yale J Biol Med*, vol. 74, no. 2, pp. 75–87, 2001.
- [29] G. A. L. Lurati Buse *et al.*, "Adherence to the European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology recommendations on preoperative cardiac testing and association with positive results and cardiac events: a cohort study.," *Br J Anaesth*, vol. 127, no. 3, pp. 376–385, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.bja.2021.06.027.
- [30] S. D. Kristensen *et al.*, "2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA).," *Eur Heart J*, vol. 35, no. 35, pp. 2383–431, Sep. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- [31] D. N. Wijesundera *et al.*, "Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study: a protocol for an international multicentre prospective cohort study of cardiopulmonary exercise testing prior to major non-cardiac surgery.," *BMJ Open*, vol. 6, no. 3, p. e010359, Mar. 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2015-010359.
- [32] M. A. Hlatky *et al.*, "A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index).," *Am J Cardiol*, vol. 64, no. 10, pp. 651–4, Sep. 1989, doi: 10.1016/0002-9149(89)90496-7.
- [33] G. A. Lurati Buse *et al.*, "Risk assessment for major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery using self-reported functional capacity: international prospective cohort study.," *Br J Anaesth*, vol. 130, no. 6, pp. 655–665, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.bja.2023.02.030.
- [34] E. McLennan, R. Oliphant, and S. J. Moug, "Limited preoperative physical capacity continues to be associated with poor postoperative outcomes within a colorectal ERAS programme.," *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 101, no. 4, pp. 261–267, Apr. 2019, doi: 10.1308/rcsann.2018.0213.
- [35] A. Dankert *et al.*, "Stair-Climbing Tests or Self-Reported Functional Capacity for Preoperative Pulmonary Risk Assessment in Patients with Known or Suspected COPD-A Prospective Observational Study.," *J Clin Med*, vol. 12, no. 13, Jun. 2023, doi: 10.3390/jcm12134180.
- [36] T. H. Lee *et al.*, "Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery," *Circulation*, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049, Sep. 1999, doi: 10.1161/01.CIR.100.10.1043.
- [37] P. K. Gupta *et al.*, "Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery.," *Circulation*, vol. 124, no. 4, pp. 381–7, Jul. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
- [38] C. Jaeger *et al.*, "Quantification of metabolic equivalents (METs) by the MET-REPAIR questionnaire: A validation study in patients with a high cardiovascular burden.," *J Clin Anesth*, vol. 76, p. 110559, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110559.
- [39] P. A. Clavien *et al.*, "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.," *Ann Surg*, vol. 250, no. 2, pp. 187–96, Aug. 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [40] S. C. Bagley, H. White, and B. A. Golomb, "Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain.," *J Clin Epidemiol*, vol. 54, no. 10, pp. 979–85, Oct. 2001, doi: 10.1016/s0895-4356(01)00372-9.

- [41] D. F. Reilly *et al.*, “Self-reported Exercise Tolerance and the Risk of Serious Perioperative Complications.” [Online]. Available: <http://archinte.jamanetwork.com/>

6 Anhang

6.1 Fragebogen der MET-REPAIR Studie zur Erfassung der selbstberichteten funktionellen Kapazität



MET : REevaluation for Perioperative cArdiac Ri



APPENDIX 2: Questionnaire

Study_ID _____ Date of completion _____

PLEASE MARK THE APPROPRIATE BOX (☐)

1

Can you do ANY of the listed activities? Please consider the last month.

(If you are able to perform **ANY** of the activities listed in each question please check yes)

	YES	NO
<ul style="list-style-type: none"> • Stair climbing at rapid pace; • Carrying upstairs a suitcase (10-20kg / 20 - 40lb); • Running. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Moving furniture, household items; ○ Lifting light loads; ○ Running, playing with children or animals at vigorous effort; ○ Recreational swimming. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Carrying groceries upstairs; • Jogging; • Recreational soccer or tennis. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Descending stairs; ○ Making beds; ○ Vacuuming or sweeping floors; ○ Walking the dog for pleasure; ○ Play with children at moderate effort. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Stair climbing at slow pace; • Hanging laundry; • Cleaning the bathroom; • Mowing lawn (power mower); • Raking lawn or sweeping outside the house; • Leisure bicycling; • Walking for exercise, level, moderate pace. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sitting, reading, watching TV, listening to music 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Moving household items upstairs, carrying boxes (upstairs); • Climbing hills carrying ≥ 20 kg / ≥ 40 lb.; • Swimming fast. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hiking cross country; ○ Walking for exercise uphill; ○ Biking to/from work at self-selected pace; ○ Scrubbing floors on hands and knees, vigorous effort; ○ Mowing lawn (hand mower); ○ Shoveling snow; ○ Chopping wood, vigorous effort. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MET-REPAIR protocol: Appendix 2, Final Version 1.0 dated 07Feb 2017



-
- *Walk indoors, such as around your house;*
 - *Dressing/undressing.*
 - Carrying loads ≥ 25 kg / 50 lb. (e.g. furniture, 2 suitcases) upstairs;
 - Running 10 km/h. / 6mph Please notice: *10km/h or 6 mph is faster than a bicycle at leisure pace.*
-

-
- 2** How many floors can you continuously climb without having to stop to rest?
- less than 1 1 2 3 4 more than 4
- 3** How dependent on assistance for activities of daily living are you? (e.g. cooking, dressing, etc.)
- fully independent partially dependent fully dependent.
- 4** How do you rate your cardiorespiratory fitness compared to your peers?
- lower same higher
- 5** Choose one activity category that best describes your usual pattern of daily physical activities, including activities related to house and family care, transportation, occupation, exercise and wellness and leisure or recreational purposes.
- Inactive or little activity other than usual daily activities.
- Regularly (≥ 1 day/week) participate in physical activities requiring low levels of exertion that result in slight increases in breathing and heart rate for at least **10 minutes** at a time.
- Brisk walking, jogging or running, cycling, swimming, or vigorous sports at a comfortable pace or other activities requiring similar levels of exertion
- For **20 to 60 minutes** per week.
- For **1 to 3 hours** per week.
- For **over 3 hours** per week.
- 6** Do bone, muscle, or neurological disorders or diseases impair your physical activity?
- Yes, Bone/Muscle Yes, neurological No

THANK YOU FOR COMPLETING THIS QUESTIONNAIRE!

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich einen besonderen Dank den Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe, aber auch Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse, meiner „Doktormutter“, für die Betreuung dieser Arbeit danken. Dank ihr hatte ich schon früh, auch in den Anfängen meiner Assistenzarztzeit, die Möglichkeit einen Zugang zu dem Thema zu bekommen und anschließend jetzt auch damit zu promovieren. Von Anmeldung der Arbeit bis zur Fertigstellung hatte ich stets beste Unterstützung (professionell sowie auch persönlich). Egal ob per E-Mail, telefonisch oder auch in Person, konnte ich immer auf ihre Expertise zurückgreifen.

Des Weiteren möchte Dr. Sebastian Roth danken, welcher auch in der Freizeit mit mir zusammensaß und mir bei Unklarheiten immer weitergeholfen hat und stets bei Problemen erreichbar war.

Auch möchte ich mich bei Frau Dr. Frédérique Chammartin bedanken, welche als Datenwissenschaftlerin („*Data Scientist*“) die Auswertung der Daten im Rahmen der MET-REPAIR Hauptstudie übernommen hat.

Selbstverständlich danke ich auch meiner Frau Lisa Nienhaus, welche nicht nur in den 6 Jahren Studium über tausende Kilometer entfernt stets an meiner Seite war, aber auch jetzt immer Verständnis hatte und mich unterstützt hat.

Als letztens möchte ich den Menschen danken, welche mir das ganze überhaupt ermöglicht haben: meine Eltern, Petra und Martin Nienhaus. Ohne deren Zuspruch, Unterstützung und Zuneigung ich nie die Möglichkeit gehabt hätte zu studieren und 6 Jahre Studium im Ausland zu überstehen. **DANKE!**